

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**ЧЕРЕПАНОВА НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ  
ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ  
АРТЕРИИ НЕВЫСОКОГО РИСКА**

3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор  
**Дупляков Дмитрий Викторович**

Самара, 2023г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Эпидемиология ТЭЛА.....	14
1.2. Классификация и стратификация риска ТЭЛА.....	15
1.3. Шкалы оценки риска при ТЭЛА.....	17
1.4. Предикторы неблагоприятного исхода у нормотензивных пациентов с ТЭЛА.....	20
1.5. Место тромболитической терапии в клинических рекомендациях.....	25
1.6. Подходы к лечению нормотензивных пациентов с ТЭЛА.....	26
1.7. Эффективность и безопасность тромболитической терапии у нормотензивных пациентов с ТЭЛА.....	29
1.8. Собственный метаанализ рандомизированных клинических исследований, оценивающих эффективность и безопасность тромболитической терапии у нормотензивных пациентов с ТЭЛА.....	32
1.9. Заключение.....	38
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1. Дизайн исследования.....	40
2.2. Клиническая характеристика пациентов.....	44
2.2.1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в ретроспективный этап исследования .....	44
2.2.2. Клиническая характеристика пациентов, включенных в проспективный этап исследования.....	48
2.3. Методы исследования.....	53
2.4. Методы статистической обработки полученных результатов.....	57
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	59
3.1. Ретроспективный анализ проведения тромболитической терапии у нормотензивных пациентов с ТЭЛА.....	59
3.1.1. Клинико-инструментальные данные и исходы в ретроспективной	

когорте пациентов.....	59
3.1.2. Факторы, влияющие на принятие решения о выполнении тромболитической терапии у нормотензивных пациентов с ТЭЛА...	64
3.2. Разработка шкалы оценки госпитального риска смерти по данным многоцентрового исследования и ее валидизация.....	65
3.2.1. Разработка прогностической шкалы SIRENA.....	65
3.2.2. Сравнение прогностического значения шкал SIRENA и sPESI.....	68
3.2.3. Валидизация шкалы оценки госпитального риска смерти SIRENA на независимой выборке .....	69
3.2.4. Сравнение прогностического значения шкал SIRENA и sPESI на независимой выборке.....	72
3.2.5. Программа для ЭВМ «Оценка риска госпитальной смерти у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии «Шкала SIRENA».	74
3.2.6. Клинические примеры применения программы для ЭВМ по оценке риска госпитальной смерти у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии «Шкала SIRENA».....	75
3.3. Тромболитическая терапия в лечении нормотензивных пациентов с ТЭЛА по данным проспективного регистра SIRENA.....	78
3.3.1. Клинико-инструментальные особенности пациентов регистра SIRENA, которым выполнялась тромболитическая терапия..	78
3.3.2. Факторы, оказывающие влияние на принятие решения о проведении тромболитической терапии у нормотензивных пациентов с ТЭЛА.....	82
3.3.3. Клинические исходы у нормотензивных пациентов с ТЭЛА в группах с проведением и без проведения тромболитической терапии.....	85
3.4. Прогнозирование исходов у нормотензивных пациентов с ТЭЛА.....	87
3.4.1. Прогнозирование исходов с помощью индекса sPESI.....	87
3.4.2. Прогнозирование исходов с помощью шкалы SIRENA.....	89
3.4.3. Прогнозирование исходов при совместном использовании шкалы	

SIRENA и индекса sPESI.....	91
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ .....	93
ВЫВОДЫ .....	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	102
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	106
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	130

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – это окклюзия тромбоэмболическими массами артериального русла легких. Наряду с тромбозом глубоких вен (ТГВ) она является проявлением единого синдрома венозной тромбоэмболии (ВТЭ). ТЭЛА, несмотря на успехи в диагностике и широкое использование антикоагулянтной терапии, в экономически развитых странах до сих пор занимает лидирующее положение в структуре сердечно-сосудистой смертности [18; 29]. Летальность в российских стационарах по данным регистра SIRENA составляет 9,9% [23]. При этом на фоне своевременной терапии она может снижаться до 3,2% [43], но, потом достигает 18-36% в раннем периоде после выписки [38]. Неблагоприятным поздним осложнением ТЭЛА является развитие хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ). Хотя оно встречается не так часто (1-3,8%), но характеризуется высокой летальностью и серьезными экономическими затратами на лечение [101]. Таким образом, основными целями лечения ТЭЛА являются спасение жизни пациентов, предотвращение рецидива ТЭЛА и развития поздних осложнений.

В течение последних пятидесяти лет для быстрого восстановления легочного кровотока применяется системная тромболитическая терапия (ТЛТ). На данный момент ТЛТ рекомендуется только пациентам с ТЭЛА высокого риска, вследствие того, что смертность в стационаре у этой категории пациентов достигает 44%, в то же время при немассивной ТЭЛА (гемодинамически стабильные пациенты) и своевременно начатой антикоагулянтной терапии она составляет 2,7% [43]. Поэтому целесообразность проведения ТЛТ у пациентов со стабильной гемодинамикой при поступлении до сих пор является предметом активного изучения и обсуждения. В сравнении с монотерапией антикоагулянтами, проведение тромболизиса сопряжено с неадекватным

соотношением риска и пользы, что требует четкого определения показаний для проведения ТЛТ у гемодинамически стабильных пациентов [77].

### **Степень разработанности темы исследования**

Согласно международным рекомендациям, проведение системной ТЛТ однозначно рекомендовано пациентам с ТЭЛА высокого риска (шок/гипотензия) [2; 45; 86]. Кандидатами для реперфузионной терапии также могут рассматриваться пациенты с ТЭЛА промежуточно-высокого риска, так как дисфункция правого желудочка (ПЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) [78; 143] и компьютерной томографии (КТ) [49; 63], а также повышение биомаркеров (тропонин/мозговой натрийуретический пептид (МНУП) [106; 133] связаны с повышением госпитальной летальности [81].

Вместе с тем, пациенты с ТЭЛА промежуточно-высокого риска – это достаточно гетерогенная категория пациентов, и среди них нужен тщательный отбор кандидатов для ТЛТ [129]. У данной категории пациентов для более достоверной стратификации риска следует оценивать дополнительные параметры, ассоциированные с высоким риском летального исхода и необходимостью эскалации терапии.

Общепринято оценивать риск 30-дневной смертности у пациентов с эмболией легочной артерии по индексу PESI и его упрощённому варианту sPESI [200]. Однако он учитывает не все факторы неблагоприятного прогноза ТЭЛА, например, такие как синкопальное состояние [72; 173; 197]. Необходим дальнейший поиск параметров, позволяющих принимать решение о необходимости проведения ТЛТ у исходно гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА, так как в определенных обстоятельствах начало агрессивной терапии является неотложным, а риск кровотечения - приемлемым.

## **Цель исследования**

Определить предикторы эффективности и безопасности проведения тромболитической терапии у нормотензивных пациентов с ТЭЛА.

## **Задачи исследования**

1. Изучить клинико-инструментальные характеристики нормотензивных пациентов с ТЭЛА, оказывающие влияние на выбор тактики лечения.
2. Установить предикторы госпитальной летальности у пациентов с ТЭЛА в проспективном многоцентровом исследовании.
3. Разработать и валидизировать на независимой выборке шкалу оценки госпитального риска смерти пациентов с ТЭЛА.
4. Оценить возможность использования шкалы SIRENA в модели принятия решения о проведении ТЛТ у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА.

## **Научная новизна**

Впервые выполнен метаанализ исследований, сравнивавших эффективность ТЛТ у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА с монотерапией нефракционированным гепарином (НФГ).

В работе впервые проведен сравнительный анализ клинико-инструментальных параметров гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА, которым была проведена ТЛТ и пациентов, получавших стандартную антикоагулянтную терапию. Впервые установлены факторы, влияющие на принятие решения практикующим врачом о проведении тромболитизиса у нормотензивных пациентов с ТЭЛА.

Выявлены факторы госпитальной летальности у пациентов с ТЭЛА: фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) < 40%, иммобилизация в предыдущие 12 месяцев, клиренс креатинина < 50 мл\мин, синкопальное состояние в дебюте

ТЭЛА, цианоз при поступлении. На основании полученных результатов разработана оригинальная прогностическая шкала SIRENA для оценки риска смерти в течение госпитализации у пациентов с ТЭЛА.

Впервые разработанная шкала SIRENA валидизирована на независимой выборке. Продемонстрирована ее хорошая предсказательная способность в определении риска неблагоприятных исходов у пациентов с ТЭЛА (чувствительность 70,5% и специфичность 60,8%).

Впервые показано, что совместное использование индекса sPESI и шкалы SIRENA позволяет более надежно выявлять пациентов с ТЭЛА высокого риска смерти в стационаре.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Разработанная шкала SIRENA позволяет своевременно выявлять пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода. Это позволяет индивидуально подойти к ведению пациентов.

Шкала SIRENA может быть рекомендована для применения в повседневной работе врачей-кардиологов и реаниматологов стационаров лечебно-профилактических учреждений здравоохранения с целью осуществления своевременной стратификации риска для выбора оптимальной стратегии лечения. Вместе с тем, несмотря на улучшение стратификации риска, использование прогностических шкал SIRENA и sPESI не оправдано в качестве критерия обоснования проведения ТЛТ среди гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА.

Результаты нашего исследования и практические рекомендации могут быть применены в обучении студентов медицинских высших учебных заведений, подготовке врачей-кардиологов, реаниматологов, терапевтов.

## Методология и методы диссертационного исследования

Методология диссертационного исследования основана на анализе данных литературы по лечению пациентов с ТЭЛА, изучении степени разработанности и актуальности темы. План выполнения всех этапов диссертационной работы был разработан в соответствии с поставленной целью и задачами. Для этого были выбраны объекты исследования, использован комплекс современных клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования, проведен метаанализ (программа RevMan 5.4) рандомизированных клинических исследований (РКИ) по оценке эффективности и безопасности ТЛТ у нормотензивных пациентов с ТЭЛА. Объектом нашего исследования стали пациенты с острой ТЭЛА. Математическая обработка данных проводилась с помощью статистической программы SPSS Statistics 21.1 (лицензия № 20130626-3).

### Положения, выносимые на защиту

1. Независимыми клиническими факторами, значимо влияющими на принятие врачом решения в пользу выполнения ТЛТ у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА, являются: возраст моложе 60 лет, наличие варикозного расширения вен нижних конечностей, цианоз кожных покровов, синкоп в дебюте ТЭЛА.
2. Независимыми предикторами госпитального летального исхода у пациентов с ТЭЛА являются: фракция выброса ЛЖ  $< 40\%$ , иммобилизация в предыдущие 12 месяцев, клиренс креатинина  $< 50$  мл/мин, синкопальное состояние в дебюте ТЭЛА, цианоз при поступлении.
3. Шкала SIRENA обладает хорошей предсказательной способностью в отношении смертельных исходов у пациентов с ТЭЛА за время госпитализации (чувствительность 78,5% и специфичность 62,7%). Сочетанное использование индекса sPESI и шкалы SIRENA повышает

возможность предсказания летальных исходов в стационаре, однако не позволяет рекомендовать проведение ТЛТ у пациентов этой группы. Тщательный отбор нормотензивных пациентов с ТЭЛА для проведения ТЛТ со строгим учетом противопоказаний позволяет избежать фатальных кровотечений.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность полученных выводов и научных результатов определяется включением в анализ значительного количества пациентов. В исследование было включено 943 пациента, из них в ретроспективную часть - 334, а в проспективную - 609. В работе использовались современные, высокоспецифичные и чувствительные диагностические методы, а также была проведена статистическая обработка данных с применением принципов научно-обоснованной медицинской практики. Основные математические вычисления статистических показателей и корреляций осуществлялись с помощью программы SPSS 21.1 (лицензия № 20130626-3).

По итогам проведенной проверки первичной документации комиссия пришла к заключению, что на всех этапах проведения диссертационного исследования автор принимал непосредственное участие.

### **Апробация результатов диссертации**

Основные материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на мероприятиях: всероссийская научно-практическая конференция «Аспирантские чтения» (Самара, 2020), международный конгресс International Society on Thrombosis and Haemostasis (Лондон, 2022), международный конгресс 27-th Asian Pacific Society of Cardiology Congress (Сингапур, 2023), Всероссийская конференция с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2019, 2020, 2021), Российский национальный конгресс кардиологов с международным участием

(Казань, 2020; Казань, 2022; Москва, 2023), XV Всероссийский форум «Вопросы неотложной кардиологии» (Москва, 2022), антитромботический форуме FACT (Москва, 2021), 5-м клиничко-лабораторный форум специалистов лабораторной медицины (Санкт-Петербург, 2023).

Апробация работы состоялась 23.05.2023г. на совместном заседании профессорско-преподавательского состава кафедр кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования, кафедры внутренних болезней и кафедры пропедевтической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования (ФГБОУ ВО) «Самарский государственный медицинский университет (СамГМУ)» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Внедрение результатов исследования**

Разработанная в диссертации шкала SIRENA внедрена в практическую деятельность государственного бюджетного учреждения здравоохранения (ГБУЗ) «Самарский областной клинический кардиологический диспансер (СОККД) имени В. П. Полякова», ГБУЗ «Самарская областная клиническая больницы имени В. Д. Середавина».

Результаты диссертационного исследования применяются в учебном процессе на кафедре пропедевтической терапии с курсом кардиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Личный вклад автора**

Автором осуществлен анализ современной отечественной и зарубежной литературы в рамках изучаемой проблемы, определена цель и задачи научного исследования. Для оценки эффективности и безопасности ТЛТ у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА проведен метаанализ РКИ, разработан план исследования. Автор принимал участие во всех этапах исследования: клиническом обследовании и лечении больных с острой ТЭЛА, а

так же в проведении многоцентрового исследования и прогнозировании неблагоприятного течения заболевания. Автором проанализированы полученные результаты, проведена статистическая обработка данных, сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации.

### **Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета**

Диссертационная работа соответствует инициативному плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, комплексной теме кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Номер государственного учета НИОКТР: АААА-А20-120060890050-7. Диссертационное исследование соответствует паспорту и шифру научной специальности: направление подготовки: 31.06.01 – Клиническая медицина, специальность: 3.1.20. Кардиология.

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций, а также входящих в международную базу цитирования Scopus.

Получено свидетельство №2023662643 от 06.06.2023г. о государственной регистрации программы для электронно-вычислительной машины (ЭВМ) «Программа ЭВМ по оценке риска госпитальной смерти у пациентов с тромбоемболией легочной артерии «Шкала SIRENA».

## **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, главы собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 102 страницах, 2-х страницах списка сокращений и условных обозначений и 24 страницах списка использованной литературы. Общий объем рукописи 138 страниц. Диссертация иллюстрирована 28 рисунками, 20 таблицами и 2-мя клиническими примерами. В списке литературы содержится 31 отечественный и 169 иностранных источников. Всего – 200 источников литературы.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиология ТЭЛА

Распространенность ВТЭ осложнений варьирует от 100 до 200 случаев на 100 тысяч населения [92; 148]. В течение последних двух десятилетий регистрируется неуклонный рост заболеваемости ТЭЛА. По данным Европейских регистров частота ТЭЛА выросла с 45 до 83 на 100 тыс. населения [38; 93; 144]. В США госпитализация данной категории пациентов увеличилась с 23 тысяч до 65 тысяч на 100 тысяч населения. В России ежегодная распространенность ТЭЛА составляет 35-40 случаев на 100 тысяч населения [21].

Смертность от ТЭЛА зависит от состояния гемодинамики. По данным регистра RIETE [84] у пациентов с нестабильной гемодинамикой 30-дневная смертность от всех причин составляла 14%, в то время как у пациентов со стабильной гемодинамикой - 5,4% ( $p < 0,001$ ). Доля пациентов с нестабильной гемодинамикой невелика. Из 34 380 наблюдаемых в регистре пациентов на нее приходилось 3,5% (1207 пациентов). Однако у 10% нормотензивных пациентов с ТЭЛА и признаками дисфункции ПЖ в период госпитализации может иметь место рецидив ТЭЛА, при этом смертность приближается к 50% [75].

По данным R. White рецидивы в течение 6 месяцев после первого эпизода ТЭЛА случаются у 7% пациентов [199]. В более позднем исследовании PREFER повторная госпитализация в течение 12 месяцев из-за рецидива ТЭЛА составила 18,6%, а в группе пациентов с онкологическими заболеваниями - 32,4% [149].

Еще одним неблагоприятным исходом ТЭЛА является развитие ХТЭЛГ. «...ХТЭЛГ – редкая тяжелая форма легочной гипертензии вследствие тромботической/эмболической обструкции легочных артерий, которая обычно является поздним осложнением острой ТЭЛА» [3]. В течение первых 6 месяцев после острого эпизода ТЭЛА исследовательской группой Pengo V. и соавторов было зарегистрировано развитие ХТЭЛГ у 1% пациентов, в течение первого года

у 3,1% пациентов, в течение 2 лет наблюдения у 3,8% [101]. В другом исследовании (Vecattini C. et al.), в течение 3 лет наблюдения после эпизода ТЭЛА диагноз ХТЭЛГ устанавливался в 1% случаев [99]. В метаанализе 12 исследований частота развития ХТЭЛГ составила ~3% [100]. Gall Н. и соавторы на основе анализа публикаций и баз данных продемонстрировали недостаточную выявляемость ХТЭЛГ в США и Европе, и спрогнозировали дальнейший рост диагностики ХТЭЛГ в следующем десятилетии [42]. При отсутствии лечения прогноз ХТЭЛГ неблагоприятный. При уровне среднего давления в легочной артерии более 50 мм рт. ст. десятилетняя выживаемость пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ составила 5% [6]. В нашей стране при своевременном применении специфической терапии у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ 5-летняя выживаемость составляет 93% [12].

## 1.2. Классификация и стратификация риска ТЭЛА

Изначально классификация ТЭЛА была основана на степени поражения легочного сосудистого русла и делилась на [22, 64]:

- массивную: поражение легочного ствола и/или главных легочных артерий (степень окклюзии более 50%);
- субмассивную: поражение долевых легочных, либо многих сегментарных артерий (окклюзия от 30 до 50%);
- ТЭЛА мелких ветвей легочных артерий (окклюзия менее 30%).

Массивность ТЭЛА традиционно определялась с помощью индекса Миллера [61], основанного на ангиографической оценке объема тромбоэмболической окклюзии легочного русла. При этом пораженной сегментарной артерии присваивался индекс, равный единице. Но это определение имело ограничения. Не всегда массивная ТЭЛА сопровождается шоком/гипотонией, тогда как выраженные нарушения гемодинамики могут быть и при субмассивной ТЭЛА.

Исходы острой ТЭЛА существенно различаются в зависимости от характеристик гемодинамического статуса пациента [111; 164]. В международном регистре ICOPER 90-дневная смертность у пациентов с ТЭЛА с систолическим артериальным давлением <90 мм рт. ст. (108 пациентов) была 52,4% (95% доверительный интервал (ДИ): 43,3%-62,1%) против 14,7% (95% ДИ: 13,3%-16,2%) у остальной части когорты [91].

Стратификация острой ТЭЛА на основе риска развития летального исхода казалась привлекательной, но этот подход осложнялся наличием сопутствующих заболеваний. Немассивная острая ТЭЛА может быть связана с высоким риском осложнений у пациента с сопутствующими заболеваниями, такими как обструктивное заболевание легких или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [70]. На основании этих данных Torbicki A. с соавторами рекомендовали использовать понятие ТЭЛА-ассоциированного риска смерти [82].

Данные соображения привели к отказу от определения «массивности» ТЭЛА исключительно по количественной оценке степени поражения сосудистого русла легких. Именно поэтому в основу классификации Европейского общества кардиологов (ЕОК) был положен 30-дневный риск смерти от ТЭЛА в зависимости от нарушений гемодинамики и наличия признаков дисфункции ПЖ (таблица 1) [86]. Выделяют высокий, промежуточный (промежуточно-высокий и промежуточно-низкий) и низкий риск смерти.

Дополнительно для оценки риска летального исхода используется индекс PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) или его упрощенный вариант – sPESI [70; 166].

**Таблица 1.** Классификация тяжести ТЭЛА и риска ранней (госпитальной или 30-дневной) смерти (адаптировано из [86])

Риск ранней смерти		Показатели риска			
		Шок или гипотония	Клинические признаки тяжести ЛЭ и/или сопутствующей патологии: класс III-IV по PESI или sPESI $\geq 1$	Признаки дисфункции ПЖ при ТЭхоКГ и/или КТ-АПГ	Повышенный уровень сердечного тропонина
Высокий		+	(+)	+	(+)
Промежуточный	Промежуточно-высокий	-	+	+	+
	Промежуточно-низкий	-	+	Один (или ни одного) положительный	
Низкий		-	-	-	-

**Сокращения.** КТ-АПГ – компьютерная томография-ангиография, ЛЭ – легочная эмболия, ПЖ – правый желудочек, sPESI – упрощенный индекс тяжести легочной эмболии, ТЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография, PESI – индекс тяжести легочной эмболии

Таким образом, выживаемость при ТЭЛА в первую очередь определяется резервами сердечно-сосудистой системы и ее способностью компенсировать возникающие гемодинамические расстройства, что не всегда коррелирует с объемом поражения [8]. В связи с этим необходимо понимать предикторы ухудшения гемодинамики, не дожидаясь развития у пациента обструктивного шока.

### 1.3. Шкалы оценки риска при ТЭЛА

К промежуточно-высокому риску ранней смерти по классификации ЕОК (2019г.) относятся пациенты с ТЭЛА и дисфункцией ПЖ и повышенными сердечными биомаркерами. Пациентам данной группы риска необходимо постоянное мониторирование гемодинамики для своевременного выявления

декомпенсации. Дополнительно для оценки риска летального исхода у нормотензивных пациентов с ТЭЛА используются различные шкалы.

Основным инструментом стратификации риска, оценивающим коморбидные состояния и клинические параметры, которые влияют на 30-дневный прогноз, является индекс PESI [87]. Прогнозирование риска основано на 11 простых характеристиках пациента, которые независимо связаны со смертностью и позволяют стратифицировать пациентов с ТЭЛА на пять классов тяжести [70]. Индекс PESI прошел внешнюю валидацию для определения смертности и исходов у пациентов с ТЭЛА [145]. Пациенты с хронической почечной недостаточностью были исключены при составлении индекса PESI [70]. Так же существует упрощенный вариант индекса PESI – индекс sPESI, который включает 6 факторов, что облегчает его применение при сохранении возможности стратификации риска [166].

Главная ценность индексов PESI и sPESI в том, что они позволяют точно идентифицировать пациентов с низким риском летального исхода, для которых возможны ранняя выписка из стационара и амбулаторное лечение [127].

Для стратификации риска нормотензивных пациентов с ТЭЛА также был предложен ряд шкал, сравнение которых приведено в приложении 1. Некоторые из них могут быть использованы для определения пациентов низкого риска, которым возможно проведение амбулаторного лечения. Однако они не позволяют надежно идентифицировать пациентов с высоким риском ухудшения гемодинамики. Это шкалы, предложенные Uresandi F. и соавторами [32], Agterof M. J. и соавторами [135], критерии Nestia [126], шкала GRACE [53].

Шкала GRACE исходно использовалась для оценки риска неблагоприятных исходов при остром коронарном синдроме. Впервые Paiva L.V. и соавторы показали эффективность шкалы GRACE в оценке риска смерти у пациентов с ТЭЛА. Исследователи отметили, что у пациентов с количеством баллов по шкале GRACE  $\leq 113$  не было неблагоприятных исходов за период госпитализации [53]. В работе Мулловой И. С. и соавторов показаны сопоставимые результаты:

количество баллов по шкале GRACE у умерших пациентов было  $\geq 118$  баллов [131].

Существуют четыре шкалы, позволяющих идентифицировать нормотензивных пациентов с ТЭЛА и высоким риском неблагоприятных исходов. Это шоковый индекс [185], шкала FAST [37], шкала BOVA [96] и шкала ROCky [15].

Шоковый индекс является простым инструментом в предсказании неблагоприятных исходов у постели больного. Однако показано, что он уступает индексу sPESI в оценке прогноза пациентов с ТЭЛА [185].

Преимуществом шкалы FAST является независимость от продолжительности симптомов до постановки диагноза, но в состав шкалы входит лабораторный биомаркер, не доступный в рутинной практике - сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК) [178].

Шкала BOVA также полезна для прогнозирования 30-дневной смертности и включает в себя ряд признаков повышенного риска острой ТЭЛА, включая наличие дисфункции ПЖ. Оценка BOVA была подтверждена в качестве инструмента краткосрочного предиктора смертности у нормотензивных пациентов с острой ТЭЛА [96].

Шкала ROCky показала высокую эффективность в прогнозировании развития обструктивного шока, рецидива ТЭЛА, летального исхода у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА. Кочмарева Е.А. и соавторы предлагают использовать данную шкалу как дополнительной инструмент определения показаний для реперфузионной терапии. При наличии ЭхоКГ-признаков дисфункции ПЖ и  $\geq 2,5$  баллов по шкале ROCky предлагается рассматривать проведение ТЛТ [15].

Вместе с тем, основным ограничением приведенных выше шкал является учет уровня систолического артериального давления (АД) 90-100 мм рт. ст., что не позволяет провести четкую дифференциацию между ТЭЛА высокого и промежуточно-высокого риска.

Таким образом, в настоящее время не существует прогностической шкалы, которая могла бы стать надежным критерием для выбора метода лечения у нормотензивных пациентов с ТЭЛА [161]. Потребность в дальнейшем изучении предикторов неблагоприятного исхода ТЭЛА, обусловлена результатами ряда исследований, ставящих под сомнение эффективность существующего алгоритма идентификации пациентов промежуточно-высокого риска с высоким риском ухудшения гемодинамики [122]. Чрезвычайно актуальной задачей является создание эффективной и удобной в применении модели прогнозирования краткосрочных осложнений ТЭЛА, особенно невысокого риска [24].

#### **1.4. Предикторы неблагоприятного исхода у нормотензивных пациентов с ТЭЛА**

Условно предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с ТЭЛА можно разделить на 4 группы: клинические показатели, анамнестические данные, лабораторные и инструментальные показатели.

К клиническим показателям неблагоприятного исхода ТЭЛА относятся: частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень АД, частота дыхательных движений (ЧДД), сатурация артериальной крови ниже 90%, синкопе и так далее [165]. В развитии обструктивного шока подтверждена значимость снижения систолического АД менее 90 мм рт. ст. [16], однако это же пациенты высокого риска смерти с показаниями к ТЛТ. Рядом авторов отмечается высокая прогностическая значимость синусовой тахикардии со значением ЧСС в диапазоне 100-110 ударов в минуту. Данный показатель входит в ряд шкал для прогнозирования неблагоприятного исхода ТЭЛА, такие как BOVA [196], PESI [70], FAST [37] и другие.

Синкопальное состояние у пациентов с ТЭЛА и дисфункцией ПЖ может выступать независимым предиктором необходимости эскалации терапии [103]. По данным метаанализа Varco S. и соавторов [71], обморок в дебюте острой ТЭЛА был связан с развитием нестабильной гемодинамики (отношение шансов (ОШ) 3,50 [95% ДИ 2,67–4,58]) и дисфункции ПЖ (ОШ 2.10 [95% ДИ 1.60–2.77]), а

также повышенным риском 30-дневной смерти, связанной с ТЭЛА (ОШ 2.00 [95% ДИ 1.11–3.60]).

С неблагоприятным исходом ТЭЛА связаны такие анамнестические факторы как пожилой возраст [11; 150], наличие ХСН [144], хронической обструктивной болезни легких [179], активное онкологическое заболевание [28] и ряд других коморбидных состояний.

### **Лабораторные биомаркеры неблагоприятного исхода ТЭЛА**

Дисфункция ПЖ сопровождается повреждением миокарда, о котором свидетельствует повышение уровня сердечного тропонина, что в свою очередь ассоциировано с увеличением риска краткосрочной смерти [50; 105]. Это является ключевым элементом для выявления нормотензивных пациентов с более высоким риском краткосрочных неблагоприятных исходов [58]. Определение уровня тропонина рекомендовано экспертами ЕОК (2019г.) для стратификации риска смерти у пациентов с ТЭЛА. Этот биомаркер включен в состав ряда предикторных шкал (GRACE [53], BOVA [96]). Применение высокочувствительных тропонинов (вч-тропонинов) по сравнению тропонинами обычной чувствительности повышает чувствительность данного теста с 66% до 92 %, что позволяет с большей точностью идентифицировать пациентов низкого риска [144]. Однако, существуют сложности при сопоставлении результатов, так как пороговые значения уровня вч-тропонинов в разных исследованиях отличаются. Ebner M. и соавторы [95] предлагают использовать пороговое значение вч-тропонинов равное 16 нг/мл, что позволяет прогнозировать неблагоприятные исходы в стационаре (ОР 6,5 [95% ДИ 1,9-22,4]), а также смертность от всех причин (ОР 3,7 [95% ДИ 1,0-13,3]). Kaeberich A. и соавторы [40] предлагают cut-off вч-тропонина I в 14 нг/мл, а для пациентов старше 75 лет – 45 нг/мл.

сБСЖК является полезным биомаркером для стратификации риска у пациентов с ТЭЛА. Пациенты с 30-дневным неблагоприятным исходом имеют

более высокие уровни сБСЖК. Данный маркер имеет достаточно высокие показатели чувствительности (98%) и специфичности (77%) [141]. По данным метаанализа Вајај А. и соавторов сБСЖК, по сравнению с МНУП и тропонинами, показал более высокую прогностическую ценность, специфичность, положительную и отрицательную предсказательную значимость в отношении риска смерти от ТЭЛА [138]. Это открывает перспективы его использования в качестве критерия выбора более агрессивной тактики лечения [136]. Оценка сБСЖК входит в число обязательных параметров шкал FAST [37] и ROCky [15].

У пациентов с исходно нормальным гемодинамическим статусом МНУП является ценным биомаркером для диагностики дисфункции ПЖ при острой ТЭЛА и последующим прогнозированием смертности [139]. Современный алгоритм стратификации риска смерти при ТЭЛА предполагает определение МНУП или конечного прогормона МНУП, также он входит в состав некоторых прогностических шкал [135]. Пороговые уровни МНУП, ассоциированные с повышенным риском летального исхода, по данным разных авторов варьируют от 20 до 100 пг/мл, конечного прогормона МНУП – от 300 до 1000 пг/мл [132; 180]. Такой большой разброс пороговых концентраций не позволяет рекомендовать его в качестве надежного предиктора неблагоприятного исхода и требует оценки совместно с другими маркерами.

Традиционно в алгоритме диагностики заболевания у пациентов с ТЭЛА используется D-димер как маркер тромбообразования, который коррелирует с тяжестью ТЭЛА [65]. В ряде исследований показана высокая корреляция между уровнем D-димера и объемом поражения сосудов малого круга кровообращения [66; 156].

Одним из механизмов эндотелиальной дисфункции при ТЭЛА является системное воспаление. Отношения количества нейтрофилов и лимфоцитов [140] является предиктором неблагоприятного исхода ТЭЛА. Определение количества лейкоцитов включено в ряд прогностических моделей [142; 160] и по данным Jo J. Y. и соавторов увеличивает прогностическую значимость шкалы при их добавлении к индексу PESI [115].

Гемодинамические изменения, вызванные острой ТЭЛА, могут повлиять на функцию многих органов, включая почки [157]. Хроническая болезнь почек является хорошо известным прогностическим фактором, указывающим на повышенную смертность при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе и острой ТЭЛА. Нарушение функции почек увеличивает 2-летнюю смертность у пациентов с ТЭЛА невысокого риска [55]. Kostrubiec M. В. и соавторы показали, что скорость клубочковой фильтрации  $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> независимо предсказывает более высокую 30- и 180-дневную смертность, а также развитие кровотечений.

В качестве возможных предикторов краткосрочных летальных исходов ТЭЛА рассматриваются цистатин С и нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин [123].

Однако пороговые концентрации лабораторных маркеров для предсказания неблагоприятного течения ТЭЛА пока не определены. Более целесообразным для определения прогноза представляется сочетание биомаркеров с инструментальными и клиническими маркерами.

### **Инструментальные предикторы неблагоприятного исхода ТЭЛА**

Развитие дисфункции ПЖ является критическим фактором, определяющим исход ТЭЛА [159]. Если исходно у пациента отсутствует хроническая легочная гипертензия, то ПЖ достаточно сложно справиться с внезапным увеличением постнагрузки, вызванным закупоркой легочной сосудистой сети во время острой ТЭЛА [82]. При превышении адаптивного потенциала ПЖ происходит увеличение объема ПЖ и напряжение его стенок [62; 198]. Следовательно, нарушается коронарная перфузия миокарда ПЖ, что приводит к ишемии, которая еще больше усугубляет дисфункцию ПЖ и, в конечном счете, приводит к сердечной недостаточности. Развитие дисфункции ПЖ является независимой переменной, увеличивающей риск смерти при ТЭЛА примерно в два раза [78; 79].

Выделяют следующие признаки дисфункции ПЖ: увеличение размера ПЖ, уплощение межжелудочковой перегородки, соотношение базальных диаметров ПЖ/ЛЖ  $\geq 1,0$ , растяжение нижней полой вены и уменьшение ее компрессии на вдохе, наличие признаков McConnell и «60/60», наличие подвижного тромба в правых отделах сердца, систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана (TAPSE)  $< 16$  мм, пиковая скорость кольца трикуспидального клапана в систолу  $< 9,5$  см/сек [73; 80]. Кроме этого, обсуждают значимость увеличения правого предсердия [109], гипокинезии ПЖ [112], емкости легочной артерии, которая рассчитывается как ударный объем левого желудочка/(систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) - диастолическое давление в легочной артерии) и легочное сосудистое сопротивление [145], так как они также ассоциированы с 30-дневной смертностью, связанной с ТЭЛА.

Значение индекса отношения конечно-диастолического размера ПЖ к конечно-диастолическому размеру ЛЖ (измеренных с помощью ЭхоКГ или мультиспиральной КТ), имеет меньшую вариабельность по сравнению с изолированным измерением размера ПЖ [133; 138; 139; 140].

Показатель TAPSE преимущественно отражает продольную функцию ПЖ и показывает хорошую корреляцию с параметрами, оценивающими глобальную систолическую функцию ПЖ [193]. Это объективный показатель дисфункции ПЖ и предиктор неблагоприятного прогноза при ТЭЛА [67]. Для увеличения прогностической значимости TAPSE предложены новые ЭхоКГ-маркеры стратификации риска: отношение градиента трикуспидальной регургитации к TAPSE [177], соотношение TAPSE/СДЛА. Значение отношения градиента трикуспидальной регургитации к TAPSE  $>4,5$  связано в 21,1% с ТЭЛА-ассоциированным риском смерти или спасительным тромболизом [194]. Соотношение TAPSE/СДЛА  $<0,33-0,36$  мм/мм рт. ст. идентифицирует нормотензивных пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода [102; 151].

Marginean A. и соавторы для прогнозирования неблагоприятных исходов ТЭЛА предлагают использовать соотношение диаметров выходного тракта ПЖ и аорты по КТ, предполагая, что данный показатель лучше прогнозирует неблагоприятные исходы, чем соотношение ПЖ/ЛЖ [130].

Индекс обструкции легочных артерий, диаметр легочной артерии и деформация ПЖ, полученные в ходе проведения мультиспиральной КТ у пациентов с ТЭЛА, могут предсказать развитие отдаленных осложнений, таких как легочная гипертензия и дисфункция правых отделов сердца на момент первоначальной постановки диагноза ТЭЛА [147].

На наш взгляд, для принятия решения о проведении ТЛТ у нормотензивных пациентов с ТЭЛА, целесообразно использовать сочетание биомаркеров с инструментальными и клиническими параметрами, не дожидаясь развития гипотонии и шока.

### **1.5. Место тромболитической терапии в клинических рекомендациях**

Пациентам с шоком или гипотензией безусловно показана ТЛТ, так как у этой категории пациентов преимущества реперфузионной терапии явно перевешивают риски развития кровотечений [118; 169]. Это группа высокого риска смерти, согласно рекомендациям ЕОК (2019г.), и уровень доказанности применения ТЛТ - IA [86].

В отличие от пациентов в критическом состоянии, нормотензивные пациенты (невысокого риска по рекомендациям ЕОК) с ТЭЛА – достаточно разнородная группа [172]. По сравнению с монотерапией антикоагулянтами, введение тромболитических препаратов, приводит к более быстрому лизису тромботических масс, обеспечивая снижение давления в легочной артерии, улучшая функцию ПЖ и легочную гемодинамику. Эти доказательства преимущества использования ТЛТ в предотвращении смерти/рецидивов ТЭЛА среди пациентов невысокого риска не так значительны, как у пациентов с

высоким риском смерти, и перекрываются риском возникновения крупных кровотечений [41; 51; 94; 128; 167; 191], включая внутричерепное [68].

Международные рекомендации ЕОК-2019 [86] и Евразийские-2021 [2] придерживаются позиции о проведении «спасительной» ТЛТ для пациентов с промежуточным и низким риском с ухудшением гемодинамики на антикоагулянтной терапии.

Очевидно, что ТЛТ не используется клиницистами рутинно [107]. Однако есть группа пациентов со значительным риском ухудшения гемодинамики, требующих более быстрого восстановления проходимости легочных артерий путем реперфузионной терапии. Согласно рекомендациям Американского колледжа торакальных врачей 2021г. [45] пациентам с ТЭЛА и приемлемым риском развития кровотечения, рекомендовано применение системной ТЛТ в случае ухудшения гемодинамики после начала терапии антикоагулянтами с целью предотвращения развития шока или гипотензии (слабая рекомендация, доказательства с низкой степенью достоверности). Признаками клинического ухудшения будут являться снижение систолического АД, увеличение ЧСС, ухудшение газообмена, появление признаков недостаточной перфузии, ухудшение функции ПЖ или повышение сердечных биомаркеров.

Проведение ТЛТ с целью предотвращения обструктивного шока, на наш взгляд, оправдано у категории пациентов с приемлемым риском кровотечения и признаками начинающегося ухудшения гемодинамики.

## **1.6. Подходы к лечению нормотензивных пациентов с ТЭЛА**

Генеральная стратегия лечения ТЭЛА основана на срочном восстановлении проходимости легочных сосудов [25; 86]. Этого можно достичь консервативными (медикаментозными) или хирургическими (эмболэктомия из легочных артерий, катетерная эмболэктомия) методами. Хирургическое лечение ТЭЛА проводится в случае неэффективности ТЛТ или в составе «гибридных» методик [20; 30; 39; 86].

Стартовая антикоагуляция выбирается с учетом клинической вероятности ТЭЛА и показателей гемодинамики. У пациентов с высокой или промежуточной клинической вероятностью ТЭЛА антикоагулянтная терапия должна быть начата уже при подозрении на данный диагноз, параллельно с проведением диагностических тестов. Парентеральную антикоагуляцию можно проводить с помощью подкожного низко-молекулярного гепарина (НМГ) с учетом массы тела, или фондапаринукса, или внутривенного НФГ под контролем активированного частичного тромбопластинового времени. Одновременно назначается антагонист витамина К варфарин, с подбором дозы до достижения целевого показателя МНО (2,0-3,0) [110]. У гемодинамически стабильных пациентов, которым не требуется ТЛТ, хирургическое или интервенционное лечение, антикоагулянтная терапия может быть начата перорально, с использованием одного из пероральных антикоагулянтов (ПОАК), прямых ингибиторов фактора Ха: апиксабана или ривароксабана. Клинические испытания III фазы продемонстрировали эффективность и большую безопасность стратегии монотерапии ПОАК с использованием более высоких доз апиксабана в первые 7 дней ТЭЛА или ривароксабана в течение первых 3 недель. Группа сравнения получала традиционную схему приема НМГ в течение не менее 5 дней с последующей титрацией дозы варфарина [124; 125]. Независимо от того, используется ли парентеральный гепарин в течение первых нескольких часов или дней после острой ТЭЛА, согласно рекомендациям ЕОК 2019г. ПОАК предпочтительнее антагониста витамина К [1; 86]. Эта рекомендация класса IA основана на данных крупных клинических испытаний, которые привели к одобрению трех прямых ингибиторов фактора свертывания крови Ха (апиксабан, ривароксабан) и одного ингибитора тромбина (дабигатран) для лечения ВТЭ, а также на реальном опыте применения этих препаратов. Следует отметить, что ПОАК не следует назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, во время беременности и кормления грудью, а также пациентам с антифосфолипидным синдромом [176]. При ухудшении гемодинамики у пациентов на антикоагулянтной терапии может проводиться ТЛТ.

Основное различие между антикоагулянтами и тромболитиками заключается в механизме восстановления легочного кровотока. Антикоагулянты непосредственно не растворяют тромб, а останавливают дальнейшее тромбообразование, предоставляя уже существующий тромб естественной фибринолитической системе организма [4]. Тромболитики могут растворять тромбы, которые уже образовались внутри кровеносных сосудов [25].

Тромболитические препараты оказывают прямое действие на систему фибринолиза, превращая плазминоген в протеолитический фермент плазмы плазмин, который лизирует фибрин тромбов, индуцируя проходимость сосудов и сохраняя поврежденный орган. Соответствующий фармакологический лизис тромба может сохранить функцию органа, улучшить выживаемость и качество жизни. Терапевтическое «окно», позволяющее проводить эффективную ТЛТ у пациентов с ТЭЛА, составляет до 14 суток от дебюта заболевания [183].

Системный тромболитический лизис для лечения ТЭЛА используется с 1964г. [52; 57; 60; 171]. Было проведено 19 РКИ, показавших преимущества ТЛТ в немедленном снижении тромботической нагрузки, восстановлении гемодинамической стабильности и улучшении выживаемости [170; 196]. Семь РКИ включало только гемодинамически стабильных пациентов [41; 51; 88; 94; 128; 167; 191].

Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) [88] фактически единственное РКИ, включившее более 1000 пациентов промежуточно-высокого риска ТЭЛА (1006 человек). Преимущества ТЛТ теноктеплазой (ОШ 0,44 [95% ДИ 0,23-0,87]) в исследовании PEITHO, были нивелированы значительным ростом числа крупных кровотечений (6,3% в группе ТЛТ против 1,5% в группе без ТЛТ), что определило новую стратегию в рекомендациях ЕОК-2019. После этого реперфузионная терапия при ТЭЛА промежуточного риска стала рассматриваться как «спасительная» ТЛТ у пациентов с ухудшением гемодинамики на антикоагулянтном лечении. Кроме этого, оно также показало, что пациенты с ТЭЛА промежуточно-высокого риска (дисфункция ПЖ по ЭхоКГ и повышение тропонина) - достаточно гетерогенная категория пациентов и даже среди них нужен тщательный отбор кандидатов на эскалацию терапии.

### 1.7. Эффективность и безопасность тромболитической терапии у нормотензивных пациентов с ТЭЛА

Для оценки эффективности использования ТЛТ для снижения смертности, развития рецидивов ТЭЛА и безопасности в плане развития кровотечений, проводились метаанализы.

В 2009г. Tardy В. и соавторами выполнен метаанализ, который обобщил результаты 5 РКИ, включив 464 гемодинамически стабильных пациента с острой ТЭЛА [163]. В данном метаанализе выполнено сравнение применения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (рТАП) с монотерапией НФГ. При сравнении рТАП и гепарина, выявлено отсутствие статистически значимого результата в снижении смертности, в связи с развившейся ТЭЛА (2,75% в группе ТЛТ против 3,96% в группе без ТЛТ,  $p=0,520$ ) или рецидивов развития ТЭЛА (2,13% против 3,34%, ОР 0,70 [95% ДИ 0,28-1,73]). В результате сравнения группы рТАП с гепарином значительного увеличения массивных кровотечений не наблюдалось (4,9% против 4,6%, (ОР0,94 [95% ДИ 0,39-2,27]). У пациентов с ЭхоКГ-признаками дисфункции ПЖ получены аналогичные результаты. Таким образом, введение рТАП не гарантировало снижения смертности вследствие ТЭЛА, а так же не уменьшало частоту рецидивов ТЭЛА по сравнению с пациентами со стабильной гемодинамикой, получающими гепарин.

В 2014г. было выполнено сразу несколько метаанализов - Chen Н. [54], Liu Y. [155], Marti К. [175] и Nakamura S. [98].

Chen Н. и соавторы [54] сравнивали гепарин с различными тромболитиками (урокиназа/ альтеплаза/ тенектеплаза). В метаанализ вошло 15 РКИ ( $n=1247$  пациентов). Установлено, что применение ТЛТ приводило к значительному снижению частоты рецидивов ТЭЛА или смерти (1,94% против 5,87%, ОШ 0,37 [95% ДИ 0,21–0,66], без статистически значимой гетерогенности между исследованиями,  $P=0,49$ ), при недостоверном увеличении количества больших кровотечений (3,57% против 2,67%, ОШ 1,34 [95% ДИ 0,70–2,58]) и

значительным ростом числа небольших кровотечений (12,78% против 3,65%, ОШ 4,12 [95% ДИ 2,37–7,17]). В данный метаанализ были включены, в том числе, исследования с 50% дозой ТЛТ и пациенты с ТЭЛА высокого риска.

Метаанализ Liu Y. и соавторов [155] включал 7 РКИ (n=594 пациента) и сравнивал эффективность применения рТАП с монотерапией НФГ. Применение ТЛТ сопровождалось незначительным снижением смертности (2,75% против 3,96%, p=0,520); рецидивов ТЭЛА (2,13% против 3,34%, ОР 0,70 [95% ДИ 0,28–1,73]) и увеличением больших кровотечений (5,15% против 4,29%, ОР 1,06 [95% ДИ 0,520–2,150]). Проведенный анализ подгрупп пациентов с ЭхоКГ-признаками дисфункции ПЖ продемонстрировал аналогичные результаты. В исследованиях, включавших пациентов с дисфункцией ПЖ, применение рТАП по сравнению с НФГ продемонстрировало значительное снижение эскалации терапии (6,56% против 19,7%; ОР 0,34 [95% ДИ 0,20–0,65]). Таким образом, был сделан вывод об отсутствии преимуществ рТАП перед НФГ в случае стартовой терапии для всех гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА. Однако отмечено, что в лечении пациентов с дисфункцией ПЖ рТАП может быть полезен.

Метаанализ Marti K. и соавторов [175] (n=2057 пациентов, 15 РКИ), продемонстрировал, что применение ТЛТ по сравнению с гепарином было связано со значительным снижением общей смертности (ОШ 0,59 [95% ДИ 0,36–0,96]). Однако, после исключения из анализа пациентов с ТЭЛА высокого риска, оно оказалось статистически незначимым (ОШ 0,64 [95% ДИ 0,35–1,17]). Применение тромболизиса продемонстрировало значительное снижение комбинированной конечной точки смерть и/или эскалация терапии (ОШ 0,34 [95% ДИ 0,22–0,53]), смертность, связанную с ТЭЛА (ОШ 0,29 [95% ДИ 0,14–0,60]) и рецидивы ТЭЛА (ОШ 0,50 [95% ДИ 0,27–0,94]). Среди пациентов, получивших тромболизис значительно чаще развивалось большое кровотечение (ОШ 2,91 [95% ДИ 1,95–4,36]), а также смертельное или внутричерепное кровотечение (ОШ 3,18 [95% ДИ 1,25–8,11]).

Метаанализ Nakamura S. и соавторов [98], включающий 1510 пациентов, 6 РКИ, существенных различий между группой ТЛТ и группой, получавшей только

НФГ в совокупной конечной точке смерти от всех причин или рецидивов ТЭЛА не выявил (3,1% против 5,4%; ОР 0,64 [95% ДИ 0,32-1,28];  $p=0,2$ ). Проведение ТЛТ значительно снизило частоту комбинированной конечной точки смерть от всех причин или клиническое ухудшение (3,9% против 9,4%; ОР 0,44 [95% ДИ 0,20-0,67];  $p<0,001$ ). Статистически значимых различий в возникновении больших кровотечений при сравнении ТЛТ с монотерапией гепарином не отмечено (6,6% против 1,9%;  $p=0,2$ ). Кроме этого, реперфузионная терапия не снижала существенно риск смерти или рецидива ТЭЛА у пациентов с острой субмассивной ТЭЛА, но предотвращала клиническое ухудшение, требующее эскалации терапии. Наиболее успешным подходом для улучшения клинических результатов и пользы для конкретного пациента от применения ТЛТ может стать оценка риска развития кровотечений.

Метаанализ Zuo X. Y. и соавторов [187], опубликованный в 2021г., включил 21 исследование с участием 2401 пациента, в том числе с массивной ТЭЛА и хирургическими вмешательствами. ТЛТ снижало риск смерти после острой ТЭЛА по сравнению с НФГ (ОШ 0,58 [95% ДИ 0,38-0,88]). Однако эффективность её была в основном обусловлена исследованиями, проведенными у пациентов с ТЭЛА высокого риска.

ТЛТ, проведенная с целью снижения риска рецидива легочной эмболии, может быть полезна (ОШ 0,54 [95% ДИ 0,32-0,91]), но сопряжена с высоким риском больших (ОШ 2,84 [95% ДИ 1,92-4,20]) и малых геморрагических событий (ОШ 2,97 [95% ДИ 1,66-5,30]), включающих геморрагический инсульт (ОШ 7,59 [95% ДИ 1,38-41,72]). Авторами статьи сделан акцент на том, что эти доказательства характеризуются низкой степенью достоверности из-за высокого риска предвзятости РКИ, включенных в анализ.

Таким образом, преимущества ТЛТ в снижении риска смерти и рецидивов ТЭЛА в сравнении с риском кровотечений у пациентов с ТЭЛА высокого риска в настоящее время доказаны, что четко отражено даже в исследованиях с небольшим количеством пациентов [35; 74; 89; 114; 117; 169; 189; 195]. Однако у пациентов с ТЭЛА и стабильной гемодинамикой не все так однозначно.

## **1.8. Собственный метаанализ рандомизированных клинических исследований, оценивающих эффективность и безопасность тромболитической терапии у нормотензивных пациентов с ТЭЛА**

Учитывая вышеизложенные ограничения, нами был выполнен собственный метаанализ РКИ, в который не включали исследования, выполненные у пациентов высокого риска и получивших половинные дозы тромболитиков.

**Цель метаанализа:** оценка преимуществ использования ТЛТ по сравнению с монотерапией НФГ у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА для снижения смертности, профилактики рецидивов ТЭЛА и риска развития кровотечений.

**Стратегии поиска.** В соответствии с протоколом PRISMA был разработан алгоритм поиска информации (требования и положения отчетности для систематических обзоров и метаанализов) [120]. Систематический поиск литературы выполнялся в электронных базах данных Google Scholar, PubMed, Embase, Cochrane Library and Cochrane databases за период с 01.01.1970 по 31.12.2021годы. Язык публикаций – английский, русский. Использовались поисковые термины на русском языке: ТЭЛА, ТЭЛА промежуточный риск, субмассивная ТЭЛА, тромболизис, реперфузия, гемодинамически стабильные, на английском: pulmonary embolism, thrombolysis, submassive PE, reperfusion, PE intermediate risk, thrombolytic therapy, hemodynamically stable. В анализ не включались клинические случаи и серии случаев, тезисы докладов, книги, протоколы заседаний.

**Критерии включения исследований в метаанализ:** а) РКИ; б) ТЭЛА у пациентов со стабильной гемодинамикой/ промежуточным риском при поступлении; в) проведение системной ТЛТ; в) использование в качестве антикоагулянта сравнения НФГ; г) возраст 18 лет и старше.

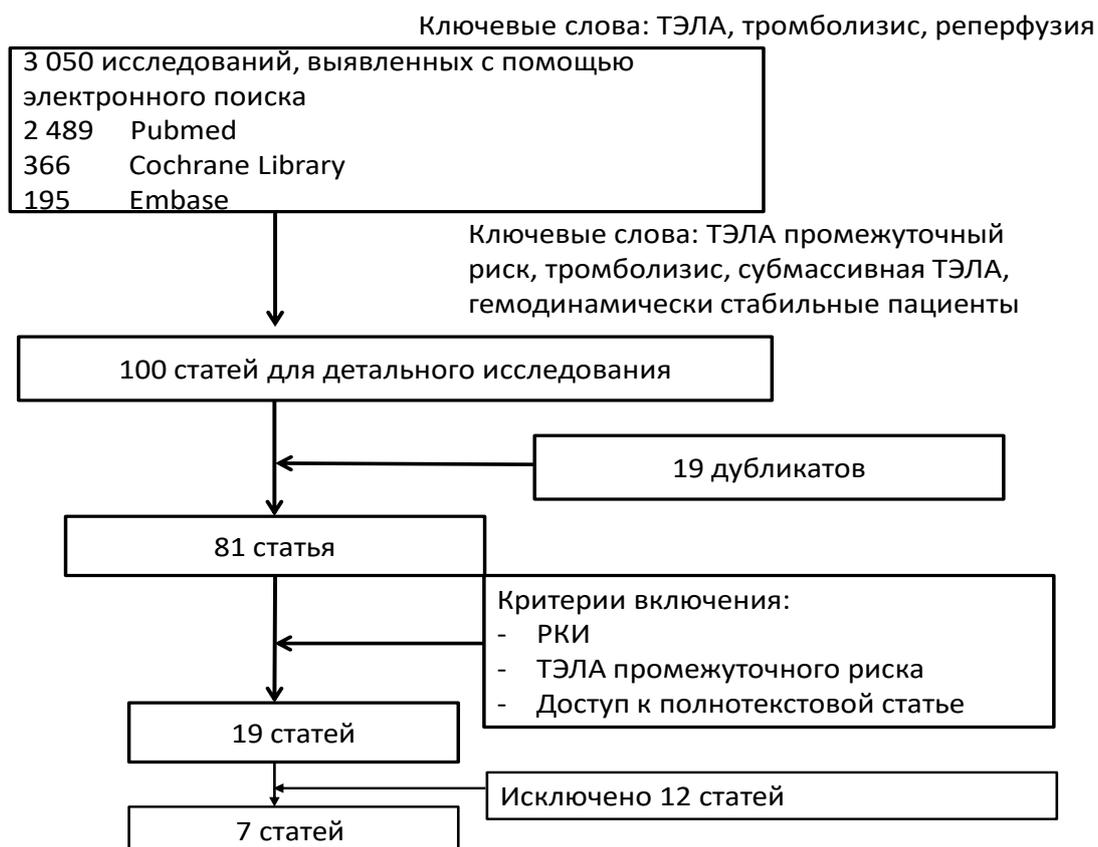
Количество пациентов, включенных в исследования, не было ограничивающим фактором отбора.

Исследования, в которых участвовали пациенты с ТЭЛА высокого риска/гемодинамически нестабильные, или сравнивались два различных тромболитических агента, или использовались половинные дозы тромболитика, или использовались катетерные методики введения тромболитических препаратов, или использовались НМГ, или оценивались разные дозы одного и того же препарата, из анализа исключались.

**Оценка конечных точек.** Эффективность ТЛТ оценивалась как уменьшение госпитальных летальных исходов и по комбинированной конечной точке госпитальной смерти и/или рецидивам ТЭЛА (так как количество событий было небольшое). Безопасность ТЛТ оценивалась по возникновению больших кровотечений. Малые кровотечения не учитывались, так как не представляют непосредственной угрозы жизни, и репортировались не во всех исследованиях.

**Статистический анализ.** Используя отношение шансов/odds ratio (ОШ/OR) с 95% ДИ, мы оценивали эффективность и безопасность вмешательства (ТЛТ по сравнению терапией НФГ). Расчеты были основаны на модели случайных эффектов при  $I^2 > 40\%$ ,  $P < 0,10$  и на модели фиксированных эффектов при  $I^2 \leq 40\%$ ,  $P \geq 0,10$ . Представляющими интерес исходами были: смерть в течение госпитализации, крупные кровотечения, комбинированная конечная точка (смерть в течение госпитализации от всех причин и/или рецидив ТЭЛА). Анализ был выполнен с использованием Review Manager (RevMan) версии 5.4. Для оценки риска систематических ошибок в РКИ в работе использовался адаптированный и валидизированный вопросник [19]. Риск систематических ошибок оценивался как низкий (1 балл), высокий (2 балла) и неопределенный (0 баллов).

**Результаты.** С учетом поисковых запросов было найдено 3050 публикаций. Из них 2489 с помощью PubMed, 366 с помощью Cochrane Library и 195 публикаций из Embase (рисунок 1).



**Рисунок 1.** Процесс отбора исследований, включенных в метаанализ

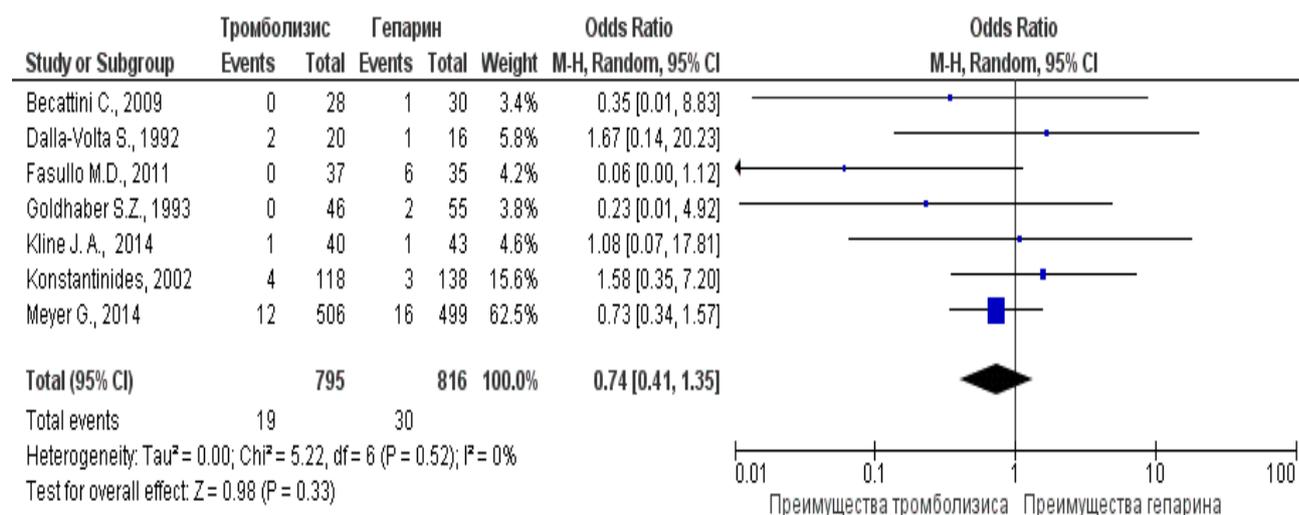
Для детального исследования было отобрано 100 статей. После анализа заголовков и их аннотаций было определено, что поставленной цели соответствовала 81 статья, в последующем из них были исключены 19 повторяющихся публикаций. После оценки полнотекстовых копий для анализа осталось 19 РКИ. В дальнейшем 8 публикаций, включающих пациентов с ТЭЛА высокого риска, из их числа были исключены [35; 74; 85; 114; 117; 169; 195], еще в двух исследованиях использовалась половинная доза ТЛТ [56; 119], в одном в качестве антикоагулянта использовался низкомолекулярный гепарин [188], и в одном сравнивались разные способы введения тромболитика [162]. Таким образом, для окончательного анализа было отобрано 7 публикаций.

В таблице приложения 2 представлены основные характеристики РКИ, включенных в метаанализ. Результаты последнего РКИ, отвечающего критериям включения, опубликованы в 2014г., а проведенные позднее РКИ либо анализировали катетерное введение тромболитиков непосредственно в легочную артерию [34; 36; 152; 154], либо включали половинную дозу тромболитика [56],

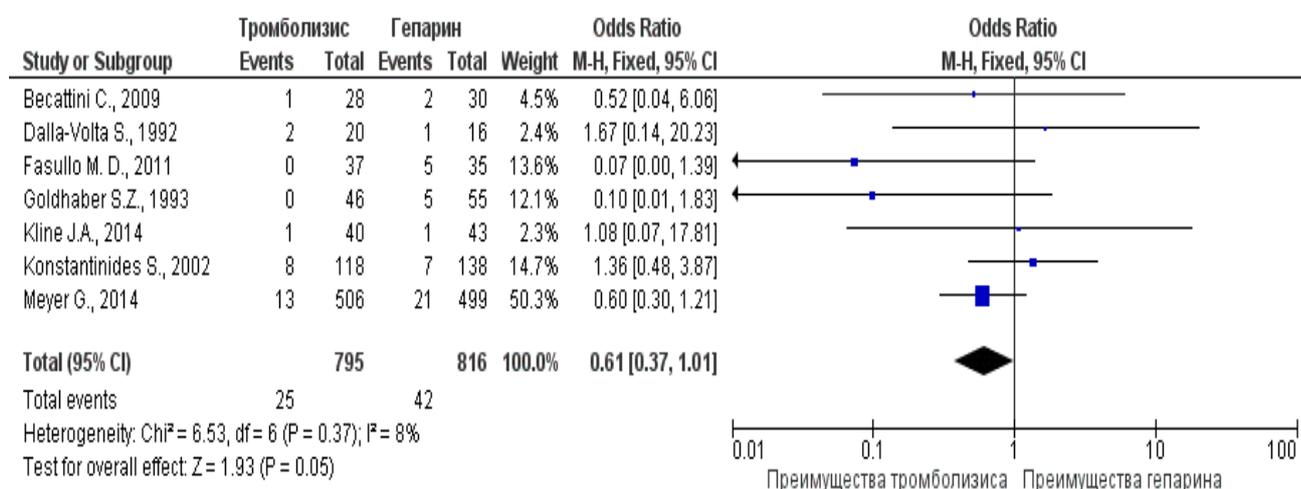
либо НМГ в качестве антикоагулянта сравнения [188]. Наш метаанализ в итоге включал 1611 человек. В качестве тромболитического агента в 4 РКИ применялся рТАП, в трех тенектеплаза. В 6 РКИ смертность входила в состав комбинированной конечной точки, так как в исследовании было небольшое количество пациентов.

Риск предвзятости исследований, включенных в метаанализ, был высоким (приложение 3).

**Эффективность ТЛТ у пациентов с ТЭЛА невысокого риска по данным метаанализа.** У пациентов с ТЭЛА со стабильной гемодинамикой использование ТЛТ в сравнении с терапией НФГ имеет тенденцию к снижению частоты госпитальной смерти (рисунок 2): 2,39% против 3,68% (ОШ 0,74 [95% ДИ 0,41–1,35], а также к снижению комбинированной конечной точки смерти и/или рецидивов ТЭЛА (рисунок 3): 3,14% против 5,15% (ОШ 0,61 [95% ДИ 0,37-1,01]).

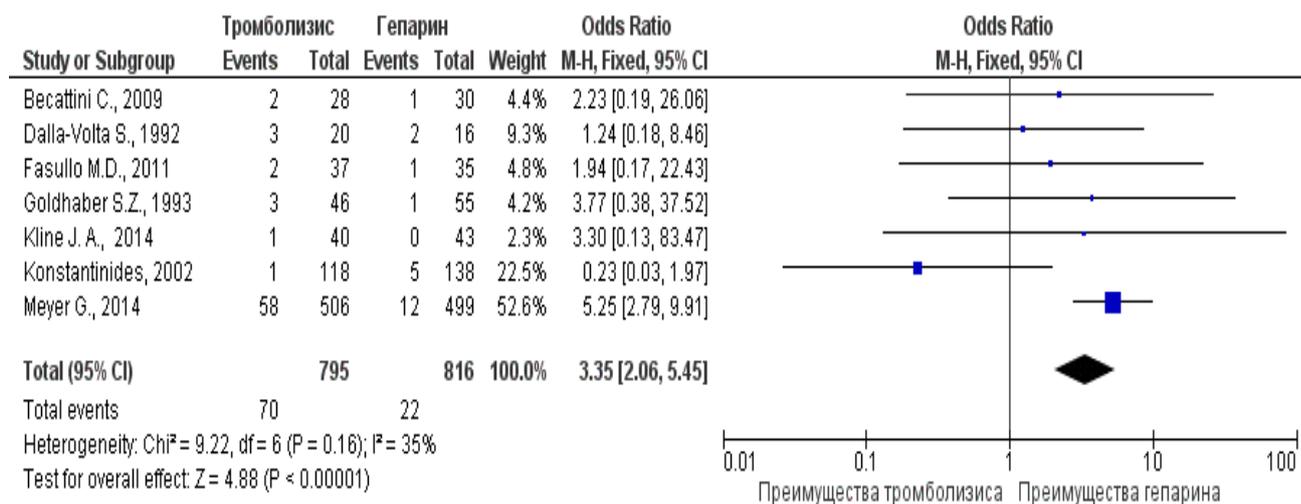


**Рисунок 2.** Госпитальная летальность



**Рисунок 3.** Госпитальная летальность и/или рецидив ТЭЛА

**Безопасность ТЛТ у пациентов с ТЭЛА невысокого риска.** У пациентов с ТЭЛА и стабильной гемодинамикой применение ТЛТ в сравнении с терапией НФГ оказалось связано со статистически значимым увеличением количества больших кровотечений (рисунок 4): 8,81% против 2,70% (ОШ 3,35 [95% ДИ 2,06–5,45]).



**Рисунок 4.** Большие кровотечения

**Другие эффекты ТЛТ у пациентов с ТЭЛА невысокого риска.** Проведение ТЛТ в сравнении с монотерапией НФГ способно уменьшить дефекты перфузии, обнаруженные в ходе ангиопульмонографии [128] и сцинтиграфии легких [41], снизить давление в легочной артерии по данным ангиопульмонографии [128] и ЭхоКГ [41; 51; 167], уменьшить потребность в эскалации терапии [88; 94].

Dalla-Volta С. и соавторы [128] в исследовании показали, что у пациентов в группе рТАП степень легочной обструкции по шкале Миллера (данные ангиопульмонографии) уменьшилась с  $28,3 \pm 2,9$  до  $24,8 \pm 5,2$  баллов. Тогда как в группе НФГ достоверной динамики выявлено не было ( $p < 0,01$ ). Также в группе рТАП отмечено снижение среднего давления в легочной артерии с  $30,2 \pm 7,8$  мм рт. ст. до  $21,4 \pm 6,7$  мм рт. ст. В то время как в группе НФГ наблюдалось его увеличение с  $22,3 \pm 10,5$  до  $24,8 \pm 11,2$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ).

Goldhaber S. Z. с соавторами [41] включили в свое исследование 46 пациентов в группе рТАП и 55 в группе монотерапии НФГ. Отмечено улучшение легочной перфузии в виде снижения объема неперфузируемых участков легких на 14,6% (с 42,9% до 28,3%) по сравнению с 1,5% в группе НФГ (с 36,0% до 34,5%;  $p < 0,0001$ ) у пациентов, получивших ТЛТ.

В исследовании Vecattini С. применение ТЛТ сопровождалось уменьшением соотношения конечно-диастолического размера ПЖ к ЛЖ через 24 часа, составившее  $0,31 \pm 0,08$  см против  $0,10 \pm 0,07$  см в группе плацебо ( $p = 0,04$ ) [51].

В исследовании Fasullo M. D. [167] показано, что ТЛТ сопровождалось ранним уменьшением размера ПЖ: через 48 часов в группе ТЛТ – с  $49 \pm 2,4$  мм до  $35 \pm 1,2$  мм, а в группе НФГ - с  $48 \pm 2,3$  мм до  $39 \pm 1,2$  мм,  $p = 0,0001$ ; через 3 месяца в группе НФГ -  $27 \pm 1,3$  мм, в группе ТЛТ -  $23 \pm 0,6$  мм,  $p = 0,001$ . Также в группе ТЛТ зафиксировано более выраженное снижение СДЛА (с  $57 \pm 18$  мм рт. ст. до  $38 \pm 7$  мм рт. ст. через 48 часов и  $12 \pm 3$  мм рт. ст. через 6 месяцев,  $p < 0,001$ ), чем в группе НФГ (с  $58 \pm 19$  мм до  $47 \pm 11$  мм через 48 часов и  $18 \pm 2$  через 6 месяцев).

По данным Meyer G. и соавторов при применении ТЛТ нарушения гемодинамики или острая сердечная недостаточность развились у 1,6% пациентов, тогда как в группе НФГ – у 5% ( $p = 0,002$ ) [88].

По данным Kline J. A. и соавторов [191] в течение 90 дней наблюдения как минимум один неблагоприятный исход (смертельное внутричерепное кровоизлияние, интубация, смерть) произошел у 37% пациентов, получавших плацебо+гепарин и только у 15% пациентов ТЛТ ( $p = 0,017$ ).

В исследовании Konstantinides S. и соавторов [94] в группе пациентов, получавших НФГ плюс плацебо частота первичной конечной точки (госпитальная смерть или эскалация лечения) была значительно выше, чем в группе пациентов, получающих НФГ плюс альтеплаза (24,6% [34 пациента] против 11,0% пациентов [13 пациентов],  $p=0,006$ ). Под эскалацией лечения подразумевались: инфузия инотропных препаратов из-за стойкой артериальной гипотензии или шока; повторный или “спасительный” тромболизис; эндотрахеальная интубация; сердечно-легочная реанимация; экстренная хирургическая эмболэктомия или катетерная тромбэктомия. Вероятность 30-дневной выживаемости была выше в группе НФГ+альтеплаза ( $p = 0,005$ ). Это различие было связано с более высокой частотой эскалации лечения в группе НФГ+плацебо (24,6 % против 10,2 %,  $p=0,004$ ), поскольку госпитальная смертность была низкой в обеих группах (3,4% в группе ТЛТ и 2,2% в группе НФГ+плацебо,  $p=0,71$ ).

**Выводы по результатам метаанализа.** По результатам выполненного нами метаанализа установлено, что применение ТЛТ у пациентов со стабильной гемодинамикой и ТЭЛА имеет тенденцию к снижению смертности и/или частоты рецидивов ТЭЛА, но сопряжено с увеличением частоты кровотечений. Неоднородность исследований и небольшое число пациентов в большинстве РКИ требуют осторожности при интерпретации результатов.

**Ограничения метаанализа.** Не включались исследования, где в качестве антикоагулянтов использовались пероральные антикоагулянты или НМГ.

## 1.9. Заключение

В течение нескольких десятилетий клиницисты используют ТЛТ вне рамок показаний клинических рекомендаций у нормотензивных пациентов с ТЭЛА, стараясь использовать более агрессивное решение, даже несмотря на риски развития кровотечений. По сравнению с монотерапией гепарином, системное введение тромболитических препаратов, приводит к более быстрому разрушению

тромбов, что снижает давление в легочной артерии, улучшая функцию ПЖ и легочную гемодинамику [41; 51; 128; 167].

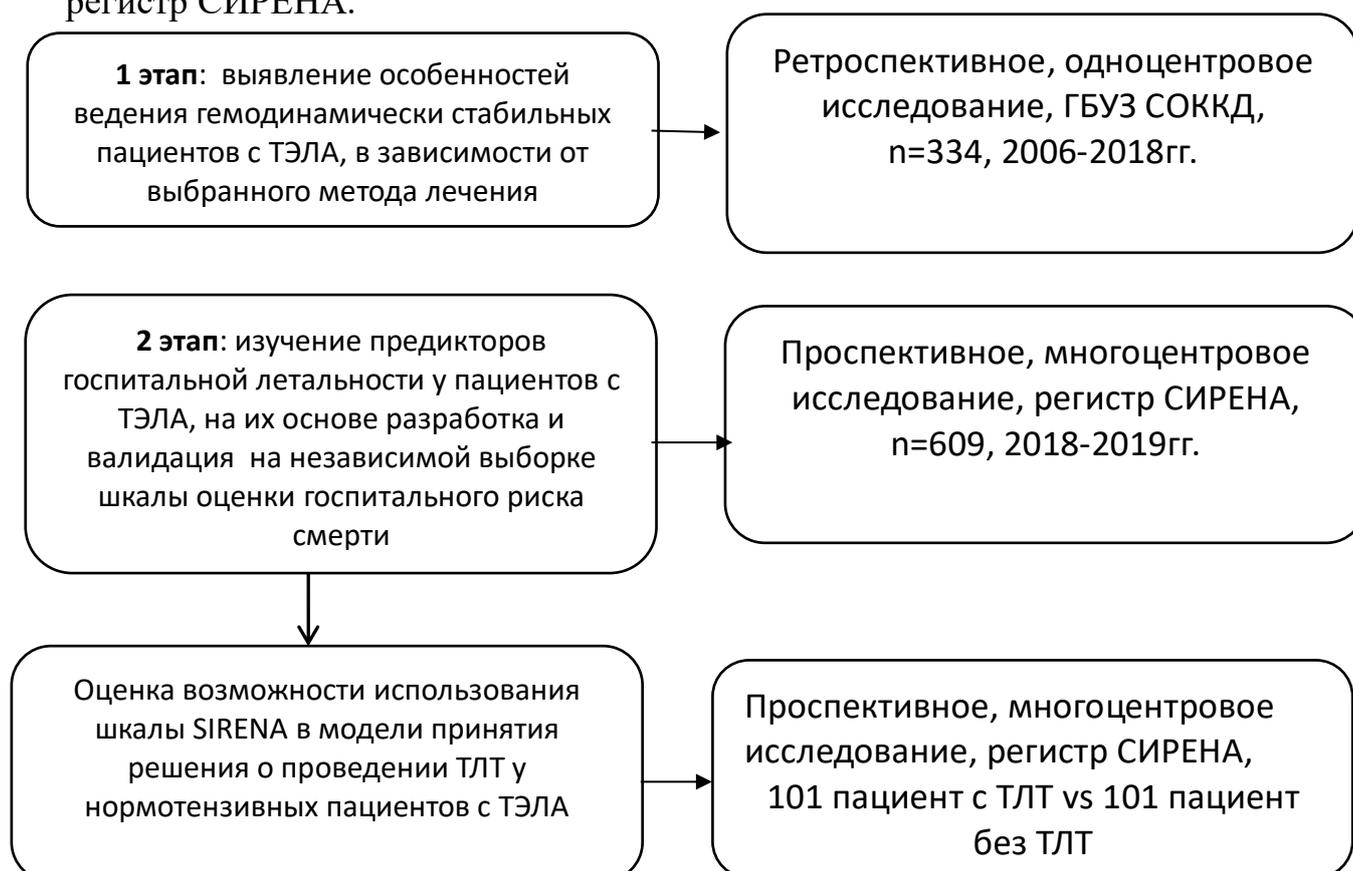
Основанием для проведения нашего исследования, определяющим его цели и задачи, явилось понимание, того что в решении вопроса о применении ТЛТ, внутри категории нормотензивных пациентов с ТЭЛА, необходим их тщательный отбор. В ситуации, когда необходимость в проведении агрессивной терапии является неотложной, а риск кровотечения приемлемым, этот подход является обоснованным. Вместе с тем, среди гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА необходимо научиться выделять более узкие показания для ТЛТ, основанные на определении предикторов развития клинического ухудшения.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Исследование выполнено на кафедре кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе ГБУЗ СОККД имени В. П. Полякова.

Диссертационное исследование проводилось в два этапа (рисунок 5). На первом этапе проводился ретроспективный анализ базы данных пациентов с ТЭЛА ГБУЗ СОККД имени В. П. Полякова. Вторым этапом было проведено проспективное, многоцентровое, наблюдательное исследование: всероссийский регистр СИРЕНА.



**Рисунок 5.** Дизайн исследования

**Сокращения:** ГБУЗ – государственное бюджетное учреждение здравоохранения, СОККД – самарский областной клинический кардиологический диспансер, ТЛТ – тромболитическая терапия, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

## **1 этап. Ретроспективный анализ базы данных ГБУЗ «Самарского областного клинического кардиологического диспансера имени В. П. Полякова»**

Ретроспективное, одноцентровое исследование проводилось на базе ГБУЗ СОККД имени В. П. Полякова. Данные анализировались за период с 2006г. по 2018г.

Критерии включения в исследование: 1) ТЭЛА, подтвержденная результатами мультиспиральной КТ с контрастированием легочной артерии и/или ангиопульмонографии и/или по результатам патологоанатомического исследования; 2) возраст старше 18 лет; 3) стабильная гемодинамика при поступлении; 4) код по международной классификации болезней 10-го пересмотра «I26» (ТЭЛА) по данным клинической информационной базы данных.

Критерии исключения: 1) диагноз ТЭЛА, установленный исключительно клинически, без объективной визуализации тромбов в легочных артериях с помощью КТ с контрастированием легочной артерии и/или ангиопульмонографии; 2) высокий риск смерти при поступлении: обструктивный шок на момент поступления (уровень САД  $< 90$  мм рт. ст. или потребность в назначении инотропных препаратов для достижения АД  $\geq 90$  мм. рт.ст. и наличие признаков периферической гипоперфузии); гипотензия при поступлении (САД  $< 90$  мм рт. ст. или падение САД  $\geq 40$  мм рт.ст. продолжительностью более 15 минут не вызванное аритмией, гиповолемией или сепсисом).

Всего было изучено 334 истории болезни пациентов с ТЭЛА, из них – 299 были без шока/гипотонии при поступлении. Гемодинамически стабильные пациенты были разделены на 2 группы: пациенты, которым проводилась ТЛТ (группа ТЛТ) и пациенты, которым не проводилась ТЛТ (группа без ТЛТ). Дизайн исследования представлен на рисунке 6.



**Рисунок 6.** Дизайн 1 этапа исследования

**Сокращения:** ТЛТ – тромболитическая терапия, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

## 2 этап. Регистр СИРЕНА

Второй этап проводился на основе регистра “СИРЕНА/SIRENA” (РосСийский РЕгистр пациеНтов с тромбоэмболией лёгочной Артерии; RusSIan REgistry of pulmoNary embolism). Это наблюдательное проспективное исследование с участием 20 стационаров из 15 российских городов (приложение 4). Период включения пациентов составил 12 месяцев (с 15 апреля 2018г. по 15 апреля 2019г.). Включённые пациенты наблюдались очно до выписки из стационара/смерти в период госпитализации, а после выписки путём телефонных опросов (через 3, 6 и 12 месяцев). Использование обобщенных данные регистра СИРЕНА в диссертационной работе производилось с согласия его координаторов.

Критерии включения:

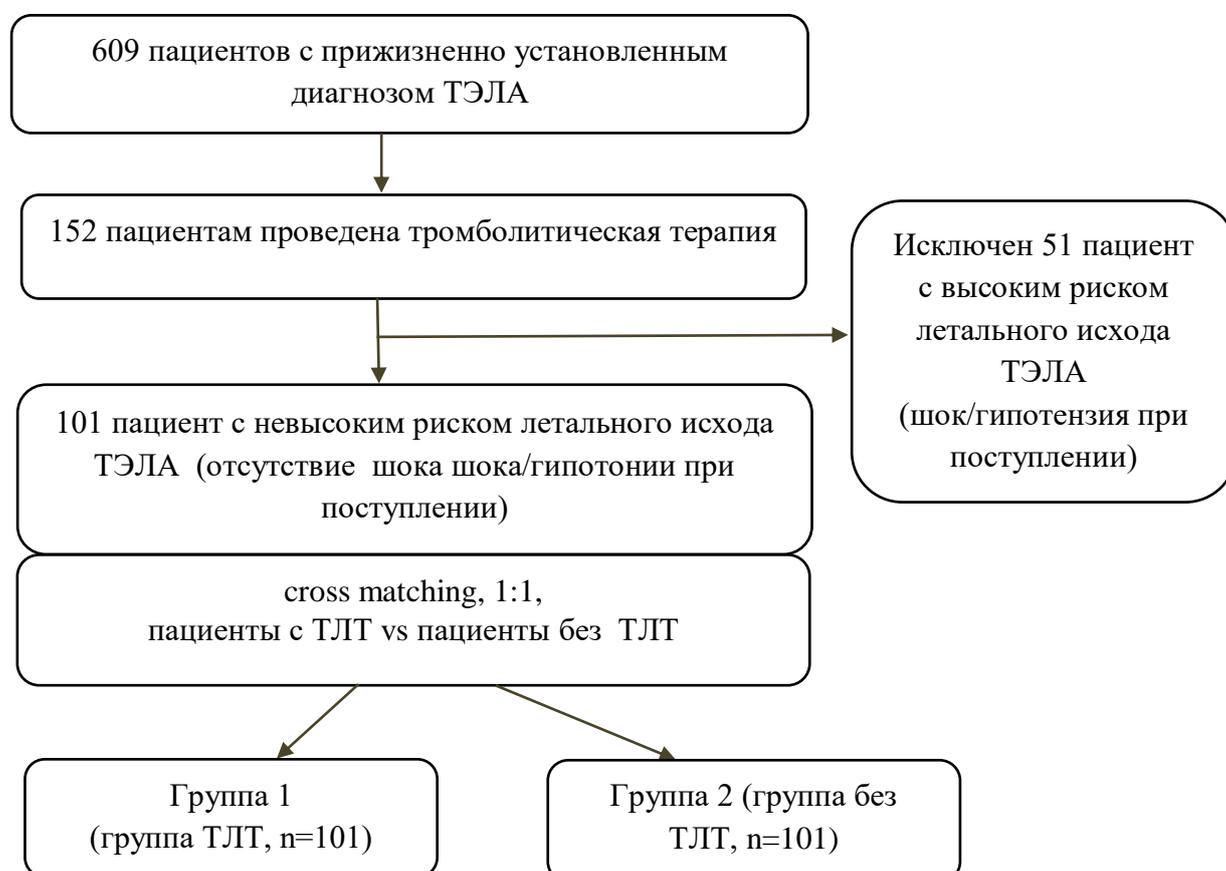
- все без исключения пациенты, у которых в стационаре любым доступным способом выявлены признаки, позволяющие диагностировать наличие ТЭЛА. Это могли быть пациенты, госпитализированные с подозрением на ТЭЛА, с подозрением на другое заболевание, “маскирующее” ТЭЛА, а также пациенты, у

которых симптомы и признаки ТЭЛА появились в стационаре во время госпитализации по иной причине;

- возраст старше 18 лет;
- подписанное информированное согласие пациента.

Критерии исключения: в случае, если у умершего в стационаре пациента прижизненно не было подозрения на ТЭЛА, отсутствовали признаки, подтверждающие ТЭЛА, но ТЭЛА упоминалась в окончательном клиническом диагнозе, но не было выполнено патологоанатомическое исследование (т.е. отсутствие объективного подтверждения ТЭЛА).

В наше исследование было включено только 609 пациентов с прижизненно установленным диагнозом ТЭЛА, из них ТЛТ проводилась 152 пациентам. В дальнейший анализ включались только гемодинамически стабильные пациенты с ТЭЛА (n=101). Им производился подбор пар пациентов из регистра, сопоставимых по полу и возрасту, в соотношении 1:1 (cross matching) среди пациентов с ТЭЛА невысокого риска, которым ТЛТ не выполнялась (рисунок 7).



**Рисунок 7.** Дизайн 2 этапа исследования

## 2.2. Клиническая характеристика пациентов

### 2.2.1. Характеристика пациентов, включенных в ретроспективный этап исследования

На ретроспективном этапе анализу были подвергнуты данные 299 гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА в возрасте от 18 до 90 лет, медиана возраста — 58 лет (48; 67). Мужчин было 49,8%. Медиана времени от начала симптомов заболевания до подтверждения ТЭЛА составила 6 дней (2-12 дней). Среди факторов риска ТЭЛА (таблица 2) наиболее часто фиксировались артериальная гипертензия – у 176 человек (58,9%), возраст старше 60 лет – у 143 (47,8%), тромбоэмболические события в анамнезе – у 100 (33,4%), ХСН – у 98 (32,8%), ожирение – у 88 (29,4%) человек.

Основными жалобами пациентов при поступлении (таблица 3) были одышка - у 286 пациентов (95,7%), боль в грудной клетке - у 173 (57,9%), кашель – у 113 (37,7%), кровохарканье – у 38 (12,7%), синкоп - у 76 (25,4%). Цианоз зафиксирован у 46 пациентов (15,4%), односторонний отек нижних конечностей – у 112 (37,5%), повышение температуры – у 35 (11,7%). Медиана систолического АД была 130 мм рт. ст. (120; 140), диастолического – 80 мм рт. ст. (80; 90). Отмечалась склонность к тахикардии (97 ударов в минуту (80; 110) и тахипноэ (24 в минуту (20; 26,5)).

**Таблица 2.** Факторы риска ТЭЛА

Показатель	Число пациентов (n=299)
Перелом бедра, n (%)	2 (0,7)
Госпитализация с ХСН или ФП в предшествующие 3 месяца), n (%)	16 (5,4)
Хирургическое вмешательство, n (%)	27 (9,0)
Инфаркт миокарда (в предыдущие 3 месяца), n (%)	3 (1,0)
Инсульт, n (%)	6 (2,0)

Центральный венозный катетер, n (%)	1 (0,3)
Химиотерапия, n (%)	16 (5,4)
Хронические заболевания легких, n (%)	18 (6,0)
Онкология, n (%)	45 (15,1)
ХСН 3-4 ФК, n (%)	98 (32,8)
Прием КОК, n (%)	4 (1,3)
Инфекции (пневмонии, мочеполовые, ВИЧ), n (%)	22 (7,4)
Беременность/послеродовый период, n (%)	9 (3,0)
Иммобилизация более 3 суток, n (%)	9 (3,0)
Сахарный диабет, n (%)	31 (10,4)
Артериальная гипертензия, n (%)	176 (58,9)
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	88 (29,4)
Перенесенная ТЭЛА, n (%)	43 (14,4)
Перенесенный ТГВ, n (%)	91 (30,4)
Текущий ТГВ, n (%)	129 (43,1)
Тромбоз поверхностных вен, n (%)	55 (18,4)
Варикозное расширение вен нижних конечностей, n (%)	107 (35,8)

**Сокращения:** ВИЧ - вирус иммунодефицита человек, ВТЭ – венозная тромбоэмболия, ИМТ – индекс массы тела, КОК – комбинированные оральные контрацептивы, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЛТ – тромболитическая терапия, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

**Таблица 3.** Клинические проявления ТЭЛА

Показатель	Всего пациентов (n=299)
САД, мм рт.ст.	130 (120; 140)
ДАД, мм рт.ст.	80 (80; 90)
ЧСС при поступлении	97 (80; 110)
ЧДД при поступлении	24 (20; 26,5)
Одышка, n (%)	286 (95,7)

Боль в груди, n (%)	173 (57,9)
Кашель, n (%)	113 (37,7)
Синкопальное состояние, n (%)	76 (25,4)
Кровохарканье, n (%)	38 (12,7)
Цианоз, n (%)	46 (15,4)
Односторонний отёк нижней конечности, n (%)	112 (37,5)
Боль в нижней конечности, n (%)	39 (13,0)
Боль при пальпации ГВНК, n (%)	16 (5,4)
Хрипы в лёгких, n (%)	57 (19,1)
Лихорадка >37,5°C, n (%)	35 (11,7)

Данные указаны в Me (25%; 75%), если не указано иное

**Сокращения:** ТЛТ – тромболитическая терапия, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – частота дыхательных движений, ГВНК – глубокие вены нижних конечностей

У пациентов с типичными симптомами диагноз ТЭЛА в 84,3% случаев был подтвержден компьютерной томографией с контрастированием легочных артерий, в 12,4% – ангиопульмонографией, 3,3% пациентам проводились оба метода исследования.

Электрокардиографические (ЭКГ) признаки ТЭЛА выявлены у 243 (81,3%) пациентов, из них r-pulmonale зафиксировано у 59 пациентов (19,7%), QIII-SI – у 92 (30,8%), отрицательный зубец Т в III отведении – у 152 (50,8%), зубец S в V5-V6 – у 91 (30,4%), полная блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) – у 24 (8,0%), неполная БПНПГ – у 36 (12,0%), отрицательные зубцы Т в V1-V3 – 135 (45,2%).

При проведении ЭхоКГ (таблица 4) такие признаки дисфункции ПЖ как его дилатация встречались у 220 пациентов (73,6%), гипокинезия – у 66 пациентов (22,1%). Медиана значения СДЛА составила 57 (50; 70) мм рт. ст. У 82 пациентов (15,0%) выявлено нарушение сократимости ПЖ. Повышение уровня тропонина зафиксировано у 30 пациентов (10%).

**Таблица 4. Маркеры повреждения миокарда ПЖ**

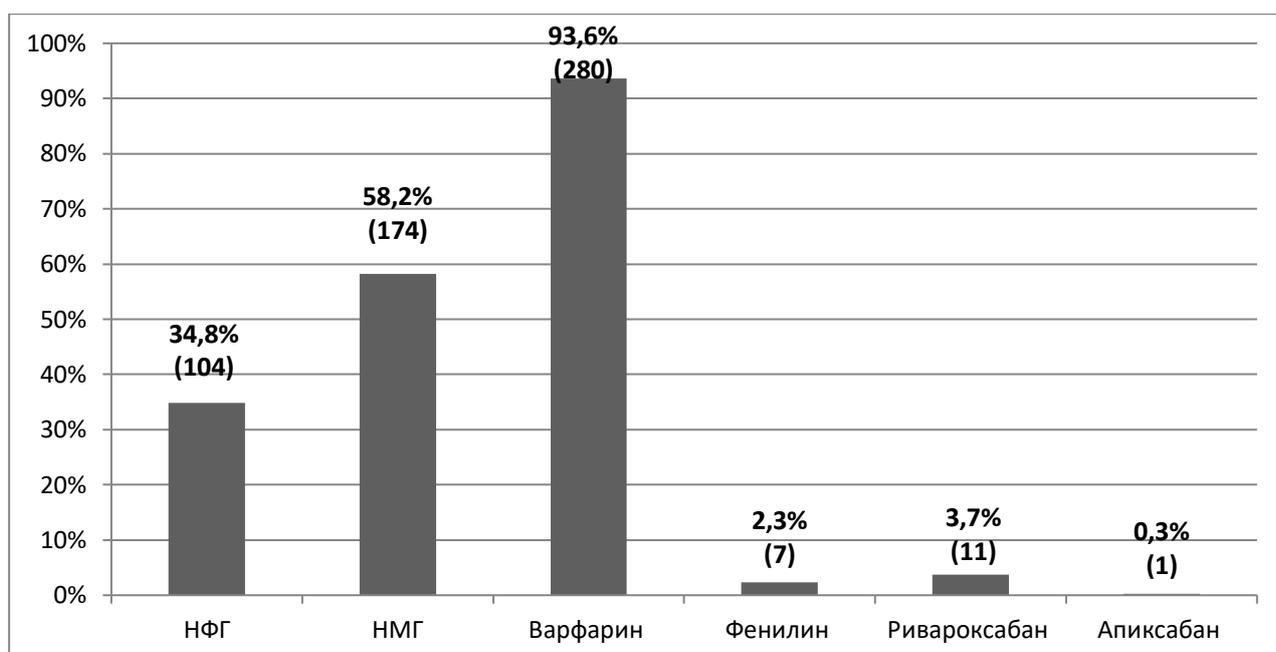
Показатель	Всего пациентов (n=299)
<b>Показатели дисфункции ПЖ по ЭхоКГ</b>	
СДЛА, мм рт.ст.	57 (50; 70)
Дилатация ПЖ (более 30 мм), n (%)	220 (73,6)
Размер ПЖ, мм	3,5 (3,2; 3,8)
Гипокинез ПЖ, n (%)	66 (22,1)
<b>Контрольная ЭхоКГ</b>	
СДЛА мм рт.ст.	40 (31; 52)
Дилатация ПЖ (более 30 мм), n (%)	44 (14,7)
Размер ПЖ, мм	3,1 (2,6; 3,4)
Гипокинез ПЖ, n (%)	8 (2,7)
<b>Маркер повреждения миокарда</b>	
Повышение уровня тропонина I, n пациентов (%)	30 (10,0)

Данные указаны в Ме (25%; 75%), если не указано иное

**Сокращения:** ПЖ – правый желудочек, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ТЛТ – тромболитическая терапия, ЭхоКГ – эхокардиография

Госпитальная летальность составила 4,5% (13 пациентов). Медиана длительности пребывания в стационаре составила 11 (7-15) дней.

Парентеральную антикоагулянтную терапию получили 273 пациента (91,3%) нормотензивных пациентов с ТЭЛА, а оральные антикоагулянты - 299 (100%). Частота назначения различных антикоагулянтов представлена на рисунке 8.



**Рисунок 8.** Частота назначения антикоагулянтов

**Сокращения:** НМГ – низкомолекулярный гепарин, НФГ – нефракционированный гепарин

ТЛТ проводилась 41 пациенту со стабильной гемодинамикой (13,7%). Препаратом, который использовался для проведения ТЛТ у 36 (87,8%) была альтеплаза, у 4 (9,8%) — стрептокиназа, у 1 – урокиназа (2,4%).

### 2.2.2. Клиническая характеристика пациентов, включенных в проспективный этап исследования

Средний возраст 609 включенных пациентов составил  $63,0 \pm 14,5$  (минимум-максимум – 19-94 лет), из них 49,3% мужчин.

По данным анамнеза (таблица 5) основными факторами риска ТЭЛА являлись артериальная гипертензия (65,7%), варикозная болезнь вен нижних конечностей (31,4%), ХСН (23,3%), тромбоз глубоких вен в анамнезе (19,4%), онкология (17,1%).

**Таблица 5.** Анамнестическая характеристика пациентов

Показатель	Число пациентов (n=609)
Перенесенная ТЭЛА, n (%)	56 (9,2)
ТГВ в прошлом, n (%)	118 (19,4)
Иммобилизация в последние 12 месяцев, n (%)	77 (12,6)
Хирургическая операция в последние 12 месяцев, n (%)	95 (15,6)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей в прошлом, n (%)	191 (31,4)
Известный рак в прошлом, n (%)	104 (17,1)
Перелом костей за последние 12 месяцев, n (%)	25 (4,1)
ХСН, n (%)	142 (23,3)
Фибрилляция предсердий, n (%)	116 (19,0)
Инфаркт миокарда за последние 12 месяцев	18 (3,0)
Инсульт\ТИА в прошлом, n (%)	60 (9,9)
Артериальная гипертензия в прошлом, n (%)	400 (65,7)
Сахарный диабет, n (%)	90 (15,2)
Установка центрального венозного катетера, n (%)	47 (7,7)
Прием КОК в последние 12 месяцев, n (%)	19 (3,1)
Известная ХОБЛ в прошлом, n (%)	54 (8,9)
Известная ХБП, n (%)	55 (9,0)

**Сокращения:** КОК – комбинированные оральные контрацептивы, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

На одышку жаловались 583 пациента (95,7%), на боль в грудной клетке - 178 (29,8%) пациентов, на кашель – 103 (17,3%) пациента. Кровохарканье отмечалось у 38 (12,7%) пациентов, а синкопальное состояние - у 179 (30,0%) пациентов. Односторонний отек/боль в нижней конечности зафиксирован у 56 (9,4%) пациентов. Бессимптомное течение болезни

наблюдалось у 22 (3,7%) пациентов. Медиана времени от начала симптомов до подтверждения ТЭЛА составила 4 дня (1-8 дней).

Среднее систолическое АД составило  $124,8 \pm 24,9$  мм рт. ст. Отмечалась склонность к тахикардии ( $94,8 \pm 19,5$  ударов в минуту) и тахипноэ ( $21,2 \pm 4,8$  в минуту), снижению сатурации ( $92,3 \pm 5,9\%$ ) (таблица 6).

**Таблица 6.** Основные клинические характеристики пациентов

Показатель	Число пациентов (n=609)
САД, мм рт.ст. (M±SD)	124,8±24,9
САД < 90 мм рт.ст., n (%)	30 (4,9)
ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	76,6±14,7
ЧСС, уд\мин (M±SD)	94,8±19,5
ЧДД в минуту (M±SD)	21,2±4,8
Сатурация, % (M±SD)	92,3±5,9
Цианоз, n (%)	176 (28,9%)
Увеличение шейных вен, n (%)	36 (5,9%)
Влажные хрипы в легких, n (%)	105 (17,2%)
Асимметрия нижних конечностей, n (%)	217 (35,6%)
Отеки нижних конечностей, n (%)	223 (36,6%)

**Сокращения:** ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЭКГ – электрокардиограмма, М – среднее, SD – стандартное отклонение

Диагноз ТЭЛА у пациентов с типичными симптомами в 98,2% случаях (598 пациентов) был подтвержден КТ с контрастированием легочных артерий, в 1,0% – ангиопульмонографией (6 пациентов), в 0,8% – сцинтиграфией легких (5 пациентов).

По данным ЭКГ (таблица 7) основным ритмом был синусовый – у 576 пациентов (94,8%). Такие ЭКГ-признаки ТЭЛА как QIII-SI встречались у 152

пациентов (25,0%), полная БПНПГ – у 78 (12,8%), отрицательные зубцы Т – у 239 (39,2%).

**Таблица 7.** Показатели ЭКГ

Показатель	Число пациентов (n=609)
синусовый ритм, n (%)	576 (94,8)
фибрилляция\трепетание предсердий, n (%)	10 (1,6)
другие нарушения ритма, n (%)	23 (3,6)
QШ-SI, n (%)	152 (25,0)
БЛНПГ, n (%)	31 (5,1)
БПНПГ, n (%)	78 (12,8)
Отрицательные зубцы Т, n (%)	239 (39,2)
Элевация сегмента ST, n (%)	35 (5,7)
Депрессия сегмента ST, n (%)	47 (7,7)

**Сокращения:** БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса, БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса, ЭКГ - электрокардиография

ЭхоКГ выполнена у 545 (89,5%) пациентов. Фракция выброса ЛЖ <40% выявлена у 37 (7,5%) пациентов. Гипокинезия ПЖ обнаружена у 82 пациентов (15,0%). Медиана значения СДЛА составила 50 (39; 65) мм рт.ст.

Лабораторные показатели были без особенностей (таблица 8).

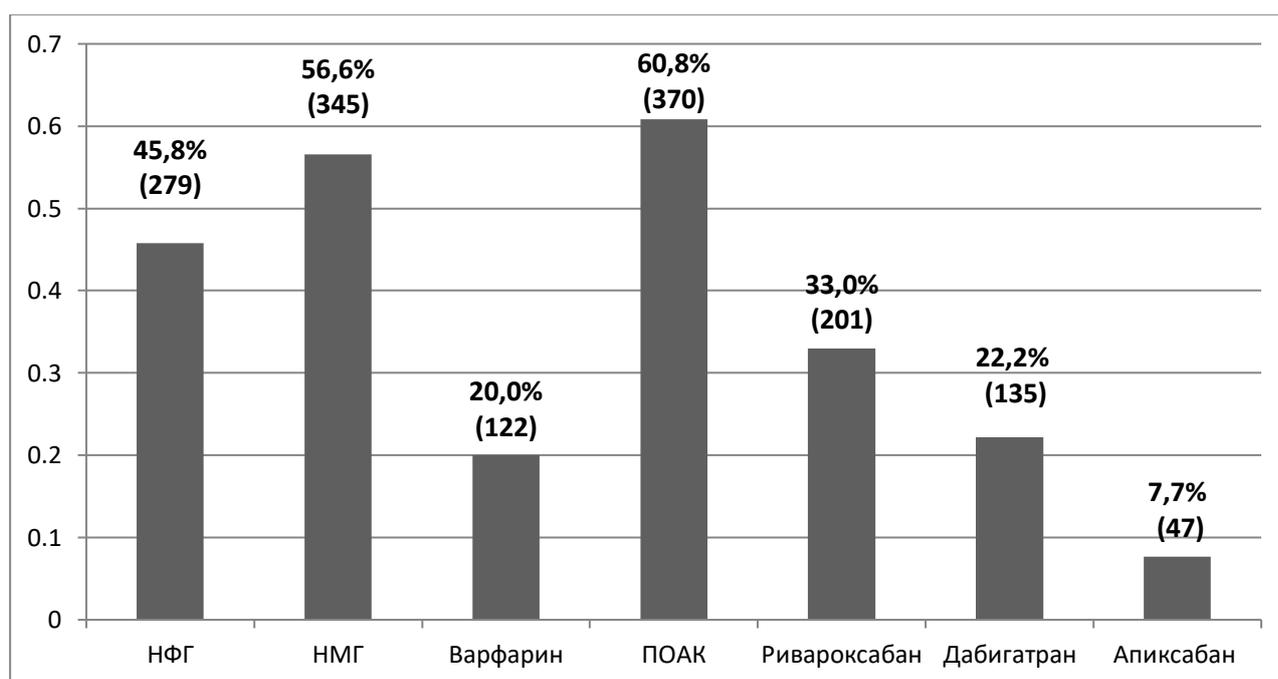
**Таблица 8.** Лабораторные показатели

Показатель	Число пациентов (n=609)
Гемоглобин, г\л	133,0 (117; 148)
Гематокрит, %	40,5 (36,2; 45,0)
Лейкоциты, 10*9\л	9,1 (7,2; 11,8)
Тромбоциты, 10*9\л, Ме	212,0 (164,0; 264,0)
Креатинин, мкмоль\л	99 (83,0; 120,0)
Глюкоза, ммоль\л	6,3 (5,4; 7,9)
D-димер, нг\мл	5000 (2500; 6000)

**Примечания:** Данные указаны в Ме (25%; 75%), если не указано иное

Смертность за время госпитализации составила 9,9% (60 пациентов). Медиана длительности пребывания в стационаре составила 11 (7-15) дней. Из осложнений ТЭЛА у 105 пациентов (17,2%) развилась пневмония, у 45 пациентов (7,4%) - острая сердечная недостаточность, у 16 пациентов (2,3%) – шок. Кровотечение зафиксировано у 25 человек (4,1%), из них тяжелое кровотечение (3-5 тип по классификации Bleeding Academic Research Consortium (BARC)) наблюдалось у 6 пациентов (1,0%).

Стандартную антикоагулянтную терапию получили 560 (92,0%) пациентов с ТЭЛА, из них парентеральные антикоагулянты назначены 474 (77,8%), а оральные – 457 (75,0%) пациентам. Частота назначения различных антикоагулянтов представлена на рисунке 9. У 152 пациентов (25%) проводилась ТЛТ, из них – 101 пациенту со стабильной гемодинамикой.



**Рисунок 9.** Частота назначения антикоагулянтов

**Сокращения:** НМГ – низкомолекулярный гепарин, ПОАК – не-витамин К-ассоциированный оральное антикоагулянт, НФГ – нефракционированный гепарин

### 2.3. Методы исследования

#### 1 этап. Ретроспективный анализ базы данных ГБУЗ «Самарского областного клинического кардиологического диспансера имени В.П. Полякова»

Из медицинской информационной базы данных ГБУЗ СОККД имени В. П. Полякова были получены персональные данные: пол, возраст, диагноз клинический и патологоанатомический, объективные данные. Оценивались факторы риска (травмы, операции, онкологические заболевания, беременность/роды, инфаркт миокарда, хронические заболевания легких, ХСН 3-4 функционального класса (ФК), острое нарушение мозгового кровообращения, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, варикозное расширение вен нижних конечностей), так же учитывалось проведенное лечение, использование контрацептивов, гормональная заместительная терапия, полихимиотерапия, предшествующие ВТЭО, иммобилизация или путешествие на длительные расстояния. Осуществлялся сбор жалоб, объективных данных (перкуссии, пальпации, аускультация).

Лабораторные методы исследования включали: общий клинический анализ крови с определением содержания эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, гематокрита, тромбоцитов (выполнялся на гематологическом анализаторе XR-300 Sysmex Corporation, Япония), биохимический анализ крови с определением концентраций общего билирубина, глюкозы, общего белка, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, мочевины, креатинина, определение МНУП, количественного тропонина I (выполнялся с использованием коллометрических ферментативных методов на автоматизированном биохимическом анализаторе AU680 Mishima Olympus Co., Япония). Количественный тест на D-димер определялся на коагулометрическом анализаторе СА (Sysmex Corporation, Япония).

Инструментальные методы исследования включали: ЭКГ в стандартных 12 отведениях, рентгенографию органов грудной клетки, ЭхоКГ, КТ-ангиографию

легочной артерии/ ангиопульмонографию, цветное доплеровское картирование вен нижних конечностей.

ЭКГ в стандартных 12 отведениях выполнялась на аппарате Kenz-Cardico 302 (производитель "Suzuken Co Ltd.", Япония). Анализировались такие ЭКГ-параметры как r-pulmonale, SI-QIII, глубокий зубец S в отведениях V5-V6, инверсия зубца T в отведениях III, V1-V3, депрессия ST в отведениях V4-V6, I, подъем ST в отведениях III, AVR, V1, БПНПГ, зубец Q в отведении V1.

Рентгенография органов грудной клетки проводилась на аппарате ddR-Modulaire (производитель Swissray, Германия). Учитывались такие рентгенологические признаки ТЭЛА как расширение тени верхней полой вены, взбухание легочного конуса по левому контуру, наличие инфильтрата, плеврального выпота, симптом Вестермарка (обеднение сосудистого рисунка в зоне острой эмболической окклюзии), расширение правой границы сердца, высокое стояние купола диафрагмы, симптом Хемптона (клиновидная тень в легочном поле, основанием обращенная к плевре).

ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковом аппарате IE33 (США). Анализировались такие ЭхоКГ – параметры как СДЛА, градиент на трикуспидальном клапане, размеры ПЖ, гипокинез ПЖ, дилатация ПЖ > 30 мм, фракция выброса ЛЖ по методу Симпсона, расширение нижней полой вены.

Подтверждение ТЭЛА проводилось на аппарате Siemens SOMATOM Perspective 128 (Германия) с помощью КТ-ангиографии легочной артерии/АПГ. С целью выявления источников тромбоза пациентам выполнялось цветное доплеровское картирование (ЦДК) вен нижних конечностей на аппарате Vivid iq (производитель GE Medical Systems, Китай).

Ведение пациентов осуществлялось в соответствии с рекомендациями ЕОК соответствующего периода. Высокий риск летального исхода ТЭЛА определялся как гипотензия и/ или шок при поступлении.

При отсутствии этих признаков шока и/или гипотонии пациенты относились к невысокому риску смерти. В соответствии с действующими рекомендациями ЕОК на соответствующий период времени пациенты с

признаками дисфункции ПЖ и/или повышенным уровнем тропонина I относились к промежуточному риску. Пациенты с признаками дисфункции ПЖ и/или повышенным уровнем тропонина I относились к промежуточному риску. Дисфункция ПЖ определялась по данным ЭхоКГ как дилатация ПЖ (размер ПЖ > 3,0 см), гипокинезия свободной стенки ПЖ, СДЛА >36 мм рт. ст. Повышенным считали уровень тропонина I > 0,4 нг/мл. Низкий риск смерти – как отсутствие вышеперечисленных критериев.

Гемодинамически стабильными считали пациентов с ТЭЛА при отсутствии: 1) признаков обструктивного шока (систолическое АД <90 мм рт. ст. или потребность в вазопрессорах для достижения АД  $\geq$ 90 мм. рт.ст. и периферическая гипоперфузия; 2) сердечно-легочной реанимации; 3) стойкой гипотонии (систолическое АД <90 мм рт. ст. или падение систолического АД  $\geq$  40мм.рт.ст. продолжительностью более 15 минут не вызванное аритмией, гиповолемией или сепсисом).

Для оценки риска ранней смерти, связанной с ТЭЛА использовался индекс тяжести легочной эмболии sPESI.

## **2 этап. Проспективный регистр СИРЕНА**

Включённые в период госпитализации пациенты до выписки из стационара/смерти наблюдались очно.

В базе данных регистра СИРЕНА анализировалась следующая информация: персональные данные (пол, возраст), диагноз клинический и патологоанатомический, факторы риска ТЭЛА (операции, предшествующие ВТЭО, онкологические заболевания, травмы, инфаркт миокарда, ХСН 3-4 ФК, хронические заболевания легких, использование контрацептивов, острое нарушение мозгового кровообращения, беременность/роды, артериальная гипертензия, ожирение, варикозное расширение вен нижних конечностей, сахарный диабет, иммобилизация или путешествие на длительные расстояния), объективные данные, проведенное лечение. Лабораторные методы исследования

включали: общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением концентраций общего белка, мочевины, креатинина, общего билирубина, глюкозы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, анализ крови на МНУП, количественный тропонин I, D-димера. Инструментальные методы исследования включали: ЭКГ в стандартных 12 отведениях, рентгенография органов грудной клетки, ЭхоКГ, КТ-ангиография легочной артерии/ ангиопульмонография, цветное доплеровское картирование вен нижних конечностей.

Для внесения полученных данных специалистами была создана онлайн система [www.zelenograd.ru](http://www.zelenograd.ru).

Ведение пациентов и стратификация риска летального исхода осуществлялось в соответствии с рекомендациями ЕОК соответствующего периода. Высокий риск летального исхода ТЭЛА определялся как гипотония и/или шок при поступлении. При отсутствии этих признаков пациенты относились к невысокому риску смерти. Признаки дисфункции ПЖ и/или повышенный уровень тропонина I были критериями промежуточного и/или промежуточно-высокого/ промежуточно-низкого риска. Дисфункция ПЖ определялась по данным ЭхоКГ как дилатация ПЖ (размер ПЖ > 3,0 см), гипокинезия свободной стенки ПЖ, СДЛА >36 мм рт.ст. Повышенным считали уровень тропонина I > 0,4 нг/мл.

Гемодинамически стабильными считались пациенты с ТЭЛА при отсутствии гипотонии и шока.

Для изучения особенностей ведения 101 пациента с ТЭЛА невысокого риска, получивших ТЛТ (группа 1), был проведен подбор пар пациентов (мэтчинг) из регистра, сопоставимых по полу и возрасту, в соотношении 1:1 среди пациентов с ТЭЛА невысокого риска, которым ТЛТ не выполнялась (группа 2). Анализ особенностей ведения пациентов с ТЭЛА невысокого риска, которым выполнялось ТЛТ в сравнении с пациентами с ТЭЛА невысокого риска, которым ТЛТ не выполнялась, был проведен по принципу cross-matching (подбор пар пациентов из регистра, сопоставимых по полу и возрасту в соотношении 1:1).

Для выявления связей между предполагаемыми предикторами и вероятностью применения ТЛТ предварительно выполнялся однофакторный анализ в модели логистической регрессии, а затем формировались несколько регрессионных моделей с учетом выявленных взаимосвязей.

#### **2.4. Методы статистической обработки полученных результатов**

Метаанализ РКИ, сравнивающих эффективность ТЛТ с НФГ, был выполнен с помощью программы RevMan 5.4.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы SPSS Statistics 21.1 (лицензия № 20130626-3). Количественные переменные представлены как средние значения и стандартные отклонения ( $M \pm SD$ ) при нормальном распределении или как медиана ( $Me$ ) с 1-м и 3-м перцентилями (25%; 75%), если распределение отлично от нормального. Нулевая гипотеза о соответствии распределения нормальному закону проверялась с использованием теста Колмогорова-Смирнова. При сравнении количественных характеристик, имеющих нормальное распределение, использовался t-критерий (критерий Стьюдента) для независимых выборок. При распределении, отличном от нормального, применялся критерий Манна-Уитни. Номинальные переменные были представлены как абсолютные числа и проценты. Для анализа различий частот применялся критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона в группах сравнения более 10 человек и критерий Фишера в группах сравнения менее 10 человек. В качестве уровня статистической значимости использовалась величина  $p < 0,05$ .

Для оценки связи признака с одним или несколькими количественными или качественными переменными применялся логистический регрессионный анализ. Предварительно выполнялся однофакторный анализ в модели логистической регрессии для выявления связей между предполагаемыми предикторами и вероятностью применения ТЛТ/смертностью. Далее факторы, выявившиеся взаимосвязь, включались в многофакторный логистический регрессионный анализ.

Качество прогноза, полученного с помощью уравнения логистической регрессии, оценивалось путем проведения ROC (Receiver Operator Characteristic) – анализа с построением кривой и вычислением ее характеристик: чувствительности, специфичности площади под графиком (Area Under Curve (AUC)). Вероятность исхода, рассчитанная по модели логистической регрессии, принималась за критерий оптимального диагностического порога. Оценка прогностического значения шкалы SIRENA/индекса sPESI проводилась с помощью ROC-кривых.

## Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Ретроспективный анализ проведения тромболитической терапии у нормотензивных пациентов с ТЭЛА

#### 3.1.1. Клинико-инструментальные данные и исходы в ретроспективной когорте пациентов

Для изучения особенностей проведения ТЛТ у нормотензивных пациентов с ТЭЛА было выделено две группы. В группу 1 включили пациентов, которым выполнялась ТЛТ, а в группу 2 – пациентов без ТЛТ. В обеих группах пациенты получали стандартную антикоагулянтную терапию (представлена в главе 2.2.1).

По половому составу группы не различались. Мужчин в группе ТЛТ было 48,8% (24 человека), в группе без ТЛТ – 47,5% (125 человек),  $p=0,295$ . Пациенты, которым проводилась ТЛТ были моложе (53 (38; 65) против 60 (49; 71),  $p=0,009$ ) и имели менее отягощенный анамнез по сердечно-сосудистой патологии (таблица 9). У них реже в анамнезе были такие факторы риска ТЭЛА как ХСН 3-4 ФК (17,1% против 35,3%,  $p=0,024$ ), хирургическое вмешательство в анамнезе (4,8% против 9,7%,  $p<0,001$ ), гипертоническая болезнь (19,5% против 65,1%,  $p<0,001$ ), перенесенный тромбоз глубоких вен (17,1% против 65,1%,  $p=0,048$ ) и варикозная болезнь вен нижних конечностей (4,8% против 40,7%,  $p<0,001$ ), чем у пациентов, которым ТЛТ не проводилась. Средняя длительность госпитализации в обеих группах составила 15 (14; 17) дней. Пациенты, которым была проведена ТЛТ, раньше обращались за медицинской помощью: через 3 (1; 7) дня от дебюта заболевания против 6 (2; 13) дней у пациентов из группы 2 ( $p=0,002$ ).

Таблица 9. Основные факторы риска ТЭЛА

Показатель	Группа ТЛТ (n=41)	Группа без ТЛТ (n=258)	р-значение
Возраст > 60 лет, n (%)	12 (29,3)	131 (50,8)	< <b>0,001</b>
Перелом бедра, n (%)	1 (2,4)	1 (0,4)	0,136
Госпитализация с ХСН или ФП (в предшествующие 3 месяца), n (%)	0	16 (6,2)	0,091
Хирургическое вмешательство, n (%)	2 (4,8)	25 (9,7)	< <b>0,001</b>
Инфаркт миокарда (в предшествующие 3 месяца), n (%)	0	3 (1,2)	0,487
Инсульт, n (%)	1 (2,4)	5 (1,9)	0,622
Центральный венозный катетер, n (%)	0	1 (0,4)	0,690
Химиотерапия, n (%)	0	16 (6,2)	0,100
Хронические заболевания легких, n (%)	0	18 (7,0)	0,085
Онкология, n (%)	2 (4,8)	43 (16,7)	0,050
ХСН 3-4 ФК, n (%)	7 (17,1)	91 (35,3)	<b>0,024</b>
Прием КОК, n (%)	1 (2,4)	3 (1,2)	0,509
Инфекции (пневмония, ВИЧ), n (%)	1 (2,4)	21 (8,4)	0,240
Беременность/послеродовый период, n (%)	1 (2,4)	8 (3,1)	0,952
Иммобилизация более 3 суток, n (%)	0	9 (3,5)	0,249
Сахарный диабет, n (%)	1 (2,4)	30 (11,3)	0,073
Артериальная гипертензия, n (%)	8 (19,5)	168 (65,1)	< <b>0,001</b>
Ожирение (ИМТ > 30 кг\м <sup>2</sup> ), n (%)	12 (29,3)	76 (24,5)	0,900
Перенесенная ТЭЛА, n (%)	7 (17,1)	36 (14,0)	0,929
Перенесенный ТГВ, n (%)	7 (17,1)	84 (32,6)	<b>0,048</b>
Текущий ТГВ, n (%)	23 (56,1)	106 (41,1)	0,117
Тромбоз поверхностных вен, n (%)	6 (14,6)	49 (19,1)	0,312
Варикозное расширение вен нижних конечностей, n (%)	2 (4,8)	105 (40,7)	< <b>0,001</b>

**Сокращения:** ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ВТЭ – венозная тромбоэмболия, ИМТ – индекс массы тела, КОК- комбинированные оральные контрацептивы, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЛТ – тромболитическая терапия, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Пациенты группы ТЛТ (таблица 10) при поступлении имели тенденцию к более низким цифрам систолического АД (122 (110; 130) против 130 (120; 150),  $p=0,043$ ) и более высокую ЧСС (102 (88; 120) против 96 (80; 110),  $p=0,014$ ). В группе 1 также чаще наблюдались цианоз кожных покровов (29,3% против 13,2%,  $p=0,006$ ) и синкопы в дебюте ТЭЛА (43,9% против 22,5%,  $p=0,004$ ). Достоверно более высокий риск по шкале PESI наблюдался у пациентов группы ТЛТ в сравнении с группой без ТЛТ: 102,5 против 85,6 баллов ( $p=0,003$ ).

**Таблица 10.** Клинические проявления ТЭЛА

Показатель	Группа ТЛТ (n=41)	Группа без ТЛТ (n=258)	p-значение
САД, мм рт.ст.	122 (110; 130)	130 (120; 150)	<b>0,043</b>
ДАД, мм рт.ст.	80 (80; 90)	80 (70; 80)	<b>0,041</b>
ЧСС при поступлении	102 (88; 120)	96 (80; 110)	<b>0,014</b>
ЧДД при поступлении	26 (19; 30)	23 (20; 26)	0,148
Одышка, n (%)	38 (92,7%)	248 (96,1%)	0,548
Боль в груди, n (%)	18 (43,9%)	115 (44,6%)	0,780
Кашель, n (%)	15 (36,6%)	98 (38%)	0,638
Синкопальное состояние, n (%)	18 (43,9%)	58 (22,5%)	<b>0,004</b>
Кровохаркание, n (%)	4 (9,8%)	34 (13,2%)	0,291
Цианоз, n (%)	12 (29,3%)	34 (13,2%)	<b>0,006</b>
Односторонний отёк нижней конечности, n (%)	15 (36,6%)	97 (37,6%)	0,981
Боль в нижней конечности, n (%)	6 (14,6%)	33 (12,8%)	0,681
Хрипы в лёгких, n (%)	6 (14,6%)	51 (12,8%)	0,271
Лихорадка $>37,5^{\circ}\text{C}$ , n (%)	7 (17,1%)	28 (10,9%)	0,479

Данные указаны в Ме (25%; 75%), если не указано иное

**Сокращения:** ТЛТ – тромболитическая терапия, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – частота дыхательных движений, ГВНК – глубокие вены нижних конечностей

Из ЭКГ параметров у пациентов группы 1 (таблица 11) статистически значимо чаще фиксировались отрицательные зубцы Т в отведениях V1-3 (68,3% против 46,5% в группе 2,  $p=0,01$ ), по остальным параметрам различий между группами не отмечено.

**Таблица 11.** Исходные изменения на ЭКГ

Показатель	Группа ТЛТ (n=41)	Группа без ТЛТ (n=258)	р-значение
ЭК-признаки ТЭЛА, n (%)	37 (90,2)	206 (79,8)	0,113
p-pulmonale, n (%)	13 (31,7)	50 (19,4)	0,072
SI-QIII, n (%)	15 (36,6)	80 (31,0)	0,476
Отрицательные зубцы Т в III, n (%)	26 (63,4)	140 (54,3)	0,273
Отрицательные зубцы Т в V1-V3, n (%)	28 (68,3)	120 (46,5)	<b>0,010</b>
ПБПНПГ, n (%)	4 (9,8)	23 (8,9)	0,861
НБПНПГ, n (%)	4 (9,8)	38 (14,7)	0,395
SI-QIII, ПБПНПГ и отрицательные Т в V1-V3, n (%)	5 (12,2)	14 (5,4)	0,099

**Сокращения:** ТЛТ - тромболитическая терапия, НБПНПГ – неполная блокада правой ножки пучка Гиса, ПБПНПГ – полная блокада правой ножки пучка Гиса, ЭКГ – электрокардиограмма,

Признаки дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ (таблица 12) фиксировались в обеих группах (таблица 12). Вместе с тем в группе 1 в сравнении с группой 2 статистически значимо чаще встречались более высокие цифры СДЛА (69 (58; 81) против 57 (45; 73),  $p<0,001$ ) и дилатация ПЖ (92,% против 70,5%,  $p<0,001$ ). Повышение уровня тропонина I чаще наблюдалось в группе ТЛТ по сравнению с группой без ТЛТ (27,6% против 11,9%,  $p=0,023$ ).

**Таблица 12. Маркеры повреждения миокарда ПЖ**

Показатель	Группа ТЛТ (n=41)	Группа без ТЛТ (n=258)	p-значение
<b>Показатели дисфункции ПЖ по ЭхоКГ</b>			
СДЛА, мм рт.ст.	69 (58; 81)	57 (45; 73)	<b>&lt;0,001</b>
Дилатация ПЖ (более 30 мм), n (%)	38 (92,7%)	182 (70,5%)	<b>&lt;0,001</b>
Размер ПЖ, мм	35 (34; 39)	33 (30; 37)	<b>&lt;0,001</b>
Гипокинез ПЖ, n (%)	12 (29,3%)	54 (20,9%)	0,240
<b>Контрольная ЭхоКГ</b>	37 (90,2%)	197 (76,4%)	
СДЛА, мм рт.ст.	44 (35; 60)	44 (35; 55)	0,828
Дилатация ПЖ (более 30 мм), n (%)	11 (29,7%)	33 (16,8%)	0,772
Размер ПЖ, мм	28 (24; 30)	27 (24; 29)	0,785
Гипокинез ПЖ, n (%)	1 (2,7%)	7 (3,6%)	0,422
<b>Маркер повреждения миокарда</b>			
Повышение уровня тропонина I, n (%)	8 (27,6%)	22 (11,9%)	<b>0,023</b>

Данные указаны в Ме (25%; 75%), если не указано иное

**Сокращения:** ПЖ – правый желудочек, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ТЛТ – тромболическая терапия, ЭхоКГ – эхокардиография

При анализе летальных исходов за период госпитализации установлено, что в группе ТЛТ умерших не было, тогда, как в группе без ТЛТ умерло 5 (1,9%) пациентов. Анализ связи ТЛТ с выживаемостью был затруднен из-за низкой частоты летальных исходов и малого числа пациентов в группе с ТЛТ (ОШ 0,34 [95% ДИ 0,03-8,18], p=0,856). Примечательно, что жизнеугрожающие кровотечения не были зафиксированы ни в одной из групп.

### 3.1.2. Факторы, влияющие на принятие решения о выполнении тромболитической терапии у нормотензивных пациентов с ТЭЛА

С целью выявления независимых факторов, оказывающих значимое влияние на принятие врачом решения о выполнении тромболизиса, был выполнен логистический регрессионный анализ. Показатели, продемонстрировавшие в однофакторном регрессионном анализе статистически значимую связь с проведением реперфузионной терапии, затем включались в многофакторный регрессионный анализ с расчетом риска неблагоприятного исхода. В итоговую модель включались только параметры, показавшие значимые парные различия между пациентами в группе ТЛТ и группе без ТЛТ.

Показателями, значимо влиявшими на принятие врачом решения в пользу проведения реперфузионной терапии, явились: варикозное расширение вен нижних конечностей, синкоп в дебюте ТЭЛА, возраст меньше 60 лет, цианоз кожных покровов (статистическая значимость модели:  $\chi^2=72,0$ ,  $p<0,001$ ) (таблица 13).

При создании модели с помощью многофакторного регрессионного анализа методом пошагового исключения параметров, синкопальное состояние не показало статистической значимости, поэтому не вошло в итоговую регрессионную модель. Однако, если параметр имеет клиническое значение, то допускается его оставление в итоговой регрессионной модели методом принудительного включения, если это не влияет на чувствительность и специфичность, и р-значение в многофакторном анализе до 0,1. Показатель «синкопальное состояние» удовлетворяет обоим условиям. Клиническая значимость неоспорима, так как это доказанный предиктор смертности при ТЭЛА.

Важно отметить, что в нашем исследовании на принятие решения о проведении реперфузионной терапии такие общепринятые рекомендациями ЕОК параметры неблагоприятного исхода при ТЭЛА как степень тяжести по шкале

PESI дисфункция ПЖ по ЭхоКГ, повышение уровня тропонина I не оказывали значимого влияния.

**Таблица 13.** Клинические факторы, оказывающие влияние на принятие решения о выполнении ТЛТ

Показатель	ОШ (95% ДИ)	р-значение
Возраст моложе 60 лет	0,09 (0,02–0,42)	0,002
Варикозное расширение вен нижних конечностей	0,17 (0,05–0,61)	0,007
Цианоз кожных покровов	2,48 (1,01–6,49)	0,048
Синкопе в дебюте ТЭЛА	2,03 (0,92–4,49)	0,081

**Сокращения:** ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, ПЖ – правый желудочек, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность,

В связи с полученными результатами на ретроспективном этапе была сформулирована задача проверки полученных данных в проспективном исследовании.

### **3.2. Разработка шкалы оценки госпитального риска смерти по данным многоцентрового исследования и ее валидизация**

#### **3.2.1. Разработка прогностической шкалы SIRENA**

При проведении однофакторного регрессионного анализа было выявлено 52 фактора, связанных летальным исходом в стационаре, которые затем были включены в многофакторный регрессионный анализ. В модель включались только показатели, показавшие значимые парные различия между пациентами в группах с летальным исходом в стационаре и выживших. В итоговую регрессионную модель были включены независимые предикторы госпитальной смерти: фракция выброса ЛЖ < 40%, иммобилизация в предыдущие 12 месяцев, клиренс креатинина < 50 мл/мин, синкоп в дебюте ТЭЛА, цианоз при

поступлении (таблица 14). Эти независимые предикторы смерти стали элементами новой шкалы.

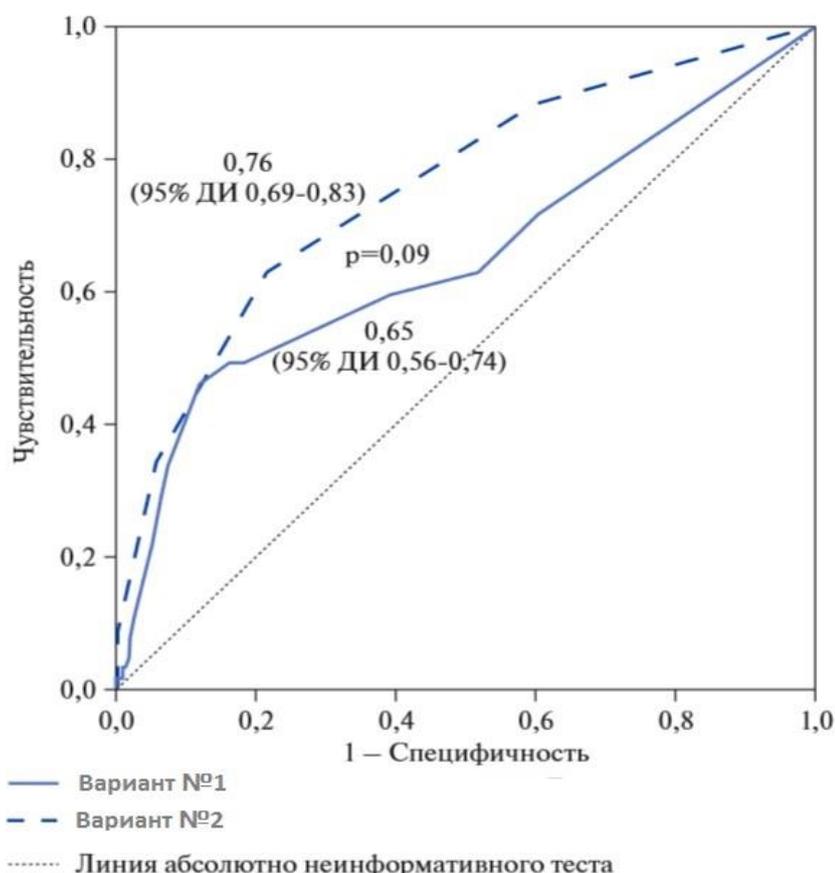
**Таблица 14.** Независимые предикторы летальных исходов за время госпитализации у пациентов регистра SIRENA

<b>Факторы</b>	<b>ОШ</b>	<b>95% ДИ</b>	<b>р-значение</b>
Фракция выброса левого желудочка <40%	5,734	1,627-20,205	0,007
Имобилизация в предыдущие 12 месяцев	4,999	1,523-16,406	0,008
Клиренс креатинина <50 мл/мин	4,833	1,793-13,026	0,002
Синкопальное состояние в дебюте ТЭЛА	2,833	1,043-7,697	0,041
Цианоз при поступлении	2,330	1,106-4,911	0,026

**Примечание:** клиренс креатинина рассчитан по формуле Кокрофта-Гаулта

**Сокращения:** ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

В дальнейшем для создания шкалы прогнозирования летальных госпитальных исходов мы смоделировали два возможных варианта. В первом случае каждый показатель шкалы принимался за его ОШ. Во втором случае каждому показателю шкалы присваивалось значение равное «1» (единица). Значения площадей под ROC-кривыми для первой и второй моделей статистически значимо не различались (рисунок 10). В связи с этим была выбрана вторая модель как более удобная для практикующего врача.



**Рисунок 10.** Значение площадей под ROC-кривыми для двух вариантов шкалы SIRENA

**Сокращение:** ДИ – доверительный интервал

Таким образом, в итоговом варианте шкала SIRENA имеет вид, представленный в таблице 15. Для определения риска смерти необходимо суммировать все имеющиеся баллы.

**Таблица 15.** Шкала SIRENA

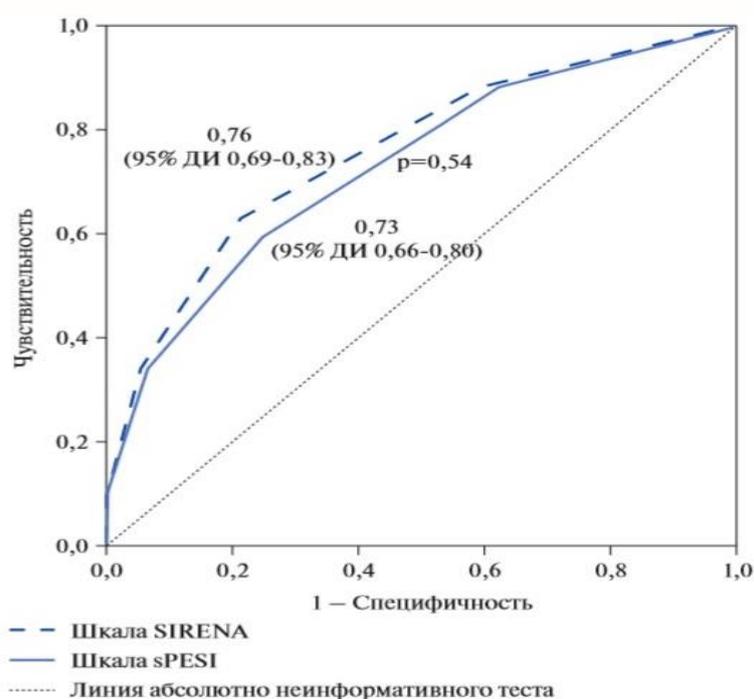
Факторы	Баллы
Фракция выброса левого желудочка <40%	1
Иммобилизация в предыдущие 12 месяцев	1
Клиренс креатинина <50 мл\мин	1
Синкопальное состояние в дебюте ТЭЛА	1
Цианоз при поступлении	1

Значение площади под ROC-кривой для прогностической шкалы SIRENA в отношении госпитальной летальности составило 0,76 (95% ДИ 0,69-0,83) со специфичностью 78,5% и чувствительностью 62,7%. Риск летального исхода в

группе высокого риска по шкале SIRENA был в 4,87 раза выше, чем в группе низкого риска (95% ДИ 2,97-7,98;  $p < 0,001$ ). При сумме по шкале SIRENA  $\geq 2$  баллов пациент относился к категории «высокого риска», 0-1 балл - «низкого риска».

### 3.2.2. Сравнение прогностического значения шкал SIRENA и sPESI

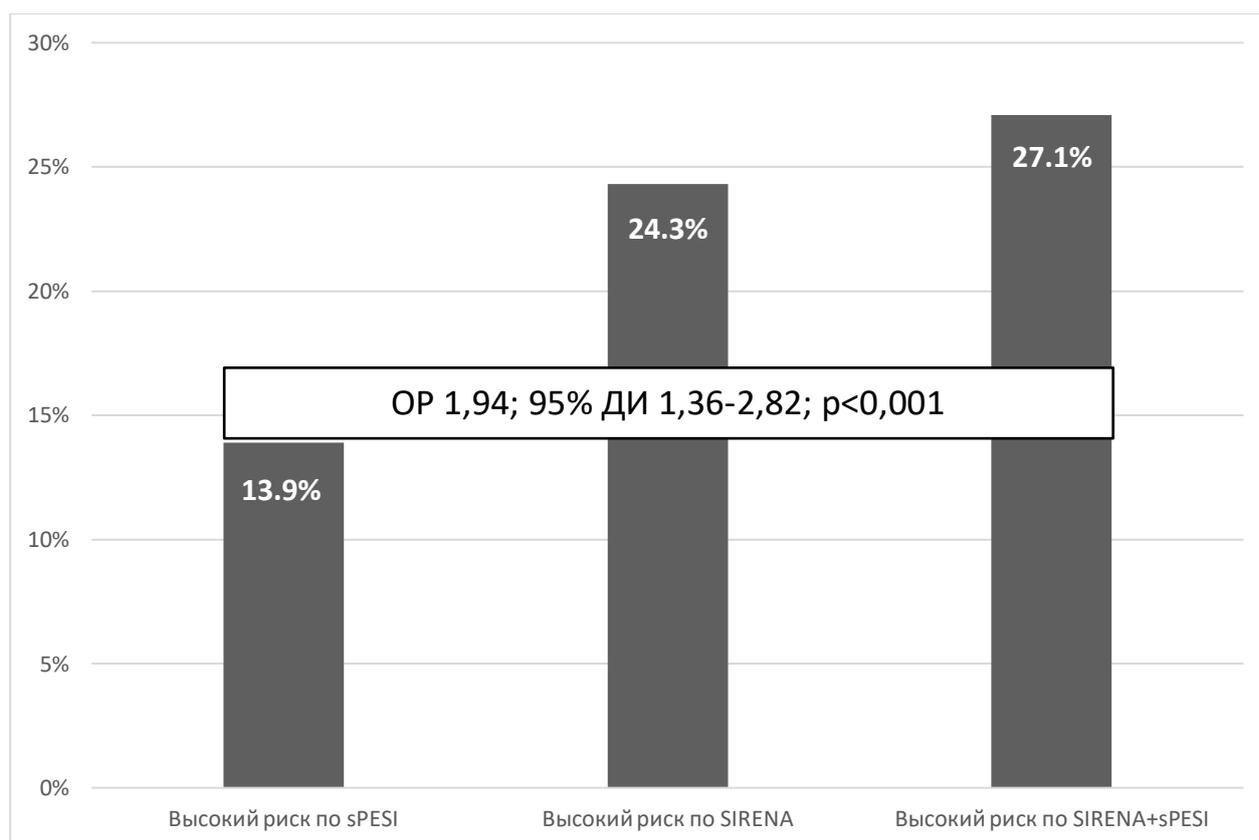
Следующим этапом шкалы SIRENA сравнивалась с общепринятым индексом прогнозирования летального исхода ТЭЛА – sPESI. Летальных исходов за время госпитализации среди 205 пациентов с низким риском по индексу sPESI (0 баллов) было 7 (3,4%), а среди 380 пациентов с высоким риском ( $\geq 1$  балл) - 53 (13,9%) (ОР 4,09 [95% ДИ 1,89-8,82];  $p < 0,001$ ). Значение площади под ROC-кривой для индекса sPESI в отношении госпитальной летальности пациентов с ТЭЛА составило 0,73 (95% ДИ 0,66-0,80), что было статистически незначимым в сравнении с аналогичным показателем шкалы SIRENA (рисунок 11).



**Рисунок 11.** Значения площадей под ROC-кривыми в отношении прогнозирования госпитальных летальных исходов для шкалы SIRENA и индекса sPESI

**Сокращение:** ДИ — доверительный интервал

При совместном использовании шкал SIRENA и sPESI повышалась ценность в прогнозировании летальных исходов. Госпитальная летальность у пациентов с высоким риском по обеим шкалам составила 27,1%, что значительно выше, чем у пациентов, имеющих высокий риск только по sPESI — 13,9% (ОР 1,94 [95% ДИ 1,36-2,82];  $p < 0,001$ ). Однако достоверных различий по сравнению с пациентами с высоким риском по шкале SIRENA не наблюдалось — 24,3% (ОР 1,11 [95% ДИ 0,75-1,65];  $p = 0,78$ ) (рисунок 12).



**Рисунок 12.** Частота летальных исходов за время госпитализации у пациентов с высоким риском по sPESI, шкале SIRENA и их сочетании  
Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — относительный риск

### 3.2.3. Валидизация шкалы оценки госпитального риска смерти SIRENA на независимой выборке

После завершения этапа разработки шкалы SIRENA была проведена ее валидизация на независимой выборке - базе данных ГБУЗ СОККД имени В. П. Полякова. Период включения пациентов в базу данных - с 01.01.2006 по

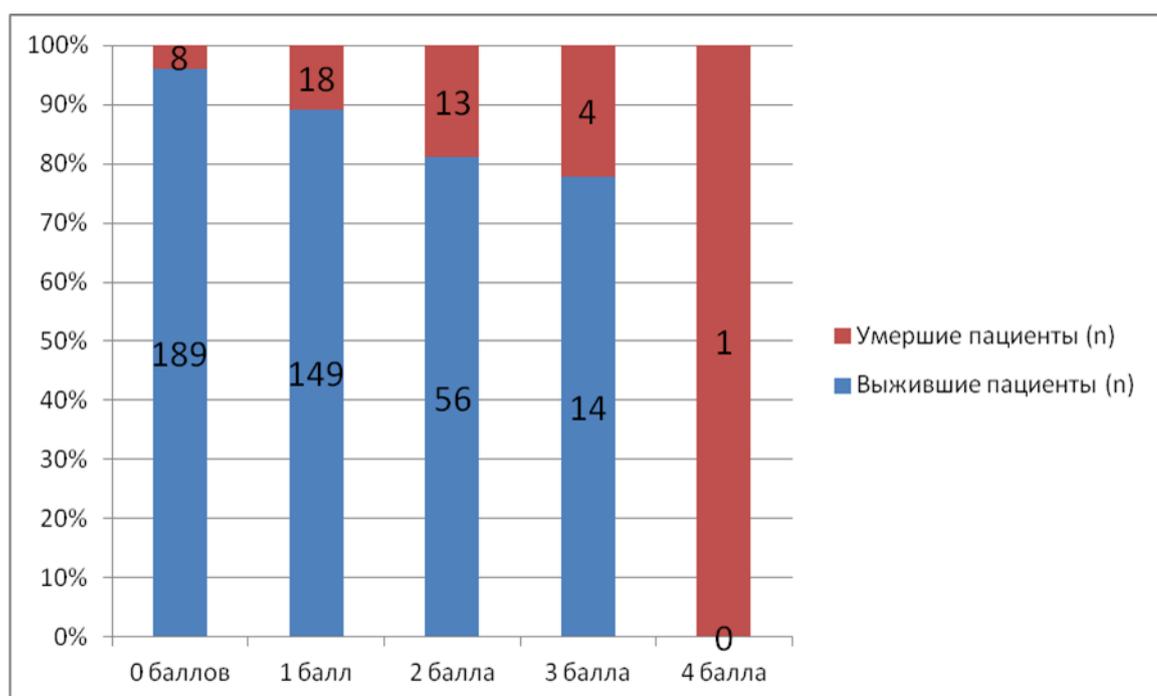
31.12.2019гг. В исследование вошло 452 пациента, средний возраст составил 60 (50,5-70,0) лет (минимум-максимум – 17 – 90 лет), среди них было 48,9% мужчин. Основными факторами риска ТЭЛА по данным анамнеза были артериальная гипертензия у 271 (60,0%) пациентов, варикозная болезнь - у 147 (32,5%), ХСН или дыхательная недостаточность - у 136 (30,1%), пожилой возраст - у 163 (36,1%), перенесенные ТЭЛА/ТГВ - у 111 (24,6%). Имобилизация в анамнезе была только у 26 (5,8%) пациентов.

При поступлении жалобы на одышку предъявляли 416 пациентов (92,0%), кашель - 139 (30,8%) пациентов, на боли в грудной клетке - 171 (37,8%). В состоянии шока в стационар поступило 25 (5,5%) пациентов, еще у 53 (11,7%) была зафиксирована гипотония. Цианоз верхней половины туловища регистрировался у 89 (19,7%) пациентов, а синкопальное состояние - у 117 (25,9%) пациентов.

По данным ЭхоКГ признаки дисфункции ПЖ регистрировались у 381 пациентов (84,3%), ТГВ нижних конечностей выявлен у 160 пациентов (35,4%). ЭКГ признаки ТЭЛА зафиксированы у 283 (62,6%) пациентов.

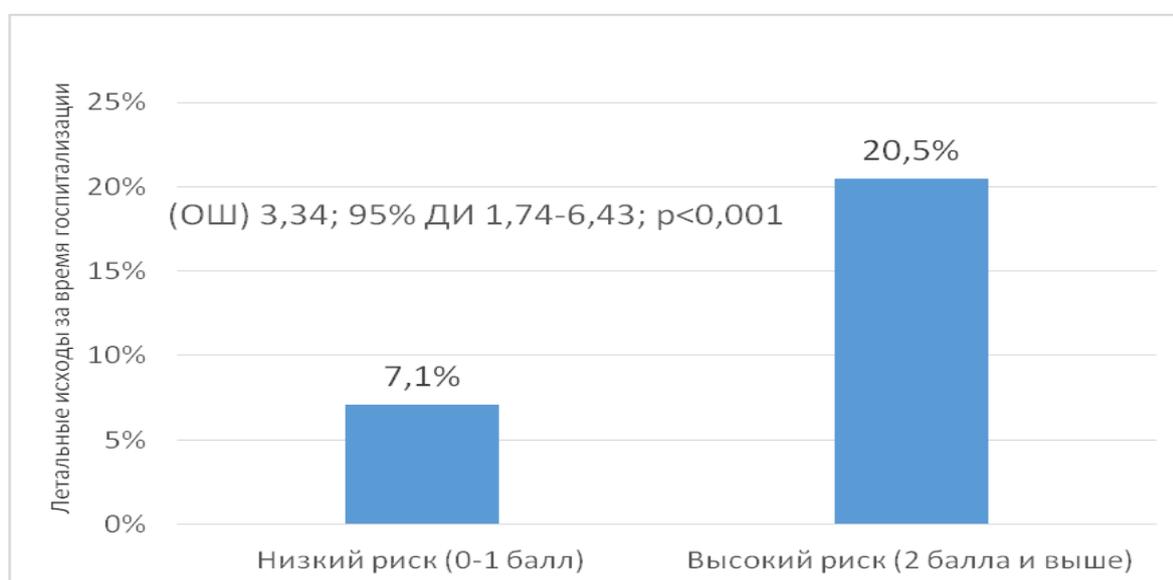
ТЛТ была выполнена 63 пациентам с ТЭЛА (13,9%). Антикоагулянтную терапию в стационаре назначена 433 пациента (95,8%), из них парентеральные антикоагулянты - 390 (86,3%), а оральные антикоагулянты - 405 (89,6%) пациентам.

За время госпитализации умерло 44 пациента (9,7%). Среди пациентов, имевших по шкале SIRENA 0 баллов за период госпитализации, умерло 8 пациентов (4,1%); 1 балл - 18 пациентов (10,8%); 2 балла - 13 человек (18,8%); 3 балла – 4 (22,2%) пациентов; 4 балла – 1 пациент (100%). Смертность за время госпитализации закономерно возрастала с увеличением количества баллов по шкале SIRENA (рисунок 13).



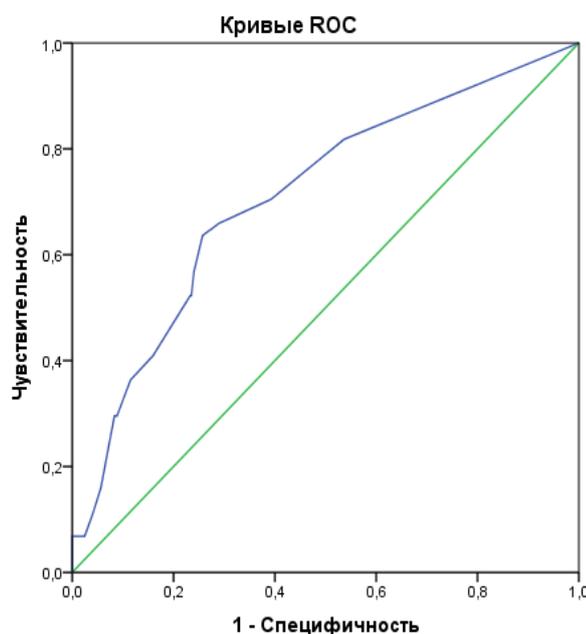
**Рисунок 13.** Связь различных значений прогностической шкалы SIRENA с частотой смертельных исходов за время госпитализации

Между значениями высокого и низкого риска по шкале SIRENA показано трехкратное статистически значимое различие по частоте показателя госпитальной летальности (ОШ 3,34 [95% ДИ: 1,74-6,43],  $p < 0,001$ ) (рисунок 14).



**Рисунок 14.** Госпитальная летальность у пациентов низкого и высокого риска по шкале SIRENA

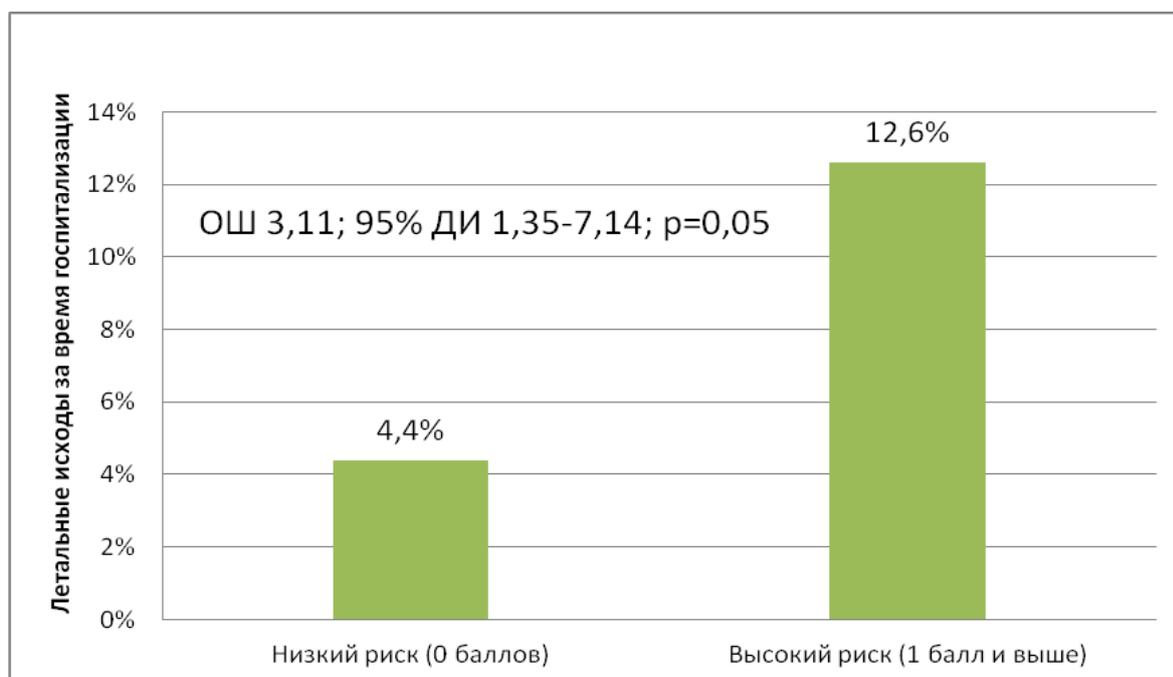
Значение площади под ROC-кривой для прогностической шкалы SIRENA в отношении госпитальной летальности составило 0,71 (95% ДИ: 0,63-0,79), с чувствительностью 70,5% и специфичностью 60,8% (рисунок 15).



**Рисунок 15.** ROC-анализ значимости шкалы SIRENA в прогнозировании смертельных исходов в стационаре

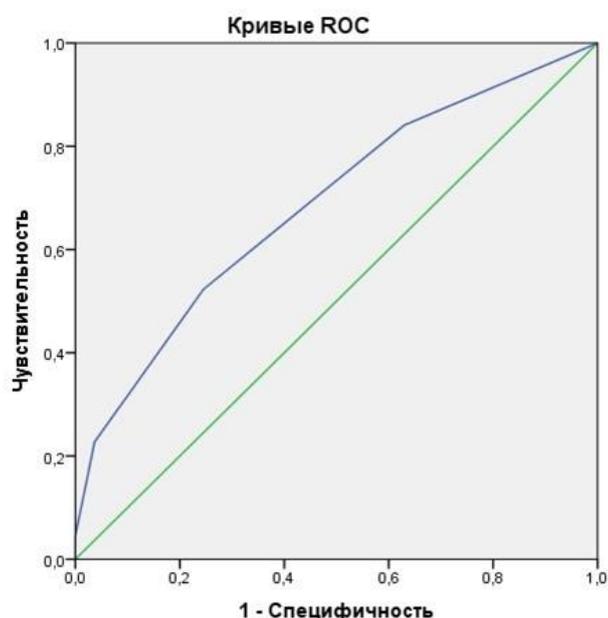
### 3.2.4. Сравнение прогностического значения шкал SIRENA и sPESI на независимой выборке

Сравнение шкалы SIRENA было проведено с индексом sPESI, который по рекомендациям ЕОК-2019 является эталоном прогнозирования летального исхода у пациентов с ТЭЛА за время госпитализации. Низкий риск по индексу sPESI (0 баллов) был у 158 пациентов, из них умерло 7 человек (летальность 4,4%), высокий риск ( $\geq 1$  балл) был у 294 пациентов, из них погибло 37 человек (12,6%). Шансы летального исхода в 3,11 раза возрастали в группе высокого риска по sPESI в сравнении с группой низкого риска (ОШ 3,11 [95% ДИ 1,35-7,14],  $p=0,05$ ) (рисунок 16).



**Рисунок 16.** Госпитальная летальность у пациентов низкого и высокого риска по шкале sPESI

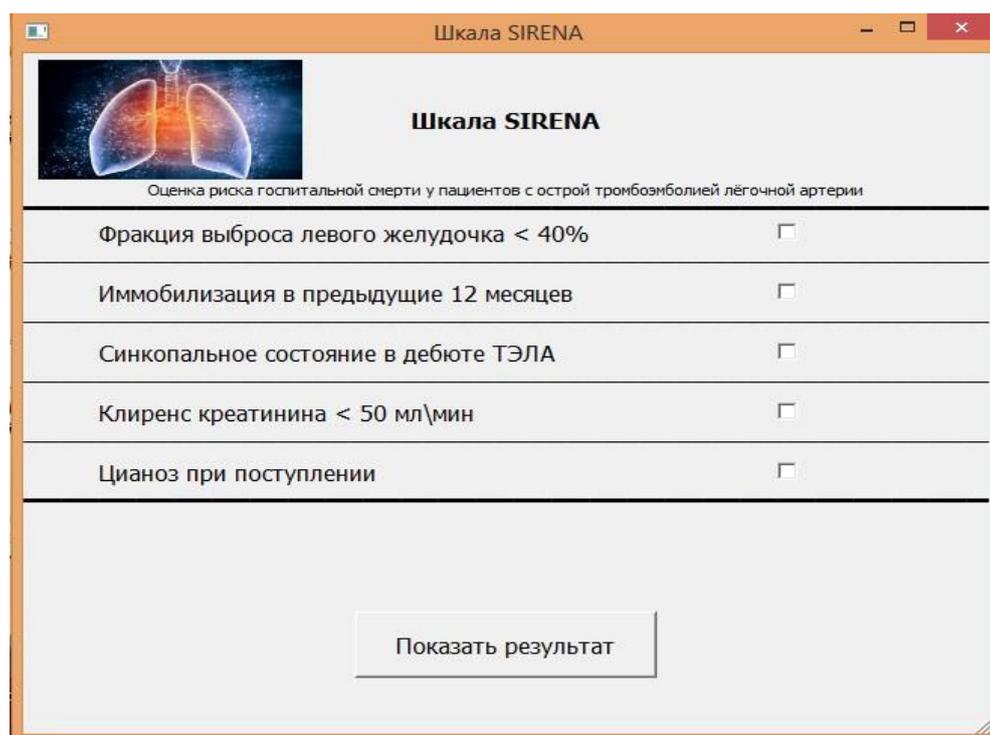
В отношении госпитальной летальности значение площади под ROC-кривой для индекса sPESI составило 0,69 (95% ДИ 0,60-0,77) с чувствительностью 52,3% и специфичностью 75,5% (рисунок 17).



**Рисунок 17.** ROC-анализ значимости индекса sPESI в прогнозировании смертельных исходов в стационаре

### 3.2.5. Программа для ЭВМ «Оценка риска госпитальной смерти у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии «Шкала SIRENA»

Для удобства вычисления вероятности летального исхода у пациентов с ТЭЛА в течение госпитализации была создана программа для ЭВМ под названием «Программа по оценке риска госпитальной смерти у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии «Шкала SIRENA» (рисунок 18).



Шкала SIRENA	
Оценка риска госпитальной смерти у пациентов с острой тромбоэмболией лёгочной артерии	
Фракция выброса левого желудочка < 40%	<input type="checkbox"/>
Имобилизация в предыдущие 12 месяцев	<input type="checkbox"/>
Синкопальное состояние в дебюте ТЭЛА	<input type="checkbox"/>
Клиренс креатинина < 50 мл\мин	<input type="checkbox"/>
Цианоз при поступлении	<input type="checkbox"/>

Показать результат

**Рисунок 18.** Главное окно программы по оценке риска госпитальной смерти у пациентов с ТЭЛА «Шкала SIRENA»

Данная программа ЭВМ «Шкала SIRENA» позволяет обеспечить персонафицированный подход к ведению пациентов для своевременного выявления пациентов с ТЭЛА с высоким риском летального исхода. Удобна для использования в клинической практике врачей как терапевтов и кардиологов, так и реаниматологов.

В представленную нами модель вошли пять самых значимых предикторов неблагоприятного госпитального исхода у пациентов с ТЭЛА: иммобилизация в предыдущие 12 месяцев, синкопальное состояние в дебюте ТЭЛА, фракция выброса ЛЖ <40%, цианоз при поступлении, клиренс креатинина < 50 мл/мин.

Каждому показателю шкалы присваивалось значение равное «1» (единица) при наличии признака или «0» (ноль) при его отсутствии. Калькулятор суммировал значения по всем показателям шкалы. При значении шкалы SIRENA 0-1 на экран выводится значение «низкий риск», при значении равном 2 баллам и выше - «высокий риск».

### **3.2.6. Клинические примеры применения программы для ЭВМ по оценке риска госпитальной смерти у пациентов с тромбозом легочной артерии «Шкала SIRENA»**

**Клинический пример №1.** Пациент Б., 34 лет находился на госпитализации в ГБУЗ СОККД имени В.П. Полякова с диагнозом: "ТЭЛА, промежуточно-высокий риск. Н1". Поступил с жалобами на одышку, боль в грудной клетке, головокружение, кашель, рвоту, синкопальное состояние. В анамнезе в течение последних 12 месяцев была иммобилизация по поводу травмы (перелом левой голени, установка аппарата Илизарова).

Объективные данные на момент поступления: АД 110 и 70 мм рт.ст., ЧСС 122 уд в мин, ЧДД 18 в минуту. Цианоза кожных покровов нет. Сатурация O<sub>2</sub> – 92%. На ЭКГ: синусовый ритм, отрицательные зубцы Т в стандартных отведениях. По данным ЭхоКГ: СДЛА 50 мм рт.ст., фракция выброса ЛЖ 55%, дилатация правых отделов > 30 мм. Уровень D-димера - 6000 нг/мл. Цветное доплеровское картирование вен нижних конечностей не проведено (не успели). Клиренс креатинина - 80 мл/мин.

Пациенту было назначено лечение: эноксапарин натрия 8000 МЕ/0,8 мл подкожно 2 раза в день и варфарин 2,5 мг по 2 таблетки 1 раз в день, а также симптоматическая терапия. В течение 1-х суток госпитализации резкое нарастание клиники сердечно-легочной недостаточности с летальным исходом. При патолого-анатомическом вскрытии диагноз ТЭЛА подтвержден.

У данного пациента нами выявлены следующие предикторы неблагоприятного прогноза: иммобилизация за последние 12 месяцев, синкоп в дебюте ТЭЛА.

При расчете на калькуляторе SIRENA получено 2 балла, что свидетельствует о высоком риске летального исхода (рисунок 19). Несмотря на правильно поставленный диагноз и лечение, пациент умер в первые сутки госпитализации.

Шкала SIRENA	
Оценка риска госпитальной смерти у пациентов с острой тромбозомболией лёгочной артерии	
Фракция выброса левого желудочка < 40%	<input type="checkbox"/>
Иммобилизация в предыдущие 12 месяцев	<input checked="" type="checkbox"/>
Синкопальное состояние в дебюте ТЭЛА	<input checked="" type="checkbox"/>
Клиренс креатинина < 50 мл\мин	<input type="checkbox"/>
Цианоз при поступлении	<input type="checkbox"/>

**Результат: 2 балла**  
**Высокий риск госпитальной смерти**

Показать результат

**Рисунок 19.** Расчет вероятности развития госпитального летального исхода у пациента Б., 34 лет

**Клинический пример №2.** В ГБУЗ СОККД имени В.П. Полякова пациент А., 69 лет находился на лечении с диагнозом: "ТЭЛА, промежуточно-высокий риск. Гипертоническая болезнь III стадия, риск 4. НИ, NYHA 2 ф.к. Сахарный диабет 2 типа". Поступил с жалобами на одышку, слабость, кровохарканье.

Данные объективного осмотра: АД 140 и 80 мм рт.ст., ЧСС 75 уд в минуту, ЧДД 18 в минуту. При поступлении признаков шока и гипотензии, цианоза

кожных покровов нет. На ЭКГ: синусовый ритм, полная БПНПГ, SI-QIII. По данным ЭхоКГ: СДЛА 33 мм рт.ст., размер ПЖ 21 мм, фракция выброса ЛЖ 71%. Уровень D-димера - 6000 нг/мл. По цветному доплеровскому картированию вен нижних конечностей данных за ТГВ не получено. Клиренс креатинина – 74 мл/мин.

Пациент получал терапию: эноксапарин натрия 8000 МЕ/0,8 мл подкожно 2 раза в день, затем перевод на ривароксабан 15 мг 2 раза в день, а также симптоматическое лечение. Выписан на 6-е сутки в удовлетворительном состоянии.

У данного пациента не выявлены предикторы неблагоприятного прогноза. При расчете на калькуляторе SIRENA получено 0 баллов, что свидетельствует о низком риске летального исхода (рисунок 20).

Шкала SIRENA

Шкала SIRENA

Оценка риска госпитальной смерти у пациентов с острой тромбозомболией лёгочной артерии

Фракция выброса левого желудочка < 40%	<input type="checkbox"/>
Иммобилизация в предыдущие 12 месяцев	<input type="checkbox"/>
Синкопальное состояние в дебюте ТЭЛА	<input type="checkbox"/>
Клиренс креатинина < 50 мл\мин	<input type="checkbox"/>
Цианоз при поступлении	<input type="checkbox"/>

**Результат: 0 баллов**  
**Низкий риск госпитальной смерти**

Показать результат

**Рисунок 20.** Расчет вероятности развития госпитального летального исхода у пациента А., 69 лет

### **3.3. Тромболитическая терапия в лечении нормотензивных пациентов с ТЭЛА по данным проспективного регистра SIRENA**

#### **3.3.1. Клинико-инструментальные особенности пациентов регистра SIRENA, которым выполнялась тромболитическая терапия**

При анализе регистра SIRENA установлено, что ТЛТ проведена 152 пациентам с ТЭЛА (25,0%). 51 (33,8%) пациент был с высоким риск летального исхода (шок или гипотензия), в то время 101 (66,2%) пациент имел невысокий риск летального исхода. В качестве показаний к проведению ТЛТ у пациентов невысокого риска в медицинской документации были отмечены такие показания как: выраженная одышка/дыхательная недостаточность – у 19 (18,8%) пациентов, промежуточно-высокий риск – у 14 (13,9%) пациентов, признаки массивной/субмассивной ТЭЛА – у 10 (9,9%) пациентов, массивный венозный тромбоз – у 7 (6,9%) пациентов, подозрение на острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST - у 3 пациентов (2,9%), высокая легочная гипертензия - у 2 (2,0%) пациентов. У 46 (45,5%) пациентов в регистре не оказалось четких указаний на причины проведения ТЛТ.

У 60 пациентов (59,4%) препаратом, применяемым в качестве фибринолитика, была альтеплаза, у 37 (36,6%) – стрептокиназа, еще у 4 (4%) использовались тенектеплаза, урокиназа или другой препарат. Медиана времени от момента диагностики ТЭЛА до начала ТЛТ составила 120 мин (1-3-й квартили: 60-225 мин). Медиана длительности введения препаратов составляла 2,0 часа (2,0-22,0); минимум-максимум – 1-30,0 часов).

Анализ особенностей ведения пациентов с ТЭЛА невысокого риска, которым выполнялось ТЛТ (группа 1) в сравнении с пациентами с ТЭЛА невысокого риска, которым ТЛТ не выполнялась (группа 2) был проведен по принципу cross-matching (подбор пар пациентов из регистра, сопоставимых по полу и возрасту в соотношении 1:1).

В группе без ТЛТ (таблица 16) в анамнезе у пациентов статистически значимо чаще встречались такие факторы риска ТЭЛА как иммобилизация после перенесенного оперативного вмешательства (8,9% против 0,  $p=0,003$ ), хирургическое вмешательство в течение последнего года (22,8% против 7,9%,  $p=0,003$ ), хроническая почечная недостаточность (15,8% против 3%,  $p=0,003$ ), известный порок сердца (9,9% против 1%,  $p=0,010$ ), установленный центральный венозный катетер (12,9% против 4%,  $p=0,02$ ).

**Таблица 16.** Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристики	Всего (n=202)	Группа ТЛТ (n=101)	Группа без ТЛТ (n=101)	р- значени е
<b>Базовые характеристики</b>				
Возраст, лет	62 (50; 70)	62 (50; 70)	62 (51; 70)	0,922
Пол, мужчины	110(54,5%)	55 (54,5%)	55 (54,5%)	1,000
Койко-день	12 (8; 15)	13 (9; 16)	11 (7; 14)	0,082
<b>Факторы риска</b>				
ТЭЛА в прошлом, n (%)	21(10,4%)	9 (8,9%)	12 (11,9%)	0,489
ТГВ в прошлом, n (%)	45 (22,3%)	26 (25,7%)	19 (18,8%)	0,237
Причина иммобилизации: операция, n (%)	9 (4,5%)	0 (0%)	9 (8,9%)	<b>0,003</b>
Хирургическая операция в последние 12 месяцев, n (%)	31 (15,3%)	8 (7,9%)	23 (22,8%)	<b>0,003</b>
Известный порок сердца, n (%)	11 (5,4%)	1 (1,0%)	10 (9,9%)	<b>0,010</b>
Известный рак, n (%)	34 (16,9%)	14 (13,9%)	20 (20%)	0,246
Центральный венозный катетер в анамнезе, n (%)	17 (8,4%)	4 (4%)	13 (12,9%)	<b>0,020</b>
Приём гормональных препаратов за последние 12 месяцев, n (%)	9 (4,5%)	5 (5%)	4 (4%)	1,000
Инсульт/ТИА в прошлом, n (%)	20 (9,9%)	8 (7,9%)	12 (11,9%)	0,346
Известная почечная недостаточность, n (%)	19 (9,4%)	3 (3%)	16 (15,8%)	<b>0,003</b>

Данные указаны в Ме (25%; 75%), если не указано иное

**Сокращения:** ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТЛТ – тромболитическая терапия, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии,

В группе 1 заболевание проявлялось одышкой в 100% случаев, тогда как в группе 2 встречались и бессимптомные пациенты (5,9%) (таблица 17). В группе пациентов с ТЛТ статически значимо чаще встречались цианоз (36,6% против 20,4%,  $p=0,011$ ), синкопы в дебюте заболевания (39,6% против 18,8%,  $p=0,001$ ),

более низкая сатурация (92 (90-95) против 94 (91,5-97),  $p=0,002$ ) и более высокая ЧДД (22 (19-24) против 20 (18-22),  $p=0,001$ ).

**Таблица 17.** Клинические характеристики пациентов

Характеристики	Всего (n=202)	Группа ТЛТ (n=101)	Группа без ТЛТ (n=101)	р-значение
<b>Клинические характеристики</b>				
Одышка, n (%)	188 (93,1%)	100 (99%)	88 (87,1%)	<b>0,001</b>
Кровохарканье, n (%)	18 (8,9%)	8 (7,9%)	10 (9,9%)	0,806
Боль в грудной клетке, n (%)	62 (30,7%)	27 (26,7%)	35 (34,7%)	0,222
Синкоп, n (%)	59 (29,2%)	40 (39,6%)	19 (18,8%)	<b>0,001</b>
Кашель, n (%)	29 (14,4%)	10 (9,9%)	19 (18,8%)	0,071
Бессимптомно, n (%)	6 (3%)	0	6 (5,9%)	<b>0,029</b>
<b>Объективные данные</b>				
САД, мм рт.ст.	130 (115; 140)	128 (110; 140)	130 (119; 140)	0,730
ДАД, мм рт.ст.	80 (70; 85)	80 (70; 80)	80 (70; 85)	0,707
ЧСС, ударов в минуту	92 (81; 107)	94 (82; 107)	95 (80; 110)	0,419
Частота дыхания, в минуту	20 (18; 24)	22 (19; 24)	20 (18; 22)	<b>0,001</b>
Цианоз, n (%)	57 (28,6%)	37 (36,6%)	20 (20,4%)	<b>0,011</b>
Сатурация, %	94 (90; 96)	92 (90; 95)	94 (91,5; 97)	<b>0,002</b>

Данные указаны в Ме (25%; 75%), если не указано иное

**Сокращения.** ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ТЛТ – тромболитическая терапия, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ЧСС – частота сердечных сокращений

В группе ТЛТ (таблица 18) отмечалось более массивное поражение легочного сосудистого русла по данным КТ-ангиографии (133 против 96,  $p=0,007$ ). У пациентов группы 1 по данным ЭхоКГ при меньшем размере правого предсердия (45 (40; 49) против 48 (43; 55) мм,  $p=0,010$ ), исходное СДЛА было статистически значимо выше (52 (45; 61) против 46 (35; 64) мм рт. ст.,  $p=0,026$ ). Повышение тропонина в группе ТЛТ регистрировалось статистически значимо чаще, чем в группе без ТЛТ (41,7% против 25,4%;  $p=0,045$ ).

**Таблица 18.** Лабораторно-инструментальные характеристики пациентов

Характеристики	Всего (n=202)	Группа ТЛТ (n=101)	Группа без ТЛТ (n=101)	р- значени е
<b>Лабораторные данные</b>				
Гематокрит; % (M±SD)	40,71±6,13	42,63±5,50	39,77±6,41	0,001
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	9,35 (7,4; 12,75)	10,05 (8,05; 13,30)	8,8 (6,9; 11,5)	0,012
Тропонин определен, n (%)	143 (70,8%)	84 (83,2%)	59 (58,4%)	<b>&lt;0,001</b>
Тропонин повышен, n (%)	50 (35%)	35 (41,7%)	15 (25,4%)	<b>0,045</b>
D-димер, мкг/л	4290 (2330,5; 6735)	3643 (2197,5; 6000)	5000 (2985; 6000)	0,350
<b>ЭхоКГ</b>				
ЭхоКГ выполнено, n (%)	192 (95%)	101 (100%)	91 (90,1%)	<b>0,002</b>
Фракция выброса левого желудочка, %	55 (50; 59,5)	58 (54; 63)	58 (50; 63)	0,137
Размер ПЖ, мм	33 (31; 38)	32,5 (28; 40)	33 (29,5;37)	0,598
Размер ПЖ более 30 мм, n (%)	131 (70,8%)	66 (67,3%)	65 (74,7%)	0,271
Размер ПП, мм	50 (45,5; 56)	45 (40; 49)	48 (43; 55)	<b>0,010</b>
СДЛА, мм рт.ст.	52 (40; 60,5)	52 (45; 61)	46 (35; 64)	<b>0,026</b>
СДЛА более 40 мм рт.ст., n (%)	130 (76,5%)	77 (86,5%)	53 (65,4%)	<b>0,001</b>
Тромбоз суральных вен, n (%)	61 (32,4%)	39 (40,2%)	22 (24,2%)	<b>0,019</b>
Любой венозный тромбоз, n (%)	118 (62,8%)	72 (74,2%)	46 (50,5%)	<b>0,001</b>
Любая венозная флотация, n (%)	23 (11,4%)	20 (19,8%)	3 (3%)	<b>&lt;0,001</b>

Данные указаны в Me (25%; 75%), если не указано иное

**Сокращения:** ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ТЛТ – тромболитическая терапия, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, УЗДГ - ультразвуковая доплерография, ЭхоКГ - эхокардиография

### 3.3.2. Факторы, оказывающие влияние на решение о проведении тромболитической терапии у нормотензивных пациентов с ТЭЛА

Для выявления независимых клинических факторов, оказывающих значимое влияние на принятие врачом решения о выполнении тромболизиса был выполнен логистический регрессионный анализ. В однофакторном логистическом регрессионном анализе выявлены параметры, показавшие значимые парные различия между пациентами групп 1 и 2: анамнестические (хирургическая операция в последние 12 месяцев, иммобилизация вследствие операции, порок сердца, хроническая почечная недостаточность), клинические (одышка, синкоп, бессимптомное течение, цианоз, ЧДД, сатурация), лабораторно-инструментальные (повышение тропонина, размер правого предсердия по ЭхоКГ, СДЛА, СДЛА больше 40 мм рт. ст., тромбоз в суральных венах, любой венозный тромбоз, любая венозная флотация). Проведение ТЛТ в течение госпитализации рассматривалось в качестве зависимой переменной. Затем пошаговым методом были исключены предикторы, влияние которых оказывалось недостаточным согласно установленному критерию (обратный пошаговый метод отношения правдоподобия). Семь независимых предикторов, оказывающих влияние на принятие решения о проведении реперфузионной терапии у пациентов с ТЭЛА и стабильной гемодинамикой, были включены в окончательную бинарную модель оценки риска:

- СДЛА больше 40 мм рт.ст.;
- флотация тромба в венах нижних конечностей;
- хроническая болезнь почек в анамнезе;
- операция в предшествующие 12 месяцев;
- ЧДД;
- размер правого предсердия по ЭхоКГ;
- синкопальное состояние.

Характеристики прогностических критериев и построенной многофакторной статистической модели методом бинарной логистической регрессии приведены в таблице 19.

**Таблица 19.** Влияние клинических факторов на принятие решения о выполнении ТЛТ

Показатель	В	Стандартная ошибка	$\chi^2$ Вальда	Exp (В) (95% ДИ)	р-значение
СДЛА больше 40 мм рт.ст.	1,911	0,520	13,495	6,761 (2,439 – 18,743)	< 0,001
Флотация тромба в венах нижних конечностей	2,451	0,843	8,451	11,606 (2,223 – 60,604)	0,004
Хроническая болезнь почек в анамнезе	-2,257	0,825	7,477	0,105 (0,021 – 0,528)	0,006
Операция в предшествующие 12 месяцев	-1,659	0,671	6,116	0,190 (0,051 – 0,709)	0,013
Частота дыхательных движений	0,117	0,048	5,930	1,124 (1,023 – 1,235)	0,015
Размер правого предсердия по ЭхоКГ	-0,044	0,022	4,060	0,957 (0,0917 – 0,994)	0,044
Синкопальное состояние	0,510	0,418	1,488	1,666 (0,734 – 3,781)	0,223
Константа В <sub>0</sub>	-1,836	1,470	1,561	0,159	0,212

**Сокращения:** В – В-коэффициент предиктора, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ЭхоКГ – эхокардиография

Разработанная прогностическая модель влияния клинических факторов на принятие решения о выполнении ТЛТ описывается уравнением:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$z = -b_0 + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + b_3 \cdot x_3 + b_4 \cdot x_4 + b_5 \cdot x_5 + b_6 \cdot x_6 + b_7 \cdot x_7,$$

где: e – основание натурального логарифма (2,718);

p – вероятность проведения ТЛТ;

b<sub>0</sub> – константа (-1,836);

- b1 – В-коэффициент для СДЛА больше 40 мм рт.ст. (1,911);  
 b2 – В-коэффициент для флотации тромба в венах нижних конечностей (2,451);  
 b3 - В-коэффициент для хронической болезни почек в анамнезе (-2,257);  
 b4 - В-коэффициент для операции в предшествующие 12 месяцев (-1,659);  
 b5 - В-коэффициент для ЧДД (0,117);  
 b6 - В-коэффициент для размера правого предсердия по ЭхоКГ (-0,044);  
 b7- В-коэффициент для синкопального состояния (0,510);  
 x1 - СДЛА больше 40 мм рт.ст. (1 – наличие критерия, 0 – отсутствие);  
 x2 - флотация тромба в венах нижних конечностей (1 – наличие критерия, 0 – отсутствие);  
 x3 - хроническая болезнь почек в анамнезе (1 – наличие критерия, 0 – отсутствие);  
 x4 - операция в предшествующие 12 месяцев (1 – наличие критерия, 0 – отсутствие);  
 x5 - ЧДД, в минуту;  
 x6 - размер правого предсердия по ЭхоКГ, миллиметров;  
 x7 - синкопальное состояние (1 – наличие критерия, 0 – отсутствие).

Исходя из полученных статистических показателей уравнение регрессии принимает вид:

$$p = 1 \setminus (1 + 2,72^{+z}),$$

$$z=1,836+1,911*x1+2,451*x2-2,257*x3-1,659*x4+0,117*x5-0,044*x6+0,510*x7.$$

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, СДЛА больше 40 мм рт.ст., флотация тромба в венах нижних конечностей, ЧДД, синкопальное состояние имеют прямую связь, а хроническая болезнь почек, перенесенная в предшествующие 12 месяцев операция, увеличение размеров правого предсердия по данным ЭхоКГ – обратную связь с вероятностью проведения ТЛТ у нормотензивных пациентов с ТЭЛА. При СДЛА >40 мм рт.ст. шансы на принятия клиницистом решения в пользу проведения ТЛТ увеличиваются в 6,76 раза при наличии флотирующих тромбов в венах нижних конечностей – в 11,61 раз, при синкопальном состоянии – в 1,67 раз, увеличение ЧДД на 1 в минуту вероятность проведения реперфузионной терапии возрастает в 1,12 раза. Хроническая болезнь почек в анамнезе уменьшает шансы на принятия клиницистом решения в пользу

проведения ТЛТ в 0,11 раза, операция в предшествующие 12 месяцев – в 0,19 раза, увеличение размеров правого предсердия по ЭхоКГ на 1 миллиметр уменьшает шансы проведения реперфузионной терапии в 0,96 раз.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из коэффициента детерминации Найджелкерка, модель учитывает 37,8% факторов, определяющих принятие решения о проведении ТЛТ у пациентов с ТЭЛА со стабильной гемодинамикой. Чувствительность модели составила – 77,4%, специфичность - 67,6%.

Независимыми клиническими факторами (таблица 17), увеличивающими вероятность принятия клиницистом положительного решения о проведении реперфузионной терапии являются синкопальное состояние в дебюте ТЭЛА, наличие флотирующих тромбов в венах нижних конечностей, увеличение ЧДД, СДЛА  $> 40$  мм рт.ст. Снижают вероятность выполнения ТЛТ такие факторы как наличие в анамнезе перенесенной в предшествующие 12 месяцев операции, хронической болезни почек, увеличение размеров правого предсердия по данным ЭхоКГ. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $\chi^2=51,574$ ;  $p < 0,001$ ).

### **3.3.3. Клинические исходы у нормотензивных пациентов с ТЭЛА в группах с проведением и без проведения тромболитической терапии**

Медиана дней до развития летального исхода составила 1,5 (1; 11,5) дня в группе 1 и 4 (1; 7) дня в группе 2. За период госпитализации наблюдалось летальных исходов 10 (5%) среди нормотензивных пациентов с ТЭЛА, из них в группе ТЛТ – 4 (4%), в группе без ТЛТ – 6 (5,9%) пациентов (таблица 20). Анализ связи проведенной ТЛТ с выживаемостью оказался затруднен из-за низкой частоты летальных исходов ( $p=0,748$ ). Медиана количества дней до развития летального исхода составила 1,5 (1; 11,5) дня в группе 1 и 4 (1; 7) дня в группе 2.

Кровотечения за время госпитализации возникли у 10 (5,5%) пациентов, все в группе ТЛТ (9,9%). Вместе с тем, в основном встречались нетяжелые

кровотечения и только у 2 пациентов они соответствовали 3 степени по шкале BARC) (таблица 20).

Шок в стационаре возник у 2 пациентов группы без ТЛТ (1,0%), в группе ТЛТ данного осложнения не наблюдалось. Однако, различия статистически не достоверные, вероятно, из-за малого количества событий в группах. Острая сердечная недостаточность развилась у 4 пациентов (4%) группы ТЛТ и 6 пациентов (5,9%) группы без ТЛТ. Различия также были статистически не достоверными, вероятно из-за малого количества событий в группах.

В частоте проведения инвазивной вентиляции легких, потребности в вазопрессорах статистически значимых различий между двумя группами не было. Пациенты, получавшие ТЛТ, реже нуждались в приеме диуретиков (17,8% против 30,7%,  $p=0,033$ ).

**Таблица 20.** Неблагоприятные события в стационаре

Показатель	Всего (n=202)	Группа ТЛТ (n=101)	Группа без ТЛТ (n=101)	р- значени е
Смерть, n (%)	10 (5,0)	4 (4)	6 (5,9)	0,748
Развитие шока в стационаре, n (%)	2 (1,0)	0	2 (1,0)	0,154
Острая сердечная недостаточность, n (%)	10 (5,0)	4 (4)	6 (5,9)	0,748
<b>Неблагоприятные события в стационаре, n (%)</b>	<b>22 (10,9)</b>	<b>8 (7,9)</b>	<b>14 (13,9)</b>	<b>0,175</b>
Тяжёлое кровотечение по BARC	2 (1,0)	2 (2,0)	0	0,498
<b>Неблагоприятные события в стационаре, n (%)</b>	<b>24 (11,9)</b>	<b>10 (9,9)</b>	<b>14 (13,9)</b>	<b>0,757</b>

**Сокращения:** ТЛТ – тромболитическая терапия, BARC - Bleeding Academic Research Consortium

Таким образом, данные по смертности и осложнениям у гемодинамически стабильных пациентов с ТЛТ и без ТЛТ в регистре SIRENA оказались сравнимыми. Зато даже на такой небольшой выборке статистически значимо чаще в группе ТЛТ встречались кровотечения. Это в очередной раз подтверждает

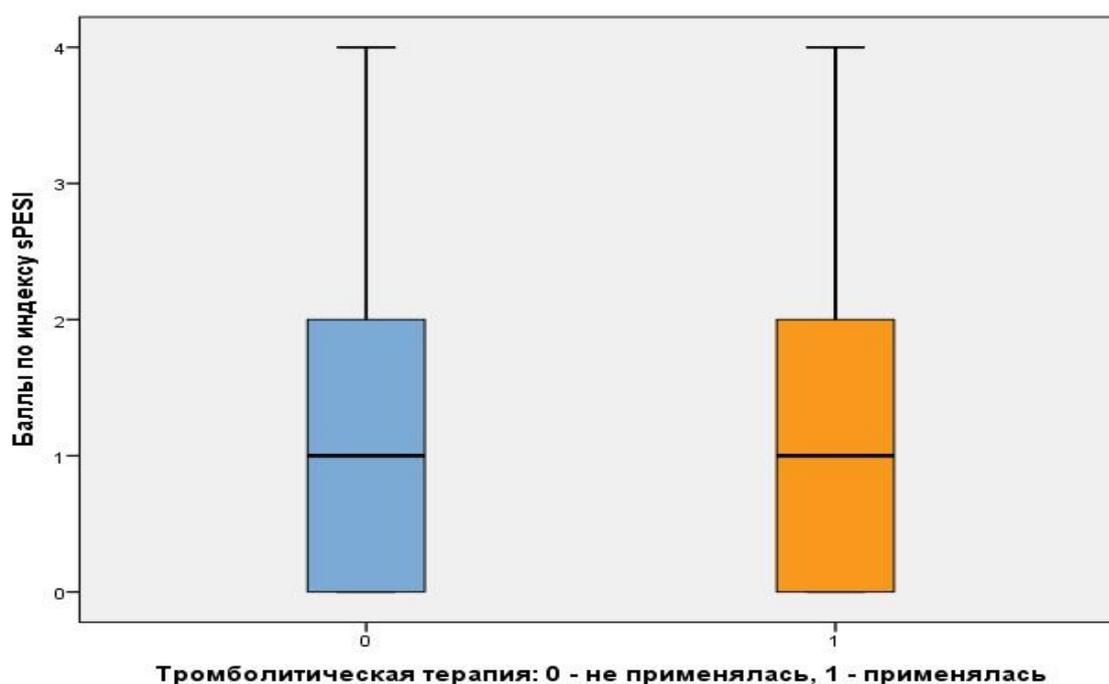
мысль, что показания к ТЛТ у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА должны быть четко определены. В то же время тщательный отбор нормотензивных пациентов с ТЭЛА для проведения ТЛТ со строгим учетом противопоказаний, позволяет избежать фатальных кровотечений.

### 3.4. Прогнозирование исходов у нормотензивных пациентов с ТЭЛА

В дальнейшем мы изучили возможности шкал SIRENA и индекса sPESI в прогнозировании исходов у пациентов, включенных в регистр SIRENA, в зависимости от проведения ТЛТ.

#### 3.4.1. Прогнозирование исходов с помощью индекса sPESI

Медиана баллов индекса sPESI среди нормотензивных пациентов с проведением тромболизиса в регистре SIRENA составила 1,0 (0; 2,0), а в группе без ТЛТ– 1,0 (0; 2,0),  $p=0,950$  (рисунок 21).

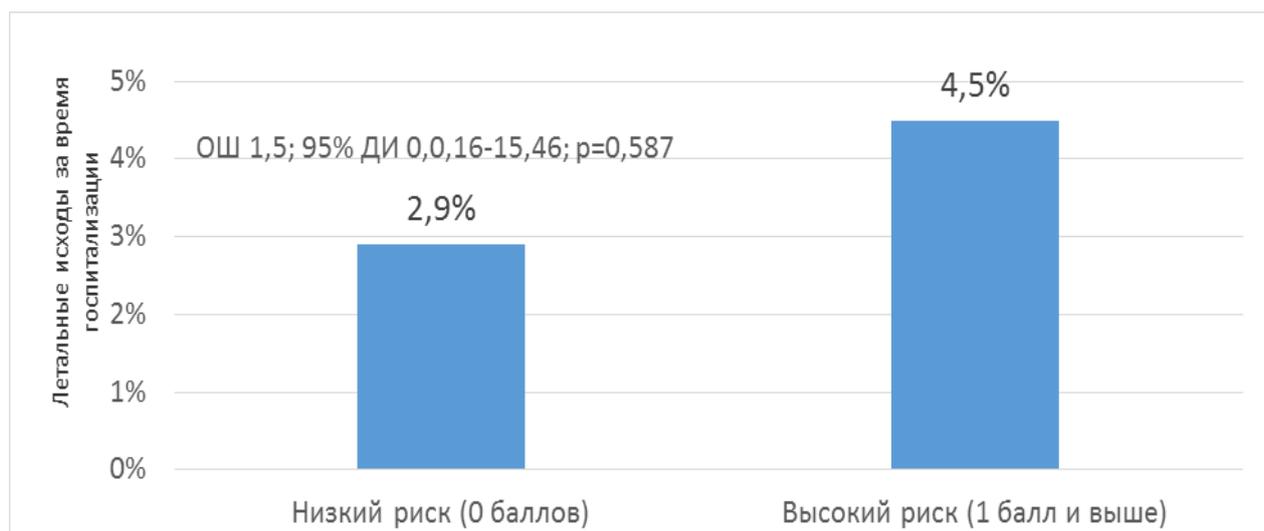


**Рисунок 21.** Медиана баллов индекса sPESI у нормотензивных пациентов в зависимости от проведения ТЛТ

В группе нормотензивных пациентов с ТЛТ среди пациентов с 0 баллами по индексу sPESI умер 1 пациент (2,9%); среди пациентов с 1 баллом не было

умерших; с 2 баллами умер 1 человек (5,9%); 3 баллами – 2 (20,0%) пациента; 4 баллами – летальных исходов не было.

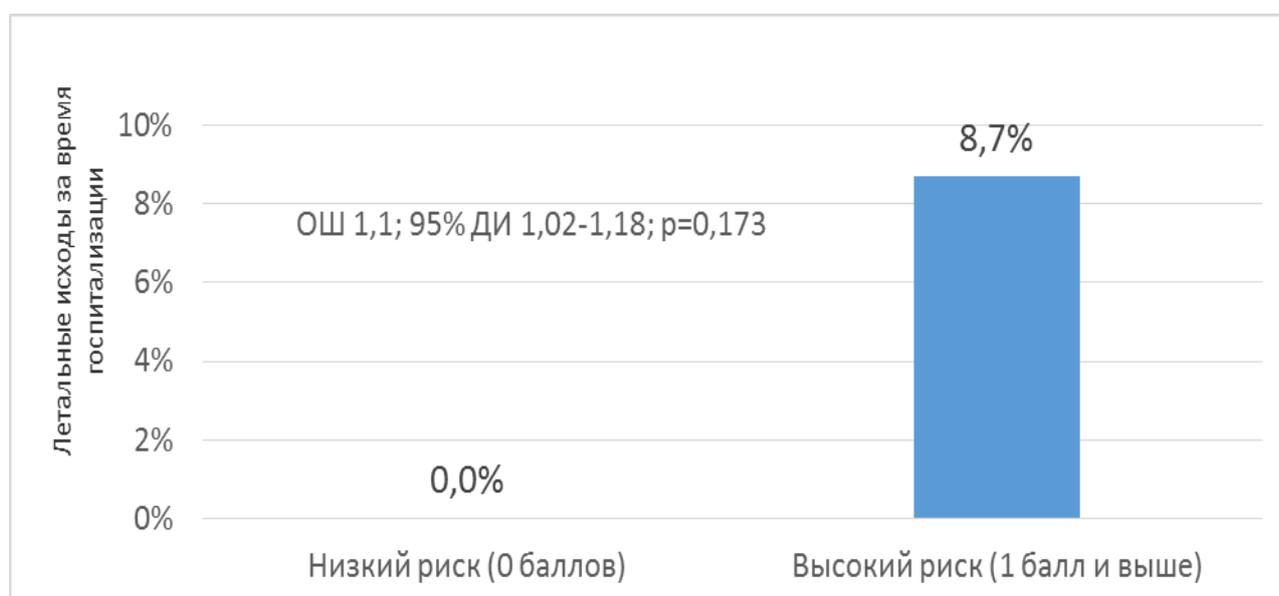
Летальность в группе высокого риска по индексу sPESI среди нормотензивных пациентов, которым выполнялась ТЛТ, составила 4,5%, низкого – 2,9%, однако эти различия не были статистически значимыми (ОШ 1,5 [95% ДИ 0,16-15,46],  $p=0,587$ ) (рисунок 22).



**Рисунок 22.** Госпитальная летальность у нормотензивных пациентов группы ТЛТ низкого и высокого риска по индексу sPESI

В группе без ТЛТ среди пациентов с 0 баллами по индексу sPESI умерших не было; среди пациентов с 1 баллом умерло 3 (7,3%); с 2 баллами умерло 2 человека (9,5%); 3 баллами - летальных исходов не было; с 4 баллами – 1 пациент (50,0%).

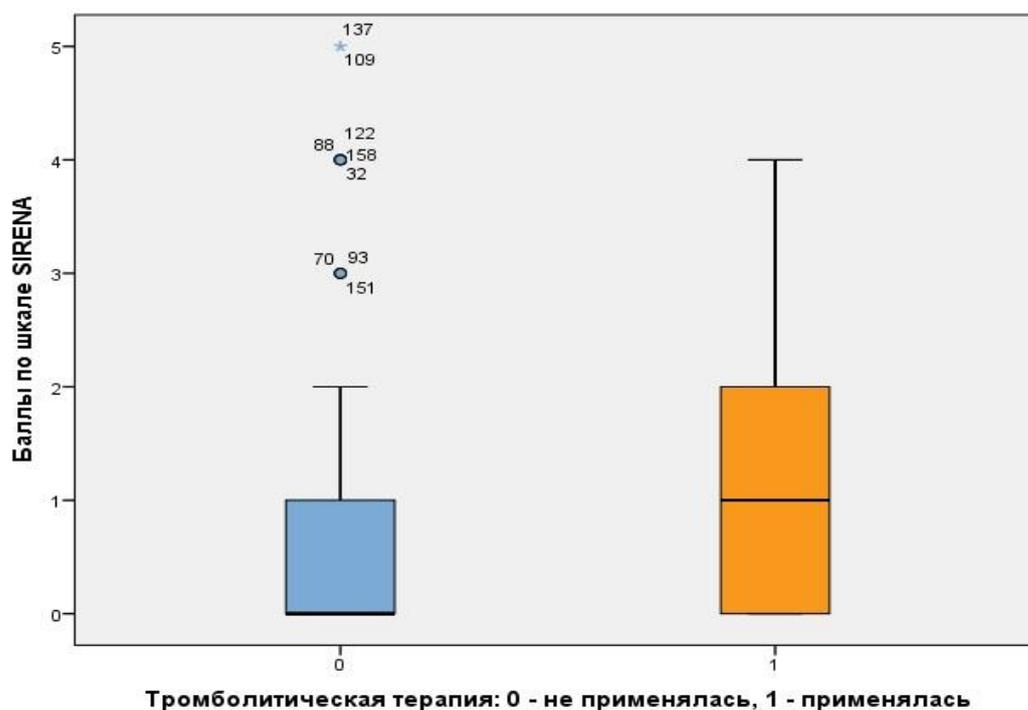
Летальность в группе высокого риска по индексу sPESI среди нормотензивных пациентов, которым не выполнялась ТЛТ, составила 8,7%, низкого – 0%, однако эти различия также не были статистически значимыми (ОШ 1,1 [95% ДИ 1,02-1,12],  $p=0,173$ ) (рисунок 23).



**Рисунок 23.** Госпитальная летальность у пациентов группы без ТЛТ низкого и высокого риска по индексу sPESI

### 3.4.2. Прогнозирование исходов с помощью шкалы SIRENA

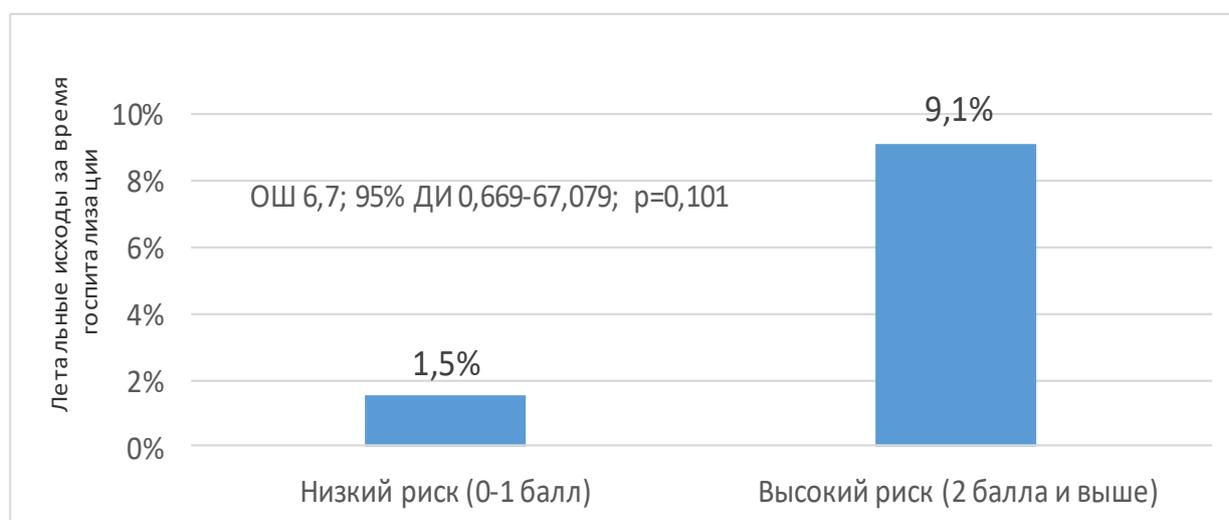
В отличие от индекса sPESI медиана баллов по шкале SIRENA в группе выполнения ТЛТ составила 1,0 (0; 2,0), в группе без ТЛТ– 0 (0; 1,0), p=0,018 (рисунок 24).



**Рисунок 24.** Медиана баллов по шкале SIRENA у нормотензивных пациентов в зависимости от проведения ТЛТ

В группе ТЛТ среди пациентов с 0 баллами по шкале SIRENA умер 1 пациент (3,6%); среди пациентов с 1 баллом не было умерших; в группе 2 балла умер 1 человек (3,8%); в группе 3 балла – 2 (33,3%) пациентов; в группе 4 балла – летальных исходов не было.

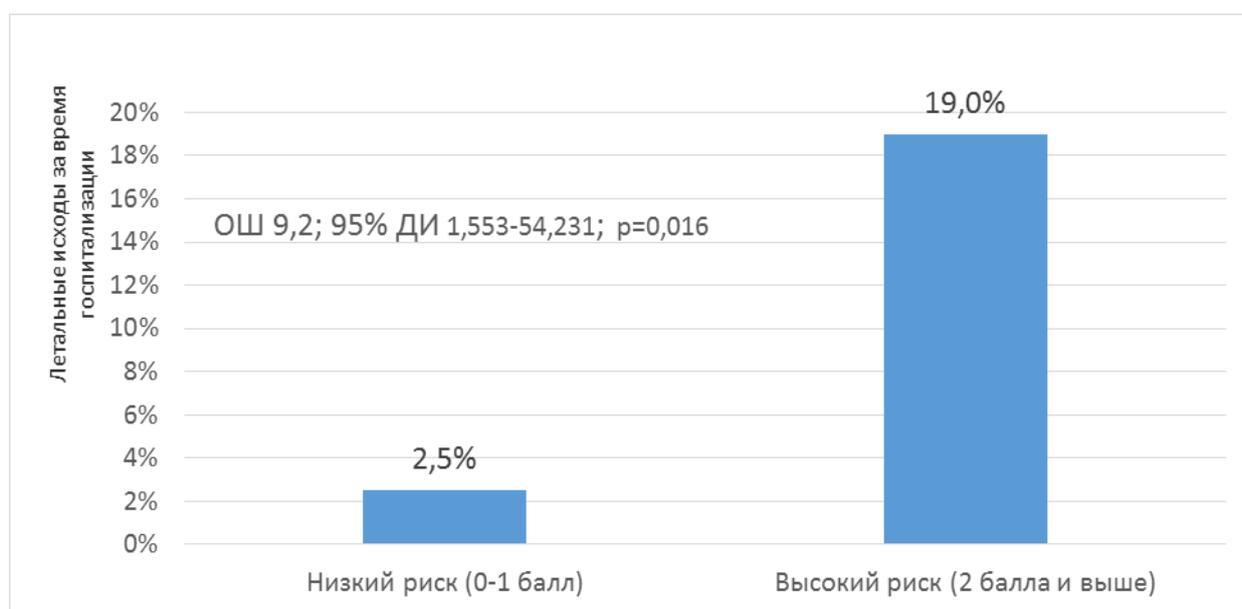
Летальность в группе высокого риска по шкале SIRENA среди нормотензивных пациентов, которым выполнялась ТЛТ, была 9,1%, низкого – 1,5%, однако эти различия не были статистически значимыми (ОШ 6,7 [95% ДИ 0,669-67,079],  $p=0,101$ ) (рисунок 25).



**Рисунок 25.** Госпитальная летальность у пациентов группы ТЛТ низкого и высокого риска по шкале SIRENA

В группе без ТЛТ среди пациентов с 0 баллами по шкале SIRENA умерших не было; среди пациентов с 1 баллом умерло 2 (6,9%); с 2 баллами умер 1 человек (8,3%); с 3 баллами – 1 (%) пациент; 4 баллами – 1 пациент (25%); 5 баллами – 1 пациент (50%).

Среди нормотензивных пациентов в группе высокого риска по шкале SIRENA, которым не выполнялась ТЛТ, шансы летального исхода были в 9,2 раза выше, чем в группе низкого риска [95% ДИ: 1,5-54,2]. Различия были статистически значимыми ( $p=0,016$ ), **в отличие от индекса sPESI** (рисунок 26).

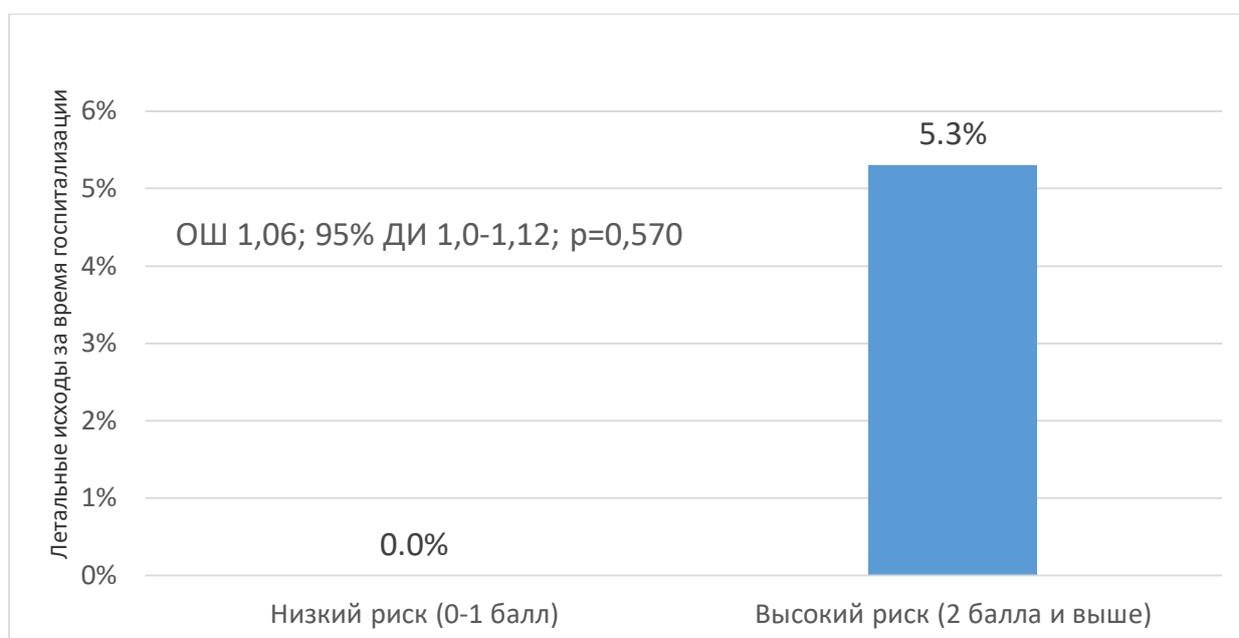


**Рисунок 26.** Госпитальная летальность у пациентов группы без ТЛТ низкого и высокого риска по шкале SIRENA

### 3.4.3. Прогнозирование исходов при совместном использовании шкалы SIRENA и индекса sPESI

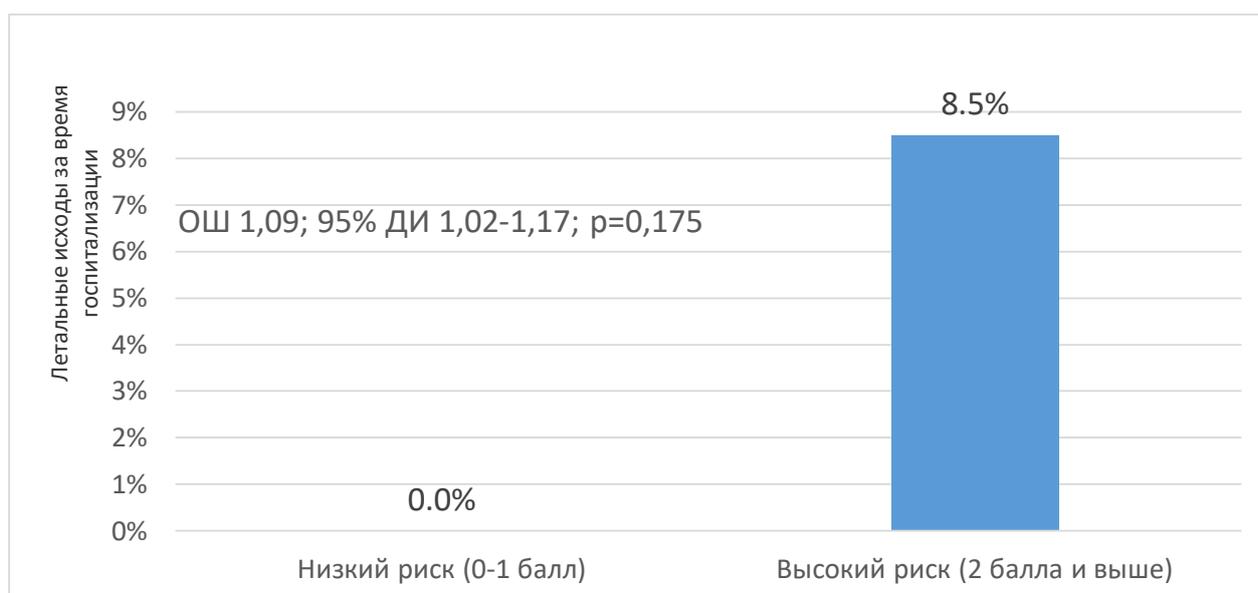
Все летальные исходы были в группе прогнозируемого высокого риска по шкале SIRENA+sPESI.

При совместном использовании шкал SIRENA и sPESI летальность в группе высокого риска среди пациентов, которым выполнялась ТЛТ, была 5,3%, низкого – 0 (рисунок 27), однако эти различия не были статистически значимыми (ОШ 1,06 [95% ДИ 1,0-1,12], p=0,570).



**Рисунок 27.** Госпитальная летальность у нормотензивных пациентов, которым проводилась ТЛТ, при совместном использовании шкал SIRENA и индекса sPESI

При совместном использовании шкал SIRENA и sPESI летальность в группе высокого риска среди пациентов, которым не выполнялась ТЛТ, была 8,5%, низкого – 0 (рисунок 28), однако эти различия также не были статистически значимыми (ОШ 1,09 [95% ДИ 1,02-1,17], p=0,175).



**Рисунок 28.** Госпитальная летальность у нормотензивных пациентов, которым не проводилась ТЛТ, при совместном использовании шкал SIRENA и индекса sPESI

Вместе с тем, несмотря на улучшение стратификации риска нормотензивных пациентов с ТЭЛА после внедрения разработанной на основе регистра шкалы SIRENA, ее нельзя использовать для принятия решения о проведении/не проведении ТЛТ. Даже совместное использование шкалы SIRENA и индекса sPESI не позволяет идентифицировать кандидатов для проведения реперфузионной терапии.

#### **Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ**

У нормотензивных пациентов с ТЭЛА, признаками дисфункции ПЖ и повреждением миокарда имеется высокий риск ранней смерти и декомпенсации [134]. Согласно рекомендациям ЕОК-2019 среди нормотензивных пациентов с ТЭЛА в качестве кандидатов для проведения ТЛТ рассматриваются пациенты с высоким риском ранней смерти и декомпенсации (класс ПА/уровень В) [86]. Это группа пациентов с признаками дисфункции ПЖ и повреждения миокарда [134]. В эпоху ориентированности на индивидуальный подход к лечению появляется все больше косвенных доказательств в пользу проведения реперфузионной терапии у этой категории пациентов [168].

Реальная клиническая практика показывает, что системная ТЛТ применяется и у гемодинамически стабильных, и у гемодинамически нестабильных пациентов с ТЭЛА [7; 97]. Так, за 2005-2015гг. в Германии с диагнозом ТЭЛА было проведено лечение 885 806 пациентам. ТЛТ проводилась 23,1% гемодинамически нестабильным пациентам и 2,3% нормотензивным [192]. Вероятность госпитальной смерти была выше у гемодинамически стабильных пациентов (ОШ 1,28 [95% ДИ 1,23-1,34],  $p < 0,001$  для однофакторной и ОШ 1,79 [95% ДИ 1,71-1,87],  $p < 0,001$  для многофакторной модели) [192]. Анализ данных одноцентрового российского регистра ТЭЛА, включившего 151 пациента, показывает, что ТЛТ проводилось в 44% случаев, в том числе в группе пациентов с промежуточно-низким и низким риском [5]. Обнаружение тромботических масс в стволе и/или главных ветвях легочной артерии имело решающее значение для

выбора реперфузионной стратегии. При этом во всей группе госпитальная летальность составила 11,9%, а в 1,3% случаев развивались внутричерепные гемorragии. Вместе с тем, приведенные выше данные выходят за пределы текущих рекомендаций.

В проведенном нами на базе Самарского областного кардиодиспансера одноцентровом, ретроспективном, когортном исследовании выявлено, что ТЛТ использовалась у 13,7% нормотензивных пациентов с ТЭЛА. Летальных исходов в группе пациентов, которым в течение госпитального периода проводилась ТЛТ, не отмечено. В то время как летальность в группе нормотензивных пациентов, не получивших ТЛТ, составила 1,9%. Ни в одной из групп не наблюдалось жизнеугрожающих кровотечений.

Частота проведения ТЛТ у нормотензивных пациентов в представленном нами многоцентровом, проспективном регистре SIRENA оказалась еще выше - 16,6%. При этом госпитальная летальность в целом составила 9,9% (60 пациентов). Ни одного фатального кровотечения после применения ТЛТ зафиксировано не было.

Повышение уровня тропонинов в сочетании с признаками дисфункции ПЖ (по данным ЭхоКГ или КТ) являются предикторами неблагоприятного исхода у пациентов со стабильной гемодинамикой. На сегодняшний день не существует четких количественных критериев для используемых в клинической практике биологических маркеров (тропонин I, МНУП и другие), указывающих на необходимость принятия решения о проведении реперфузионной терапии у нормотензивных пациентов с ТЭЛА. Аналогично можно сказать в отношении проявлений дисфункции ПЖ, а также ряда других параметров [116]. Создание надежных и простых шкал, основанных на индивидуальных клинических, инструментальных или лабораторных параметрах, необходимо для стратификации риска неблагоприятного исхода у данной категории пациентов [184].

Согласно нашим данным, врач склоняется к проведению ТЛТ у более молодых и коморбидных пациентов, чаще в тех случаях, когда регистрируются

более высокая ЧСС, отмечается цианоз кожных покровов, возникает синкопальное состояние в дебюте ТЭЛА, повышается уровень тропонина I, а так же есть указание на ХСН 3-4 ФК по NYHA в анамнезе. Косвенно на большую тяжесть этих пациентов указывается значение индекса PESI. В группе ТЛТ он составил 102,5 балла против 85,6 баллов в группе без ТЛТ ( $p=0,003$ ).

Вышеперечисленные параметры в целом нашли свое подтверждение в проспективной части нашего исследования. Принятие решения о проведении ТЛТ нормотензивным пациентам в регистре SIRENA основывалось на выявление следующих признаков: увеличение ЧДД свыше 22 д/мин, наличие флотирующего тромба в венах нижних конечностей, синкоп в дебюте ТЭЛА, СДЛА по ЭхоКГ > 40 мм рт.ст. Косвенным свидетельством более высокого риска развития ПЖ недостаточности у пациентов без ТЛТ может являться большая потребность в диуретиках (30,7% против 17,8%,  $p=0,033$ ) на госпитальном этапе. Проанализировать влияние маркеров повреждения миокарда (тропонина I и МНУП) на решение вопроса о проведении ТЛТ оказалось затруднительно, так как они оценивались не у всех пациентов. Наличие выраженной одышки и высокой легочной гипертензии, указываемых врачом в качестве основания для проведения ТЛТ, не правомерны в отрыве от комплексной оценки пациента.

Эффективная стратификация риска пациентов с ТЭЛА необходима для определения терапевтических стратегий и целесообразности амбулаторного лечения [69]. Более того, раннее выявление подгрупп с более высоким риском смерти позволяет оказывать целенаправленную терапию в соответствии с тяжестью заболевания, включая проведение тромболизиса [90]. Поэтому актуальной остается проблема прогнозирования краткосрочных исходов при ТЭЛА. Для оценки стратификации риска среди стационарных пациентов было предложено несколько многофакторных клинических прогностических шкал [15; 32; 37; 55; 70; 96; 126; 135; 166; 185].

На сегодняшний день наиболее точными прогностическими шкалами для дополнительной стратификации риска являются индекс PESI и его упрощенный вариант - sPESI [59; 200]. Оценка индекса PESI так же не является идеальной и

универсальной, потому что она основана на 11 переменных с разным весом. Более того, индексы PESI/sPESI валидизированы для определения групп пациентов низкого риска, у которых возможна ранняя выписка из стационара [186]. В качестве дополнительного инструмента для обоснования применения ТЛТ у нормотензивных пациентов с ТЭЛА больше подходит шкала прогнозирования высокого госпитального риска смерти ТЭЛА.

Нами разработана новая прогностическая шкала SIRENA для определения высокого риска смертельного исхода за время пребывания в стационаре у пациентов с ТЭЛА. Шкала сформирована традиционным способом, путём выявления независимых предикторов смертельных исходов за время госпитализации. Общеизвестно, что такие факторы, вошедшие в нашу шкалу, как низкая фракция выброса ЛЖ, синкопальное состояние, цианоз, почечная дисфункция у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ассоциируются с неблагоприятным прогнозом. Однако, они не совпадают с показателями, лежащими в основе индекса sPESI (низкое АД, возраст, тахикардия, рак или сердечно-лёгочное заболевание в анамнезе, низкая сатурация). Совпадения между некоторыми компонентами шкал SIRENA и sPESI косвенны. Понятие “сердечно-лёгочное заболевание” может включать в себя и “низкую фракцию выброса ЛЖ”, а “низкая сатурация” может клинически проявляться “цианозом”. Можно предположить, что это послужило причиной совпадений показателей риска смерти между шкалами лишь у 55 % наших пациентов. Из этого следует вполне логичный вывод, что по сравнению с пациентами, у которых высокий риск регистрировался только по одной шкале, сочетание у одного пациента высокого риска по обеим шкалам достоверно связано с большим риском смерти.

Синкопальное состояние - важный диагностический маркер ТЭЛА [10] и значимый прогностический компонент шкалы SIRENA. Обморок при ТЭЛА может быть первым признаком нарушения гемодинамики [174], а также ранней госпитальной смерти [108; 131]. Хотя синкоп, как предиктор неблагоприятного исхода, используется только в шкале FAST [37]. По нашим данным синкоп

повышает шансы летального исхода при ТЭЛА в 2,8 раза (ОШ 2,83 [95% ДИ 1,04-7,70]).

Как известно, такие тяжелые хронические заболевания как неизлечимые онкологические заболевания, ХСН, хроническая обструктивная болезнь легких, а также длительная иммобилизация снижают кардиопульмональный резерв и/или продолжительность жизни. Они входят в некоторые модели прогнозирования исходов ТЭЛА (PESI [70], sPESI [166], Uresandi [32]). В нашу шкалу SIRENA вошли такие анамнестические факторы как ХСН (ОШ 5,734 [95% ДИ 1,627-20,205]) и длительная иммобилизация (ОШ 4,999 [95% ДИ 1,523-16,406]).

ХСН ассоциирована с неблагоприятным исходом ТЭЛА, однако этот факт недостаточно освещен в литературе. Наличие ХСН у пациентов с ТЭЛА предрасполагает к осложненному течению заболевания [113]. Сочетание ТЭЛА с ЛЖ ХСН, приводит к более значимой дисфункции правых отделов сердца [26], чем у пациентов без ХСН. Этот факт нашел подтверждение в нашем исследовании: фракция выброса ЛЖ <40%, являясь важным предиктором развития летального исхода, вошла в число параметров шкалы SIRENA.

У пациентов с ХСН или ишемической болезнью сердца нарушение функции почек является маркером неблагоприятного прогноза. Для ТЭЛА также существует корреляция между скоростью клубочковой фильтрации, оцененной по клиренсу креатинина, и риском неблагоприятного госпитального и отдаленного исхода [14; 48; 181]. Эпизод острой ТЭЛА, через развитие гипоксемии и повышение венозного давления, оказывая влияние на легочное и системное кровообращение, может серьезно нарушать функцию почек. Оценка функции почек входит во многие прогностические шкалы неблагоприятных исходов при ТЭЛА, такие как Uresandi [32], Hestia [126], GRACE [53]. В нашем исследовании клиренс креатинина < 50 мл/мин повышал шансы летального исхода при ТЭЛА в 4,8 раза (ОШ 4,83 [95% ДИ 1,793-13,026]), а также стал компонентом прогностической шкалы SIRENA.

Интересно, что ни один из ЭхоКГ-признаков дисфункции ПЖ не оказался прогностически значимым и не вошел в качестве предиктора в многофакторную модель неблагоприятного исхода ТЭЛА.

Повышенный уровень тропонина I тоже не вошел в нашу шкалу, поскольку его уровень и частота выявления напрямую зависят от сроков поступления больного в стационар. Установлено, что исходно повышенный уровень тропонина I нормализуется к 3-5 суткам (по данным Тюрина В. П. и соавторов) [27]. Учитывая вышесказанное, можно предположить, что у части больных ТЭЛА, отнесенных к группе промежуточно-низкого риска ранней смерти, но госпитализированных не в первые сутки, на догоспитальном этапе могло иметь место повышение уровня тропонина, что указывало бы на промежуточно-высокий риск смерти и существенно влияло на тактику ведения.

Уровень систолического АД является надежным предиктором развития обструктивного шока. Он входит в состав ряда прогностических моделей (BOVA [96], FAST [37], шоковый индекс [185], PESI [70], sPESI [166], Hestia [126], GRACE [53], ROCKy [15]). Вместе с тем в шкалу SIRENA параметр «артериальная гипотония» не вошел. Общепринято, что развитие даже кратковременного эпизода артериальной гипотонии рассматривается в качестве самостоятельного фактора очень высокого риска летального исхода и, как правило, не предполагает никакой другой оценки. Отсутствие такого параметра как артериальная гипотония в шкале SIRENA дает ей существенные преимущества и как следствие делает ее более востребованной в клинической практике.

Каждый из компонентов шкалы SIRENA, представляющих собой независимые факторы риска (даже без учёта числового значения отношения шансов) имеет одинаковый “вес”, что также составляет преимущество в практическом использовании. Проведенный нами сравнительный анализ не показал существенных преимуществ более сложного варианта шкалы SIRENA перед упрощенным.

Проанализированная нами в отношении предсказания летального исхода за время госпитализации прогностическая ценность шкалы SIRENA также показала

хорошие чувствительность 62,7% и специфичность 78,5%. Площадь под ROC-кривой для шкалы SIRENA практически полностью совпадала с аналогичным показателем для индекса sPESI. Нами было установлено, что для исследуемой группы пациентов индекс sPESI имел высокую прогностическую ценность. Это позволяет сделать вывод о том, что пациенты, включённые в регистр SIRENA, представляют собой репрезентативную выборку. Практическая ценность шкалы SIRENA перед индексом sPESI подтверждается тем, что точность прогнозирования смертельного исхода значительно повышается при добавлении значения шкалы SIRENA к значению индекса sPESI. В то время как добавление значения индекса sPESI к значению шкалы SIRENA не увеличило ее прогностической ценности.

Следует отметить, что прямое сравнение шкалы SIRENA и индекса sPESI ограничено тем фактом, что значение индекса sPESI изучалось для 30-дневных исходов, в то время как для шкалы SIRENA на данном этапе было ограничено периодом госпитализации.

Прогностическая ценность шкалы определяется ее воспроизводимостью на независимых выборках. Для оценки возможности дальнейшего использования шкалы SIRENA и понимания её места в принятии решений о лечении пациентов с ТЭЛА нами была проведена ее валидизация на независимой выборке. Ретроспективная выборка включала 452 пациента, тогда как в оригинальный многоцентровой регистр SIRENA было включено 609 человек. Пациенты в обоих регистрах были сопоставимы по возрасту (60,0 против 63,0 лет), полу (мужчин - 48,9% против 49,3%), факторам риска и другим основным характеристикам. В оригинальном исследовании значение площади под ROC-кривой для шкалы SIRENA составило 0,76 (95% ДИ: 0,69-0,83). При валидизации на независимой выборке были получены сопоставимые результаты (AUC=0,71, 95% ДИ: 0,60-0,77). Анализ прогностической ценности шкалы SIRENA для прогнозирования летального исхода в стационаре показал значения чувствительности 62,7% и специфичности 78,5%. При валидизации на ретроспективной выборке отмечалась

хорошая чувствительность (70,5%) при незначительно меньшей специфичности метода (60,8%).

В нашей работе шкала SIRENA была использована с целью прогнозирования исходов у пациентов из одноименного регистра, как с проведением, так и без проведения ТЛТ. Диагностическая ценность шкалы SIRENA по оценке риска госпитальной летальности у пациентов с ТЭЛА, которым проводилась ТЛТ, закономерно возрастала с увеличением количества баллов. В отличие от индекса sPESI шкала SIRENA при проведении ТЛТ у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА имела тенденцию к преимуществу в прогнозировании неблагоприятных исходов - для шкалы SIRENA ОШ составило 6,7 [95% ДИ 0,669-67,079],  $p=0,101$ ), а для индекса sPESI - ОШ 1,5 [95% ДИ: 0,16-15,46],  $p=0,587$ ).

В заключении отметим, что разработанный подход к стратификации риска с целью принятия решения о проведении ТЛТ у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА эффективнее традиционного и более безопасен. Однако, его можно будет рекомендовать в качестве поддержки для принятия решения о проведении ТЛТ у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА только после проведения многоцентрового проспективного исследования

## ВЫВОДЫ

1. Гетерогенность популяции нормотензивных пациентов с ТЭЛА не позволяет выделять отдельные фенотипы заболевания, ориентируясь только на традиционные параметры стратификации риска – повышение уровня тропонина и наличие дисфункции ПЖ.
2. Независимыми клиническими факторами, значимо влияющими на принятие врачом решения в пользу выполнения ТЛТ у нормотензивных пациентов с ТЭЛА, являются: возраст моложе 60 лет, наличие варикозного расширения вен нижних конечностей, цианоз кожных покровов, синкоп в дебюте ТЭЛА.
3. Независимыми предикторами госпитального летального исхода у пациентов с ТЭЛА являются: фракция выброса ЛЖ  $< 40\%$ , иммобилизация в предыдущие 12 месяцев, клиренс креатинина  $< 50$  мл/мин, синкопальное состояние в дебюте ТЭЛА, цианоз при поступлении.
4. Шкала SIRENA обладает хорошей предсказательной способностью в отношении смертельных исходов у пациентов с ТЭЛА за время госпитализации с чувствительностью 62,7% и специфичностью 78,5% (AUC = 0,76, 95% ДИ 0,69-0,83), подтвержденной при валидации на независимой выборке. Данная шкала сопоставима по прогностической ценности с рекомендованным ЕОК индексом sPESI, а совместное использование обоих инструментов повышает прогностическую точность в определении пациентов с высоким риском летального исхода в течение госпитализации (у пациентов с высоким риском по обеим шкалам частота летальных исходов за время госпитализации составила 27,1%).
5. Разработанный подход к стратификации риска нормотензивных пациентов с ТЭЛА эффективнее традиционного. Однако, несмотря на большую безопасность, его можно будет рекомендовать в качестве поддержки для принятия решения о проведении ТЛТ у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА только после проведения многоцентрового проспективного исследования.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. К предикторам неблагоприятного клинического исхода в течение госпитализации у пациентов с ТЭЛА относятся: фракция выброса ЛЖ  $< 40\%$ , иммобилизация в предыдущие 12 месяцев, клиренс креатинина  $< 50$  мл\мин, синкопальное состояние в дебюте ТЭЛА, цианоз при поступлении.

2. Для оценки вероятности риска летального исхода у пациентов с ТЭЛА за время госпитализации целесообразно применение разработанного калькулятора оценки клинического прогноза (программа для ЭВМ «Шкала SIRENA»).

3. Для стратификации риска у нормотензивных пациентов с ТЭЛА целесообразно использовать сочетание шкалы SIRENA и индекса sPESI.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Прогностические шкалы, не смотря на доказанную высокую эффективность, обладают существенными исходными недостатками – искусственным ограничением параметров построения и статичностью [9]. Кроме того, шкалы, эффективно работающие в популяциях, сходных с теми, которые использовались для их создания или валидации, демонстрируют существенные смещения оценок в других популяциях [46]. При этом важно отметить, что медицинское обследование пациента, его анамнез, данные объективного осмотра, позволяют получить большой объем данных, который вносит существенный вклад в прогнозирование исхода, постановку диагноза и определение рисков [9]. Одним из перспективных и стремительно развивающихся направлений, позволяющих учитывать такой большой объем данных при создании прогностических шкал, является использование искусственных нейронных сетей [13]. Моделирование реальных ситуаций решения задач осуществляется путем анализа знаний из собственного опыта, приобретаемого и самообновляемого искусственными нейронными сетями. Машинное обучение за счет более глубокого анализа

нелинейных взаимосвязей между факторами риска и результатами заболеваний дает возможность повысить точность прогнозирования.

Дальнейшие исследования необходимы и в плане усовершенствования схем ТЛТ при ТЭЛА. Подобная потребность обусловлена высоким риском кровотечений, в том числе - развитием геморрагического инсульта. Существует два принципиально разных направления дальнейшего развития применения ТЛТ у нормотензивных пациентов. Первое - использование тромболитиков в половинной дозе [121]. Анализ двух РКИ с выборками небольшого размера, в которых сравнивались безопасность и эффективность использования рТАП в половинной дозе (50 мг внутривенно в течение 2 часов) с антикоагулянтами и тромболизом в полной дозе соответственно [83; 119], продемонстрировал значительное улучшение функции ПЖ (суррогатной конечной точки). Однако ни одно из этих исследований не предоставило окончательных доказательств преимущества данной стратегии в снижении риска кровотечений. Второй подход основывается на применении эндоваскулярных катетерных методик [33; 153], позволяющих быстро фрагментировать тромб, с помощью фармако-механических средств. Их можно разделить на 2 категории: катетер-направленный тромболизис и механическая тромбэктомия из легочных артерий с помощью катетера. Использование этих методов лечения зависит от ряда параметров, таких как степень тромботической окклюзии легочных артерий, параметры гемодинамики, общее состояние пациента, риск кровотечения, а также предпочтения и опыт оператора/учреждения [104]. Однако доказательств, подтверждающих эффективность и безопасность этих подходов, гораздо меньше, чем при использовании системного тромболизиса [76].

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АД – артериальное давление

БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса

сБСЖК - сердечный белок, связывающий жирные кислоты

вч-тропонин – высокочувствительный тропонин

ГБУЗ – государственное учреждение здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ЕОК – европейские рекомендации кардиологов

КТ – компьютерная томография

ЛЖ – левый желудочек

НМГ – низко-молекулярный гепарин

НФГ – нефракционированный гепарин

МНУП – мозговой натрийуретический пептид

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ПОАК – пероральный антикоагулянт

ПЖ – правый желудочек

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СИРЕНА - РосСИЙский РЕгистр пациеНтов с тромбоэмболией лёгочной Артерии

рТАП - рекомбинантный тканевой активатор плазминогена

ТЛТ – тромболитическая терапия

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФГБОУ ВО - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

AUC - area under curve

BARC - Bleeding Academic Research Consortium

НУНА - Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

РЕИТНО - Pulmonary Embolism Thrombolysis

PESI - Pulmonary Embolism Severity Index, индекс тяжести легочной эмболии ROC

ROC - Receiver Operator Characteristic

SIRENA - RusSIan REgistry of pulmoNary embolism

sPESI - Simplified Pulmonary Embolism Severity Index, упрощенный индекс тяжести легочной эмболии

TAPSE - tricuspid annular plane systolic excursion

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Гиляров, М. Ю. Каким образом новые подходы к терапии тромбоэмболии легочной артерии влияют на исходы заболевания? [Текст] / М. Ю. Гиляров, Е. В. Константинова // Медицинский совет. – 2017. - №7. - С. 48-55.
2. Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии: клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей (2021) [Текст] / Е.П. Панченко, Т.В. Балахонова, Н.М. Данилов [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. 2021. - №1. – С. 44 – 77.
3. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020) [Текст] / И. Е. Чазова, Т. В. Мартынюк, З. С. [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2021. - № 1. – С. 6-43.
4. Еникеева, Д. А. Механизмы действия и сравнительная характеристика антикоагулянтов [Текст] / Еникеева Д. А., Бондарчук Н. Г. // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2021. -№5. - С. 32 -42.
5. Клиническая характеристика тромбоэмболии легочной артерии по данным госпитального регистра [Текст] / Ботова С.Н., Починка И.Г., Дворникова М. И. [и др.] // Кардиология: новости, мнения, обучение. - 2016. - №3. – С. 95 - 99.
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. (I ЧАСТЬ) [Текст] / И. Е. Чазова, Т. В. Мартынюк, Е. В. Филиппов [и др.] // Терапевтический архив. - 2016. - № 88 (9). – С. 90 - 101.
7. Никулина, Н. Н. Антитромботическая терапия и ближайший прогноз тромбоэмболии легочной артерии в рутинной клинической практике (данные регионального сосудистого центра Рязанской области) [Текст] / Н. Н. Никулина, Ю. В. Тереховская, С. С. Якушин // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022. - № 18(2). – С. 135 - 142.

8. Овчинников, Ю. В. Современные аспекты тромболитической терапии тромбоэмболии легочных артерий [Текст] / Ю. В. Овчинников, М. В. Зеленов, В. С. Половинка, Е. В. Крюков // Клиническая медицина. -2021. - № 99(1). – С. 6 – 14.
9. Онищенко, П. С. Искусственные нейронные сети в кардиологии: анализ численных и текстовых данных [Текст] / П. С. Онищенко, К. Ю. Клышников, Е. А. Овчаренко // Математическая биология и биоинформатика. - 2020. - № 1(15). - С. 40–56.
10. Ослопов, В. Н. Синкопа как проявление тромбоэмболии легочной артерии [Текст] / В. Н. Ослопов, А. Р. Садыкова // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – № 11(5). – С. 159 – 163.
11. Особенности госпитального течения тромбоэмболии легочной артерии у пациентов различных возрастных групп [Текст] / Е. А. Шмидт, С. А. Бернс, А. Г. Неешпапа [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. - №19(5). – С. 2423.
12. Особенности клинико-функционального и гемодинамического профиля, лекарственной терапии и оценка прогноза у пациентов с: неоперабельной хронической тромбоэмболической и идиопатической легочной гипертензией по данным Российского регистра [Текст] / И. Е. Чазова, З. С. Валиева, С. Н. Наконечников [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. - № 88 (10). – С. 77 - 87.
13. Перспективы использования методов машинного обучения для предсказания сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / А. В. Гусев, Д. В. Гаврилов, И. Н. Корсаков [и др.] // Врач и информационные технологии. – 2019. - №3. – С. 41 – 47.
14. Почечная дисфункция у пациентов с тромбоэмболией лёгочной артерии по данным регистра СИРЕНА [Текст] / М. В. Мензоров, В. В. Филимонова, А. Д. Эрлих [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. - № 26(S2). – С. 26 – 34.

15. Предикторы краткосрочных осложнений тромбоэмболии легочной артерии высокого и промежуточного риска [Текст] / Е. А. Кочмарева, В. А. Кокорин, А. Л. Волкова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. - № 9 (149). – С. 7 – 12.
16. Пронин, А. Г. Взаимосвязь прогностических критериев тромбоэмболии легочной артерии. [Текст] / А. Г. Пронин, Н. Ю. Сивохина, А. Р. Рахматуллина, Д. К. Глухов // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2022. - №1(17). – С. 54 - 57.
17. Пронин, А. Г. Прогнозирование неблагоприятных исходов тромбоэмболии легочной артерии [Текст] / А. Г. Пронин, Н. Ю. Сивохина, А. Р. Рахматуллина, Д. К. Глухов // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2022. - №10 (34). С. 14 – 22.
18. Разбирин, Е. А. Тромбоэмболия легочной артерии – «молчащая эпидемия»? [Текст] / Е. А. Разбирин, И. А. Туйзарова // Сборник: Современная кардиология и вопросы междисциплинарного взаимодействия. Материалы Республиканской научно-практической конференции. - 2018. - С. 91 - 97.
19. Реброва, О. Ю. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях [Текст] / О. Ю. Реброва, В. К. Федяева, Г. Р. Хачатрян // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2015. - №1. – С. 9 – 17.
20. Роль интервенционных методов в лечении острой легочной эмболии [Текст] / Н. Т. Ватутин, Г. Г. Тарадин, И. В. Канишева [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2018. - № 5. – С. 346 – 360.
21. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений [Текст] / Л. А. Бокерия, И. И. Затевахин, А. И. Кириенко [и др.] // Флебология. – 2015. - №9 (4). – С. 2 - 52.
22. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений [Текст] / В. С.

- Савельев, Е. И. Чазов, Е. И. Гусева [и др.] // Флебология. – 2010. - №2 (4). – С. 2 - 37.
23. Российский регистр острой тромбоэмболии лёгочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение в стационаре [Текст] / А. Д. Эрлих, А. Н. Атаканова, А. Г. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. - № 25(10). – С. 159 – 166.
24. Современные возможности прогнозирования клинического течения и исхода тромбоэмболии легочной артерии [Текст] / Е. А. Кочмарева, В. А. Кокорин, А. Л. Волкова [и др.] // Медицинский вестник северного Кавказа. - 2017. - № 4(12). – С. 476 - 483.
25. Тромболитическая и антикоагулянтная терапия при тромбоэмболии легочной артерии: влияние на легочную перфузию (часть 2). [Текст] / О. В. Никитина, И. П. Михайлов, Н. Е. Кудряшова [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2018. - № 7(2). – С. 134 – 143.
26. Тромбоэмболия легочной артерии при наличии синдрома хронической сердечной недостаточности: особенности структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы [Текст] / Т. В. Статкевич, Н. П. Митьковская, Е. М. Балыш [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2020. - № 35(2). – С. 114 – 122.
27. Тюрин, В. П. Сопоставление критериев стратификации риска смерти при тромбоэмболии легочной артерии с учетом объема поражения легочных артерий [Текст] / В. П. Тюрин, А. Г. Пронин [и др.] // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2018. - №18 (6). – С. 36 - 45.
28. Факторы риска развития смертельных исходов в течение года наблюдения после тромбоэмболии легочной артерии [Текст] / С. А. Бернс, Е. А. Шмидт, А. Г. Неешпапа [и др.] // Медицинский совет. – 2019. - №5. – С. 80 - 85.
29. Хромова, О. М. Распространенность острой тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с различными ассоциированными заболеваниями,

- факторами риска тромбоэмболии легочной артерии [Текст] / Хромова О.М. // Научный альманах. – 2020. - № 3-2(65). – С. 21-23.
30. Хубулава, Г. Г. Современные тенденции в хирургическом лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии (обзор литературы) [Текст] / Г. Г. Хубулава, С. В. Садовой, Е. К. Гаврилов // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2019. - № 178(6). – С. 66 – 70.
31. Шкала GRACE в оценке риска госпитальных исходов у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии [Текст] / И. С. Муллова, Н. А. Черепанова, Т. В. Павлова [и др.] // Российский кардиологический журнал. -2018. - №23(12). – С. 25 – 31.
32. A clinical prediction rule for identifying short-term risk of adverse events in patients with pulmonary thromboembolism [Text] / F. Uresandi, R. Otero, A. Cayuela [et al.] // Arch. Bronconeumol. – 2007. – Vol.43(11). – P. 617 -22.
33. A prospective, single-arm, multicenter trial of catheter-directed mechanical thrombectomy for intermediate-risk acute pulmonary embolism: the FLARE study [Text] / T. Tu, C. Toma, V. F. Tapson [et al.] // JACC Cardiovasc. Interv. – 2019. – Vol. 12. – P. 859 – 869. doi: 10.1016/j.jcin.2018.12.022
34. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Catheter-Directed Mechanical Thrombectomy for Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism: The FLARE Study [Text] / T. Tu, C. Toma, V. F. Tapson [et al.] // JACC Cardiovasc. Interv. – 2019. - Vol. 12(9). - P. 859 - 869.
35. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism [Text] / M. Levine, J. Hirsh, J. Weitz [et al.] // Chest. – 1990. – Vol. 98. – P. 1473 – 1479.
36. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial [Text] / V.F. Tapson, K. Sterling, N. Jones [et al.] // JACC Cardiovasc. Interv. – 2018. - Vol. 11(14). – P. 1401 - 1410.

37. A simple score for rapid risk assessment of non-high-risk pulmonary embolism [Text] / M. Lankeit, D. Friesen [et al.] // Clin. Res. Cardiol. – 2013. – Vol. 102. – P. 73 – 80.
38. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality [Text] / P. Lehnert , T. Lange, C.H. Müller [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2018. - Vol. 118. – P. 539 - 546.
39. Acute pulmonary embolism: with an emphasis on an interventional approach [Text] / W. A. Jaber, P. P. Fong, G. Weisz G. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2016. – Vol. ;67(8). – P. 991 – 1002.
40. Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism [Text] / A. Kaeberich, V. Seeber, D. Jiménez [et al.] // Eur. Respir. J. – 2015. – Vol. 45(5). – P. 1323 - 1331.
41. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: Randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion [Text] / S. Goldhaber, P. Come [et al.] // Lancet. – 1993. - Vol. 341. – P. 507 – 511.
42. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan [Text] / H. Gall, M. M. Hoeper, M. J. Richter [et al.] // Eur. Respir. Rev. – 2017/ - Vol. 26. - P. 1 – 10.
43. Analysis of national trends in admissions for pulmonary embolism [Text] / S. B. Smith, J. B. Geske, P. Kathuria [et al.] // Chest. – 2016. - Vol. 150. – P. 35 - 45.
44. Andersson, T. Incidence of acute pulmonary embolism, related comorbidities and survival; analysis of a Swedish national cohort [Text] / T. Andersson, S. Söderberg // BMC Cardiovasc. Disord. – 2017. - Vol. 17(1). – P. 155.
45. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report [Text] / S. M. Stevens, S. C. Woller, L. B. Kreuziger [et al.] // Chest. – 2021. – Vol. 160(6). – P. 545 - 608.
46. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future [Text] / F. Jiang, Y. Jiang, H. Zhi [et al.] // Stroke Vasc. Neurol. - 2017. - Vol. 2(4). - P. 230 – 243.

47. Assessing the severity of pulmonary embolism among patients in the emergency department: Utility of RV/LV diameter ratio [Text] / S-U. Cho, Y-D. Cho, S-H Choi [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15(11). – P. e0242340.
48. Assessment of renal dysfunction improves troponin-based short-term prognosis in patients with acute symptomatic pulmonary embolism [Text] / M. Kostrubiec, A. Łabyk, J. Pedowska-Włoszek [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2010. – Vol 8(4). – P. 651 – 658.
49. Automated calculation of the right ventricle to left ventricle ratio on CT for the risk stratification of patients with acute pulmonary embolism [Text] / R. W. Foley, S. Glenn-Cox, J. Rossdale [et al.] // Eur. Radiol. – 2021. - Vol. 31(8) – P. 6013 - 6020.
50. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism [Text] / M. Kostrubiec, P. Pruszczyk, A. Bochowicz [et al.] // Eur. Heart J. -2005. – Vol. 26. – P. 2166 – 2172.
51. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism [Text] / C. Becattini, G. Agnelli, A. Salvi [et al.] // Thromb. Res. – 2010. - Vol. 125. – P. 82 – 86.
52. Browse, N. L. Streptokinase and pulmonary embolism [Text] / N. L. Browse, D. C. James // Lancet. – 1964. – Vol. 2. – P. 1039 – 1043.
53. Cardiovascular risk assessment of pulmonary embolism with the GRACE risk score [Text] / L. V. Paiva, R. C. Providencia, S. N. Barra [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 111(3). – P. 425 - 431.
54. Chen, H. Thrombolysis Versus Anticoagulation for the Initial Treatment of Moderate Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [Text] / H. Chen, C. Ren, H. Chen // Respir. Care. – 2014. -Vol. 59(12). – P. 1880 - 1887.
55. Chronic kidney disease: Prognostic marker of nonfatal pulmonary thromboembolism [Text] / A. Ouatu, D. M. Tănase, M. Floria [et al.] // Anatol. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 15(11). – P. 938 – 943.

56. Clinical efficacy of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute intermediate-risk pulmonary embolism [Text] / L-Y. Zhang, B-A. Gao, Z. Jin [et al.] // Saudi Med. J. – 2018. - Vol. 39(11). P. 1090 - 1095.
57. Comparison by Controlled Clinical Trial of Streptokinase and Heparin in Treatment of Life-threatening Pulmonary Embolism [Text] / D. A. Tibbut, J. A. Davies, J. A. Anderson [et al.] // British Medical Journal. – 1974. – Vol. 1. – P. 343 – 347.
58. Comparison of risk assessment strategies for not-high-risk pulmonary embolism [Text] / L. Hobohm, K. Hellenkamp, G. Hasenfuss [et al.] // Eur. Respir. J. – 2016. – Vol. 47. – P. 1170 – 1178.
59. Comparison of seven prognostic tools to identify low-risk pulmonary embolism in patients aged <50 years [Text] / L. Jara-Palomares, M. Alfonso, A. Maestre [et al.] // Scientific Reports. - 2019. – Vol. 9(1). – P. 1-10.
60. Comparison of Streptokinase and Heparin in Treatment of Isolated Acute Massive Pulmonary Embolism [Text] / G. A. H. Miller, G. C. Sutton, I. H. Kerr [et al.] // British Medical Journal. – 1971. – Vol. 2. – P. 681 - 684.
61. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism [Text] / G. A. Miller, G. C. Sutton, I. H. Kerr [et al.] // Br. Med. J. – 1971. – Vol. 2. – P. 681 – 684.
62. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology [Text] / V. P. Harjola, A. Mebazaa, J. Celutkiene [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2016. – Vol. 18. – P. 226 – 241.
63. Correlation between CT-derived cardiac chamber volume, myocardial injury and mortality in acute pulmonary embolism [Text] / Y. Granot, Z. Rozenbaum, T. Ziv-Baran [et al.] // Thromb. Res. – 2021. - Vol. 205. – P. 63 - 69.

64. Corrigan, D. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients [Text] / D. Corrigan, C. Prucnal, C. Kabrhel // Clin. Exp. Emerg. Med. – 2016. – Vol. 3(3). – P. 117 –125.
65. D-dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: findings from the RIETE registry [Text] / E. Grau, J. M. Tenías, M. J. Soto [et al.] // Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 35(8). – P. 1937 - 1941.
66. D-Dimer Predicts Disease Severity but Not Long-Term Prognosis in Acute Pulmonary Embolism [Text] / F. Geissenberger, F. Schwarz, M. Probst [et al.] // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2019. – Vol. 25. – P. 1-7.
67. Defining right ventricular dysfunction by echocardiography in normotensive patients with pulmonary embolism [Text] / P. Pruszczyk, K. Kurnicka, M. Ciurzyński [et al.] // Pol. Arch. Intern. Med. – 2020. - Vol. 130(9). – P. 741 - 747.
68. Derivation and validation of a clinical prediction rule for thrombolysis-associated major bleeding in patients with acute pulmonary embolism: the BACS score [Text] / L. Jara-Palomares, D. Jiménez, B. Bikdeli [et al.] // Eur. Respir. J. -2020. - Vol. 56. - 2002336. (стр. 1-11).
69. Derivation and validation of a novel prediction model to identify low-risk patients with acute pulmonary embolism [Text] / M. Subramanian, S. Gopalan, S. Ramadurai [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2017. – Vol. 120(4). – P. 676 - 681.
70. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism [Text] / D. Aujesky, D. S. Obrosky, R. A. Stone [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 172(8). – P. 1041 - 1046.
71. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis [Text] / S. Barco, Y. M. Ende-Verhaar, C. Becattini [et al.] // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39(47). – P. 4186 - 4195.
72. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and metaanalysis [Text] / S. Barco, Y. M. Ende-

- Verhaar, C. Becattini [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. - Vol. 39(47). – P. 4186 - 4195.
73. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism [Text] / M. Kurzyna, A. Torbicki, P. Pruszczyk [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 90(5). – P. 507 - 511.
74. Dotter, C. T. Streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism: a randomised comparison [Text] / C. T. Dotter, A. J. Seaman, J. Rosch, J. M. Porter // *Vascu. Surg.* – 1979. – Vol. 13. – P. 42 – 52.
75. Dudzinski, D. M. Interventional Treatment of Pulmonary Embolism [Text] / D. M. Dudzinski, J. Giri, K. Rosenfield // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2017. –Vol. 10(2). – P. e004345.
76. Dudzinski, D. M. Interventional treatment of pulmonary embolism [Text] / D. M. Dudzinski, J. Giri, K. Rosenfield // *Circ. Cardiovasc. Interv.* -2017. – Vol. 10(2). – P. e004345.
77. Duffett, L. Pulmonary embolism: update on management and controversies [Text] / L. Duffett, L. A. Castellucci, M. A. Forgie // *BMJ.* – 2020. - Vol. 370. – P. m2177.
78. Early use of echocardiography in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry [Text] / B. Bikdeli, J. L. Lobo, D. Jimenez [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2018. - Vol. 7 (17). – P. 1 - 7.
79. Early Use of Echocardiography in Patients With Acute Pulmonary Embolism: Findings From the RIETE Registry [Text] / B. Bikdeli, J. L. Lobo, D. Jiménez [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7(17). – P. e009042.
80. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients [Text] / K. Kurnicka, B. Lichodziejewska, S. Goliszek [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2016. – Vol. 29(9). – P. 907 - 913.
81. Echocardiographic predictors of mortality in intermediate-risk pulmonary embolism [Text] / L. Falsetti, A. M. Marra, V. Zaccone [et al.] // *Intern. Emerg. Med.* – 2022. - Vol. 17(5). - P. 1287 - 1299.

82. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate [Text] / A. Ribeiro, P. Lindmarker, A. Juhlin-Dannfelt [et al.] // *Am. Heart J.* – 1997. – Vol. 134. – P. 479 – 487.
83. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial [Text] / C. Wang, Z. Zhai, Y. Yang [et al.] // *Chest.* - 2010. – Vol. – 137. – P. 254 – 262. doi: 10.1378/chest.09-0765
84. Epidemiology, patterns of care and mortality for patients with hemodynamically unstable acute symptomatic pulmonary embolism [Text] / D. Jiménez, B. Bikdeli, D. Barrios [et al.] // *International Journal of Cardiology.* -2018. - Vol. 269. – P. 327 - 333.
85. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology [Text] / A. Torbicki, A. Perrier, S. Konstantinides [et al.] // *Eur. Heart. J.* - 2008. – Vol. 29. – P. 2276 – 2315.
86. 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) [Text] / S. V. Konstantinides, G. Meyer, C. Becattini [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2020. - Vol. 41(4). – P. 543 - 603.
87. Evaluating the Appropriateness of Pulmonary Embolism Admissions in a Community Hospital Emergency Department [Text] / S. Brikho, M. T. Zughuib, G. Tsaloff [et al.] // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14(4). – P. e24292.
88. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism [Text] / G. Meyer, E. Vicaut, T. Danays [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. - Vol. 370. – P. 1402 – 1411.

89. Fibrinolytic effects of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial [Text] / C. Marini, G. Di Ricco, G. Rossi [et al.] // *Respiration*. - 1988. – Vol. 54. – P. 162 – 173.
90. Freund, Y. Acute Pulmonary Embolism: A Review [Text] / Y. Freund, F. Cohen-Aubart, B. Bloom // *JAMA*. – 2022. – Vol 328(13). – P. 1336 -1345.
91. Goldhaber, S. Z. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) [Text] / S. Z. Goldhaber, L. Visani, M. De Rosa // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 1386 – 1389.
92. Heart Disease and Stroke Statistics — 2019. Update: A Report From the American Heart Association [Text] / E. J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139. – P. 56 - 528.
93. Heit, J. A. The epidemiology of venous thromboembolism [Text] / J. A. Heit, F. A. Spencer, R. H. White // *J. Thromb. Thrombolysis*. - 2016. – Vol. 41. – P. 3 – 14.
94. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism [Text] / S. Konstantinides, A. Geibel, G. Heusel [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2002. - Vol. 347. – P. 1143 – 1150.
95. High-sensitivity troponin I for risk stratification in normotensive pulmonary embolism [Text] / M. Ebner, N. Guddat, K. Keller [et al.] // *ERJ Open Res*. – 2020. – Vol. 6. – P. 00625 - 2020.
96. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism [Text] / C. Bova, O. Sanchez, P. Prandoni [et al.] // *Eur. Respir. J*. – 2014. – Vol. 44. – P. 694 – 703.
97. Identification, diagnosis, treatment, and in-hospital outcomes of acute pulmonary embolism: Results from a single integrated health system [Text] / T. Holder, A. E. Sullivan, T. Truong [et al.] // *Am. Heart J*. – 2019. – Vol. 216. – P. 136 - 142.
98. Impact of the efficacy of thrombolytic therapy on the mortality of patients with acute submassive pulmonary embolism: a meta-analysis [Text] / S. Nakamura, H.

- Takano, Y. Kubota [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2014. – Vol. 12(7). – P. 1086 - 1095.
99. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism [Text] / C. Becattini, G. Agnelli, R. Pesavento [et al.] // *Chest.* – 2006. - Vol. 130 (1). – P. 172 - 175.
100. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature [Text] / Y. M. Ende-Verhaar, S. C. Cannegieter, A. Vonk Noordegraaf [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2017. - Vol. 49 (2). – P. 1 - 11.
101. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism [Text] / V. Pengo, A. W. Lensing, M. H. Prins [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. - Vol. 350 (22). – P. 2257 - 2264.
102. Interest of TAPSE/sPAP ratio for noninvasive pulmonary arterial hypertension risk assessment [Text] / C. Fauvel, O. Raitiere, A. Boucly [et al.] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2022. – Vol. 41(12). – P. 1761 - 1772.
103. Intermediate-risk pulmonary embolism: Aiming to improve patient stratification [Text] / R. Beigel, I. Mazin, O. Goitein [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* - 2019. – Vol. 65. – P. 32 - 36.
104. Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism: Current Status and Principles for the Development of Novel Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association [Text] / J. Giri, A. K. Sista, I. Weinberg [et al.] // *Circulation.* – 2019. – Vol. 140(20). – P. e774 -e801.
105. Joint analysis of D-dimer, N-terminal pro b-type natriuretic peptide, and cardiac troponin I on predicting acute pulmonary embolism relapse and mortality [Text] / X. Liu, L. Zheng, J. Han [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11(1). – P. 14909.
106. Joint analysis of D-dimer, N-terminal pro b-type natriuretic peptide, and cardiac troponin I on predicting acute pulmonary embolism relapse and mortality [Text] / X. Liu, L. Zheng, J. Han [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. - Vol. 11(1). – P. 1-6.

107. Kaplovitch, E. Thrombolysis in Pulmonary Embolism: An Evidence-Based Approach to Treating Life-Threatening Pulmonary Emboli [Text] / E. Kaplovitch, J. R. Shaw, J. Douketis // *Crit. Care Clin.* – 2020. - Vol. 36(3). – P. 465 - 480.
108. Keller, K. Syncope and collapse in acute pulmonary embolism [Text] / K. Keller, J. Beule, J. O. Balzer, W. Dippold // *The Am. J. of emergency medicine.* – 2016. – Vol. 34. P. 1251 – 1257.
109. Khan, U.A. Vector velocity imaging echocardiography to study the effects of submassive pulmonary embolism on the right atrium [Text] / U. A. Khan, G. P. Aurigemma, D. A. Tighe [et al.] // *Echocardiography.* – 2018. - -Vol. 35(2). – P. 204 - 210.
110. Konstantinides, S. Management of acute pulmonary embolism 2019: what is new in the updated European guidelines? [Text] / S. Konstantinides, G. Meyer // *Intern. Emerg. Med.* – 2020. – Vol. 15(6). – P. 957 - 966.
111. Kucher, N. Massive pulmonary embolism [Text] / N. Kucher, E. Rossi, M. De Rosa, S. Z. Goldhaber // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 577 – 582.
112. Kucher, N. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher [Text] / N. Kucher, E. Rossi, M. De Rosa, S. Z. Goldhaber [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165(15). – P. 1777 - 1781.
113. Lamba, M. Long-term outcomes in patients with pulmonary embolism: results from a longitudinal cohort study [Text] / M. Lamba, J. W. Pickering, M. Than, S. Iles, L. Beckert // *Intern. Med. J.* – 2021. – Vol. 51(5). - P. 699 - 704.
114. Letter: Streptokinase and heparin in treatment of pulmonary embolism [Text] / D. A. Tibbutt, A. A. Sharp, J. M. Holt [et al.] // *Med. J.* - 1974. – Vol. 2(5919). – P. 610.
115. Leukocytes and systemic inflammatory response syndrome as prognostic factors in pulmonary embolism patients [Text] / J. Y. Jo, M. Y. Lee, J. W. Lee [et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2013. – Vol. 13. – P. 74.

116. Licha, C. R. M. Current Management of Acute Pulmonary Embolism [Text] / C. R. M. Licha, C. M. McCurdy, S. M. Maldonado, L. S. Lee // *Current Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2020. – Vol. 26(2). – P. 65 - 71.
117. Ly, B. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism [Text] / B. Ly, H. Arnesen, H. Eie, R. Hol // *Acta Med. Scand.* – 1978. – Vol. 203(6). – P. 465 - 470.
118. Meta-Analysis of Prevalence and Short-Term Prognosis of Hemodynamically Unstable Patients with Symptomatic Acute Pulmonary Embolism [Text] / C. A. Quezad, B. Bikdeli, D. Barrios [et al.] // *Am. J. Cardiol.* -2019. - Vol. 123. – P. 684 - 689.
119. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the ‘MOPETT’ Trial) [Text] / M. Sharifi, C. Bay, L. Skrocki [et al.] // *Am. J. Cardiol.* -2013. – Vol. 111(2). P. 273 - 277.
120. Moher, D. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement [Text] / D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, D. G. Altman // *J. Clin. Epidemiol.* - 2009. – Vol. 62. – P. 1006 – 1012.
121. Moore, C. Challenges and Changes to the Management of Pulmonary Embolism in the Emergency Department [Text] / C. Moore, K. McNamara, R. Liu // *Clin. Chest Med.* – 2018. - Vol. 39(3). – P. 539-547.
122. Moumneh, T. Risk Stratification of Pulmonary Embolism [Text] / T. Moumneh, P. S. Wells, S. Miranda // *Crit. Care Clin.* – 2020. - Vol. 36(3). – P. 437 - 448.
123. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism [Text] / M. Kostrubiec, A. Łabyk, L. Pedowska Włoszek [et al.] // *Heart.* – 2012. – Vol. 98 (16). – P. 1221 – 1228.
124. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism [Text] / G. Agnelli, H. R. Buller, A. Cohen [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. - Vol. 369(9). – P. 799 - 808.

125. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism [Text] / H. R. Buller, M. H. Prins, A. W. Lensin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366(14). – P. 1287 - 1297.
126. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study [Text] / W. Zondag, I. C. M. Mos, D. Creemers-Schild [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2011. – Vol. 9. – P. 1500 – 1507.
127. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial [Text] / D. Aujesky, P. M. Roy, F. Verschuren [et al.] // *Lancet.* – 2011. – Vol. 378(9785). – P. 41 - 48.
128. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian Multicenter Study 2 [Text] / S. Dalla-Volta, A. Palla, A. Santolicandro [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. - Vol. 20(3). – P. 520 - 526.
129. Pastré, J. Risk stratification and treatment of pulmonary embolism with intermediate-risk of mortality [Text] / J. Pastré, M. Sanchis-Borja, M. Benlounes // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2022. - Vol. 28(5). – P. 375 - 383.
130. Performance of the right ventricular outflow tract/aortic diameter as a novel predictor of risk in patients with acute pulmonary embolism [Text] / A. Marginean, A. Putnam, T. Hirai [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2020. - Vol. 50(1). – P. 165 - 173.
131. Prevalence of Pulmonary Embolism among Patients Hospitalized for Syncope [Text] / P. Prandoni, A. W. Lensing, M. H. Prins [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2016. – Vol. 375. – P. 1524 – 1531.
132. Prognosis of patients with acute pulmonary embolism and discordant right ventricle strain serum biomarkers [Text] / I. M. Seropian, J. G. Chiabrando [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2021. – Vol. 340. – P. 88 - 93.
133. Prognosis of patients with acute pulmonary embolism and discordant right ventricle strain serum biomarkers [Text] / I. M. Seropian, J. G. Chiabrando, J. I. Damonte [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2021. - Vol. 1 (340). – P. 88 - 93.

134. Prognostic factors for pulmonary embolism: the PREP Study, a prospective multicenter cohort study [Text] / O. Sanchez, L. Trinquart, V. Caille [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 181. – P. 168 - 173.
135. Prognostic model for short term adverse events in normotensive patients with pulmonary embolism [Text] / M. J. Agterof, R. E. G. Schutgens, N. Moumli [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2011. – Vol. 86(8). – P. 646 - 649.
136. Prognostic role of heart-type fatty acid binding protein in pulmonary embolism: a meta-analysis [Text] / M. Liu, X. Yuan, X. Qiu [et al.] // *Thromb. Res.* – 2015. – Vol. 135 (1). – P. 20 – 25.
137. Prognostic significance of multidetector CT in normotensive patients with pulmonary embolism: results of the protect study [Text] / D. Jiménez, J. L. Lobo, M. Monreal [et al.] // *Thorax.* – 2014. – Vol. 69 (2). – P. 109 – 115.
138. Prognostic value of biomarkers in acute nonmassive pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis [Text] / A. Bajaj, P. Rathor, V. Sehgal [et al.] // *Lung.* – 2015. – Vol. 193 (5). – P. 639 – 651.
139. Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism [Text] / G. Coutance, O. Le Page, T. Lo [et al.] // *Crit. Care.* – 2008. – Vol. 12 (4). – P. 109.
140. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute pulmonary embolism: a retrospective study [Text] / M. Kayrak, H. I. Erdoğan, Y. Solak [et al.] // *Heart Lung Circ.* – 2014. – Vol. 23(1). – P. 56 – 62.
141. Prognostic value of plasma heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis [Text] / L. B. Ruan, L. He, S. Zhao [et al.] // *Chest.* – 2014. – Vol. 146 (6). – P. 1462 – 1467.
142. Prognostic value of right ventricular dysfunction and derivation of a prognostic model for patients with acute pulmonary thromboembolism [Text] / L. Zhu, C. Wang, Y-h Yang [et al.] // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* – 2009. – Vol. 30(2). – P. 184 - 188.
143. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review

- and meta-analysis [Text] / S. Barco, S. H. Mahmoudpour, B. Planquette [et al.] // Eur. Heart J. – 2019. - Vol. 40. – P. 902 - 910.
144. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis [Text] / A. Bajaj, M. Saleeb, P. Rathor [et al.] // Heart & Lung. – 2015. – Vol. 44 (4). – P. 327–334.
145. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism [Text] / J. Donzé, G. Le Gal, M. J. Fine [et al.] // Thromb. Haemost. – 2008. - Vol. 100(5). – P. 943 - 948.
146. Pulmonary artery capacitance and pulmonary vascular resistance as prognostic indicators in acute pulmonary embolism [Text] / J. A. Quintero-Martine, W. E. Wysokinski, S. N. Cordova-Madera [et al.] // Eur. Heart J. Open. - 2022. – Vol. 2(2). – P. 1-10.
147. Pulmonary artery obstruction index, pulmonary artery diameter and right ventricle strain as prognostic CT findings in patient with acute pulmonary embolism [Text] / S. Hajiahmadi, F. Tabesh, A. Shayganfar [et al.] // Radiologia (Engl Ed). – 2021. - S0033-8338(21)00076-X.
148. Pulmonary embolism in Europe — Burden of illness in relationship to healthcare resource utilization and return to work [Text] / S. N. Willich, L. H. Chuang, B. van Hout [et al.] // Thrombosis Research. – 2018. - Vol. 170. – P. 181 -191.
149. Pulmonary embolism in Europe — Burden of illness in relationship to healthcare resource utilization and return to work [Text] / S. N. Willich, L. H. Chuang, B. van Hout [et al.] // Thrombosis Research. – 2018. - Vol. 170. P. 181 - 191.
150. Pulmonary embolism: clinical presentation and diagnosis in the oldest old [Text] / T. F. Chan, V. J. J. Ngian, K. Hsu [et al.] // Intern. Med J. – 2020. – Vol. 50(5). – P. 627 - 631.
151. Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction in heart failure: prognosis and 15-year prospective longitudinal trajectories in survivors [Text] /

- E. Santiago-Vacas, J. Lupón, G. Gavidia-Bovadilla [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2020. – Vol. 22(7). – P. 1214 - 1225.
152. Randomized Trial Comparing Standard Versus Ultrasound-Assisted Thrombolysis for Submassive Pulmonary Embolism: The SUNSET sPE Trial [Text] / E. D. Avgerinos, W. Jaber, J. Lacomis [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2021. - Vol. 14(12). – P. 1364 - 1373.
153. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism [Text] / N. Kucher, P. Boekstegers, O. J. Müller [et al.] // *Circulation.* - 2014. – Vol. 129. – P. 479 – 486.
154. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism [Text] / N. Kucher, P. Boekstegers, O. J. Müller [et al.] // *Circulation.* – 2014/ - Vol. 129(4). – P. 479 - 486.
155. Recombinant tissue plasminogen activator for hemodynamically stable patients experiencing an acute pulmonary embolism: a meta-analysis [Text] / Y. Liu, Y. Lu, J. Song [et al.] // *Thromb. Res.* – 2014. – Vol. 134(1). – P. 50 - 56.
156. Relation between pulmonary embolus volume quantified by multi detector computed tomography and clinical status and outcome for patients with acute pulmonary embolism [Text] / K. Nakada, T. Okada, H. Osada [et al.] // *Jpn. J. Radiol.* – 2010. – Vol. 28(1). – P. 34 – 42.
157. Renal Insufficiency and Short-Term Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: A Systemic Review and Meta-Analysis [Text] / D. Wang, G. Fan, X. Liu [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 120(7). – P. 1025 - 1034.
158. Right atrial to left atrial area ratio on early echocardiography predicts long-term survival after acute pulmonary embolism / V. Chow, A. C. Chwan, T. Chung [et al.] // *Cardiovasc. Ultrasound.* – 2013. – Vol. 11. – P. 17.
159. Right ventricle assessment in patients with pulmonary embolism at low risk for death based on clinical models: an individual patient data meta-analysis [Text]

- / C. Becattini, G. Maraziti, D. R. Vinson [et al.] // *Eur. Heart J.* -2021. – Vol. 42(33). – P. 3190 - 3199.
160. Risk stratification and clinical outcomes in patients with acute pulmonary embolism [Text] / C-M. Huang, Y-C. Lin, Y-J. Lin [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2011. - Vol. 44(13). – P. 1110 - 1115.
161. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism[Text] / D. Jiménez, J. L. Lobo, D. Barrios [et al.] // *Intern. Emerg. Med.* – 2016. – Vol. 11(1). – P. 11 - 18.
162. Goldhaber, S.Z. Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis. An international multicenter randomized trial. The Bolus Alteplase Pulmonary Embolism Group [Text] / S.Z. Goldhaber, G. Agnelli, M.N. Levine // *Chest.* – 1994. – Vol. 106(3). – P.718-724.
163. Short term effect of recombinant tissue plasminogen activator in patients with hemodynamically stable acute pulmonary embolism: results of a meta-analysis involving 464 patients [Text] / B. Tardy, C. Venet, F. Zeni [et al.] // *Thromb. Res.* – 2009. - Vol. 124(6). – P. 672 - 677.
164. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction [Text] / S. Grifoni, I. Olivotto, P. Cecchini [et al.] // *Circulation.* - 2000. – Vol. 101. – P. 2817 – 2822.
165. Short-term prognostic value of clinical data in hospitalized patients with intermediate-risk acute pulmonary embolism [Text] / J. Liu, Y. Liu, F. Zhang [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2022. – Vol. 22(1). – P. 335.
166. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism [Text] / D. Jiménez, D. Aujesky, L. Moores [et al.] // *Arch. Intern. Med.* -2010. – Vol. 170(15). – P. 1383 – 1389.
167. Six-month echocardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: comparison of thrombolysis with

- heparin [Text] / S. Fasullo, S. Scalzo, G. Maringhini [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* – 2011. - Vol. 341. – P. 33 – 39.
168. Stewart, L. K. Fibrinolytics for the treatment of pulmonary embolism [Text] / L. K. Stewart, J. K. Kline [et al.] // *Transl. Res.* – 2020. – Vol. 225. – P. 82 - 94.
169. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: A randomized controlled trial [Text] / C. J. Sanchez, A. Ramírez-Rivera, M. D. L. García [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis.* - 1995. - Vol. 2. – P. 227 – 229.
170. Streptokinase and Heparin versus Heparin Alone in Massive Pulmonary Embolism: A Randomized Controlled Trial. [Text] / C. Jerjes-Sanchez, A. Ramírez-Rivera, M. de Lourdes García [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 1995. – Vol. 2(3). – P. 227 - 229.
171. Streptokinase Therapy in Acute Major Pulmonary Embolism: Effectiveness and Problems [Text] / J. Hirsh, G. S. Hale, I. G. McDonald [et al.] // *Brit. med. J.* – 1968. – Vol. 4. – P. 729 - 734.
172. Submassive Pulmonary Embolism: Current Perspectives and Future Directions [Text] / P. C. Nguyen, H. Stevens, K., J. D. McFadyen // *J. Clin. Med.* -2021. – Vol. 10. – P. 3383.
173. Syncope as a presentation of acute pulmonary embolism [Text] / B. Altınsoy, F. Erboy, H. Tanrıverdi [et al.] // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2016. - Vol. 12. – P. 1023 - 1028.
174. Syncope in haemodynamically stable and unstable patients with acute pulmonary embolism - Results of the German nationwide inpatient sample [Text] / K. Keller, L. Hobohm, T. Münzel [et al.] // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8(1). – P. 1 – 11.
175. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis [Text] / K. Marti, G. John, S. Konstantinides [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36(10). – P. 605 - 614. doi: 10.1093/eurheartj/ehu218.

176. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation [Text] / J. Steffel, P. Verhamme, T. S. Potpara [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39(16). – P. 1330 - 1393.
177. The echocardiographic ratio tricuspid annular plane systolic excursion/pulmonary arterial systolic pressure predicts short-term adverse outcomes in acute pulmonary embolism [Text] / M. D. Lyhne, C. Kabrhel, N. Giordano [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2021. – Vol. 22(3). – P. 285 - 294.
178. The predictive value of heart-type fatty acid-binding protein is independent from symptom duration in normotensive patients with pulmonary embolism [Text] / M. Lankeit, C. Dellas, V. Benz [et al.] // *Thromb. Res.* – 2013. – Vol. 132(5). – P. 543 - 547.
179. The prevalence and clinical features of pulmonary embolism in patients with AE-COPD: A meta-analysis and systematic review [Text] / X. Fu, Y. Zhong, W. Xu [et al.] // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16(9). – P. e0256480.
180. The prognostic value of pro-B-Type natriuretic peptide in acute pulmonary embolism [Text] / F. Verschuren, M. Bonnet, M-O. Benoit M-O [et al.] // *Thromb. Res.* – 2013. – Vol. 131(6). – P. 235 - 239.
181. The prognostic value of renal function in acute pulmonary embolism-a multicentre cohort study [Text] / M. Kostrubiec, M. Pływaczewska, D. Jiménez [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2019. – Vol. 119(1). - P. 140 – 148.
182. The Prognostic Value of Renal Function in Acute Pulmonary Embolism-A Multi-Centre Cohort Study [Text] / M. Kostrubiec, M. Pływaczewska, D. Jiménez [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2019. – Vol. 119(1). – P. 140 - 148.
183. The role of thrombolytic therapy for patients with a submassive pulmonary embolism [Text] / E. Murphy, A. Lababidi, R. Reddy [et al.] // *Cureus.* – 2018. – Vol. 10(6). – P. e2814.

184. The Role of Thrombolytic Therapy for Patients with a Submassive Pulmonary Embolism [Text] / E. Murphy, A. Lababidi, R. Reddy [et al.] // *Cureus*. – 2018. – Vol. 10(6). – P. e2814.
185. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism [Text] / A. Sam, D. Sa´nchez, V. Go´mez [et al.] // *J. Eur. Respir.* - 2011. - Vol. 37. - P. 762 – 766.
186. The value of sPESI for risk stratification in patients with pulmonary embolism [Text] / P. Wells, F. Peacock, G. J. Fermann [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2019. – Vol. 48(1). – P. 149 - 157.
187. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism [Text] / Z. Zuo, J. Yue, B. Rong Dong [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2021. – Vol. 4(4). – P. CD004437.
188. Thrombolytic-plus-Anticoagulant Therapy versus Anticoagulant-Alone Therapy in Submassive Pulmonary Thromboembolism (TVASPE Study): A Randomized Clinical Trial [Text] / M. Taherkhani, A. Taherkhani, S. Reza Hashemi [et al.] // *J. Tehran. Heart Cent.* – 2014. – Vol. 9(3). - P. 104 - 108.
189. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. A collaborative study by the PIOPED Investigators [Text] / No authors listed // *Chest*. – 1990. - Vol. 97(3). – P. 528 - 533.
190. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. A collaborative study by the PIOPED Investigators [Text] / P. D. Stein, A. Alavi, C. Athanasoulis [et al.] // *Chest*. – 1990. - Vol. 97(3). – P. 528 - 533.
191. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: Cardiopulmonary outcomes at 3 months: Multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial [Text] / J. A. Kline, K. E. Nordenholz, D. M. Courtney [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2014. - Vol. 12. – P. 459 – 468.
192. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany [Text] / K. Keller, L. Hobohm, M. Ebner [et al.] // *Eur. Heart J.* -2020. – Vol. 41. – P. 522 - 529.

193. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: An index of right ventricular contractile function and prognosis [Text] / M. Guazzi, F. Bandera, G. Pelissero [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2013. – Vol. 305. – P. 1373 – 1381.
194. Tricuspid Regurgitation Peak Gradient (TRPG)/Tricuspid Annulus Plane Systolic Excursion (TAPSE) - A Novel Parameter for Stepwise Echocardiographic Risk Stratification in Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism [Text] / M. Ciurzyński, K. Kurnicka, B. Lichodziejewska [et al.] // *Circ. J.* – 2018. – Vol. 82(4). – P. 1179 - 1185.
195. Urokinase pulmonary embolism trial. Phase 1 results: a cooperative study // *JAMA.* - 1970. – Vol. 214. – P. 2163 – 2172.
196. Urokinase Therapy in Clinical Pulmonary Embolism — A New Thrombolytic Agent [Text] / A. A. Sasahara, J. E. Cannill, J. S. Belko [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1967. – Vol. 277. – P. 1168 - 1173.
197. Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism [Text] / D. Duplyakov, E. Kurakina, T. Pavlova [et al.] // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* – 2015. - Vol. 4(4). – P. 353 - 358.
198. Vonk Noordegra, A. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension [Text] / A. Vonk Noordegraaf, B. E. Westerhof, N. Westerhof // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol. 69. – P. 236 – 243.
199. White, R. H. The epidemiology of venous thromboembolism [Text] / R. H. White // *Circulation.* – 2003. - Vol. 107(1). - P. - I4-8.
200. Zhou, X. Y. The prognostic value of pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism: a meta-analysis [Text] / X. Y. Zhou, S. Q. Ben, H. L. Chen, S. S. Ni // *Respir. Res.* – 2012. – Vol. 13(1). – P. 111.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1. Шкалы оценки риска неблагоприятного исхода при ТЭЛА

Название шкалы	Параметры шкалы	Преимущества шкалы	Недостатки шкалы
PESI, 2005г. <sup>70</sup>	Возраст, мужской пол, наличие онкологического заболевания, ХСН, хронического заболевания легких, ЧСС $\geq 110$ ударов в минуту, САД $< 100$ мм рт.ст., ЧД $> 30$ в минуту, температура $< 36С$ , нарушение сознания, сатурация $< 90\%$	Позволяет идентифицировать пациентов низкого риска, которым возможно амбулаторное лечение. Не требует лабораторно-инструментальных параметров. Прошла внешнюю валидизацию	Не позволяет надежно идентифицировать пациентов с риском ухудшения гемодинамики
Uresandi, 2007г. <sup>32</sup>	Недавний крупный эпизод кровотечения, рак с метастазами, уровень креатинина свыше 2 мг\дл, рак без метастазов, иммобилизация вследствие медицинских процедур, отсутствие хирургического вмешательства за последние 2 месяца, возраст свыше 60 лет	Позволяет идентифицировать пациентов с низким риском осложнений в течение 10 дней после острой ТЭЛА. Такие пациенты могут быть направлены на амбулаторное лечение.	Не предназначена для идентификации пациентов с высоким риском ухудшения гемодинамики. Не прошла внешнюю валидизацию
sPESI, 2010г. <sup>166</sup>	возраст $> 80$ лет, наличие онкологического заболевания, ХСН/хронического заболевания легких, ЧСС $\geq 110$ ударов в минуту, САД $< 100$ мм рт.ст., сатурация $< 90\%$	Упрощенный вариант индекса PESI. Позволяет идентифицировать пациентов низкого риска, которым возможно амбулаторное лечение	Не позволяет надежно идентифицировать пациентов с риском ухудшения гемодинамики
Шоковый индекс, 2010г. <sup>135</sup>	ЧСС, деленная на САД	Простота в использовании, возможно применение у постели больного	Один из параметров – уровень САД, который исходно идентифицирует пациентов с ТЭЛА на группы риска. У пациентов с ТЭЛА уступает sPESI по прогностической ценности
Agterof,	Наличие	Ранняя стратификация риска	Не прошла валидизацию

2011г. <sup>135</sup>	онкологического заболевания, бальная оценка уровня Д-димера, конечной прогормон МНУП, ЧСС	для оценки риска нежелательных явлений с целью дифференциации кандидатов на стационарное или амбулаторное лечение.	на независимой выборке. В состав шкалы входит дорогостоящий лабораторный маркер – предшественник МНУП, доступный не во всех больницах
Hestia, 2011г. <sup>126</sup>	Оценка критериев исключения для амбулаторного лечения: гемодинамическая нестабильность (САД, ЧСС), необходимость в ТЛТ или эмболэктомии, активное кровотечение или высокий риск кровотечения, кислородотерапия более 24 часов для поддержания сатурации > 90%, ТЭЛА диагностирована во время приема антикоагулянтов, выраженный болевой синдром, требующий внутривенного обезболивания, медицинские или социальные показания для лечения в условиях стационара, клиренс креатинина < 30 мл\мин, тяжелое нарушение функции печени, беременность, документированный анамнез гепарин-индуцированной тромбоцитопении	Позволяет проводить отбор пациентов на амбулаторное лечение. Простые критерии, возможно принятие решения «у постели больного»	Один из критериев шкалы - уже решенный вопрос о необходимости применения ТЛТ. Критерии сформулированы на малом объеме выборки
FAST, 2013г. <sup>37</sup>	Положительный тест bedside-test сБСЖК, тахикардия ≥100 ударов в минуту, синкоп	Позволяет идентифицировать нормотензивных пациентов с ТЭЛА с высоким риском неблагоприятных исходов. Независимость от продолжительности симптомов до постановки диагноза. Нет необходимости в ЭхоКГ	Входят лабораторный биомаркер, не доступный в рутинной практике (сБСЖК). Критерии сформулированы на малом объеме выборки

GRACE, 2013г. <sup>53</sup>	Класс по Killip, наличие остановки сердца, отклонение ST от изолинии, повышение тропонина, бальная оценка возраста, уровня САД, ЧСС, креатинина	Универсальность шкалы в оценке риска неблагоприятных исходов. Позволяет проводить отбор пациентов с действительно низким риском, которым может быть выбрано амбулаторное лечение. Прошла внешнюю валидизацию	Включает маркеры исходно высокого риска ТЭЛА такие как остановку сердца, кардиогенный шок. Входит уровень САД
BOVA, 2014г. <sup>96</sup>	САД 90–100 мм рт.ст., повышение уровня тропонина, Дисфункция ПЖ по ЭхоКГ или КТ, ЧСС $\geq 110$ ударов в минуту	Позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода среди нормотензивных пациентов с ТЭЛА. Разработана на большом объеме выборки. Оценка BOVA была подтверждена в качестве краткосрочного предиктора смертности у пациентов с нормотензивным (низким риском и субмассивным) острым ТЭЛА	Входит такой параметр на уровень САД
ROCKy, 2017г. <sup>15</sup>	ЧСС $\geq 110$ ударов в минуту, АД $\leq 100$ мм рт.ст., положительный тест на сБСЖК, сахарный диабет 2 типа	Позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода среди нормотензивных пациентов с ТЭЛА. Авторы предлагают пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода по шкале рассматривать на проведение реперфузионной терапии.	Входит показатель САД. Критерии сформулированы на малом объеме выборки. Входят лабораторный биомаркер (сБСЖК), не доступный в рутинной практике. Не прошла внешнюю валидацию

**Сокращения:** АД – артериальное давление, КТ – компьютерная томография, МНУП – мозговой натрий-уретический пептид, ПЖ – правый желудочек, САД - систолическое артериальное давление, сБСЖК – свободный белок, связывающий жирные кислоты, ТЛТ – тромболитическая терапия, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ЧД - частота дыхания, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ - эхокардиография

## Приложение 2. Характеристика исследований, включенных в систематический обзор

Порядковый номер исследования	Первый автор, год публикации	(n) пациентов (исследуемая/контроль)	Количество центров	Дизайн исследования	Препараты сравнения	Конечные точки
1	S. Dalla-Volta <sup>128</sup> , 1992г.	36	8	Рандомизированное, многоцентровое, открытое, параллельное	рТАП+НФГ vs НФГ	1) эффективность: среднее лёгочное давление и степень обструкции; 2) эффективность: смерть; 3) безопасность: умеренные и большие кровотечения.
2	S.Z. Goldhaber <sup>41</sup> , 1993г.	101	нд	Рандомизированное, многоцентровое	рТАП+НФГ vs плацебо+НФГ	1) эффективность: оценка движения стенки ПЖ, конечно-диастолический размер ПЖ по данным ЭхоКГ через 3 и 24 часа, ангиография через 24 часа; 2) неблагоприятный исход: рецидив ТЭЛА, смерть, массивные кровотечения.
3	S. Konstantinides <sup>94</sup> , 2002г.	246	49	Рандомизированное, многоцентровое, проспективное, двойное слепое плацебо-контролируемое	рТАП+НФГ vs плацебо+НФГ	1) смерть в больнице или клиническое ухудшение; 2) рецидивирующая ТЭЛА, обширное кровотечение и ишемический инсульт.
4	C. Becattini <sup>51</sup> , 2010г.	58	15	Рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое плацебо-контролируемое	Тенектеплаза+НФГ vs плацебо+НФГ	1) эффективность: уменьшение дисфункции ПЖ (по данным ЭхоКГ через 24 часа); 2) эффективность: уменьшение дисфункции ПЖ через 7 дней после рандомизации или при выписке из больницы (в зависимости от того, что наступит раньше); клиническое ухудшение, требующее эскалации лечения в течение 7 дней или до выписки; рецидив ТЭЛА или смерть через 30 дней после рандомизации; 3) безопасность: массивные кровотечения.
5	S. Fasullo <sup>167</sup> , 2011г.	72	3	Рандомизированное, многоцентровое, двойное случайное слепое	рТАП + НФГ vs плацебо+НФГ	1) эффективность: уменьшение дисфункции ПЖ (по данным ЭхоКГ при поступлении, перед выпиской и на 180 день); 2) рецидив ТЭЛА, смерть или клиническое ухудшение

				контролируе мое		во время госпитализации и через 180 дней; 3) безопасность: большие кровотечения и побочные эффекты.
6	G. Meyer <sup>88</sup> , 2014г.	1005	76	Рандомизиро ванное, многоцентро вое	Тенектеплаз а и НФГ vs НФГ	1) Совокупность смерти от любой причины или гемодинамической коллапс в течение 7 дней после рандомизации.
7	J. A. Kline <sup>191</sup> , 2014г.	83	8	Рандомизиро ванное, многоцентро вое, двойное слепое плацебо- контролируе мое	Тенектеплаз а+НФГ vs плацебо+Н ФГ	1) смерть, циркуляторный шок, сильное кровотечение в течение 5 дней, рецидив ТЭЛА, интубацию, дисфункцию ПЖ с одышкой в покое или непереносимостью физической нагрузки.

**Сокращения.** нд – нет данных; НФГ – нефракционированный гепарин; ПЖ – правых желудочек; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ЭхоКГ - эхокардиография

### Приложение 3. Домены возникновения систематических ошибок

Порядковый номер исследования	Исследования	1 домен: метод рандомизации	2 домен: сокрытие рандомизационной последовательности	3 домен: «ослепление» пациент и медперсонала в процессе лечения	4 домен: «ослепление» врачей при оценке эффекта вмешательства	5 домен: выбывание пациентов из исследования	6 домен: предствление результатов в публикации	7 домен: другие риски систематической ошибки
1	Becattini <sup>51</sup> , 2009	1	1	1	1	1	0	1, небольшой размер выборки может быть источником других ошибок
2	Dalla-Volta <sup>128</sup> , 1992	1	1	1	1	1	1	1, небольшой размер выборки может быть источником других ошибок
3	Fasullo <sup>167</sup> , 2011	0	1	0	0	0	0	1, небольшой размер выборки может быть источником других ошибок
4	Goldhaber <sup>41</sup> , 1993	0	0	2	2	0	1	1, небольшой размер выборки может быть источником других ошибок
5	Kline <sup>191</sup> , 2014	0	1	0	0	1	0	1, финансирование исследования за счет гранта от Mentech, Inc.
6	Konstantinides <sup>94</sup> , 2002	0	1	0	0	1	1	1, небольшой размер выборки может быть источником других ошибок

7	Meyer <sup>88</sup> , 2014	0	0	0	0	0	0	2, Хотя авторы исследования заявляют: "Ни один из спонсоров исследования не принимал никакого участия в разработке или проведении исследования, анализе данных или подготовке рукописи", некоторые авторы исследования были наняты или получили средства или личные гонорары от связанных компаний
---	-------------------------------	---	---	---	---	---	---	--

## Приложение 4. Участники регистра СИРЕНА

### Координаторы проведения регистра (на момент старта регистра):

Барбараш Ольга Леонидовна - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, директор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово.

Бернс Светлана Александровна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории кровообращения, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово;

Дупляков Дмитрий Викторович – доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского института кардиологии, ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, заместитель главного врача, ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова», г. Самара.

Эрлих Алексей Дмитриевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий отделением кардиореанимации, ГБУЗ Городская клиническая больница №29 имени Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва.

### Участники регистра СИРЕНА:

**Биробиджан.** Жукова Н. Ю.

**Казань.** Маянская С.Д., Гильманов А.А., Ахундов Р.Н., Сафина Э.И., Руднева Т.В., Салахутдинова Л.М., Ризатдинова Ф.Н.

**Кемерово.** Барбараш О.Л., Херасков В.Ю., Шмидт Е.А., Клименкова А.В., Неешпапа А.Г.

**Майкоп.** Хатхоху М.Г.

**Москва.** Мерай И.А., Бабаева Л.А., Тетерина М.А., Романенко К.В., Арютина О.В., Бернс С.А., Эрлих А.Д., Игнатенко О.В., Каллагов Д.З., Кузуб А.А., Клименко А.С., Стрельникова Ю.С., Веселов Г.А., Пичугина Т.Д., Куренков Д.А., Кулаков В.Ф., Пиксина Г.Ф., Андреев Д.А., Батурина О.А., Чашкина М.И.

**Нижний Новгород.** Ботова С.Н., Починка И.Г., Юркова К.Н., Королёва Л.Ю., Ковалёва Г.В., Злобина Д.С.

**Пермь.** Лапин О.М., Сыромятникова Л.И., Духанина Е.А., Панькова Е.В., Шкуратова Е.Н., Жуйкова Т.А., Качина И.И., Алиева Э.Х.

**Рязань.** Никулина Н.Н., Тереховская Ю.В.

**Самара.** Дупляков Д.В., Антимонова М.А., Муллова И.С., Черепанова Н.А., Лёксина А.А.

**Санкт-Петербург.** Черкашин М.А., Рыков И.В., Наперов Е.В.

**Сочи.** Зыков М.В., Бедикян А.Х., Круберг Л.К., Селиванова Н.Б., Мартиросян Е.Ф.

**Тверь.** Алексеев Д.В., Разыграев Р.А., Голубева М.А., Полева И.В.

**Томск.** Рябов В.В., Васильцева О.Я., Сыркина А.Г., Лебедева М.В.

**Улан-Удэ.** Донирова О.С., Дониров Б.А., Булутова Н.О.

**Ульяновск.** Мензоров М.В., Касалинская В.В.