

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Тереховская Юлия Викторовна

**СОВРЕМЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ, ОСОБЕННОСТИ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ, ПРОГНОЗ ПРИ
ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ
(РЕГИСТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент
Никулина Наталья Николаевна

Рязань – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 16 |
| 1.1. Эпидемиология тромбоза легочной артерии в современном мире. Проблемы эпидемиологического изучения и статистической регистрации тромбоза легочной артерии | 16 |
| 1.2. Предикторы развития синдрома венозных тромбозов. Тромбоз легочной артерии как часть сердечно-сосудистого континуума | 23 |
| 1.3. Классические клинические проявления тромбоза легочной артерии и предпосылки к их исторической модификации | 27 |
| 1.4. Принципы ведения пациентов с тромбозом легочной артерии: изменения в Клинических рекомендациях, дискуссионные вопросы, перспективы изучения..... | 31 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 40 |
| 2.1. Общая характеристика исследования | 40 |
| 2.2. Принципы формирования исследуемой когорты пациентов с тромбозом легочной артерии, ее общая характеристика | 43 |
| 2.3. Методы исследования | 45 |
| 2.4. Формирование электронной базы данных, математическая и статистическая обработка результатов | 52 |
| ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕМОГРАФИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ, ПРЕДИКТОРОВ РАЗВИТИЯ И КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ РЕГИОНАЛЬНОГО СОСУДИСТОГО ЦЕНТРА В ПЕРИОД, ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 | 54 |
| ГЛАВА 4. АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ | |

| | |
|--|-----|
| ПРАКТИКЕ В СОПОСТАВЛЕНИИ С АКТУАЛЬНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ РЕКОМЕНДАЦИЯМИ | 79 |
| ГЛАВА 5. БЛИЖАЙШИЙ И ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРОМБОЭМБОЛИЮ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ. ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ... | 112 |
| ГЛАВА 6. ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ВЕДЕНИЯ И ПРОГНОЗА | 138 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 172 |
| ВЫВОДЫ | 178 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 181 |
| СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ | 185 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 188 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ | 208 |
| Приложение 1. Информационно-методическое письмо Минздрава Рязанской области № ВХ/11-9587 от 22.06.2023 «О мероприятиях по улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с тромбоэмболией легочной артерии»..... | 208 |
| Приложение 2. Кумуляционная шкала коморбидности..... | 214 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является один из самых распространенных, прогностически неблагоприятных и, вместе с тем, представляющим серьезные диагностические трудности сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) [6,30,40,77,83,84,147,156].

По мере увеличения продолжительности жизни и старения населения, распространенности факторов риска и коморбидной патологии, внедрения в широкую практику современных методов визуализации наблюдается неуклонный рост распространенности ТЭЛА. Так, R. Wiener et al. (2011) зарегистрировали рост числа выявленных случаев ТЭЛА с 62,1 до 112,3 случаев на 100 000 населения в год после внедрения в рутинную практику компьютерной томографии (КТ) с контрастированием легочной артерии (ЛА) [141]. По данным A. Kempny et al. (2019), за 19 лет частота госпитализаций по поводу ТЭЛА возросла с 50,2 до 97,8 на 100 000 в год [90].

Клинические проявления ТЭЛА изучались и описывались достаточно давно, однако более ранние регистровые исследования [33,52,109,119] свидетельствовали об исторической модификации клинической картины данной патологии. Кроме того, предполагается увеличение доли бес- и малосимптомных клинических форм ТЭЛА как следствие улучшения выявляемости ТЭЛА после широкого внедрения КТ-диагностики, а также увеличение коморбидного бремени и изменение структуры факторов риска ТЭЛА как отражение общепопуляционных процессов [33,52,53,78,109,119,125,132,153].

На всем протяжении относительно длительной истории изучения ТЭЛА ее диагностика представляла немалые трудности, а летальность оставалась высокой [33,37,52,53,68,85,114,142,156]. ТЭЛА по-прежнему является одной ведущих причин госпитальной летальности [116] и нередко (от 59% [147] до 70% [116]) не диагностируется прижизненно.

Наконец, ТЭЛА является весьма «неудобной» нозологией для ее статистической разработки и, следовательно, формирования корректных показателей заболеваемости и смертности на основании официальной отчетной документации. Это связано с тем, что (1) ТЭЛА традиционно (особенно в случае летального исхода) рассматривается как *осложнение* основного заболевания и при однофакторной модели статистической разработки диагноза не попадает в сводные статистические таблицы; (2) в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) ТЭЛА объединена с тромбозом глубоких вен (ТГВ) и, при этом, из раздела исключена ТЭЛА вследствие ряда причин (акушерских) [92,135].

Еще одной предпосылкой к проведению исследования стал рост в последние годы количества госпитализаций по поводу ТЭЛА в Региональный сосудистый центр (РСЦ) г. Рязани. Поскольку госпитализации подлежат все случаи ТЭЛА, эта динамика может свидетельствовать как об истинном повышении заболеваемости ТЭЛА, так и об улучшении ее выявляемости, или о сочетании этих факторов. В любом случае это могло привести к существенным изменениям клинико-демографического профиля популяции пациентов с ТЭЛА.

Изложенные выше факторы в совокупности определили целесообразность изучения, систематизации и научного анализа сведений об актуальном состоянии проблемы ТЭЛА в практическом здравоохранении.

Степень разработанности темы

Проблемы, связанные с диагностикой и лечением ТЭЛА, уже не одно десятилетие волнуют научное сообщество [13]. Так, в литературе представлены данные большого числа когортных исследований стран Евросоюза (ЕС) [35,53,52,68,83,90,109,119,140,142,147 и др.] и Соединенных Штатов Америки (США) [33,40,141,153,156 и др].

Однако, имеющийся к началу исследования научный материал по данной проблеме имел существенные ограничения. Во-первых, чаще всего ТЭЛА

анализировалась не сама по себе, а в рамках *синдрома венозных тромбозов* (ВТЭ), куда входит также ТГВ, что, безусловно, затрудняло оценку эпидемиологической ситуации именно по ТЭЛА. Во-вторых, существенная давность основной части исследований с учетом изменений структуры общей популяции (постарение населения, увеличение бремени коморбидности и др.) и расширения использования более чувствительных диагностических методов (КТ с контрастированием, ангиопульмонография, сцинтиграфия, эхокардиография (ЭхоКГ), D-димер) не позволяла считать их результаты *актуальными*. Наконец, *классические* исследования ТЭЛА не включали российских пациентов, что ограничивало возможность экстраполировать их результаты на отечественную популяцию.

В Российской Федерации (РФ) исследования также проводились: работы Н.А. Черепанова и др. (2020), М.В. Мензоров и др. (2021), А.А. Подлипаева и др. (2020), И.И. Затевахин и др. (2002), У.А. Федоров и др. (2022), – но они носили *единичный, разрозненный и ограниченный по задачам характер* – были посвящены лишь отдельным аспектам диагностики / лечения ТЭЛА [16,20,27,28] или рассматривали ТЭЛА в рамках узкоспециализированных (например, хирургической, ортопедической, акушерской, неврологической или онкологической) ситуаций [7,19]. Исследований по проблеме ТЭЛА, включающих популяцию пациентов Рязанского региона – региона с высокой заболеваемостью ССЗ в целом, – ранее не проводилось.

В предыдущих исследованиях не анализировались подходы к диагностике и лечению пациентов в контексте соответствия актуальным Клиническим рекомендациям; не проводилось сравнение клинико-демографического профиля пациентов с ТЭЛА, диагностических подходов и тактики ведения с данными одновременно выполненных исследований с целью выявления региональных особенностей оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

В большинстве выполненных ранее исследований прогноз пациентов с ТЭЛА изучался за период от одного до 3 месяцев, тогда как более длительный период (6-12 месяцев) анализировался лишь в единичных работах. Кроме того, в

качестве предикторов неблагоприятного прогноза не включались в анализ факторы, отражающие *качество медицинской помощи*. Ранее не изучалась или не была выявлена проблема несвоевременной диагностики ТЭЛА как предиктора неблагоприятного исхода среди пациентов пожилого и старческого возраста; не было проанализировано влияние результатов оценки *ближайшего* прогноза на *более отдаленные исходы* пациентов с ТЭЛА.

Таким образом, на начало исследования имелся ряд предпосылок для получения *актуальной научной* информации о профиле факторов риска и клинической картины ТЭЛА, состоянии ее диагностики и лечения, а также факторах, определяющих ближайший (госпитальный) и более отдаленный прогноз у данной категории пациентов в отдельном регионе России.

Цель исследования

Провести анализ современной клинической картины, особенностей диагностики и лечения, ближайшего и 12-месячного прогноза пациентов с тромбозом легочной артерии, проходивших лечение в кардиологическом стационаре, для разработки мероприятий по улучшению качества оказания медицинской помощи данной категории лиц.

Задачи исследования

1. Дать характеристику демографического профиля, предикторов развития и клинической картины ТЭЛА у пациентов Регионального сосудистого центра г. Рязани.
2. Провести анализ качества диагностики и лечения пациентов в рутинной клинической практике в сопоставлении с актуальными клиническими рекомендациями.

3. Изучить ближайший (в течение госпитализации) и отдаленный (12 месяцев) прогноз у лиц, госпитализированных с ТЭЛА в Региональный сосудистый центр, выявить предикторы неблагоприятного прогноза.

4. Выявить особенности клинического течения, ведения и прогноза ТЭЛА у пациентов пожилого и старческого возраста.

Научная новизна

Впервые в Рязанской области – регионе с высокой распространенностью ССЗ – выполнен и проанализирован госпитальный Регистр ТЭЛА.

Впервые в регионе проведена оценка качества оказания медицинской помощи пациентам с данной патологией, выполнен анализ соответствия диагностических и лечебных мероприятий алгоритмам актуальных Клинических рекомендаций (КР).

При этом, результаты регионального Регистра ТЭЛА по Рязанской области были впервые проанализированы в сопоставлении с одновременно и методологически единообразно проведенным Российским Регистром ТЭЛА (СИРЕНА), в результате чего были выявлены региональные особенности медицинской помощи при ТЭЛА, требующие оптимизации: более тяжелый профиль госпитализированных пациентов как критерий недостаточной выявляемости в регионе более легких случаев ТЭЛА.

Впервые проанализированы различия в клинической картине, организации медицинской помощи и прогнозе у пациентов с ТЭЛА, верифицированной на момент госпитализации и диагностированной с задержкой, либо не диагностированной совсем.

Впервые продемонстрирована ведущая роль в структуре факторов риска ТЭЛА не факторов высокого риска (ФВР), а комбинации нескольких факторов низкого и/или умеренного риска, являющихся одновременно и факторами риска атеросклеротических ССЗ.

Впервые продемонстрировано, что клинические проявления дыхательной недостаточности (ДН) и признаки перегрузки правых отделов сердца весьма умеренно или даже слабо коррелируют с объемом поражения легочного русла.

Впервые продемонстрировано, что интегральная оценка тяжести и риска ранней смерти (ИОТРС), созданная как инструмент определения *ближайшего* прогноза у пациентов с ТЭЛА, также имеет значение (но менее выраженное) и в стратификации более *отдаленного* – 12-месячного – прогноза.

Впервые установлено, что в рутинной клинической практике наиболее значимым предиктором неблагоприятного ближайшего (и в меньшей степени – 12-месячного) прогноза, являются не четыре «классических» *клинических* фактора (нестабильность гемодинамики, повышения уровня тропонинов, перегрузка правого желудочка (ПЖ), тяжелые классы по шкале PESI), а *организационный* фактор – невыявление ТЭЛА на момент госпитализации.

Впервые продемонстрировано, что в рутинной клинической практике факторами несвоевременной диагностики или невыявления ТЭЛА являются наличие на момент госпитализации фибрилляции предсердий (ФП; клинический фактор) и поступление в стационар в часы работы дежурной смены (организационный фактор).

Теоретическая значимость работы

Проведена комплексная оценка клинико-демографического профиля, качества оказания медицинской помощи и прогноза пациентов с ТЭЛА как самостоятельного компонента в составе синдрома ВТЭ; исследование выполнено в регионе с высокой распространенностью ССЗ, без каких-либо критериев исключения. Это позволило продемонстрировать максимально полную картину проблемы ТЭЛА у взрослого населения в регионе.

Проведена оценка частоты встречаемости и структуры факторов риска ТЭЛА в рутинной клинической практике – выявлено преобладание общих сердечно-сосудистых факторов, а не «классических» факторов риска ВТЭ.

Доказано, что самую высокую прогностическую значимость для периода госпитализации в рутинной клинической практике имеет фактор организационного, а не клинического, характера – несвоевременная диагностика ТЭЛА. Продемонстрировано сохранение у него статуса предиктора неблагоприятного прогноза для периода наблюдения 12 месяцев. Установлены клинические и организационные факторы, способствующие несвоевременной диагностике ТЭЛА.

Интегральная оценка тяжести и риска ранней смерти, разработанная и используемая в предыдущих исследованиях как инструмент оценки только ближайшего прогноза, продемонстрировала высокие прогностические возможности и в более отдаленные сроки (12 месяцев наблюдения).

Выполнение исследования в период перехода практического здравоохранения с КР по диагностике и лечению острой легочной эмболии Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2014 г. на аналогичный документ 2019 г. позволило получить научную информацию по проблеме в этот уникальный период и проанализировать качество оказания медицинской помощи пациентам с ТЭЛА в контексте двух изданий КР.

Выявлены анамнестические, клинические и прогностические особенности пациентов с ТЭЛА пожилого и старческого возраста, указывающие на бóльшую выраженность в данных возрастных группах установленных для общей когорты закономерностей.

Практическая значимость работы

На основании полученных результатов и выводов сформулированы рекомендации по улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с ТЭЛА, адресованные врачам, организаторам здравоохранения и профессорско-преподавательскому составу медицинских вузов.

Основные положения практических рекомендаций и их обоснование изложены и доведены до сведения перечисленных выше категорий медицинских

работников в виде Информационно-методического письма (ИМП) «О мероприятиях по улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с ТЭЛА» (утверждено Минздравом Рязанской области № ВХ/11-9587 от 22.06.2023) (Приложение 1).

Результаты исследования используются в образовательном процессе на кафедре госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, кафедре поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России).

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов исследования обеспечивается достаточным объемом выборки (107 пациентов) и применением корректных методов статистического анализа. Автором проведен всесторонний анализ достаточного объема литературных данных о результатах ранее и параллельно проведенных исследований. Сформулированные выводы и практические рекомендации базируются на полученных в ходе исследования результатах.

Положения, выносимые на защиту

1. Для пациентов с ТЭЛА в современной клинической практике типично сочетание факторов низкого и умеренного риска ВТЭ, общих для многих ССЗ, а не наличие одного классического фактора высокого риска ВТЭ. Также характерна невысокая распространенность традиционных клинических проявлений перегрузки сердечно-сосудистой и дыхательной систем, их весьма умеренная корреляция с объемом поражения легочного русла.

2. В рутинной клинической практике РСЦ выявлен ряд несоответствий принятых подходов в диагностике и лечении ТЭЛА рекомендованным алгоритмам: низкая частота применения шкал клинической вероятности ТЭЛА и шкалы риска ранней смерти, недостаточная частота оценки дополнительных риск-модифицирующих параметров – функции ПЖ и уровня тропонина; недостаточная выявляемость более легких клинических форм и высокая частота несвоевременной диагностики ТЭЛА; в большинстве случаев тромболитическая терапия (ТЛТ) выполняется без наличия показаний согласно КР; при использовании парентеральных форм антикоагулянтов в ряде случаев используется нереконмендованный путь введения, не достигаются целевые уровни эффективности.

3. Предикторами развития летального исхода в стационаре являются госпитализация с иным (не ТЭЛА) первичным диагнозом, нестабильность гемодинамики, дыхательная недостаточность, потребовавшая оксигенотерапии, высокий риск согласно ИОТРС, возраст ≥ 65 лет, атеросклеротические заболевания, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м², острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и хроническая болезнь почек (ХБП) в анамнезе, ФП, хроническая сердечная недостаточность (ХСН); в период после выписки неблагоприятное прогностическое значение приобретает факт наличия злокачественных новообразований (ЗНО). Для общего 12-месячного периода наблюдения характерно более значимое влияние госпитальных предикторов, сохраняет свое значение по влиянию на выживаемость пациентов в данный период результат ИОТРС.

4. Пациентов пожилого и старческого возраста отличает более высокая частота факторов риска ВТЭ и хронической коморбидности, бóльшая выраженность клинических проявлений ДН и признаков перегрузки правых камер сердца при сопоставимом объеме поражения русла ЛА, бóльшая потребность в симптоматической терапии, более высокие уровни летальности и сохранение влияния результатов ИОТРС на выживаемость пациентов после выписки из

стационара, бóльшая сила и значимость прогностического влияния ряда общих предикторов развития летального исхода.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в образовательный процесс кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, в практику работы Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер» (ОККД), использованы при разработке Информационно-методического письма «О мероприятиях по улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с ТЭЛА» (утверждено Минздравом Рязанской области № ВХ/11-9587 от 22.06.2023).

Апробация работы

Основные результаты исследования были представлены на: Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 29 сентября – 1 октября 2020; Санкт-Петербург, 21-23 октября 2021; Казань, 29 сентября – 1 октября 2022), 64-й Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ, посвященной 170-летию со дня рождения В.Д. Шервинского (онлайн, 11 сентября 2020), Ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвящённой 70-летию основания вуза на Рязанской земле (Рязань, 18 декабря 2020), Научно-практической конференции с международным участием «Современные тенденции профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии» (Луганск, 31 марта 2021), Европейском конгрессе Ассоциации сердечно-сосудистых медсестер и смежных профессий EuroHeartCare (онлайн, 18-19 июня 2021), Региональном конгрессе Российского кардиологического общества «Кардиология 2022 – новые вызовы и новые

достижения», посвященном 60-летию Российского кардиологического общества (Рязань, 28 мая 2022), IX Международном образовательного форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 22-23 июня 2022), 92 Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ, посвященной 150-летию со дня рождения С.С. Зимницкого (Тула, 16 февраля 2023), межкафедральном совещании кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики, кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Рязань, 23 июня 2023 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 214 страницах печатного текста и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы (156 источников) и два приложения.

Работа иллюстрирована 58 рисунками, 49 таблицами, двумя клиническими примерами.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 5 статей в журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций, и индексируемых в международной цитатно-аналитической базе данных Scopus.

Личный вклад автора

Автор лично провела подбор и анализ литературных данных, участвовала в определении цели и задач исследования, разработке материалов и методов,

выполнила сбор первичной информации, формирование базы данных, математическую и статистическую обработку данных, анализ результатов, формулировку выводов и практических рекомендаций, написание печатных работ и диссертации, разработку ИМП, а также представляла результаты исследования на конгрессах и конференциях.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология тромбозмболии легочной артерии в современном мире. Проблемы эпидемиологического изучения и статистической регистрации тромбозмболии легочной артерии

ТЭЛА представляет собой окклюзию тромбозмбическими массами ствола или сегментарных ветвей ЛА [12,30]. Поскольку наиболее часто источником тромбозмбола являются сосуды, относящиеся к бассейну нижней полой вены, и лишь в крайне редких случаях источником служат вены верхних конечностей или правые камеры сердца, ТЭЛА и ТГВ нижних конечностей принято рассматривать в рамках единого синдрома – ВТЭ [5,23,155]. В результате подобной группировки наиболее часто в литературных источниках можно встретить результаты исследований и статистические сведения об эпидемиологических показателях ВТЭ в целом [53,78,109,155], в связи с чем *выделить точные значения собственно для ТЭЛА бывает затруднительно.*

Стоит отметить, что ранее ТЭЛА описывалась как относительно редкое заболевание. Так, В.Н. Молотков, В.Ф. Кубышкин в книге «Кардиогенные пневмопатии» (1988) анализируют свой клинический опыт ведения данной патологии, состоящий всего из 38 случаев [5]. А.И. Грицюк [«Клиническая ангиология», 1988] приводит данные анализа более 1,5 тыс. историй болезни пациентов, умерших от ССЗ и отмечает, что какое-либо упоминание о ТЭЛА в них встречается в 7,2 % случаев [15].

В современной клинической практике ситуация кардинально отличается: по заявлениям экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в настоящее время ТЭЛА является одним из распространенных ССЗ, занимая третье место среди причин смерти населения после инфаркта миокарда и инсульта и второе – среди причин внезапной смерти [6,30,155].

Как отмечалось выше, в литературе чаще всего представлены сведения о частоте встречаемости не самой ТЭЛА, а синдрома ВТЭ в целом, которая

составляет около 100-200 случаев на 100 000 населения в год [30,84,155]. А. Cohen et al. (2007) в созданной ими эпидемиологической модели на основании изучения данных нескольких стран ЕС предполагают, что суммарная распространенность ТЭЛА в странах ЕС составляет почти 300 000 в год [147], по данным J. Heit (2008) в США – 250 000 в год [83].

Для сравнения, в США в первом десятилетии XXI в. заболеваемость ВТЭ составляла около 100 случаев на 100 000 населения в год [156], причем заявляется об отсутствии значимых изменений в распространенности синдрома ВТЭ с 1980-х гг. [83]. Однако, в более поздних публикация указывается на существенный рост заболеваемости ТЭЛА в ЕС и США за два последних десятилетия, несмотря на отсутствие динамики распространенности ТГВ [35,40,140].

Интересная закономерность выявлена R. Wiener et al. (2011): в 1990-е гг. в США (до внедрения КТ) не регистрировалось значимых изменений уровня заболеваемости ТЭЛА и частоты осложнений антикоагулянтной терапии (АКТ), но наблюдалось снижение смертности; в период после внедрения КТ в рутинные методы диагностики стал отмечаться рост числа выявленных случаев ТЭЛА (с 62,1 до 112,3 на 100 000, $p < 0,001$) вместе с одновременным замедлением темпов снижения смертности и увеличением числа осложнений АКТ [141].

В странах ЕС исследователями выявлены похожие тренды. Например, в Великобритании за период с 1997 г. по 2015 г. существенно выросла частота госпитализаций (с 50,2 до 97,8 на 100 000 в год), при этом наблюдалось снижение смертности и рост числа случаев кровотечений в течение первого года после ТЭЛА [с 5,1 % до 7,2 %, $p < 0,001$] [90]. Подобные тенденции свидетельствуют о том, что *улучшение диагностических возможностей с внедрением в повсеместную клиническую практику методов КТ позволило выявлять случаи немассивной и малосимптомной ТЭЛА, которые вносят свой вклад в увеличение заболеваемости и снижение смертности. Рост числа геморрагических осложнений может быть объяснен применением в этой группе пациентов агрессивных методик лечения, ранее используемых в более тяжелых клинических случаях ТЭЛА.*

О распространенности и актуальности проблемы ТЭЛА свидетельствуют и результаты аутопсий. Так, по данным Z. Tseng et al. (2018) в 4% случаев аутопсии пациентов с внезапной смертью обнаруживалась ТЭЛА [115]. По утверждению M. Stewart и H. Gray (2002), она является *основной* причиной госпитальной летальности в 10% случаев, еще в 10% - дополнительной [116].

Доля смертельных случаев при ТЭЛА по результатам различных исследований варьирует в достаточно широких пределах [33,37,52,53,68,85,114,142,156]. Так, например, в исследовании Worcester DTV (1991) госпитальная летальность составила 12% [33], а в регистре ICOPER (1999) в течение 3 месяцев после ТЭЛА умерло 17,4% пациентов, причем неблагоприятное влияние на прогноз оказывали возраст старше 70 лет, онкология и дисфункция ПЖ [37]. Данные факторы подтвердили неблагоприятное влияние на прогноз при анализе регистра REITE [53,68], однако 30-дневная смертность составила в нем 5,3% [68]. В регистре EMPEROR (2011) показатель общей смертности от всех причин в течение 30 дней также составил 5,4% [52], а по утверждению J. Heit (2008) 30% пациентов с ВТЭ умирают в течение месяца после его диагностики, причем каждый пятый - от внезапно развившейся ТЭЛА [83].

В качестве предикторов летального исхода при ТЭЛА и синдроме ВТЭ в целом многие авторы указывают: пожилой возраст, тяжелую коморбидную патологию и ЗНО, гипокинезию / дисфункцию ПЖ и наличие тромбов в правых камерах сердца [75,90,114,142]. Помимо этого, значимое влияние также оказывает нестабильность гемодинамики: по данным регистра REITE (2018) в течение 30 дней умирает 14% пациентов данной группы против 5,4% гемодинамически стабильных ($p < 0,001$) [76].

Еще у некоторой части пациентов развивается рецидив ВТЭ. Так, по данным R. White (2003) в течение полугода повторный эпизод ВТЭ наблюдается в 7% случаев [156], а в исследовании PREFER (2014) в течение года повторно госпитализированы по поводу ВТЭ 18,6% пациентов, чаще страдающие ЗНО (32,4% против 18,4%, $p < 0,0001$) [119].

Что касается нашей страны, по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрава России), заболеваемость ТЭЛА составляет 35-40 случаев на 100 000 населения, а 30-дневная летальность – 6% [23]. По результатам аутопсии ТЭЛА выявляется в 14% случаев, при этом *почти у каждого десятого пациента она не бывает диагностирована прижизненно*. Кроме того, ТЭЛА составляет более чем 15% случаев летальных осложнений, *она же является самой частой причиной расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов* [4].

Таким образом, актуальность изучения ТЭЛА как одного из распространенных, прогностически неблагоприятных и представляющих серьезные диагностические трудности ССЗ не вызывает сомнений. Несмотря на то, что первое описание ТЭЛА было дано в 1873 г. [13], за прошедшие без малого 150 лет исследований и совершенствования методов диагностики, *выявление ТЭЛА остается недостаточным, а ее эпидемиологическое изучение и статистическая регистрация представляют собой серьезную проблему*.

Первое препятствие в этом вопросе обусловлено трудностями диагностики, связанными с *неспецифичностью и полиморфизмом* клинической картины и результатов дополнительных методов диагностики [30,33,53], а также *значимой долей мало- и бессимптомных случаев ТЭЛА*. Частота последних, по данным разных авторов, варьирует от 1/3 [134] до 66% [133] и даже 72% [126] случаев проведения КТ у пациентов с ТГВ. Все это приводит к тому, что минимальных клинических проявлений недостаточно для постановки клинического диагноза без инструментального подтверждения, для проведения которого необходимы основания. В связи с отсутствием специфических критериев невозможно полностью полагаться в предварительной диагностике и на шкалы для оценки клинической вероятности ТЭЛА (Wells и Geneva [30]). Так, по результатам анализа А.И. Кириенко с соавт. (2015), среди пациентов, набравших ≥ 11 баллов по шкале Geneva (высокая вероятность ТЭЛА) в последующем диагноз был верифицирован лишь в 51,2 % случаев [12]. Как следствие, *недиагностированные случаи ТЭЛА выпадают из статистического учета*.

Определенный вклад в гиподиагностику ТЭЛА вносит и неосведомленность населения о возможных факторах риска ВТЭ, симптомах и признаках ТЭЛА и неблагоприятном прогнозе. По данным S. Goldhaber et al. (2005), 17% пациентов с ТЭЛА обратились в медицинские учреждения только спустя неделю от манифестации клиники, а 5% - спустя 3 недели и позднее [73].

Все вышеизложенное в совокупности может приводить к тому, что диагноз не устанавливается *своевременно* и даже *прижизненно* [102]. Так, из эпидемиологической модели A. Cohen et al. (2007) следует, что ТЭЛА не выявляется при жизни пациента в 59% случаев [147], а по данным исследования RUIPED (1995) – у 70% пациентов, умерших от ТЭЛА в многопрофильной больнице [116]. С учетом *низкой частоты проведения аутопсий, являющихся наиболее объективным методом диагностики* [18,102], можно предполагать, что в *современной рутинной клинической практике существенная часть ТЭЛА остается неverifiedированной*.

Необходимо обратить внимание и на проблемы статистической разработки ТЭЛА.

Для эффективной статистической разработки любой нозологической формы необходимо два условия: (1) наличие в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (в том числе актуального в настоящее время МКБ-10), самостоятельного кода для данной нозологии; (2) в случаях однофакторной модели статистического учета диагноза (используется в настоящее время, в т.ч., в РО) - регистрация этой нозологической формы в рубрике диагноза «Основное заболевание». В противном случае нозологическая форма регистрируется в диагнозе, но «теряется» при переносе информации в статические формы.

Для ТЭЛА проблемы статистической разработки связаны с невыполнением обоих этих условий. Во-первых, случаи ТЭЛА, осложняющие гинекологические вмешательства и патологию, связанную с беременностью и родами, исключены из рубрики МКБ-10 «Легочная эмболия», о чем информирует соответствующее

правило в этой рубрике [14,92] (Рисунок 1.1.1), следовательно, не идут в совокупные официальные статистические показатели ТЭЛА.

| | |
|--------------|--|
| I26 | Pulmonary embolism |
| | <p>Incl.: pulmonary (artery)(vein):</p> <ul style="list-style-type: none"> • infarction • thromboembolism • thrombosis |
| | <p>Excl.: complicating:</p> <ul style="list-style-type: none"> • abortion or ectopic or molar pregnancy (O00-O07, O08.2) • pregnancy, childbirth and the puerperium (O88.-) |
| I26.0 | Pulmonary embolism with mention of acute cor pulmonale Acute cor pulmonale NOS |
| I26.9 | Pulmonary embolism without mention of acute cor pulmonale Pulmonary embolism NOS |

Рисунок 1.1.1. – Вид рубрики I26 «Pulmonary embolism» («Легочная эмболия») в оригинальной версии МКБ-10 на сайте ВОЗ [92]

Во-вторых, в случае смерти пациента с ТЭЛА она, являясь с точки зрения патогенеза *осложнением* ТГВ и, возможно, предшествующих ему тяжелых системных заболеваний (например, ЗНО), выносится в рубрику диагноза «Осложнения основного заболевания» и при однофакторной модели статистической разработки диагноза (традиционная для РФ) «теряется» на последующих этапах формирования статистических показателей заболеваемости и смертности населения.

В свою очередь, статистический учет случаев ТГВ осложняется тем, что (1) в рубрики МКБ-10 I80.0-I80.3 «Флебит и тромбофлебит» [14,92] входят не только тромбоз, но и *флебит без тромбоза*, (2) ТГВ вследствие акушерских и ряда других проблем также исключен из указанных рубрик, т.е. такие случаи не попадают в статистическую разработку ТГВ (Рисунок 1.1.2).

Наконец, Инструкцией к МКБ-10 (Том 2 МКБ-10 [135]) предусмотрен ряд ситуаций (в т.ч. ТГВ и ТЭЛА), которые при наличии *теоретически*

способствующего их развитию тяжелого заболевания (например, ЗНО, инсульт) *следует* считать «вторичными состояниями», т.е. осложнениями (Рисунок 1.1.3).

| I80 | Phlebitis and thrombophlebitis |
|---|--------------------------------|
| <p>Incl.: endophlebitis inflammation, vein periphlebitis suppurative phlebitis</p> <p>Use additional external cause code (Chapter XX), if desired, to identify drug, if drug-induced.</p> | |
| <p>Excl.: phlebitis and thrombophlebitis (of):</p> <ul style="list-style-type: none"> • complicating: <ul style="list-style-type: none"> ◦ abortion or ectopic or molar pregnancy (O00-O07, O08.7) ◦ pregnancy, childbirth and the puerperium (O22.-, O87.-) • intracranial and intraspinal, septic or NOS (G08) • intracranial, nonpyogenic (I67.6) • intraspinal, nonpyogenic (G95.1) • portal (vein) (K75.1) <p>postphlebotic syndrome (I87.0) thrombophlebitis migrans (I82.1)</p> | |

Рисунок 1.1.2. – Вид рубрики I80 «Phlebitis and thrombophlebitis» («Флебит и тромбоз») в оригинальной версии МКБ-10 на сайте ВОЗ [92]

| |
|---|
| (k) Acute or terminal circulatory diseases due to other conditions |
| Accept the following acute or terminal circulatory diseases as due to malignant neoplasm, diabetes or asthma: |
| <ul style="list-style-type: none"> • Acute and subsequent myocardial infarction (I21 and I22) • Other acute ischaemic heart disease (I24) <li style="border: 2px solid red;">• Pulmonary embolism (I26) • Acute pericarditis (I30) • Acute and subacute endocarditis (I33) • Acute myocarditis (I40) • Atrioventricular and left bundle-branch block (I44) • Other conduction disorders (I45) • Cardiac arrest (I46) • Paroxysmal tachycardia (I47) • Atrial fibrillation and flutter (I48) • Other cardiac arrhythmias (I49) • Heart failure (I50) • Other ill-defined heart diseases (I51.8) • Cerebrovascular diseases in I60–I66, I67.6–I67.8 and I69. |

Рисунок 1.1.3. – Вид (частично) рубрики 4.2 «Инструкции по кодированию смертности: выбор основной причины смерти» в оригинальной версии Инструкции к МКБ-10 на сайте ВОЗ [135]

Таким образом, указанные причины препятствуют эффективной официальной статистической разработке ТЭЛА и актуализируют необходимость проведения альтернативных исследований по данной проблеме.

Выполненный анализ исторических и современных литературных данных свидетельствует о том, что ТЭЛА - одно из наиболее распространенных, прогностически неблагоприятных и представляющих серьезные диагностические трудности ССЗ.

Официальная статистическая разработка ТЭЛА имеет существенные методологические ограничения. При этом, изменение распространенности заболеваний и других ФР, предрасполагающих к ТЭЛА, внедрение новых методов диагностики и остающийся высоким уровень летальности определяют необходимость изучения актуальных в настоящее время особенностей диагностики и лечения ТЭЛА с целью улучшения медицинской помощи пациентам с ТЭЛА в рутинной клинической практике.

1.2. Предикторы развития синдрома венозных тромбозов.

Тромбоз легочной артерии как часть сердечно-сосудистого континуума

Поиск и изучение заболеваний и состояний, а также анамнестических и демографических параметров, повышающих риск развития синдрома ВТЭ и ТЭЛА в частности, ведется уже не одно десятилетие [41,55,74,87-89,107,124,144,149]. Общепринятые на данный момент времени факторы риска, для которых имеется достаточная доказательная база, приведены в КР ЕОК по диагностике и лечению острой легочной эмболии 2019 г. (Рисунок 1.2.1) [30].

В рамках ставшего классическим исследования по ТЭЛА Worcester DTV (1991) было выявлено, что развитие большей части случаев ВТЭ приходится на амбулаторные условия [33]. В более позднем исследовании, охватившем популяцию той же территории, F. Spencer et al. (2007) также установлено, что

Факторы высокого риска ТЭЛА (ОШ >10)

- Перелом нижних конечностей
- Госпитализация по причине СН или фибрилляции / трепетания предсердий (в течение предыдущих 3-х мес.)
- Протезирование тазобедренных или коленных суставов
- Обширная травма
- Инфаркт миокарда (в течение 3-х мес.)
- Ранее перенесенные ВТЭ
- Повреждение спинного мозга

Факторы умеренного риска (ОШ 2-9)

- Артроскопические операции на коленных суставах
- Аутоиммунные заболевания
- Переливание крови
- Наличие центрального или периферического венозного катетера
- Химиотерапия
- Застойная СН или дыхательная недостаточность
- Стимуляторы эритропоэза
- Гормональная заместительная терапия
- Экстракорпоральное оплодотворение
- Прием оральных контрацептивов
- Послеродовый период
- Инфекция
- Воспалительные заболевания кишечника
- Рак (риск выше при наличии метастазов)
- Инсульт
- Тромбофлебит

Факторы низкого риска ТЭЛА (ОШ <2)

- Иммобилизация в постели >3 дней
- Сахарный диабет
- Артериальная гипертензия
- Иммобилизация в результате длительного нахождения в сидячем положении
- Старший возраст
- Лапароскопические операции (например, холецистэктомия)
- Ожирение
- Беременность
- Варикозная болезнь

Рисунок 1.2.1. – Факторы риска развития венозных тромбозов (адаптировано из [30])

73,7% эпизодов ВТЭ развивается амбулаторно [153]. Причем было показано, что 23,1% пациентов в течение предшествующих 3-х месяцев подвергались оперативному вмешательству, 36,8% проходили стационарное лечение (в 66,9% случаев ВТЭ развивались в течение первого месяца после выписки), 29,0% имели в анамнезе ЗНО, а 19,9% - предшествующий эпизод ВТЭ. Интересно, однако, что

в 29,5% случаев у пациента не было зарегистрировано ни одного предрасполагающего к развитию ВТЭ фактора.

М. Puurunen et al. (2016) по результатам наблюдения за популяцией Фрамингемского исследования и их потомками установили связь ВТЭ с ЗНО, возрастом и ожирением. В данном исследовании также 29% пациентов не имели провоцирующих факторов [75]. В регистре ICOPER также *20% случаев ТЭЛА были неспровоцированными* [37]. По данным многих авторов, в т.ч. R. White (2003), пожилой возраст ассоциирован не только с ростом распространенности ВТЭ, но и с увеличением бремени коморбидности и ухудшением прогноза [156].

Некоторые сведения о распространенности факторов риска среди пациентов с ВТЭ и ТЭЛА по данным литературы представлены в Таблице 1.2.1.

Обращает на себя внимание тенденция к *росту распространенности таких факторов низкого риска*, как, например, артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет, которые также имеют большое значение в развитии других ССЗ. Также установлено, что не только инфаркт миокарда и сердечная недостаточность (СН) повышают риск развития ВТЭ, но и сами ВТЭ увеличивают риск возникновения инфаркта миокарда и ОНМК [148], а СН может быть исходом перенесенной ТЭЛА. Кроме того, общность многих факторов риска атеросклеротических процессов и ВТЭ, продемонстрированная во многих исследованиях и мета-анализах [42,45,46,97,106] позволяет рассматривать *ТЭЛА как часть сердечно-сосудистого континуума*.

Еще одним новым фактором риска ВТЭ стала новая коронавирусная инфекция (англ.: COronaVirus Disease; COVID-19), о чем свидетельствует большое число публикаций по данной проблеме в последние годы [51,59,108,120,128,145,150]. В диссертационной работе эта проблема детально не обсуждается, т.к. набор пациентов проводился до пандемии COVID-19 и данная когорта представляет особый интерес именно как близкая по времени к пандемии, но «освобожденная» от этого фактора риска.

Таблица 1.2.1 – Распространенность предрасполагающих факторов среди пациентов с ТЭЛА и/или ВТЭ по данным литературы [33,52,53,78,109,119,125,132,153]

| Параметры | Worcester DVT, 1985-1986 гг. | STAC, 1993-1997 гг. | Huerta C. et al., 199 2000 гг. | Worcester VTE, 1999-2003 гг. | RIETE, 2001-2006 гг. | EMPEROR, 2005-2008 гг. | SWIVTER, 2009-2010 гг. | PREFER, 2013-2014 гг. | Shah P. et al., 2013-2014 гг. |
|--|---------------------------------|------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| n | 131 | 2444* | 3006 | 549 | 15520* | 1880 | 1247* | 1399 | 260614 |
| Факторы высокого риска | | | | | | | | | |
| Предшествующие ВТЭ | - | - | - | 14,3 | 15,9 | 24,2 | 23,1 | 20,2 | - |
| Госпитализация по поводу СН | - | - | 10,1 | 8,2 | - | 7,5 | - | - | 13,5 |
| Травмы / переломы | 14,0 | 6,4 | 2,6 | 9,1 | - | 4,7 | 7,3 | 10,0 | - |
| Инфаркт миокарда | 9 | - | 8,7 | - | - | 6,8 | - | - | - |
| Факторы умеренного риска | | | | | | | | | |
| ЗНО | 27,0 | 18,9 | 15,9 | 39,8 | 20,4 | 28,0 | 25,3 | 8,6 | 14,1 |
| Застойная СН | 31,0 | - | - | - | - | - | 6,5 | 5,9 | - |
| Инсульт | 8,0 | - | - | - | - | 2,8 | 5,9 | 2,7 | 9,5 |
| Прием оральных контрацептивов | - | - | - | - | - | 4,4 | - | - | - |
| Химиотерапия | - | - | - | 8,0 | - | - | 12,5 | - | - |
| Послеродовый период | - | - | - | - | - | 0,9 | - | - | - |
| Факторы низкого риска | | | | | | | | | |
| Артериальная гипертензия | - | - | 25,0 | - | - | 45,6 | - | 46,3 | 58,0 |
| Ожирение | 38,0 | - | 19,2 | 42,4 | 27,2 | 26,9 | 14,0 | - | 21,8 |
| Сахарный диабет | - | - | 6,0 | - | - | - | 9,1 | 11,2 | 22,0 |
| Варикозная болезнь | - | - | 4,5 | - | 20,2 | - | 13,2 | 17,5 | - |
| Предшествующее хирургическое вмешательство | 19,0 | 14,6 | 35,5 | 29,2 | 12,9 | 14,4 | 13,6 | 14,0 | - |
| Имобилизация | - | 15,1 | - | 48,3 | 3,6 | 11,6 | 18,5 | 17,8 | - |

Примечания: «-» – нет данных; * - в исследовании n приводится для ВТЭ в

целом

Таким образом, учитывая общность факторов риска и установленные причинно-следственные связи, диктующие необходимость включения ТЭЛА в рамки сердечно-сосудистого континуума, рост распространенности факторов риска ССЗ, в т.ч. ТЭЛА, в современной популяции, а также постоянное увеличения глобального бремени ССЗ и ЗНО, можно говорить о высоком риске развития ТЭЛА в популяции в целом и среди лиц пожилого и старческого возраста, в частности.

Кроме того, существенная доля пациентов с отсутствием известных предрасполагающих факторов ВТЭ в целом ряде исследований, проведенных в разные временные интервалы, свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения данного вопроса в поисках дополнительных факторов риска с целью совершенствования профилактических мероприятий.

1.3. Классические клинические проявления тромбоза легочной артерии и предпосылки к их исторической модификации

Клиническая картина ТЭЛА отличается полиморфизмом и *не имеет специфических симптомов или признаков*, позволяющих однозначно поставить диагноз. Данные о чувствительности и специфичности основных симптомов представлены в Таблице 1.3.1. Наиболее чувствительными и специфичными признаками ТЭЛА по данным М.В. Котельникова, и соавт. (2010) [29] являются одышка, тахипноэ и плевральная боль. Традиционно клинику ТЭЛА описывают как внезапное появление сильной одышки, боль в грудной клетке и потерю сознания. Однако, как можно видеть из Таблицы 1.3.1, чувствительность и специфичность этих признаков не столь велика. Так, по данным Р. Prandoni et al. (2016), среди 560 госпитализированным по поводу синкопального состояния пациентов только в 17,6% случаев была выявлена ТЭЛА [111].

Что касается одышки и боли в грудной клетке, они могут быть проявлениями целого ряда заболеваний, с которыми приходится проводить дифференциальный диагноз при ТЭЛА: инфаркта миокарда, застойной СН,

Таблица 1.3.1 – Чувствительность и специфичность некоторых симптомов ТЭЛА
(адаптировано из [29])

| Симптомы | Чувствительность, % | Специфичность, % |
|----------------------------|---------------------|------------------|
| Одышка | 80 | 59 |
| Тахипноэ | 70 | 68 |
| Плевральная боль | 52 | 43 |
| Тахикардия >100 ударов/мин | 26 | 23 |
| Кашель | 20 | 25 |
| Потеря сознания | 19 | 11 |
| Признаки ТГВ | 15 | 10 |
| Загрудинная боль | 12 | 8 |
| Кровохарканье | 11 | 7 |
| Цианоз | 11 | 9 |
| Лихорадка | 7 | 17 |

перикардита, пневмонии, пневмоторакса и т.д. А.А. Ермолаев и соавт. (2012) сообщают, что достаточно часто на догоспитальном этапе у пациентов с ТЭЛА ошибочно диагностируется острый коронарный синдром (ОКС), что связано появлением у них боли в груди ангинозного характера, ишемических изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) и повышением тропонинов [1]. Данный феномен можно объяснить вовлечением в патологический процесс левого желудочка, возникающим в результате сдавления ствола левой коронарной артерии при ее близком анатомическом расположении к стволу ЛА [11].

Еще один общепринятый вариант описания клинической картины ТЭЛА – боль в груди, кашель, кровохарканье – связан с возникновением инфаркт-пневмонии, что более характерно для немассивной тромбоэмболии сегментарных ветвей, а появление симптомов в этом случае отложено по времени.

Таким образом, даже массивная ТЭЛА может протекать под маской других заболеваний и состояний. К сожалению, *нередко* первым и *единственным* проявлением ТЭЛА является *внезапная смерть* [147].

Распространенность основных симптомов и признаков ТЭЛА по данным ряда регистровых исследований представлена в Таблице 1.3.2.

Таблица 1.3.2 – Частота встречаемости клинических проявлений у пациентов с ТЭЛА по данным литературы [33,52,109,119]

| Параметры | Worcester DVT | EMPEROR | SWIVTER | PREFER |
|---------------------------------|---------------|-----------|-----------|-----------|
| Годы включения | 1985 | 2005-2008 | 2009-2010 | 2013-2014 |
| n | 131 | 1880 | 644 | 1399 |
| Одышка | 77,0 | 50,1 | 82,5 | 75,6 |
| Боль в груди | 55,0 | 39,4 | - | 45,5 |
| Синкопе / пресинкопе | 10,0 | 5,5 | 11,3 | 8,2 |
| Кровохарканье | 13,0 | 7,6 | - | 3,4 |
| Боль в верхней части живота | - | 11,0 | - | - |
| Систолическое АД <90 мм рт. ст. | 10,0 | - | 6,1 | - |
| Тахикардия | 43,0 | - | 25,5 | 16,7 |
| Тахипноэ | 70,0 | - | - | 16,2 |
| Влажные хрипы в легких | - | 8,4 | - | - |
| Цианоз | 18,0 | - | - | 2,2 |

Примечание: «-» – нет данных

Одышка, действительно, является наиболее часто встречающимся симптомом у пациентов с ТЭЛА, однако и она наблюдается приблизительно в 80% случаев. Кроме того, при анализе результатов исследований разных временных периодов (Таблица 1.3.2) прослеживается тенденция к снижению распространенности явных признаков вовлечения в патологический процесс системы дыхания (регистрируемая частота тахипноэ с 70,0% снизилась до 16,2%, цианоз - с 18,0% до 2,2%) и кровообращения (тахикардия – с 43,0% до 16,7%, артериальная гипотония - с 10,0% до 6,1%). Данную тенденцию, вероятно,

следует рассматривать не как истинное изменение тяжести ТЭЛА, а скорее как следствие широкого внедрения в современную клиническую практику методов КТ, приведшее к росту распространенности ТЭЛА [90,141] за счет выявления малосимптомных клинических форм, ранее остававшихся недиагностированными.

Тем не менее, нельзя исключить и объективных причин модификации общей клинической картины у пациентов с ТЭЛА, связанной с увеличением глобального бремени болезней. Так, ТЭЛА часто сочетается с сердечно-сосудистыми и заболеваниями дыхательной системы, многие из которых могут оказывать влияние на выраженность и интерпретацию симптомов ТЭЛА, затрудняя диагностику. Например, предшествующая легочная патология может маскировать проявления ДН, а предшествующая неконтролируемая АГ – падение давления вследствие обтурационного шока (т.е. нестабильность гемодинамики), ишемическая болезнь сердца (ИБС) – боль в грудной клетке вследствие ТЭЛА, ХСН – одышку, тахикардию и падение АД вследствие ТЭЛА.

Наконец, и лекарственная терапия по поводу предшествующих заболеваний может способствовать уменьшению выраженности («стиранию») симптомов ТЭЛА. Так, ИБС, ФП и ХСН требуют назначения лекарственных препаратов с пульсурежающим действием, что может «стирать» выраженность компенсаторной тахикардии при ТЭЛА.

Учитывая вышесказанное, можно предположить, что глобальная тенденция к увеличению общей продолжительности жизни и, как следствие, старение населения, а значит, накопление бремени коморбидности, также будет оказывать влияние на модификацию клинической картины ТЭЛА в дальнейшем.

Что касается инструментальных методов исследования, изменения на ЭКГ также неспецифичны, возможно и полное их отсутствие [129]. У части больных с ТЭЛА и результаты ЭхоКГ могут быть нормальными [93]. «Золотым стандартом» в диагностике ТЭЛА остается КТ органов грудной клетки с контрастированием ЛА. Отрицательная прогностическая значимость этого метода составляет около

99 % [54]. Нормальный уровень D-димера позволяет исключить диагноз ТЭЛА невысокого риска даже без проведения КТ [39].

Таким образом, анализ литературы свидетельствует об исторической модификации клинической картины ТЭЛА. В тоже время, даже при исходной ее малосимптомности в настоящее время имеются предпосылки для дополнительного «стирания» в среднем в популяции клинических проявлений ТЭЛА, обусловленного включением в современные исследования малосимптомных форм, которые ранее не выявлялись, увеличением бремени хронических заболеваний с их собственными клиническими проявлениями, влиянием на симптомы сопутствующей терапии и, как интегральный показатель сказанного, постарением населения.

Все это предопределяет трудности своевременной диагностики ТЭЛА и диктует необходимость более детального изучения актуальной ситуации в современной клинической практике.

1.4. Принципы ведения пациентов с тромбоэмболией легочной артерии: изменения в Клинических рекомендациях, дискуссионные вопросы, перспективы изучения

Основой патогенетического лечения ТЭЛА является антитромботическая терапия, включающая ТЛТ и АКТ. Ежегодно публикуется большое количество статей (Рисунок 1.4.1), посвященных исследованиям в данной области, в связи с чем периодически подходы к терапии пересматриваются, а КР меняют уровень убедительности доказательств и корректируются [6,22,30,43].

При подготовке данного исследования актуальными были КР ЕОК 2014 г. [22], в период анализа полученных данных ЕОК пересмотрело данный документ [30], что потребовало анализа материала в контексте обоих документов, а на данном этапе - обсуждения принципиальных различий в этих документах (общий перечень принятых изменений представлен в Таблице 1.4.1) [30].

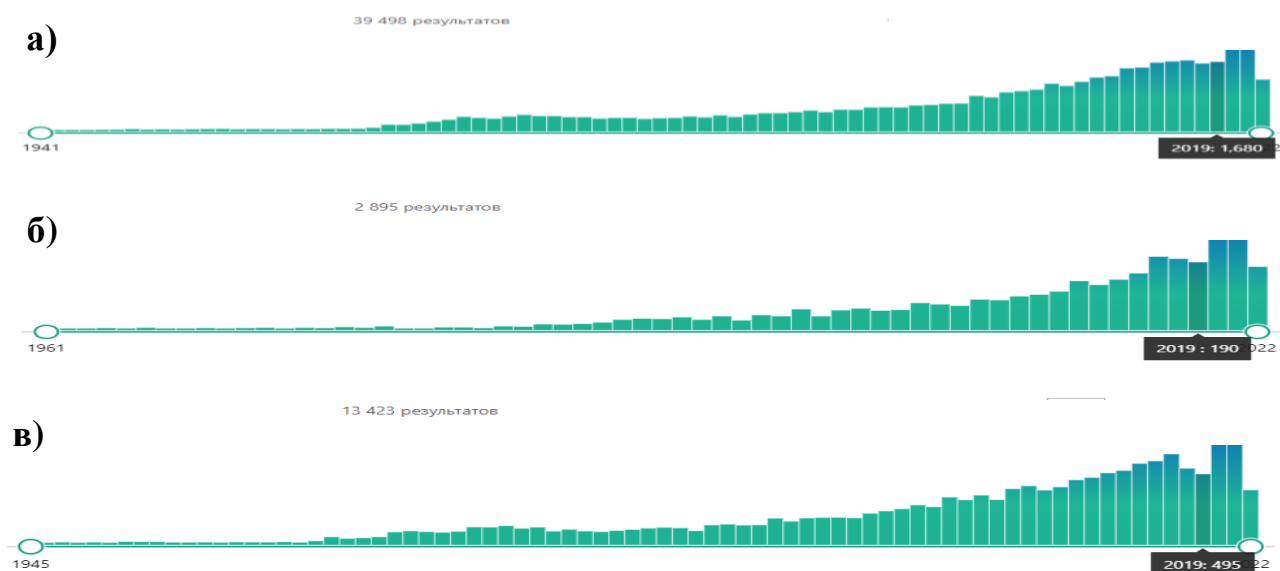


Рисунок 1.4.1. – Динамика публикаций по теме ведения пациентов с ТЭЛА по результатам поискового запроса в системе PubMed [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>] по ключевым словам: (а) «pulmonary embolism treatment» (рус.: лечение легочной эмболии), (б) «pulmonary embolism thrombolysis» (рус.: тромболитическая терапия легочной эмболии), (в) «pulmonary embolism anticoagulation therapy» (рус.: антикоагулянтная терапия легочной эмболии)

АКТ должна проводиться всем пациентам, не имеющим противопоказаний. Пациентам с высокой и промежуточной клинической вероятностью ТЭЛА ее рекомендовали начинать еще на этапе диагностического поиска (класс I, уровень C), предпочтительным считалось использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и фондапаринукса (класс I, уровень A) за исключением пациентов с ТЭЛА высокого риска, у которых было рекомендовано внутривенное введение нефракционированного гепарина (НФГ) (класс I, уровень C) [22]. Принципиальная позиция по этому вопросу в КР ЕОК 2019 г. не изменилась [30].

После постановки диагноза ТЭЛА тактика ведения зависит от группы риска данного пациента, для чего в КР ЕОК по диагностике и лечению острой легочной эмболии 2014 г. был предложен алгоритм (Таблица 1.4.2) ИОТРС с учетом состояния гемодинамики пациента (класс I, уровень B), оценки риска ранней

Таблица 1.4.1 – Новые / пересмотренные концепции в рекомендациях ЕОК 2019 (адаптировано из [30])

| Оценка риска |
|--|
| Представлено четкое определение гемодинамической нестабильности и ТЭЛА высокого риска |
| Рекомендована оценка тяжести ТЭЛА и раннего, ассоциированного с ТЭЛА, риска в дополнение к сопутствующим / усугубляющим ФР и общему риску смерти |
| Сформулировано предупреждение о том, что дисфункция ПЖ может присутствовать и влиять на ранние исходы у пациентов «низкого риска», вычисленного на основании шкалы оценки клинического состояния |
| Лечение в острый период |
| Тщательно переработан раздел о гемодинамической и респираторной поддержке для пациентов с ТЭЛА высокого риска |
| Предложен модифицированный алгоритм ведения пациентов с ТЭЛА высокого риска |
| ПОАК рекомендованы как препараты первой линии для АКТ при отсутствии у пациента противопоказаний к их приему; варфарин рекомендован как альтернатива ПОАК |
| Алгоритм ведения пациентов в зависимости от риска ТЭЛА был скорректирован с учетом клинической оценки риска, наличием усугубляющих ФР / сопутствующей патологии и наличия дисфункции ПЖ |
| Продленная профилактика после 3 месяцев |
| ФР рецидива ВТЭ были классифицированы в соответствии с высоким, средним или низким риском рецидива |
| Обсуждаются показания для продления АКТ, включая сохраняющееся присутствие у больного модифицируемого ФР, наличие немодифицируемых ФР или отсутствие выявленных ФР у пациента |
| Термины «спровоцированный» или «неспровоцированный» эпизод ТЭЛА / ВТЭ не рекомендованы к использованию, поскольку потенциально вводят в заблуждение и затрудняют принятие решения относительно продолжительности АКТ |
| Представлены шкалы расчета риска рецидива ВТЭ и риска кровотечения для пациентов, получающих АКТ |
| Редуцированные дозы апиксабана и ривароксабана должны рассматриваться для продленной АКТ после первых 6 месяцев лечения |

Таблица 1.4.2 – Интегральная оценка тяжести и риска ранней смерти пациентов с ТЭЛА (адаптировано из КР ЕОК 2014 [22])

| Категория риска | | Показатели риска | | | |
|-----------------|----------|-------------------|-------------------------------------|------------------------------|---------------------|
| | | Шок или гипотония | PESI класс III-V или sPESI ≥ 1 | Дисфункция правого желудочка | Повышение тропонина |
| Высокий | | + | [+]* | + | [+]* |
| Промежуточный | -высокий | - | + | + | + |
| | -низкий | - | | нет хотя бы одного | |
| Низкий | | - | - | [-]* | [-]* |

Примечание: * – определение не требуется

смерти с помощью индекса PESI (класс IIa уровень B), а также наличия признаков дисфункции ПЖ и повышения уровня тропонина (класс IIa, уровень B) [22].

В последующей версии КР алгоритм оценки риска и уровни доказательности рекомендаций не претерпели принципиальных изменений [30]. Однако следует обратить внимание, что под «нестабильной гемодинамикой» в версии КР ЕОК 2019 рассматривают уже не только (1) остановку кровообращения и (2) обструктивный шок (уровень систолического АД <90 мм рт.ст. или необходимость применения вазопрессоров для его поддержания ≥ 90 мм рт. ст. в сочетании с гипоперфузией органов), но и (3) *персистирующую (>15 мин) гипотензию (уровень систолического АД <90 мм рт.ст. или его снижение на ≥ 40 мм рт. ст.)* [30].

Наиболее мощной патогенетической активностью при ТЭЛА из медикаментозной терапии обладает, безусловно, ТЛТ. Однако ввиду существенной частоты и тяжести ее осложнений выбор ТЛТ всегда был селективным [22,30]. Пациентам высокого риска однозначно рекомендовано немедленное проведение реперфузионной терапии: выполнение ТЛТ при

отсутствии противопоказаний к ней (класс I, уровень B) или хирургическая (класс I, уровень C) и транскатетерная эмболэктомия в качестве альтернативы в некоторых клинических ситуациях (класс IIa, уровень C) [22]. Кроме того, жизнеспасающая реперфузионная терапия рекомендована пациентам промежуточно-высокого риска при ухудшении гемодинамики (класс IIa, уровень B) [22].

В период между пересмотром КР активно изучалась проблема ТЛТ у пациентов промежуточного риска, в т.ч. с использованием сниженных доз фибринолитиков [28,80,99,143], однако результаты этих исследований неоднозначны и свидетельствуют о возможности снижения риска развития неблагоприятных исходов (смерть, рецидив ВТЭ, формирование ХТЛГ) ценой значимого увеличения частоты больших кровотечений. В версии КР ЕОК 2019 г. повышен класс рекомендаций (класс I для ТЛТ и IIa для хирургической и транскатетерной эмболэктомии, уровень C) по спасительной реперфузии у пациентов невысокого риска с ухудшением гемодинамики на фоне АКТ [30]. Тем не менее, до настоящего времени остается много вопросов относительно тактики у нормотензивных пациентов невысокого, в первую очередь, промежуточного риска. Данная проблема продолжает активно изучаться, в т.ч. в нашей стране [27,130].

Подходы к АКТ ТЭЛА претерпели наиболее существенные изменения в КР. Так, в КР 2014 г. приоритет в лечении в острую фазу ТЭЛА отдавался НМГ или фондапаринуксу (класс I, уровень A), далее *стандартной* схемой лечения (Рисунок 1.4.2) являлось назначение антагониста витамина К (АВК) – варфарина – под прикрытием парентеральных антикоагулянтов (класс I, уровень B) до достижения целевых значений международного нормализованного отношения (МНО), а новые (на тот момент) прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) рассматривались как возможный *альтернативный* подход (класс I, уровень B).

Анализ литературных данных позволяет проследить, как менялись подходы к терапии ТЭЛА с течением времени в реальной клинической практике в 1999-2014 гг. (Таблица 1.4.3). На фоне активного изучения и внедрения в практику

ПОАК постепенно снижается в регистрах доля пациентов, получающих варфарин (с 99,4% до 57,4%), появляются первые сведения о применении ПОАК.

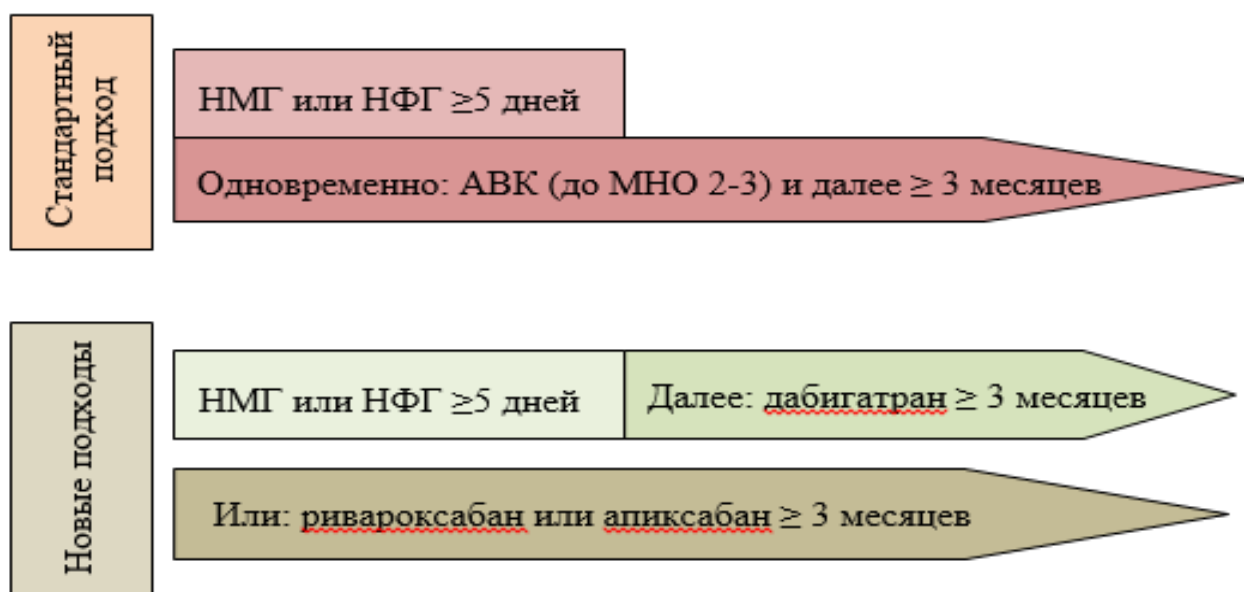


Рисунок 1.4.2. – Схемы антикоагулянтной терапии ТЭЛА согласно КР ЕОК 2014 г. [22]

Таблица 1.4.3 – Тактика ведения пациентов с ТЭЛА по данным литературы [33,68,109,119]

| Параметры | Worcester VTE | RIETE | SWIVTER | PREFER |
|----------------|---------------|-----------|-----------|-----------|
| Годы включения | 1999-2003 | 2001-2006 | 2009-2010 | 2013-2014 |
| n | 549 | 15520 | 1247 | 1399 |
| ТЛТ | - | 1,2 | 3,3 | - |
| НФГ и/или НМГ | 88,7 | 99,4 | 96,2 | 85,4 |
| ПОАК | - | - | - | 21,2 |
| Варфарин | 79,1 | 99,4 | 77,8 | 57,4 |
| Кава-фильтр | 14,6 | 2,1 | 1,6 | - |

Примечание: «-» – нет данных

Далее имеющиеся данные об их применении в острую фазу [60,71,94,104,105] и для продленной терапии [27,79] дополнялись результатами новых и пост-анализами выполненных ранее исследований [44,47,57,70,127]. Результатом этого стало изменение в подходах к АКТ в актуальной версии рекомендаций ЕОК (2019 г.): повышение класса ПОАК – они должны назначаться всем пациентам, не имеющим противопоказаний (класс I, уровень A), в т.ч. (для ривароксабана и эдоксабана) страдающим ЗНО (кроме новообразований желудочно-кишечного тракта) (класс IIa, уровень C и B соответственно) [30], т.е. с 2019 г. ПОАК становятся стандартной терапией, а варфарин – альтернативной.

Известно, что максимальная частота рецидивов ВТЭ сохраняется в течение ближайших после индексной ВТЭ 6 месяцев [72]. Минимальный срок АКТ терапии в КР 2014 г. определен как 3 месяца, после чего пациентам с явным обратимым ФР рекомендовалось прекращение терапии (класс I, уровень B) [22], данная рекомендация с тем же уровне доказательности сохранилась и в КР 2019 г. [30]. Однако если в редакции КР 2014 г. еще фигурировали термины «спровоцированный» и «неспровоцированный» эпизод ТЭЛА, определяющие продолжительность продленной терапии [22], то в версии 2019 г. эксперты уходят от их применения (Таблица 1.4.1). Так, в КР 2014 г. продленную терапию свыше 3 месяцев рекомендовалось рассмотреть пациентам с первым эпизодом неспровоцированной ТЭЛА и низким риском кровотечений (класс IIa, уровень B) и со вторым эпизодом неспровоцированной ТЭЛА (класс I, уровень B) [22]. В КР 2019 г. перечень ситуаций, когда следует рассмотреть продленную терапию, был расширен [30].

Изменились не только принципиальные подходы к определению сроков терапии, но и рекомендации по выбору препаратов. В КР 2014 г. ПОАК в терапевтических дозировках рассматривались как альтернатива варфарину (класс IIa, уровень B), допускалось также применение ацетилсалициловой кислоты (класс IIb, уровень B) [22]. В редакции КР 2019 г. приоритет отдается ПОАК, появляется возможность использования сниженных дозировок ривароксабана и

апиксабана спустя 6 месяцев применения в терапевтических дозах у пациентов без ЗНО (класс Па, уровень А) [30].

Таким образом, несмотря на существенные изменения в КР, основанные на обновленной доказательной базе, остается ряд спорных и нерешенных вопросов в терапии ТЭЛА. Так, необходимо дальнейшее изучение и поиск дополнительных параметров стратификации риска, позволяющих в весьма разнородной группе нормотензивных пациентов отобрать тех, у кого польза от проведенной ТЛТ преобладала бы над риском кровотечений.

Кроме того, в настоящее время вопрос продленной профилактики рецидивов ВТЭ остается до конца не решенным, для практического звена здравоохранения не выработано четких алгоритмов и шкал, позволяющих определять ее сроки и риски рецидивов и геморрагических осложнений у конкретного пациента.

В целом, выполненный обзор литературы подтверждает актуальность проведения регистра ТЭЛА как распространенного, прогностически неблагоприятного и, при этом, диагностически сложного ССЗ. Данные предшествующих когортных исследований существенно различаются, а их экстраполяция на российских пациентов в полной мере невозможна. Особенности статистической разработки ТЭЛА также способствуют сложностям ее статистического учета и анализа.

Глобальное постарение населения, рост распространенности ФР ССЗ, увеличение бремени коморбидности, внедрение современных методов диагностики предопределяют ожидаемые изменения в эпидемиологических показателях и клинической характеристике ТЭЛА, что диктует необходимость ее изучения в актуальных условиях. Рост распространенности ТЭЛА параллельно с иной сопутствующей патологией по мере увеличения возраста популяции, а также закономерное истощение компенсаторных возможностей организма обуславливают необходимость

отдельного изучения особенностей клинического течения и прогноза ТЭЛА у пациентов старших возрастных групп.

Кроме того, в связи с сохраняющимися, по данным литературы, проблемами с своевременной диагностикой ТЭЛА и высокой летальностью при ТЭЛА представляется актуальным анализ качества диагностики и лечения ТЭЛА, а также уточнение предикторов неблагоприятного исхода в условиях рутинной клинической практики и последующая разработка мер по улучшению качества оказания медицинской помощи этой категории пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследования

Исследование проведено на базе кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, на клинической базе ОККД (выполняет роль РСЦ) в 2018-2019 гг.

После изучения медико-социальной значимости ТЭЛА, текущего состояния проблемы ведения пациентов с ТЭЛА и актуальности ее изучения были сформулированы цель, задачи исследования (Рисунок 2.1.1) и запланированы его этапы и их результаты (Рисунок 2.1.2).

По своей сути исследование является наблюдательным гибридным (про- и ретроспективным) *госпитальным регистром*. Его проспективная часть выполнена в рамках Российского регистра СИРЕНА (РосСИЙский РЕгистр пациеНтов с тромбозом легочной Артерии; период включения 01.10.2018 по 31.05.2019 г.) с использованием его Протокола и этических процедур [20,24,27], ретроспективная часть (дополнительный набор пациентов без включения в общую базу регистра СИРЕНА) также выполнялось по протоколу регистра «СИРЕНА», набор – с 01.05.2018 по 31.09.2018 г.; получено одобрение Локального этического комитета при ОККД (протокол заседания №9 от 19.09.2018 г.).

Общий период включения пациентов в рамках диссертационного исследования составил 13 месяцев (с 01.05.2018 г. по 31.05.2019 г.). Соотношение когорты диссертационного исследования и общей когорты регистра СИРЕНА, с которой в т.ч. будет проводиться сравнение в дальнейшем, представлено на Рисунке 2.1.3. Все анализируемые анамнестические и клинико-демографические данные, результаты обследования и аутопсии, информация о проводимой терапии получены из медицинских карт стационарного больного.

Пациенты подписывали Информированное согласие на медицинское вмешательство при госпитализации по стандартным процедурам ОККД. Никаких

Цель исследования.

Проанализировать современную клиническую картину, особенности диагностики и лечения, ближайший и 12-месячный прогноз пациентов с ТЭЛА, проходивших лечение в ОККД, для разработки мероприятий по улучшению качества оказания медицинской помощи.

Задачи исследования.

1. Дать характеристику демографического профиля, предикторов развития и клинической картины ТЭЛА у пациентов РСЦ г. Рязани.
2. Провести анализ качества диагностики и лечения пациентов с ТЭЛА в рутинной клинической практике в сопоставлении с актуальными КР.
3. Изучить госпитальный и отдаленный (12 месяцев) прогноз, выявить предикторы неблагоприятного прогноза при ТЭЛА.
4. Выявить особенности клинического течения, ведения и прогноза ТЭЛА у пациентов пожилого и старческого возраста.

Методы исследования.

1. Клинический (опрос, физикальное исследование, анализ результатов лабораторных, инструментальных, патологоанатомических исследований, интервьюирование пациентов после выписки).
2. Математический (математическая обработка базы данных и визуализация результатов с применением Excel 2010 (Microsoft Corporation, США)).
3. Статистический (статистический анализ данных с помощью Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS statistics 20 (IBM Corp., США)).

Результаты исследования.

Получены данные о:

1. клинико-демографическом профиле пациентов с верифицированной ТЭЛА;
2. особенностях диагностики и подходах к ведению данной группы пациентов в современной рутинной клинической практике;
3. ближайших и отдаленных исходах и факторах, их определяющих;
4. особенностях клинического профиля и подходов к терапии пожилых пациентов с ТЭЛА.

Выводы.**Практические рекомендации.****Научно-практический выход.**

Привлечение внимания научного сообщества и практических врачей к проблеме диагностики и лечения ТЭЛА, разработка и внедрение в практику рекомендаций по улучшению качества оказания медицинской помощи.

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации изложены в статьях, тезисах, докладах, ИМП, лекциях для врачей.

Рисунок 2.1.1. – Структура диссертационного исследования

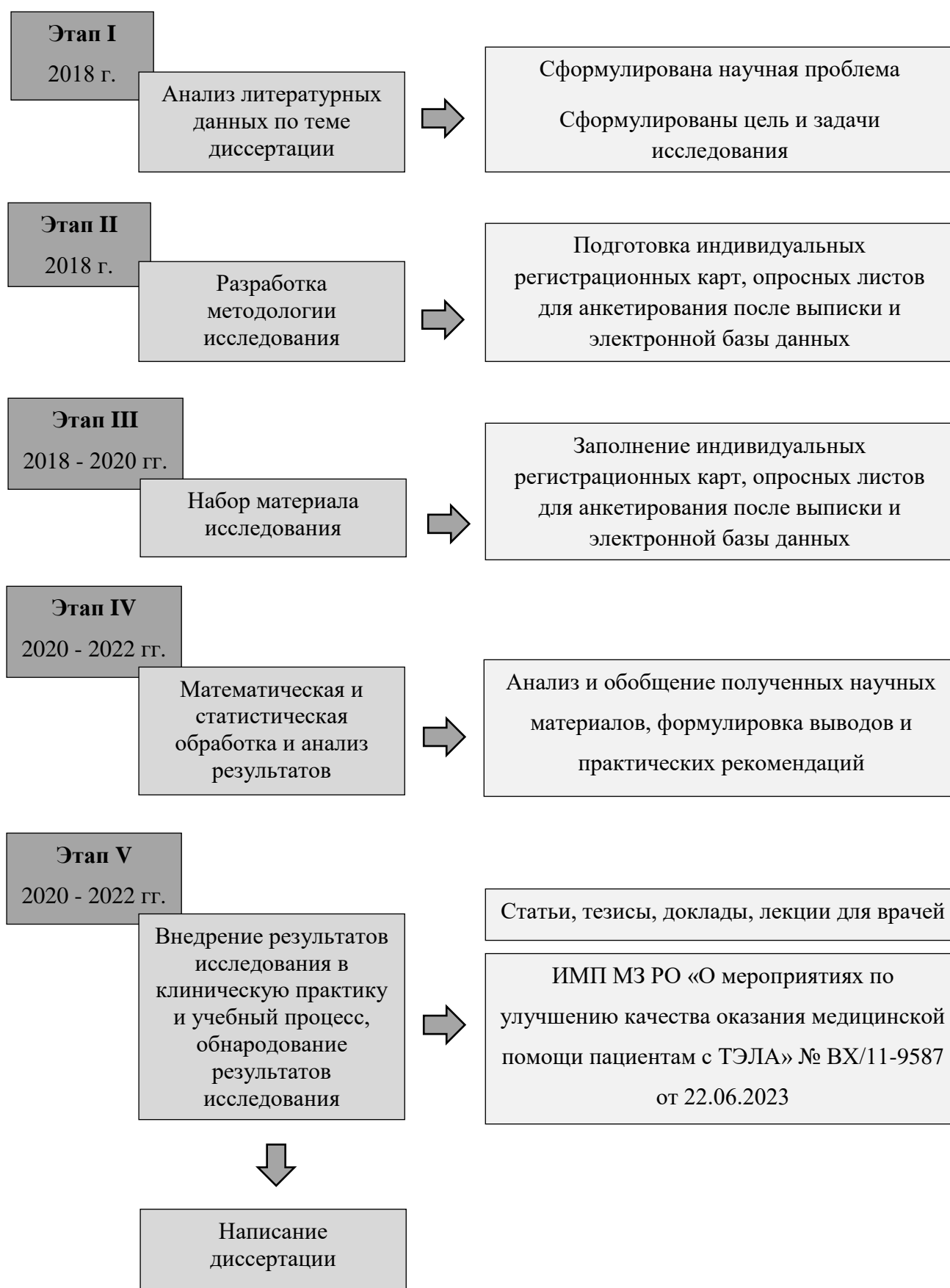


Рисунок 2.1.2. – Основные этапы диссертационного исследования и их результаты



Рисунок 2.1.3. – Соотношение общей когорты регистра СИРЕНА и когорты диссертационного исследования, сроки включения пациентов

дополнительных вмешательств не выполнялось, данные публикуются и представляются в докладах в виде *обезличенной совокупности*, поэтому подписание дополнительного Информированного согласия не требовалось.

2.2. Принципы формирования исследуемой когорты пациентов с тромбоэмболией легочной артерии, ее общая характеристика

В регистр включались *все* пациенты, госпитализированные в ОККД за период с 01.05.2018 г. по 31.05.2019 г., соответствующие **критериям включения**:

- 1) возраст пациентов ≥ 18 лет;
- 2) госпитализация в период с 01.05.2018 г. по 31.05.2019 г. в ОККД;
- 3) верифицированный диагноз ТЭЛА.

Диагноз ТЭЛА считался верифицированным при выявлении дефектов контрастирования легочного русла на КТ с контрастированием ЛА и/или ангиопульмонографии, а также при обнаружении признаков ТЭЛА на аутопсии у пациентов, проходивших лечение в ОККД с любым клиническим диагнозом.

Критериев исключения пациентов из исследования предусмотрено не было.

Неполный спектр лабораторных или инструментальных обследований, в т.ч. по причине смерти или ранней выписки пациента, а также недостаточный объем других сведений в медицинских картах, необходимых для оценки состояния и определения тактики ведения согласно действующим рекомендациям ЕОК, не являлся критерием исключения / не включения клинического случая в анализ, поскольку была поставлена задача изучить реальное состояние оказания медицинской помощи пациентам с ТЭЛА в условиях современной клинической практики и провести анализ качества диагностики и лечения данной группы пациентов. Повторные случаи госпитализации пациентов за период включения в Регистр при наличии четких клинико-инструментальных данных, подтверждающих рецидив ТЭЛА, также вошли в когорту исследования.

Всего в Регистр включено 107 случаев ТЭЛА, госпитализированных в ОККД за 13 месяцев наблюдения. В общей когорте доля лиц мужского пола составила 39,3% (Рисунок 2.2.1а), медиана возраста пациентов – 63 (52-74) лет. Более половины пациентов относятся к пожилому и старческому возрасту по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (Рисунок 2.2.1б).

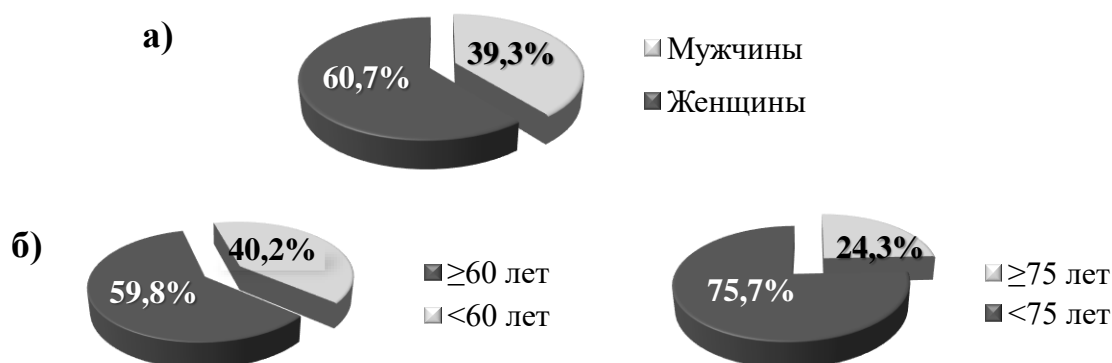


Рисунок 2.2.1. – Демографическая характеристика анализируемой когорты пациентов с ТЭЛА (n =107): структура по полу (а) и возрастным группам (б)

Из составляющих общую когорту Регистра случаев (n=107) в базу данных российского регистра СИРЕНА вошли 56 последовательно госпитализированных пациентов, еще 51 пациент был включен в данный анализ по тем же критериям включения / исключения вне регистра СИРЕНА. Эти две части когорты были

сопоставимы: медиана возраста 65 (51-75,5) и 63 (53-73) соответственно ($p>0,05$); доля мужчин 22 (39,3%) из 56 и 20 (39,2%) из 51 соответственно ($p>0,05$).

Летальных случаев – 10 (9,4% от всей когорты); аутопсия выполнена в каждом из этих 10 случаев.

В анализ качества оказания медицинской помощи (Глава 4) включены 103 клинических случая (96,3% когорты), для которых имеющиеся в медицинских картах сведения позволяют провести ИОТРС.

2.3. Методы исследования

Из данных *анамнеза* анализировалось наличие / отсутствие: факторов риска ВТЭ, пороков сердца, имплантированных сердечных устройств, ФП, атеросклеротических заболеваний, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ХБП, постоянного приема анти тромботического препарата (Таблице 1).

Жалобы анализировались на наличие / отсутствие: одышки / нехватки воздуха, боли / дискомфорта в груди, головокружения, слабости, кровокарканья, синкопального / пресинкопального состояния.

Для формирования возрастных групп использовались пороговые значения согласно классификации ВОЗ: лица ≥ 60 лет относятся к пожилому возрасту, ≥ 75 лет – к старческому. Кроме того, использован дополнительный возрастной порог – 65 лет – для удобства сравнения с предшествующими исследованиям.

Из данных *физикального исследования* в анализ включались результаты антропометрии (рост, вес), наличие / отсутствие: цианоза, влажных хрипов в легких, асимметрии и/или отеков нижних конечностей, – а также первые после развития ТЭЛА значения систолического АД (САД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхательных движений (ЧДД), сатурации крови (SaO_2).

Таблица 2.3.1 – Сводная характеристика методов исследования и изучаемых параметров

| Изучаемые параметры | Метод | Задача 1, Глава III | Задача 2, Глава IV | Задача 3, Глава V | Задача 4, Глава VI |
|--|---|---------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| Данные анамнеза (в т.ч. ФР ТЭЛА) | Анализ зарегистрированных в медицинских / амбулаторных картах данных | + | + | + | + |
| Жалобы | Анализ зарегистрированных в медицинских картах данных | + | + | | + |
| Демографическая характеристика | Анализ структуры когорты по полу и возрасту | + | | | + |
| Результаты физикального исследования | Анализ зарегистрированных в медицинских картах данных | + | + | + | + |
| Клиническая вероятность ТЭЛА (Geneva и Wells) | Расчет автором на основании данных медицинских карт | + | + | | + |
| Факт наличия расчета клинической вероятности ТЭЛА (Geneva или Wells) | Оценка наличия результатов расчета шкал Geneva и/или Wells в медицинских картах | | + | | |
| Результаты ЭКГ | Оценка автором каждой ЭКГ на предмет наличия признаков ТЭЛА | + | + | | + |
| Факт выполнения ЭКГ | Оценка наличия ЭКГ в течение 30 минут после госпитализации | | + | | |
| Результаты ЭхоКГ | Оценка автором каждого протокола ЭхоКГ на предмет наличия признаков ТЭЛА | + | + | | + |
| Факт проведения ЭхоКГ | Оценка наличия протокола ЭхоКГ | | + | | |
| Результаты КТ с / без контрастирования ЛА | Анализ протокола КТ | + | + | | + |
| Факт выполнения КТ с / без контрастированием ЛА | Оценка наличия протокола КТ | | + | | |
| Результаты УЗДС вен нижних конечностей | Анализ протокола УЗДС | + | + | | + |
| Факт выполнения УЗДС вен нижних конечностей | Оценка наличия протокола УЗДС | | + | | |
| Риск ранней смерти (PESI и ИОТРС) | Расчет и оценка автором на основании данных медицинских карт | + | + | | + |
| Факт наличия расчета индекса PESI / sPESI | Оценка наличия результатов расчета шкалы PESI в медицинских картах | | + | | |
| Данные лабораторных методов исследования | Анализ результатов проведенных лабораторных методов исследования | + | + | | + |

Антропометрия производилась при поступлении пациента в приемном отделении с использованием ростомера Р-Ст-МСК-234 (ООО «Медстальконструкция», Россия) и напольных медицинских электронных весов ВМЭН-150-50/100-А (АО «ТВЕС», Россия). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался автором ретроспективно по формуле: $вес (кг) / рост (м^2)$.

В качестве критерия артериальной гипотонии на момент первичного осмотра был принят уровень САД <90 мм рт. ст., тахикардии – ЧСС ≥ 110 ударов в минуту, тахипноэ – ЧДД >30 движений в минуту, гипоксемии – $SaO_2 < 90\%$, поскольку именно эти уровни учитываются при оценке риска ранней смерти пациентов по шкале PESI (Рисунок 2.3.1в), а также для удобства сравнения с данными общей когорты регистра СИРЕНА [24,27] и ранее проведенных исследований [33,52,53,78,109,119,125,132,153].

Для решения задач регистра на основании представленных в медицинских картах данных автором ретроспективно рассчитаны результаты по шкале Wells (Рисунок 2.3.1а), пересмотренной Женевской шкале (Рисунок 2.3.1б), индекс PESI (англ.: Pulmonary Embolism Severity Index; Рисунок 2.3.1в) [22], а также оценен факт использования этих шкал при оказании медицинской помощи врачами практического здравоохранения.

Регистрация ЭКГ осуществлялась в 12 общепринятых отведениях в момент поступления в приемное отделение ОККД / развития ТЭЛА в стационаре, а также в динамике (использовались 3-канальные электрокардиографы CARDIOVIT AT-1, Schiller AG, Швейцария). Анализировались ритм, наличие / отсутствие блокад ножек пучка Гиса (полных и неполных), синдрома Мак Джина-Уайта, смещения сегмента ST (элевация и/или депрессия), отрицательных зубцов Т в стандартных и грудных отведениях, а также ЭКГ-анамнез (при его наличии). Из описанных в литературе признаков перегрузки правых отделов сердца учитывались следующие: синдром S_1Q_3 (независимо от морфологии зубца Т в III отведении), неполная или полная блокада правой ножки пучка Гиса, отрицательный зубец Т в отведениях III, aVF, V_1-V_4 , смещение сегмента ST (элевация в отведениях III, aVF, V_1-V_2 и депрессия в отведениях I, aVL, V_5-V_6). Для синдрома Мак Джина-Уайта

(S₁Q₃) характерно появление выраженного зубца S в I отведении и глубокого зубца Q в III отведении, который отсутствует во II отведении (Рисунок 2.3.2) [17].

| | | | | | | | |
|-----------|---|-----|---|-----------|---|---|---|
| а) | Анамнез ТЭЛА или ТГВ | 1,5 | 0-1 балл: Низкий риск | б) | Анамнез ТЭЛА или ТГВ | 3 | 0-3 балла: Низкий риск |
| | ЧСС ≥ 100 в минуту | 1,5 | | | ЧСС 75-94 в минуту | 3 | |
| | Хирургия или иммобилизация в последние 4 недели | 1,5 | 2-6 баллов: Промежуточный риск | | ≥ 95 в минуту | 5 | 4-10 баллов: Промежуточный риск |
| | Кровохарканье | 1 | ≥ 7 баллов: Высокий риск | | Хирургия или перелом за последний месяц | 2 | ≥ 11 баллов: Высокий риск |
| | Активный рак | 1 | Односторонняя боль в конечности | | 3 | | |
| | Клинические признаки ТГВ | 1 | Боль в нижней конечности при пальпации и односторонний отёк | | 4 | | |
| | Альтернативный диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА | 1 | Возраст >65 лет | | 1 | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

| | | | |
|--------------------------|------------------------------------|-----------------|--|
| в) | Возраст | Возраст в годах | <p><65 баллов – класс I: очень низкий риск</p> <p>66-85 баллов – класс II: низкий риск</p> <p>86-105 баллов – класс III: умеренный риск</p> <p>106-125 баллов – класс IV: высокий риск</p> <p>>125 баллов – класс V: очень высокий риск</p> |
| | Мужской пол | 10 | |
| | Рак | 30 | |
| | ХСН | 10 | |
| | Хронические заболевания лёгких | 10 | |
| | Частота пульса ≥ 110 в минуту | 20 | |
| | Систолическое АД <100 | 30 | |
| | Частота дыхания >30 в минуту | 20 | |
| | Температура $<36^{\circ}\text{C}$ | 20 | |
| | Нарушенное сознание | 60 | |
| SaO ₂ $<90\%$ | 20 | | |

Рисунок 2.3.1. – Используемые в диссертационном исследовании шкалы: клинической вероятности ТЭЛА – Wells (а) и Geneva (б), риска ранней смерти – PESI (в)

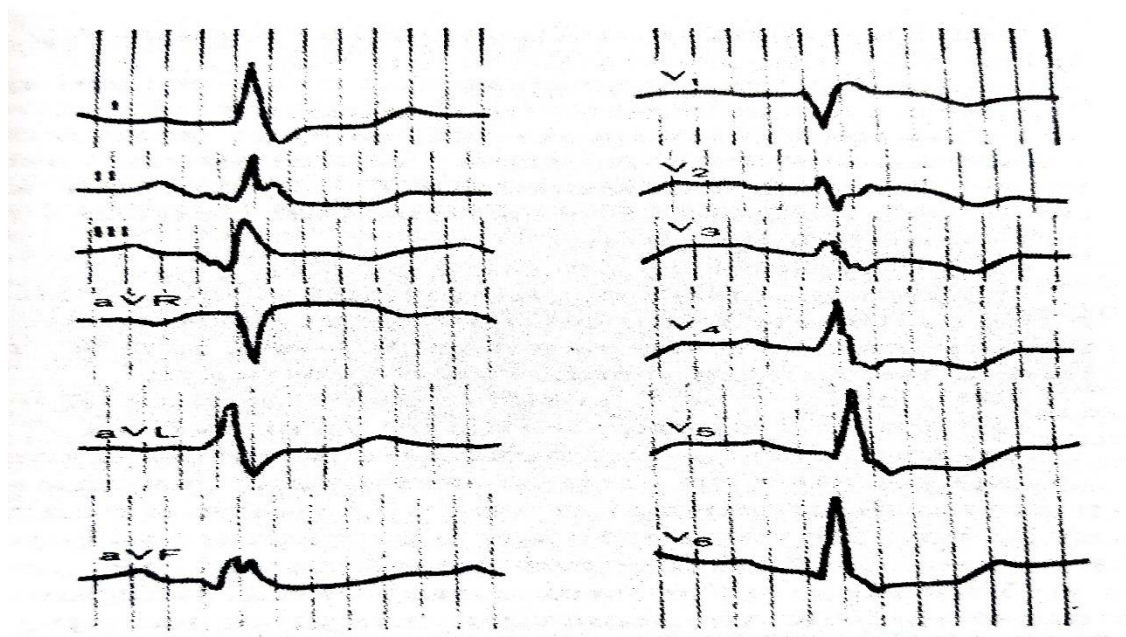


Рисунок 2.3.2. – Синдром Мак Джина-Уайта (S_1Q_3):
иллюстративный материал [17]

ЭхоКГ проводилась пациентам во время госпитализации на ультразвуковом аппарате экспертного класса AFFINITY 70 (Philips, США) по стандартной методике согласно протоколу исследования, принятому в ОККД. При оценке протоколов, выполненных после развития индексной ТЭЛА, автором анализировались размеры и фракция выброса левого желудочка, размеры и сократительная способность ПЖ, значения скорости экскурсии плоскости трикуспидального кольца (англ.: tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE), размеры правого предсердия, систолический градиент давления на трикуспидальном клапане (СГТК), расчетное систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), наличие тромбов в правых камерах сердца.

Диагноз ТЭЛА считался верифицированным в случае обнаружения тромбоемболов в ЛА и ее ветвях по результатам (1) *КТ-ангиопульмонографии* на 6-ти срезовом спиральном томографе SOMATOM EMOTION 6 (Siemens, Германия) по стандартной методике с внутривенным введением 50 мл контрастного вещества ультравист 370 и/или (2) *аутопсии*, проведенной в патологоанатомическом отделении ОККД по стандартному протоколу. При

оценке автором протоколов КТ анализировалось сроки проведения, наличие / отсутствие дефектов контрастирования, число вовлеченных сегментов, объем поражения русла ЛА.

Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) вен нижних конечностей проводилось на портативном аппарате экспертного класса MyLab Alpha (Esaote S.p.A, Италия) в положении лежа на спине. Оценивались данные протоколов о наличии тромботических масс, их локализации, факте окклюзии сосуда и флотации головки тромба.

При оценке результатов *лабораторных методов исследования* учитывались показатели, полученные при первом определении после появления симптомов ТЭЛА. В анализ включались результаты общего анализа крови, выполненного на автоматическом гематологическом анализаторе BC-5300 (Mindray, Китай): уровни гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, лейкоцитов. Биохимический анализ крови проводился на автоматическом биохимическом анализаторе BS-480 (Mindray, Китай), оценивались уровни глюкозы и креатинина на момент госпитализации / развития ТЭЛА. Расчет СКФ производился по формуле СКД-EPI (англ.: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration):

$$СКФ = a \times (\text{креатинин крови (мг/дл)} / b) c \times (0.993)^{\text{возраст}},$$

где переменная «а» зависит от расы и пола пациента (для чернокожих женщин – 166, мужчин – 164; для белых / других женщин – 144, мужчин – 141), переменная «b» – от пола (для женщин – 0,7, для мужчин – 0,9), переменная «с» – от пола и уровня креатинина (-0,329 для женщин при уровне креатинина $\leq 0,7$ мг/дл и -1,209 в случае $> 0,7$ мг/дл; -0,411 для мужчин с креатинином $\leq 0,7$ мг/дл и -1,209 если креатинин $> 0,7$ мг/дл) [95]. Для автоматизации расчетов использован калькулятор официального сайта National Kidney Foundation: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator. Динамика выделительной функции почек, в т.ч. после использования контрастных визуализирующих методов исследования и проведенного лечения, не анализировалась.

Оценивался *факт определения* высокочувствительного *тропонина I* количественным / качественным методом и *доля случаев его повышения*.

В рамках оценки системы гемостаза (коагулометр CoaDATA 4001 (HELENA BioSciences Europe, Великобритания; полуавтоматический метод) анализировались исходные значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения (МНО), а также динамика и факт достижения целевых значений АЧТВ при введении НФГ и МНО – при терапии варфарином.

Метрологическая поверка используемого оборудования проводилась в соответствии со стандартными процедурами ОККД.

Проводимое лечение оценивалось по результатам анализа листов назначений и сведений, содержащихся в медицинских картах, а также содержащихся в выписном эпикризе рекомендаций. Основания для проведения ТЛТ или отказа от нее оценивались по зафиксированной в протоколах консилиумов информации. Для изучения прогноза пациентов весь период наблюдения был разбит на следующие этапы (Рисунок 2.3.3).



Рисунок 2.3.3. – Этапы наблюдения за пациентами для оценки прогноза

Под «ближайшим» прогнозом понимался прогноз за период от момента поступления в стационар / развития ТЭЛА в стационаре до дня выписки из стационара / развития летального исхода. Анализировались данные медицинской документации. Дальнейшее наблюдение осуществлялось в период от момента выписки из стационара до 12 месяцев от госпитализации / развития ТЭЛА в стационаре. Выполнялось телефонное интервьюирование пациента или его родственника (контакты которого были указаны в Информированном согласии на лечение) по алгоритму разработанной автором анкеты.

Телефонный контакт осуществлялся по истечении 3-х, 6-ти, 9-ти и 12-ти месяцев от дня госпитализации / развития ТЭЛА в стационаре. При отсутствии ответа на телефонные звонки жизненный статус пациента уточнялся по региональной базе данных медицинской информационной системы «Парус»: пациент считался живым в случае нахождения сведений о нем и отсутствия указаний на прекращение действия полиса обязательного медицинского страхования в связи со смертью.

Оценка прогноза и его предикторов рассчитывалась также для суммарного периода - от момента госпитализации / развития индексной ТЭЛА в стационаре до завершения 12-го месяца от данного события.

2.4. Формирование электронной базы данных, математическая и статистическая обработка результатов

Вся информация по включенным в регистр пациентам вносилась в регистрационную карту ($n = 107$; печатный документ). Из регистрационных карт в обезличенном виде информация переносилась в электронную базу данных Excel 2010 (Microsoft Corporation, США). С помощью программного обеспечения данного приложения проведен математический анализ и визуализация результатов исследования. Для статистического анализа электронная база экспортировалась в прикладные программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS statistics 20 (IBM Corp., США).

Для оценки соответствия количественных параметров закону нормального распределения применялся критерий Шапиро-Уилка. Далее величины с нормальным распределением представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ), с отличным от нормального распределением – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q1; Q3$), где $Q1$ – нижний квартиль (25%), $Q3$ – верхний квартиль (75%). Частота встречаемости признаков представлена в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений.

Определение статистической значимости различий между средними величинами двух независимых групп проводилось с использованием критерия Стьюдента для величин с нормальным распределением, критерия Манна-Уитни – для величин с отличным от нормального распределением; для *нескольких* независимых групп – критерия Краскела-Уоллиса. Для сравнения групп по качественным признакам применялся χ^2 критерий Пирсона с поправкой на непрерывность по Йетсу, в случае если в одной из ячеек таблицы сопряженности значение было менее 5 – двусторонний критерий Фишера.

Для определения наличия корреляции между переменными выполнялся корреляционный анализ с расчетом коэффициента Спирмена.

С целью определения предикторов неблагоприятного исхода применялся метод регрессионного анализа в моделях Кокса, результаты представлены в виде относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Выживаемость оценивалась с помощью метода Каплана-Майера.

Статистически значимыми результаты всех методов анализа считались при уровне $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕМОГРАФИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ, ПРЕДИКТОРОВ РАЗВИТИЯ И КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ РЕГИОНАЛЬНОГО СОСУДИСТОГО ЦЕНТРА В ПЕРИОД, ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

За 13 месяцев наблюдения (с 1 мая 2018 г. по 31 мая 2019 г.) на клинической базе исследования (РСЦ г. Рязани) проходили стационарное лечение с верифицированным диагнозом ТЭЛА 107 пациентов, из них 39,3% мужчин и 60,7% женщин. Медиана возраста составила 63 (52-74) года. Частота факторов риска развития ВТЭ в изучаемой когорте представлена в Таблице 3.1. Анализируемый перечень факторов риска ВТЭ сформирован на основании КР ЕОК [22,30].

Важно отметить, что явные провоцирующие факторы риска (транзиторные / обратимые, такие как травмы, оперативные вмешательства и др.) отсутствовали у 72 пациентов (67,3%), а в 5 случаях (5,6%) не было выявлено ни одного фактора риска ВТЭ. При этом, коморбидные заболевания (одно и более) из анализируемого перечня зарегистрированы у 86,9% анализируемой когорты пациентов, в т.ч. ССЗ – у 80,4% этой когорты, причем среднее количество ССЗ на одного пациента составляло 2,9.

ФВР выявлены у каждого четвертого пациента (26,2%; n=28), из них в 4-х (3,7%) случаях было зарегистрировано более одного ФВР. Наиболее часто встречающимся ФВР были: (1) ВТЭ в анамнезе (22,4%) и (2) госпитализация по поводу СН (5,6%). Одному пациенту ранее был имплантирован кава-фильтр, а 6 из 28 имеющих ФВР пациентов (5,6% от всей когорты) регулярно получали АКТ по тем или иным показаниям, еще 8 человек (7,5% от всей когорты) прекратили АКТ в срок от нескольких дней до полугода до развития индексной ТЭЛА. В анализируемой когорте ни разу не встретились такие ФВР как перелом нижних конечностей, протезирование суставов, повреждение спинного мозга.

Таблица 3.1 – Демографические и анамнестические данные пациентов с ТЭЛА

| Параметры | Мужчины | Женщины | Всего | р |
|--|----------------|----------------|----------------|-------------|
| n | 42 | 65 | 107 | - |
| Демографические данные | | | | |
| Средний возраст, лет, Me (Q1; Q3) | 60 (53; 71) | 66 (52; 79) | 63 (52; 74) | 0,13 |
| Факторы высокого риска венозных тромбозов | | | | |
| Предшествующие ВТЭ, n ₁ (% от n) | 13 (31,0) | 11 (16,9) | 24 (22,4) | 0,14 |
| Предшествующий ТГВ, n ₂ (% от n) | 12 (28,6) | 9 (13,8) | 21 (19,6) | 0,06 |
| Предшествующая ТЭЛА, n ₃ (% от n) | 5 (11,9) | 3 (4,6) | 8 (7,5) | 0,16 |
| Госпитализация по поводу ХСН, n ₄ (% от n) | 2 (4,8) | 4 (6,2) | 6 (5,6) | 0,9 |
| Травмы, n ₅ (% от n) | 1 (2,4) | 0 | 1 (0,9) | 0,39 |
| Инфаркт миокарда, n ₆ (% от n) | 0 | 1 (1,5) | 1 (0,9) | 0,42 |
| Факторы умеренного риска венозных тромбозов | | | | |
| ЗНО, n ₇ (% от n) | 5 (11,9) | 14 (21,5) | 19 (17,8) | 0,2 |
| Застойная СН, n ₈ (% от n) | 3 (7,1) | 9 (13,9) | 12 (11,2) | 0,36 |
| Инсульт, n ₉ (% от n) | 4 (9,5) | 5 (7,7) | 9 (8,4) | 0,74 |
| Прием оральных контрацептивов, n ₁₀ (% от n) | 0 | 9 (13,8) | 9 (8,3) | 0,01 |
| Химиотерапия, n ₁₁ (% от n) | 0 | 4 (6,2) | 4 (3,7) | 0,15 |
| Послеродовый период, n ₁₂ (% от n) | 0 | 2 (3,1) | 2 (1,9) | 0,52 |
| Гемотрансфузия, n ₁₃ (% от n) | 0 | 1 (1,5) | 1 (0,9) | 1,0 |
| Факторы низкого риска венозных тромбозов | | | | |
| Артериальная гипертензия, n ₁₄ (% от n) | 29 (69,0) | 46 (70,8) | 75 (70,1) | 0,85 |
| Пожилой возраст, n ₁₅ (% от n) | 22 (52,4) | 42 (64,6) | 64 (59,8) | 0,29 |
| Ожирение, n ₁₆ (% от n) | 17 (40,5) | 33 (50,8) | 50 (46,7) | 0,3 |
| Сахарный диабет, n ₁₇ (% от n) | 5 (11,9) | 14 (21,5) | 19 (17,8) | 0,2 |
| Варикозная болезнь, n ₁₈ (% от n) | 6 (14,3) | 13 (20,0) | 19 (17,8) | 0,45 |
| Предшествующее хирургическое вмешательство, n ₁₉ (% от n) | 2 (4,8) | 11 (16,9) | 13 (12,2) | 0,06 |
| Иммобилизация, n ₂₀ (% от n) | 3 (7,1) | 4 (6,2) | 7 (6,5) | 1,0 |
| Прочие анамнестические данные | | | | |
| ФП, n ₂₁ (% от n) | 1 (2,4) | 10 (15,4) | 11 (10,3) | 0,03 |
| ХОБЛ, n ₂₂ (% от n) | 2 (4,8) | 0 | 2 (1,9) | 0,15 |
| ХБП, n ₂₃ (% от n) | 4 (9,5) | 6 (9,2) | 10 (9,3) | 1,0 |

Примечание: ФР ВТЭ, указанных в КР ЕОК, но не приведенные в данной таблице, в нашем исследовании не были выявлены

У 31,8% (n=34) пациентов выявлены ФУР, при этом в 14 случаях они имели также ФВР. Распространенность ФУР среди женщин была выше (56,9% против 26,2%, p=0,004). Наиболее часто встречающимися в общей когорте ФУР были ЗНО (17,8%) и застойная СН (11,2%). У 7 из 19 (36,8%) пациентов с ЗНО наблюдались признаки метастазирования, четыре пациента (26,3%) на момент включения в регистр находились на химиотерапии.

ФНР были зарегистрированы у 88,8% пациентов (n=95), однако в изолированном виде ФНР – только в 37,4% (n=40) (Рисунок 3.1). Наиболее распространенные ФНР: АГ (70,1%), пожилой возраст (59,8%). Единственный ФНР, который ни разу не встретился в анализируемой когорте, – беременность.

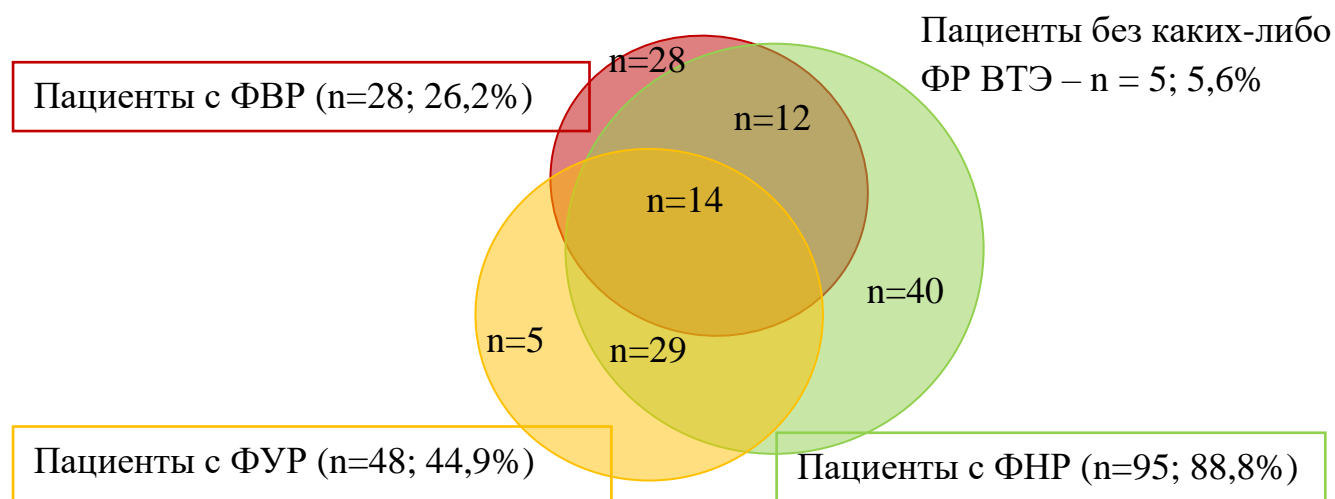


Рисунок 3.1. – Соотношение долей пациентов с ФВР, ФУР, ФНР ВТЭ и их комбинаций

Обращает на себя внимание высокая частота комбинации (два и более) ФУР и/или ФНР: 72,9% от всей когорты и 68,4% - среди пациентов без ФВР (Рисунок 3.1). Среднее количество ФУР и/или ФНР: 2,8 – в общей когорте и 2,7 – среди пациентов без ФВР.

На следующем этапе был проанализирован профиль клинических проявлений ТЭЛА в рутинной клинической практике. Триада ведущих жалоб представлена:

- одышкой (93,5% от всей когорты пациентов);

- резкой слабостью (59,8%);
- болью в грудной клетке (43,0%, Рисунок 3.2).

Сочетание всех трех жалоб имело место в 22,4% случаев ТЭЛА.

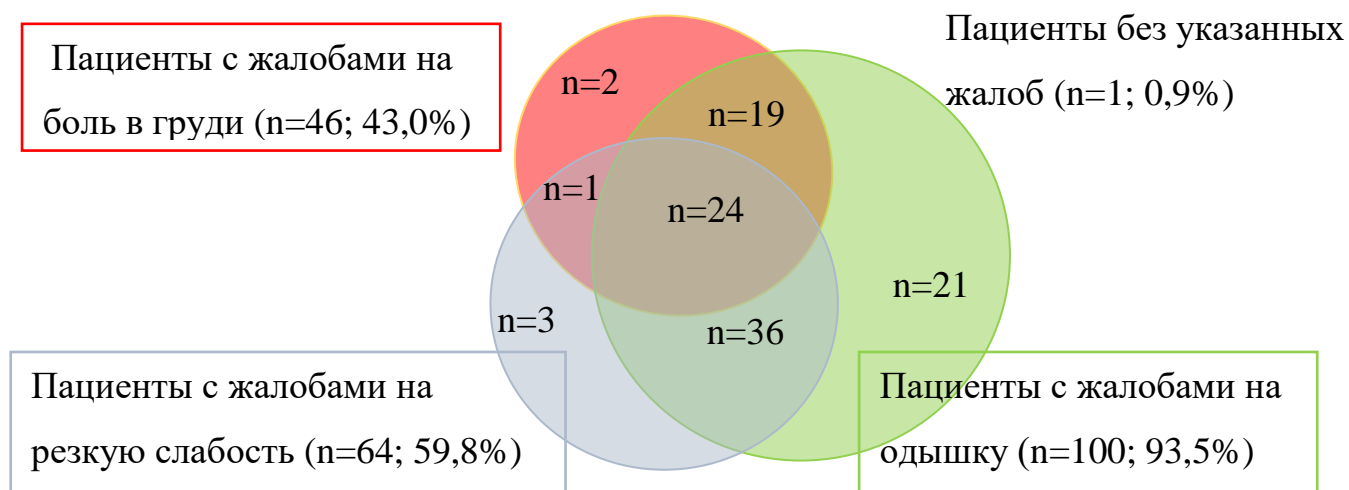


Рисунок 3.2. – Соотношение долей пациентов, предъявляющих жалобы на одышку, резкую слабость и боль в груди и их комбинации

Эти жалобы, даже в сочетании, являются *неспецифичными* для ТЭЛА и позволяют предполагать другие острые состояния, в т.ч. ОКС. Так, в 4-х из 24 случаев наличия всех трех жалоб диагнозом на момент госпитализации был «ОКС». Однако, нередко регистрировались и жалобы, увеличивающие вероятность ТЭЛА (Таблица 3.2):

- синкопе / пресинкопе (29,0%) – не типично для ОКС и декомпенсации ХСН;
- односторонние боль и/или отек нижних конечностей (25,2%) как признак вероятного ТГВ;
- кашель (21,5%) и кровохарканье (6,5%) – как признаки вовлеченности дыхательной системы.

Абдоминальная боль не была описана ни в одном из проанализированных случаев (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Жалобы, предъявляемые пациентами с ТЭЛА, в анализируемой когорте в целом и в зависимости от пола

| Параметры | Мужчины | Женщины | Всего | p |
|---|-----------|-----------|------------|------|
| n | 42 | 65 | 107 | - |
| Одышка, n ₁ (% от n) | 41 (97,6) | 59 (90,8) | 100 (93,5) | 0,16 |
| Резкая слабость, n ₂ (% от n) | 21 (50,0) | 43 (66,2) | 64 (59,8) | 0,1 |
| Боль в грудной клетке, n ₃ (% от n) | 17 (40,5) | 29 (44,6) | 46 (43,0) | 0,67 |
| Синкопе / пресинкопе, n ₄ (% от n) | 9 (21,4) | 22 (33,8) | 31 (29,0) | 0,17 |
| Односторонние боль и/или отек нижних конечностей, n ₅ (% от n) | 13 (31,0) | 14 (21,5) | 27 (25,2) | 0,39 |
| Кашель, n ₆ (% от n) | 6 (14,3) | 17 (26,2) | 23 (21,5) | 0,22 |
| Кровохарканье, n ₇ (% от n) | 3 (7,1) | 4 (6,2) | 7 (6,5) | 0,84 |
| Абдоминальная боль, n ₈ (% от n) | 0 | 0 | 0 | - |

Следует отметить, что частота наличия в анализируемой когорте ХСН не зависела от наличия / отсутствия жалобы на одышку (Рисунок 3.3), а атеросклеротических заболеваний и сахарного диабета – от наличия / отсутствия жалобы на боль в груди (Рисунок 3.4). Роль данных факторов в постановке ошибочного первичного диагноза будет рассмотрена в следующей главе.

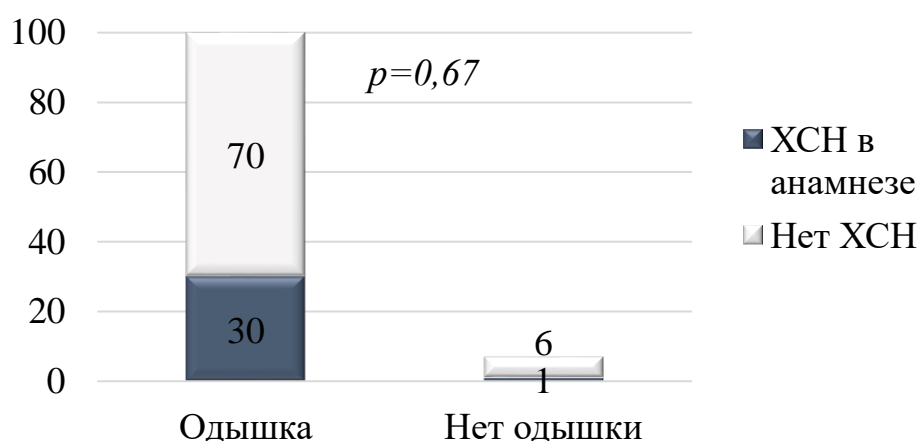


Рисунок 3.3. – Соотношение количества пациентов (n) с жалобой на одышку и без нее, в т.ч. страдающих ХСН

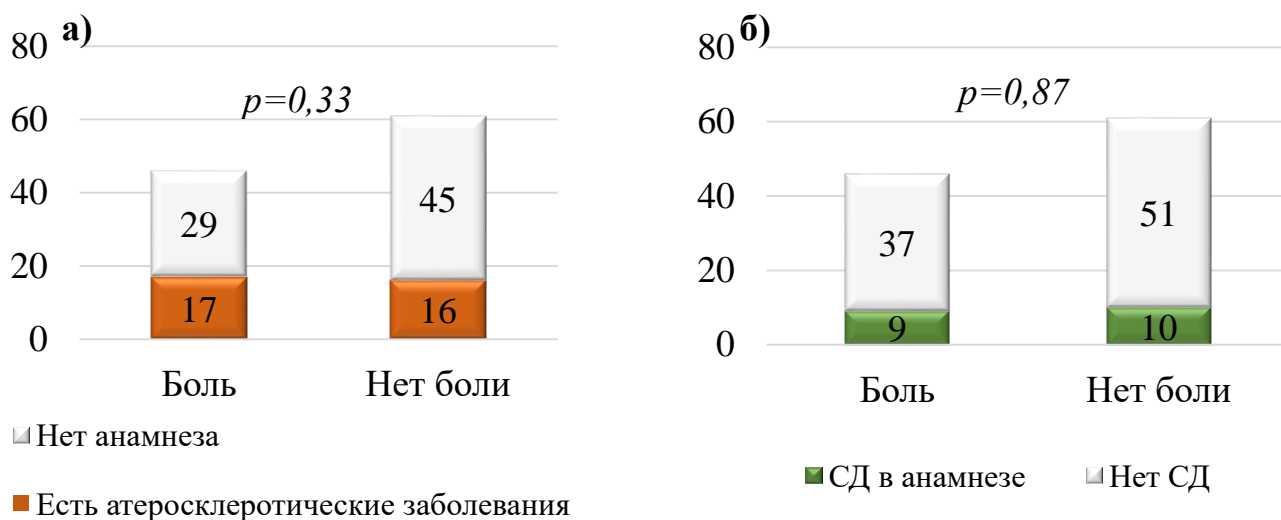


Рисунок 3.4. – Соотношение количества пациентов (n) с жалобой на боль в груди и без нее, в т.ч. страдающих заболеванием атеросклеротического характера (а) и сахарным диабетом (б)

Зарегистрированные в медицинских картах результаты объективного (физикального) исследования представлены в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Результаты объективного исследования в анализируемой когорте в целом и в зависимости от пола

| Параметры | Мужчины | Женщины | Всего | P |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| n | 42 | 65 | 107 | - |
| Рост, см, М±σ | 176,2±6,9 | 163,0±6,6 | 168,0±9,3 | <0,001 |
| Вес, кг, Ме (Q1; Q3) | 90 (80; 105) | 83 (76; 96) | 85 (79; 100) | 0,037 |
| ИМТ, кг/м ² , М±σ | 30,7±6,0 | 32,3±7,1 | 31,7±6,7 | 0,2 |
| САД, мм рт. ст., Ме (Q1; Q3) | 130 (102; 140) | 123 (130; 140) | 130 (107; 140) | 0,94 |
| ЧСС, уд./мин, Ме (Q1; Q3) | 96 (80; 110) | 100 (88; 118) | 99 (85; 110) | 0,68 |
| ЧДД, мин ⁻¹ , Ме (Q1; Q3) | 23 (20; 30) | 24 (20; 32) | 24 (20; 32) | 0,98 |
| SaO ₂ , %, Ме (Q1; Q3) | 92 (88; 96) | 92 (88; 95) | 92 (88; 95) | 0,77 |

Пациенты мужского пола значительно отличались по таким антропометрическим показателям, как средний рост и вес, но имели сопоставимый ИМТ. Распределение всей когорты пациентов с ТЭЛА по ИМТ представлено на Рисунке 3.5: ожирение или избыточная масса тела зарегистрированы в 84,2% случаев.

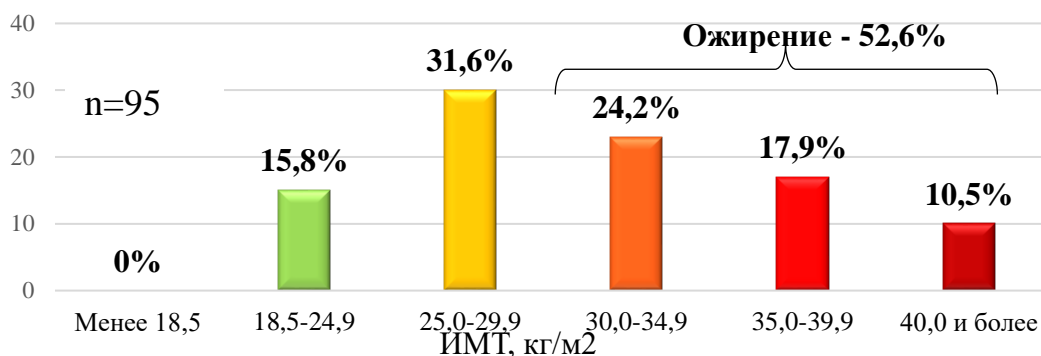


Рисунок 3.5. – Соотношение пациентов разных весовых категорий в анализируемой когорте

Частота встречаемости в анализируемой когорте некоторых объективных признаков, имеющих значение для дифференциальной диагностики причин одышки, представлена в Таблице 3.4.

Клинические проявления и основные объективные признаки не зависели от пола пациентов, однако у женщин реже отмечалась асимметрия нижних конечностей при сопоставимой распространенности варикозной болезни в анамнезе и частоте регистрации жалоб, связанных с ТГВ нижних конечностей.

В когорте в целом *признаки дыхательной недостаточности* (ЧДД >30 мин.⁻¹ и/или SaO₂ <90%) наблюдались *только в 39,3% случаев*, а проявления *нестабильной гемодинамики* (критерии - согласно КР ЕОК [30]) – *в 18,7% случаев*. Доля пациентов с анамнезом АГ в указанной группе существенно не отличалась от таковой среди пациентов со стабильной гемодинамикой (Рисунок 3.6). Значение данного фактора для пациентов, госпитализированных с иным первичным диагнозом, будет обсуждаться в следующей Главе.

Таблица 3.4 – Распространенность основных объективных признаков у пациентов с ТЭЛА в анализируемой когорте в целом и в зависимости от пола

| Параметры | Мужчины | Женщины | Всего | p |
|--|-----------|-----------|-----------|--------------|
| n | 42 | 65 | 107 | - |
| САД < 90 мм рт. ст., n ₁ (% от n) | 9 (21,4) | 10 (15,4) | 9 (8,4) | 0,59 |
| ЧСС >110 уд./мин, n ₂ (% от n) | 12 (28,6) | 19 (29,2) | 31 (29,0) | 0,89 |
| ЧДД > 30/мин, n ₃ (% от n) | 11 (26,2) | 18 (27,7) | 22 (20,6) | 1,0 |
| SaO ₂ <90%, n ₄ (% от n) | 10 (23,8) | 17 (26,2) | 29 (27,1) | 1,0 |
| Влажные хрипы в легких, n ₅ (% от n) | 5 (11,9) | 14 (21,5) | 19 (17,7) | 0,2 |
| Цианоз, n ₆ (% от n) | 27 (64,3) | 35 (53,8) | 62 (57,9) | 0,36 |
| Асимметрия нижних конечностей, n ₇ (% от n) | 34 (81,0) | 35 (53,8) | 69 (64,5) | 0,004 |
| Отеки нижних конечностей, n ₈ (% от n) | 11 (26,2) | 26 (40,0) | 37 (34,6) | 0,17 |

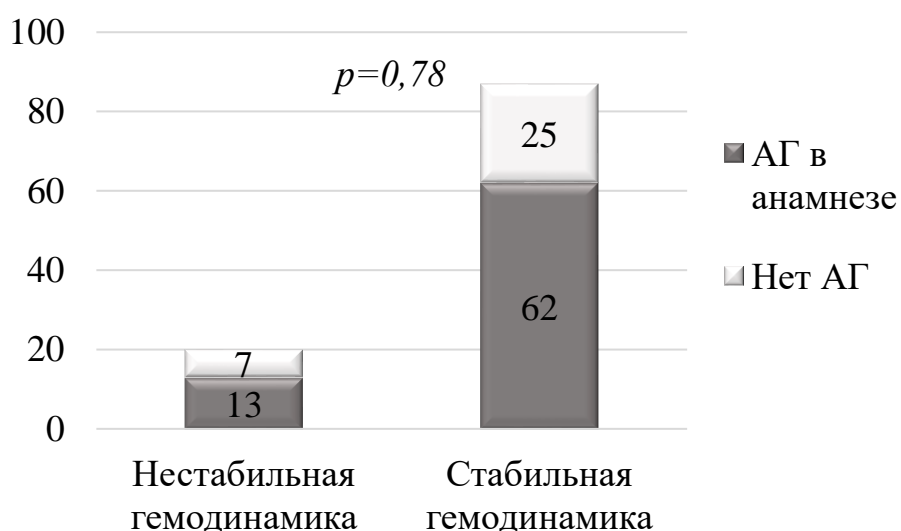


Рисунок 3.6. – Соотношение количества пациентов (n) пациентов с зарегистрированной нестабильностью гемодинамики и без таковой, в т.ч. с учетом наличия в анамнезе АГ

На следующем этапе была проведена ретроспективная оценка клинической вероятности ТЭЛА с применением шкал Wells и Geneva в общей когорте (Рисунок 3.7), а также среди мужчин и женщин (Рисунок 3.8).

Медиана результатов оценки шкалы Wells в общей когорте составила 3 (2;4) балла, по шкале Geneva – 10 (7;12) баллов. Последняя была значимо выше у пациентов мужского пола (10 (8;12) баллов против 8 (5;12) баллов, $p=0,024$), в то время как для шкалы Wells разница не достигла уровня статистической значимости (4 (2; 4) балла против 2 (2; 4) балла, $p=0,066$).

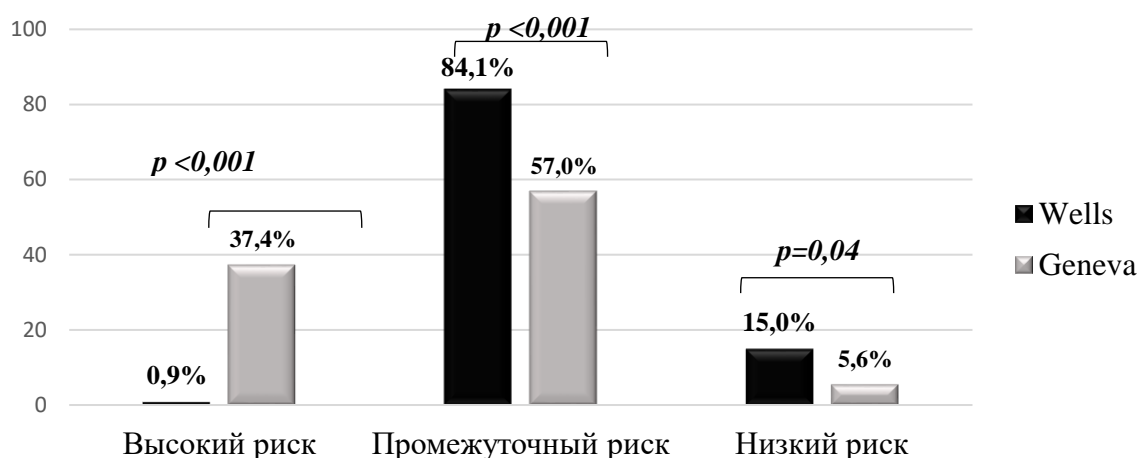


Рисунок 3.7. – Распределение пациентов по клинической вероятности ТЭЛА в зависимости от использованной шкалы

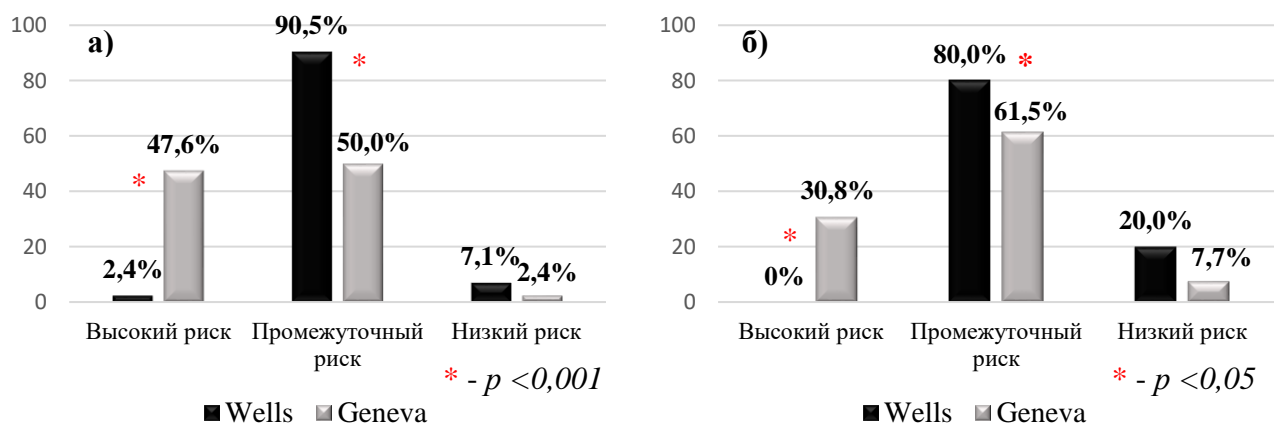


Рисунок 3.8. – Распределение пациентов мужского (а) и женского (б) пола по клинической вероятности ТЭЛА в зависимости от использованной шкалы

Выявленные различия, вероятно, обусловлены бóльшей частотой зарегистрированной асимметрии нижних конечностей у мужчин. Однако, доля пациентов соответствующей категории клинической вероятности среди мужчин не отличалась от таковой у женщин ($p \geq 0,1$) вне зависимости от использованной шкалы оценки.

Далее были оценены результаты и особенности проведенной инструментальной диагностики. Интегральные результаты ЭКГ представлены в Таблице 3.5, их примеры – на Рисунке 3.9.

Таблица 3.5 – Результаты электрокардиографии у пациентов с ТЭЛА в анализируемой когорте в целом и в зависимости от пола

| Параметры | Мужчины | Женщины | Всего | р |
|---|---------|---------|-------|------|
| n | 42 | 65 | 107 | - |
| Основной ритм: | | | | |
| синусовый, % от n | 88,1 | 81,5 | 84,1 | 0,43 |
| фибрилляция/трепетание предсердий ¹ , % от n | 9,5 | 16,9 | 14,0 | 0,39 |
| ритм кардиостимулятора, % от n | 2,4 | 0 | 0,9 | 0,39 |
| узловой, % от n | 0 | 0 | 0 | - |
| другой, % от n | 0 | 1,5 | 0,9 | 0,39 |
| Блокада правой ножки пучка Гиса ¹ (Рисунок 3.9а), % от n | 14,3 | 13,9 | 14,0 | 0,83 |
| Блокада левой ножки пучка Гиса ¹ , % от n | 2,4 | 13,9 | 9,4 | 0,09 |
| Синдром S ₁ Q ₃ (Рисунок 3.9б), % от n | 28,6 | 20,0 | 23,4 | 0,19 |
| Смещение сегмента ST: | | | | |
| элевация, % от n | 11,9 | 7,7 | 9,3 | 0,12 |
| депрессия, % от n | 2,4 | 12,3 | 8,4 | 0,37 |
| Инверсия зубца Т в отведениях V ₁₋₄ (Рисунок 3.9в), % от n | 54,8 | 47,7 | 50,5 | 0,61 |
| Синусовая тахикардия, % от n | 33,3 | 35,4 | 34,6 | 1,0 |

Примечание: ¹ – без уточнения давности

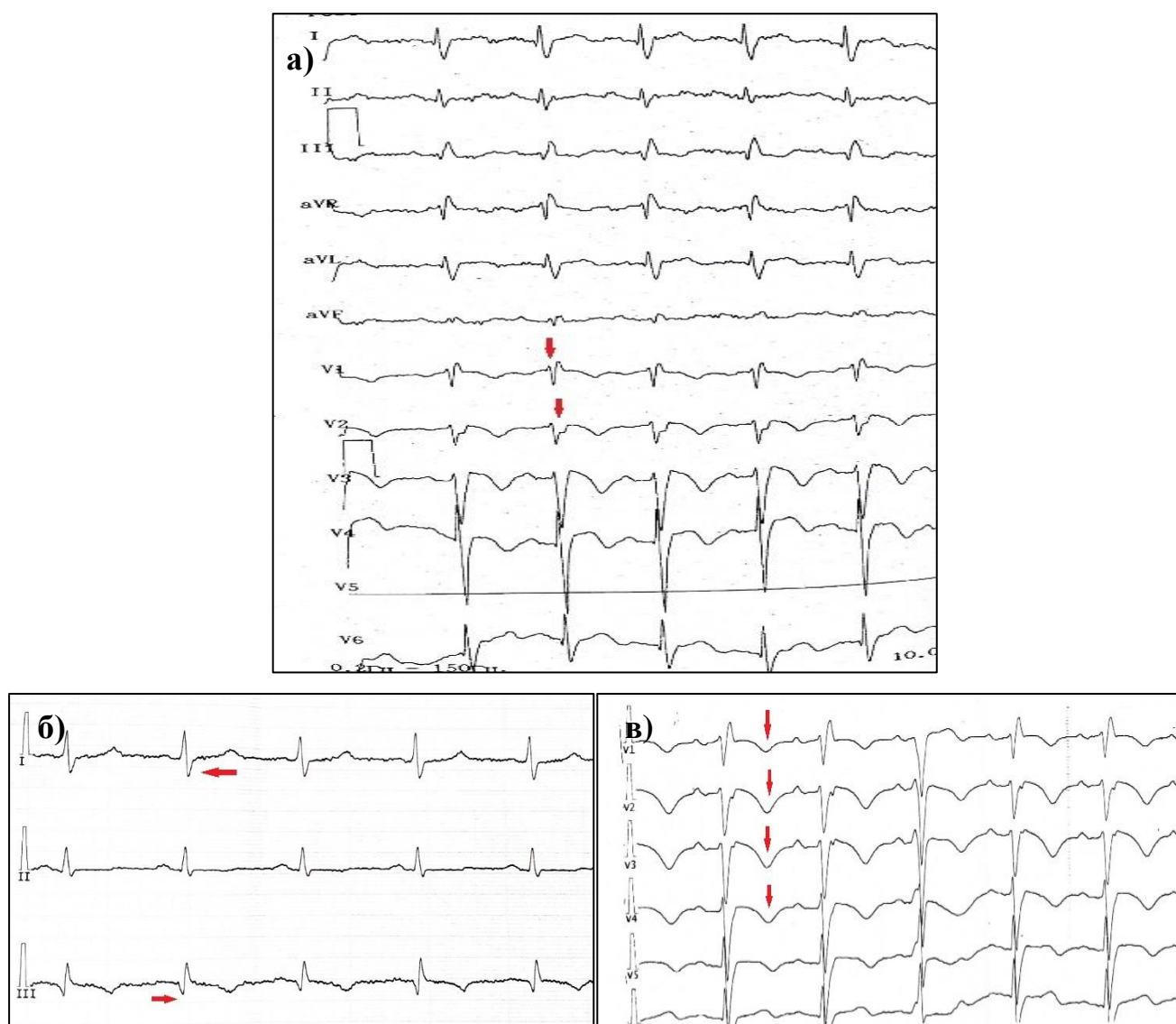


Рисунок 3.9. – Иллюстративный материал из банка зарегистрированных ЭКГ анализируемой когорты пациентов с ТЭЛА: пример блокады правой ножки пучка Гиса (а), синдрома S_1Q_3 (б) и инверсии зубца Т в отведениях V_{1-4} (в)

В целом, по ЭКГ можно было диагностировать *перегрузку правых отделов* у 63 пациентов (58,9% от всей когорты), из них ХОБЛ как возможную иную причину этой перегрузки имели 2 пациента (3,2% лиц с перегрузкой правых отделов). Из 17 пациентов с зарегистрированным смещением сегмента ST двое (11,8% этой группы) были госпитализированы с *отличным от ТЭЛА* диагнозом, в т.ч. в 1 случае – с подозрением на ОКС. Из 54 пациентов с отрицательными зубцами Т в отведениях V_{1-4} с иным диагнозом госпитализированы 14 человек (25,9% этой группы), в т.ч. 6 – с ОКС. В 10,3% случаев регистрации ЭКГ у

пациентов отсутствовали какие-либо отклонения, включая синусовую тахикардию. Влияние ЭКГ-картины на качество диагностики ТЭЛА будет рассмотрено в Главе 4.

Интегральные результаты ЭхоКГ представлены в Таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Результаты эхокардиографии у пациентов с ТЭЛА в анализируемой когорте в целом и в зависимости от пола

| Параметры | Мужчины | Женщины | Всего | р |
|--|-------------|-------------|-------------|--------------|
| п | 42 | 63 | 105 | - |
| Фракция выброса левого желудочка, Ме (Q1; Q3) | 63 (60; 65) | 64 (62; 68) | 64 (61; 67) | 0,24 |
| Фракция выброса левого желудочка <40%, n ₁ (% от n) | 5 (11,9) | 7 (11,1) | 12 (11,2) | 1,0 |
| Размер правого предсердия, мм, Ме (Q1; Q3) | 45 (41; 52) | 42 (39; 47) | 43 (40; 50) | 0,03 |
| Размер ПЖ, мм, Ме (Q1; Q3) | 32 (28; 36) | 29 (26; 32) | 30 (26; 34) | 0,02 |
| Дилатация ПЖ, n ₂ (% от n) | 35 (83,3) | 43 (66,2) | 78 (74,3) | 0,05 |
| TAPSE, мм, Ме (Q1; Q3) | 14 (13; 17) | 17 (15; 21) | 17 (14; 20) | 0,048 |
| Систолическое давление в ЛА, мм рт. ст., Ме (Q1; Q3) | 63 (53; 76) | 60 (55; 73) | 61 (55; 75) | 0,62 |
| Легочная гипертензия, n ₃ (% от n) | 37 (88,1) | 52 (82,5) | 89 (84,8) | 0,62 |
| Тромб в правых отделах сердца, n ₄ (% от n) | 3 (7,1) | 3 (4,6) | 6 (5,7) | 0,58 |

По результатам ЭхоКГ признаки, указывающие на *дисфункцию ПЖ*, обнаружены в 40,0% случаев ее проведения: в 10,5% случаев систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца – TAPSE – менее 1,6 мм, еще в 29,5% случаев отношение диаметров правого и левого желудочков ≥ 1 . Также

необходимо отметить, что в 25,7% случаев *не было выявлено увеличения размеров ПЖ*, в 15,2% - *признаков легочной гипертензии*.

Половые различия заключались в *бóльших абсолютных размерах правых отделов сердца у мужчин* в сочетании с *меньшей медианой TAPSE* в случае ее определения.

Результаты визуализирующих процессы тромбоза и тромбоэмболии методов исследования представлены в Таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Результаты тромб-визуализирующих методов исследования в анализируемой когорте в целом и в зависимости от пола

| Параметры | Мужчины | Женщины | Всего | р |
|---|----------------|----------------|----------------|------|
| УЗДС вен нижних конечностей | | | | |
| n ₁ | 38 | 61 | 99 | - |
| ТГВ нижних конечностей, % от n ₁ | 78,9 | 88,5 | 84,9 | 0,52 |
| КТ с контрастированием ЛА | | | | |
| n ₂ | 42 | 58 | 100 | - |
| Объем поражения легочного русла, %, Me (Q1; Q3) | 75 (57; 89) | 70 (50; 85) | 60 (18; 75) | 0,39 |
| ≥50% русла, % от n ₂ | 76,2 | 56,7 | 71,0 | 0,07 |
| 30-49% русла, % от n ₂ | 4,8 | 18,3 | 7,0 | 0,07 |
| <30% русла, % от n ₂ | 19,0 | 16,7 | 19,0 | 1,0 |
| Не выявлено дефектов, % от n ₂ | 0 | 5,2 | 3,0 | 0,13 |

В 15,1% случаев проведения УЗДС вен нижних конечностей *не был найден источник* тромбоэмболов, дальнейший диагностический поиск не осуществлялся.

В 1 из 3 случаев отсутствия дефектов контрастирования (который может объясняться проведенной на догоспитальном этапе ТЛТ) диагноз ТЭЛА был установлен по совокупности клинических проявлений и результатов

дополнительных методов обследования. Еще в 2-х случаях ТЭЛА была подтверждена при проведении аутопсии.

На следующем этапе был проведен корреляционный анализ для определения ассоциаций между объективными критериями поражения легочного русла и острой легочной гипертензией с одной стороны и ФР ВТЭ жалобами, клиническими проявлениями – с другой (Таблицы 3.8 и 3.9).

Таблица 3.8 – Результаты анализа корреляции Спирмена между объемом поражения и демографическими характеристиками, данными анамнеза

| Параметры | n | Коэффициент корреляции r | p |
|------------------------------|----|--------------------------|--------------|
| Возраст | 94 | 0,07 | 0,51 |
| Женский пол | 94 | -0,14 | 0,19 |
| Предшествующая иммобилизация | 94 | -0,09 | 0,42 |
| Недавняя операция | 94 | -0,02 | 0,045 |
| ЗНО | 94 | 0,02 | 0,87 |
| ХСН | 94 | -0,13 | 0,21 |
| Первичный диагноз ТЭЛА | 92 | 0,05 | 0,66 |

Единственный из демографических и анамнестических параметров и ФР ВТЭ, показавший значимую обратную взаимосвязь с объемом поражения русла легочной артерии, – *недавнее оперативное вмешательство* – продемонстрировал корреляцию слабой силы.

Прямая зависимость от объема поражения слабой силы установлена для результатов *оценки риска по шкале PESI*, обратная – для такого клинического проявления как *кровохарканье*. Прямая корреляция с объемом пораженного легочного русла умеренной силы характерна для таких клинических и инструментальных проявлений *перегрузки органов дыхания*, как ЧДД, наличие объективных признаков ДН, дилатации ПЖ и легочной гипертензии по данным

Таблица 3.9 – Результаты анализа корреляции Спирмена между объемом поражения легочного русла и клиническими проявлениями и данными обследования пациентов

| Параметры | n | Коэффициент корреляции, r | p |
|---|----|---------------------------|------------------|
| Одышка | 94 | 0,1 | 0,33 |
| Кровохарканье | 94 | -0,22 | 0,04 |
| Сипкопэ / пресинкопэ | 94 | 0,12 | 0,25 |
| Систолическое АД | 93 | 0,004 | 0,97 |
| Нестабильность гемодинамики | 94 | 0,15 | 0,16 |
| ЧСС | 93 | -0,1 | 0,36 |
| ЧДД | 93 | 0,34 | <0,001 |
| SaO ₂ | 69 | -0.23 | 0,054 |
| Признаки ДН | 94 | 0,3 | 0,003 |
| Цианоз | 94 | 0,19 | 0,07 |
| Результат оценки шкалы Wells ¹ | 93 | -0,08 | 0,44 |
| Результат оценки шкалы Geneva ¹ | 93 | 0,08 | 0,46 |
| Результат оценки шкалы PESI ¹ | 94 | 0,23 | 0,03 |
| Наличие синдрома S ₁ Q ₃ | 75 | 0,08 | 0,51 |
| Отрицательный зубец Т в отведениях V ₁₋₄ | 94 | 0,43 | <0,001 |
| Повышение тропонина | 72 | 0,28 | 0,02 |
| Размер ПЖ | 94 | 0,2 | 0,06 |
| Дилатация ПЖ | 94 | 0,28 | 0,007 |
| TAPSE | 23 | -0,41 | 0,054 |
| Легочная гипертензия | 94 | 0,26 | 0,01 |
| Систолический градиент давления на ТК | 88 | 0,27 | 0,01 |

Примечание: ¹ – рассчитаны ретроспективно

ЭхоКГ, значением систолического градиента давления на трикуспидальном клапане (ТК), отрицательные зубцами Т в правых грудных отведениях.

Кроме того, положительную корреляцию умеренной силы продемонстрировал повышенный уровень тропонинов (Рисунок 3.10), а на границе статистической значимости оказались прямая корреляция для *цианоза* и *размеров ПЖ* и обратная – для SaO_2 и TAPSE.

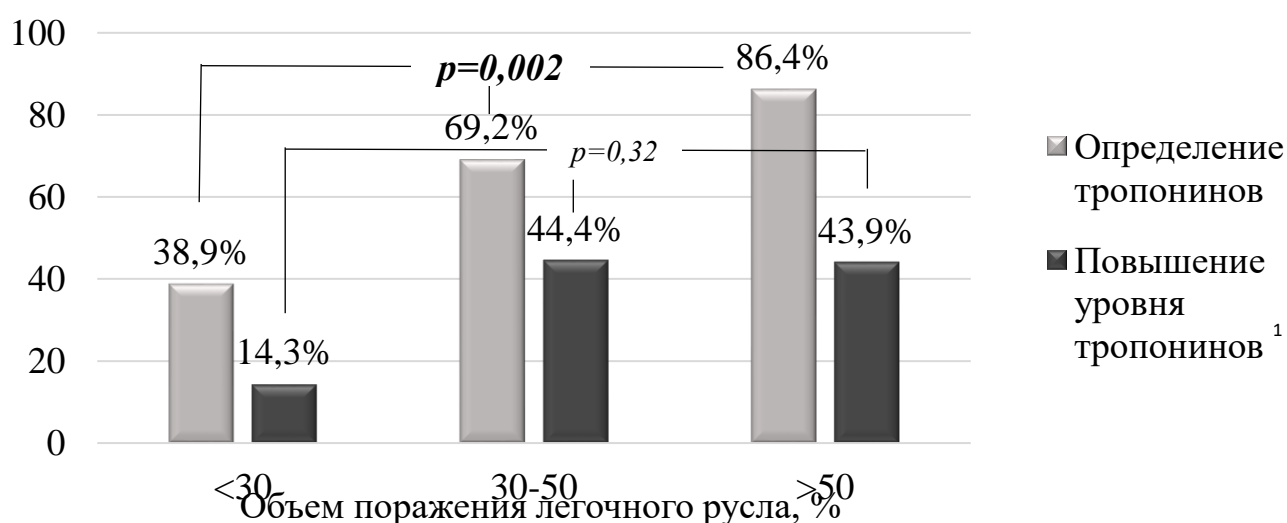


Рисунок 3.10. – Доля (%) выполненных анализов и повышения тропонинов в анализируемой когорте пациентов с ТЭЛА в зависимости от объема поражения легочного русла

Примечание: ¹ – % от числа определений

Результаты анализируемых лабораторных параметров приведены в Таблице 3.10. Снижение уровня гемоглобина выявлено у 29,0% пациентов, тромбоцитопения – у 4,7%, снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² – у 43,0% (Рисунок 3.11). У мужчин регистрировались более высокие средние значения гемоглобина и креатинина при сопоставимых значениях СКФ.

Далее автором *независимо от наличия или отсутствия подобной оценки лечащим врачом* была выполнена оценка риска госпитальной и 30-дневной смерти при ТЭЛА с применением *индекса PESI* (n=107). Совокупность пациентов высокого и очень высокого риска составила 46,7% (Рисунок 3.12а). Имеющиеся в

наличии результаты обследования (в т.ч. уровень тропонинов, сведения о функции ПЖ) позволили провести ИОТРС у 103 пациентов (Рисунок 3.12б).

Таблица 3.10 – Результаты лабораторных методов исследования в анализируемой когорте в целом и в зависимости от пола

| Параметры | Мужчины | Женщины | Всего | P |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| n | 42 | 65 | 107 | - |
| Гемоглобин, г/л, M±σ | 143,4±23,2 | 126,4±17,4 | 133,0±21,5 | <0,001 |
| Тромбоциты, *10 ⁹ /л, Me (Q1; Q3) | 198 (152; 271) | 217 (161; 284) | 214 (157; 284) | 0,73 |
| Глюкоза, ммоль/л, Me (Q1; Q3) | 6,6 (5,7; 8,0) | 6,8 (6,1; 8,5) | 6,7 (5,9; 8,2) | 0,28 |
| Креатинин, мкмоль/л, Me (Q1; Q3) | 104 (94; 124) | 88 (75; 104) | 95 (81; 116) | 0,002 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² , M±σ ¹ | 67,3±17,7 | 60,9±24,3 | 63,1±22,1 | 0,24 |
| Повышение уровня тропонинов, n ₁ (% от n) | 16 (38,1) | 20 (30,8) | 36 (33,7) | 0,92 |

Примечание: ¹ – рассчитаны ретроспективно

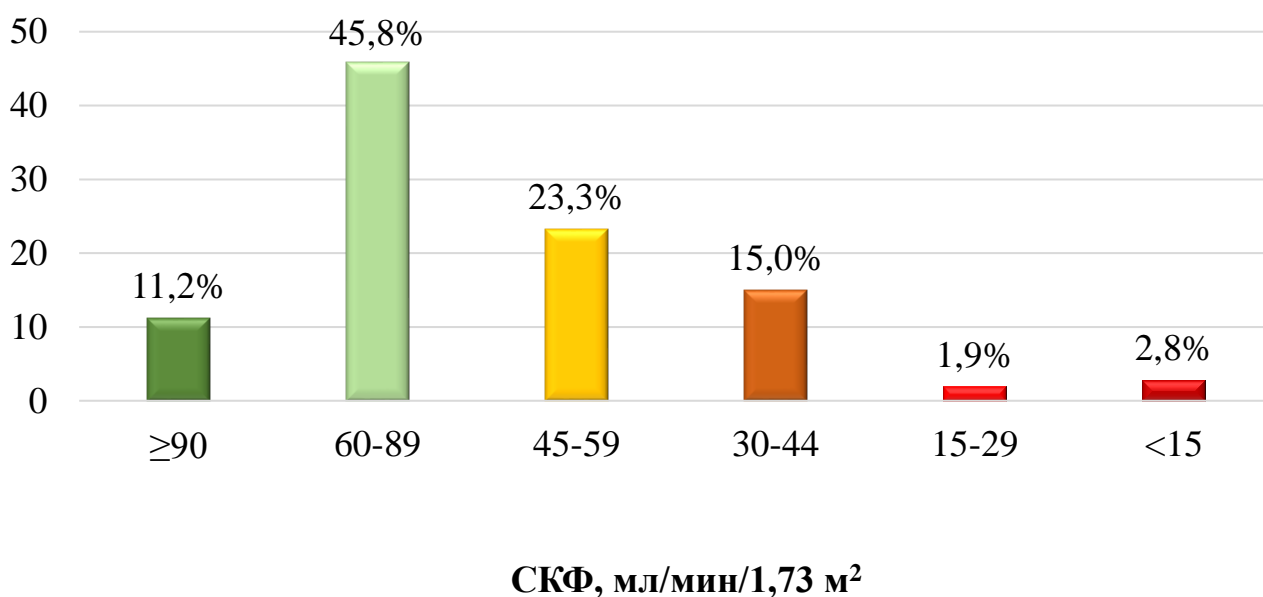


Рисунок 3.11. – Структура когорты пациентов с ТЭЛА по диапазонам СКФ

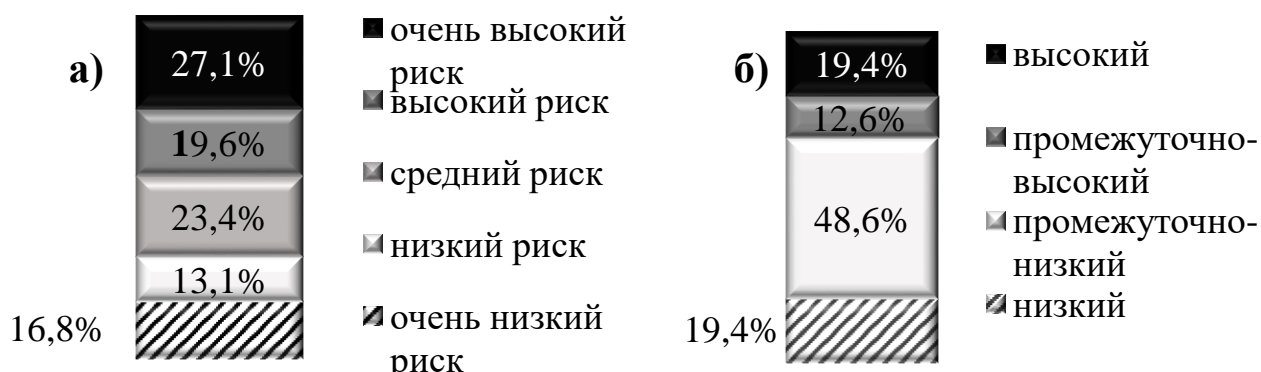


Рисунок 3.12. – Структура анализируемой когорты по расчетному риску 30-дневной смерти с использованием шкалы PESI (а) и ИОТРС (б)

В результате ИОТРС произошло сокращение совокупной доли пациентов высокого и очень высокого риска до 32,0% и расширение доли умеренного риска (с 23,4% до 62,6%) за счет «перехода» ряда пациентов (34,6%) в более низкий класс риска при одновременном «переходе» еще 14,0% пациентов в более высокий класс риска. Характеристика пациентов разных категорий риска представлена в Таблице 3.11. Установлено, что лица низкого риска по ИОТРС более молодого возраста ($p < 0,001$), имеют более высокую SaO_2 ($p=0,04$) и меньший объем поражения легочной ткани ($p=0,02$). Более низкие уровни САД у лиц высокого риска и меньшая доля пациентов с вовлеченностью ПЖ закономерны, т.к. это динамика отражает критерии формирования групп по ИОТРС (Таблица 1.4.2 в Главе 1). По остальным анализируемым параметрам значимых различий между группами не получено.

Таким образом, проведенный анализ результатов опроса и обследования (физикального, инструментального, лабораторного) позволил установить, что по демографическим показателям анализируемая когорта в целом типична для ТЭЛА [33,52,53,78,109,119,125,132,153]. Так, доля женщин среди пациентов с ТЭЛА в нашей когорте (60,7%) сопоставима с результатами общей когорте регистра СИРЕНА (2020) [24] – 50,7%, $p > 0,05$ – и ряда предшествующих исследований [33,52,125,132,153] – 49,0% - 56,4%, $p > 0,05$. Однако, в некоторых из них [53,78,109,119] доля женщин была равной (50,3% в регистре RIETE (2008)

Таблица 3.11 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с ТЭЛА в зависимости от категории риска согласно ИОТРС

| Параметры | Риск ранней смерти | | | | Всего | p |
|--|--------------------|----------------------|---------------------|------------------|------------------|------------------|
| | Высокий | Промежуточно-высокий | Промежуточно-низкий | Низкий | | |
| n | 20 | 13 | 50 | 20 | 103 | |
| Возраст, лет, Me (Q1; Q3) | 60 (47; 72) | 66 (58; 71) | 66 (58; 79) | 48 (35; 61) | 63 (52; 74) | <0,001 |
| Женщины, n (%) | 15 (75,0) | 5 (38,5) | 32 (64,0) | 11 (55,0) | 63 (61,2) | 0,57 |
| ВТЭ в анамнезе, n (%) | 4 (20,0) | 2 (23,1) | 8 (16,0) | 6 (30,0) | 21 (20,4) | 1,0 |
| ССЗ в анамнезе, n (%) | 14 (70,0) | 12 (92,3) | 46 (92,0) | 10 (50,0) | 82 (79,6) | 1,0 |
| ЗНО в анамнезе, n (%) | 2 (10,0) | 2 (15,4) | 14 (28,0) | 0 (0,0) | 18 (17,5) | 0,72 |
| САД, мм рт. ст., Me (Q1;Q3) | 103 (83;110) | 110 (100;140) | 130 (120;150) | 133 (120;140) | 130 (106;140) | <0,001 |
| SaO ₂ , %, Me (Q1; Q3) | 88 (80; 95) | 91 (84; 95) | 90 (88; 95) | 94 (92; 97) | 92 (88; 95) | 0,04 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² , M±σ | 53,3 ±23,5 | 70,4 ±17,8 | 63,2 ±23,0 | 70,0 ±18,8 | 63,5 ±22,3 | 0,07 |
| Дилатация ПЖ, n (%) | 15 (75,0) | 13 (100,0) | 37 (74,0) | 9 (45,0) | 74 (71,9) | 0,003 |
| СДЛА, мм рт. ст., Me (Q1; Q3) | 63 (57; 72) | 75 (56; 87) | 60 (51; 71) | 58 (41; 75) | 60 (52; 75) | 0,37 |
| Объем поражения, %, Me (Q1; Q3) | 85 (70; 88) | 90 (68; 0) | 70 (55; 85) | 50 (25; 75) | 72 (50; 88) | 0,02 |

[53], $p < 0,05$) или даже несколько меньше, чем мужчин (47,8% в регистре PREFER (2018) [119], $p < 0,01$). Средний возраст пациентов нашей когорты (62 года) также сопоставим ($p > 0,05$) с показателями, полученными в общей когорте регистра СИРЕНА (2020) – 63 года [24], и данным предшествовавших исследований, в которых он варьировал от 56 лет в регистре EMPEROR (2011) [52] до 68 лет в когорте исследования STAC (2015) [78] ($p > 0,05$).

Большинство пациентов (60,8%) имеет ФВР (один и более), либо два и более ФУР и ФНР. В целом, можно говорить о *тяжелом бремени коморбидности* (86,9% пациентов имели значимые хронические коморбидные состояния). Доля пациентов с ССЗ в нашей когорте в 4,8 раза ($p < 0,001$) выше, чем в регистре PREFER (16,8%, 2018 г.) [119]. Зарегистрирован существенный рост распространенности АГ у пациентов с ТЭЛА: 70,1% в нашей когорте и 65,7% ($p > 0,05$) - в общей когорте регистра СИРЕНА (2020) [24] против 25-58% ($p < 0,001$) в предшествующих исследованиях [52,119,125,132]. Аналогичная ситуация с сахарным диабетом (17,8% в нашей когорте, 15,2% ($p > 0,05$) в общей когорте регистра СИРЕНА (2020) [24] против 6-11,2% ($p < 0,01$) в предшествующих исследованиях [109,119,125]) и ожирением (46,7% в нашей когорте против 14-27,2% ($p < 0,001$) в предшествующих исследованиях [52,53,109,125,132]).

Наоборот, продемонстрирована тенденция к уменьшению доли *традиционных, обратимых* ФР ВТЭ, таких как *предшествующие хирургические операции* (12,2% в нашей когорте против 29,2% ($p < 0,001$) в Worcester VTE (2008) [153] и 35,5% ($p < 0,001$) у С. Huerta et al. (2007) [125]), *иммобилизация* (4,7% против 11,6-48,3%, $p < 0,01$ [24,52,109,153]), *травмы* (0,9% против 6,4-14%, $p < 0,01$ [52,78,109,119,153]).

Важно подчеркнуть, что у 5,6% пациентов с верифицированной ТЭЛА не было выявлено ни одного ФР ВТЭ. Это можно расценивать либо как влияние факторов, еще не вошедших в перечень ФР ТЭЛА (возможно, менее распространенных, но не менее значимых), либо как невыявление ФР ВТЭ в процессе оказания медицинской помощи (например, недиагностированные ЗНО, ТГВ нижних конечностей).

В литературе также прослеживается тенденция к снижению числа так называемых «спровоцированных» ТЭЛА: с 50,6% в когорте STAC (годы включения пациентов – 1993-1997) [78] до 27,5% в регистре PREFER (годы включения пациентов – 2013-2014) [119]. Данный факт находит отражение в актуальной версии КР ЕОК 2019 [30], где эксперты не рекомендуют применять

термины «спровоцированный» и «неспровоцированный» эпизод как потенциально приводящие к ошибкам в определении продолжительности АКТ и продленной профилактики рецидивов ВТЭ.

Клиническая картина ТЭЛА в современной практике в целом сопоставима с исследованиями предшествующих лет [33,52,64,81,109,119,131]. Однако, по совокупной тяжести клинических проявлений когорты РСЦ г. Рязани оказалась тяжелее общей когорты регистра СИРЕНА (2020) [24] и некоторых более ранних исследований [33,52,109,119]. Так, у пациентов нашей когорты на 44% чаще чем в общей когорте СИРЕНА (2020) [24] регистрировались жалобы на боль в груди ($p=0,007$), на 92% – цианоз ($p<0,001$), на 81% – асимметрия нижних конечностей ($p<0,001$), была выше ЧДД – 29,1 мин⁻¹ против 21,2 мин⁻¹ ($p<0,001$) и ниже SaO₂ – 90,7% против 92,3% ($p<0,05$). Также чаще наблюдались синкопальные состояния (29% против 5,5-11,3%, $p<0,001$ [33,52,109,119]), артериальная гипотония (8,4% против 6,1% ($p<0,001$) в регистре SWIVTER (2012) [109]), тахикардия и тахипноэ (29% и 20,6% против 16,7% и 16,2% соответственно (для обоих сравнений $p<0,01$) в регистре PREFER (2018) [119]).

В условиях, когда ТЭЛА является абсолютным показанием к госпитализации, данную тенденцию можно рассматривать как возможный косвенный маркер недостаточного выявления более легких форм.

Также интересно, что в медицинских картах включенных в регистр пациентов не было зарегистрировано ни одного случая абдоминальных симптомов ТЭЛА, что противоречит данным литературы о том, что боль в верхней части живота является частью клинической картины ТЭЛА, в т.ч. может быть ее единственным проявлением [75,76,85]. Данный факт может рассматриваться как косвенный признак недостаточного анализа и/или выявляемости врачами абдоминального синдрома у пациентов с ТЭЛА.

Обсуждая особенности клинической картины ТЭЛА нельзя забывать также о таком существенном ограничении любого регистрового исследования как включение в него пациентов *по обращаемости*, что накладывает ограничения на интерпретацию имеющихся клинических данных, т.к. в случае ТЭЛА около трети

пациентов умирает внезапно (такие пациенты, скорее всего, не попадают в регистр, если не проведена аутопсия), а частота проведения аутопсий продолжает оставаться невысокой [18]. Нельзя исключать возможность различий в клинических проявлениях и их тяжести у анализируемой в регистре когорты и когорты умерших до оказания медицинской помощи пациентам с ТЭЛА.

Также в проведенный регистр не было включено ни одного случая бессимптомной ТЭЛА, поскольку именно наличие симптомов обуславливало обращение за медицинской помощью и попадание в анализируемую когорту. Данные литературы свидетельствуют о росте выявляемости (нередко случайной) бес- и малосимптомных форм ТЭЛА в связи с широким внедрением в практику современным методов лучевой диагностики [126,133,134].

Еще одним ограничением в формировании изучаемой когорты пациентов с ТЭЛА могло быть невыполнение контрастных методов обследования у пациентов с низкой фильтрационной функцией почек. Да, в случае жизнеугрожающего состояния – ТЭЛА – степень снижения фильтрационной функции почек является лишь *относительным противопоказанием* к выполнению КТ-ангиопульмонографии. Однако нельзя исключить ситуации, когда при сочетании малой выраженности клинических проявлений и низкого уровня СКФ КТ-ангиопульмонография не выполнялась и, как следствие, клинический случай ТЭЛА не был верифицирован и не попал в анализ.

Переходя к обсуждению диагностических трудностей в этой категории пациентов, следует обратить внимание, что *традиционные провоцирующие* ВТЭ факторы отсутствовали у 67,3% пациентов, клинические признаки ДН – у 60%, проявления нестабильности гемодинамики – у 81,3%, признаки перегрузки правых камер сердца по ЭКГ – у 41,1% (в т.ч. абсолютно «нормальная» ЭКГ была зарегистрирована у 10,3%), ЭхоКГ-признаки дисфункции ПЖ – у 60%, дилатация ПЖ – у 25,7%, легочная гипертензия – у 15,2%. Сопоставимые результаты получены как в общей когорте регистра СИРЕНА (2020) [24], так и в более ранних исследованиях [64,81,128]. Причем перечисленные объективные показатели клинической тяжести ТЭЛА продемонстрировали корреляцию с

объемом поражения легочного русла лишь умеренной и, в ряде случаев, слабой, силы.

Кроме того, почти у каждого седьмого пациента не найден источник тромбоза в венах нижних конечностей. В эпоху постковидной ТЭЛА данная проблема стала еще более актуальной, поскольку литературные данные [51,108,120] свидетельствуют о существенном росте доли пациентов с выявленным источником, что, вероятно, связано с иммунными механизмами развития тромбоза *in situ* в этой ситуации.

Клинические проявления и основные объективные признаки не зависели от пола пациентов. При этом, у женщин на 50,7% реже отмечалась асимметрия нижних конечностей ($p=0,004$) при сопоставимой частоте жалоб, связанных с ТГВ нижних конечностей ($p=0,39$), и обнаружения тромбоза при УЗДС вен нижних конечностей ($p=0,52$). Возможно, этот факт объясняется в 2,1 раза большей частотой предшествующих ТГВ нижних конечностей в анамнезе у мужчин ($p=0,06$), что в сочетании с более низкой комплаентностью последних, приводит к более частому развитию у них посттромботической болезни нижних конечностей. Кроме того, у мужчин медиана размеров правых камер сердца значительно превышала данные показатели у пациентов женского пола, а медиана показателя TAPSE была ниже, что закономерно, учитывая установленную корреляцию данных параметров с объемом поражения, который занимал $\geq 50\%$ русла ЛА у мужчин на 34,4% чаще ($p=0,07$).

Необходимо отметить, что рекомендованные ЕОК к обязательному применению для оценки клинической вероятности ТЭЛА невысокого риска (без признаков нестабильности гемодинамики) шкалы Geneva и Wells [22,30] в рутинной клинической практике оказываются недостаточными. Так, по шкале Geneva *высокая* вероятность ТЭЛА была зарегистрирована лишь у 37,4% пациентов с верифицированным в дальнейшем диагнозом, а по шкале Wells – в 0,9% случаев. По результатам выполненного А.И. Кириенко с соавт. (2015) [12] исследования, лишь в 51,2% случаев оценки клинической вероятности ТЭЛА как *высокой* по шкале Geneva в дальнейшем был верифицирован диагноз. В

последующем А.І. Franco-Moreno et al. (2022), анализируя когорту пациентов с COVID-19-ассоциированной ТЭЛА, установили, что шкалы оценки клинической вероятности не применимы у данной категории пациентов [145].

Таким образом, установлено, что по демографическим характеристикам изучаемая когорта пациентов с ТЭЛА сопоставима с параллельно (регистр СИРЕНА) и ранее проводимыми исследованиями. Медиана возраста составила 63 (52-74) года, распределение по полу – 60,7% женщин и 39,3% мужчин. При этом, зарегистрирован рост относительно предшествующих исследований коморбидного бремени (86,9% когорты), т.ч. АГ (70,1% когорты), сахарного диабета (17,8%), ожирения (46,7%) и тенденция к снижению доли так называемых «спровоцированных» случаев ТЭЛА (32,7% когорты).

В 5,6% случаев не было выявлено ни одного из известных ФР ВТЭ, что может свидетельствовать либо о недостатках диагностики, либо о наличии не учитываемых в настоящее время ФР ВТЭ.

Изучаемая когорта пациентов в целом была клинически тяжелее, чем общая когорта регистра СИРЕНА и когорты некоторых предшествующих исследований, что может свидетельствовать о недостаточной выявляемости более легких (но, тем не менее, требующих лечебных и профилактических мероприятий) форм ТЭЛА.

В то же время, даже в нашей, более клинически тяжелой, когорте пациентов отмечалась относительно невысокая частота «традиционных» признаков / критериев ТЭЛА: признаки ДН - 39,3%, нестабильной гемодинамики – 18,7%, перегрузки правых отделов сердца по ЭКГ – 58,9%, дисфункции ПЖ по ЭхоКГ – 40,0%, легочной гипертензии – 84,8%. Наконец, сочетание отсутствия явных провоцирующих факторов ТЭЛА в 67,3% случаев и отсутствия асимметрии нижних конечностей в 35,5% случаев и признаков ТГВ нижних конечностей по УЗДС в 15,1% может также создавать диагностические сложности для практического врача.

Помимо невысокой частоты «традиционных» клинических проявлений установлен также факт их весьма умеренной (коэффициент r от 0,02 до 0,43) корреляции с объемом поражения легочного русла.

В совокупности выявленные закономерности свидетельствуют о необходимости высокой настороженности в отношении ТЭЛА даже при отсутствии «традиционных» провоцирующих факторов и клинических проявлений и отрицательных результатах оценки по шкалам клинической вероятности ТЭЛА.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В СОПОСТАВЛЕНИИ С АКТУАЛЬНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ РЕКОМЕНДАЦИЯМИ

Включение в Регистр пациентов осуществлялось в период действия предыдущей версии КР ЕОК по диагностике и лечению острой легочной эмболии 2014 [22], в связи с этим при анализе полученных данных учитывался контекст и предыдущих [22], и актуальных КР [30], а принципиальные различия потребовали обсуждения.

Из 107 пациентов в 3 случаях (2,8%) индексная ТЭЛА развилась *во время стационарного лечения* по поводу ТГВ нижних конечностей (n=2) и декомпенсации ХСН (n=1, диагноз ТЭЛА установлен при аутопсии). Средний срок установления верного *клинического* диагноза («ТЭЛА») в этих случаях (n=2, без учета случая диагностики на аутопсии) составил 43 часа. Безусловно, эти единичные случаи не отражают основных закономерностей диагностики ТЭЛА, т.к. в 104 случаях из 107 (97,2%) ТЭЛА развилась вне медицинского учреждения.

Из 104 случаев ТЭЛА, развившихся вне ОККД, только в $\frac{3}{4}$ (74,8%, n=80) верный диагноз («ТЭЛА») был установлен *на момент госпитализации* (Рисунок 4.1).

Среди остальных 25,2% случаев (n=24) пациенты госпитализировались с диагнозами:

- ОКС (n=9);
- ТГВ нижних конечностей (n=6);
- пароксизм ФП (n=5);
- декомпенсацией СН (n=5).

У 5 пациентов (4,7% от всей выборки) ТЭЛА установлена только по результатам аутопсии. При жизни они получали лечение по поводу ХСН (n=3), ОКС (n=1) и ТГВ нижних конечностей (n=1).

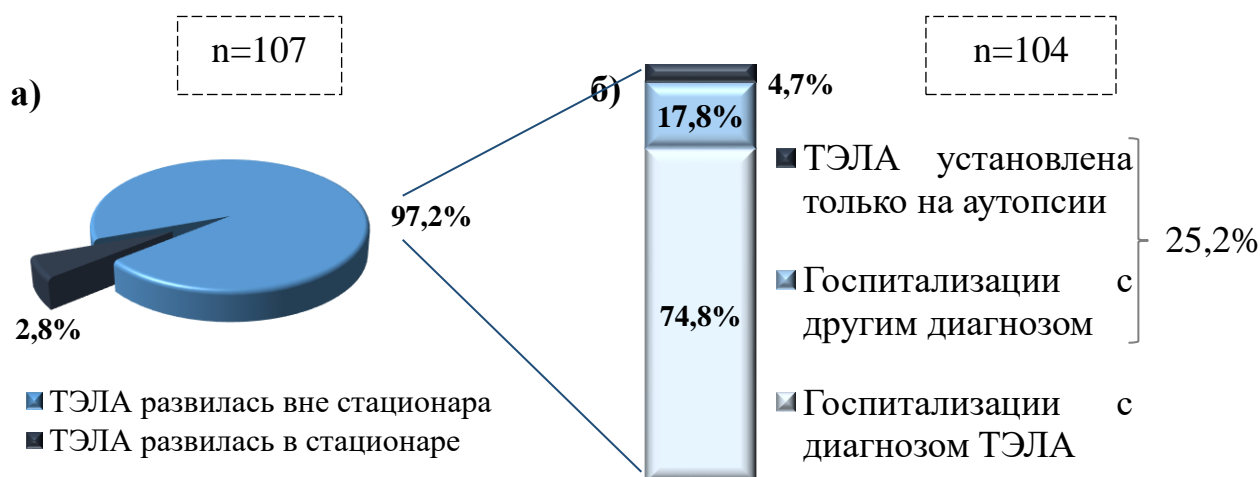


Рисунок 4.1. – Структура анализируемой когорты пациентов с ТЭЛА по месту нахождения пациента на момент развития ТЭЛА (а) и диагнозу на момент госпитализации (б)

Ошибочный диагноз на момент госпитализации в РСЦ в четверти случаев (25,2%) может быть связан с двумя группами причин:

- *объективными* (такими как нетипичная клиническая картина, тяжелая коморбидная патология, затрудняющая сбор жалоб, анамнеза и дифференциальную диагностику (и как ассоциированный с этим фактор – возраст), конкурирующее острое ССЗ);

- *субъективными* (связанными с особенностями организации медицинской помощи).

Для проверки гипотезы о наличии *объективных* причин было проведено сравнение жалоб и анамнеза пациентов, госпитализированных с первичным диагнозом «ТЭЛА» или иным диагнозом (Таблицы 4.1, 4.2): проанализировано более 30 факторов – *статистически значимых различий не выявлено*, за исключением частоты АГ.

Далее были проанализированы результаты дополнительных методов обследования, рекомендованных КР по ТЭЛА [22,30] (Таблица 4.3).

Таблица 4.1 – Сопоставление демографических и анамнестических данных пациентов, госпитализированных с диагнозом «ТЭЛА» и иным диагнозом

| Параметры | Предварительный диагноз | | p |
|--|-------------------------|----------------|--------------|
| | ТЭЛА (n=80) | Иной (n=24) | |
| Демографические данные | | | |
| Возраст, лет, Me (Q1; Q3) | 61 (47; 73) | 71 (57; 79) | 1,0 |
| Женщины, % от n | 57,5 | 70,8 | 0,35 |
| Анамнез | | | |
| Наличие хотя бы одного ФВР ВТЭ, % от n | 28,8 | 16,7 | 0,29 |
| Предшествующие ТГВ / ТЭЛА, % от n | 22,5 | 8,3 | 0,15 |
| Предшествующие ЗНО, % от n | 20,0 | 4,2 | 0,11 |
| Предшествующая иммобилизация / травмы / хирургическое вмешательство, % от n | 16,3 | 20,8 | 0,56 |
| Прием оральных контрацептивов / недавние роды, % от числа женщин | 19,6 | 11,8 | 0,71 |
| Варикозная болезнь, % от n | 20,0 | 12,5 | 0,55 |
| Инфаркт миокарда, % от n | 6,3 | 0 | 0,59 |
| Госпитализация по поводу ХСН, % от n | 2,5 | 12,5 | 0,08 |
| Застойная СН, % от n | 8,8 | 16,7 | 0,27 |
| ОНМК, % от n | 7,5 | 8,3 | 1,0 |
| АГ, % от n | 60,0 | 87,5 | 0,014 |
| Сахарный диабет, % от n | 13,8 | 20,8 | 0,52 |
| Ожирение, % от n | 40,0 | 54,2 | 0,25 |
| ХБП, % от n | 5,0 | 16,7 | 0,08 |
| Доля пациентов с госпитализацией в течение недели от момента появления симптомов, % от n | 56,3 | 62,5 | 0,76 |

Таблица 4.2 – Сопоставление клинических проявлений у пациентов, госпитализированных с диагнозом «ТЭЛА» и иным диагнозом

| Параметры | Предварительный диагноз | | Р |
|--|-------------------------|-------------------|------|
| | ТЭЛА (n=80) | Иной (n=24) | |
| Жалобы | | | |
| Одышка, % от n | 93,8 | 95,8 | 1,0 |
| Резкая слабость, % от n | 60,0 | 62,5 | 1,0 |
| Боль в груди, % от n | 42,5 | 41,7 | 0,87 |
| Синкопе / пресинкопе, % от n | 28,8 | 29,2 | 1,0 |
| Кровохарканье, % от n | 8,8 | 0 | 0,19 |
| Абдоминальная боль, % от n | 0 | 0 | - |
| Объективные признаки | | | |
| Систолическое АД, мм рт.ст., Me (Q1; Q3) | 130 (110; 140) | 120 (102; 150) | 0,41 |
| Артериальная гипотония (САД <90 мм рт. ст.), % от n | 13,8 | 12,5 | 1,0 |
| Тахикардия, % от n | 27,5 | 37,5 | 0,45 |
| Тахипноэ, % от n | 17,5 | 25,0 | 0,39 |
| Влажные хрипы в легких, % от n | 55,0 | 62,5 | 0,64 |
| Цианоз, % от n | 13,8 | 29,2 | 0,12 |
| Асимметрия ног, % от n | 66,3 | 58,3 | 0,48 |
| Отеки ног, % от n | 33,8 | 41,7 | 0,48 |

Таблица 4.3 – Результаты дополнительных методов обследования, у пациентов, госпитализированных с диагнозом «ТЭЛА» и иным диагнозом

| Параметры | Предварительный диагноз | | P |
|--|-------------------------|-----------------------|----------------------------|
| | ТЭЛА (n=80) | Иной (n=24) | |
| Результаты оценки шкал клинической вероятности ТЭЛА ¹ , балл, Me (Q1; Q3): - GENEVA - Wells | 10 (7; 12) 4 (2; 4) | 8 (5; 12) 3 (2; 4) | <i>0,19</i> 0,03 |
| Результаты оценки шкалы PESI ¹ , балл, M±σ | 96,3±30,8 | 118,2±44,9 | <i>0,095</i> |
| Лабораторные методы обследования | | | |
| Повышенный уровень тропонина, % от n | 31,3 | 37,5 | <i>0,75</i> |
| Инструментальные методы обследования | | | |
| Синусовый ритм, % от n | 91,3 | 62,5 | 0,002 |
| ФП, % от n | 7,5 | 37,5 | <0,001 |
| Синдром S ₁ Q ₃ , % от n | 28,8 | 8,3 | <i>0,055</i> |
| Дилатация ПЖ, % от n | 73,8 | 62,5 | <i>0,43</i> |
| Дисфункция ПЖ, % от n | 36,3 | 41,7 | <i>0,81</i> |
| Легочная гипертензия, % от n | 81,3 | 87,5 | <i>0,76</i> |
| Тромб в правых отделах сердца, % от n | 2,5 | 16,7 | 0,024 |
| ТГВ нижних конечностей, % от n | 78,8 | 79,2 | <i>1,0</i> |
| Объем поражения легочного русла, %, Me (Q1; Q3) | 72 (45; 88) | 70 (50; 78) | <i>0,92</i> |

Примечание: ¹ - рассчитаны ретроспективно в рамках регистра

Установлено, что для случаев отличного от ТЭЛА диагноза было характерно:

- бóльшая частота ФП (верифицированной по ЭКГ), которая в этих случаях была расценена врачом как единственная / самостоятельная причина резкого ухудшения клинического состояния пациента, т.е. явилась «маской» ТЭЛА. Не исключено также, что ФП в этих случаях была *хроническим* состоянием и ее выявление просто акцентировало на себе внимание и «увело» клиническую мысль от ТЭЛА;

- более низкий балл при оценке клинической вероятности ТЭЛА по шкале Wells.

Для проверки гипотезы о наличии *субъективных* причин было проведено сравнение организационных факторов оказания медицинской помощи в тех же подгруппах (Таблица 4.4). Установлено, что пациенты с *отличным от ТЭЛА* первичным диагнозом:

- в 1,5 раза чаще поступали в стационар «по дежурству» (время с 15 часов рабочего дня до 8 часов утра, а также в выходные и праздничные дни);

- им не проводилась оценка по шкалам GENEVA и/или Wells ни в одном случае (при том, что результаты такой оценки могли свидетельствовать в пользу диагноза ТЭЛА (Таблица 4.3)).

Как результат предшествующих диагностических шагов частота КТ-ангиопульмонографии в группе иного диагноза была ниже на 11,3% ($p=0,038$; при сопоставимых результатах обследования (Таблица 4.3), и при этом наблюдалась задержка выполнения КТ (на 18 (11; 43) часов, $p<0,001$).

Не удивительно, что задержка в установлении верного диагноза ТЭЛА существенным образом задержала начало ТЛТ (17,5 ч против 2 ч, $p<0,001$) и в два раза сократило количество ее выполнений при наличии показаний (по ретроспективной оценке в рамках Регистра; 5 случаев против 10, $p=0,66$).

Следует также отметить, что ни в одной группе *по техническим причинам* на момент включения пациентов в Регистр не было проведено ни одного анализа на D-димер.

Таблица 4.4 – Организационные аспекты оказания медицинской помощи пациентам, госпитализированным с подозрением на тромбоэмболию легочной артерии и иным первичным диагнозом

| Параметры | Предварительный диагноз | | p |
|--|-------------------------|---------------------|------------------|
| | ТЭЛА (n=80) | Иной (n=24) | |
| Госпитализация «по дежурству» (в нерабочее время и/или в выходные/праздничные дни), % от n | 50,0 | 75,0 | 0,036 |
| Оценка клинической вероятности ТЭЛА | | | |
| Наличие результатов расчета шкал GENEVA и/или Wells в медицинской документации, % от n | 7,5 | 0 | 0,33 |
| Результаты дополнительных методов обследования | | | |
| Определение D-димера, % от n | 0 | 0 | - |
| Проведение электрокардиографии, % от n | 100,0 | 100,0 | 1,0 |
| Проведение эхокардиографии, % от n | 98,8 | 95,8 | 0,41 |
| УЗДС вен нижних конечностей, % от n | 95,0 | 87,5 | 0,35 |
| Проведение КТ с контрастированием легочной артерии, % от n | 98,8 | 87,5 | 0,038 |
| Сроки и особенности оказания медицинской помощи | | | |
| Время от появления симптомов до госпитализации менее 1 недели, % от n | 56,3 | 62,5 | 0,76 |
| Время от госпитализации до постановки диагноза ТЭЛА (для случаев прижизненной (КТ) верификации, n=100), часы, Me (Q1;Q3) | 0 (0; 0) | 18 (11; 43) | <0,001 |
| Время от госпитализации до начала ТЛТ, часы, Me (Q1; Q3) | 2,0 (1,0; 6,0) | 17,5 (7,0; 31,0) | 0,004 |
| Показания к ТЛТ, n ₁ (% от n) | 14 (17,5) | 9 (45,8) | 0,01 |
| Выполнение ТЛТ при наличии показаний к ней, n ₂ (% от n ₁) | 10 (71,4) | 5 (55,6) | 0,66 |

Все перечисленные выше (Таблица 4.2, 4.3, 4.4) факторы были оценены по влиянию на своевременность диагностики ТЭЛА (Рисунок 4.2; влияние *не указанных на рисунке* параметров не достигло уровня статистической значимости).

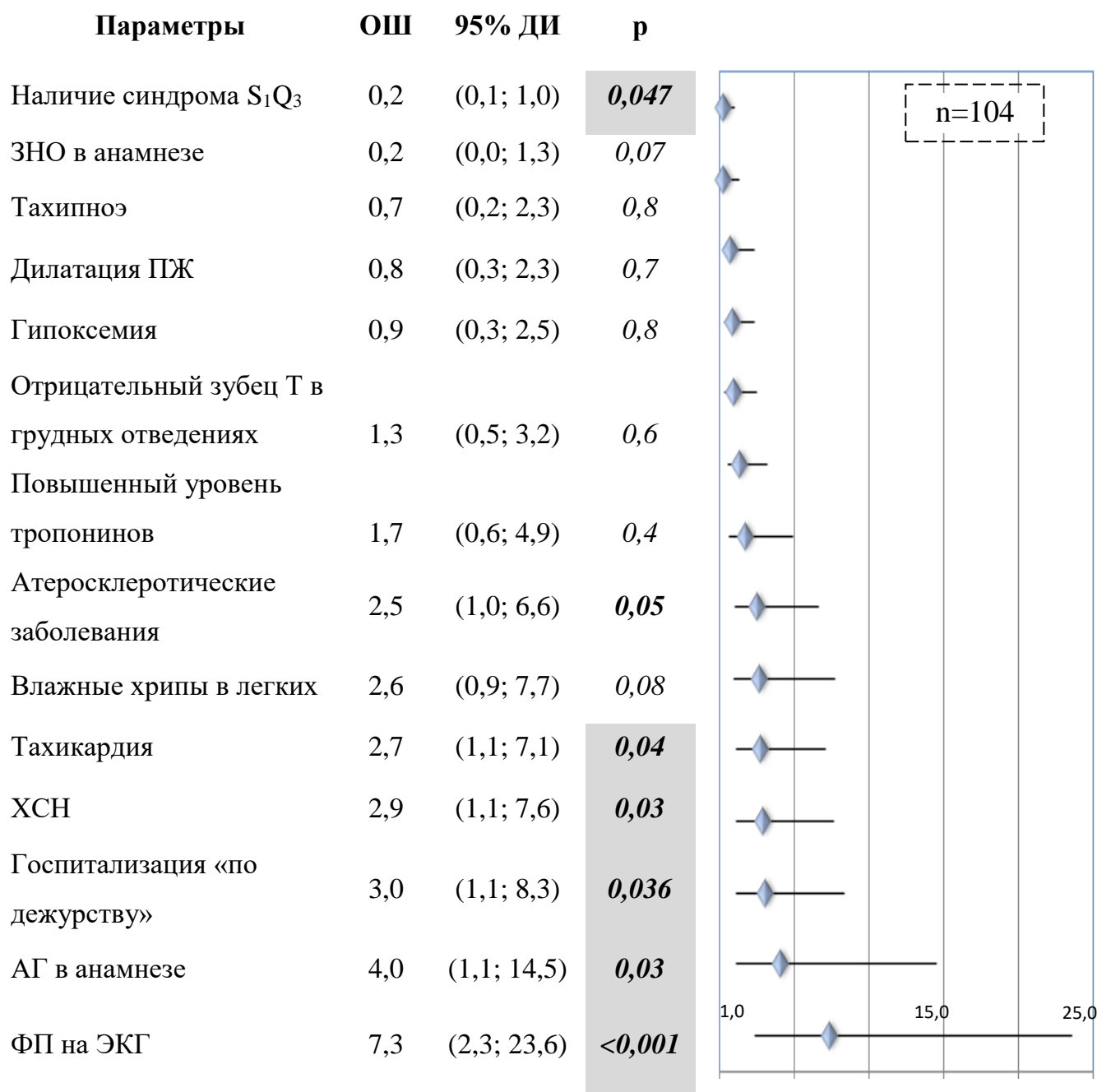


Рисунок 4.2. – Факторы объективного характера, влияющие на постановку иного первичного диагноза у пациентов с ТЭЛА

Примечание: положение маркеров (ромбов) отражает значение ОШ, линии – 95% ДИ для ОШ

Среди сопутствующих заболеваний / состояний наиболее значимый вклад вносит ФП на момент госпитализации (ОШ 7,3 раза, $p < 0,001$), на втором месте - АГ (ОШ 4,0 раза, $p = 0,03$), на третьем – ХСН (ОШ 2,9, $p = 0,03$). Наличие синдрома S_1Q_3 на ЭКГ, наоборот, повышает шансы на верный диагноз ТЭЛА в 5 раз ($p = 0,047$). Помимо этого, стоит отметить вклад атеросклеротических (ОШ 2,5) и онкологических заболеваний (ОШ 0,2), а также влажных хрипов в легких (ОШ 2,7), чей результат оказался на границе или близко к границе статистической значимости ($p = 0,05$, $p = 0,07$ и $p = 0,08$ соответственно), в то время как для остальных факторов $p > 0,4$. Влияние выявленных закономерностей на прогноз пациентов с неустановленной своевременно ТЭЛА (группа иного диагноза) будет рассмотрено в Главе 5.

Возвращаясь к анализу качества диагностики, следует отметить, что результаты оценки клинической вероятности ТЭЛА по шкале Geneva и Wells были *зафиксированы* в медицинских картах пациентов только в 5 случаях (4,7% от выборки) для каждой шкалы. Рекомендованные экспертами ЕОК методы диагностики применялись в достаточном, по мнению автора, объеме: ЭКГ зарегистрирована у 100% пациентов, охват ЭхоКГ составил 98,1%, КТ-ангиопульмонографии – 93,5%, УЗДС вен нижних конечностей 92,5%. Все случаи невыполнения были обусловлены объективными причинами.

Однако, был выявлен ряд недостатков в проведении диагностических мероприятий, лежащих в основе алгоритма оценки риска и определения тактики ведения пациентов с ТЭЛА согласно КР:

- результат оценки риска госпитальной смерти пациентов с ТЭЛА по шкале PESI был указан в медицинской карте только у 53,3% пациентов, еще в 3-х случаях (2,8% от выборки) приведены данные сокращенной версии шкалы;

- определение TAPSE (критерий функции ПЖ), проводилось только в 24 случаях (22,9% обследованных);

- анализ уровня тропонинов выполнен у 81 пациента (75,7% от выборки), при этом в 29 случаях (35,8% анализов) тактика ведения пациента не зависела от результата, в то время как в группе промежуточного риска, где особенно велика

прогностическая значимость данного параметра, определение тропонинов проводилось только в 52 случаях (77,6% группы).

Далее было проанализировано лечение пациентов в контексте действующих на момент включения пациентов КР ЕОК по диагностике и лечению острой легочной эмболии [22] (Таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Характеристика ТЛТ в зависимости от результата ИОТРС

| Параметры | Риск ранней смерти согласно ИОТРС ¹ | | | | Всего | p |
|--|--|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| | Высокий | ПЖ-высокий | ПЖ-низкий | Низкий | | |
| n | 20 | 13 | 50 | 20 | 103 | - |
| Показания к ТЛТ, n ₁ (% от n) | 20 (100,0) | 1 (7,7) | 3 (6,0) | 1 (5,0) | 25 (24,3) | <i><0,001</i> |
| Выполнена ТЛТ, n ₂ (% от n) | 10 (50,0) | 11 (84,6) | 33 (66,0) | 9 (45,0) | 63 (61,2) | 0,99 |
| Выполнена ТЛТ при наличии показаний, n ₃ (% от n ₁) | 10 (50,0) | 1 (100,0) | 3 (100,0) | 1 (100,0) | 15 (60,0) | <i><0,001</i> |
| Отсутствие показаний к ТЛТ, n ₄ (% от n) | 0 | 12 (92,3) | 47 (94,0) | 19 (95,0) | 78 (75,7) | <i><0,001</i> |
| Выполнена ТЛТ без наличия показаний, n ₅ (% от n ₄) | 0 | 10 (83,3) | 30 (63,8) | 8 (42,1) | 48 (61,5) | 0,096 |
| Нарушение КР по ТЛТ, n ₆ (% от n) | 10 (50,0) | 10 (76,9) | 30 (60,0) | 8 (40,0) | 58 (56,3) | 0,36 |
| Объем поражения в случаях, когда выполнено ТЛТ без наличия показаний, Me (Q1; Q3), % | - | 90 (85; 96) | 75 (65; 87) | 78 (62; 89) | 75 (67; 90) | 0,95 |
| Тромб в правых отделах сердца или глубоких венах нижних конечностей, n ₇ (% от n) | 8 (40,0) | 8 (61,5) | 32 (64,0) | 8 (40,0) | 56 (54,4) | 0,98 |

Примечание: ¹ - проведена ретроспективно в рамках Регистра

Однозначные показания к проведению ТЛТ имелись у 25 пациентов (24,3% от выборки): все пациенты высокого риска (n=20), а также 4 пациента из группы промежуточного риска и 1 пациент низкого риска, у которых наблюдалось *ухудшение гемодинамики*. Тем не менее, ТЛТ была выполнена в 63 случаях (61,2% от выборки), причем в 48 из них (76,2% всех случаев ТЛТ) – без наличия показаний (согласно рекомендациям ЕОК [22]), в т.ч. пациентам промежуточно-низкого (ПЖ-низкого) и низкого риска (Рисунок 4.3).

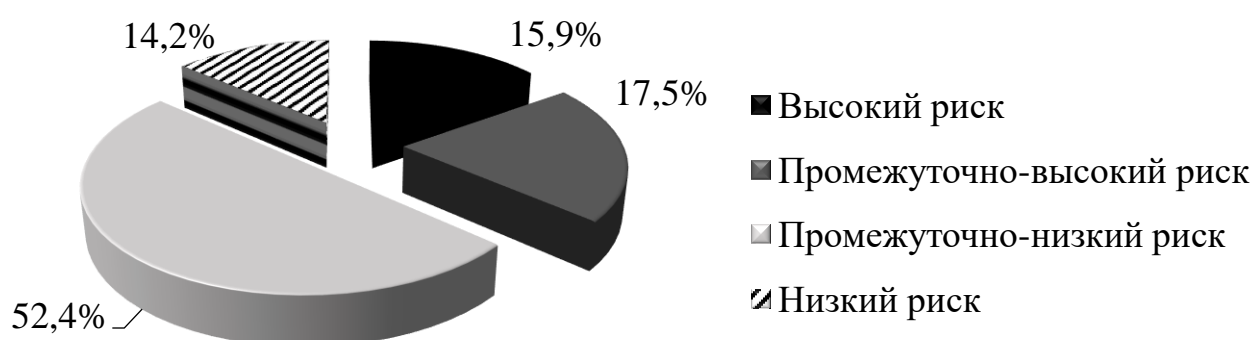


Рисунок 4.3. – Доля пациентов, получивших ТЛТ, в разных группах по ИОТРС (n = 63)

По данным медицинских карт наиболее частым основанием для ТЛТ служат *большое количество баллов по шкале PESI* и *значительный объем поражения легочного русла* (Рисунок 4.4).

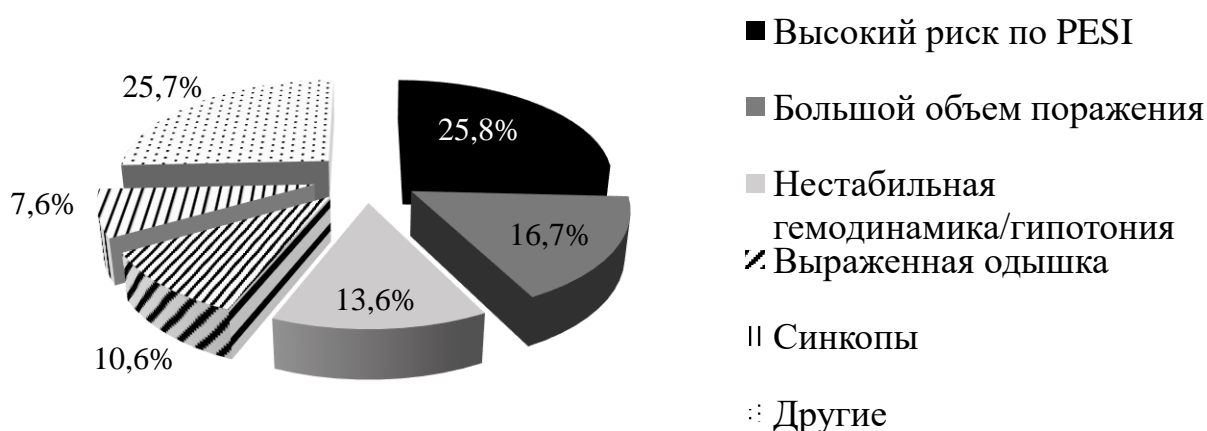


Рисунок 4.4. – Структура показаний для ТЛТ по данным медицинских карт пациентов (n = 63)

Для проведения реперфузионной терапии в 47 случаях (74,6%) использовалась стрептокиназа, в остальных 16 – алтеплаза. Методы чрескожной эмболэктомии не применялись.

Таблицах 4.6 и 4.7 представлены основные различия в характеристиках пациентов, получивших ТЛТ и оставленных без реперфузии. Пациенты, которым не была проведена ТЛТ, имели более низкую ЧДД, более высокую SaO₂, меньший объем поражения легочного русла, меньшую перегрузку правых отделов сердца, большую продолжительность времени до постановки диагноза и частоту предшествующих оперативных вмешательств в анамнезе.

Таблица 4.6 – Сравнительный анализ демографических данных, анамнеза и жалоб пациентов в зависимости от выполнения / невыполнения ТЛТ

| Параметры | ТЛТ | | Всего | p |
|--|-------------|--------------|-------------|--------------|
| | выполнена | не выполнена | | |
| n | 63 | 40 | 103 | - |
| Демографические и антропометрические показатели | | | | |
| Возраст, Me (Q1; Q3), лет | 61 (53; 74) | 65 (48; 74) | 63 (52; 74) | 0,96 |
| Женщины, n (%) | 39 (61,9) | 24 (60,0) | 63 (61,2) | 1,0 |
| ИМТ, M±σ, кг/м ² | 32,0±6,4 | 29,0±6,4 | 31,4±6,7 | 0,006 |
| Анамнез, жалобы и диагноз | | | | |
| Недавняя операция, n (%) | 4 (6,4) | 9 (22,5) | 13 (12,6) | 0,03 |
| ЗНО, n (%) | 11 (17,5) | 7 (17,5) | 18 (17,5) | 0,79 |
| ХСН, n (%) | 13 (20,6) | 16 (40,0) | 29 (28,2) | 0,057 |
| Время симптомы-диагноз, Me (Q1; Q3), дни | 3 (1; 8) | 7 (2; 10) | 4 (1; 10) | 0,06 |
| Одышка, n (%) | 61 (96,8) | 35 (87,5) | 96 (93,2) | 0,12 |
| Синкопальное состояние, n (%) | 21 (33,3) | 10 (25,0) | 31 (30,1) | 0,5 |
| Верный первичный диагноз, n (%) | 48 (76,2) | 28 (70,0) | 76 (73,8) | 0,64 |

Таблица 4.7 – Объективный статус и результаты обследования пациентов в зависимости от выполнения / невыполнения ТЛТ

| Параметры | ТЛТ | | Всего | p |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| | выполнена | не выполнена | | |
| n | 63 | 40 | 103 | - |
| Объективное состояние на момент госпитализации | | | | |
| Систолическое АД, Ме (Q1; Q3), мм рт. ст. | 130 (106; 150) | 120 (105; 130) | 130 (106; 140) | 0,08 |
| ЧСС, Ме (Q1; Q3), уд./мин | 100 (85; 114) | 92 (85; 115) | 100 (85; 114) | 0,69 |
| Нестабильная гемодинамика, n (%) | 10 (15,9) | 10 (25,0) | 20 (19,4) | 0,38 |
| ЧДД, Ме (Q1; Q3), мин ⁻¹ | 26 (22; 32) | 20 (18; 28) | 24 (20; 32) | 0,008 |
| SaO ₂ , Ме (Q1; Q3), % | 91 (88; 94) | 95 (92; 96) | 92 (88; 95) | 0,01 |
| Результаты лабораторного и инструментального обследования | | | | |
| Повышение уровня тропонинов, n (%) | 24 (38,1) | 12 (30,0) | 36 (35,0) | 0,53 |
| СКФ, М±σ, мл/мин*1,73 м ² | 64,0±22,0 | 62,7±23,0 | 63,5±22,3 | 0,84 |
| Объем поражения легких, Ме (Q1; Q3), % | 75 (68; 90) | 35 (20; 70) | 72 (50; 88) | <0,001 |
| Дилатация ПЖ, n (%) | 51 (81,0) | 23 (62,5) | 74 (71,9) | 0,019 |
| Дисфункция ПЖ, n (%) | 14 (22,2) | 3 (7,5) | 17 (16,5) | 0,06 |
| Тромб в правых отделах сердца или глубоких венах нижних конечностей, n (%) | 55 (87,3) | 29 (72,5) | 84 (81,6) | 0,1 |
| Систолический градиент на ТК, Ме (Q1; Q3), мм рт. ст. | 46 (35; 55) | 40 (28; 50) | 43 (31; 54) | 0,03 |
| PESI ¹ , М±σ, балл | 104,1±33,4 | 98,6±41,4 | 102,0±36,6 | 0,22 |

Примечание: ¹ - рассчитаны ретроспективно в рамках Регистра

Для указанных параметров было проанализировано их влияние на выбор тактики ведения (Рисунок 4.5).



Рисунок 4.5. – Факторы, определяющие вероятность выполнения ТЛТ у пациентов с ТЭЛА

Примечание: положение маркеров (ромбов) отражает значение ОШ, линии – 95% ДИ для ОШ

В результате анализа случаев невыполнения ТЛТ при наличии показаний (n=10) установлено, что у 3 пациентов ТЭЛА была выявлена только при проведении аутопсии, еще 1 пациенту ТЛТ провели по поводу подозрения на инфаркт миокарда более чем за сутки до госпитализации в РСЦ, в 2-х случаях в медицинских картах указаны противопоказания к ТЛТ, связанные с высоким риском перипроцедуральных кровотечений. Однако еще в 4-х случаях имеющиеся данные медицинских карт пациентов не позволяют установить причины, побудившие отказаться от проведения ТЛТ.

На следующем этапе был проанализирован характер проводимой АКТ. Охват АКТ составил 94,2%. Из 6 случаев неприменения АКТ 5 случаев объясняются смертью пациентов (из них в 2-х – диагноз поставлен на аутопсии) и один – развитием жизнеугрожающего кровотечения, потребовавшего перевода пациента в хирургический стационар. В большинстве случаев (90,3%) старт АКТ осуществлялся с применения *парентеральных форм препаратов*:

- *НФГ*: 52 случая, из них в 4 – до постановки диагноза ТЭЛА; у 43 пациентов (82,7% получавших НФГ) он применялся в виде внутривенного болюса с последующей инфузией; двум пациентам (3,9%) вводился только болюс, у 7 (13,5%) НФГ использовался подкожно, из них в 4-х случаях – до постановки диагноза ТЭЛА. Среднее число измерений активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) у пациентов на НФГ составило – 3,8, в случае недостижения целевых значений – 1,04. Целевые значения АЧТВ были достигнуты у 22 пациентов (42,3% от получавших НФГ). Среди оставшихся 30 пациентов у 3-х была ХБП С4-5, у 8 – ИМТ ≥ 35 кг/м².

- *НМГ*: 79 случаев, из них эноксапарин натрия – 77, надропарин кальция – 2.

Что касается пероральных форм (n=84), преимущество отдавалось ривароксабану (71,9%); также назначался варфарин (5,8%; из них только в 2-х случаях за время стационарного лечения удалось достичь целевого МНО), дабигатран (3,9%) и апиксабан (1,0%). Значимо чаще на старте применялись парентеральные препараты в группе пациентов после проведенной ТЛТ (Таблица 4.8). Помимо этого, зарегистрирован 1 случай имплантации кава-фильтра

пациенту, недавно перенесшему оперативное вмешательство по поводу опухоли головного мозга. Изменения в структуре АКТ пациентов к моменту выписки из стационара (согласно рекомендациям в выписном эпикризе) отражены на Рисунке 4.6.

Таблица 4.8 – Профиль АКТ в зависимости от исходно выбранной тактики ведения пациентов с ТЭЛА

| Параметры | ТЛТ | | Всего | P |
|---|-----------|--------------|-----------|--------------|
| | выполнена | не выполнена | | |
| n | 63 | 40 | 103 | - |
| Любой вид антикоагулянтов, n ₁ (% от n) | 60 (95,2) | 37 (92,5) | 97 (94,2) | 0,68 |
| Старт с парентеральных антикоагулянтов, n ₂ (% от n) | 60 (95,2) | 33 (82,5) | 93 (90,3) | 0,044 |
| Варфарин, n ₃ (% от n) | 3 (4,7) | 3 (7,5) | 6 (5,8) | 0,68 |
| Ривароксабан, n ₄ (% от n) | 48 (76,2) | 26 (65,0) | 74 (71,2) | 0,32 |
| Дабигатран, n ₅ (% от n) | 2 (3,2) | 2 (5,0) | 4 (3,8) | 0,64 |
| Апиксабан, n ₆ (% от n) | 1 (1,6) | 0 | 1 (1,0) | 1,0 |

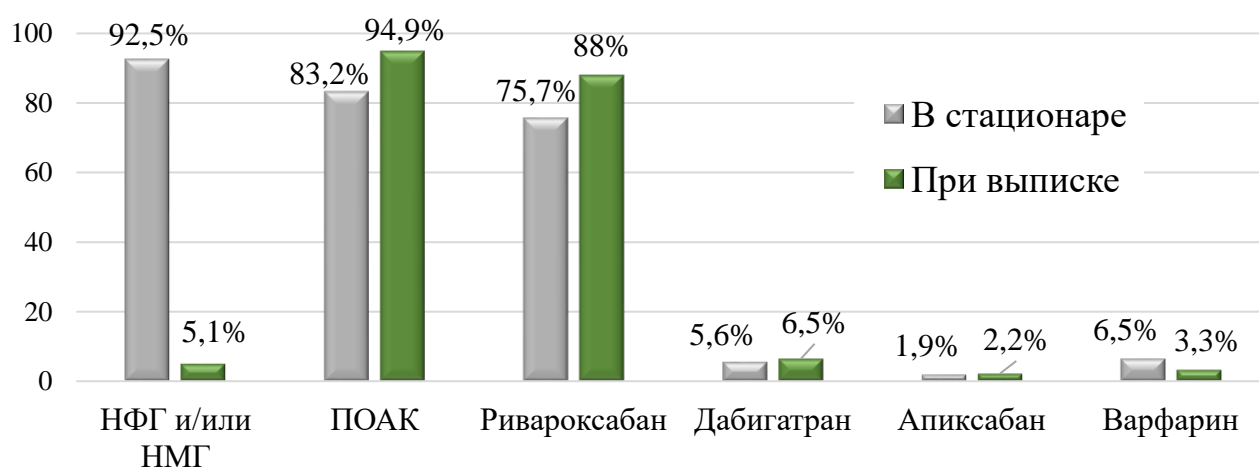


Рисунок 4.6. – Структура АКТ пациентов с ТЭЛА во время госпитализации (n=107) и к моменту выписки из стационара (n=97)

На фоне антитромботической терапии кровотечения наблюдались у 19,4% пациентов, при чем в 1,9 раза чаще они регистрировались в группе ТЛТ (23,8% против 12,5%, $p=0,21$). Стоит отметить, что в 8 из 20 случаев кровотечений зарегистрированы среди пациентов, которым ТЛТ выполнялась *без показаний*, из них в 3-х случаях кровотечение оно было «значимым», но ни в одном случае - фатальным.

У 3-х пациентов (4,8% случаев ТЛТ) на фоне ТЛТ развилась клиническая смерть с успешными реанимационными мероприятиями, еще у 8 (12,7%) – наблюдались явления резкой артериальной гипотонии, потребовавшей введения вазопрессоров.

Что касается симптоматической терапии, применение вазопрессорных препаратов потребовалось при лечении 21 пациента, среди них в 10 случаях (9,4% от всей когорты) – фенилэфрина, в 6 (5,6% от всей когорты) – допамина, в 9 (8,4% от всей когорты) – эпинефрина. Оксигенотерапия использовалась у 20 пациентов (18,7% от всей выборки), из них по данным медицинских карт $SaO_2 \leq 90\%$ зарегистрирована в 16 случаях (80,0% случаев оксигенотерапии), еще в 4-х случаях – $< 95\%$.

Переходя к обсуждению результатов данной Главы прежде всего необходимо отметить, что тактика диагностики ТЭЛА очень четко прописана как предыдущих [22], так и в актуальных КР [30]. Ее характеризует *последовательность* диагностических мероприятий от более доступных и менее инвазивных, ориентированных на определение риска ТЭЛА в определенной клинической ситуации, до более ресурсоемких и инвазивных. Прежде всего необходимо провести первичную стратификацию риска ранней смерти на основании наличия признаков нестабильной гемодинамики. При подозрении на ТЭЛА без нестабильности гемодинамики рекомендовано оценить клиническую вероятность ТЭЛА с использованием валидированных шкал Geneva и Wells [22,30] как быстрого и доступного метода даже в условиях дежурства. Тем не менее, согласно результатам анализа медицинской документации, указания на

результаты оценки клинической вероятности ТЭЛА имелись лишь в 4,7% случаев для каждой из шкал, причем *в группе ошибочного первичного диагноза определение не проводилось ни в одном из случаев.*

Далее, если клиническая вероятность ТЭЛА оценивается как высокая, рекомендовано проведение КТ-ангиопульмонографии. Если вероятность низкая или умеренная, необходимо определить уровень D-димера, при повышении которого также следует выполнить КТ-ангиопульмонографию [22,30]. При этом необходимо помнить, что повышение уровня D-димера может наблюдаться не только при состояниях, обусловленных острым тромбозом, но и в целом ряде других клинических ситуаций, в частности при беременности, тяжелых инфекционных и воспалительных заболеваниях, ЗНО и др. [16], что обуславливает низкую *положительную прогностическую ценность* D-димера, тогда как важную роль играет его нормальный уровень, который позволяет исключить ВТЭ без проведения дальнейших исследований (высокая *отрицательная прогностическая ценность* D-димера). Кроме того, полученные данные о недостаточной специфичности этого показателя у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями и находящихся на длительном стационарном лечении [49] привели к тому, что в новой версии КР ЕОК по диагностике и лечению острой легочной эмболии 2019 г. предусматривает возможность использования скорректированных по возрасту предельных нормальных уровней D-димера [30]. Разработка новых пороговых значений становится еще более актуальной проблемой в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), при наличии которой у пациентов наблюдается повышение D-димера даже в отсутствие у них ТЭЛА или ТГВ [32].

Таким образом, D-димер является важным инструментом дифференциальной диагностики ТЭЛА и нетромботических заболеваний, позволяющим с случае его нормальных значений уверенно исключить диагноз ТЭЛА без проведения более инвазивных и дорогостоящих методов обследования. Однако, в нашей когорте основными «масками» ТЭЛА стали заболевания с

тромботическим патогенезом (ОКС) или высоким риском тромбообразования как осложнения (ХСН, ФП), поэтому возможность использования D-димера не снизила роль других диагностических методов.

Среди предикторов ошибочного диагноза при ТЭЛА наиболее значимым (по уровню *p*) оказался несинусовый ритм (ФП) на ЭКГ, опередив даже исходную АГ, которая может маскировать проявления нестабильной гемодинамики. Наличие ФП в момент обращения за медицинской помощью пациента с ТЭЛА повышает риск ошибочного диагноза в 1,8 раза по сравнению с АГ в анамнезе и в 2,5 раза – по сравнению с ХСН в анамнезе. «Классический» ЭКГ-признак – синдром Мак-Джина-Уайта – напротив, способствует установлению верного диагноза (Рисунок 4.2), что было ожидаемо.

Прочие изменения ЭКГ, характерные для ТЭЛА, сходны в ряде случаев с таковыми при ишемии, что в совокупности с болевым синдромом в грудной клетке, атеросклеротическим анамнезом и повышением уровня тропонинов зачастую обуславливает госпитализацию пациентов с подозрением на *острый* или *хронические коронарные синдромы*. В качестве иллюстрации приводим клинический случай.

Клинический случай 1: ошибки диагностики и лечения пациента с ТЭЛА

Пациент У., 77 лет, госпитализирован в ОККД в ноябре 2018 г. по экстренным показаниям. При поступлении предъявлял жалобы на выраженную одышку в покое, чувство нехватки воздуха, давящую, сжимающую боль за грудиной с иррадиацией в обе руки, общую слабость, сердцебиение.

В анамнезе длительная АГ (АД до 190/90 мм рт. ст.), назначенную терапию не соблюдал. В течение последних 5 дней беспокоила выраженная одышка в покое, эпизоды боли за грудиной длительностью 5-10 минут, которые проходили в покое или *после приема нитроглицерина*.

Выраженное ухудшение возникло за 5 ч до поступления в виде усиления одышки и резкой слабости, интенсивной боли за грудиной в покое, сердцебиения, в связи с чем обратился в районную больницу, откуда направлен в ОККД с

подозрением на ОКС, дан клопидогрел 300 мг и ацетилсалициловая кислота 250 мг. Доставлен в 19:30 ч рабочего дня.

Анамнез жизни: хронические заболевания отрицает, курит >40 лет по пачке в день.

При поступлении состояние средней тяжести. Рост 170 см, вес 90 кг, ИМТ 31 кг/м². Кожные покровы бледные, влажные. Пастозность стоп. Дыхание везикулярное, единичные влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких с обеих сторон. ЧДД 20 мин⁻¹, SaO₂ 90%. Тоны сердца ослаблены, ритм правильный, ЧСС 86 ударов в минуту, АД 160/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. На ЭКГ: синусовый ритм, полная блокада правой ножки пучка Гиса; изменения в миокарде передней стенки левого желудочка (Рисунок 4.7).

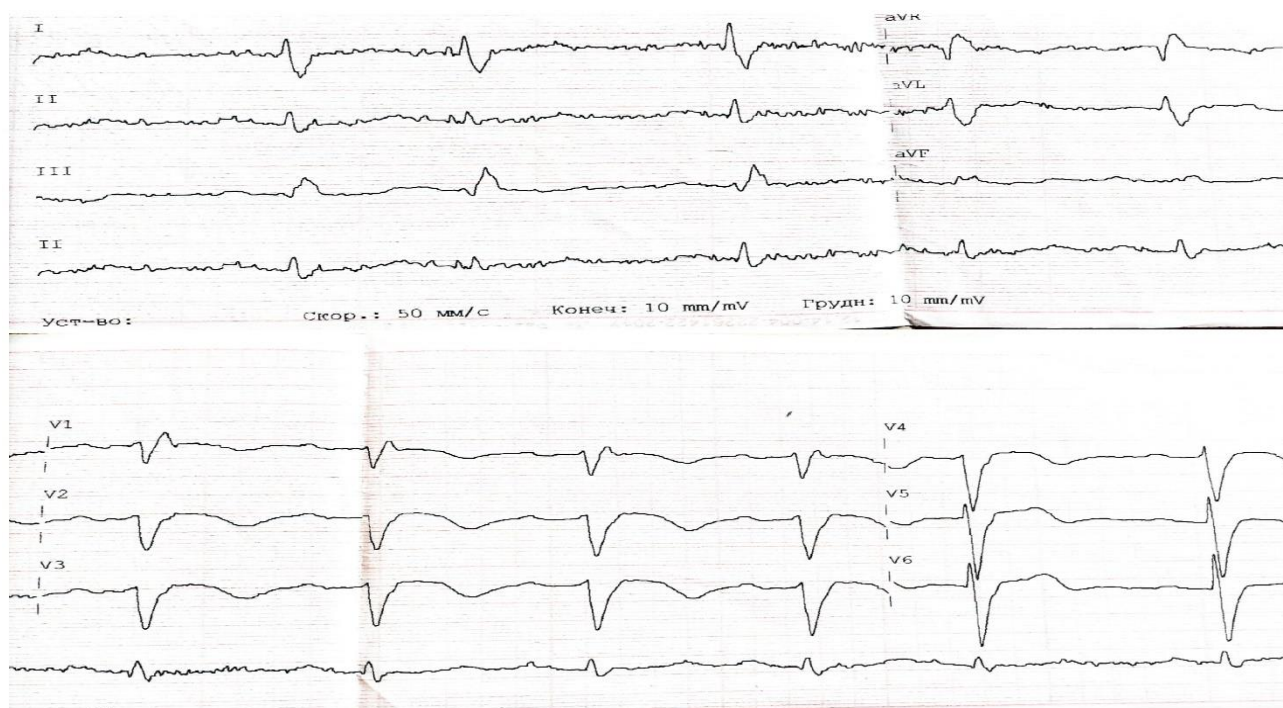


Рисунок 4.7. – ЭКГ пациента У. при поступлении в приемное отделение ОККД

Результаты обследования: тропонин 118 нг/л (референсные значения до 29 нг/л), КФК 86 ед/л, КФК-МВ 17 ед/л, креатинин 115 мкмоль/л, СКФ 52,6 мл/мин/1,73 м²; общий анализ крови без особенностей.

Предварительный диагноз: *ОКС с подъемом сегмента ST. Killip II. Гипертоническая болезнь 3 стадии, неконтролируемая АГ, ожирение 1 степени, риск очень высокий. Целевое АД 130-139/70-79 мм рт. ст. ХСН 2Б стадии.*

Пациент направлен в рентген-операционную для проведения чрескожного коронарного вмешательства. Терапия: *тикагрелор 180 мг, эноксапарин 0,4 мл подкожно.* При коронарографии выявлен *стеноз* на границе среднего и нижнего сегментов передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) 80%, остальные эпикардальные артерии с четкими ровными контурами. Выполнено прямое эндопротезирование ПМЖА.

В дальнейшем проводилось лечение: *двойная антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота + тикагрелор), аторвастатин, лизиноприл, омега-3, нитроглицерин, фуросемид.* Боль в грудной клетке не беспокоила, сохранялись жалобы на одышку, чувство нехватки воздуха. ЭКГ без существенной динамики.

На следующий день тропонин 89,8 нг/л (снижение), КФК-МВ 18,3 ед/л (снижение), С-реактивный белок 113,9 мг/л (референсные значения до 5 мг/л), креатинин 108,8 мкмоль/л, СКФ 56 мл/мин/1,73 м²; общий анализ крови без динамики.

Выполнена ЭхоКГ: левое предсердие увеличено (4,0 x 5,7 см). Полость левого желудочка не расширена, фракция выброса 63 %. Зоны гипо- и акинезии отчетливо не выявлены, элементы парадоксального движения межжелудочковой перегородки (вероятно, за счет перегрузки ПЖ давлением). *ПЖ расширен (3,5 см).* МК регургитация 1-2 степени, ТК регургитация 2-3 степени, АК регургитация 0-1 степени. Правое предсердие увеличено (4,2 x 5,1 см). *СГТК 66 мм рт. ст.* Нижняя полая вена 1,9 см, *коллабирует на вдохе более 50%.* В области задней стенки ЛЖ эхосвободное пространство 0,12 см.

В связи с подозрением на ТЭЛА пациент направлен на КТ с контрастированием ЛА (Рисунок 4.8), где обнаружены тромбы в дистальных отделах главных и долевых ЛА (объем поражения 70%).

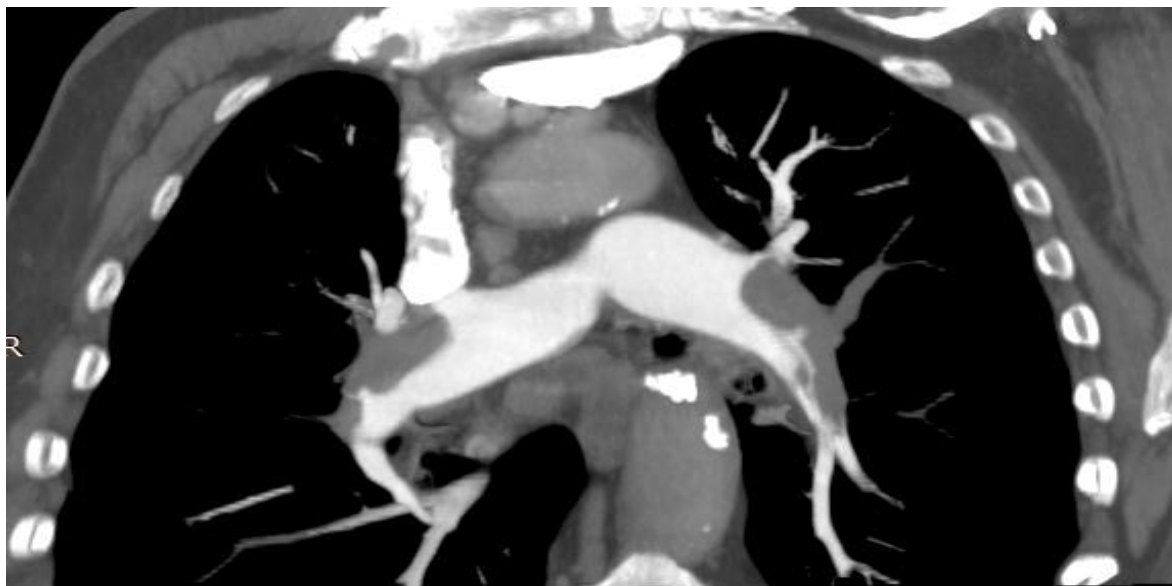


Рисунок 4.8. – Один из срезов по данным КТ с контрастированием ЛА пациента У.

В результате *через 19 ч от момента поступления установлен диагноз:*

Основное заболевание: ИБС: прогрессирующая стенокардия со стабилизацией в стенокардию напряжения 2 ФК (клинически). Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Прямое эндопротезирование ПМЖА. ТЭЛА с объемом поражения 70%. PESI 117 баллов (высокий риск).

Фоновое: Гипертоническая болезнь 3 стадии, неконтролируемая АГ, ожирение 1 степени, риск очень высокий. Целевое АД 130-139/70-79 мм рт. ст.

Осложнения: ХСН 2А стадии, функциональный класс 2. Полная блокада правой ножки пучка Гиса. Недостаточность МК, ТК, АК. Легочная гипертензия. Гипертрофия миокарда ЛЖ с признаками обструкции в выходном отделе.

У пациента сохранялись жалобы на одышку, чувство нехватки воздуха, общую слабость, дискомфорт в груди. Объективно: состояние тяжелое, кожные покровы бледные, дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 22 мин⁻¹, SaO₂ 95%, ЧСС 90 ударов в минуту, АД 130/70 мм рт. ст.

По данным *ретроспективной оценки* шкалы PESI у пациента 97 баллов – класс III, риск ранней смерти средний. По ИОТРС, с учетом наличия признаков дисфункции ПЖ и повышения уровня тропонина, пациента следует относить к

ПЖ-высокой категории риска. Согласно КР пациенту показано наблюдение в условиях реанимации и проведение ТЛТ при ухудшении гемодинамики.

*Однако несмотря на стабильную гемодинамику было принято решение о выполнении ТЛТ с формулировкой в медицинской карте «по жизненным показаниям» с последующей инфузией НФГ, а также о переводе на клопидогрел через нагрузочную дозу 600 мг. ТЛТ (алтеплаза по схеме) начата **спустя 19,5 ч от момента поступления**. После окончания ТЛТ пациент переведен на внутривенную инфузию НФГ со скоростью 1000 Ед/ч.*

Через 2 ч после окончания ТЛТ пациент жалуется на головную боль, дезориентирован, развивается правосторонний гемипарез, выраженные речевые нарушения. В динамике состояние прогрессивно ухудшается, нарастает общемозговая симптоматика, брадикардия с переходом в асистолию. Через 10 часов от момента окончания ТЛТ констатирована смерть.

Заключительный клинический диагноз:

Основное заболевание: ТЭЛА с объемом поражения 70%. PESI 117 баллов (высокий риск). ТЛТ актилизе.

Фоновое: ИБС: прогрессирующая стенокардия со стабилизацией в стенокардию напряжения 2 функционального класса (клинически). Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Прямое эндопротезирование ПМЖА. Гипертоническая болезнь 3 стадии, неконтролируемая АГ, ожирение 1 степени, ХБП С3а, риск 4.

Осложнения: Геморрагический инсульт в левой гемисфере с правосторонним гемипарезом. Кома. Асистолия. ХСН 2А стадии, функциональный класс 3. Полная блокада правой ножки пучка Гиса. Недостаточность МК, ТК, АК. Легочная гипертензия. Гипертрофия миокарда ЛЖ с признаками обструкции в выходном отделе.

Патолого-анатомический диагноз:

Основное заболевание: ТЭЛА; тромбоз глубоких вен правой нижней конечности.

Медицинские манипуляции: ТЛТ актилизе (100 мг) давностью 12 часов.

Операции: Коронароангиография, прямое эндопротезирование передней межжелудочковой артерии давностью 31 час.

Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь: гипертрофия миокарда преимущественно левого желудочка (масс сердца 490 г). Ишемическая болезнь сердца: крупноочаговый кардиосклероз нижней стенки левого желудочка. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (3 степень, IV стадия, стеноз 40%). Хроническое нарушение кровообращения: бурая индурация легких, «мускатная» печень, цианотическая индурация почек.

Осложнения основного заболевания: Геморрагический инфаркт левой затылочной области головного мозга. Отек-набухание головного мозга. Дислокация стволового отдела головного мозга. Дистрофические изменения внутренних органов. Отек легких.

Сопутствующие заболевания: Атеросклероз аорты (3 степень, IV стадия). Хронический бронхит, ремиссия.

Причина смерти: ТЭЛА вследствие тромбофлебита глубоких вен нижних конечностей у больного с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца с хроническим нарушением кровообращения, на фоне проведения ТЛТ, осложнившаяся геморрагическим инфарктом в левой затылочной области головного мозга, отеком-набуханием головного мозга, дислокацией стволового отдела и церебральной комой.

Данный клинический случай демонстрирует трудности дифференциальной диагностики ТЭЛА, которая зачастую протекает под маской острых или хронических форм ИБС. Чрезмерная опора на результаты ЭКГ и недооценка прочих клинических симптомов наряду с недостаточным первичным обследованием пациента нередко приводит к ошибкам и несвоевременной диагностике ТЭЛА и, как следствие, к отсроченному началу терапии.

Несоблюдение алгоритма оценки риска, чрезмерная опора на выраженность клинических симптомов и изолированные результаты шкалы PESI без учета дополнительных риск-модифицирующих параметров при выборе тактики ведения

пациента приводит к нерегламентированному расширению «показаний» к ТЛТ. Вместе с тем, в описанном клиническом случае не были учтены ФР геморрагических осложнений: недавнее чрескожное коронарное вмешательство и проводимая накануне агрессивная (двойная, с тремя (!) нагрузочными дозами) антитромботическая терапия. В результате такого подхода проведена ТЛТ у пациента *ПЖ-высокого риска при стабильной гемодинамике*, что привело к развитию смертельного геморрагического осложнения.

В литературных источниках также встречаются сведения о проблемах дифференциальной диагностики ТЭЛА и ОКС. По данным А.А. Ермолаев и др. (2012), сходство клинических и ЭКГ проявлений приводит к тому, что более половины случаев гиподиагностики ТЭЛА на догоспитальном этапе связаны с ошибочным установлением диагноза ОКС [55]. С.Р. Liu et al. (2012), проанализировав распространенность ФР и сопутствующих заболеваний, клинических проявлений и ЭКГ-феноменов среди пациентов с ТЭЛА, ошибочно диагностированной как ОКС, и контрольной группой пациентов с верифицированным ОКС, и не выявив статистически значимых различий, пришли к выводу, что именно сходство клинических и ЭКГ-признаков, а также повышение биомаркеров является основной причиной несвоевременной диагностики ТЭЛА, которая может в ряде случаев имитировать ОКС [117].

С учетом отсутствия статистически значимых различий в частоте клинических проявлений (Таблица 4.2), именно особенности ЭКГ как *наиболее доступного метода первичного обследования* выходят на первый план в постановке неверного диагноза при госпитализации, которая значимо чаще происходила в «неудачные» часы, обуславливающие некоторую ограниченность диагностических ресурсов. Результаты анализа Z.Y. Liang et al. (2009) также свидетельствуют о связи отличного от ТЭЛА первичного диагноза с чрезмерной зависимостью диагностического решения от ЭКГ [48].

Следующей по уровню статистической значимости различий находкой является бóльшая распространенность АГ в группе ошибочного первичного диагноза. Можем ли мы говорить, что наличие АГ больше склоняло врачей в

пользу иных диагнозов (чаще ОКС), чем перенесенный инфаркт миокарда, ХСН и сахарный диабет в анамнезе? Скорее, нет. Чем же тогда можно объяснить то, что в группе пациентов с *иным* первичным диагнозом АГ была на 27,5% чаще? Вероятно, тем, что *исходная АГ могла маскировать гемодинамическую нестабильность*. Так, третьим критерием нестабильной гемодинамики является персистирующая гипотензия (систолическое АД <90 мм рт.ст. или *падение систолического АД ≥ 40 мм рт.ст.*, длительностью >15 мин и не связанное с такими состояниями как аритмия, гиповолемия или сепсис) [30]. Но для адекватной оценки данного показателя необходим анализ исходного («привычного») АД. Тем не менее, мы не нашли такого анализа ни в одной медицинской карте больного, госпитализированного с иным диагнозом. Следовательно, можно предположить, что гемодинамическая нестабильность могла иметь место, но не была учтена / диагностирована, в т.ч. и как критерий в пользу диагноза ТЭЛА. Кроме того, гемодинамическая нестабильность является и критерием высокого риска неблагоприятного прогноза [53.76], т.е. показанием для выполнения ТЛТ, поэтому *более тщательный анализ динамики падения АГ может дать обоснованное расширение доли пациентов, требующих ТЛТ*.

По данным М. Aydogdu et al. (2012) наличие АГ у пациентов повышало риск отсроченной постановки диагноза ТЭЛА [62]. G. Mansella et al. (2020) [63] в своей работе связывают задержки диагностирования ТЭЛА с неспецифичностью её клинических проявлений, зачастую *совпадающих с симптомами ранее имеющихся у пациента состояний*. Так, например, еще В. Sean et al. (2010) [101] была продемонстрирована ассоциация ожирения с повышением риска задержки постановки диагноза ТЭЛА. Позже S. Walen et al. (2016) установили, что такие факторы как наличие у пациента боли в груди и признаки ТГВ снижают риск *задержки* диагностики ТЭЛА, тогда как одышка и наличие сопутствующей патологии, в частности АГ, – повышают его [67].

Интересен также тот факт, что статистически значимо различались результаты оценки клинической вероятности ТЭЛА по шкале Wells, которые были ниже в группе иного первичного диагноза, в отличие от Женевской шкалы,

показавшей бóльшую чувствительность в изучаемой когорте согласно представленным в Главе 3 результатам. По данным литературы пациенты с ошибочным первичным диагнозом также имеют более низкие баллы по шкале Wells, в частности, в исследованиях J.L. Alonso-Martínez et al. (2010) [61] и S. Kwok et al (2022) [98]. По результатам исследования M. Aydogdu et al. (2012), низкий балл по данной шкале был ассоциирован с повышением вероятности неверного диагноза (ОР 3,1; $p=0,017$) [62].

Также, помимо ОКС и ФП, одним из распространенных поводов для госпитализации пациентов с иным первичным диагнозом является ХСН. По результатам мета-анализа С. S. Kwok et al. (2022) 27,5% пациентов с ТЭЛА госпитализируются с иным первичным диагнозом, из них 12,4% – с подозрением на ОКС, еще 18,2% – по поводу декомпенсации ХСН [98]. J.L. Alonso-Martínez et al. (2010) сообщают о 31% случаев госпитализации с диагнозом ХСН. Кроме того, в литературе имеются данные о высокой частоте госпитализаций с ошибочными диагнозами, связанными с патологией дыхательной системы [61]. Например, по данным S. Kwok et al. (2022), 37,4% пациентов были госпитализированы по поводу пневмонии, бронхита или обострения ХОБЛ. В нашем Регистре подобных случаев зафиксировано не было, что связано со специализацией медицинского учреждения [98].

Еще более актуальной проблема отсроченной диагностики ТЭЛА стала в эпоху пандемии COVID-19. Так, по данным Melazzini et al. (2021) медиана времени до постановки диагноза при COVID-19-ассоциированной ТЭЛА составляет 19 дней, тогда как в группе не-COVID-19 – 7 дней [66]. Что касается не связанной с COVID-19 ТЭЛА, *средние сроки постановки диагноза по данным литературы мало изменились*. Так, в анализе S. Kayhan et al. (2012) медиана задержки составила 4 дня, при этом у 37% пациентов диагноз ТЭЛА был установлен более чем через 7 дней [64]. M. Aydogdu et al. (2012) приводят сходные данные: медиана времени до постановки диагноза 4 дня, в 38% случаях ТЭЛА диагностирована спустя 7 дней и более [62]. По результатам мета-анализа

R. van Maanen, et al. (2022), задержка также составляет 6,3 дня, а у 18-38% пациентов диагноз ТЭЛА устанавливают более чем через 7 дней [34].

Возвращаясь к утвержденным алгоритмам диагностики и лечения, следует подчеркнуть, что отдельной проблемой является оказание экстренной помощи (включая максимально быструю диагностику и начало ТЛТ) пациентам с нестабильной гемодинамикой. Согласно КР ЕОК 2014 г., пациентам с подозрением на ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой необходимо проведение прикроватной ЭхоКГ и, при выявлении дисфункции ПЖ - экстренной КТ с контрастированием ЛА [22]. В связи с высоким риском смерти таким пациентам показана *немедленная реперфузия*, которую можно начинать даже до проведения КТ. В актуальной версии КР подход к ведению этой группы пациентов с ТЭЛА не изменился, однако были четко сформулированы критерии гемодинамической нестабильности [30]. Что касается рутинной клинической практики, по нашим данным *только в половине случаев была выполнена ТЛТ*, а по результатам исследования D. Jiménez, et al (2018) лишь около 20% пациентов с нестабильной гемодинамикой получили реперфузионную терапию [76].

Что касается пациентов со стабильной гемодинамикой, после подтверждения диагноза ТЭЛА рекомендовано провести дальнейшую стратификацию риска с выделением категорий промежуточного и низкого риска ранней смерти (ИОТРС) на основании расчета индекса PESI и дополнительных параметров: повышения уровня тропонина и наличия дисфункции ПЖ [22,30]. Таким образом, в результате все пациенты стратифицируются на группы высокого, ПЖ-высокого, ПЖ-низкого и низкого риска (Рисунок 3.2 в Главе 3), что определяет дальнейшую тактику их ведения. Отличием актуальной версии КР [30] является акцентирование внимания на наличии дисфункции ПЖ и/или повышения уровня тропонинов у пациентов низкого риска, что может влиять на ранние исходы, в связи с чем на основании имеющихся результатов мета-анализов принято решение до получения новых данных расценивать риск таких пациентов как ПЖ-низкий.

Анализируя качество диагностики, нельзя не отметить низкую частоту определения шкал риска ранней смерти (PESI, sPESI) в медицинской документации. Кроме того, при высоком охвате ЭхоКГ менее чем у четверти пациентов проводилась оценка функции ПЖ. То же самое касается определения уровня тропонинов, которое почти *в каждом третьем случае проводилось без необходимости*, тогда как у *без малого четвертой части пациентов*, тактика ведения которых зависела, согласно КР [22,30], в т.ч. от результатов этого исследования, *данный анализ не выполнялся*.

С учетом неоднозначности результатов имеющихся на данный момент исследований эксперты ЕОК продолжают придерживаться рекомендаций по разумному ограничению охвата ТЛТ только пациентами с нестабильной гемодинамикой (высокого риска – по экстренным показаниям и ПЖ-высокого риска – при ухудшении гемодинамики) [22,30].

Однако *в клинической практике выбор тактики ведения пациентов с ТЭЛА по-прежнему в большей степени зависит от выраженности клинических проявлений и объема вовлеченного русла ЛА*, нежели от доказавших свою прогностическую значимость факторов нестабильности гемодинамики (регистр RIETE (2008) [53]), наличия дисфункции ПЖ и повышения маркеров повреждения миокарда (регистр ICOPER (1999) [37], мета-анализ S. Varco, et al. (2019) [114]), на которые рекомендуют опираться при оценке показаний к реперфузионной терапии европейские эксперты [30]. Этот факт подтверждает анализ показаний к ТЛТ, зафиксированных в медицинских картах пациентов (Рисунок 4.4), а также выявленные различия (Таблицы 4.6 и 4.7) в тяжести клинических проявлений ДН, выраженности перегрузки правых отделов сердца и значениях медиан объема поражения легочного русла среди пациентов в группе ТЛТ и оставленных без реперфузии. Наличие у пациентов указанных факторов также статистически значимо повышало вероятность проведения ТЛТ (Рисунок 4.5).

Учитывая высокую значимость ХБП в определении тактики ведения пациентов с ТЭЛА (Рисунок 4.5), сопоставимую по силе оказываемого влияния

(но с противоположным знаком) и уровню статистической значимости только с таким фактором как «объем поражения легочного русла $\geq 50\%$ », следует отметить, что *KP не содержат сведений об ограничениях ТЛТ у пациентов с ХБП* [22,30]. Однако при выборе тромболитического препарата у данной категории пациентов необходимо учитывать информацию из Инструкций к препаратам торговых названий Актилизе® и Стрептокиназа®, где для последнего имеются указания о применении *с осторожностью при почечной недостаточности* [8,10].

Результатом такого подхода к выбору тактики ведения стало то, что каждому шестому пациенту с ТЭЛА была выполнена ТЛТ, при этом *показания к ней имелись*, согласно КР ЕОК [22,30], *лишь в четверти всех случаев ТЛТ*. Сходная ситуация выявлена в общей когорте пациентов российского регистра СИРЕНА (2021) [27], где частота проведения ТЛТ составила 25%, причем *по показаниям – только в 33,8% случаев*. Выбор тактики ведения пациентов в данном Регистре также зависел от выраженности одышки, объема вовлеченного русла ЛА и выявления флотирующего ТГВ [27]. Кроме того, по данным Н.А. Черепановой, и др. (2020), в пользу ТЛТ были большая выраженность увеличения ПЖ и большой градиент давления в ЛА [28].

Результаты анализа ситуации в клинической практике, выполненного С.W. Mullan, et al. (2020), также свидетельствуют о *неуклонном росте доли пациентов с ТЭЛА, подвергнутых ТЛТ* [100], который был продемонстрирован еще в регистре RIETTE (2008) [53]. Однако, *частота применения ТЛТ в мире существенно ниже*. Так, по данным А. Kramer, et al. (2020), ТЛТ получили 13,1% пациентов [138]; по результатам мета-анализа F. Ata, et al. (2022), - 18,1% [103]. В тоже время, данные А. Kramer, et al. (2020) свидетельствуют о корреляции выбора в пользу ТЛТ с объемом поражения легочного русла, перегрузкой правых камер сердца, гипотонией, тахикардией и ДН, более молодым возрастом и меньшим числом сопутствующих заболеваний [138].

Следует отметить, что в нашем Регистре была выше не только частота проведения ТЛТ, но и число кровотечений по сравнению с общей когортой

регистра СИРЕНА (2021) [27] (4,1%, $p < 0,001$) и данными P. Shah, et al. (2018) [132] – 2,4% ($p < 0,001$).

Анализ АКТ показал, что в большинстве случаев (90,3%) старт осуществлялся с применения парентеральных форм препаратов, что соответствует актуальным на тот момент рекомендациям [22], тогда как в настоящее время КР [30] отдают предпочтение применению ПОАК, которые в случае с ривароксабаном и апиксабаном не требуют предварительного применения парентеральных препаратов.

Также установлено, что в 3-х случаях применения НФГ он вводился *подкожно*. Это является допустимым способом введения препарата согласно Инструкции по применению [9], однако в КР [22,30] указан единственный путь введения при ТЭЛА – *внутривенный*, что связано с низкой биодоступностью препарата при подкожном введении [9]. Кроме того, целевые значения АЧТВ не были достигнуты у 57,7% пациентов, получавших НФГ, что помимо субъективных причин (не достигнута достаточная концентрация в плазме крови) может быть также связано с резистентностью к гепарину при дефиците антитромбина III у данных пациентов. В случае исключения субъективных причин (путем повышения дозы НФГ) кроме АЧТВ необходимо определять у этих пациентов также уровень антиромбина III.

В КР [22,30] предпочтение отдается применению НМГ за исключением случаев ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой или угрозой ее развития, а также наличия у пациентов выраженного ожирения или тяжелой ХБП (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин), что связано с необходимостью коррекции дозы НМГ по массе тела и снижения дозы при клиренсе креатинина 15-30 мл/мин. Однако, при применении НФГ именно в этих клинических ситуациях (крайние значения ИМТ пациента, выраженная ХБП, высокий риск кровотечений) *АЧТВ как критерий активности гепарина имеет существенные ограничения и целесообразным является контроль антиХа-активности для подбора дозы* [2], который не рекомендован в КР для рутинного мониторинга [22,30]. Кроме того, при

использовании высоких доз НФГ более точный результат может давать определение активированного времени свертывания [56], которое является более дешевым и быстрым методом, выполняемым «у постели больного».

Что касается пероральных антикоагулянтов, пациенты преимущественно получали ПОАК, что отражает процесс перехода от КР ЕОК 2014 г., в которых данный подход являлся альтернативным стандартному с применением комбинации НМГ/НФГ и варфарина [22], к актуальной версии КР ЕОК 2019 г., где предпочтительно использование ПОАК у всех пациентов, не имеющих к ним противопоказаний [30].

Назначение варфарина при ТЭЛА представляло собой отдельную проблему – *менее чем в трети случаев за время стационарного лечения у них удалось достичь целевых цифр МНО*. Открытым остается вопрос безопасности выписки таких пациентов. Является ли факт недостижения целевого МНО обоснованием для продления госпитализации? Эти пациенты представляют собой очень «уязвимую» категорию и для них особо актуальным является вопрос о *преимуществах медицинской помощи* (в т.ч. своевременном обращении к кардиологу/терапевту по месту жительства) и возможности корректного лабораторного контроля МНО (особенно, для проживающих в сельской местности).

Проведенный анализ когорты пациентов, госпитализированных в 2018-2019 гг. в РСЦ (n=107) в сопоставлении с действующими на тот момент КР по ТЭЛА выявил следующие особенности диагностики (в т.ч. ее результатов) и лечения, требующие оптимизации медицинской помощи:

1) в ¼ случаев на момент госпитализации установлен ошибочный диагноз (не «ТЭЛА»), что привело к задержке начала ТЛТ на 17,5 ч против 2 ч в группе верного первичного диагноза (p<0,001);

2) в часы работы «дежурной» смены (а именно: в рабочие дни с 15:00 до 8:00, а также выходные и праздничные дни) вероятность установления ошибочного диагноза у пациента с ТЭЛА выше (75,0% против 50,0%, p=0,036);

3) крайне низкое использование шкал оценки вероятности ТЭЛА (4,7% для каждой) у пациентов с клиническими симптомами, требующими дифференциальной диагностики с ТЭЛА. Частота использования этих шкал в случаях ошибочных диагнозов составила 0%;

4) для случаев ошибочного диагноза (не «ТЭЛА») была характерна более высокая частота АГ в анамнезе (87,5% против 60,0%, $p=0,014$), ФП при поступлении (37,5% против 7,5%, $p<0,001$), показаний к ТЛТ (45,8% против 17,5%, $p=0,01$), более низкий средний балл по шкале Wells (3 против 4, $p=0,03$) и меньшая частота проведения КТ-ангиопульмонографии (87,5% против 98,8%, $p=0,038$);

5) недостаточное внимание уделялось определению критериев, входящих в ИОТРС: результаты оценки индекса PESI отсутствовал в 43,9% случаев, в 77,1% проведенных ЭхоКГ не определено / зарегистрировано значение TASPЕ, у пациентов промежуточного риска нет определения уровня тропонинов в 22,4% случаев (где он определял тактику) и, наоборот, у 35,8% пациентов выполненное этого не имело практического смысла;

6) частота выполнения ТЛТ без показаний (согласно актуальным КР) составила 76,2% случаев. Основанием для реперфузии служили большой объем поражения, выраженность ДН и перегрузки правых отделов сердца, что привело к преобладанию в группе ТЛТ пациентов низкого и ПЖ-низкого риска. И, наоборот, 50% пациентов высокого риска не была проведена реперфузия;

7) при применения НФГ в 5,8% случаев использовался нерекондованный (подкожный) путь введения в случаев, в 57,7% случаев не были достигнуты целевые значения АЧТВ;

8) в случае применения варфарина у 71,4% пациентов не были достигнуты целевые значения МНО за время лечения в стационаре;

9) кровотечения развивались в 1,9 раза чаще у пациентов, которым была проведена ТЛТ ($p=0,21$), причем 40,0% всех кровотечений в когорте пациентов Регистра приходятся на случаи выполнения ТЛТ без наличия показаний согласно КР.

**ГЛАВА 5. БЛИЖАЙШИЙ И ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ,
ПЕРЕНЕСШИХ ТРОМБОЭМБОЛИЮ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ.
ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА И ВОЗМОЖНОСТИ
ИХ КОРРЕКЦИИ**

За период стационарного лечения зарегистрировано 4 случая (3,9% от анализируемой когорты n=103) рецидива ТЭЛА, развившихся после постановки диагноза и начала АКТ (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Исходы госпитализации пациентов с ТЭЛА в зависимости от интегральной оценки риска ранней смерти

| Параметры | Риск ранней смерти согласно интегральной оценке тяжести ТЭЛА | | | | Всего | p |
|---|--|----------------|-----------------|----------------|-----------------|--------------|
| | Высокий | ПЖ-высокий | ПЖ-низкий | Низкий | | |
| n | 20 | 13 | 50 | 20 | 103 | - |
| Летальный исход, n ₁ (% от n) | 6 (30,0) | 2 (15,4) | 2 (4,0) | 0 | 10 (9,7) | 0,002 |
| Продолжительность госпитализации при летальных случаях, Me (Q1; Q3), ч | 58 (24; 100) | 30 (15; 44) | 97 (19; 174) | - | 46 (19; 100) | 1,0 |
| Продолжительность госпитализации для пациентов, живых на момент выписки, Me (Q1; Q3), дни | 14 (11; 17) | 16 (15; 19) | 15 (13; 17) | 15 (14; 19) | 15 (13; 18) | 0,39 |
| Рецидив ТЭЛА в стационаре, n ₂ (% от n) | 2 (10,0) | 0 | 1 (2,0) | 1 (5,0) | 4 (3,9) | 0,24 |

Одному из 2-х пациентов высокого риска до развития повторного события была проведена ТЛТ, пациентам исходно ПЖ-низкого (n=1) и низкого (n=1) риска до развития рецидива ТЛТ не проводилась. В двух случаях рецидив оказался смертельным (пациенты исходно высокого и ПЖ-низкого риска). Кроме указанных выше, еще в 2-х случаях рецидив ТЭЛА развился во время стационарного лечения с иным первичным диагнозом (инфаркт миокарда и декомпенсация СН), что привело к летальному исходу; диагноз ТЭЛА в этих случаях был установлен на аутопсии.

В целом, рецидивирующий характер течения (на основании анализа анамнеза заболевания) наблюдался у 41 из 107 пациентов (38,3%), из них в 7 случаях (17,1% пациентов с рецидивирующим течением) пациенты уже имели в анамнезе зарегистрированные ранее эпизоды ВТЭ.

Во время госпитализации кровотечения зарегистрированы у 20 пациентов (19,4% от анализируемой когорты), среди них *значимые*, потребовавшие гемотрансфузии и/или хирургического лечения, - в 12 случаях (11,7% от анализируемой когорты и 60% от общего числа кровотечений). Во время или в первые сутки после ТЛТ кровотечения развились у 16 пациентов (80,0% случаев всех кровотечений и 25,4% от когорты получивших ТЛТ). Следует отметить, что в 8 случаях кровотечений ТЛТ была проведена без наличия показаний к ней (40,0% от общего числа кровотечений и 16,7% случаев проведения ТЛТ без показаний). Из них в 3-х случаях зарегистрированы значимые кровотечения (25,0% от всех значимых кровотечений).

По количеству анализируемых неблагоприятных событий (Таблица 5.2) *клинические случаи ТЭЛА с проведением ТЛТ и без проведения ТЛТ статистически значимо не отличались*. Тем не менее, необходимо обратить внимание на зарегистрированную *тенденцию* двукратного повышения частоты (23,8% против 12,5%, в 1,9 раза) кровотечений при выполнении ТЛТ. Недостижение статистической значимости можно объяснить недостаточной статистической мощностью наблюдений.

Таблица 5.2 – Ближайший прогноз пациентов с ТЭЛА в зависимости от тактики их ведения

| Параметры | ТЛТ | | Всего | р |
|-----------------------------|------------|--------------|------------|------|
| | выполнена | не выполнена | | |
| n | 63 | 40 | 103 | - |
| Койко-дни, Me (Q1; Q3), дни | 15 (13;18) | 15 (13;17) | 15 (13;18) | 0,55 |
| Кровотечения, n (%) | 15 (23,8) | 5 (12,5) | 20 (19,4) | 0,21 |
| Рецидив ТЭЛА, n (%) | 2 (3,2) | 2 (5,0) | 4 (3,9) | 0,64 |
| Летальный исход, n (%) | 4 (6,4) | 6 (15,0) | 10 (9,7) | 0,18 |

Во время стационарного лечения зарегистрировано 10 летальных исходов ТЭЛА (9,4% от всей выборки и 9,7% от анализируемой когорты). Частота летальных исходов зависела от категории риска пациента: 30,0% – в группе высокого риска, в два раза ниже (15,4%) – группе ПЖ-высокого риска, 2,0% – в группе ПЖ-низкого риска, а среди пациентов низкого риска случаев смерти зарегистрировано не было (Таблица 5.1, Рисунок 5.1).

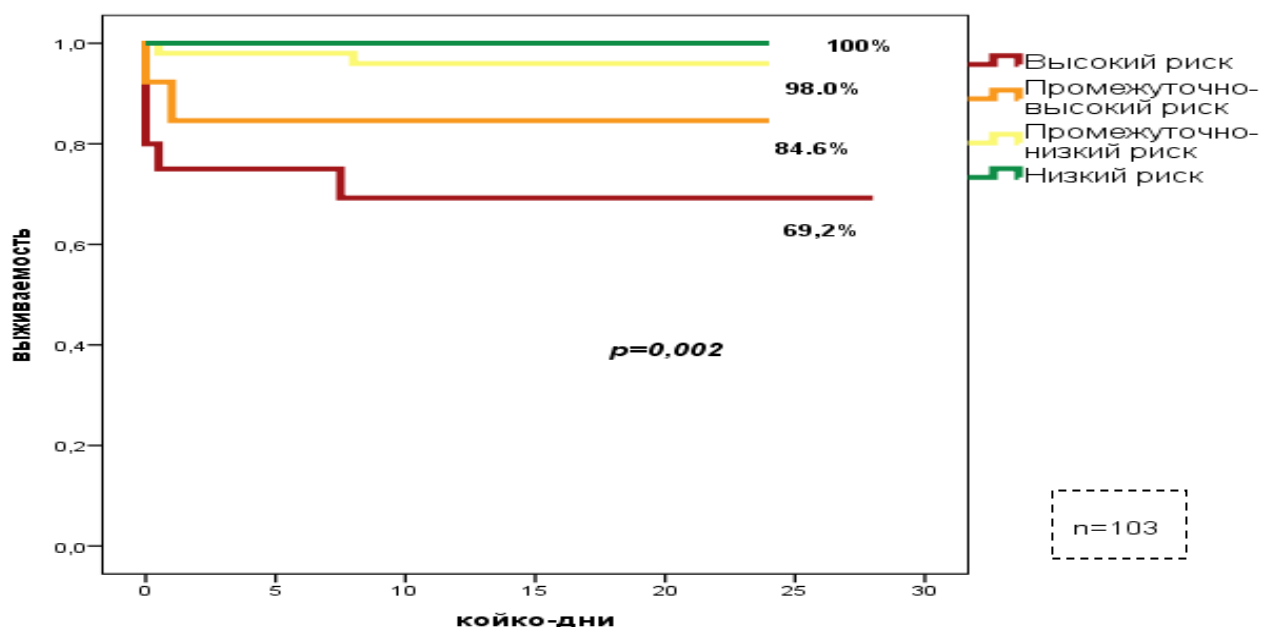


Рисунок 5.1. – Выживаемость пациентов с ТЭЛА в стационаре в зависимости от категории риска ранней смерти согласно ИОТРС

Примечание: медиана длительности пребывания в стационаре до выписки/смерти составила 15 (12; 17) койко-дней

Параметры, которые оценивались по влиянию на ближайший прогноз пациентов с ТЭЛА, ранжированы по уровню статистической значимости этого влияния - результат приведен на рисунке 5.2.

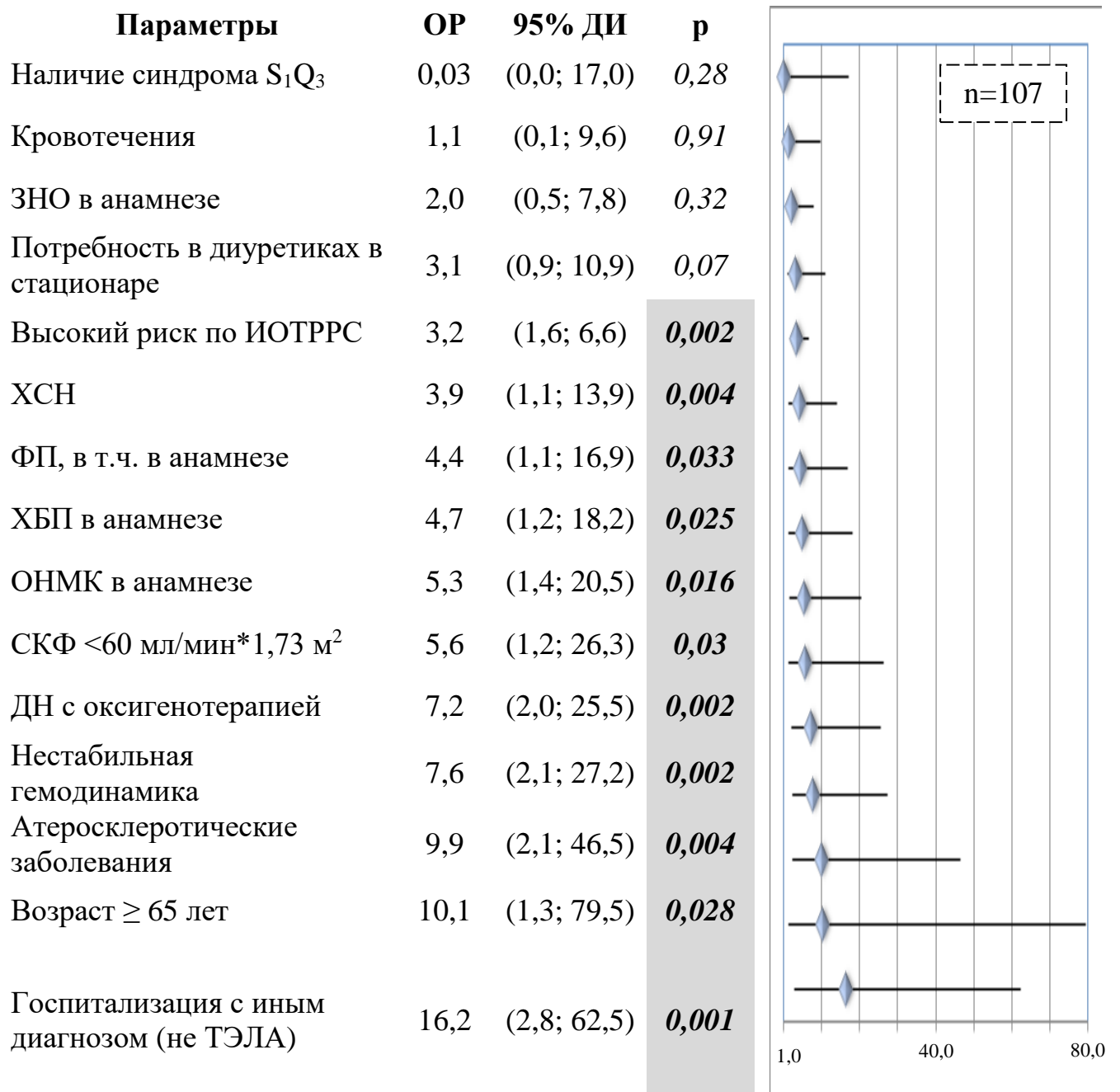


Рисунок 5.2 – Предикторы летального исхода у госпитализированных пациентов с ТЭЛА

Примечание: положение маркеров (ромбов) отражает значение ОР, линии – 95% ДИ для ОР

Прежде всего необходимо подчеркнуть, что *расчетная* ИОТРС продемонстрировала статистически значимую связь с *реальным* уровнем летальности в анализируемой когорте: риск летального исхода во время госпитализации у пациентов «высокого риска», действительно, был выше в 3,2 раза (95% ДИ 1,6; 6,6; $p=0,002$).

Однако, среди предикторов неблагоприятного ближайшего прогноза этот критерий (*расчетная* интегральная оценка риска ранней смерти) занимал только 11-е ранговое место, тогда как *первое ранговое место принадлежит критерию «госпитализация с иным (ошибочным) диагнозом»* (ОР 16,2, 95% ДИ 2,8; 62,5; $p=0,001$).

Показательно, что ошибки в постановке первичного диагноза не связаны с другими наиболее значимыми предикторами госпитальной летальности, в частности пожилым возрастом, наличием сопутствующих заболеваний и тяжестью клинического состояния пациентов (Таблицы 4.1-4.3 в Главе 4).

Получается, что *первое ранговое место занял фактор, связанный скорее с качеством медицинской помощи*, чем с клиническим состоянием пациента, т.к. объективные критерии тяжелого клинического состояния (нестабильная гемодинамика, ДН с оксигенацией, ИОТРС) занимают соответственно лишь 4-е, 5-е и 11-е ранговые места, т.е. точно не являются приоритетными предикторами неблагоприятного ближайшего прогноза.

Важную роль в неблагоприятном прогнозе сыграла коморбидная патология (атеросклеротические заболевания, сниженная СКФ на момент поступления и ХБП в анамнезе, ОНМК, ХСН и ФП в анамнезе) и как отражение «накопления» коморбидности – возраст пациентов (возраст ≥ 65 лет занял 2-е ранговое место). Однако и здесь возникает вопрос о «механизме» влияния этих критериев на неблагоприятный прогноз. Так, наличие атеросклеротического заболевания у пациента могло обусловить как объективную совокупную тяжесть его состояния, так и повлиять субъективно - направить клиническую мысль врача по пути ОКС. Критерий «ОНМК в анамнезе» также мог объективно сказаться на тяжести

состояния пациента, а также повлиять субъективно - привести к сложности сбора информации и ошибочному диагнозу.

Наличие кровотечений, ЗНО, синдрома S1Q3 и потребности в диуретиках не оказало значимого влияния на ближайший прогноз ($p > 0,05$; Рисунок 5.2). Факт проведения ТЛТ (Рисунок 5.3) также не оказал значимого ($p > 0,05$) влияния на ближайший прогноз пациентов с ТЭЛА, однако здесь не стоит делать поспешных выводов, т.к. ТЛТ проводилась исходно более тяжелым пациентам, поэтому группа пациентов с ТЛТ – совокупное влияние нескольких факторов: большая тяжесть состояния + положительный эффект на гемодинамику при разрушении тромбозембола / тромба-источника + большее число кровотечений.

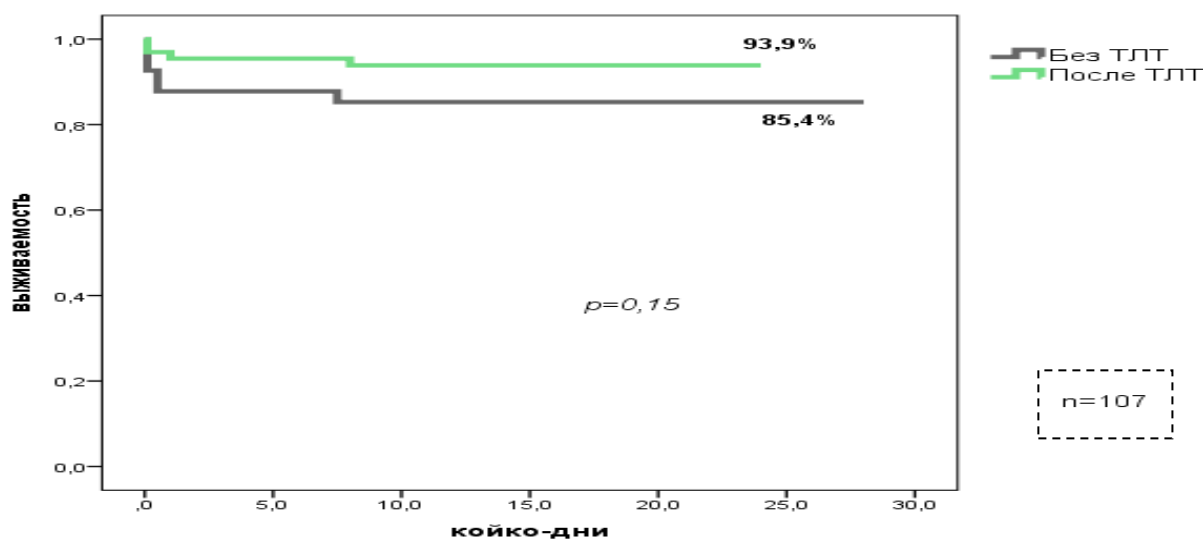


Рисунок 5.3. – Влияние ТЛТ на госпитальную выживаемость в общей когорте пациентов с ТЭЛА

В связи с этим целесообразно было оценить влияние ТЛТ на выживаемость отдельно для группы пациентов высокого и *невысокого* риска (Таблица 5.3). Очевидно, что у пациентов *невысокого* риска выживаемость была в целом высокой и практически не отличалась между группами (с ТЛТ – 94,5%, без ТЛТ – 96,9%; $p = 0,63$), тогда как очевидные преимущества ТЛТ мы наблюдали в группе высокого риска (90,0% и 50,0% соответственно, т.е. в 1,8 раза; $p = 0,07$). Таким образом, с учетом этих факторов можно говорить о том, что *ТЛТ позволяет*

снизить риск ближайшего неблагоприятного прогноза у исходно более тяжелых пациентов до уровня пациентов, тяжесть которых даже не предусматривала выполнение ТЛТ.

Таблица 5.3 – Выживаемость госпитализированных пациентов с ТЭЛА в зависимости от тактики их ведения и категории риска ранней смерти

| Параметры | ТЛТ | | Всего | p |
|--|-----------|--------------|-------|------|
| | выполнена | не выполнена | | |
| n | 66 | 41 | 107 | - |
| Выживаемость пациентов высокого риска по ИОТРС, % | 90,0 | 50,0 | 69,2 | 0,07 |
| Выживаемость пациентов невысокого* риска по ИОТРС, % | 94,5 | 96,9 | 95,4 | 0,63 |

Примечание: * – интегральный показатель для категорий промежуточного и низкого риска

В связи с тем, что основным фактором неблагоприятного прогноза пациентов с ТЭЛА оказался *ошибочный первичный диагноз* (рисунок 5.2), для понимания механизмов реализации этого фактора на следующем этапе исследования был проведен дополнительный сравнительный анализ исходов госпитализации и осложнений у пациентов с ТЭЛА в зависимости от установленного диагноза на момент госпитализации (Таблица 5.4). Результат оказался вполне ожидаемым: неустановленный своевременно диагноз ТЭЛА продемонстрировал тенденцию к повышению риска повторного события (ТЭЛА) в стационаре *в 5 раз* ($p=0,079$) и статистически значимое повышение риска летального исхода – *в 10 раз* ($p=0,002$), при сопоставимой распространенности осложнений.

В анализируемой когорте все 15 случаев госпитализации в первые 12 часов от начала эпизода ТЭЛА были с верным диагнозом – ТЭЛА (Рисунок 5.4).

Таблица 5.4 – Исходы госпитализации и осложнения у пациентов с ТЭЛА в зависимости от первичного диагноза при поступлении в стационар

| Параметры | Предварительный диагноз | | p |
|--|-------------------------|----------|--------------|
| | ТЭЛА | Иной | |
| N | 80 | 24 | - |
| Рецидив ТЭЛА в стационаре, n_1 (% от n) | 2 (2,5) | 3 (12,5) | 0,079 |
| Летальный исход, n_2 (% от n) | 2 (2,5) | 6 (25,0) | 0,002 |
| Пневмония, n_3 (% от n) | 19 (23,8) | 6 (25,0) | 0,88 |
| Кровотечения, n_4 (% от n) | 16 (20,0) | 4 (16,7) | 1,0 |
| - значимые, n_5 (% от n_4) | 9 (56,3) | 2 (50,0) | 1,0 |
| - среди пациентов с летальным исходом, n_6 (% от n_2) | 1 (50,0) | 0 | 0,25 |

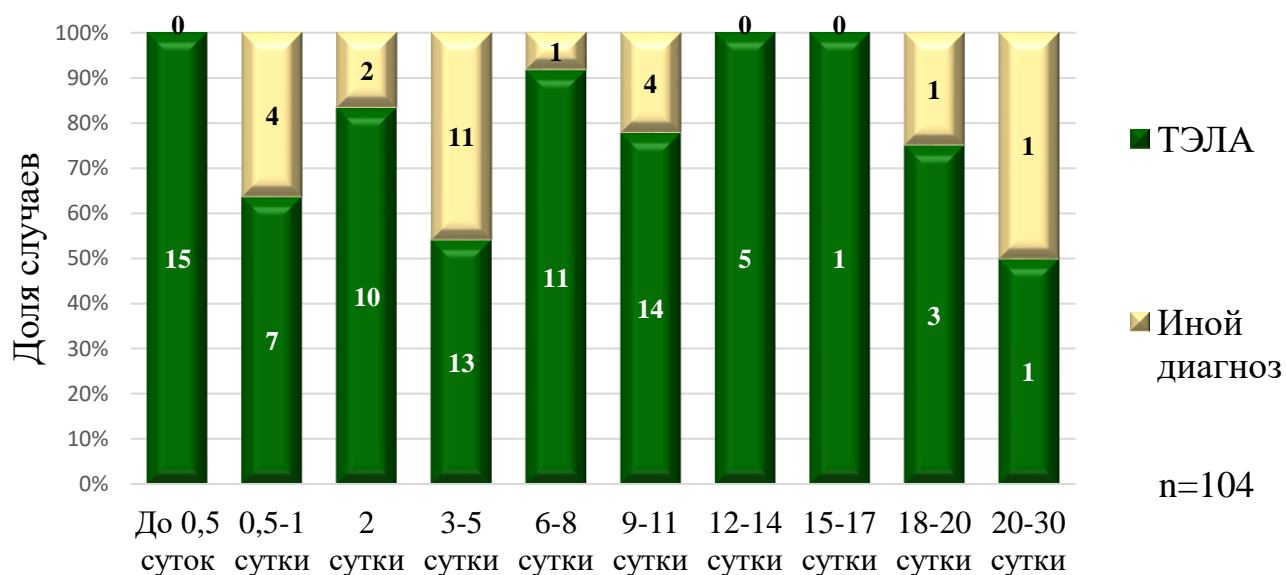


Рисунок 5.4. – Время от начала симптомов ТЭЛА до установления диагноза в зависимости от первичного диагноза на момент госпитализации

Вероятно, достаточно выраженная и достаточно типичная клиника в этих случаях обусловила и раннее обращение, и верный диагноз, который является

абсолютным показанием для госпитализации. В случаях с более поздней госпитализацией (до 5-х суток) достаточно высока доля *иных* диагнозов (так, в период 3-5 сутки соотношение иных диагнозов и верных диагнозов было 11 к 13, что для РСЦ следует расценивать как неблагоприятный показатель). В более поздние сроки госпитализации (после 5-х суток) количество верных диагнозов на момент госпитализации возрастает, но, тем не менее, речь идет о поздней диагностике (т.к. ТЭЛА является показанием для госпитализации сразу на момент выявления / предположения) и задержке или неактуальности проведения терапии. Несвоевременная постановка диагноза закономерно приводит задержке начала терапии: медиана времени от госпитализации до начала ТЛТ в группе *иного* диагноза была на 15,5 ч больше (Таблица 4.4, Глава 4).

Значимость своевременной госпитализации для прогноза отражена в Таблице 5.5: все 96 благополучно выписанных пациентов с ТЭЛА имели установленный диагноз на момент госпитализации или в течение первого часа, тогда как среди умерших задержка диагностики составила от 3-х до 12 часов ($p=0,02$).

Таблица 5.5 – Время до поступления в стационар и постановки диагноза ТЭЛА в зависимости от исхода госпитализации

| Параметры | Исход госпитализации | | p |
|---|----------------------|-----------|-------------|
| | Умершие | Выжившие | |
| n | 4 | 96 | - |
| Время от госпитализации до постановки диагноза ТЭЛА, Me (Q1; Q3), часы | 12 (3; 12) | 0 (0; 1) | 0,02 |
| Время от появления симптомов до госпитализации >1 недели, n ₁ (% от n) | 2 (50,0) | 38 (39,6) | 1,0 |

Примечание: для случаев прижизненной диагностики ТЭЛА, развившейся до поступления в ОККД (n=100)

Одним из классических проявлений ТЭЛА и одновременно критерием высокого риска неблагоприятного прогноза является нестабильность гемодинамики (как проявление *обтурационного шока*). Предполагается, что ТЭЛА обязательно должна входить в перечень дифференциальной диагностики у пациента с остро возникшей нестабильностью гемодинамики. К сожалению, даже в условиях РСЦ / скорой медицинской помощи (СМП) были допущены ошибки в интерпретации причины нестабильной гемодинамики у 8 пациентов с ТЭЛА (Рисунок 5.5). Необходимо отметить, что в этой подгруппе из 3-х госпитализированных с диагнозом «ОКС» пациентов помимо нестабильности гемодинамики жалобы на боль в грудной клетке были зарегистрированы только 2-х случаях, изменения сегмента ST на ЭКГ - в одном, *тогда как отрицательные зубцы T в грудных отведениях - у всех 3-х пациентов*; тропонин был повышен в 2-х случаях из 3-х. Среди пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН с артериальной гипотонией (n=2), отеки нижних конечностей наблюдались в обоих случаях, в то время как влажные хрипы в легких выслушивались у 1 из 2-х пациентов (т.е. у второго должен был возникнуть вопрос об исходно правожелудочковой (острой / подострой) СН и ее причинах).

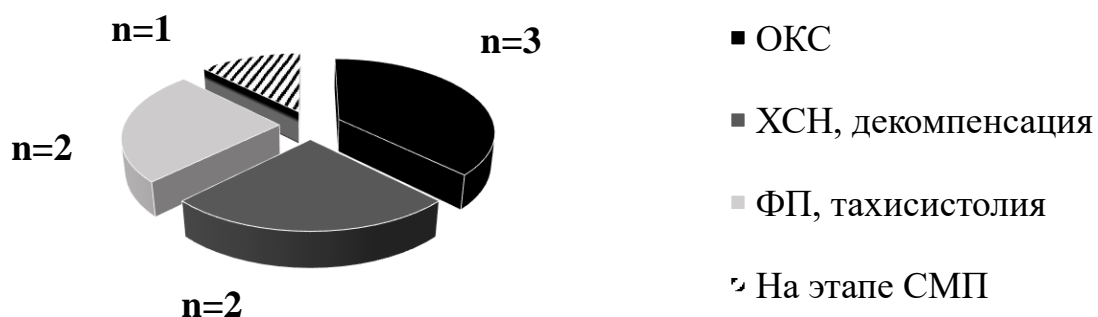


Рисунок 5.5. – Причины нестабильной гемодинамики у пациентов с ТЭЛА, госпитализированных с ошибочным диагнозом, по данным медицинских карт (n=8)

Интересные и неоднозначные данные получились при анализе выживаемости в зависимости от того периода, для которого считать задержку

оказания медицинской помощи (Таблица 5.6). Так, если исходить из времени задержки «от госпитализации до постановки диагноза», то неблагоприятное влияние задержки по этому критерию на срок >7 суток реализуется уже в стационаре (выживаемость ниже при задержке > 7 суток на 11,0%, $p=0,048$). Если же в расчет брать задержку по времени от появления симптомов до госпитализации, то, на первый взгляд, влияния на ближайший прогноз не наблюдается ($p=0,23$). Однако, здесь анализируется взаимосвязь задержки на *догоспитальной* этапе и выживаемость на *госпитальном*. В этом контексте, вероятно, более корректно было бы оценивать с выживаемостью на *догоспитальном* этапе или *догоспитальном и госпитальном этапах в совокупности*, что невозможно сделать, т.к. в условиях низкой частоты выполнения аутопсий в случаях смерти вне медицинского учреждения [18] истинную летальность от ТЭЛА на *догоспитальном* этапе установить не представляется возможным. Как минимум, можно говорить о том, что пока нет убедительных данных о том, что задержка диагностики ТЭЛА на догоспитальном этапе действительно не влияет на прогноз пациентов.

Таблица 5.6 – Выживаемость пациентов в стационаре зависимости от сроков обращения за медицинской помощью и постановки диагноза ТЭЛА

| Параметры | Срок обращения от начала симптомов | | p |
|---|------------------------------------|---------|--------------|
| | <7 дней | >7 дней | |
| n | 61 | 39 | 100 |
| Выживаемость в зависимости от времени «появление симптомов – госпитализация», % от n | 94,9 | 88,0 | 0,23 |
| Выживаемость в зависимости от времени «госпитализация – постановка диагноза ТЭЛА», % от n | 97,4 | 86,7 | 0,048 |

Примечание: для случаев прижизненной диагностики ТЭЛА, развившейся до поступления в ОККД

На следующем этапе был проанализирован *отдаленный прогноз* (с момента выписки из стационара до 12 месяцев – медиана времени 11,5 (11,4-11,5) месяцев) выживших пациентов с ТЭЛА (n=97) и факторы, влияющие на него. Сбор информации проводился посредством телефонного опроса через 12 месяцев от момента госпитализации. Отклик составил 84,5%.

В результате, за период с момента выписки до 12 месяцев у 2-х пациентов развилась повторная ТЭЛА, еще у одного – рецидив ТГВ (всего три случая рецидива ВТЭ из 97 случаев). За период с момента госпитализации до 12 месяцев эти показатели суммарно составили соответственно 7 случаев из 107, т.е. *уровень рецидивирования ТЭЛА за 12 месяцев составил 5,6%, ВТЭ в целом – 6,5%* (Таблице 5.7).

Таблица 5.7 – Неблагоприятные события у пациентов на момент 12-месяцев от госпитализации по поводу ТЭЛА

| Параметры | От момента выписки до 12 месяцев | От момента госпитализации до 12 месяцев |
|---|----------------------------------|---|
| Количество проанализированных случаев, n | 82 | 107 |
| Повторный эпизод ВТЭ, n ₁ (% от n) | 3 (3,7) | 7 (6,5) |
| Летальный исход, n ₂ (% от n) | 11 (13,4) | 21 (19,6) |
| Кровотечение, n ₃ (% от n) | 2 (2,4) | 22 (20,6) |

У 11 из 97 пациентов развился летальный исход; наиболее частой причиной смерти являлись онкологические заболевания (n=5), кроме того в 2-х случаях причиной стали кровотечения (в т.ч. внутрочерепное), в 2-х – пациенты умерли внезапно (повторная ТЭЛА не выявлена на аутопсии) и по 1 случаю пришлось на ишемический инсульт и ХСН. За период от момента госпитализации до 12 месяцев суммарно данный показатель составил 21 случай из 107, т.е. *уровень*

годовой летальности у пациентов, госпитализированный с ТЭЛА (независимо от диагноза на момент госпитализации), составил 19,6%.

Важно подчеркнуть, что анализ в данном случае проводился только *среди выживших на момент выписки* из стационара пациентов (n=97), т.е. предполагается, что неблагоприятные прогностические характеристики самой ТЭЛА уже были «реализованы» в виде летальных исходов во время госпитализации. Рисунок 5.6 демонстрирует, что выживаемость в данной группе пациентов в течение 12 месяцев после выписки уже не зависела от исходно определяемой категории ИОТРС (p=0,37).

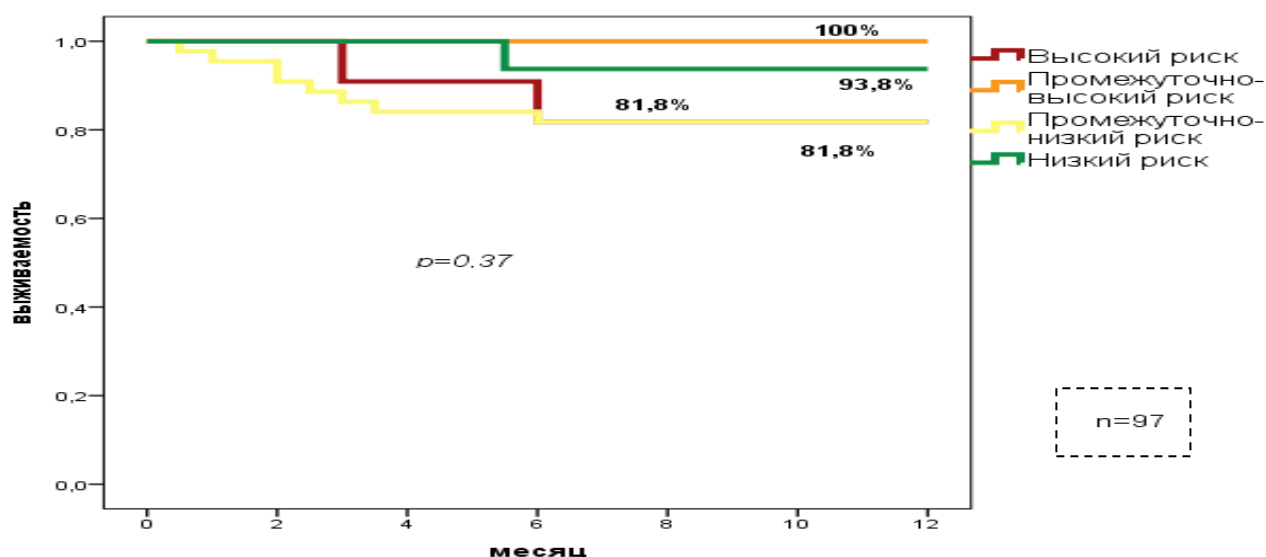


Рисунок 5.6. – Выживаемость пациентов с ТЭЛА от момента выписки из стационара до 12 месяцев в зависимости от исходно установленной категории риска ранней смерти

Таким образом, после выписки из стационара ИОТРС теряет свое прогностическое значение, что логично, с учетом характеристики этого инструмента - определение риска *ранней* смерти.

Однако, шкала PESI отражает вероятность наступления смерти у пациента в течение ближайших 30 дней, поэтому отдельно был вычленен период в 30 дней и выполнено сравнение ожидаемой (согласно результатам шкалы PESI) и реальной 30-дневной летальности (Таблица 5.8).

Таблица 5.8 – Ожидаемые и фактические уровни 30-дневной летальности в зависимости от класса риска по шкале PESI

| Параметры | Класс риска по шкале PESI | | | | |
|---|--------------------------------|------------------------|------------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| | (I) очень низкий риск | (II) низкий риск | (III) умерен- ный риск | (IV) высокий риск | (V) очень высокий риск |
| n | 17 | 13 | 25 | 21 | 29 |
| Фактическая летальность, n_1 (% от n) | 0 | 0 | 3 (8,0) | 2 (9,5) | 8 (27,6) |
| Ожидаемая летальность, % | 0-1,6 | 1,7-3,5 | 3,2-7,1 | 4,0-11,4 | 10,0-24,5 |
| p | 0,46 | 0,87 | 0,49 | 0,82 | 0,87 |

Примечание: p приведено для результатов, полученных на производной когорте по данным D. Aujesky, et al. (2005) [65]

В целом, увеличение частоты летальных исходов с увеличением градации по шкале PESI было подтверждено для изучаемой когорты ($p=0,019$). Однако, в группе очень низкого и низкого риска мы не зарегистрировали ни одного случая 30-дневной смертности при ТЭЛА, тогда как в популяции, на которой разрабатывалась шкала PESI [65], этот уровень был выше 0. Для более высоких градаций мы зарегистрировали летальность выше, чем ожидаемая по шкале PESI (точнее, для умеренного и очень высокого риска однозначно выше, а для высокого риска – вблизи верхней границы диапазона летальности). Считаем этот факт неблагоприятным. Объяснить его можно наличием влияния критериев, которых не было или они были менее выражены в эталонной для PESI когорте [65]. Нельзя исключить, что таковыми факторами являются описанные выше проблемы организационного характера – задержка диагностики ТЭЛА и начала ее специфической терапии.

При анализе предикторов неблагоприятного отдаленного прогноза (от момента выписки до 12 месяцев; Рисунок 5.7) статистически значимое влияние

продемонстрировал только один фактор из анализируемых – ЗНО в анамнезе ($p=0,014$) – еще два (возраст ≥ 65 лет и снижение СКФ <60 мл/мин*1,73 м²), были на границе статистической значимости ($p=0,057$ и $p=0,054$ соответственно), хотя сила их влияния по сравнению с госпитальным периодом уменьшилась (ОР 3,6 против 10,1 и 3,4 против 5,6 соответственно).

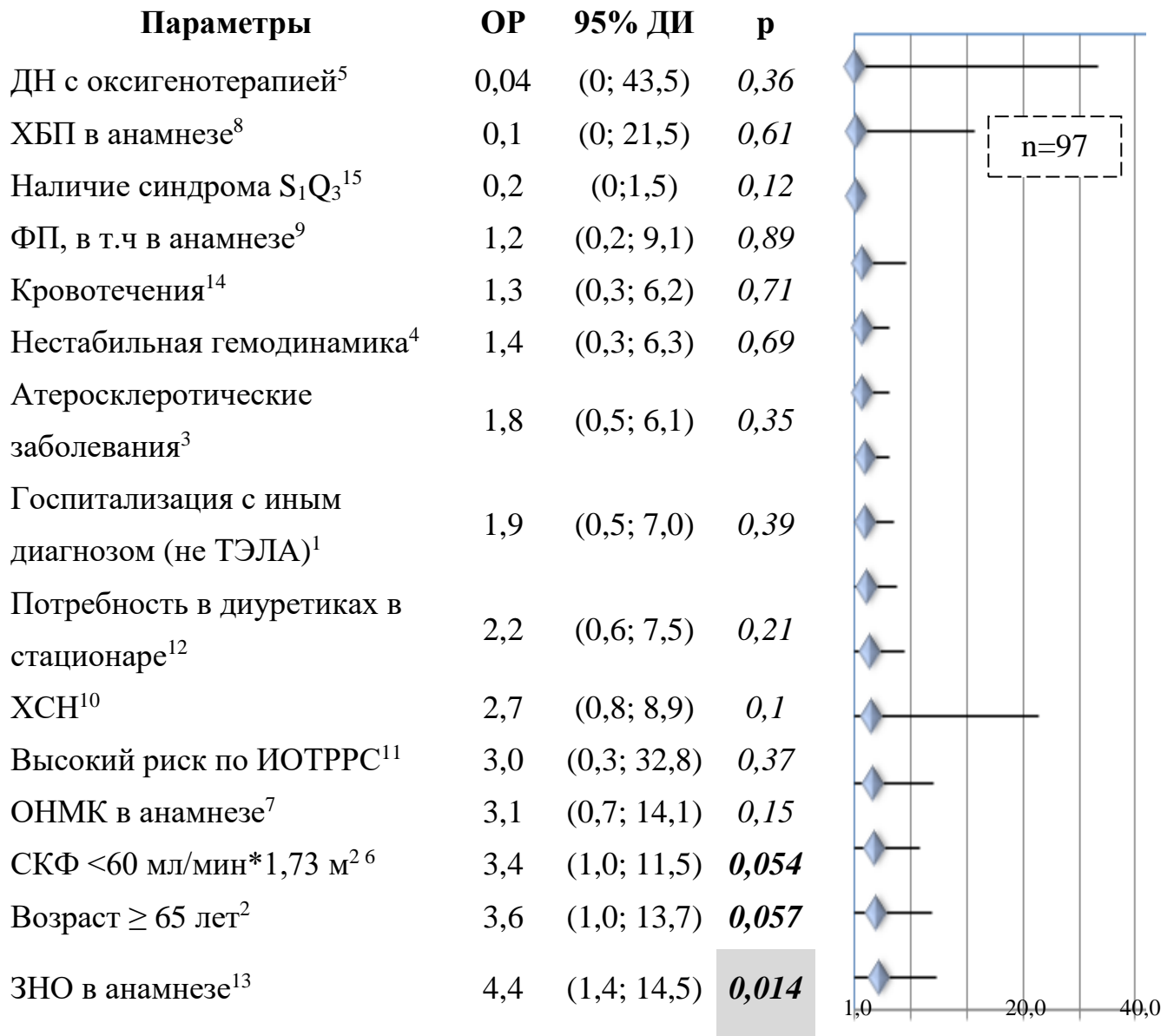


Рисунок 5.7. – Предикторы летального исхода у пациентов с ТЭЛА от момента выписки до 12 месяцев

Примечания: ¹⁻¹⁵ – верхними индексами указано ранговое место фактора как предиктора неблагоприятного *ближайшего* прогноза на рис. 5.2; положение маркеров (ромбов) отражает значение ОР, линии – 95% ДИ для ОР

Таким образом, по влиянию на отдаленный прогноз на первое место вышли ЗНО, которые были незначимы по влиянию на ближайший прогноз (выживаемость в стационаре): ОР 4,4 ($p=0,014$; Рисунок 5.7) против 2,0, ($p=0,32$; Рисунок 5.2).

Госпитализация с *ошибочным* первичным диагнозом не продемонстрировала статистического значимого влияния на дальнейшую (после выписки) выживаемость пациентов. Данный факт подтверждается и данными, представленными в Таблице 5.9.

Таблица 5.9 – Время до поступления в стационар и постановки диагноза ТЭЛА в зависимости от жизненного статуса через 12 месяцев после выписки

| Параметры | Исход 12-месячного периода после выписки | | p |
|---|--|-----------|-----|
| | Умершие | Выжившие | |
| n | 11 | 70 | - |
| Время от появления симптомов до госпитализации >1 недели, n ₁ (% от n) | 4 (36,4) | 28 (40,0) | 1,0 |
| Время от госпитализации до постановки диагноза ТЭЛА, Me (Q1; Q3), часы | 0 (0; 12) | 0 (0; 1) | 0,3 |

Примечание: для случаев с известным исходом 12-месячного периода после ТЭЛА, развившейся до поступления в ОККД (всего n=81)

Пациенты значимо не различались и по времени до обращения за медицинской помощью (Таблица 5.10), а медиана времени до постановки диагноза ТЭЛА в обеих подгруппах была 0 ч. Данный факт позволяет предположить, что случаи более поздней диагностики уже «реализовали» свой неблагоприятный прогностический потенциал на этапе ближайшего прогноза.

При помощи регрессионного анализа также установлено, что отсроченный более чем на 7 дней диагноз ТЭЛА не оказывает влияния на отдаленный прогноз: ОР 1,6 (95%ДИ 0,4; 6,1), $p=0,53$.

Таблица 5.10 – Выживаемость пациентов после выписки из стационара зависимости от сроков обращения за медицинской помощью и постановки диагноза ТЭЛА во время госпитализации

| Параметры | Задержка | | p |
|---|----------|---------|------|
| | <7 дней | >7 дней | |
| Выживаемость в зависимости от времени «появление симптомов – госпитализация», % от n | 86,0 | 87,5 | 0,64 |
| Выживаемость в зависимости от времени «госпитализация – постановка диагноза ТЭЛА», % от n | 86,3 | 87,5 | 0,49 |

Примечание: для случаев с известным исходом 12-месячного периода после ТЭЛА, развившейся до поступления в ОККД (n=81)

На следующем этапе исследования оба периода наблюдения (ранний = госпитальный и отсроченный = после выписки до 12 месяца от момента госпитализации) были объединены. В результате, объединенный период наблюдения составил 12 месяцев (Рисунки 5.8, 5.9).

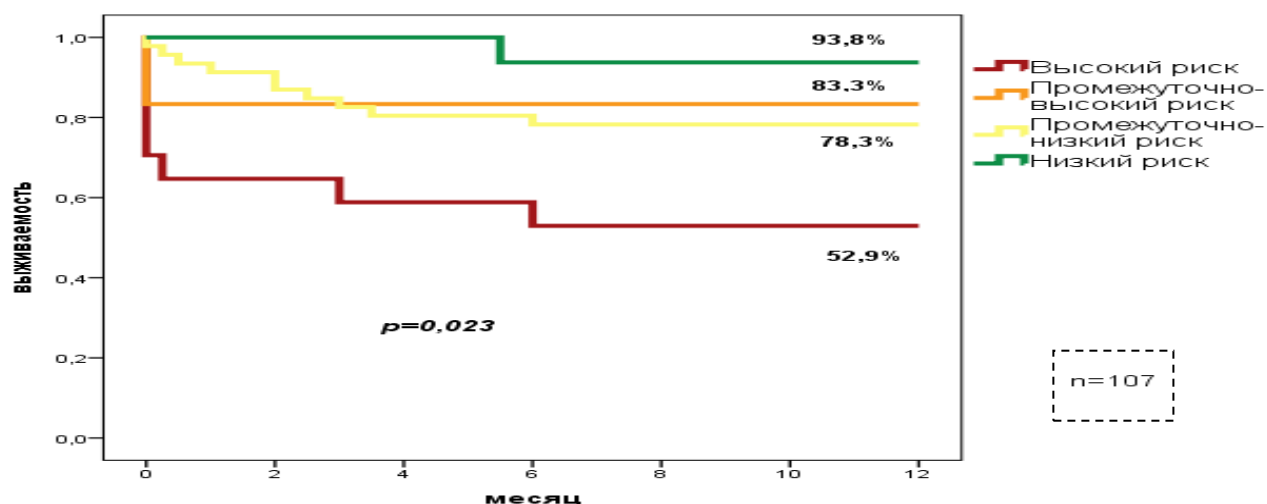


Рисунок 5.8. – Выживаемость пациентов с ТЭЛА от момента госпитализации до 12 месяцев в зависимости от исходно установленной категории риска ранней смерти

Для интегрального, 12-месячного, прогноза результат исходной оценки по ИОТРС сохранил свое влияние, хотя порядок статистической значимости был более низким по сравнению с ближайшим прогнозом ($p=0,023$ против $p=0,002$, Рисунок 5.1).

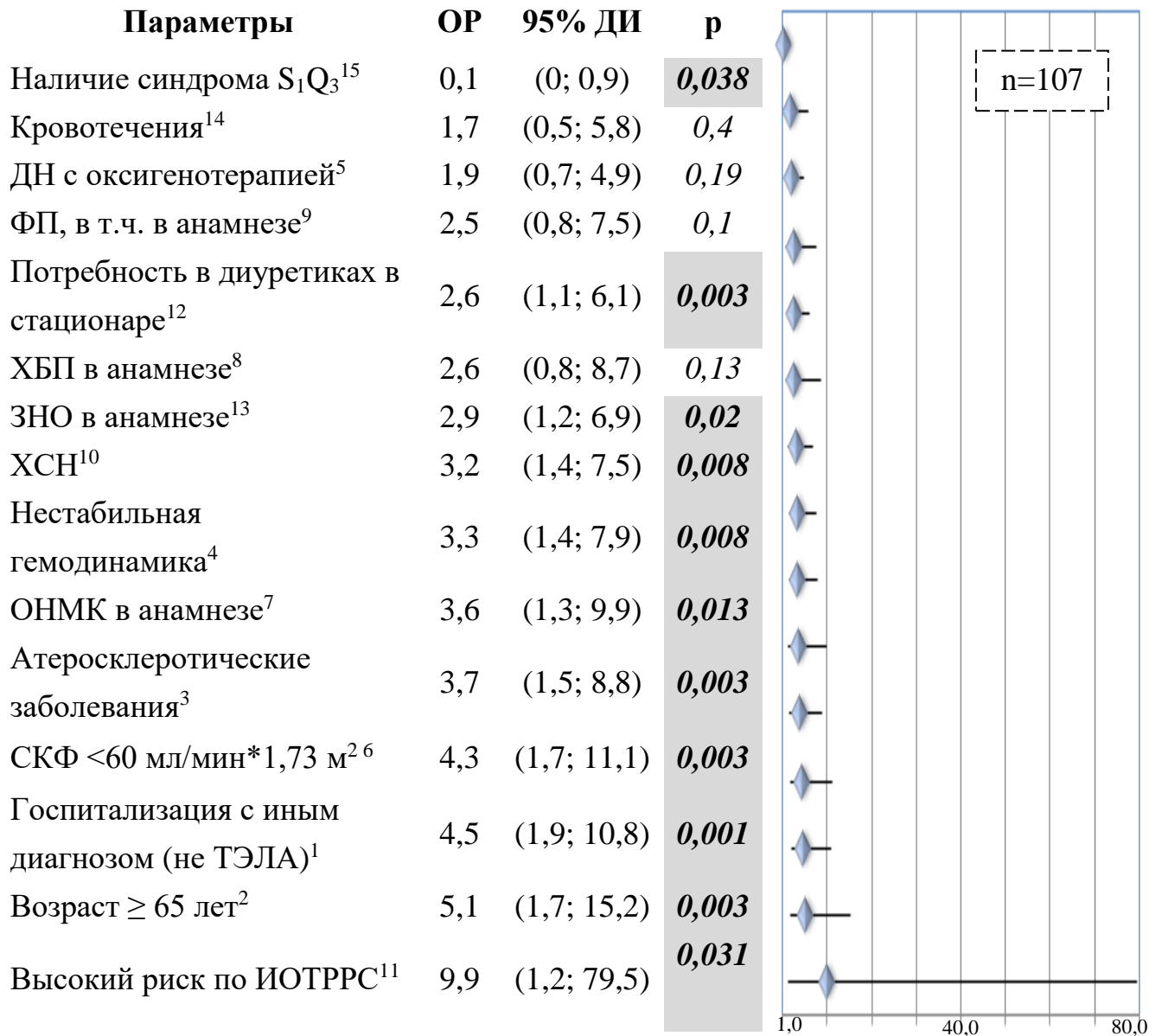


Рисунок 5.9 – Предикторы летального исхода у пациентов с ТЭЛА от момента госпитализации до 12 месяцев

Примечания: ¹⁻¹⁵ – верхними индексами указано ранговое место фактора как предиктора неблагоприятного *ближайшего* прогноза на Рисунке 5.2; положение маркеров (ромбов) отражает значение ОР, линии – 95% ДИ для ОР

Оказывающий наибольшее неблагоприятное влияние на ближайший прогноз фактор госпитализации с *ошибочным диагнозом*, хотя и сохранил статистически значимое влияние к исходу годичного наблюдения, но существенно потерял свою силу – на первый план вышел высокий риск по ИОТРС. Помимо предикторов, характерных для госпитального или отдаленного прогноза, выявлены и собственные предикторы, характерные только для интегрального периода в 12 месяцев, – *необходимость применения петлевых диуретиков* во время стационарного лечения и *наличие синдрома S_1Q_3* на ЭКГ в остром периоде.

Дополнительные сведения о переживших стационарный этап лечения пациентах с ТЭЛА за 12-месячный период представлены в Таблице 5.11.

Таблица 5.11 – Сведения о пациентах с ТЭЛА на момент 12-месяцев от выписки

| Параметры | В период от момента выписки до 12 месяцев |
|---|--|
| Количество проанализированных случаев, n | 82 |
| Выполнялось контрольная ЭхоКГ, n_1 (% от n) | 34 (41,5) |
| Продолжают принимать антикоагулянты, n_2 (% от n) | 71 (86,6) |
| Отмечают усиление одышки, n_3 (% от n) | 17 (20,7) |
| Отмечают симптомы правожелудочковой недостаточности, n_4 (% от n) | 18 (22,0) |

В 11 случаях антикоагулянты были отменены по тем или иным причинам (в т.ч. самостоятельно пациентом), средний срок приема антикоагулянтов в этих случаях составлял 5,2 месяца. Треть пациентов (11 из 34), проходивших повторную ЭхоКГ, знают о наличии по ее результатам признаков *сохраняющейся легочной гипертензии*.

Переходя к обсуждению полученных в данной Главе результатов, следует отметить, полученные тенденции к уменьшению числа рецидивов и летальных исходов, а также увеличению частоты кровотечений в группах ТЛТ согласуются с результатами ряда исследований по проблеме ТЛТ у пациентов невысокого риска. Так, в исследовании РЕГНО (2014) авторы продемонстрировали тенденцию к уменьшению частоты рецидивов и 30-дневной летальности у пациентов промежуточного риска, получивших ТЛТ, однако результаты не достигли уровня статистической значимости, в отличие от существенного роста больших кровотечений, в т.ч. внутричерепных [80]; следует отметить, что ТЛТ не оказывала влияния на общую смертность пациентов промежуточного риска также при оценке спустя несколько лет наблюдения [86]. В исследовании МОРЕТТ (2013) также тенденция к снижению числа рецидивов и летальных исходов в группе применения ТЛТ при изолированном их сравнении не достигла уровня статистической значимости [99]. В более позднем мета-анализе 16 исследований, 8 из которых включали пациентов промежуточного риска (n=1775), S. Chatterjee, et al. (2017) подтвердили ассоциацию ТЛТ не только с более низкими показателями смертности от всех причин, но и более высокой распространенностью кровотечений, в т.ч. внутричерепных [139]. Отсутствие статистической значимости различий в частоте летальных исходов у нормотензивных пациентов, получивших ТЛТ, в реальной клинической практике в нашей стране продемонстрировано как в более раннем ретроспективном анализе Н.А. Черепановой и др. (2020) [28], так и в рамках общей выборки регистра СИРЕНА (2021), где помимо этого ТЛТ в данной группе пациентов статистически значимо увеличивала число кровотечений [27].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения проблемы ТЛТ у пациентов с ТЭЛА невысокого риска для поиска дополнительных параметров, которые могут улучшить подходы к стратификации этой весьма разнородной группы, что позволит в дальнейшем выделить категорию пациентов, у которых проведение ТЛТ будет способствовать значимому снижению летальности.

Полученные в нашей когорте пациентов с ТЭЛА уровни госпитальной и 12-месячной летальности ближе всего к результатам исследования Worcester DTV (1991) – 12% и 19% соответственно [33]; R. White [2003] также сообщал о 12% смертности в течение 1 месяца и 7% рецидивов в течение 6 месяцев [156]. Однако данные сопоставимы ($p>0,05$) и с результатами ряда более поздних работ: 3-месячная смертность 8,65% в регистре RIETE (2008) [53], 30-дневная летальность 5,4% в регистре EMPEROR (2011) [52], госпитальная летальность 9,9% в *общей выборке регистра СИРЕНА* (2021) [20], но в тоже время почти в 5 раз превышают ($p>0,001$) 2х-летнюю смертность в исследовании FOCUS (2022) [50].

Рекомендованный в КР ЕОК по диагностике и лечению острой легочной эмболии [22,30] алгоритм ИОТРС подтвердил свою высокую предсказательную способность для оценки ближайшего прогноза пациентов в реальной клинической практике. Европейские эксперты, основываясь на результатах многочисленных исследований, в т.ч. обширного мета-анализа S. Varco, et al. (2019) [114], включавшего пациентов низкого риска с наличием дисфункции ПЖ и повышением биомаркеров, подчеркивая их высокую прогностическую значимость, даже рекомендуют при наличии последних относить пациентов низкого риска по шкале PESI к категории промежуточно-низкого риска по ИОТРС. Безусловно, было бы интересно оценить влияние этих факторов на ближайший и отдаленный прогноз пациентов с ТЭЛА в нашей выборке. К сожалению, недостаточная частота определения уровня тропонина и оценки функции ПЖ (см. Главу 4), не позволила провести данный анализ. Кроме того, в исследовании High-STEACS (2022) [91] было показано, что *с возрастом снижается специфичность и прогностическая значимость даже скорректированных уровней тропонинов*, что свидетельствует о необходимости поиска новых, более специфичных, диагностических подходов.

Одним из важнейших результатов данного исследования, по мнению автора, стало *выявление организационного фактора (отличный от ТЭЛА первичный диагноз) как самого значимого среди предикторов неблагоприятного ближайшего прогноза при ТЭЛА*. Указанный вывод подтверждают и данные литературы. S.

Kayhan, et al. (2012) сообщают, что у 37% пациентов диагноз ТЭЛА был установлен более чем через 7 дней, при этом данный показатель был выше в группе умерших пациентов – 52% [64]. По данным Melazzini, et al. (2021) частота задержек более 10 дней выше в группе умерших пациентов ($p=0,02$) с COVID-19-ассоциированной ТЭЛА [66]. В ряде исследований также выявлена более высокая летальность среди пациентов с несвоевременно установленным диагнозом ТЭЛА: 61% vs 24% ($p=0,003$) по данным J.L. Alonso-Martínez, et al. (2010) [61], 43,2% vs 1,6% по данным G. Mansella, et al. (2020) [63]. Последние связывают полученные результаты как с отсрочкой начала терапии, так и с неблагоприятным влиянием на прогноз тех сопутствующих состояний, которые и способствуют затруднениям в диагностике ТЭЛА, в частности, пожилого возраста [63]. Однако, по результатам регрессионного анализа задержка диагностики ТЭЛА сама по себе не оказывала статистически значимого влияния на выживаемость (ОР 1,01, $p=0,87$) [61]. Сходные результаты продемонстрированы D. J. Castro, et al. (2007) [112] при анализе 3х-месячной смертности пациентов с ТЭЛА, тогда как такие факторы как ХСН и наличие ЗНО подтвердили свою прогностическую значимость.

Следующим по значимости фактором, увеличивающим риск летального исхода госпитализации, по результатам нашего анализа является возраст ≥ 65 лет. Неблагоприятное влияние данного фактора на прогноз было также показано в регистрах RIETE (2008) [53], SWIVTER (2012) [109], продемонстрировано R. White (2003) [156] и A. Kempny, et al. (2019) [90]. Последние также получили данные о неблагоприятном воздействии на смертность пациентов наличия сопутствующей патологии [90]. Помимо этого, имеются данные о повышении риска летального исхода при наличии ХСН (P. Shah, et al., 2018 г.) [132], нарушении функции почек (M. Monreal, et al., 2006 г.) [151]. На общей выборке российского регистра СИРЕНА (2021) также получены результаты, подтверждающие ухудшение прогноза у пациентов с ХБП [20].

Немаловажным фактором, ухудшающим ближайший прогноз пациентов с ТЭЛА является нестабильность гемодинамики, что было продемонстрировано еще в регистра RIETE (2008) [53], причем более поздний его анализ (2018) также

подтверждает большую летальность в группе нестабильной гемодинамики [76]. Кроме того, в том же регистре RIETE (2018) наблюдалось значимое уменьшение частоты летальных исходов в данной группе пациентов при проведении им ТЛТ [76], тенденция к чему в нашем исследовании не достигла статистической значимости в виду недостаточного для данного анализа объема когорты. Также авторы указывают на недостаточную частоту выполнения реперфузии в данной группе: только 20% пациентов с гемодинамической нестабильностью получили ТЛТ [76].

Безусловно, было бы интересно посмотреть долю летальности за 12 месяцев от ТЭЛА среди пациентов, живых на момент выписки из стационара, однако наступление смерти у этих пациентов чаще всего происходило вне медицинских учреждений и даже без присутствия медицинских работников, а случаи проведения аутопсии единичны. Все это не позволило сделать какие-либо обоснованные выводы по значению ТЭЛА в летальности после выписки в период до 12 месяцев.

Лежащая в основе ИОТРОС шкала PESI характеризует вероятность наступления летального исхода в течение ближайших 30 дней. Некоторые отличия фактических уровней 30-дневной летальности от ожидаемых при оценке по шкале PESI, вероятно, могут быть объяснены дополнительным влиянием ряда модифицирующих риск факторов, в частности, используемых в ИОТРОС дисфункции ПЖ и повышения уровня тропонина. Роль данных параметров в развитии неблагоприятных исходов была показана еще авторами регистра ICOPER (1999) [37], тем не менее они продолжают активно изучаться, о чем свидетельствуют результаты мета-анализа S. Varco, et al. (2019) [114].

Однако, в дальнейшем прогностическое значение ИОТРОС для пациентов, переживших острый период, постепенно сходит на нет, поскольку большинство включенных в нее параметров, характеризующих *клинические проявления самой ТЭЛА, уже оказали свое влияние на раннем этапе*. Далее же начинает реализовываться неблагоприятный потенциал хронических и длительно протекающих состояний: ЗНО, ХБП, – и как интегрального показателя этих

состояний – возраста. При анализе исходов 12-месячного периода среди выживших и выписанных из стационара пациентов с ТЭЛА пожилой возраст и сниженная СКФ продемонстрировали увеличение риска смерти на грани статистической значимости, тогда так единственным показавшим значимое влияние на выживаемость пациентов фактором стали ЗНО в анамнезе. Увеличение общей смертности при онкоассоциированной ТЭЛА было выявлено еще в регистре ICOPER (1999) [37], затем эти результаты были подтверждены в целом ряде других исследований [75,90,112,142].

Если рассматривать весь суммарный период от госпитализации до 12 месяцев, становится очевидным *большее влияние закономерностей и предикторов госпитального периода*, чем последующих 11,5 месяцев. Так в масштабе 12 месяцев ИОТРС сохраняет свое прогностическое значение ($p=0,023$), хотя *данный инструмент был рассчитан на ближайший прогноз*. Тем не менее, исходно высокий риск по ИОТРС является наиболее значимым предиктором суммарной 12-месячной смертности пациентов с ТЭЛА, превосходя даже госпитализацию с иным первичным диагнозом и такие традиционные неблагоприятные факторы, как пожилой возраст и сопутствующая патология. Однако, логичное прогрессирующее ухудшение прогноза в 4-х группах ИОТРС нарушает перекрест кривых ПЖ-высокого и ПЖ-низкого риска *на уровне 3 месяцев*. Это можно объяснить *«потерей» прогностической значимости критериев, которые отличают данные категории риска, именно в указанный срок 3 месяца*. Так, постановка диагноза хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии, согласно соответствующим КР (2022), основывается на результатах исследований, проведенных не ранее, чем через 3 месяца адекватной АКТ, поскольку считается, что именно к этому сроку разрешаются все изменения, связанные с острой ТЭЛА [31].

Следует подчеркнуть, что критерий «госпитализация с иным диагнозом» не просто сохранил свое прогностически неблагоприятное значение на протяжении 12 месяцев, но и занял 3-е ранговое место. Вероятно, это объясняется *последствиями неверно установленного диагноза, в т.ч. несвоевременным*

началом терапии, а в ряде случаев и вовсе ее отсутствием при наличии показаний к проведению реперфузии.

При суммарной оценке 12-месячного прогноза пациентов с ТЭЛА впервые показывает статистическую значимость такой фактор, как потребность в петлевых диуретиках на этапе стационарного лечения. Возможно, данный факт следует расценивать как косвенное свидетельство перегрузки правых камер сердца и, как следствие, формирования правожелудочковой недостаточности в дальнейшем. Помимо этого, терапия диуретиками в стационаре может говорить не только о возникновении ХСН *de novo*, но и о развитии острой декомпенсации сопутствующей коморбидной патологии, которая в дальнейшем и оказывает свое неблагоприятное влияние на выживаемость пациентов. Кроме того, сама ТЭЛА могла быть следствием тяжелой декомпенсации ХСН. В этом случае прогноз у пациентов заведомо хуже, чем у лиц с меньшим бременем коморбидности.

Следует отметить, что целый ряд анализируемых в литературе параметров не был указан на Рисунках 5.2, 5.7 и 5.9, поскольку для них не было получено статистически значимого влияния на выживаемость. Среди них, например, пол, факторы риска развития ВТЭ: предшествующие тромбозы, хирургические вмешательства, иммобилизация, ХОБЛ; клинические характеристики: тахикардия, артериальная гипотония, гипоксемия; характер проводимой терапии, развитие рецидивов ВТЭ и многое другое.

Как можно заметить, большинство предикторов неблагоприятного (как ближайшего, так и отдаленного) прогноза относятся к анамнестическим, т.е. *немодифицируемым*. Однако, есть два значимых фактора, оказывающих существенное влияние на прогноз, на которые можно воздействовать: *фильтрационная способность почек и своевременность постановки диагноза ТЭЛА*. Что касается первого, современное состояние медицинской науки и возможности информационных технологий позволяют оценивать нефротоксичность принимаемых пациентом препаратов и их комбинаций, а также пересматривать терапию с учетом их нефропротективных свойств. Проблемы, затрудняющие диагностику ТЭЛА, не только на догоспитальном этапе, но в

зачастую в профильных стационарах, обсуждались в предыдущих Главах. Значимая роль несвоевременной постановки диагноза у пациентов с ТЭЛА еще раз подчеркивает необходимость дальнейшего изучения и широкого освещения данной темы не только в научной среде, но и в практическом здравоохранении.

Таким образом, госпитальная летальность среди пациентов с ТЭЛА в изучаемой когорте составила 9,4%, 12-месячная - 19,6%. Уровень госпитальной летальности, несмотря на более тяжелый клинический профиль пациентов, сопоставим с результатами общей выборки регистра СИРЕНА – 9,9% ($p=1,0$).

Значение объективных причин (клинических параметров и результатов обследования) несвоевременной диагностики ТЭЛА в изучаемой когорте не подтверждено. Важнейшим предиктором госпитальной летальности является не клинический, а организационный фактор, – ошибочный (не ТЭЛА) диагноз на момент госпитализации. При этом, на госпитальный этап приходится почти половина (47,6%) от 12-месячной летальности.

Важнейшим предиктором отсроченной летальности (с момента выписки из стационара) является наличие ЗНО, а предиктором летальности в течение всего периода наблюдения (12 месяцев от момента госпитализации) - высокий риск по ИОТРС.

Продемонстрировано также неблагоприятное прогностическое влияние (в течение госпитализации и/или 12 месяцев) таких факторов как: пожилой возраст, ХСН, ХБП, атеросклеротического поражение артериального русла, –которые являются общими для многих ССЗ, что еще раз подтверждает место ТЭЛА в сердечно-сосудистом континууме.

ГЛАВА 6. ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ВЕДЕНИЯ И ПРОГНОЗА

По классификации ВОЗ лица ≥ 60 лет относятся к *пожилому* возрасту, ≥ 75 лет – к *старческому* возрасту. Однако, в рамках данной работы целесообразно провести анализ (Таблица 6.1 и далее), разграничив возрастные группы на уровне 65 лет: <65 лет и ≥ 65 лет, т.к. данный возрастной порог использован в большинстве проведенных ранее исследования по ВТЭ, а также фигурирует в ряде важных кардиологических шкал.

В результате, проведенный анализ показал более высокую распространенности основных ССЗ в группе ≥ 65 лет (Таблица 6.1). Среднее число учитываемых в анализе хронических сопутствующих заболеваний у пожилых пациентов составило 3,2 против 1,7 – у более молодых ($p < 0,001$).

Частота основных симптомов ТЭЛА, *зарегистрированных* в медицинских картах, значимо не различалась в возрастных группах, за исключением кровохарканья, случаев которого у пожилых *зафиксировано* не было (Таблица 6.2). Значимое отличие клинической картины ТЭЛА у пациентов ≥ 65 лет заключается в *большей распространенности признаков перегрузки системы органов дыхания*, таких как тахипноэ и гипоксемия. Признаки ДН (ЧДД >30 в мин и/или $\text{SaO}_2 < 90\%$) имели место 50,0% пожилых пациентов, тогда более молодые – 29,1% ($p = 0,04$). Данную закономерность подтвердили результаты ЭКГ и ЭхоКГ: легочная гипертензия, признаки перегрузки правых отделов сердца чаще регистрировались в группе ≥ 65 лет (Таблица 6.3). Кроме того, пожилые пациенты имели более низкую фильтрационную способность почек и, как результат, чаще 3-5 стадию ХБП.

14 из 50 (28,0%) пациентов ≥ 65 лет, у которых ТЭЛА развилась *до поступления в стационар*, были госпитализированы с *иным* первичным диагнозом; среди пациентов < 65 лет ошибочный диагноз был выставлен в 10 из 54 случаев (18,5%, $p = 0,36$).

Таблица 6.1 – Демографическая, антропометрическая характеристика и данные анамнеза пациентов с ТЭЛА 65 лет и старше в сравнении с более молодыми

| Параметры | Возрастная группа | | Всего | p |
|--|-------------------|----------------|----------------|------------------|
| | <65 лет | ≥ 65 лет | | |
| n | 55 | 52 | 107 | - |
| Демографические и антропометрические показатели | | | | |
| Возраст, Me (Q1; Q3), лет | 53 (40; 59) | 75 (69; 79) | 63 (52; 74) | <0,001 |
| Женщины, n (%) | 31 (56,4) | 34 (65,4) | 65 (60,7) | 0,5 |
| ИМТ, M±δ, кг/м ² | 31,6±6,7 | 29,0±6,4 | 31,7±6,8 | 0,8 |
| Анамнестические сведения | | | | |
| Предшествующие ВТЭ, n (%) | 13 (23,6) | 16 (30,8) | 29 (27,1) | 1,0 |
| Недавняя операция, n (%) | 8 (14,1) | 5 (9,6) | 13 (12,1) | 0,5 |
| ЗНО, n (%) | 6 (10,8) | 13 (25,0) | 19 (17,8) | 0,07 |
| СН, n (%) | 8 (14,1) | 23 (44,2) | 31 (29,0) | 0,001 |
| ФП, n (%) | 2 (3,6) | 9 (17,3) | 11 (10,3) | 0,03 |
| Перенесенный инфаркт миокарда, n (%) | 1 (1,8) | 5 (9,6) | 6 (5,6) | 0,1 |
| Атеросклеротические заболевания, n (%) | 7 (12,6) | 26 (50,0) | 33 (30,8) | <0,001 |
| Перенесенный инсульт, n (%) | 2 (3,6) | 7 (12,6) | 9 (8,4) | 0,09 |
| АГ, n (%) | 31 (56,4) | 44 (84,6) | 75 (70,1) | 0,002 |
| Сахарный диабет, n (%) | 6 (10,8) | 13 (25,0) | 19 (17,8) | 0,07 |
| ХБП, n (%) | 3 (5,4) | 7 (13,5) | 10 (9,3) | 0,2 |
| Прием ЗГТ / оральные контрацептивы, n (%) | 9 (16,2) | 0 | 9 (8,4) | 0,003 |

Таблица 6.2 – Клиническая характеристика пациентов с ТЭЛА 65 лет и старше в сравнении с более молодыми

| Параметры | Возрастная группа | | Всего | p |
|---|-------------------|----------------|----------------|--------------|
| | < 65 лет | ≥ 65 лет | | |
| n | 55 | 52 | 107 | - |
| Клинические проявления | | | | |
| Одышка, n (%) | 51 (92,7) | 49 (94,2) | 100 (93,5) | 1,0 |
| Боль в груди, n (%) | 25 (45,5) | 21 (40,4) | 46 (43,0) | 0,7 |
| Резкая слабость, n (%) | 35 (63,6) | 29 (55,8) | 64 (59,8) | 0,5 |
| Кровохарканье, n (%) | 7 (12,7) | 0 | 7 (6,5) | 0,01 |
| Синкопальное состояние, n (%) | 21 (33,3) | 10 (25,0) | 31 (30,1) | 0,5 |
| Время симптомы-диагноз, Me (Q1; Q3), дни | 4 (2; 8) | 4 (1; 10) | 4 (1; 10) | 0,8 |
| Первичной диагноз ТЭЛА, n (%) | 44 (80,0) | 36 (69,2) | 80 (74,8) | 0,2 |
| Объективное состояние на момент госпитализации | | | | |
| САД, Me (Q1; Q3), мм рт. ст. | 120 (105; 140) | 120 (105; 130) | 130 (107; 140) | 0,61 |
| ЧСС, Me (Q1; Q3), уд./мин | 100 (90; 120) | 94 (84; 107) | 99 (85; 110) | 0,69 |
| Нестабильная гемодинамика, n (%) | 10 (18,2) | 10 (19,2) | 20 (18,7) | 0,7 |
| ЧДД, Me (Q1; Q3), мин ⁻¹ | 22 (19; 28) | 26 (20; 36) | 24 (20; 32) | 0,038 |
| SaO ₂ , Me (Q1; Q3), % | 93 (90; 96) | 90 (87; 94) | 92 (88; 95) | 0,01 |
| Гипоксемия, n (%) | 9 (16,4) | 20 (28,5) | 29 (27,1) | 0,02 |
| Цианоз, n (%) | 32 (58,2) | 31 (59,6) | 63 (58,9) | 1,0 |
| Отеки нижних конечностей, n (%) | 14 (25,5) | 23 (44,2) | 37 (34,6) | 0,05 |
| Шкала PESI ¹ , M±δ, балл | 87,7±35,1 | 105,7±33,6 | 101,8±36,0 | 0,027 |

Примечание: ¹ - рассчитана ретроспективно в рамках регистра СИРЕНА

Таблица 6.3 – Результаты дополнительного обследования пациентов с ТЭЛА 65 лет и старше в сравнении с более молодыми

| Параметры | Возрастная группа | | Всего | p |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|--------|
| | < 65 лет | ≥ 65 лет | | |
| n | 55 | 52 | 107 | - |
| Лабораторные данные | | | | |
| Гемоглобин, М±δ, г/л | 134,7±22,0 | 131,3±20,9 | 133,0±21,5 | 0,74 |
| СКФ, М±δ, мл/мин*1,73 м ² | 72,6±22,2 | 53,7±17,5 | 63,4±22,1 | <0,001 |
| СКФ <60 мл/мин*1,73 м ² , n (%) | 13 (26,4) | 33 (63,5) | 46 (43,0) | <0,001 |
| Повышение тропонинов, n (%) | 19 (34,5) | 17 (32,7) | 36 (33,6) | 0,7 |
| Результаты инструментальных методов обследования | | | | |
| Блокады ножек пучка Гиса, n (%) | 5 (9,1) | 18 (34,6) | 23 (21,5) | 0,002 |
| Синдром S ₁ Q ₃ , n (%) | 15 (27,3) | 10 (19,2) | 25 (23,4) | 0,07 |
| Диаметр ПЖ, Ме (Q1; Q3), см | 2,9 (2,5; 3,2) | 3,1 (2,8; 3,5) | 3,0 (2,6; 3,4) | 0,02 |
| СДЛА, Ме (Q1; Q3), мм рт. ст. | 59 (50; 64) | 71 (60; 64) | 59 (55; 75) | 0,001 |
| СГТК, Ме (Q1; Q3), мм рт. ст. | 40 (30; 47) | 48 (28; 50) | 43 (38; 61) | 0,001 |
| Объем поражения, Ме (Q1; Q3), % | 73 (50; 88) | 70 (45; 88) | 60 (18; 75) | 0,67 |

У 5 из 52 (9,6%) пациентов ≥65 лет диагноз ТЭЛА был установлен только по результатам аутопсии, в то время как у пациентов <65 лет в 100% случаев диагноз был установлен *прижизненно* (p=0,024). Наибольшее число случаев установления диагноза ТЭЛА в группе пациентов <65 лет приходится на 3-5 сутки (n=14), тогда как в группе ≥65 лет – на 9-11 сутки (n=11) от появления симптомов (Рисунок 6.1).

В Таблице 6.4 представлено время задержки в постановке диагноза ТЭЛА (статистически значимо не отличалось в возрастных группах). Патогенетическое лечение ТЭЛА, основой которого является антитромботическая терапия, также существенно не зависело от возраста пациентов (Таблица 6.5).

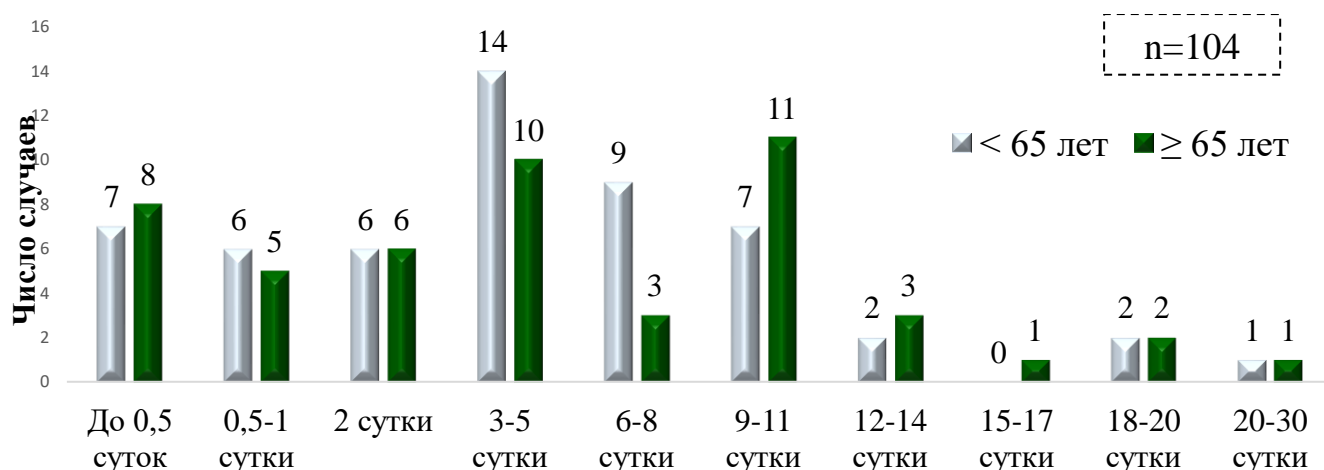


Рисунок 6.1. – Время от начала симптомов ТЭЛА до установления диагноза в зависимости возрастной группы пациентов (для случаев развития ТЭЛА до поступления в стационар)

Таблица 6.4 – Время до поступления в стационар и постановки диагноза ТЭЛА в зависимости возрастной группы пациентов

| Параметры | Возрастная группа | | p |
|---|-------------------|-----------|-----|
| | < 65 лет | ≥ 65 лет | |
| n | 54 | 46 | - |
| Время от появления симптомов до госпитализации >1 недели, n ₁ (% от n) | 20 (37,0) | 20 (43,5) | 0,7 |
| Время от госпитализации до постановки диагноза ТЭЛА, Me (Q1; Q3), часы | 0 (0; 1) | 0 (0; 11) | 0,5 |

Примечание: для случаев прижизненной диагностики ТЭЛА, развившейся до поступления в ОККД (n=100)

Помимо ДН, у пациентов ≥65 лет чаще регистрировались случаи острой СН, в т.ч. в некоторых случаях ставшие причиной выполнения ТЛТ и/или смерти. В целом, *ближайший* прогноз у пациентов ≥65 лет более неблагоприятный (Таблица 6.5), частота летальных исходов за время госпитализации выше в 9,6 раза (p=0,007), при этом основное расхождение кривых выживаемости происходит в течение первых двух суток (Рисунок 6.2).

Таблица 6.5 – Особенности ведения и прогноза пациентов с ТЭЛА 65 лет и старше в сравнении с более молодыми

| Параметры | Возрастная группа | | Всего (n=107) | p |
|---|-------------------|--------------------|------------------|--------------|
| | <65 лет (n=55) | ≥ 65 лет (n=52) | | |
| Терапия | | | | |
| Пациенты высокого риска, n (%) | 13 (23,6) | 7 (14,6) | 20 (18,7) | 0,27 |
| Проведение ТЛТ всего, n (%) | 36 (65,5) | 27 (56,3) | 63 (61,7) | 0,4 |
| - без показаний, n (%) | 26 (47,3) | 22 (45,8) | 48 (46,6) | 1,0 |
| Время от госпитализации до начала ТЛТ, ч, Me (Q1; Q3) | 2 (1;22) | 3 (1;15) | 2 (1;22) | 0,7 |
| Любой АК, n (%) | 53 (96,4) | 44 (91,7) | 97 (94,2) | 0,4 |
| - парентеральные АК, n (%) | 51 (92,7) | 42 (87,5) | 93 (90,3) | 0,5 |
| - ПОАК, n (%) | 43 (78,2) | 35 (72,9) | 78 (75,7) | 0,7 |
| Оксигенотерапия, n (%) | 4 (7,2) | 16 (30,8) | 20 (18,7) | 0,003 |
| Ингибиторы АПФ, n (%) | 27 (49,1) | 38 (73,1) | 65 (60,7) | 0,02 |
| Антагонисты кальция, n (%) | 20 (36,4) | 30 (57,7) | 50 (46,7) | 0,03 |
| Прогноз | | | | |
| Койко-дни, Me (Q1; Q3) | 15 (12;18) | 15 (14;17) | 15 (13;18) | 0,3 |
| Развитие ОСН, n (%) | 0 | 4 (7,7) | 4 (3,7) | 0,05 |
| Кровотечения, n (%) | 14 (25,5) | 7 (13,5) | 21 (20,4) | 0,2 |
| Пневмония, n (%) | 15 (27,3) | 16 (30,8) | 31 (30,1) | 0,4 |
| Рецидив, n (%) | 2 (3,6) | 2 (3,9) | 4 (3,7) | 1,0 |
| Летальный исход, n (%) | 1 (1,8) | 9 (17,3) | 10 (9,7) | 0,007 |

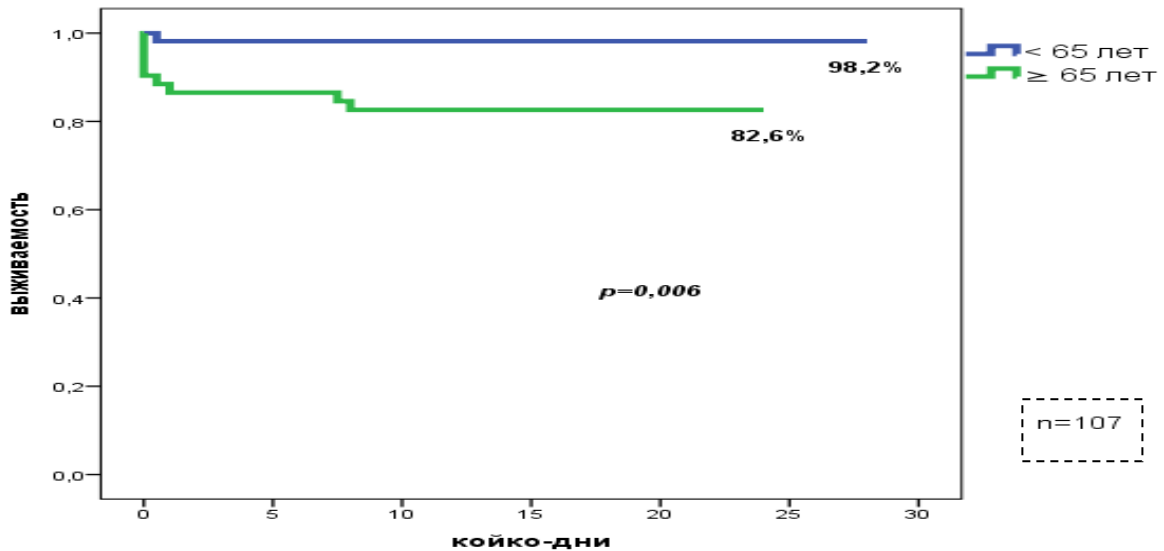


Рисунок 6.2. – Выживаемость госпитализированных пациентов с ТЭЛА 65 лет и старше в сравнении с более молодыми

ТЛТ не оказывает статистически значимого влияния на выживаемость пациентов ≥ 65 лет (Рисунок 6.3), также, как и в общей выборке пациентов с ТЭЛА (Рисунок 5.3 в Главе 5).

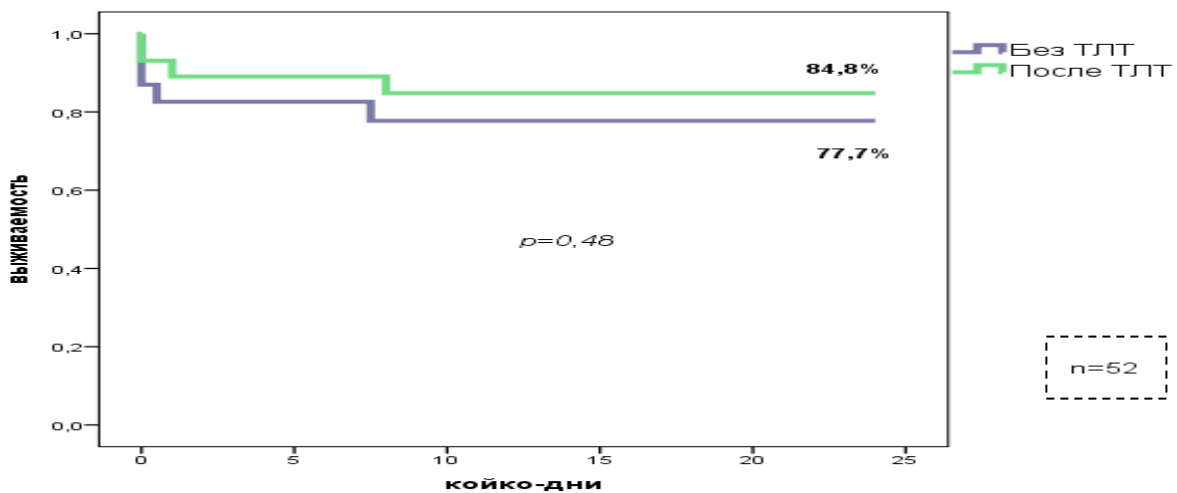


Рисунок 6.3. – Влияние ТЛТ на выживаемость в стационаре пациентов с ТЭЛА 65 лет и старше

При этом, в группе ≥ 65 лет уровень госпитальной летальности (Таблица 6.6) ассоциирован с задержкой постановки диагноза ТЭЛА ($p=0,016$), но не с отсрочкой обращения за медицинской помощью ($p=0,27$), тогда как в группе

пациентов <65 лет ни один из этих факторов не влиял на летальность / выживаемость ($p=0,6$ и $p=0,5$ соответственно). При проведении регрессионного анализа прогностическое значение отсроченного на ≥ 7 дней диагноза ТЭЛА у пациентов ≥ 65 лет оказалось на границе статистической значимости (ОР 9,3, ДИ 0,96-90,9; $p=0,054$).

Таблица 6.6 – Выживаемость пациентов 65 лет и старше в стационаре в зависимости от сроков обращения за медицинской помощью и постановки диагноза ТЭЛА

| Параметры | Задержка | | Р |
|---|----------|---------|--------------|
| | <7 дней | >7 дней | |
| Выживаемость в зависимости от времени «появление симптомов – госпитализация», % от n | 89,7 | 78,1 | 0,27 |
| Выживаемость в зависимости от времени «госпитализация – постановка диагноза ТЭЛА», % от n | 97,1 | 73,7 | 0,016 |

Примечание: для случаев прижизненной диагностики ТЭЛА, развившейся до поступления в ОККД (n=46)

Наиболее значимым предиктором неблагоприятного ближайшего прогноза у пациентов ≥ 65 лет стала госпитализация с *ошибочным* диагнозом (ОР 21,0, ДИ 2,6-168,1; $p=0,004$; Рисунок 6.4), что демонстрирует еще бóльшую значимость этого фактора у лиц ≥ 65 лет по сравнению с общей когортой с ТЭЛА, включенной в анализ (ОР 16,2, ДИ 2,8-62,5, $p=0,001$). Другие факторы неблагоприятного ближайшего прогноза, выявленные для общей когорты, подтвердили свою значимость для пациентов ≥ 65 лет, при этом получено *увеличение* неблагоприятной прогностической значимости таких факторов как:

- нестабильность гемодинамики (ОР 7,6; $p=0,002$ в общей когорте против ОР 11,3 у лиц ≥ 65 лет; $p<0,001$);

- высокий риск по ИОТРС (ОР 3,2; $p=0,002$ и ОР 3,9; $p=0,001$ соответственно);

и *снижение* неблагоприятной прогностической значимости таких факторов как:

- наличие атеросклеротических заболеваний (ОР 9,9; $p=0,004$ и ОР 8,6; $p=0,043$ соответственно);

- ХБП в анамнезе (ОР 4,7; $p=0,025$ и ОР 4,1; $p=0,049$ соответственно).

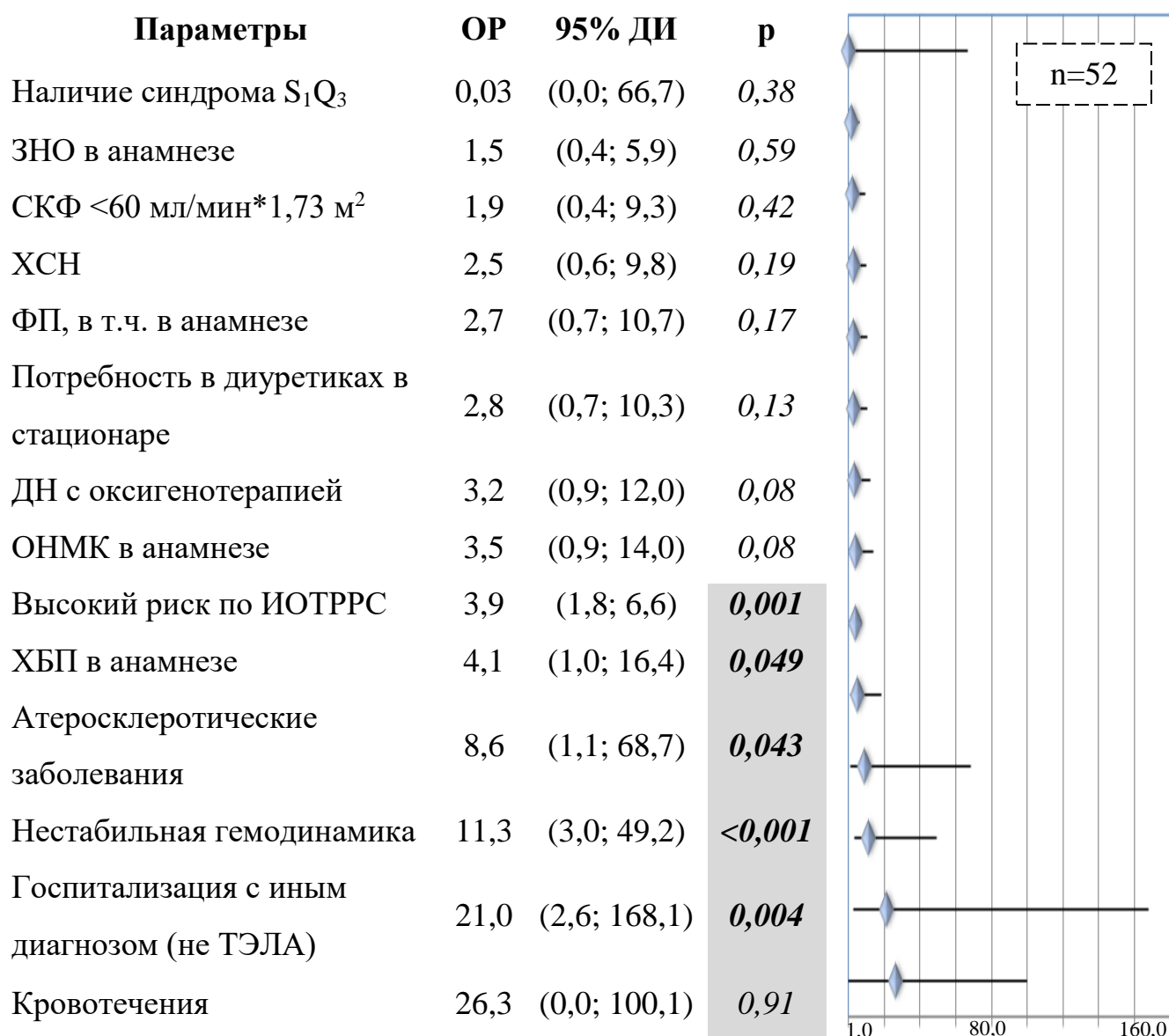


Рисунок 6.4. – Предикторы летального исхода во время госпитализации у пациентов с ТЭЛА 65 лет и старше

Примечание: положение маркеров (ромбов) отражает значение ОР, линии – 95% ДИ для ОР

Как и в случае с общей когортой, выживаемость пациентов ≥ 65 лет на стационарном этапе лечения зависела от категории риска по ИОТРС (Рисунок 6.5).

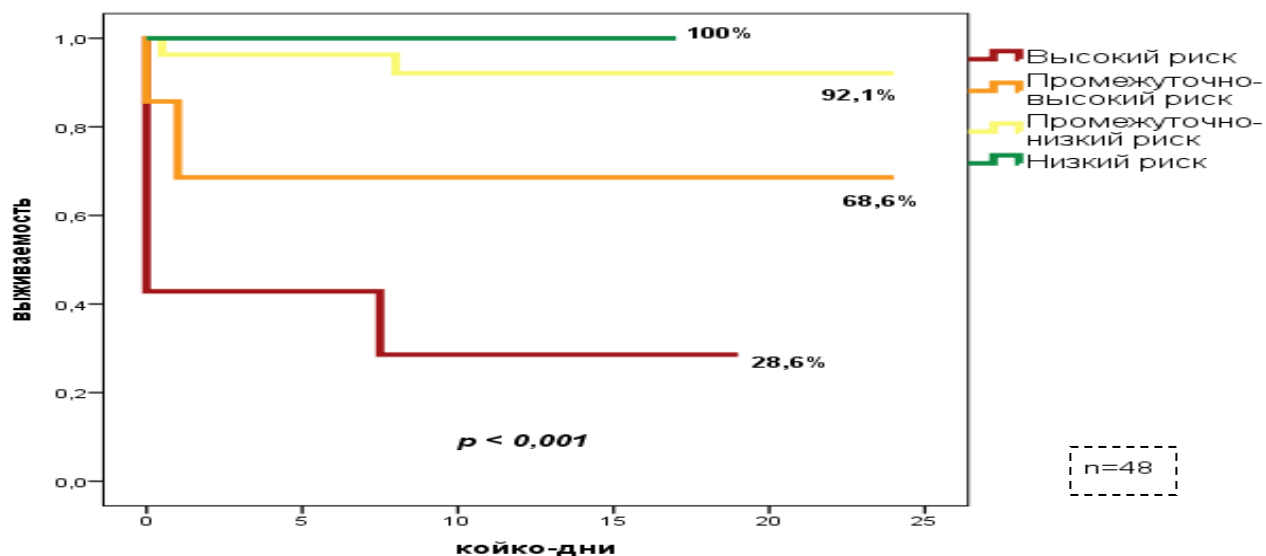


Рисунок 6.5. – Выживаемость пациентов с ТЭЛА 65 лет и старше в стационаре в зависимости от категории риска по ИОТРС

Примечание: медиана длительности пребывания в стационаре до выписки / смерти составила 15 (14; 17) койко-дней

Отличия от общей когорты заключались в бóльшем уровне статистической значимости различий ($p < 0,001$ для пациентов ≥ 65 лет и $p = 0,002$ для общей когорты), а также бóльшей разнице между уровнями выживаемости в группах низкого и высокого риска (в 3,5 раза и 1,5 раза выше соответственно).

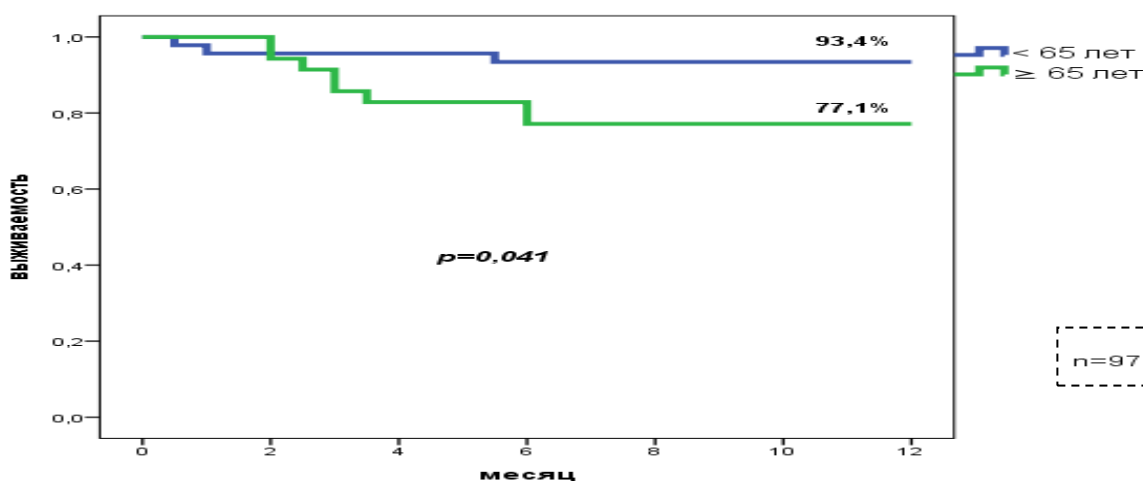
Далее были проанализированы показатели выживаемости и предикторы неблагоприятного прогноза за период от момента выписки из стационара до точки «12 месяцев от госпитализации». Частота развития неблагоприятных событий в течение этого периода представлена в Таблице 6.7.

Летальные исходы в когорте ≥ 65 лет наблюдались чаще (на границе статистической значимости) и обусловлены прогрессированием ХСН или ЗНО, а также развитием ОНМК, ВКС или кровотечений; тогда как у лиц < 65 лет за тот же период времени причинами смерти стали ЗНО.

Таблица 6.7 – Отдаленный прогноз пациентов с ТЭЛА в возрасте 65 лет и старше

| Параметры | Возрастная группа | | Всего | p |
|---|-------------------|----------|-----------|-------|
| | <65 лет | ≥ 65 лет | | |
| n | 46 | 36 | 82 | - |
| Повторный эпизод ВТЭ, n ₁ (% от n) | 2 (4,4) | 1 (2,8) | 3 (3,7) | 1,0 |
| Летальный исход, n ₂ (% от n) | 3 (6,5) | 8 (22,2) | 11 (13,4) | 0,052 |
| Кровотечение, n ₃ (% от n) | 1 (2,2) | 1 (2,8) | 2 (2,4) | 1,0 |

Если рассматривать *выживаемость* пациентов ≥65 лет после выписки из стационара до точки «12 месяцев», она так же была ниже, чем в когорте <65 лет (Рисунок 6.6).

**Рисунок 6.6.** – Выживаемость пациентов с ТЭЛА от момента выписки из стационара до 12 месяцев в зависимости от возрастной группы

Единственным подтвердившим свою прогностическую значимость фактором в этот период у пациентов ≥65 лет стала *нестабильность гемодинамики* на момент поступления в стационар (ОР 6,6; p=0,02; Рисунок 6.7). У более молодых ОР для это фактора составил 1,6; p=0,63. Остальные факторы неблагоприятного отдаленного прогноза, выявленные для общей когорты, в группе ≥65 лет утратили свое значение. Ситуация с высоким риском по ИОТРС неоднозначная. С одной стороны, он не показал в условиях имеющейся

статистической мощности (8 летальных случаев у лиц ≥ 65 лет) статистической значимости, однако сам по себе уровень ОР (92,0) и его ДИ (0-100,0) обращают на себя внимание.

Среди прочих факторов лишь один показал результат, близкий к статистической значимости ($p=0,07$), – это *госпитализация с отличным от ТЭЛА первичным диагнозом*. При использовании метода Каплан-Майера влияние *ошибочного* первичного диагноза на выживаемость пациентов ≥ 65 лет после выписки (50,0% против 83,3% среди более молодых) находилось на границе статистической значимости ($p=0,05$).

| Параметры | ОР | 95% ДИ | p |
|--|------|-------------|-------------|
| ДН с оксигенотерапией | 0,03 | (0; 15,6) | 0,27 |
| ХБП в анамнезе | 0,04 | (0; 500) | 0,5 |
| Наличие синдрома S ₁ Q ₃ | 0,5 | (0,1; 3,9) | 0,49 |
| ФП, в т.ч. в анамнезе | 0,6 | (0,1; 5,2) | 0,67 |
| СКФ <60 мл/мин*1,73 м ² | 1,2 | (0,3; 5,2) | 0,77 |
| ОНМК в анамнезе | 1,3 | (0,2; 10,6) | 0,8 |
| Атеросклеротические заболевания | 1,5 | (0,4; 6,0) | 0,56 |
| Потребность в диуретиках в стационаре | 1,9 | (0,5; 7,9) | 0,39 |
| ЗНО в анамнезе | 2,0 | (0,5; 8,3) | 0,35 |
| Кровотечения | 2,3 | (0,5; 11,1) | 0,32 |
| ХСН | 3,0 | (0,7; 12,7) | 0,13 |
| Госпитализация с иным диагнозом (не ТЭЛА) | 3,8 | (0,9; 15,8) | 0,07 |
| Нестабильная гемодинамика | 6,6 | (1,3; 33,3) | 0,02 |
| Высокий риск по ИОТРС | 92,0 | (0; 100) | 0,31 |

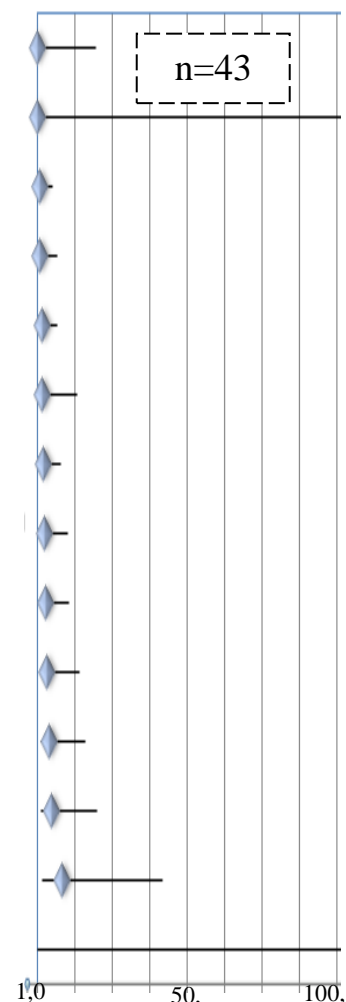


Рисунок 6.7. – Предикторы летального исхода от момента выписки до 12 месяцев у пациентов с ТЭЛА 65 лет и старше

Примечание: положение маркеров (ромбов) отражает значение ОР, линии – 95% ДИ для ОР

Кроме того, в отличие от общей выборки у пациентов ≥ 65 лет, выписанных из стационара живыми, в последующем (до 12 месяца) сохраняет свое влияние ИОТРС (Рисунок 6.8).

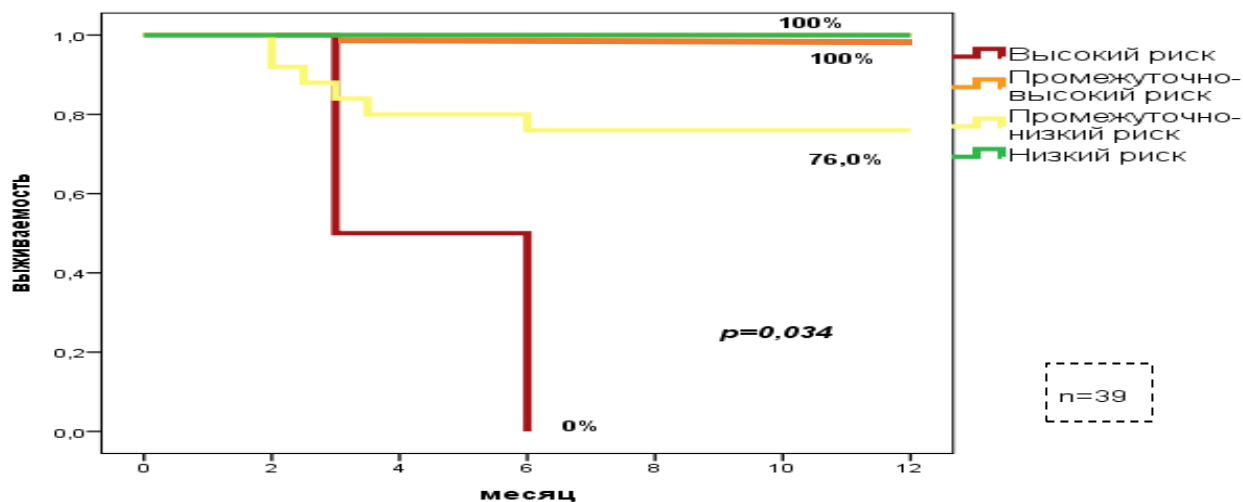


Рисунок 6.8. – Выживаемость пациентов с ТЭЛА 65 лет и старше за период от момента выписки до точки «12 месяцев» в зависимости от категории ИОТРС

Далее были проанализированы показатели выживаемости и предикторы неблагоприятного прогноза за период 12 месяцев *от госпитализации*. *Выживаемость* пациентов ≥ 65 лет за этот период оказалась на 29,2% ниже, чем у более молодых пациентов ($p=0,001$, Рисунок 6.9).

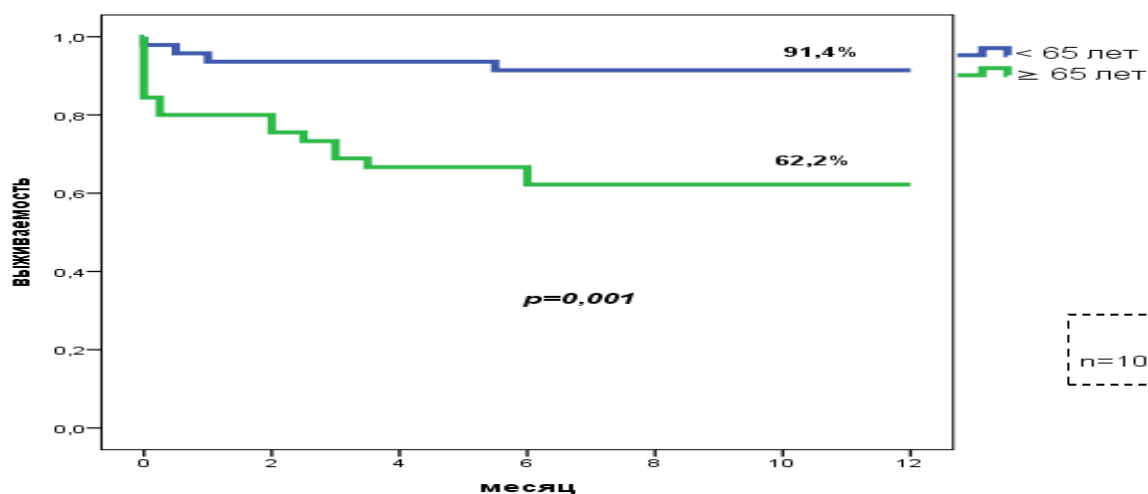


Рисунок 6.9. – Выживаемость пациентов с ТЭЛА от момента госпитализации в стационар до 12 месяцев в зависимости от возрастной группы

При этом, у лиц ≥ 65 лет влияние результатов ИОТРС на выживаемость за этот период (Рисунок 6.10) более значимо, чем в общей когорте пациентов с ТЭЛА: $p < 0,001$ против $p = 0,023$.

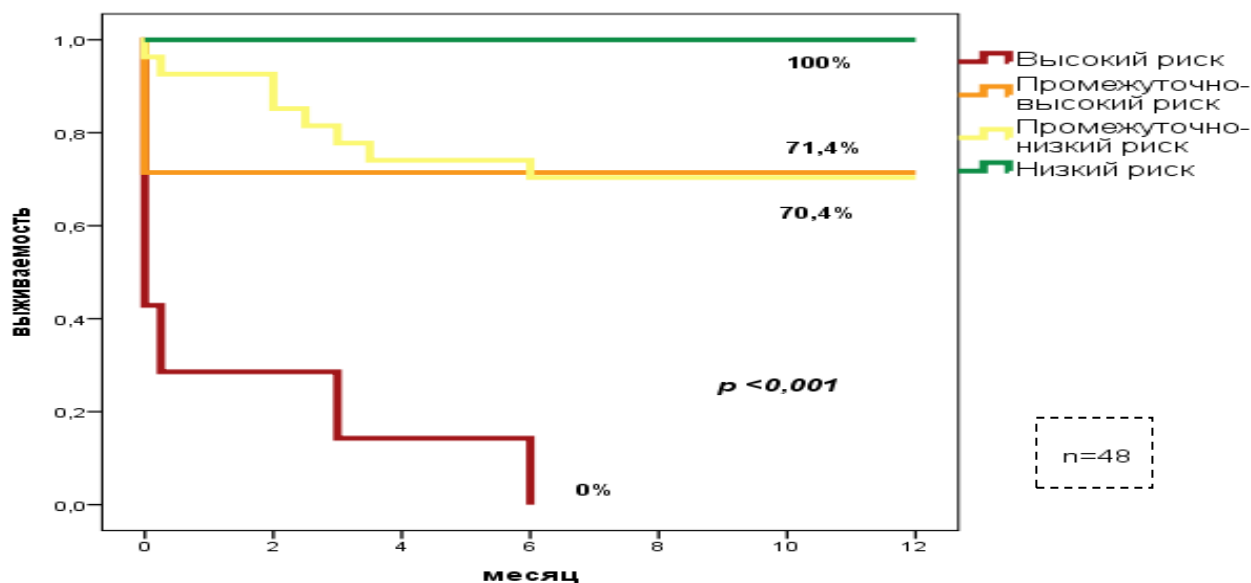


Рисунок 6.10. – Выживаемость пациентов с ТЭЛА 65 лет и старше за 12 месяцев от момента госпитализации в зависимости от категории риска ранней смерти

Наглядно это можно продемонстрировать следующим образом:

- в общей когорте среди лиц с расчетным высоким риском неблагоприятного прогноза (по ИОТРС) выжило 52,9% пациентов, среди лиц ≥ 65 лет – *ни одного*;

- среди лиц промежуточного риска (обоих градаций): 70,2% и 61,0% соответственно.

Также для периода от госпитализации до 12 месяцев у лиц ≥ 65 установлено, что выявленные предикторы *госпитальной* летальности не теряют своей прогностической значимости, за исключением ХБП, в тоже время появляется новый неблагоприятный фактор – ХСН (Рисунок 6.11). Ни по частоте кровотечений, ни по частоте рецидивов ВТЭ статистически значимых различий между возрастными группами зарегистрировано не было ($p=0,2$ и $p=1,0$ соответственно).

| Параметры | ОР | 95% ДИ | p |
|--|-----|-------------|------------------|
| Наличие синдрома S ₁ Q ₃ | 0,3 | (0,4; 2,1) | 0,21 |
| Кровотечения | 1,0 | (0,2; 4,6) | 1,0 |
| ДН с оксигенотерапией | 1,1 | (0,4; 3,2) | 0,83 |
| ФП, в т.ч. в анамнезе | 1,3 | (0,4; 4,1) | 0,61 |
| ХБП в анамнезе | 1,4 | (0,4; 4,8) | 0,61 |
| ЗНО в анамнезе | 1,6 | (0,6; 4,4) | 0,35 |
| СКФ <60 мл/мин*1,73 м ² | 1,6 | (0,6; 4,6) | 0,37 |
| ОНМК в анамнезе | 2,2 | (0,7; 6,8) | 0,17 |
| Потребность в диуретиках в стационаре | 2,4 | (0,9; 6,2) | 0,08 |
| Высокий риск по ИОТРС | 2,7 | (1,5; 4,6) | 0,003 |
| ХСН | 2,8 | (1,0; 7,6) | 0,043 |
| Атеросклеротические заболевания | 3,0 | (1,1; 8,6) | 0,04 |
| Нестабильная гемодинамика | 7,4 | (2,7; 20,4) | <0,001 |
| Госпитализация с иным диагнозом (не ТЭЛА) | 7,4 | (2,6; 20,4) | <0,001 |

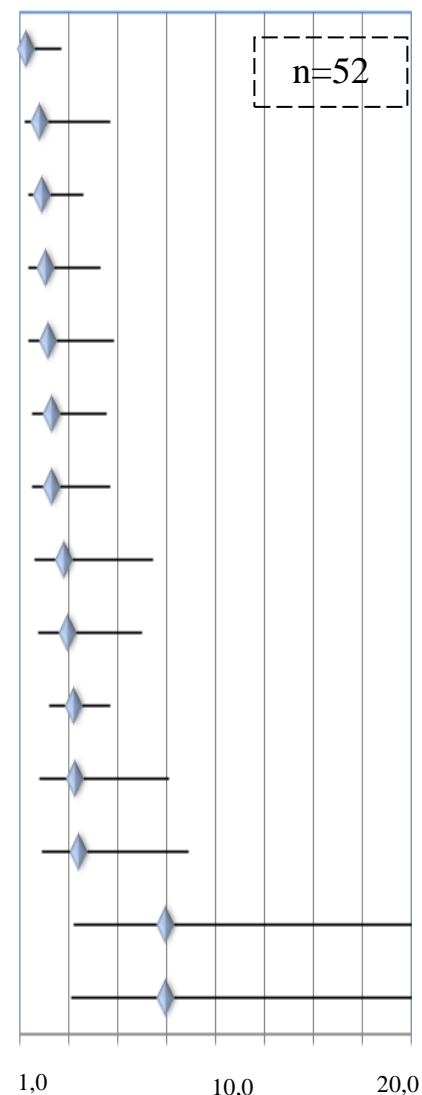


Рисунок 6.11. – Предикторы летального исхода от момента госпитализации до 12 месяцев у пациентов с ТЭЛА 65 лет и старше

Примечание: положение маркеров (ромбов) отражает значение ОР, линии – 95% ДИ для ОР

Результаты сравнения между возрастными группами, сформированными по классификации ВОЗ: лица моложе 60 лет, лица пожилого возраста (60-74 лет) и лица старческого возраста (75 и более лет), – представлены в Таблицах 6.8, 6.9, 6.10, 6.11.

Таблица 6.8 – Демографическая характеристика и данные анамнеза пациентов с ТЭЛА в зависимости от возрастной группы

| Параметры | Возрастная группа | | | p |
|--|-------------------|------------|------------|------------------|
| | <60 лет | 60-74 лет | ≥75 лет | |
| n | 43 | 38 | 26 | - |
| Демографические и антропометрические показатели | | | | |
| Возраст, Me (Q1; Q3), лет | 47 (37;54) | 66 (63;71) | 79 (78;81) | <0,001 |
| Женщины, n (%) | 23 (53,5) | 20 (52,6) | 22 (84,6) | 0,04 |
| ИМТ, M±δ, кг/м ² | 31,1±6,5 | 33,5±7,1 | 30,1±6,1 | 0,25 |
| Анамнестические сведения | | | | |
| Предшествующие ВТЭ, n (%) | 12 (27,9) | 9 (23,7) | 4 (15,4) | 1,0 |
| ЗНО, n (%) | 3 (7,0) | 12 (31,6) | 4 (15,4) | 0,17 |
| СН, n (%) | 4 (9,3) | 16 (42,1) | 11 (42,3) | 0,002 |
| ФП, n (%) | 1 (2,3) | 7 (18,4) | 3 (11,5) | 0,1 |
| Перенесенный инфаркт миокарда, n (%) | 0 (0) | 6 (15,8) | 0 (0) | 0,5 |
| Атеросклеротические заболевания, n (%) | 3 (7,0) | 17 (44,7) | 13 (50,0) | <0,001 |
| Перенесенный инсульт, n (%) | 1 (2,3) | 5 (13,2) | 3 (11,5) | 0,1 |
| АГ, n (%) | 22 (51,2) | 28 (73,7) | 25 (96,2) | 0,0002 |
| Сахарный диабет, n (%) | 3 (7,0) | 9 (23,7) | 7 (26,9) | 0,03 |
| ХБП, n (%) | 2 (4,7) | 3 (8,0) | 5 (19,2) | 0,08 |
| Прием гормональных препаратов, n (%) | 8 (18,6) | 1 (2,6) | 0 (0) | 0,006 |

Таблица 6.9 – Клиническая характеристика пациентов с ТЭЛА в зависимости от возрастной группы

| Параметры | Возрастная группа | | | p |
|---|-------------------|---------------|---------------|------------------|
| | <60 лет | 60-74 лет | ≥75 лет | |
| n | 43 | 38 | 26 | - |
| Клинические проявления | | | | |
| Одышка, n (%) | 39 (90,7) | 37 (97,4) | 24 (92,3) | 0,9 |
| Боль в груди, n (%) | 20 (46,5) | 14 (36,8) | 12 (46,2) | 0,6 |
| Кровохарканье, n (%) | 7 (16,3) | 0 | 0 (0) | 0,005 |
| Синкопальное состояние, n (%) | 11 (25,6) | 12 (31,6) | 8 (30,8) | 0,6 |
| Время симптомы-диагноз, Me (Q1; Q3), дни | 4 (2;8) | 4 (1;10) | 3 (2;10) | 0,04 |
| Первичный диагноз ТЭЛА, n (%) | 35 (81,4) | 28 (73,7) | 17 (65,4) | 0,2 |
| Объективное состояние на момент госпитализации | | | | |
| САД, Me (Q1; Q3), мм рт. ст. | 120 (110;140) | 130 (108;140) | 125 (105;140) | 0,7 |
| ЧСС, Me (Q1; Q3), уд./мин | 100 (90;120) | 93 (84;110) | 97 (85;104) | 0,5 |
| Нестабильная гемодинамика, n (%) | 7 (16,3) | 8 (21,1) | 5 (19,2) | 0,4 |
| ЧДД, Me (Q1; Q3), мин ⁻¹ | 22 (18;28) | 24 (20;32) | 27 (22;36) | 0,04 |
| SaO ₂ , Me (Q1; Q3), % | 92 (90;96) | 92 (89;95) | 89 (86;94) | 0,2 |
| Гипоксемия, n (%) | 7 (16,3) | 11 (29,0) | 11 (42,3) | 0,03 |
| Признаки ДН, n (%) | 11 (25,6) | 17 (44,7) | 14 (53,9) | 0,02 |
| Цианоз, n (%) | 24 (55,8) | 22 (58,0) | 17 (65,4) | 0,7 |
| Отеки нижних конечностей, n (%) | 9 (20,9) | 14 (36,8) | 14 (53,9) | 0,01 |
| Шкала PESI ¹ , M±δ, балл | 79,2±31,8 | 111,3±27,0 | 121,5±33,7 | <0,001 |

Примечание: ¹ - рассчитана ретроспективно в рамках регистра СИРЕНА

Таблица 6.10 – Результаты дополнительного обследования пациентов с ТЭЛА в зависимости от возрастной группы

| Параметры | Возрастная группа | | | P |
|---|-------------------|------------------|------------------|--------|
| | <60 лет | 60-74 лет | ≥75 лет | |
| n | 43 | 38 | 26 | - |
| Лабораторные данные | | | | |
| Гемоглобин, М±δ, г/л | 135,8±22,0 | 135,6±22,0 | 124,7±19,8 | 0,2 |
| СКФ, М±δ, мл/мин*1,73 м ² | 76,7±19,3 | 58,1±18,6 | 49,1±19,2 | <0,001 |
| СКФ <60 мл/мин*1,73 м ² , n (%) | 7 (16,3) | 19 (50,0) | 20 (76,9) | <0,001 |
| Глюкоза, Ме (Q1; Q3), ммоль/л | 6,4 (5,3;7,2) | 7,5 (5,9;9,4) | 7,9 (6,6;8,6) | 0,017 |
| Результаты инструментальных методов обследования | | | | |
| Блокады ножек пучка Гиса, n (%) | 4 (9,3) | 9 (23,7) | 10 (38,5) | 0,007 |
| Диаметр ПЖ, Ме (Q1; Q3), см | 2,9 (2,5;3,2) | 3,2 (2,9;3,6) | 3,0 (2,7;3,4) | 0,02 |
| СДЛА, Ме (Q1; Q3), мм рт. ст. | 59 (48;65) | 63 (57;87) | 70 (58;84) | 0,023 |
| СГТК, Ме (Q1; Q3), мм рт. ст. | 35 (30;47) | 46 (40;53) | 47 (33;57) | 0,004 |
| Выявленный ТГВ, n (%) | 32 (74,4) | 30 (79,0) | 22 (84,6) | 0,04 |
| Объем поражения, Ме (Q1; Q3), % | 7 (50; 8) | 75 (55; 90) | 60 (45;79) | 0,3 |

Таблица 6.11 – Особенности ведения и прогноза пациентов с ТЭЛА в зависимости от возрастной группы

| Параметры | Возрастная группа | | | P |
|--------------------------------|-------------------|------------|------------|-------------|
| | <60 лет | 60-74 лет | ≥75 лет | |
| n | 43 | 38 | 26 | - |
| Терапия | | | | |
| Пациенты высокого риска, n (%) | 9 (20,9) | 8 (21,1) | 3 (11,5) | 0,5 |
| Проведение ТЛТ всего, n (%) | 26 (60,5) | 23 (60,5) | 17 (65,4) | 0,9 |
| - без показаний, n (%) | 19 (44,2) | 17 (44,7) | 12 (46,2) | 0,8 |
| Любой АК, n (%) | 42 (97,7) | 32 (84,2) | 23 (88,5) | 1,0 |
| - парентеральные АК, n (%) | 34 (79,4) | 33 (86,8) | 22 (84,6) | 1,0 |
| - ПОАК, n (%) | 35 (81,4) | 27 (71,1) | 20 (76,9) | 1,0 |
| Оксигенотерапия, n (%) | 4 (9,3) | 8 (21,1) | 8 (30,8) | 0,04 |
| Ингибиторы АПФ, n (%) | 22 (51,2) | 23 (60,5) | 20 (76,9) | 0,06 |
| Антагонисты кальция, n (%) | 17 (39,5) | 18 (47,4) | 15 (57,7) | 0,17 |
| Прогноз | | | | |
| Койко-дни, Me (Q1; Q3) | 15 (12;17) | 16 (13;19) | 15 (14;16) | 0,5 |
| Развитие ОЧН, n (%) | 0 | 1 (2,6) | 3 (11,5) | 0,03 |
| Кровотечения, n (%) | 11 (25,6) | 7 (18,4) | 3 (11,5) | 0,2 |
| Рецидив, n (%) | 2 (4,7) | 1 (2,6) | 1 (3,9) | 1,0 |
| Летальный исход, n (%) | 1 (2,3) | 4 (10,5) | 5 (19,2) | 0,03 |

При анализе этих данных были выявлены следующие закономерности. С увеличением возраста у лиц с ТЭЛА:

- увеличивается частота сопутствующих заболеваний: ХСН, АГ, ассоциированная с атеросклерозом патология, сахарный диабет (Таблица 6.8);
- увеличивается результат оценки по шкале PESI, растет частота отеков нижних конечностей, признаков перегрузки органов дыхания (Таблицы 6.9 и 6.10);
- растет уровень глюкозы крови, снижается СКФ (Таблица 6.10);
- увеличивается частота острой СН и летального исхода (Таблица 6.11);
- сохраняется прогностическая значимость возраста в течение 12 месяцев от госпитализации (Рисунок 6.14);
- не выявлено различий по основным клиническим симптомам ТЭЛА, за исключением кровохарканья (Таблица 6.9);
- подходы к терапии, продолжительность госпитализации, частота рецидивов ВТЭ и кровотечений также не зависели от возраста пациентов (Таблица 6.11).

Частота летальных исходов госпитализации растет по мере увеличения возраста пациентов с ТЭЛА (Рисунки 6.12, 6.13, 6.14).

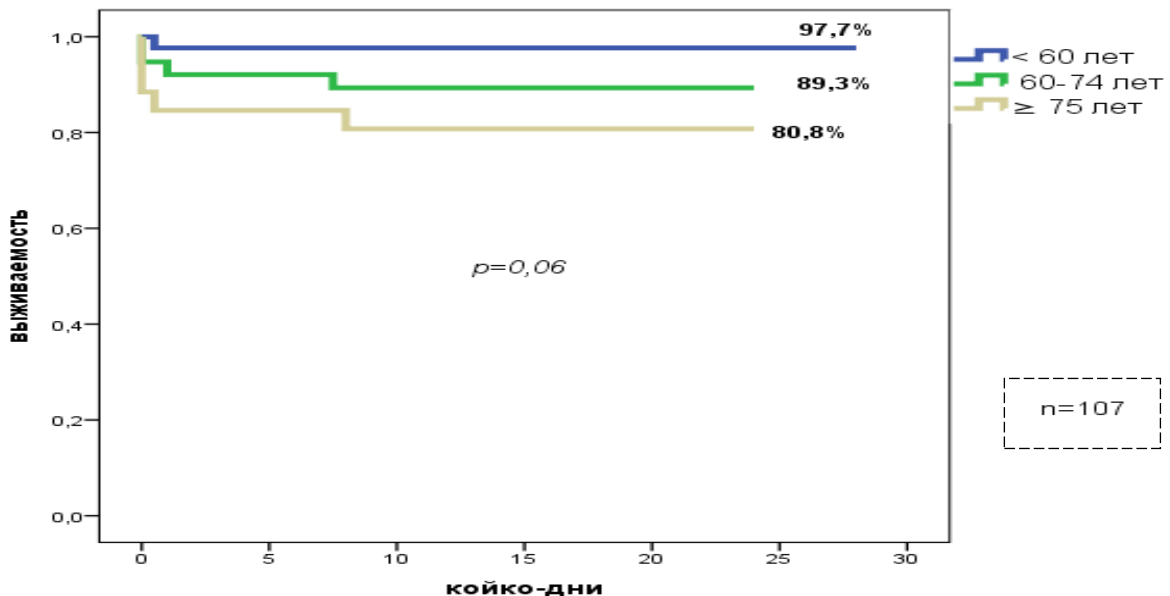


Рисунок 6.12. – Выживаемость пациентов с ТЭЛА в различных возрастных группах на госпитальном этапе

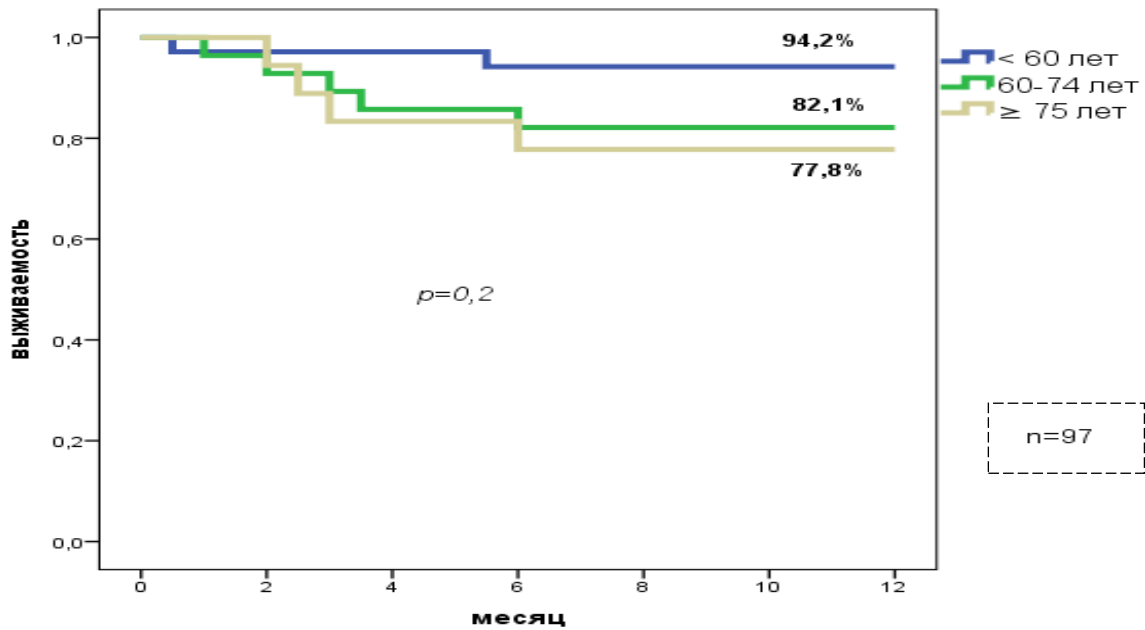


Рисунок 6.13. – Выживаемость пациентов с ТЭЛА в различных возрастных группах за период от выписки до точки «12 месяцев»

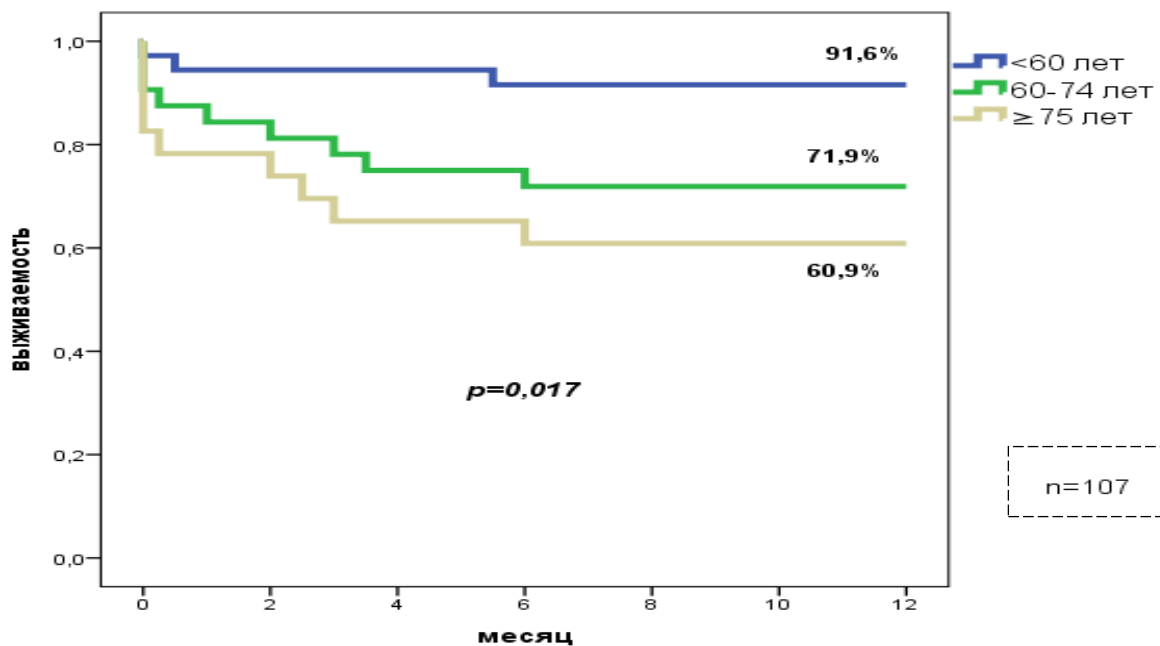


Рисунок 6.14. – Выживаемость пациентов с ТЭЛА в различных возрастных группах за период 12 месяцев от госпитализации

В целом, эти данные согласуются с полученными при делении общей когорты на группы моложе <65 лет и ≥65 лет, что было представлено ранее.

Переходя к обсуждению, следует отметить, что вне зависимости от выбранных критериев возрастной градации, у пациентов с ТЭЛА с возрастом наблюдается рост частоты ССЗ и сахарного диабета (что характерно для общемировой популяции в целом [77]), доли пациентов женского пола (что, вероятно, связано с их большей продолжительностью жизни [25]) и тенденция к снижению СКФ (что связано с потерей нефронов с возрастом и также отражает закономерности общей популяции [26]).

О большей распространенности ХСН, сахарного диабета, ХБП и других сопутствующих заболеваний и предрасполагающих к развитию ВТЭ факторов среди пожилых пациентов свидетельствуют также результаты регистра SWIVTER (2012) [109]. По данным F.A. Spencer, et al. (2008) группе пациентов пожилого возраста преобладают женщины, с бóльшей частотой встречаются такие ССЗ как АГ, ИБС, ХСН, сахарный диабет, ХБП, ЗНО [152]. Увеличение с возрастом доли лиц женского пола и имеющих различные сопутствующие заболевания среди пациентов с ТЭЛА подтверждается и результатами исследования Y. Fend, et al. (2012) [58]. О бóльшем бремени коморбидной патологии пациентов старческого возраста сообщают и P.P. Goncalves, et al. (2014) [121]. По данным исследования L.C.G. Gómez, et al. (2019) среднее число сопутствующих заболеваний у пациентов с ТЭЛА данной возрастной группы почти в 1,7 раза выше – 4,88 против 2,89 среди лиц <80 лет ($p=0,0001$) [123].

Помимо этого, с возрастом уменьшаются компенсаторные возможности организма [26], с чем может быть связано более частое проявление признаков ДН и СН, в т.ч. острой, у лиц пожилого и старческого возраста.

Бóльший возраст сам по себе, более высокое бремя коморбидности и, как следствие, большая распространенность признаков ДН (тахипноэ и гипоксемия) в совокупности приводят к тому, что *результаты оценки риска ранней смерти по шкале PESI ожидаемо выше в более старших возрастных группах*. Т.е. можно предполагать, что *пациенты пожилого возраста априори имеют более неблагоприятный расчетный ближайший (как минимум) прогноз*. Как было продемонстрировано в Главе 5, пожилой возраст в нашем Регистре является

независимым предиктором неблагоприятного прогноза *не только госпитального, но и 12-месячного.*

Среди особенностей клинической картины и диагностики ТЭЛА у лиц пожилого возраста не было выявлено существенных отличий от более молодых, за исключением отсутствия у них случаев кровохарканья и более высокой частоты ДН. Последнее подтверждают результаты инструментального обследования, свидетельствующие о большей вовлеченности правых отделов сердца и увеличении степени легочной гипертензии.

Результаты обзора L. Masotti, et al. (2008) также свидетельствуют о том, что пожилой возраст пациентов с ТЭЛА ассоциирован с большей выраженностью ДН, в т.ч. гипоксемии [122]. По данным регистра SWIVTER (2012) пожилые пациенты чаще жаловались на одышку, у них чаще регистрировалось снижение $\text{SaO}_2 < 90\%$, был выше результат оценки по шкале PESI [109]. В тоже время H. Punukollu, et al. (2005) сообщают о большей распространенности синкопальных состояний у пожилых пациентов, тогда как в остальном клиническая картина не отличалась от лиц более молодого возраста [36]. Y. Fend, et al. (2012) также не получено статистически значимых различий в частоте клинических проявлений и доле случаев развития массивного поражения легочного русла независимо от возрастной группы [58]. P.P. Goncalves, et al. (2014) хотя и демонстрируют сопоставимость клинической картины в разных возрастных группах, приводят данные о большей частоте массивной ТЭЛА у лиц ≥ 75 лет [121].

P. Ray, et al. (2006) считают ТЭЛА одной из основных причин ДН у пожилых [38]. Однако, *сходство клинических проявлений ТЭЛА и ХСН, а также других заболеваний, осложняющихся ДН, обуславливает трудности в диагностике ТЭЛА.* В качестве иллюстрации приводим клинический случай.

Клинический случай 2. Ошибочный первичный диагноз у пациента пожилого возраста

Пациент А., 72 лет, госпитализирован в ОККД в феврале 2019 г. по экстренным показаниями (самообращение). При поступлении предъявлял жалобы

на *выраженную одышку*, усиливающуюся в ночное время, *отеки ног*, давящие боли в левой половине грудной клетке при физической нагрузке длительность до 5 минут.

Анамнез заболевания: в медицинской карте имеются указания на *затруднения сбора жалоб и анамнеза из-за снижения памяти* у пациента и отсутствия предшествующей медицинской документации. Около 30 лет повышение АД. В 1992 г. *перенес инфаркт миокарда*, после чего стал отмечать боли за грудиной, наблюдался. В 2016 г. выполнена коронароангиография, чрескожных вмешательств не проводилось. В дальнейшем регулярно принимал амлодипин 5 + лозартан 100 мг, ацетилсалициловую кислоту 100 мг, бисопролол 2,5 мг, аторвастатин 10 мг.

Ухудшение самочувствия около 2 недель – появилась одышка в покое, усиливающаяся при физической нагрузке и не зависящая от положения тела в пространстве. Выраженное ухудшение около 2 суток, в связи с чем самостоятельно обратился в приемное отделение ОККД *после 15:00 ч рабочего дня*.

Анамнез жизни: без особенностей, вредные привычки отрицает.

В приемном отделении состояние относительно удовлетворительное, положение активное. Рост 187 см, вес 105 кг, ИМТ 33 кг/м². Кожные покровы обычной окраски, сухие. *Пастозность стоп и голеней. Дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах, там же единичные сухие хрипы. ЧДД 20-26 в минуту, SaO₂ 86%*. Ритм правильный, ЧСС 90 ударов в минуту, АД 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный.

На ЭКГ ритм синусовый. ЭОС влево. *Блокада правой и передне-левой ножки пучка Гиса с ишемическими изменениями в миокарде*. Наджелудочковая экстрасистолия (Рисунок 6.15).

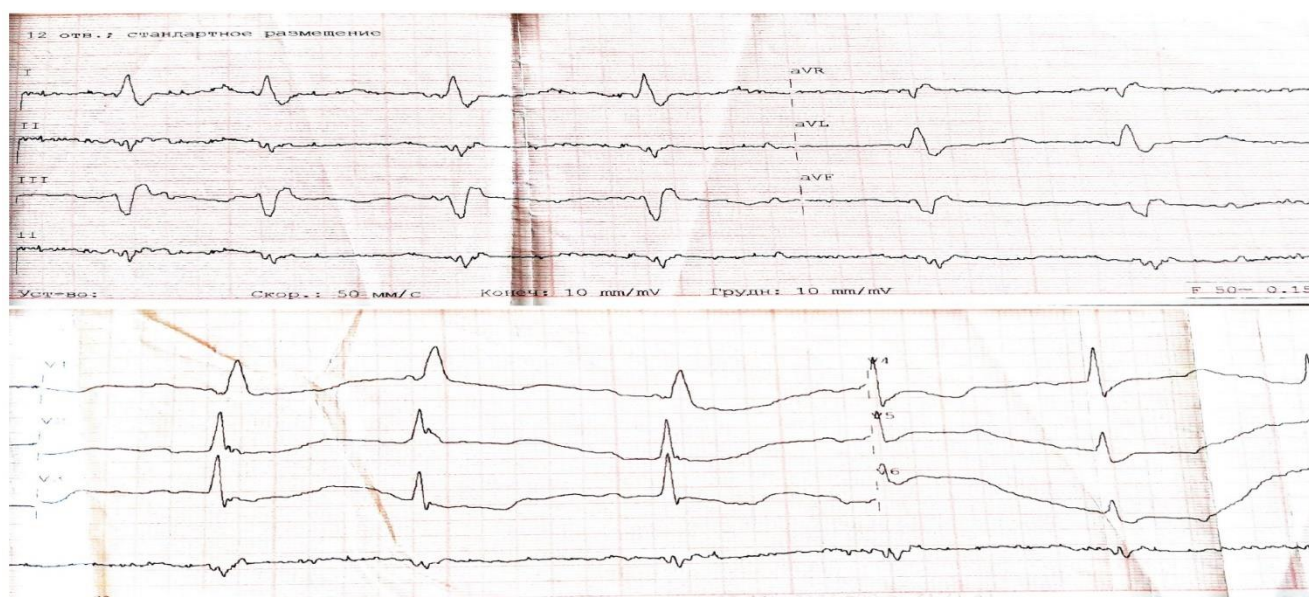


Рисунок 6.15. – ЭКГ пациента А. при поступлении в ОККД

Предварительный диагноз: *ИБС: ПИКС (1992). Гипертоническая болезнь 3 стадии. Контролируемая АГ. Целевое АД 130/139/70-79 мм рт. ст. ХСН 2Б стадии, функциональный класс 4.*

Госпитализирован в общую палату кардиологического отделения.

Температура тела 37,7⁰С, тропонин 0,018 нг/мл, в общем анализе крови лейкоцитоз 11,8 x 10⁹/л, нейтрофилы 83,8% (9,91x 10⁹/л), СОЭ 56 мм/ч. По данным КТ органов грудной клетки *без контрастирования ЛА* «картина может соответствовать двусторонней пневмонии в стадии консолидации». Диагноз дополнен: Сопутствующее заболевание: *Двусторонняя внебольничная пневмония в стадии консолидации. ДН 2-3 степени.*

На следующий день от поступления выполнена ЭхоКГ: левое предсердие увеличено (4,28 см). Полость левого желудочка не расширена, фракция выброса 58%. Акинезия верхней половины задней стенки ЛЖ. ПЖ не расширен (2,7 см). МК регургитация 1-2 степени, ТК регургитация 2 степени, АК регургитация 1 степени. Правое предсердие не увеличено (3,9 x 5,0 см). СГТК 55 мм рт. ст.

Проведена оценка клинической вероятности ТЭЛА: шкала Geneva – 10 баллов (умеренный риск), шкала Wells – 7 баллов (высокий риск). С подозрением на ТЭЛА пациент направлен на КТ для контрастирования ЛА (Рисунок 6.16), по

результатам которой определяются массивные тромбы в зоне бифуркации правой и левой ЛА, продолжающиеся на большинство сегментарных артерий; просвет последних субтотально перекрыт в нижних отделах. Артерии верхних долей проходимы. Объем поражения сосудистого русла - 50-60%.



Рисунок 6.16. – Один из срезов КТ с контрастированием ЛА пациента А.

По данным УЗДС вен нижних конечностей выявлен тромбоз бедренной вены на всем протяжении без признаков флотации.

С диагнозом: Двусторонняя ТЭЛА с объемом поражения 50-60% на фоне ТГВ левой нижней конечности, – пациент переведен в отделение реанимации. *Время от момента поступления до постановки диагноза 21,5 ч.*

Сведения о проведенной оценке риска ранней смерти по шкале PESI в медицинской карте отсутствуют. По данным *ретроспективной оценки* шкалы PESI у пациента 102 балла – класс III, риск ранней смерти средний. Согласно ИОТРС, учетом отсутствия признаков дисфункции ПЖ и нормального уровня

тропонина, пациента следует относить к *ПЖ-низкой категории риска*. Однако было *принято решение о проведении ТЛТ* на основании «жалоб, объективного состояния и результатов обследования» согласно имеющимся в медицинской карте указаниями.

Из прочих результатов обследования пациента обращает на себя микроальбуминурия, лейкоцитурия и *развитие микрогематурии после ТЛТ* по данным общих анализов мочи; *снижение гемоглобина* с 129 г/л исходно до 113 г/л после ТЛТ (118 г/л при контроле перед выпиской); креатинин 140,6 мкмоль/л, СКФ 42,7 мл/мин/1,73 м², клиренс креатинина 61,16 мл/мин в биохимическом анализе крови (до введения контраста) и креатинин 103,5 мкмоль/л, СКФ 61,86 мл/мин/1,73 м² (в динамике перед выпиской). Остальные лабораторные параметры в пределах нормы.

Пациенту была *начата ТЛТ* препаратом алтеплаза по схеме *через 22 ч от момента поступления*, с последующим введением НФГ через инфузомат (начальная скорость введения 1000 Ед/ч) в течение 21 ч. Исходно АЧТВ 30,6 с, через 4 часа от начала инфузии – 45 с (1,47 от исходного), продолжена инфузия со скоростью 1000 Ед/ч, еще через 12 ч АЧТВ 32 с, скорость увеличена до 1500 Ед/ч без последующего контроля АЧТВ.

После окончания инфузии НФГ пациент переведен в общую палату, где в течение 7 дней получал эноксапарин натрия подкожно 2 раза в день в дозе 1,0 мл, после чего до момента выписки из стационара принимал ривароксабан 15 мг 2 раза в день. Рекомендовано продолжить прием ривароксабана в дозе 15 мг 2 раза в день до 21 дня с последующим переходом на прием ривароксабана 20 мг 1 раз в день неопределенно долго под контролем клиренса креатинина. Также было назначено: лизиноприл, бисопролол, аторвастатин, омепразол.

Клинический диагноз при выписке:

Основное заболевание: Двусторонняя ТЭЛА (с объемом поражения 50-60%) на фоне ТГВ левой нижней конечности.

Осложнения: ХСН I функциональный класс I. Высокая легочная гипертензия.

Сопутствующие заболевания: ИБС: ПИКС (1992 г.). Атеросклероз аорты. Гипертоническая болезнь 3 стадии. Контролируемая АГ. Ожирение 1 степени. Гипертрофия ЛЖ. Дислипидемия. Риск 4. Целевой уровень АД 130-139/70-79 мм рт. ст. Недостаточность МК, ТК, АК. Блокада правой и передней левой ножек пучка Гиса. Хронический пиелонефрит, латентное течение. Образование поджелудочной железы.

Данный клинический случай иллюстрирует сложности своевременной диагностики ТЭЛА у пожилых коморбидных пациентов, игнорирование алгоритма оценки риска ранней смерти при ТЭЛА, проведение ТЛТ без показаний, и, как следствие, развитие у пациента геморрагического осложнения – микрогематурии с падением гемоглобина на 16 г/л до уровня ниже нормы для пациента мужского пола.

При этом, по нашим данным, доля пожилых пациентов с ТЭЛА, госпитализированных с ошибочным диагнозом статистически значимо не отличалась от таковой среди более молодых. *Подходы к антитромботической терапии также не зависели от возраста пациентов.* Выявленные же отличия в лечении, очевидно, связаны с бременем коморбидности: большая доля использования ингибиторов АПФ и кальциевых антагонистов – с сочетанными ССЗ, а оксигенотерапии – с более часто регистрируемой ДН (разной этиологии).

О сложностях дифференциальной диагностики ТЭЛА в старших возрастных группах свидетельствуют результаты S. Walen, et al. (2016) [67] и G. Mansella, et al. (2020) [63]. Y. Fend, et al. (2012) [58] пишут о 48,5 ч задержки среди пожилых пациентов против 21,4 ч в группе более молодых ($p < 0,05$). По данным R.P. Goncalves, et al. (2014) [121] средний срок до установления диагноза ТЭЛА среди пациентов старческого возраста составляет 8,7 ч против 8,29 ч среди более молодых.

В регистре SWIVTER (2012) подходы к реперфузионной терапии значимо не различались в возрастных группах, однако пожилые пациенты чаще получали НФГ, тогда как более молодые – НМГ [109]. Согласно более ранним данным F.A.

Spencer, et al. (2008) пожилым пациентам реже назначались парентеральные антикоагулянты и варфарин, но чаще выполнялась имплантации кава-фильтра [152]. Позднее P.D. Stein и F. Matta (2013) указывали на более низкую частоту ТЛТ у пациентов пожилого возраста и у лиц с высоким бременем коморбидности [121]. В тоже время, по результатам P. P. Goncalves, et al. (2014) подходы к терапии ТЭЛА у пациентов старческого возраста значимо не отличались от таковых среди лиц <75 лет [121].

Как результат описанных выше выявленных закономерностей, *выживаемость статистически значимо хуже в группе пациентов пожилого и старческого возраста.*

В исследовании H. Punukollu, et al. (2005) госпитальная летальность пожилых пациентов составила 17% против 5% в группе более молодых лиц ($p=0,02$) [36]; в регистре SWIVTER (2012) общая смертность пациентов ≥ 65 лет – 6,6% против 3,2% среди лиц <65 лет [109]. F.A. Spencer, et al. (2008) сообщают о 30-дневной летальности в старших возрастных группах в 11,2% против 4,2% в более молодых ($p<0,001$) и 12-месячной общей смертности 30,9% против 13,8% ($p<0,001$) [152]. В более поздних публикациях приводятся схожие результаты. Так, по данным H. P. Friz, et al. (2020) последний показатель среди лиц пожилого возраста с ТЭЛА составил 26,5% [110]; а R. Castelli, et al. (2014) зарегистрировали 11,6% летальных случаев за месяц наблюдения [118]. Однако, в некоторых исследованиях, в частности, у Y. Fend, et al. (2012), частота летальных исходов значимо не зависела от возраста пациентов [58]. Что касается лиц *старческого* возраста, по данным P.P. Goncalves, et al. (2014) летальность в этой группе составляет 4,8% [121], а в регистре RIETE (2006) этот показатель среди пациентов ≥ 80 лет – 3,7% [36].

Частота рецидивов ВТЭ у пациентов пожилого возраста колеблется, по данным литературы, от 1,5% (SWIVTER, 2012 г. [109]) и 2,1% (для ≥ 80 лет, RIETE, 2006 г. [154]) до 5,6% (F.A. Spencer, et al., 2008 г. [152]). Кровотечения наблюдались у пожилых пациентов по результатам регистра RIETE (2006) [154] в 3,4% (для ≥ 80 лет), в 6,6% случаев – в регистре SWIVTER (2012) [109] и в 9,2%

случаев – у F.A. Spencer, et al. (2008) [152]. Последние сообщают о частоте развития рецидивов ВТЭ в течение 1 года у пожилых пациентов 10,8% против 14,0% ($p=0,3$) и кровотечений – 13,6% против 6,8% ($p<0,001$) [152].

Как было сказано выше, *неблагоприятное влияние возраста на прогноз пациентов с ТЭЛА может быть обусловлено растущим бременем сопутствующей патологии*. Так, по данным R. Castelli, et al. (2014) результаты шкалы оценки коморбидных заболеваний CIRS (Приложение 2) были значимо выше в группе умерших пожилых пациентов, а каждое повышение на 1 балл увеличивало риск летального исхода в 1,9 раз (95% ДИ 1,2-2,9) [118]. Вследствие чего автор делает вывод о *возможности использовать шкалу CIRS для прогнозирования краткосрочной летальности у пожилых пациентов с ТЭЛА*. Безусловно, было бы интересно оценить прогностические возможности этой шкалы в рамках данного Регистра, однако имеющиеся сведения о пациентах не позволяют провести подобный анализ (нет данных о наличии патологии пищеварительной, опорно-двигательной, мочеполовой систем, органах чувств; но этот вывод будет учтен в дальнейших работах по проблеме).

Интересно, что проведение ТЛТ у пациентов ≥ 65 лет не оказывало значимого влияния на исход госпитализации также, как и в случае с общей когортой (Рисунок 5.3 в Главе 5), несмотря на более выраженную у них перегрузку системы органов дыхания и более высокие баллы по шкале PESI. Данный факт еще раз подтверждает, что указанных факторов недостаточно для принятия решения в пользу проведения реперфузионной терапии. При наличии *нестабильности гемодинамики* доля летальных исходов была ниже в группе ТЛТ, по данным P.D. Stein и F. Matta (2013), независимо от возрастной группы пациентов [136].

Важно подчеркнуть, что у пациентов пожилого возраста наиболее значимым предиктором летального исхода на стационарном этапе так же, как и в общей когорте, является госпитализация с *отличным от ТЭЛА* первичным диагнозом (ОР 21,0 против 16,2 для общей выборки пациентов с ТЭЛА). Тот факт, что выживаемость пожилых пациентов при задержке постановки диагноза >7 дней

была значимо ниже, тогда как среди более молодых пациентов такой закономерности не выявлено, подчеркивает *актуальность проблемы несвоевременной диагностики ТЭЛА именно для лиц пожилого и старческого возраста*. Результат регрессионного анализа, хотя и оказался на границе статистической значимости ($p=0,054$ для пожилых, тогда как для общей выборки $p=0,075$), подтверждает выявленные особенности, а также ограничения данного Регистра, обусловленные объемом выборки.

Следующим по прогностической значимости для пожилых пациентов предиктором летального исхода является фактор *нестабильности гемодинамики*, который в данной группе пациентов имеет даже большее влияние (ОР 11,3 против 7,6 для общей выборки пациентов с ТЭЛА), превосходя наличие заболеваний атеросклеротического генеза в анамнезе (ОР 8,6 против 9,9 для общей выборки пациентов с ТЭЛА).

Оставшиеся два выявленных предиктора повышают риск летального исхода госпитализации примерно в той же степени, что и для общей выборки: в 4,7 раз для ХБП в обеих выборках, в 3,9 раз группе пожилых против 3,2 в общей для высокого риска по ИОТРС. Для прочих факторов, доказавших неблагоприятное влияние на ближайший прогноз (Глава 5), прогностическая ценность не достигла статистической значимости, что также может быть связано в объемом выборки.

В регистре SWIVTER (2012) массивная ТЭЛА, сопровождающаяся нестабильностью гемодинамики, также значимо повышала риск летального исхода у пациентов пожилого возраста. Кроме того, прогностическое значение у данной категории пациентов имели также ЗНО и ХОБЛ в анамнезе, рецидивирующий характер ВТЭ и гипоксемия [109], *влияние которых на прогноз пожилых пациентов не было статистически значимым в рамках нашей работы*.

По результатам регрессионного анализа единственным прогностически значимым фактором для отдаленного прогноза (после выписки из стационара) среди пожилых пациентов стала нестабильность гемодинамики, регистрируемая в остром периоде ТЭЛА, что отличает их от общей выборки, где данный фактор не оказывал значимого влияния на прогноз. И наоборот, единственный

статистически значимый предиктор летального исхода в отдаленном периоде для общей выборки пациентов с ТЭЛА – наличие ЗНО в анамнезе – не доказал такого влияния среди лиц пожилого и старческого возраста. В тоже время, по данным F.A. Spencer, et al. (2008), в отличие от общей когорты пациентов с ТЭЛА, где прогностическую значимость для отдаленного периода (3 года), помимо возраста, показали такие факторы, как имеющаяся ХСН, предшествовавшее тяжелое инфекционное заболевание и развитие кровотечений, для группы пациентов пожилого возраста статистическое значение имел лишь последний [152].

Важным отличием от общей выборки можно считать также тот факт, что госпитализация с иным первичным диагнозом продолжает оказывать неблагоприятное влияние на выживаемость пожилых пациентов и *после выписки* из стационара, хотя и на границе статистической значимости ($p=0,05$), тогда как в общей выборке выписанных живыми пациентов с ТЭЛА несвоевременная диагностика теряет свое прогностическое значение, что в очередной раз подтверждает чрезвычайную актуальность проблемы диагностики ТЭЛА именно в этой группе пациентов.

Еще одно отличие отдаленного прогноза у пожилых пациентов заключается в том, что на этапе *после выписки из стационара ИОТРС* также сохраняет свою прогностическую значимость. Причем *100% пациентов из групп низкого и ПЖ-высокого риска, переживших стационарный этап лечения, благополучно дожили до окончания 12-месячного периода, тогда как ни один пациент высокого риска не пережил отметку в 6 месяцев.* Выявленный на общей выборке пациентов перекрест выживаемости пациентов ПЖ-высокого и ПЖ-низкого риска, наблюдаемый и у пожилых лиц, вероятно, объясняется прекращением действия определяющих разницу в рисках на госпитальном этапе факторов и превалированием в отдаленном периоде прогностического влияния сопутствующей патологии. Так, E. Hofmann, et al. (2016) показали, что краткосрочные исходы у пожилых пациентов с ТЭЛА не зависят от дисфункции ПЖ [69]. Хотя имеются данные L. Volt, et al. (2019) о том, что наличие как минимум одного из трех принятых в исследовании ЭКГ-критериев перегрузки

ПЖ у пациентов пожилого возраста повышает частоту развития нежелательных явлений, однако в составе конечной точки помимо смерти в течение 3-х месяцев также включались осложнения госпитализации [113].

Если же анализировать суммарный 12-месячный прогноз от момента госпитализации, выживаемость пожилых пациентов с ТЭЛА так же была ниже, чем у лиц более молодого возраста. Кроме того, она также статистически значимо различалась в данной группе пациентов в зависимости от исходно определяемой категории риска по ИОТРС, причем в этом случае выживаемость лиц промежуточных категорий риска была приблизительно равной, в отличие от общей выборки. Среди пожилых пациентов также подтверждается бóльшее влияние предикторов госпитального этапа на суммарный прогноз. Интересно, что в данной случае ХБП в анамнезе теряет свою прогностическую значимость, тогда как влияние анамнеза ХСН на прогноз становится статистически значимым. Возможно, это объясняется тем, что имеющаяся ХБП уже «реализовала» свое неблагоприятное воздействие на раннем этапе, тогда как имеющаяся ХСН в дальнейшем прогрессировала и в сочетании с формирующейся ХТЛГ продолжала оказывать влияние на выживаемость пожилых пациентов. Важно подчеркнуть, что неблагоприятное прогностическое значение несвоевременной диагностики ТЭЛА распространяется на весь период 12 месяцев от госпитализации, хотя и увеличивая риск смерти в несколько раз меньше, чем на стационарном этапе (ОР 7,4 vs 21,0), но по-прежнему в большей степени, чем в общей выборке (ОР 7,4 против 4,5). Целый ряд предикторов неблагоприятного исхода данного периода в общей выборке пациентов не показал статистически значимого влияния на суммарный прогноз у лиц пожилого и старческого возраста, что, возможно, связано с их более высокой распространенностью среди последних. Было проанализировано множество факторов анамнестического и клинического характера, показателей лабораторного и инструментального обследования, а также тактики ведения, которые не указаны на Рисунках 6.4, 6.7 и 6.11 в связи с отсутствием их прогностического значения.

Таким образом, особенности клинической картины ТЭЛА у пациентов пожилого и старческого возраста заключаются в более частом развитии признаков ДН, перегрузкой и увеличением правых камер сердца, развитием высокой легочной гипертензии при относительно равном объеме поражения русла ЛА.

Рост бремени хронической коморбидности, включая основные ССЗ, вместе с большей выраженностью ряда клинических проявлений способствуют более высокому расчетному индексу риска ранней смерти (PESI) среди пациентов старше 60 лет.

При сравнительно одинаковых подходах к ведению пациентов с ТЭЛА разных возрастных групп, развитие летальных исходов статистически значимо чаще наблюдается в группе пациентов пожилого и старческого возраста.

Факторы неблагоприятного прогноза, ближайшего и отдаленного, являются общими для всех пациентов с ТЭЛА (в т.ч. наиболее значимый вклад вносит госпитализация с иным первичным диагнозом), однако относительный риск летального исхода для этих факторов в старших возрастных группах, в целом, увеличивается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно статистическим данным ВОЗ, ТЭЛА является третьим по частоте острым ССЗ (после инфаркта миокарда и инсульта) и *одной из основных причин смертности населения*. Для ТЭЛА типична *высокая частота летальных исходов*, в т.ч. *внезапных, в первые минуты-часы* заболевания, нередко до оказания медицинской помощи. ТЭЛА остается *одной из частых причин госпитальной летальности* в многопрофильных стационарах, а доля верно установленных *при жизни* диагнозов остается низкой.

Результаты ранее проведенных «классических» когортных исследований нередко противоречивы, вследствие своей давности неактуальны. Предметом этих исследований являлась не ТЭЛА сама по себе, а синдром ВТЭ, а в изучаемую когорту не включались российские пациенты. Что касается отечественных работ, в них, как правило, ТЭЛА изучалась в рамках какой-то узкоспециализированной патологии, например, акушерской, онкологической, как осложнение ортопедических и иных оперативных вмешательств. Указанные выше факты, а также наблюдаемый в связи с широким внедрением в клиническую практику методов КТ рост числа выявленных ТЭЛА в РСЦ г. Рязани стали *предпосылкой к проведению данной работы*.

Была сформулирована *цель исследования*: проанализировать современную клиническую картину ТЭЛА, подходы к диагностике и лечению, ближайший и отдаленный прогноз и его предикторы для разработки мероприятий по улучшению качества оказания медицинской помощи данной категории пациентов. Для достижения поставленной цели были разработаны *задачи исследования* стали: дать характеристику клинико-демографического профиля и факторов риска ТЭЛА, провести анализ качества диагностики и лечения в рутинной клинической практике, изучить госпитальный и 12-месячный прогноз и его предикторы, выявить особенности клинической картины, лечения и прогноза пациентов пожилого и старческого возраста.

Формат исследования – *госпитальный регистр*. Включались все пациенты с верифицированной ТЭЛА, проходившие стационарное лечение в ОККД с 01.05.2018 по 31.05.2019 г. (n=107).

При анализе данных опроса, объективного осмотра и результатов дополнительных методов обследования были выявлены следующие клинико-демографические особенности пациентов с ТЭЛА в рутинной клинической практике:

- преобладание лиц пожилого и старческого возраста (59,7%) и женского пола (60,7%);
- высокая распространенность (72,9%) и множественный характер (в среднем 2,8 факторов на одного пациента) ФУР и ФНР;
- отсутствие явных обратимых ФР в 67,3%, любых известных ФР – в 5,6% случаев;
- относительно невысокая частота традиционных клинических проявлений (нестабильность гемодинамики – 18,7%, тахикардия – 29,0%, признаки ДН – 39,3%, перегрузки правых камер сердца по ЭКГ – 58,9%, дисфункции ПЖ – 40,0%);
- весьма умеренную корреляцию указанных признаков (r от 0,02 до 0,43) с объемом поражения легочного русла;
- отсутствие существенных половых различий клинической картины и результатов инструментальных и лабораторных методов обследования.

Главным клиническим отличием когорты данного исследования от более ранних и параллельно проводимых (регистр СИРЕНА) исследований было то, что *по совокупности клинических проявлений она была тяжелее* (например, по сравнению с регистром СИРЕНА цианоз регистрировался чаще на 92,0% ($p > 0,001$), гипотония – на 37,7% ($p < 0,001$), тахикардия – на 73,7% ($p < 0,01$), тахипноэ – на 27,2% ($p < 0,01$), средняя ЧДД была на 37,3% выше ($p < 0,001$)). По итогам всей работы, с учетом закономерностей, выявленных при анализе качества диагностики ТЭЛА, автор связывает бóльшую клиническую тяжесть изучаемой когорты с *недостаточной выявляемостью более легких форм ТЭЛА*.

Еще одним важным результатом проведенного анализа стало выявление *высокой частоты ошибочных диагнозов (25,2%)* на момент госпитализации пациентов с ТЭЛА. К выявленным факторам, способствующим несвоевременной диагностике ТЭЛА, относятся:

- наличие в анамнезе АГ (ОШ 4,0; $p=0,03$) – может маскировать гемодинамическую нестабильность как клиническое проявление ТЭЛА;

- наличие ФП при поступлении (ОШ 7,3; $p<0,001$) – может «объяснить» причину ухудшения состояния, в т.ч. гемодинамическую нестабильность, другие клинические проявления, и таким образом ограничить / прекратить диагностический поиск;

- наличие в анамнезе ХСН (ОШ 2,9; $p=0,03$) – может «маскировать» клинические проявления;

- поступление пациента в часы работы дежурной смены (с 15.00 до 8.00, а также выходные и праздничные дни; ОШ 1,5; $p=0,036$).

При оценки соответствия медицинской помощи актуальными на момент проведения Регистра КР выявлены следующие факторы, требующие оптимизации медицинской помощи:

- шкалы клинической вероятности ТЭЛА оценивались лишь в 4,7% случаев;
- оценка риска ранней смерти по шкале PESI проводилась у 53,3% пациентов, еще в 2,8% случаев использовалась сокращенная версия шкалы;

- функция ПЖ оценивалась только в 22,9% случаев проведения ЭхоКГ;

- анализ уровня тропонинов проводился у 77,6% пациентов промежуточной категории риска;

- ТЛТ проведена 61,2% пациентов, из них в 76,2% случаев – без показаний;

- вероятность проведения ТЛТ зависела от объема поражения легочного русла и тяжести клинических проявлений ДН и перегрузки правых отделов сердца;

- подавляющее большинство пациентов (90,3%) на старте терапии получали парентеральные формы антикоагулянтов;

- в случаях использования НФГ целевые значения АЧТВ не достигаются у 57,7% пациентов.

Результаты 12 месяцев наблюдения пациентов с ТЭЛА подтвердили неблагоприятный прогноз при развитии данной патологии: госпитальная летальность составила 9,4%, 12-месячная – 19,6%, частота рецидивов ВТЭ на госпитальном этапе – 3,7%, за 12 месяцев – 6,5%.

Наиболее значимым предиктором развития летального исхода на госпитальном этапе оказался фактор, связанный с качеством медицинской помощи, – *госпитализация с ошибочным диагнозом* (ОР 16,2, $p=0,001$). В этих случаях медиана задержки установления диагноза ТЭЛА составила 18 ч ($p<0,001$), медиана задержки ТЛТ – 15,5 ч ($p=0,004$). Более того, данный фактор (госпитализация с ошибочным диагнозом) сохранил свою прогностическую значимость даже для суммарного периода в 12 месяцев (ОР 4,5; 3-е ранговое место; $p=0,01$).

Прочие выявленные предикторы неблагоприятного прогноза характеризуют либо клиническую тяжесть самой ТЭЛА, интегральным показателем которой является «высокий риск по ИОТРС» (ОР 3,2; $p=0,002$ для госпитального этапа и ОР 9,9; $p=0,0031$ для 12-месячного периода), либо влияние коморбидного бремени, отражением накопления которой можно рассматривать возраст ≥ 65 лет (ОР 10,1; $p=0,028$ и ОР 5,1; $p=0,003$ соответственно).

Анализ реперфузионной терапии в когорте пациентов с ТЭЛА выявил следующие закономерности:

- выживаемость *всей когорты* пациентов, которым проводилась ТЛТ, не отличалась от таковой у пациентов без реперфузии (93,9% против 84,5%, $p=0,15$);
- выживаемость пациентов *высокого риска* при проведении ТЛТ была существенно выше (90,0% против 50,0%, $p=0,07$), в то время как для пациентов невысокого риска она существенно не различалась (94,5% против 96,6%, $p=0,63$);
- частота кровотечений на фоне и после ТЛТ была в 1,9 раза выше ($p=0,21$);
- 40% от общего числа кровотечений приходится на случаи выполнения ТЛТ *без показаний*.

Поэтому, *при принятии решения о выборе тактики ведения пациента следует опираться на параметры, доказавшие свою прогностическую значимость и включенные в алгоритмы КР*. Такой подход позволяет ограничить применение ТЛТ только у тех категорий пациентов, ожидаемая польза для которых будет превышать возможные риски, связанные с геморрагическими осложнениями.

В заключительной части исследования были проанализированы особенности клинической картины, походов к терапии и прогноза у пациентов с ТЭЛА пожилого и старческого возраста.

Ряд выявленных особенностей отражает закономерности, характерные для общей популяции – с возрастом увеличивается доля женщин (53,5% среди пациентов <60 лет, 52,6% - среди лиц пожилого возраста и 84,6% - среди пациентов старческого возраста; $p=0,04$) и бремя коморбидности (у пациентов <65 лет в среднем 3,2 заболевания против 1,7, $p<0,001$; СКФ <60 мл/мин/1,73 м² в 2,4 раза чаще у пациентов ≥ 65 лет, $p < 0,001$).

Для лиц пожилого и старческого возраста характерна бóльшая частота клинических признаков ДН (50% против 29,1%, $p=0,04$), диагностических критериев перегрузки правых отделов сердца (блокады ножек пучка Гиса в 3,8 раза чаще ($p=0,002$), размеры ПЖ на 6,9% больше ($p=0,02$), СДЛА на 20,3% выше ($p=0,001$)) *при сопоставимых объемах поражения легочного русла* (73% против 70%, $p=0,67$). Указанные клинические особенности обуславливают выявленные отличия в терапии: для пациентов пожилого и старческого возраста характерна бóльшая потребность в оксигенотерапии (в 4,3 раза чаще, $p=0,003$) и применении антигипертензивных препаратов. Прогноз пациентов пожилого и старческого возраста закономерно хуже: госпитальная летальность в группе ≥ 65 лет – 17,3% против 1,8% у более молодых пациентов ($p=0,007$), летальность за 12 месяцев – 32,7% против 7,3% ($p=0,001$). Многие из установленных для общей когорты пациентов предикторов неблагоприятного госпитального и 12-месячного прогноза подтвердили свое прогностическое значение и для пациентов пожилого и старческого возраста. Выявленное отличие заключается в сохранении

прогностической значимости для пациентов данной возрастной группы результатов ИОТРС *после выписки из стационара* ($p=0,034$).

К ограничениям проведенного исследования можно отнести следующие:

- в анализ включались данные только тех пациентов, которые *обратились за медицинской помощью и дожили до начала ее оказания*. Нельзя исключить, что клинические проявления у пациентов, умерших до этого момента, могли отличаться от представленных в данном исследовании;

- с учетом низкой частоты аутопсий в практическом здравоохранении (в первую очередь, для случаев смерти на догоспитальном / амбулаторном этапе), характерной не только для Рязанского региона, но и всей страны и мира в целом, можно предполагать, что из анализа выпадает весьма существенная доля пациентов с не диагностированной ТЭЛА;

- для верификации диагноза ТЭЛА требуется применение контрастных методов исследования, вероятность использования которых существенно уменьшается при выраженном снижении фильтрационной функции почек. Таким образом, еще некоторая часть пациентов с тяжелой ХБП могла быть не включена в анализ, поскольку диагноз ТЭЛА у них не был верифицирован;

- учитывая, что даже в профильном стационаре неспецифичность клинической картины ТЭЛА, зачастую протекающей под маской иных состояний, представляет серьезные трудности для диагностики, можно предполагать, что на догоспитальном этапе частота ошибок может быть еще выше.

Выявленные ограничения могут быть предпосылкой для последующих работ по проблеме ТЭЛА, однако совокупность уже полученных результатов позволяет сделать обоснованные выводы и сформировать практические рекомендации, направленные на оптимизацию медицинской помощи этой категории пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Клинико-демографический профиль пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) Регионального сосудистого центра г. Рязани характеризуется преобладанием доли лиц женского пола (60,7%), пожилого (59,8%) и старческого (24,3%) возраста, существенным коморбидным бременем (86,9%; среднее количество сопутствующих заболеваний – 2,9), преобладанием пациентов с факторами умеренного и низкого риска (72,9%; среднее количество – 2,8) при относительно небольшой частоте факторов высокого риска (26,2%) и наличии случаев (5,6%) отсутствия какие-либо из известных факторов риска.

2. Зарегистрирована бóльшая клиническая тяжесть пациентов изучаемой когорты по сравнению с общей когортой регистра СИРЕНА: частота боли в груди выше на 44% ($p=0,007$), цианоза – на 92,0%, ($p<0,001$), асимметрии нижних конечностей – на 81,0% ($p<0,001$), уровень частоты дыхания выше на 37,3% ($p<0,001$), уровень SaO_2 ниже на 1,8% ($p<0,05$).

3. А) Диагноз на момент госпитализации пациентов с ТЭЛА в каждом четвертом случае (25,2%) был ошибочным. Вероятность ошибочного диагноза увеличивало: наличие в анамнезе фибрилляции предсердий (отношение шансов (ОШ) 7,3; $p<0,001$), артериальной гипертензии (ОШ 4,0; $p=0,03$), госпитализация в часы работы дежурной смены (ОШ 3,0; $p=0,036$), хроническая сердечная недостаточность (ОШ 2,9; $p=0,03$), – а снижало наличие синдрома S_1Q_3 (ОШ 0,2; $p=0,047$).

Б) В группе у пациентов с исходно ошибочным диагнозом медиана задержки диагностики ТЭЛА составила 18 ч ($p<0,001$), начала тромболитической терапии – 15,5 ч ($p<0,001$), госпитальная летальность – 25,0% (против 2,5% в группе исходно верного диагноза, что в 10 раз выше; $p=0,002$).

4. При оценке соответствия медицинской помощи актуальным на момент проведения Регистра Клиническим рекомендациям выявлено:

А) недостаточное использование диагностических возможностей Регионального сосудистого центра: шкал клинической вероятности ТЭЛА (4,7%

случаев), шкал PESI (56,1%), оценки функции правого желудочка (TAPSE - 22,9% случаев проведения эхокардиографии), уровня тропонинов (77,6% - у пациентов промежуточной категории риска);

Б) неполное соответствие алгоритмам реперфузионной терапии: тромболитическая терапия проведена 61,2% пациентов, из них в 76,2% случаев – без показаний, при этом 50,0% пациентов высокого риска не получили реперфузионной терапии; вероятность проведения тромболитической терапии зависела от объема поражения легочного русла (для поражения $\geq 50\%$ ОШ 17,5; $p < 0,001$), тяжести клинических проявлений дыхательной недостаточности (для $\text{SaO}_2 < 95\%$ ОШ 4,1; $p = 0,006$) и степени перегрузки правых отделов сердца (для верифицированной дисфункции правого желудочка ОШ 3,2; $p = 0,43$);

В) недостижение целевых значений активированного частичного тромбопластинового времени в 57,7% случаев применения нефракционированного гепарина, использование нереконмендованного (подкожного) пути введения нефракционированного гепарина в 5,8% случаях.

5. Ближайший прогноз пациентов с ТЭЛА характеризуется госпитальной летальностью 9,4%, частотой рецидивов венозных тромбозов 3,7%, кровотечений 18,7%. Наиболее значимым предиктором неблагоприятного ближайшего прогноза является госпитализация с ошибочным диагнозом (относительный риск (ОР) 16,2; $p = 0,001$). Кроме того, риск повышают нестабильность гемодинамики (ОР 7,6; $p = 0,002$), дыхательная недостаточность, потребовавшая оксигенотерапии (ОР 7,2; $p = 0,002$) и высокий риск по результатам интегральной оценки тяжести риска ранней смерти (ОР 3,2; $p = 0,002$). Госпитальная выживаемость пациентов высокого риска в случае проведения тромболитической терапии на 80% выше (90,0% против 50,0% без тромболитической терапии; $p = 0,07$).

6. Летальность пациентов с ТЭЛА после выписки из стационара до 12 месяцев от момента госпитализации составила 13,4%, частота рецидивов венозных тромбозов – 3,7%, кровотечений – 2,4%. Единственным значимым

предиктором летального исхода в данный период являются злокачественные новообразования (ОР 4,4; $p=0,014$).

7. Интегральный (12-месячный) прогноз пациентов с ТЭЛА характеризуется летальностью 19,6%, частотой рецидивов венозных тромбозов 6,5%, кровотечений 20,6%. Наиболее значимым прогностическим фактором является исходная тяжесть состояния по результатам интегральной оценки тяжести риска ранней смерти (ОР 9,9; $p=0,031$). Сохранил свою значимость в этот период фактор ошибочного диагноза при госпитализации (ОР 4,4; 3-е ранговое место; $p=0,01$), и только для этого периода продемонстрировал прогностическую значимость фактор потребности в петлевых диуретиках во время лечения в стационаре (ОР 2,6; 11-е ранговое место; $p=0,003$).

8. Для пациентов с ТЭЛА ≥ 65 лет характерно большее бремя коморбидности (среднее количество заболеваний 3,2 против 1,7 у более молодых, $p<0,001$; снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² в 2,4 раза чаще, $p<0,001$), бóльшая тяжесть клинических проявлений ТЭЛА, за исключением отсутствия кровохарканья, бóльшая потребность в оксигенотерапии (в 4,3 раза, $p=0,003$) и более неблагоприятный прогноз (летальность госпитальная в 9,6 раза выше, $p=0,007$; после выписки из стационара – в 3,4 раза выше, $p=0,052$; за весь период наблюдения – в 4,5 раза выше, $p=0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам с ТЭЛА рекомендуется:

I. Врачам и фельдшерам:

1. Повысить диагностическую настороженность в отношении ТЭЛА у пациентов с факторами *низкого* и *умеренного риска*, особенно при множественном характере сочетания;

2. Повысить диагностическую настороженность в отношении ТЭЛА даже *при отсутствии явных провоцирующих факторов* и «классических» *клинических проявлений* (цианоза, одышки, синкопе, асимметрии нижних конечностей);

3. У пациентов с факторами риска любых градаций, особенно коморбидных и/или старших возрастных групп проводить дифференциальную диагностику ТЭЛА *при любых изменениях в клиническом состоянии*, которые могут быть связаны с ТЭЛА, в т.ч., но не ограничиваясь:

- усиление одышки, в т.ч. волнообразный характер изменения одышки;
- синкопальное состояние;
- усиление признаков дыхательной недостаточности при исходной патологии органов дыхания;
- необъяснимое снижение артериального давления более чем на 40 мм рт. ст., в т.ч. без достижения уровня < 90 мм рт. ст.;
- нестабильность гемодинамики, даже в случаях наличия заболеваний, которые сами по себе могут быть ее причиной (например, фибрилляция предсердий).

4. Соблюдать алгоритмы диагностики ТЭЛА, рекомендованные в Клинических рекомендациях, в т.ч., но не ограничиваясь:

- анализ динамики артериального давления с учетом «привычного» для пациента уровня для исключения случаев недооценки проявлений нестабильности гемодинамики (значимым считать снижение ≥ 40 мм рт. ст.);

- в случаях стабильной гемодинамики оценка клинической вероятности ТЭЛА с применением валидированных шкал (предпочтительно шкалы Geneva как более чувствительной);

- в случаях стабильной гемодинамики определение риска ранней смерти по шкале PESI в сочетании с оценкой дополнительных риск-модифицирующих параметров (функция правого желудочка по данным эхокардиографии / компьютерной томографии и лабораторные маркеры перегрузки правого желудочка – тропонины и/или pro-BNP) у пациентов промежуточного риска для проведения *интегральной оценки* тяжести и риска ранней смерти.

5. Учитывать, что отсутствие инструментальных и лабораторных признаков перегрузки правых камер сердца не исключает возможность ТЭЛА у пациента, а их наличие весьма умеренно коррелирует с объемом поражения русла легочной артерии.

6. Реперфузионную и антикоагулянтную терапию у пациентов с ТЭЛА привести в полное соответствие с актуальными Клиническими рекомендациями, а также Инструкциями к соответствующим препаратам:

- при решении вопроса о необходимости проведения тромболитической терапии основываться на параметре, доказавшем свою прогностическую значимость, – *нестабильность гемодинамики*;

- помнить о возможности применения пероральных форм антикоагулянтов в ряде случаев уже на старте терапии;

- в остальных случаях предпочтительным является использование низкомолекулярных гепаринов, за исключением ситуаций с высокой вероятностью проведения тромболиза (нестабильность гемодинамики или угроза ухудшения гемодинамики), а также при выраженном нарушении

функции почек (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) и выраженном ожирении (в этих случаях целесообразно применять нефракционированный гепарин);

- при назначении нефракционированного гепарина следует соблюдать внутривенный путь введения (*не подкожный*) и корректировать дозу до достижения целевых значений активированного частичного тромбопластинового времени;

- при невозможности достичь целевого уровня активированного частичного тромбопластинового времени целесообразно определение антитромбина III, антиХа-активности и активированного времени свертывания для выбора тактики оптимизации антикоагулянтной терапии.

7. Использовать интегральную оценку тяжести и риска ранней смерти как инструмент предварительной оценки не только ближайшего, но и более отдаленного (12-месячного) прогноза у пациентов с ТЭЛА.

II. Организаторам здравоохранения:

1. Довести до сведения медицинских работников результаты настоящего исследования, основные положения Информационно-методического письма (Приложение 1).

2. В часы работы дежурной смены повысить: информированность и диагностическую настороженность дежурной бригады в отношении ТЭЛА, доступность диагностических методов ТЭЛА (в первую очередь, визуализирующих), возможности консультативной поддержки дежурной бригады со стороны более опытных коллег.

3. Разработать перечень мероприятий (с использованием средств массовой информации, сайтов медицинских учреждений, печатной продукции т.д.) по повышению информированности населения о факторах риска ТЭЛА, ее проявлениях и алгоритме действий при подозрении на ТЭЛА.

III. Профессорско-преподавательскому составу кафедр кардиологии, терапии, профилактической медицины, внутренних болезней, гериатрии медицинских вузов:

1. Включить основные результаты и выводы данного исследования в образовательные программы по специальности «Лечебное дело», дополнительные профессиональные программы повышения квалификации и профессиональной переподготовки в рамках постдипломного образования врачей терапевтов, кардиологов, гериатров, врачей скорой медицинской помощи и общей практики.

2. Довести до сведения перечисленных выше категорий обучающихся основные положения Информационно-методического письма (Приложение 1).

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АК – аортальный клапан

АКТ – антикоагулянтная терапия

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВТЭ – венозные тромбозы

ГБУ – Государственное бюджетное учреждение

ДИ – доверительный интервал

ДН – дыхательная недостаточность

ЕОК – Европейское общество кардиологов

ЕС – Евросоюз

ЗГТ – заместительная гормональная терапия

ЗНО – злокачественные новообразования

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМП – информационно-методическое письмо

ИМТ – индекс массы тела

ИОТРС – интегральная оценка тяжести и риска ранней смерти

ТК – трикуспидальный клапан

КР – клинические рекомендации

КТ – компьютерная томография

ЛА – легочная артерия

ЛЖ – левый желудочек

Минздрав России – Министерство здравоохранения

МК – митральный клапан

МКБ-10 – международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра

МНО – международное нормализованное отношение

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НФГ – нефракционированный гепарин

ОККД – Областной клинический кардиологический диспансер

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – относительный риск

ОСН – острая сердечная недостаточность

ОШ – отношение шансов

ПЖ – правый желудочек

ПЖ-низкий – промежуточно-низкий

ПЖ-высокий – промежуточно-высокий

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

РО – Рязанская область

РСЦ – региональный сосудистый центр

РФ – Российская Федерация

САД – систолическое артериальное давление

СГТК – систолический градиент давления на трикуспидальном клапане

СДЛА – среднее давление в легочной артерии

СИРЕНА - РосСИЙский РЕгистр пациеНтов с тромбоэмболией легочной Артерии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМП – скорая медицинская помощь

СН – сердечная недостаточность

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

США – Соединенные Штаты Америки

ТГВ – тромбоз глубоких вен нижних конечностей

ТЛТ – тромболитическая терапия

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

ФВР – факторы высокого риска

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФНР – факторы низкого риска

ФП – фибрилляция предсердий

ФУР – факторы умеренного риска

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХТЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ЧДД – частота дыхательных движения

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ - эхокардиография

SaO₂ – сатурация крови

COVID-19 (англ.: COronaVIrus Disease) – новая коронавирусная инфекция

PESI (англ.: Pulmonary Embolism Severity Index) – индекс тяжести легочной эмболии

sPESI (англ.: Simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – сокращенная версия индекса тяжести легочной эмболии

TAPSE (англ.: tricuspid annular plane systolic excursion) – скорость систолической экскурсии трикуспидального кольца

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ причин гиподиагностики эмболии легочной артерии на догоспитальном этапе / А.А. Ермолаев, Н.Ф. Плавун, Е.А. Спиридонова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2012. – Т. 52, № 6. – С. 40-477.

2. Берковский, А.Л. Методы определения активности гепарина: учебно-методическое пособие / А.Л. Берковский, Е.В. Сергеева, А.В. Суворов. – М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2015. – 64 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

3. Бокарев, И.Н. Венозный тромбоэмболизм и тромбоэмболия легочной артерии / И.Н. Бокарев, Л.В. Попова. – 2-е изд., пересмотр. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. – 512 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

4. Вёрткин, А.Л. Тромбоэмболия лёгочной артерии: эпидемия, о которой все молчат / А.Л. Вёрткин, А.М. Грицанчук – Текст (визуальный): непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – Т. 1. – С. 33-39. DOI:10.20514/2226-6704-2014-0-1-33-39

5. Грицюк, А.И. Клиническая ангиология / А.И. Грицюк. – Киев: Здоровье, 1988. – 215 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

6. Диагностика и лечение тромбоэмболии лёгочной артерии: клинические рекомендации евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей (2021) / Е.П. Панченко, Т.В. Балахонова, Н.М. Данилов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2021. – № 1. – С. 44-77. DOI: 10.38109/2225-1685-2021-1-44-77

7. Дифференцированный подход к хирургическому и эндоваскулярному лечению тромбоэмболии легочной артерии в группе пациентов неврологического и нейрохирургического профиля / С.А. Федоров, А.П. Медведев, Л.М. Целоусова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2022. – Т. 30, № 2. – С. 223–232. DOI: 10.17816/PAVLOVJ886716

8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Актилизе® 50 мг. Регистрационный номер ЛП 014214/01-301020. – Текст (визуальный): электронный. – URL: https://www.vidal.ru/drugs/actilyse__18

9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гепарин натрия® 5000 МЕ/мл. Регистрационный номер ЛП 002456-150520. – Текст (визуальный): электронный. – URL: https://www.vidal.ru/drugs/heparin__41329

10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Стрептокиназа® 1,5 млнМЕ. Регистрационный номер ЛП 010658-120819. – Текст (визуальный): электронный. – URL: https://www.vidal.ru/drugs/streptokinase__13773

11. К вопросу о причинах появления ангинозных болей при тромбоэмболии легочной артерии / Е.С. Мазур, В.В. Мазур, Р.М. Рабинович [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 1. – С. 28-34. DOI: 10.18087/cardio.2020.1.n729

12. Кириенко, А.И. Тромбоэмболия легочных артерий. Как лечить и предотвращать / А.И. Кириенко, А.М. Чернявский, В.В. Андрияшкин. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. – 280 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

13. Королёва, И.М. ТЭЛА – история диагностики и развития технологий / И.М. Королёва. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2012. – Т. 2, № 4. С. 7-29.

14. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, Десятого пересмотра Версия 2019. – Текст (визуальный): электронный. – URL: <https://mkb-10.com>

15. Молотков, В.Н. Кардиогенные пневмопатии / В.Н. Молотков, В.Ф. Кубышкин. – Киев: Высшая школа, 1988. – 224 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

16. Новые биологические маркёры диагностики и прогнозирования риска смерти у пациентов с тромбоэмболией лёгочной артерии / А.А. Подлипаева, И.С.

Муллова, Т.В. Павлова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 4S. – С.4202. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4202

17. Орлов, В.Н. Руководство по электрокардиографии / В.Н. Орлов. – 9-е изд., испр. – Москва: ООО «Медицинское информационное агенство», 2017. – 560 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

18. Патолого-анатомическое исследование в анализе смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний / С.А. Бойцов, Н.Н. Никулина, С.С. Якушин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Архив патологии. – 2011. – Т. 73, № 1. – С. 30-33.

19. Послеоперационные венозные тромбоэмболические осложнения, насколько реальна угроза? / И.И. Затевахин, М.Ш. Цициашвили, А.Д. Мишнев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2002. – Т.8, № 1. – С. 17-21.

20. Почечная дисфункция у пациентов с тромбоэмболией лёгочной артерии по данным регистра СИРЕНА / М.В. Мензоров, В.В. Филимонова, А.Д. Эрлих [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2S. – С. 4422. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4422.

21. Проблемы оценки показателей смертности от отдельных причин position statement / О.Л. Барбараш, С.А. Бойцов, Д.Ш. Вайсман [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, №2. – С. 6-9. DOI: 10/17802/2306-1278-2018-7-2-6-9

22. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы лёгочной артерии 2014. Рабочая группа по диагностике и ведению острой эмболии лёгочной артерии Европейского общества кардиологов (ESC). Утверждено Европейским респираторным обществом (ERS) / S. Konstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli [и др.]. – Текст (визуальный):

непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 8. – С. 3848.

23. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений / Л.А. Бокерия, И.И. Затевахин, А.И. Кириенко [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Флебология. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 2-52.

24. Российский регистр острой тромбозии лёгочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение в стационаре / А.Д. Эрлих, А.Н. Атаканова, А.Г. Неешпапа [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 10. – С. 3849. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3849

25. Российский статистический ежегодник: статистический сборник. – М.: Росстат, 2022. – 691 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

26. Старение. Профессиональный врачебный подход / Л.Б. Лазебник, А.Л. Вёрткин, Ю.В. Конев [и др.]. – М.: Эксмо, 2014. – 320 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

27. Тромболитическая терапия в лечении пациентов с тромбозом лёгочной артерии невысокого риска по данным регистра СИРЕНА / Н.А. Черепанова, И.С. Муллова, Т.В. Павлова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 401-407. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-11

28. Тромболитическая терапия у нормотензивных пациентов с тромбозом лёгочной артерии (по данным ретроспективного исследования) / Н.А. Черепанова, И.С. Муллова, А.Р. Киселев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 5. – С. 742-748. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3848

29. Тромбоз лёгочной артерии: совершенствование диагностики и подходы к антикоагулянтной терапии / М.В. Котельников, Н.Ю. Котельникова, Ю.К. Новиков [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиницист. – 2010. – № 1. – С. 38-47.

30. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) / S.V. Konstantinides, G. Meyer, C. Becattini [et al.]. – Text: visual // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41, №4. – P. 543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405

31. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG) / M. Humbert, G. Kovacs, M.M. Hoeper [et al.]. – Text: visual // *European Heart Journal.* – 2022. – Vol. 43, Iss. 38. – P. 3618–3731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237

32. A higher D-dimer threshold for predicting pulmonary embolism in patients with COVID-19: a retrospective study / S. Ventura-Díaz, J.V. Quintana-Pérez, A. Gil-Boronat [et al.]. – Text: visual // *Emerg. Radiol.* – 2020. – Vol. 27. – P. 679–689. DOI: 10.1007/s10140-020-01859-1.

33. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism / F.A. Anderson, H.B. Wheeler, R.J. Goldberg [et al.]. – Text: visual // *Arch Intern Med.* – 1991. – Vol. 151, № 5. – P. 933-9388. DOI:10.1001/archinte.1991.00400050081016

34. A systematic review and meta-analysis of diagnostic delay in pulmonary embolism / R. Van Maanen, E.M. Trinks-Roerdink, F.H. Rutten [et al.]. – Text: visual // *European Journal of General Practice.* – 2022. – Vol. 28, № 1. – P. 165-172. DOI: 10.1080/13814788.2022.2086232

35. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality / P. Lehnert, T. Lange, C.H. Miller [et al.]. – Text: visual // *Thromb Haemost.* – 2018. – Vol. 118. – P. 539–546. DOI:10.1160/TH17-08-0531

36. Acute pulmonary embolism in elderly: clinical characteristics and outcome / H. Pudukollu, Ijaz A. Khan, G. Pudukollu [et al.]. – Text: visual // *International Journal*

of Cardiology. – 2005. – Vol. 99, Iss. 2. – P. 213-216. DOI: 10.1016/j.ijcard.2004.01.011.

37. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) / S.Z. Goldhaber, L. Visani, M. De Rosa [et al.]. – Text: visual // Lancet. – 1999. – Vol. 353, № 9162. – P. 1386-1389. DOI:10.1016/s0140-6736(98)07534-5

38. Acute respiratory failure in the elderly: etiology, emergency diagnosis and prognosis / P. Ray, S. Birolleau, Y. Lefort [et al.]. – Text: visual // Crit Care. – 2006. – Vol. 10, № 3. – P. R82. DOI: 10.1186/cc4926

39. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial / C. Kearon, J.S. Ginsberg, J. Douketis [et al.]. – Text: visual // Ann Intern Med. – 2006. – Vol. 144, № 11. – P. 812-821. DOI:10.7326/0003-4819-144-11-200606060-00007

40. Analysis of national trends in admissions for pulmonary embolism / S.B. Smith, J.B. Geske, P. Kathuria [et al.]. – Text: visual // Chest. – 2016. – Vol. 150. – P. 35–45. DOI:10.1016/j.chest.2016.02.638

41. Anderson, F.A. Risk factors for venous thromboembolism / F.A. Anderson, .F.A. Spencer. – Text: visual // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. I9–I16.

42. Anthropometry, body fat, and venous thromboembolism: a Danish follow-up study / M.T. Severinsen, S.R. Kristensen, S.P. Johnsen [et al.]. – Text: visual // Circulation. – 2009. – Vol. 120. – P. 1850-1857.

43. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report / S.M. Stevens, S.C. Woller, K. L. Baumann [et al.]. – Text: visual // CHEST. – 2021. – Vol. 160, № 6. – P. 2247-2259. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.056

44. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism / G. Agnelli, H.R. Buller, A. Cohen [et al.]; AMPLIFY-EXT Investigators. – Text: visual // N Engl J Med. – 2013. – Vol. 368. – P. 699–708.

45. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis / K. Wattanakit, P.L. Lutsey, E.J. Bell [et al.]. – Text: visual // *Thromb Haemost.* – 2012. – Vol. 108. – P. 508-515.
46. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis / W. Ageno, C. Becattini, T. Brighton [et al.]. – Text: visual // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 93-102.
47. Carrier, M. Controversies in the management of cancer-associated thrombosis / M. Carrier, P. Prandoni. – Text: visual // *Expert Rev. Hematol.* – 2017. – №10. – P. 15–22. DOI: 10.1080/17474086.2017.1257935
48. Causal analysis of initial misdiagnosis of pulmonary embolism / Z.Y. Liang, S.X. Cai, W.C. Tong [et al.]. – Text: visual // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2009. – Vol. 29, № 3. – P. 509-511.
49. Causes of elevated D-dimer in patients admitted to a large urban emergency department / G. Lippi, L. Bonfanti, C. Saccenti [et al.]. – Text: visual // *Eur. J. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 25, № 1. – P. 45-48. DOI:10.1016/j.ejim.2013.07.012
50. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impairment after pulmonary embolism: the FOCUS study / L. Valerio, A.C. Mavromanoli, S. Barco [et al.]; FOCUS Investigators . – Text: visual // *European Heart Journal.* – 2022. – Vol. 43, Iss. 36. – P. 3387–3398. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac206
51. Clinical and computed tomography characteristics of COVID-19 associated acute pulmonary embolism: A different phenotype of thrombotic disease? / L.F. Van Dam, L.J.M. Kroft, L.I. van der Wal [et al.]. – Text: visual // *Thrombosis Research.* – 2020. – Vol. 193. – P. 86–89. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.06.010
52. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry) / C.V. Pollack, D. Schreiber, S.Z. Goldhaber [et al.]. – Text: visual // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 57, № 6. – P. 700-706. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.05.071

53. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry / S. Laporte, P. Mismetti, H. Décousus [et al.]. – Text: visual // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117, № 13. – P. 1711-1716. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726232

54. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review / R. Quiroz, N. Kucher, K.H. Zou [et al.]. – Text: visual // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293, № 16. – P. 2012-2017. DOI:10.1001/jama.293.16.2012

55. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis / E.F. van Vlijmen, S. Wiewel-Verschueren, T.B. Monster [et al.]. – Text: visual // *J Thromb Haemost*. – 2016. – Vol. 14. – P. 1393-1403.

56. Comparison of Activated Clotting Time Analyzer in Cardiovascular Surgery / Y.-Ch. Wang, Ch. Hua Wen, H.-W. Liang [et al.]. – Text: visual // *Biomed J Sci & Tech Res*. – 2018. – Vol. 7, Iss. 1. – P. 5599-5602. DOI: 10.26717/BJSTR.2018.07.001432

57. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D) / A.M. Young, A. Marshall, J. Thirlwall [et al.]. – Text: visual // *J. Clin. Oncol*. – 2018. – Vol. 36, №20. – P. 2017-2023. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034

58. Comparison of Pulmonary Embolism and Subsequent Cardiovascular Events Between Elderly and Young Patients in the Emergency Department / Y.-Y. Feng, W.-H. Chang, Sh.-T. Huang [et al.]. – Text: visual // *International Journal of Gerontology*. – 2012. – Vol. 6, Iss. 2. – P. 90-92. DOI: 10.1016/j.ijge.2012.01.010

59. COVID-19 and venous thromboembolism: A narrative review / D.E. Angelini, S. Kaatz, R.P. Rosovsky [et al.]. – Text: visual // *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. – 2022. – Vol. 6, Iss. 2. – P. e12666. DOI: 10.1002/rth2.12666

60. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism / S. Schulman, C. Kearon, A.K. Kakkar [et al.]. – Text: visual // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361, №24. – P. 2342–2352. DOI: 10.1056/nejmoa0906598
61. Delay and misdiagnosis in sub-massive and non-massive acute pulmonary embolism / J.L. Alonso-Martínez, F.J. Sánchez, M.A. Echezarreta [et al.]. – Text: visual // *Eur J Intern Med.* – 2010. – Vol. 21, № 4. – P. 278-282. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.04.005. Epub 2010 May 18. PMID: 20603035
62. Delay in diagnosis of pulmonary thromboembolism in emergency department: is it still a problem? / M. Aydogdu, N.Ö. Dogan, N.T. Sinanoğlu [et al.]. – Text: visual // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2013. – Vol. 19, № 4. – P. 402-409. DOI: 10.1177/1076029612440164
63. Delayed Diagnosis in Pulmonary Embolism: Frequency, Patient Characteristics, and Outcome / G. Mansella, C. Keil, C. Nickel [et al.]. – Text: visual // *Respiration.* – 2020. – Vol. 99. – P. 589-597. DOI: 10.1159/000508396
64. Delays in Diagnosis of Acute Pulmonary Thromboembolism: Clinical Outcomes and Risk Factors / S. Kayhan, M. Ünsal, Ö. İnce [et al.]. – Text: visual // *Eur J Gen Med.* – 2012. – Vol. 9, № 2. – P. 124-129. DOI: 10.29333/ejgm/82476
65. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism / D. Aujesky, D.S. Obrosky, R.A. Stone [et al.]. – Text: visual // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2005. – Vol. 172. – P. 1041–1046. DOI: 0.1164/rccm.200506-862OC
66. Diagnostic Delay of Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients / F. Melazzini, M. Reduzzi, S. Quaglini [et al.]. – Text: visual // *Front. Med.* – 2021. – Vol. 8 – P. 637375. DOI: 10.3389/fmed.2021.637375
67. Diagnostic delay of pulmonary embolism in primary and secondary care: a retrospective cohort study / S. Walen, R.A. Damoiseaux, S.M. Uil [et al.]. – Text: visual // *Br J Gen Pract.* – 2016. – Vol. 66, № 647. – P. e444-50. DOI: 10.3399/bjgp16X685201. Epub 2016 Apr 25. PMID: 27114207; PMCID: PMC4871310
68. Early use of echocardiography in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry / B. Bikdeli, J.L. Lobo, D. Jimenez [et al.]. – Text:

visual // J Am Heart Assoc. – 2018. – Vol. 7. – P. e009042.
DOI:10.1161/JAHA.118.009042

69. Echocardiography does not predict mortality in hemodynamically stable elderly patients with acute pulmonary embolism / E. Hofmann, A. Limacher, M. Méan [et al.]. – Text: visual // Thrombosis Research. – 2016. – Vol. 145. – P. 67-71. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.07.014

70. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism / G.E. Raskob, N. van Es, P. Verhamme [et al.]. – Text: visual // N. Engl. J. Med. – 2018. – Vol. 378. – P. 615-624. DOI: 10.1056/NEJMoa1711948

71. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism / H.R. Buller, H. Decousus, M.A. Grosso [et al.]. – Text: visual // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369, №15. – P. 1406–1415. DOI: 10.1056/NEJMoa1306638

72. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism / J.I. Weitz, A.W.A. Lensing, M.H. Prins [et al.]; EINSTEIN CHOICE Investigators. – Text: visual // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 376. – P. 1211–1222.

73. Elliott, C.G. Delays in diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism / C.G. Elliott, S.Z. Goldhaber, R.L. Jensen. – Text: visual // Chest. – 2005. – Vol. 128, № 5. – P. 3372-3376. doi:10.1378/chest.128.5.3372.

74. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis / J.F. Timp, S.K. Braekkan, H.H. Versteeg [et al.]. – Text: visual // Blood. – 2013. – Vol. 122. – P. 1712-1723.

75. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study / M.K. Puurunen, P.N. Gona, M.G. Larson [et al.]. – Text: visual // Thrombosis Research. – 2016. – Vol. 145. – P. 27-33. DOI:10.1016/j.thromres.2016.06.033

76. Epidemiology, patterns of care and mortality for patients with hemodynamically unstable acute symptomatic pulmonary embolism / D. Jiménez, B. Bikdeli, D. Barrios [et al.]. – Text: visual // International Journal of Cardiology. – 2018. – Vol. 269. – P. 327-33. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.07.059

77. European Cardiovascular Disease Statistics / E. Wilkins, N. Townsend, C.P. Gale [et al.]. – European Heart Network, 2017. – 192 p. – Text: visual.
78. Existing data sources in clinical epidemiology: the Scandinavian Thrombosis and Cancer Cohort / H. Jensvoll, M.T. Severinsen, J. Hammerstrøm [et al.]. – Text: visual // *Clin Epidemiol.* – 2015. – Vol. 7. – P. 401-10. DOI: 10.2147/CLEP.S84279
79. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism / S. Schulman, C. Kearon, A.K. Kakkar [et al.]. – Text: visual // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368, №8. – P. 709–718. DOI: 10.1056/nejmoa1113697
80. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism / G. Meyer, E. Vicaut, T. Danays [et al.]. – Text: visual // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370. – P. 1402–1411. DOI: 10.1056/nejmc140628310
81. Gong, D.Y. Clinical feature analysis of fatal pulmonary thromboembolism: experiences from 41 autopsy-confirmed cases / D.Y. Gong, X.F. Liu, F.J. Huang. – Text: visual // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2013. – Vol. 17, № 5. – P. 701-706.
82. Heit, J.A. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence / J.A. Heit – Text: visual // *Am J Hematol.* – 2012. – Vol. 87 (Suppl. 1). – P. S63-67. DOI: 10.1002/ajh.23128
83. Heit, J.A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community / J.A. Heit. – Text: visual // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2008. – Vol. 28, № 3. – P. 370-372. DOI:10.1161/ATVBAHA.108.162545
84. Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 Update: A Report From the American Heart Association / E.J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso [et al.]. – Text: visual // *Circulation.* – 2019. – Vol. 139. – P. e56–e528. DOI:10.1161/CIR.0000000000000659
85. High burden of 30-day readmissions after acute venous thromboembolism in the United States / E.A. Secemsky, K. Rosenfield, K.F. Kennedy [et al.]. – Text: visual // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7. – P. e009047. DOI:10.1161/JAHA.118.009047
86. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism / S.V. Konstantinides, E. Vicaut, T. Danays [et

al.]. – Text: visual // *J Am Coll Cardiol.* – 2017. – Vol. 69, № 12. – P.1536-1544. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.039

87. Incidence and risk factors of venous thromboembolism in men and women / M.M. Lind, M. Johansson, A. Sjölander [et al.]. – Text: visual // *Thrombosis Research.* – 2022. – Vol. 214. – P. 82-86. DOI: 10.1016/j.thromres.2022.04.014

88. Incidence and risk factors of venous thromboembolism: Peculiarities in psychiatric institutions / S. Gaertner, A. Piémont, A. Faller [et al.]. – Text: visual // *International Journal of Cardiology.* – 2017. – Vol. 248. – P. 336-341. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.07.092

89. Incidence of Venous Thromboembolism After Hip Arthroscopy Is Low With or Without Prophylaxis but Risk Factors Include Oral Contraceptive Use, Obesity, and Malignancy / J.T. Holler, R.T. Halvorson, M. Salesky [et al.]. – Text: visual // *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery.* – 2023. – Vol. 39, Iss. 4. – P. 981-987. DOI: 10.1016/j.arthro.2022.10.029

90. Incidence, mortality and bleeding rates associated with pulmonary embolism in England between 1997 and 2015 / A. Kempny, C. McCabe, K. Dimopoulos [et al.]. – Text: visual // *International Journal of Cardiology.* – 2019. – Vol. 277. – P. 229-234. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.10.001

91. Influence of Age on the Diagnosis of Myocardial Infarction / M.T.H. Lowry, D. Doudehis, R. Wereski [et al.]; High-STEACS Investigators. – Text: visual // *Circulation.* – 2022. – Vol. 146, № 15. – P. 1135-1148. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059994

92. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. Version 2016. – Text: electronic. – URL: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en> (31 Jan 2023)

93. Jardin, F. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale / F. Jardin, O. Dubourg, J.P. Bourdarias. – Text: visual // *Chest.* – 1997. – Vol. 111, № 1. – P. 209-217. DOI:10.1378/chest.111.1.209

94. Kearon, C. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism / C. Kearon, E.A. Akl. – Text: visual // *Blood*. – 2014. – Vol. 123. – P. 1794-1801. DOI: 10.1182/blood-2013-12-512681
95. Levey, A.S. Conceptual model of CKD: applications and implications / A.S. Levey, L.A. Stevens, J. Coresh. – Text: visual // *Am J Kidney Dis*. – 2009. – Vol. 53. – P. 4-16. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.07.048
96. Linn, B.S. Cumulative illness rating scale / B.S. Linn, M.W. Linn, L. Gurel. – Text: visual // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 1968. – Vol. 16, N 5. – P. 622 - 626.
97. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: longitudinal investigation of thromboembolism etiology / L.M. Steffen, M. Cushman, J.M. Peacock, [et al.]. – Text: visual // *J Thromb Haemost*. – 2009. – Vol. 7. – P. 746-751.
98. Misdiagnosis of pulmonary embolism and missed pulmonary embolism: A systematic review of the literature / C.S. Kwok, C.W. Wong, S. Lovatt [et al.]. – Text: visual // *Health Sciences Review*. – 2022. – Vol. 3. – P. 100022. DOI: 10.1016/j.hsr.2022.100022
99. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the “MOPETT” Trial / M. Sharifi, C. Bay, L. Skrocki [et al.]. – Text: visual // *Am. J. Cardiol*. – 2013. – Vol. 111, N. 2. – P. 273–277. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.09.027
100. Modern Treatment Trends and Outcomes of Pulmonary Embolism With and Without Hemodynamic Significance / C.W. Mullan, J. Newman, M. Geib [et al.]. – Text: visual // *Ann Thorac Surg*. – 2020. – Vol. 110, № 5. – P. 1534-1540. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.02.041
101. Morbid Obesity Is Associated With Delayed Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism / S.B. Smith, J.B. Geske, T.D. Keenan [et al.]. – Text: visual // *Chest*. – 2010. – Vol. 138. – P. 936A. DOI:10.1378/chest.10150
102. Nodstrom, M. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population – the city of Malmo, Sweden / M. Nodstrom, B. Lindblant. – Text: visual // *APMIS*. – 1998. – Vol. 106. – P. 378–384.
103. Optimal management, prevalence, and clinical behavior of saddle pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis / A. Fateen, H.I. Wanis,

H. Choudry [et al.]. – Text: visual // *Thrombosis Research*. – 2022. – Vol. 217. – P. 86-95. DOI: 10.1016/j.thromres.2022.07.013

104. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism / G. Agnelli, H.R. Buller, A. Cohen [et al.]. – Text: visual // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369, №9. – P. 799–808. DOI: 10.1056/nejmoa1302507

105. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism / H.R. Buller, M.H. Prins, A.W. Lensin [et al.]. – Text: visual // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, №14. – P. 1287–1297. DOI: 10.1056/nejmoa1113572

106. Piazza, G. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach / G. Piazza, S.Z. Goldhaber. – Text: visual // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – P. 2146-2150.

107. Platelet function as a risk factor for venous thromboembolism in the Framingham Heart Study / M.K. Puurunen, Sh.-J. Hwang, C.J. O'Donnell [et al.]. – Text: visual // *Thrombosis Research*. – 2017. – Vol. 151. – P. 57-62. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.01.010

108. Predictive scores for the diagnosis of Pulmonary Embolism in COVID-19: A systematic review / L.V. Rindi, S. Al Moghazi, D.R. Donno [et al.]. – Text: visual // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 115. – P. 93-100. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.11.038

109. Predictors of in-hospital mortality in elderly patients with acute venous thrombo-embolism: the SWISS Venous ThromboEmbolism Registry (SWIVTER) / D. Spirk, M. Husmann, D. Hayoz [et al.]. – Text: visual // *Eur Heart J*. – 2012. – Vol. 33, № 7. – P. 921-926. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr392

110. Predictors of medium- and long-term mortality in elderly patients with acute pulmonary embolism / H.P. Friz, A. Orenti, E. Gelfi [et al.]. – Text: visual // *Heliyon*. – 2020. – Vol. 6, Iss. 9. – P. e04857. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04857

111. Prevalence of Pulmonary Embolism among Patients Hospitalized for Syncope / P. Prandoni, A.W. Lensing, M.H. Prins [et al.]. – Text: visual // *N Engl J Med*. – 2016. – Vol. 375, № 16. – P. 1524-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1602172

112. Prognostic significance of delays in diagnosis of pulmonary embolism / D.J. Castro, A. Sueiro, G. Díaz [et al.]. – Text: visual // *Thrombosis Research*. – 2007. – Vol. 121. – P. 153–158. DOI: 10.1016/j.thromres.2007.03.028
113. Prognostic Value of Electrocardiography in Elderly Patients with Acute Pulmonary Embolism / L. Bolt, S. Lauber, A. Limacher [et al.]. – Text: visual // *The American Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 132, Iss. 12. – P. e835-e843. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.05.041
114. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis / S. Barco, S.H. Mahmoudpour, B. Planquette [et al.]. – Text: visual // *Eur Heart J*. – 2019. – Vol. 40. – P. 902–10. DOI:10.1093/eurheartj/ehy873
115. Prospective countywide surveillance and autopsy characterization of sudden cardiac death (POST SCD Study) / Z.H. Tseng, J.E. Olgin, E. Vittinghoff [et al.]. – Text: visual // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137. – P. 2689–700. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033427
116. Pulmonary Embolism and Venous Thrombosis / M.D. Stewart, H.H. Gray [et al.]. – Text: visual // *Medicine*. – 2002. – Vol. 30, № 7. – P. 179-86. DOI:10.1383/medc.30.7.179.28208
117. Pulmonary embolism excluded acute coronary syndrome by coronarography: a retrospective analysis / C.P. Liu, J.X. Li, L.L. Niu [et al.]. – Text: visual // *Chin Med J (Engl)*. – 2012. – Vol. 125, № 16. – P. 2867-72.
118. Pulmonary embolism in elderly patients: Prognostic impact of the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) on short-term mortality / R. Castelli, P. Bucciarelli, F. Porro [et al.]. – Text: visual // *Thrombosis Research*. – 2014. – Vol. 134, Iss. 2, – P. 326-330. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.05.042
119. Pulmonary embolism in Europe - Burden of illness in relationship to healthcare resource utilization and return to work / S.N. Willich, L.H. Chuang, B. van Hout [et al.]. – Text: visual // *Thrombosis Research*. – 2018. – Vol. 170. – P. 181-91. DOI:10.1016/j.thromres.2018.02.009

120. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review / Y. Sakr, M. Giovini, M. Leone [et al.]. – Text: visual // *Ann Intensive Care*. – 2020. – Vol. 10. – P. 124. DOI: 10.1186/s13613-020-00741-0
121. Pulmonary Embolism in the Elderly / P.P. Goncalves, J.H. Borge, M. del Carmen García [et al.]. – Text: visual // *Chest*. – 2014. – Vol. 145, Iss. 3 (Suppl). – P. 529A. DOI: 10.1378/chest.1802176
122. Pulmonary embolism in the elderly: a review on clinical, instrumental and laboratory presentation / L. Masotti, P. Ray, M. Righini [et al.]. – Text: visual // *Vasc Health Risk Manag*. – 2008. – Vol. 4, № 3. – P. 629-36. DOI: 10.2147/vhrm.s2605
123. Pulmonary embolism in very elderly patients. A diagnostic challenge, *Revista Clínica Española (English Edition)* / L.C. García Gómez, L. Castilla Guerra, M. Gandullo Moro [et al.]. – Text: visual // *Camacho*. – 2019. – Vol. 219, Iss. 6. – P. 310-314. DOI: 10.1016/j.rceng.2018.09.011
124. Risk factors and predictors for venous thromboembolism in people with ischemic stroke: A systematic review / B.G. Tøndel, V.M. Morelli, J.B. Hansen [et al.]. – Text: visual // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2022. – Vol. 20, Iss. 10. – P. 2173-2186. DOI: 10.1111/jth.15813
125. Risk Factors and Short-term Mortality of Venous Thromboembolism Diagnosed in the Primary Care Setting in the United Kingdom / C. Huerta, S. Johansson, M. Wallander, L.A. García Rodríguez. – Text: visual // *Arch Intern Med*. – 2007. – Vol. 167, № 9. – P. 935–943. doi:10.1001/archinte.167.9.935
126. Risk of asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis / M. Krutman, N. Wolosker, S. Kuzniec [et al.]. – Text: visual // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. – 2013. – Vol. 1, № 4. – P. 370-375. DOI: 10.1016/j.jvsv.2013.04.002
127. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH / A.A. Khorana, S. Noble, A.Y.Y. Lee [et al.]. – Text: visual // *J. Thromb. Haemost.* – 2018. – №16. – P. 1891–1894. DOI: 10.1111/jth.14219

128. Role of echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism during SARS-CoV-2 infection / A. Izquierdo, L. Molina, D.A. Rodríguez-Chiaradía [et al.]. – Text: visual // *Medicina Clínica (English Edition)*. – 2021. – Vol. 157, Iss. 5. – P. 255-256. DOI: 10.1016/j.medcle.2021.08.007

129. Role of electrocardiography in identifying right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism / G. Punukollu, R.M. Gowda, B.C. Vasavada [et al.]. – Text: visual // *Am J Cardiol.* – 2005. – Vol. 96, № 3. – P.450-452. DOI:10.1016/j.amjcard.2005.03.099

130. Safe-dose thrombolysis plus rivaroxaban for moderate and severe pulmonary embolism: drip, drug, and discharge / M. Sharifi, C. Bay, F. Schwartz [et al.]. – Text: visual // *Clin. Cardiol.* – 2014. – Vol. 37, №2. – P. 78-82. DOI: 10.1002/clc.22216

131. Sex Differences in Symptoms of Pulmonary Embolism, / E. Bondarsky, L. Seijo, J. Filopei [et al.]. – Text: visual // *Chest.* – 2017. – Vol. 152, Iss. 4 (Suppl). – P. A1036. DOI: 10.1016/j.chest.2017.08.1069

132. Short-term outcomes of pulmonary embolism: A National Perspective / P. Shah, S. Arora, V. Kumar [et al.]. – Text: visual // *Clin Cardiol.* – 2018. – Vol. 41, № 9. – P. 1214-1224. DOI: 10.1002/clc.23048

133. Should we look for silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis? / M. García-Fuster, M. Fabia, E. Furió [et al.]. – Text: visual // *BMC Cardiovascular Disorders.* – 2014. – Vol. 14. – P. 178. DOI: 10.1186/1471-2261-14-178

134. Silent pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis in the lower limbs / I. Tzoran, G. Saharov, B. Brenner [et al.]. – Text: visual // *J Thromb Haemos.* – 2012. – Vol. 10, № 4. – P. 564-71. DOI:10.1111/j.1538-7836.2012.04648

135. Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision: Instruction manual. – 5th ed. – Geneve: WHO, 2016. – 252 p. – Text: electronic. – URL: http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/Content/statichtml/ICD10Volume2_en_2016.pdf (31 Jan 2023)

136. Stein, P.D. Treatment of Unstable Pulmonary Embolism in the Elderly and Those with Comorbid Conditions / P.D. Stein, F. Matta. – Text: visual // *Clinical research study*. – 2013. – Vol. 126, Iss. 4. – P. P304-310. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.12.007

137. The prognostic value of time from symptom onset to thrombolysis in patients with pulmonary embolism / M. Keskin, S. Dogan, A. Kaya [et al.]. – Text: visual // *International Journal of Cardiology*. – 2022. – Vol. 352. – P. 131-136. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.01.006

138. The use of thrombolytic therapy in a multidisciplinary pulmonary embolism response team / A. Kramer, C.S. Mortensen, J.G. Schultz [et al.]. – Text: visual // *Thrombosis Update*. – 2021. – Vol. 2. – P. 100036. DOI: 10.1016/j.tru.2021.100036

139. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis / S. Chatterjee, A. Chakraborty, I. Weinberg [et al.]. – Text: visual // *JAMA*. – 2014. – Vol. 311, № 23. – P. 2414-21. DOI: 10.1001/jama.2014.5990

140. Time trends in incidence rates of venous thromboembolism in a large cohort recruited from the general population / N. Arshad, T. Isaksen, J.B. Hansen [et al.]. – Text: visual // *Eur J Epidemiol*. – 2017. – Vol. 32. – P. 299–305. DOI: 10.1007/s10654-017-0238-y

141. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis / R.S. Wiener, L.M. Schwartz, S. Woloshin [et al.]. – Text: visual // *Arch Intern Med*. – 2011. – Vol. 171, № 9. – P. 831-7. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.178

142. Time trends in pulmonary embolism mortality in France, 2000-2010 / V. Oliéa, C. Fuhrmana, F. Chin [et al.]. – Text: visual // *Thrombosis Research*. – 2015. – Vol. 135, № 2. – P. 334-8. DOI:10.1016/j.thromres.2014.12.002

143. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial / J.A. Kline, K.E. Nordenholz, D.M. Courtney [et al.]. –

Text: visual // *J Thromb Haemost.* – 2014. – Vol. 12, № 4. – P. 459-68. DOI: 10.1111/jth.12521

144. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism / M.A. Rogers, D.A. Levine, N. Blumberg [et al.]. – Text: visual // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125. – P. 2092-2099.

145. Utility of probability scores for the diagnosis of pulmonary embolism in patients with SARS-CoV-2 infection: A systematic review / A.I. Franco-Moreno, A. Bustamante-Fermosel, J.M. Ruiz-Giardin [et al.]. – Text: visual // *Revista Clínica Española (English Edition).* – 2022. – Vol. 223, Iss. 1. – P. 40-49. DOI: 10.1016/j.rceng.2022.07.004

146. Vairaperumal, M.M. The Prognastic Value Of Time From Symptoms Onset To Thrombolysis In Patients With Pulmonary Embolism / M.M. Vairaperumal, N. Jeyapalan. – Text: visual // *Indian Heart Journal.* – 2022. – Vol. 74 (Suppl. 1). – P. S108. DOI: 10.1016/j.ihj.2022.10.146

147. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality / A.T. Cohen, G. Agnelli, F.A. Anderson [et al.]. – Text: visual // *Thromb Haemos.* – 2007. – Vol. 98, № 4. – P. 756–764. DOI:10.1160/th07-03-0212

148. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study / H.T. Sorensen, E. Horvath-Puho, L. Pedersen [et al.]. – Text: visual // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 1773-1779.

149. Venous thromboembolism in colorectal surgery: Incidence, risk factors, and prophylaxis / S. Emoto, H. Nozawa, K. Kawai [et al.]. – Text: visual // *Asian Journal of Surgery.* – 2019. – Vol. 42, Iss. 9. – P. 863-873. DOI: 10.1016/j.asjsur.2018.12.013

150. Venous thromboembolism in critically ill patients with pneumonia in the pre-COVID-19 era: Data from a large public database / M. Pisani, F.A. Orsi, J.M. Annichino-Bizzacchi [et al.]. – Text: visual // *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis.* – 2022. – Vol. 6, Iss. 7. – P. e12816. DOI: 10.1002/rth2.12816

151. Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: findings from the RIETE Registry / M. Monreal, C. Falgá, R. Valle [et al.]; RIETE Investigators. – Text: visual // *Am J Med.* – 2006. – Vol. 119, № 12. – P. 1073-1079. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.04.028
152. Venous thromboembolism in the elderly. A community-based perspective / F.A. Spencer, J.M. Gore, D. Lessard [et al.]. – Text: visual // *Thromb Haemost.* – 2008. – Vol. 100, № 5. – P. 780-788.
153. Venous Thromboembolism in the Outpatient Setting / F.A. Spencer, D. Lessard, C. Emery [et al.]. – Text: visual // *Arch Intern Med.* – 2007. – Vol. 167, № 14. – P. 1471-1475. DOI:10.1001/archinte.167.14.1471
154. Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE) / L. Lopez-Jimenez, M. Montero, J.A. Gonzalez-Fajardo [et al.]; RIETE Investigators. – Text: visual // *Haematologica.* – 2006. – Vol. 91, № 8. – P. 1046-1051.
155. Wendelboe, A.M. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects / A.M. Wendelboe, G.E. Raskob. – Text: visual // *Circ Res.* – 2016. – Vol. 118 № 9. – P. 1340-1347. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306841
156. White, R.H. The epidemiology of venous thromboembolism / R.H. White. – Text: visual // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107 (Suppl. 1). – P. I4-8. DOI:10.1161/01.cir.0000078468.11849.66

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Информационно-методическое письмо Минздрава Рязанской области № ВХ/11-9587 от 22.06.2023 «О мероприятиях по улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с тромбозом легочной артерии»



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ**
(Минздрав Рязанской области)

ул. Свободы, 32, Рязань, 390006
тел./факс: (4912) 27-08-06, 28-19-47
e-mail: minzdrav@ryazan.gov.ru
<https://minzdrav.ryazan.gov.ru>

Главным врачам медицинских организаций, подведомственных министерству здравоохранения Рязанской области

22.06.2023 № ВХ/11-9587

На № _____ от _____

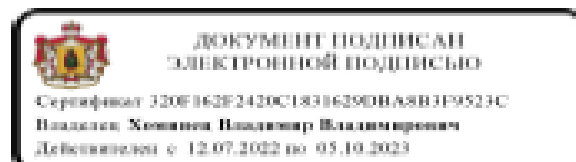
Уважаемые коллеги!

Министерство здравоохранения Рязанской области направляет для работы информационно-методическое письмо «О мероприятиях по улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с тромбозом легочной артерии», разработанное Рязанским государственным медицинским университетом имени академика И.П. Павлова (кафедра госпитальной терапии с курсом МСЭ), адресованное врачам терапевтам, кардиологам, специалистам в области функциональной и лечебной помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Приложение на 5 л.

Заместитель министра

В.В. Хомянец



Суханова Татьяна Васильевна +7 (4912) 76-02-40
Филиппов Евгений Владимирович +7 (4912) 97-18-80

ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПИСЬМО

«О мероприятиях по улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с тромбоэмболией легочной артерии»

Для оценки современного клинико-демографического профиля госпитализируемых пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) и качества оказания медицинской помощи данной категории пациентов в 2018-2019 гг. на клинической базе ГБУ РО ОККД сотрудниками кафедры госпитальной терапии с курсом МСЭ ФГБОУ ВО РязГМУ (зав. каф. – Якушин С.С., руководитель проекта - Никулина Н.Н., исполнитель – соискатель кафедры Тереховская Ю.В.) Минздрава России выполнен Регистр ТЭЛА.

Основные результаты Регистра и план мероприятий по улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам представлены в Таблице 1.

Таблица 1

Результаты Регистра ТЭЛА в Региональном сосудистом центре (РСЦ) Рязанской области (РО) и рекомендации по улучшению качества оказания медицинской помощи данной категории пациентов

| Результаты | Интерпретация результатов, предлагаемые способы решения |
|--|--|
| 1. В каждом четвертом случае (25%) диагноз на момент госпитализации пациента с ТЭЛА был ошибочным. Госпитализация с ошибочным диагнозом увеличивает риск развития летального исхода в стационаре в 16 раз! | Требуются мероприятия по улучшению качества диагностики, лечения и, соответственно, улучшению прогноза у пациентов с ТЭЛА. Мероприятия могут включать, но не ограничиваться приведенными ниже рекомендациями. |
| 2. Зарегистрирована значительно бóльшая клиническая тяжесть пациентов, госпитализируемых в РСЦ РО, по сравнению | В условиях обязательной госпитализации при подозрении на ТЭЛА данный результат расценен как показатель низкой выявляемости клинически более легких, |

| | |
|---|--|
| <p>результатами российского регистра «СИРЕНА».</p> | <p>но, тем не менее, требующих лечения и профилактики, случаев ТЭЛА.</p> <p>Рекомендовано: повысить диагностическую настороженность.</p> |
| <p>3. Для современной клинической картины ТЭЛА характерна невысокая частота «классических признаков»: дыхательной недостаточности (39%), нестабильность гемодинамики (19%), тахикардии (29%), признаков перегрузки правых отделов сердца (59% по ЭКГ и 40% по ЭхоКГ).</p> | <p>Рекомендовано: повысить диагностическую настороженность в отношении ТЭЛА даже <i>при отсутствии «классических» клинических проявлений</i> (цианоза, одышки, синкопе, асимметрии нижних конечностей).</p> |
| <p>4. Клинические признаки лишь в слабой и умеренной степени коррелируют с объемом поражения легочного русла.</p> | <p>Рекомендовано: выраженность клинических проявлений не следует расценивать как критерий тяжести ТЭЛА и инструмент для определения тактики ведения пациента.</p> |
| <p>5. Факторы высокого риска ТЭЛА (онкология, предшествующие ТЭЛА или тромбоз глубоких вен) встречаются только в ¼ случаев. Типичный пациент с ТЭЛА имеет несколько факторов низкого и/или умеренного риска, которые реализуются в ТЭЛА за счет их суммирующего и/или потенцирующего эффекта. У 6% пациентов отсутствуют какие-либо из известных факторов риска ТЭЛА.</p> | <p>Рекомендовано: повысить диагностическую настороженность в отношении ТЭЛА у пациентов с наличием факторов <i>низкого и/или умеренного риска</i> (пожилой и старческий возраст, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, ожирение, сердечная недостаточность, варикозная болезнь вен нижних конечностей и др.).</p> <p>Не исключать возможность ТЭЛА у пациентов без каких-либо факторов риска.</p> |

| | |
|--|---|
| <p>б. Вероятность ошибочного диагноза на момент госпитализации увеличивало: наличие в анамнезе фибрилляции предсердий (ФП; в 7 раз), АГ (в 4 раза), хронической сердечной недостаточности (в 3 раза), <i>госпитализация в часы работы дежурной смены (в 3 раза).</i></p> | <p>Рекомендовано: принять к сведению, что неконтролируемая АГ в анамнезе и ФП при поступлении затрудняют диагностику ТЭЛА.</p> <p>Снижение артериального давления (АД) >40 мм рт. ст. >15 мин. следует рассматривать как критерий гемодинамической нестабильности (ГН) и в этих случаях исключать ТЭЛА как ее причину.</p> <p>При исходной АГ снижение АД может быть значимым (>40 мм рт. ст.), но не достигать уровня ниже 90 мм рт. ст. – именно такие случаи <i>ошибочно</i> оценивались как отсутствие ГН и снижали настороженность в отношении ТЭЛА.</p> <p>Наличие ФП у пациента может <i>ошибочно</i> расцениваться как единственная причина ГН, что приводит к отказу от диагностического поиска других причин ГН и неверной тактике ведения.</p> <p>Главным врачам: повысить информированность и диагностическую настороженность дежурной бригады в отношении ТЭЛА, в часы работы дежурной смены обеспечить доступность диагностических методов и возможности консультативной поддержки дежурной бригады со стороны более опытных коллег.</p> |
|--|---|

| | |
|--|---|
| <p>7. Выявление синдрома S₁Q₃T₃ на ЭКГ повышало вероятность верного диагноза у пациента с ТЭЛА в 5 раз.</p> | <p><i>Рекомендовано:</i> во всех случаях подозрения на ТЭЛА проводить ЭКГ.</p> <p>Наличие следующих критериев должно рассматриваться как повод для исключения ТЭЛА:</p> <ul style="list-style-type: none"> - синусовая тахикардия; - признаки перегрузки правых отделов сердца: отклонение электрической оси вправо, блокада правой ножки пучка Гиса, симптом МакДжин-Уайта (S₁Q₃T₃; рис. 1), симптом Косуге (рис. 2). |
| <p>8. Низкая частота применения шкал клинической вероятности ТЭЛА Geneva и Wells (по 5%), оценки индекса риска ранней смерти PESI (56%), оценки дисфункции правого желудочка (23%) и уровня тропонинов (78%) у пациентов промежуточного риска.</p> | <p>Недостаточное использование доступных диагностических ресурсов расценено как одна из причин высокой доли ошибочных диагнозов на момент госпитализации пациента с ТЭЛА (см. п.1).</p> |
| <p>9. Тромболитическая терапия (ТЛТ) проводится без наличия показаний в 76% случаев, преимущественно (67%) у пациентов промежуточно-низкого и низкого риска. 40% всех кровотечений приходится на случаи выполнения ТЛТ <i>без показаний</i>.</p> | <p>Показанием к проведению ТЛТ является только гемодинамическая нестабильность. Знание исходного уровня АД у пациента позволит не пропустить клинические ситуации, соответствующие определению «ГН» и обоснованно провести ТЛТ.</p> |
| <p>10. В 5,8% случаев применения нефракционированного гепарина (НФГ) использовался <i>нерекомендованный</i> (подкожный) путь введения, целевые значения АЧТВ не достигнуты в 58% случаев.</p> | <p>На старте терапии возможно применение пероральных форм антикоагулянтов (за исключением случаев сопровождения реперфузионной терапии). Из парентеральных гепаринов предпочтительны низкомолекулярные (за исключением случаев проведения ТЛТ, клиренса креатинина ≤30 мл/мин) и</p> |

выраженного ожирения у пациента, когда рекомендовано внутривенное введение НФГ. При недостижении целевых значений АЧТВ путем увеличения дозы НФГ, полезным может быть определение антитромбина III, антиХа-активности и активированного времени свертывания (АВС).



Рис. 1. Симптом МакДжин-Уайта (глубокий зубец S в отведении I, патологический зубец Q и отрицательный зубец T в отведении III) и блокада правой ножки пучка Гиса как признаки перегрузки правых отделов сердца.

Примечание: в клинической практике глубина зубцов Q и S чаще всего менее выражена, чем на данной иллюстративной ЭКГ. Указанные ЭКГ-признаки отражают острую перегрузку правых отделов сердца, т.е. могут встречаться не только при ТЭЛА, но и при пневмотораксе, затяжном приступе бронхиальной астмы и др.

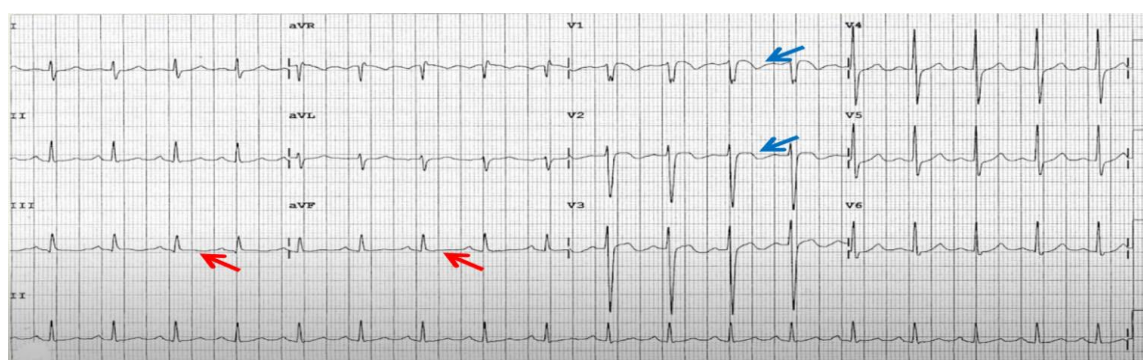


Рис. 2. Признак Косуге: когда фронтальные отведения (от конечностей) предполагают нижний инфаркт миокарда, а прекардиальные отведения - передний инфаркт миокарда, особенно на фоне тахикардии, необходимо исключить ТЭЛА!

Примечание: В 2007 г. Kosuge, et al. показали, что при одновременном наличии отрицательных / сглаженных зубцов T в отведениях III и V1 ТЭЛА имеет место в 88% случаев, а ОКС - только в 1%.

Приложение 2. Кумуляционная шкала коморбидности

(англ.: Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)) [96]

| Содержание и интерпретация: | Баллы | | | | |
|---|-------|---|---|---|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Болезни сердца | | | | | |
| Болезни сосудов (кровеносных и лимфатических] | | | | | |
| Болезни крови (костного мозга, селезенки и периферической крови] | | | | | |
| Болезни органов дыхательной системы (трахеи, бронхов и легких] | | | | | |
| Болезни органов чувств (глаз, носа, ушей, глотки и гортани] | | | | | |
| Болезни органов верхних отделов пищеварительной системы (пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы (не включая СД] и желчного пузыря] | | | | | |
| Болезни органов нижних отделов пищеварительной системы (тонкого и толстого кишечника] | | | | | |
| Болезни печени | | | | | |
| Болезни почек | | | | | |
| Болезни органов мочеполовой системы (мочеточников, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, предстательной железы и половых органов] | | | | | |
| Болезни органов опорно-двигательной системы (мышц, суставов, костей] и кожных покровов | | | | | |
| Болезни органов центральной и периферической нервной системы (головного мозга, спинного мозга и нервов] | | | | | |
| Болезни органов эндокринной системы и нарушения метаболизма (включая сахарный диабет] | | | | | |
| Психические нарушения | | | | | |
| Сумма баллов | | | | | |

Примечание: Оценка органов и систем: 0 баллов – отсутствие заболеваний в этой системе органов или наличие патологии, которая не мешает нормальной жизнедеятельности, не влияет на прогноз и не требует лечения; 1 балл – легкие отклонения от нормы или перенесенные в прошлом заболевания; 2 балла – заболевание, при котором необходимо назначение медикаментозной терапии; 3 балла – заболевание, ставшее причиной инвалидности; 4 балла – жизнеугрожающее заболевание, требующее проведения неотложной терапии.