

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616-005.755:616.131

Тромбоэмболия легочной артерии: возможности интервенционного лечения в группе промежуточно-высокого риска

С. И. Пархоменко, К. Б. Лапшин, Т. Д. Глебовская,
К. Н. Маликов, Н. В. Марукян, Д. Д. Зубарев,
Д. В. Алексеева, О. М. Моисеева, М. А. Симакова
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Пархоменко София Иосифовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: parkhomenko.sofia.iosifovna@
gmail.com

Статья поступила в редакцию
04.03.23 и принята к печати 13.03.23.

Резюме

Селективный транскатетерный тромболизис (СТТ) у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) промежуточно-высокого риска 30-дневной летальности является опцией быстрой реперфузии легких со снижением постнагрузки на правый желудочек (ПЖ), что во многом определяет прогноз больных. **Цель исследования** — сравнение эффективности метода СТТ редуцированными дозами алтеплазы и рутинного консервативного лечения пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска 30-дневной летальности с помощью ретроспективного анализа клинических данных пациентов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. **Материалы и методы.** В ретроспективное одноцентровое исследование было включено 45 пациентов (18 мужчин (40 %) и 27 женщин (60 %)), госпитализированных в отделения анестезиологии и реанимации кардиологического профиля ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России за период с 1 января 2021 года по 1 мая 2022 года с подтвержденным диагнозом острая ТЭЛА. Пациенты промежуточно-высокого риска (22 человека (57,9 %)) были разделены на две группы в соответствии с реализованной лечебной стратегией: группа применения стандартной антикоагулянтной терапии ($n = 15$ (68,2 %)) и группа с выполнением СТТ с использованием алтеплазы в общей дозе 50 мг ($n = 7$ (31,8 %)). Для оценки эффективности проведенного лечения производилось сравнение основных лабораторно-инструментальных показателей в динамике на основании данных медицинской информационной системы. **Результаты.** Исходные клинические характеристики сравниваемых групп не отличались. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) в группе транскатетерного лечения снизилось с 59 [50; 82] до 35 [30; 65] мм рт. ст.; в группе консервативной тактики: с 65 [50; 70] до 52 [40; 59] мм рт. ст. В группе СТТ отмечалась тенденция к большему снижению СДЛА при сравнении с группой антикоагулянтной терапии: -25 [–29; –3] против -10 [–23; –6] мм рт. ст., $p = 0,047$. Отмечена динамика уровня лейкоцитов и тромбоцитов при сравнении группы транскатетерного лечения и антикоагулянтной терапии: $-5,0$ [6,1; 4,1] $\times 10^9$ /л против $-2,8$ [4,3; 1,8] $\times 10^9$ /л ($p = 0,017$) и 130 [32; 181] $\times 10^{12}$ /л против 31 [2; 56] $\times 10^{12}$ /л ($p = 0,044$) соответственно. Значимых отличий в динамике размеров ПЖ между группами не выявлено. По общему числу геморрагических осложнений группы также значимо не отличались. При разделении кровотечений по тяжести (согласно классификации TIMI) в группе СТТ чаще встречались умеренные кровотечения (2 случая против 0 при консервативном подходе, $p = 0,014$). Различий в дли-

тельности наблюдения в условиях отделения анестезиологии и реанимации и сроках стационарного лечения не отмечалось. **Заключение.** В ходе проведенного ретроспективного исследования на базе одного учреждения продемонстрировано высокое качество подходов к диагностике и лечению ТЭЛА с позиции современных рекомендаций. Стратегия с использованием СТТ редуцированными дозами алтеплазы ассоциирована с более значимым снижением уровня СДЛА и положительной динамикой в виде нормализации показателей гемограммы при сравнении со стандартным лечебным подходом. При этом селективный тромболизис ассоциирован с более высоким риском геморрагических осложнений. Требуется проведение проспективного исследования эффективности и безопасности пролонгированного СТТ с подбором дозы тромболитика у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска 30-дневной летальности.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, промежуточно-высокий риск, высокий риск, селективный тромболизис, транскатетерный тромболизис, антикоагулянтная терапия, легочная гипертензия, правожелудочковая недостаточность

Для цитирования: Пархоменко С. И., Лапшин К. Б., Глебовская Т. Д., Маликов К. Н., Марукян Н. В., Зубарев Д. Д., Алексеева Д. В., Моисеева О. М., Симакова М. А. Тромбоэмболия легочной артерии: возможности интервенционного лечения в группе промежуточно-высокого риска. *Артериальная гипертензия*. 2023;29(3):306–319. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-3-306-319

Pulmonary embolism: options for interventional treatment in the intermediate-high risk group

S. I. Parkhomenko, K. B. Lapshin, T. D. Glebovskaya,
K. N. Malikov, N. V. Marukyan, D. D. Zubarev,
D. V. Alekseeva, O. M. Moiseeva, M. A. Simakova
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Sofia I. Parkhomenko,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: parkhomenko.sofia.iosifovna@
gmail.com

Received 4 March 2023;
accepted 13 March 2023.

Abstract

Selective transcatheter thrombolysis (STT) in patients with pulmonary embolism (PE) with an intermediate-high risk of 30-day mortality is an option for rapid lung reperfusion with a decrease in right ventricular (RV) afterload, which largely determines the prognosis of patients. **Objective.** Comparison of the efficacy of STT using reduced doses of alteplase and routine conservative treatment of patients with PE with an intermediate-high risk of 30-day mortality using a retrospective analysis of the data from Almazov National Medical Research Centre. **Design and methods.** The retrospective single-center study included 45 patients (18 men (40%) and 27 women (60%)) admitted to the anaesthesiology and resuscitation department of the Almazov National Medical Research Centre from January 1, 2021 to May 1, 2022 with the confirmed diagnosis of acute PE. Intermediate-high risk patients (22 people (57,9%)) were divided into two groups according to the treatment strategy: the group receiving standard anticoagulant therapy (n = 15 (68,2%)) and the group with STT by alteplase at a total dose of 50 mg (n = 7 (31,8%)). In order to assess the effectiveness of treatment, the main laboratory and instrumental indicators were compared based on data from the medical information system. **Results.** Baseline clinical characteristics of the compared groups did not differ. Systolic pressure in the pulmonary artery (SPPA) in the transcatheter treatment

group decreased from 59 [50; 82] to 35 [30; 65] mmHg; in the conservative treatment group: from 65 [50; 70] to 52 [40; 59] mmHg. In the selective thrombolysis group, there was a significant trend for a greater decrease SPPA compared to the anticoagulant therapy group: -25 [–29; –3] versus -10 [–23; –6] mmHg, $p = 0,047$. There was a significant change in the level of leukocytes and platelets in the group of transcatheter treatment versus anticoagulant therapy: $-5,0$ [6,1; 4,1] $\times 10^9/l$ vs $-2,8$ [4,3; 1,8] $\times 10^9/l$ ($p = 0,017$) and 130 [32; 181] $\times 10^{12}/l$ vs 31 [2; 56] $\times 10^{12}/l$ ($p = 0,044$). There were no significant differences in the change in the RV size between the groups. The groups did not differ in the total number of hemorrhagic complications. When bleeding was divided by severity (according to the TIMI classification), moderate bleeding was more common in the selective thrombolysis group (2 cases versus 0 with a conservative approach, $p = 0,014$). There were no differences in the duration of treatment in the anaesthesiology and resuscitation department and the terms of inpatient treatment.

Conclusions. A single center retrospective study demonstrated the high quality of approaches to the diagnosis and treatment of PE in terms of current guidelines. The STT with reduced doses of alteplase was associated with a more significant decrease SPPA and normalization of hemogram parameters when compared to the standard treatment approach. At the same time, selective thrombolysis was associated with a higher risk of hemorrhagic complications. A prospective study of the efficacy and safety of prolonged STT with the selection of the dose of thrombolytic in patients with PE with an intermediate-high risk of 30-day mortality is needed.

Key words: pulmonary embolism, intermediate-high risk, high risk, selective thrombolysis, transcatheter thrombolysis, anticoagulant therapy, pulmonary hypertension, right ventricular failure

For citation: Parkhomenko SI, Lapshin KB, Glebovskaya TD, Malikov KN, Marukyan NV, Zubarev DD, Alekseeva DV, Moiseeva OM, Simakova MA. Pulmonary embolism: options for interventional treatment in the intermediate-high risk group. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(3):306–319. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-3-306-319

Введение

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), включающие в себя тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), по распространенности среди сердечно-сосудистых заболеваний занимают третье место после инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения [1]. Согласно международным исследованиям, в последние годы отмечается тенденция к увеличению заболеваемости венозными тромбозами. Одной из причин может быть улучшение выявляемости заболевания за счет совершенствования компьютерной томографии и увеличения ее доступности в сочетании с широким внедрением в рутинную практику клинических рекомендаций и шкал расчета вероятности ТЭЛА. Другой возможной причиной является увеличение продолжительности жизни населения, и, в том числе, онкологических больных за счет совершенствования методов лечения [2]. При этом обращает на себя внимание тот факт, что за последние двадцать лет, несмотря на совершенствование методов и алгоритмов диагностики, появление новых классов антикоагулянтных препаратов, мало изменилась смертность пациентов от ТЭЛА. Так, по данным международного регистра ICOPER (Cooperative Pulmonary Embolism Registry), опубликованного в 1999 году и обобщившего данные 2454 пациентов с ТЭЛА, общая трехмесячная летальность во всей группе составила 17,6% [3]. При этом, по данным B. J. Carroll и соавторов, проанализировавших в 2020 году результаты лечения

ТЭЛА нескольких центров США ($n = 2042$), после внедрения мультидисциплинарного подхода в принятии решений о лечебной тактике в отношении больных ТЭЛА (Multidisciplinary Pulmonary Embolism Response Team) трехмесячная летальность во всей группе снизилась незначительно и составила 17,3%. Важно, что снижение летальности прежде всего достигнуто за счет пациентов с нестабильной гемодинамикой в связи с внедрением опции системного тромболизиса (СТЛ): 52,4% в регистре ICOPER (1999) против 41,1% в когорте PERTteam (2018) [3, 4]. При этом в группе с более частым применением СТЛ ожидаемо увеличилось число больших кровотечений с 10,2% до 14,2%. Таким образом, сегодня именно избыточно высокие риски геморрагических осложнений ограничивают применение системного полнодозового тромболизиса у гемодинамически стабильных больных.

Продолжая сравнение динамики смертности пациентов с ТЭЛА в разные временные периоды, следует отметить, что она мало изменилась у пациентов с ТЭЛА промежуточного риска, ранее относящихся к категории субмассивной ТЭЛА: 14,7% в регистре ICOPER против 14,3% в анализе B. J. Carroll и соавторов.

Следует отметить, что именно патогенетические механизмы влияния тромботического поражения легочной артерии на функцию правого желудочка (ПЖ) определяют обсуждаемые сегодня подходы в лечении этой категории пациентов. Одним из факторов, определяющих прогноз больного, является

массивность тромботического поражения. Показано, что калибр, число и характер поражения сосудов, с одной стороны, обуславливают степень увеличения постнагрузки на ПЖ, с другой стороны, влияют на выраженность вентиляционно-перфузионного несоответствия и степень системной гипоксемии [5–7]. Вторым фактором, определяющим тяжесть состояния пациента, является функция ПЖ в условиях ТЭЛА [8, 9]. Важно отметить, что не во всех случаях дисфункция ПЖ ассоциирована со стойкой системной гипотонией или развитием шока у больного. Так, в работе S. J. Khandhar и соавторов (2020) 40% пациентов с критериями ТЭЛА промежуточного риска имели сердечный индекс менее 1,8 л/мин/м², при этом не прослеживалась ассоциация с уровнем системного артериального давления, пульсом и индексом тяжести ТЭЛА (PESI). Авторы подчеркивают необходимость инвазивной оценки гемодинамики малого круга кровообращения у ряда пациентов и демонстрируют эффективность транскатетерного лечения в обследованной группе больных промежуточного риска 30-дневной летальности в виде снижения признаков перегрузки правых камер на фоне лечения [10].

Таким образом, отсутствие гемодинамической нестабильности не исключает скрытую манифестацию и прогрессирование правожелудочковой недостаточности. В связи с этим для дополнительной стратификации риска неблагоприятного исхода при острой ТЭЛА используются дополнительные шкалы. Наиболее широко используемой является индекс PESI (или его упрощенная версия sPESI). Он учитывает базовые клинико-анамнестические данные пациентов, выделяя пять уровней риска летального исхода. Стратификация пациента в I или II группу является надежным предиктором низкого риска и благоприятного прогноза. При этом наличие у пациента признаков перегрузки правых камер сердца по данным эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) или компьютерной томографии и повышенного уровня сердечного тропонина, как косвенного маркера миокардиального повреждения определяет худший прогноз больного и относит его к категории промежуточно-высокого риска 30-дневной летальности [1]. Именно эта группа пациентов сегодня представляет особый интерес в силу существования нескольких лечебных стратегий — консервативное лечение с использованием антикоагулянтной терапии или интервенционное лечение с более низким классом рекомендаций на данный момент. Интервенционное лечение объединяет под собой методики, подразумевающие введение катетеров разных типов в легочную артерию посредством сосудистого доступа. Наиболее часто используется

фармакомеханический подход, при котором механическая фрагментация тромба сочетается с введением низких доз тромболитического препарата *in situ* (селективный транскатетерный тромболизис (СТТ)). Данные мировой литературы относительно эффективности и безопасности транскатетерного лечения весьма ограничены. В частности, в настоящее время не существует крупных рандомизированных клинических исследований, сравнивающих методику СТТ с общепринятыми подходами лечения ТЭЛА в объеме антикоагулянтной терапии (для пациентов промежуточного риска) или СТЛ (для пациентов ТЭЛА высокого риска 30-дневной летальности).

Вместе с тем существуют отдельные исследования, доказывающие пользу транскатетерного лечения в отношении снижения степени легочной гипертензии, дисфункции ПЖ и, как следствие, снижения риска летального исхода и срока стационарного лечения [11, 12]. Так, в наиболее многочисленном на сегодняшний день наблюдательном исследовании SEATTLE II (n = 150) была продемонстрирована эффективность низкодозового селективного тромболизиса с использованием ультразвуковой эндоваскулярной системы EkoSonic (EKOS Corporation, Bothell, Вашингтон, США) в виде снижения индекса обструкции легочной артерии (индекс Миллера) с 22,5 до 15,8 (p < 0,001) ко вторым суткам лечения. Быстрая реперфузия легких отражалась в обратном ремоделировании ПЖ, а именно снижении соотношения ПЖ/левый желудочек (ЛЖ) на 25% от исходного (средняя разница 0,42, p < 0,001) [13]. В последующем преимущество транскатетерных методов лечения ТЭЛА было подтверждено в ряде исследований с использованием различных девайсов изолированно и в сочетании с тромболитиком [14–16].

Целью настоящего исследования стало сравнение эффективности метода СТТ редуцированными дозами алтеплазы с использованием катетера типа PigTail и рутинного консервативного лечения пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска 30-дневной летальности.

Материалы и методы

Ретроспективное одноцентровое исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с использованием данных медицинской информационной системы. В исследование включались пациенты, госпитализированные в отделения анестезиологии и реанимации (ОАР) кардиологического профиля с 1 января 2021 года по 1 мая 2022 года с подтвержденным диагнозом острая ТЭЛА. Критерии включения в исследование:

возраст старше 18 лет, диагноз ТЭЛА (код по МКБ I26), поставленный согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой легочной эмболии от 2019 года [1].

Из медицинской информационной системы были проанализированы следующие клинические данные включенных в исследование пациентов: персональные данные (возраст, пол), длительность от момента возникновения симптомов ТЭЛА до госпитализации, факторы риска ТЭЛА, данные лабораторных (в том числе уровень Д-димера, тропонина I, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в периферической крови) и инструментальных методов исследования (ЭхоКГ, мультисрезовая компьютерная томография органов грудной клетки с контрастным усилением (МСКТ), планарная перфузионная сцинтиграфия легких, ультразвуковое исследование вен нижних конечностей (УЗДГ)), проведенное лечение ТЭЛА и его осложнения, длительность пребывания в стационаре, летальные исходы. Ретроспективно осуществлялась стратификация риска ранней 30-дневной летальности в соответствии с клиническими рекомендациями с целью выделения групп сравнения. Были проанализированы лечебные стратегии, использованные в каждой выделенной подгруппе пациентов, выбор которых базировался на возможностях дежурной бригады и сложившихся подходах в рамках каждого конкретного отделения. Кроме того, была проанализирована внутрибольничная летальность включенных в исследование больных.

В группе эндоваскулярного лечения, согласно локальным протоколам, для проведения селективного тромболизиса производилась катетеризация легочной артерии с помощью катетера типа PigTail с выполнением последовательной механической фрагментации тромбов масс путем вращательных движений катетера в просвете легочной артерии и/или ее ветвей, после чего осуществлялась инфузия тромболитического препарата алтеплазы в дозе 25 мг непосредственно в зону тромботических масс. В дальнейшем в течение 12–24 часов осуществлялась инфузия алтеплазы в дозе 1 мг/час непосредственно в ствол легочной артерии через катетер типа PigTail в условиях отделения анестезиологии и реанимации (ОАР).

Для оценки эффективности проведенного лечения выполнено ретроспективное сравнение основных лабораторно-инструментальных показателей при поступлении и к моменту выписки в сравниваемых группах пациентов.

Статистическая обработка выполнялась в программе SPSS 23 (version 23.0 (21.05.2021), IBM® SPSS® Statistics, Нью-Йорк, США. URL: [https://www.](https://www.ibm.com/support/pages/release-notes-ibm-spss-statistics-23)

[ibm.com/support/pages/release-notes-ibm-spss-statistics-23](https://www.ibm.com/support/pages/release-notes-ibm-spss-statistics-23)). Нормальность распределения данных оценивалась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Учитывая тот факт, что большинство непрерывных данных не соответствовали нормальному распределению, при подсчетах они были представлены в виде медианы и межквартильного интервала — МЕД [25 %; 75 %], нормальные показатели описывались как среднее $\pm$ стандартное отклонение — СРЕД $\pm$ СО. Качественные (бинарные) данные представлялись в виде частот — в абсолютном количестве и процентах — n (%). Сравнение непрерывных показателей в группах проводилось с помощью критерия Манна–Уитни, качественных (бинарных) — с помощью точного двустороннего критерия Фишера. Статистически значимым считался уровень $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика группы

В исследование включено 45 пациентов (18 мужчин (40 %) и 27 женщин (60 %)), средний возраст которых составил 64 [55; 74] года, при этом 17,8 % пациентов были моложе 50 лет. При оценке анамнеза факторы высокого риска развития ТЭЛА, такие как ранее перенесенные ВТЭО, госпитализация по причине сердечной недостаточности в течение предыдущих 3 месяцев и другие [17, 18] были выявлены только у 12 пациентов (26,7 %), что, вероятно, связано с ретроспективным анализом данных медицинской информационной системы. Такой клинически значимый для оценки вероятности ТЭЛА фактор риска, как рецидивирующее течение венозных тромбозмболических событий, был выявлен в 18 % случаев. Факторы умеренного риска венозных тромбозмболических событий были отмечены у 31 пациента (68,9 %). Среди них застойная сердечная недостаточность встречалась в 31 % случаев ($n = 14$), а онкологический анамнез — в 18 % случаев ($n = 8$).

При анализе жалоб, ставших причиной госпитализации пациентов, одышка присутствовала в 80 % случаев, синкопальные состояния — в 18 %, болевой синдром в грудной клетке — в 31 %, кашель — в 7 %, боль в нижних конечностях — в 7 %. Бессимптомное течение заболевания с выявлением массивного тромботического поражения легочной артерии при выполнении МСКТ органов грудной клетки с контрастным усилением по поводу другой патологии отмечалось в 9 % случаев ($n = 4$). Кровохарканье в исследуемой группе пациентов не было зарегистрировано. В среднем период от появления симптомов до поступления составил 2 дня (от 0 до 14 дней). Следует отметить, что в 31 % случаев госпитализация с верификацией диагноза осуществлялась в течение первых 24 часов заболевания, что косвенно

свидетельствует о тяжести ТЭЛА и обоснованности пребывания пациентов в ОАР.

Подтверждение диагноза с использованием визуализирующих методов диагностики использовалось у 93 % пациентов. В 87 % ($n = 39$) выполнялась МСКТ органов грудной клетки с контрастным усилением: признаки массивной ТЭЛА с вовлечением главных и долевых ветвей легочной артерии были обнаружены в 84,6 % случаев, а тромбы-наездники визуализировались у 9 % пациентов. Картина инфаркт-пневмонии выявлялась у 16 % пациентов. Следует отметить, что в 3 случаях (6,7 %) диагностика ТЭЛА производилась посредством планарной перфузионной сцинтиграфии легких. При этом сцинтиграфические признаки ТЭЛА обнаружены у 2 пациентов (66,7 %), а в одном случае диагноз ТЭЛА поставлен только на основании клинической картины и высокого значения уровня Д-димера. Всем пациентам при поступлении выполнялось ЭхоКГ. Признаки легочной гипертензии и/или дисфункции правых камер сердца по данным ЭхоКГ выявлены у 30 пациентов (66,7 %). Тромбы в правых камерах сердца визуализированы у одного пациента. Также в одном случае был обнаружен тромбоз левого предсердия — у пациентки с множественными тромботическими осложнениями (ТЭЛА, текущий тромбоз артерий нижних конечностей) без очевидных предрасполагающих факторов. УЗДГ вен нижних конечностей в рамках поиска источника тромбообразования было выполнено у 93,3 % включенных в исследование больных. При этом тромбоз глубоких вен обнаруживался у 25 пациентов (59,5 %), тромбоз поверхностных вен нижних конечностей — у 2 пациентов (4,8 %). Атипичный источник тромбообразования в виде поражения вен параметрия обнаружен у одной пациентки с беременностью 14 недель. Среди стандартных лабораторных показателей уровень тропонина I оценивался у 100 % пациентов, у 28 больных он был повышен (62,2 %), что свидетельствует о тяжести ТЭЛА. Уровень NT-proBNP оценивался только у трех пациентов промежуточного риска неблагоприятного исхода ТЭЛА с целью дополнительного подтверждения тяжести правожелудочковой недостаточности в рамках выбора лечебной стратегии: минимальный уровень составил 1711 нг/мл, максимальное значение 3273 нг/мл. Медиана уровня Д-димера в обследованной группе при поступлении составила 6,4 [3,4; 19,1] мкг/мл FEU. Обследование на протромботические состояния, такие как антифосфолипидный синдром и наследственные тромбофилии, выполнялось у 27 % пациентов ($n = 12$). Среди этой группы больных в качестве показаний к расширенному обследованию можно отметить рецидивирующее течение ВТЭО

(75 % случаев), атипичные тромбозы (8,3 % случаев), возраст младше 50 лет (50 % случаев). Тест на антифосфолипидный синдром трактован как положительный у 4 пациентов. При этом у 3 из них был выявлен положительный волчаночный антикоагулянт, и только у одного положительный тест на волчаночный антикоагулянт сочетался с высоким титром антител к бета-2-гликопротеину I типа. Следует отметить, что все пациенты на момент исследования получали антикоагулянтную терапию, что делает невозможным оценку значимости положительного теста на волчаночный антикоагулянт и трактовку результатов, а, следовательно, и выставление диагноза вероятного антифосфолипидного синдрома. Положительный результат генетического исследования на тромбофилии получен у 3 пациентов, среди которых выявлено гетерозиготное носительство мутации 20210 G > A в гене F2 (женщина 32 лет), гетерозиготное носительство мутации 1691 G > A (Arg506Gln) (Лейден мутация) в гене F5 (женщина 28 лет) и гомозиготное носительство мутации 1691 G > A (Arg506Gln) (Лейден мутация) в гене F5 (мужчина 64 лет). Среди пациентов с протромботическими состояниями в качестве антикоагулянтной терапии при выписке назначались прямые пероральные антикоагулянты (в 42 % случаев), варфарин (в 42 % случаев), низкомолекулярный гепарин (8,3 % случаев).

Согласно современным клиническим рекомендациям ведения пациентов с ТЭЛА, в ходе настоящего ретроспективного анализа на основании данных медицинской информационной системы была выполнена стратификация риска 30-дневной летальности пациентов, включенных в исследование: 38 (84,4 %) пациентов составили группу промежуточного риска ранней летальности, а 7 (15,6 %) пациентов — группу высокого риска неблагоприятного исхода ТЭЛА [1].

Пациенты с ТЭЛА высокого риска 30-дневной летальности

Группу высокого риска неблагоприятного исхода ТЭЛА составили 7 пациентов (15,6 %). При этом стойкая системная гипотензия, требующая инотропной поддержки, наблюдалась у 6 больных (85,7 %). Один пациент, несмотря на отсутствие потребности в инотропной поддержке при тенденции к системной гипотензии, все же был отнесен к категории высокого риска в связи с тяжелой легочной гипертензией и перегрузкой правых камер сердца, сопровождающейся значительной деформацией и сдавлением ЛЖ, выраженной десатурацией и лактатемией. У всех пациентов отмечались признаки перегрузки правых камер при ЭхоКГ: значение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) при поступлении составило $57,4 \pm 16,0$ мм рт. ст., базальный размер

ПЖ в 4-камерной позиции $46,0 \pm 3,7$ мм, отношение ПЖ/ЛЖ составило $1,11 \pm 0,17$. СТЛ с применением полной дозы алтеплазы проводился шести из семи пациентов группы ТЭЛА высокого риска. В одном случае имели место абсолютные противопоказания к тромболитической терапии, а именно — развитие ТЭЛА на фоне текущего острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу. В одном случае СТЛ оказался неэффективным, что потребовало проведения транскатетерной тромбаспирации. Геморрагические осложнения на фоне проведения СТЛ отмечались среди 3 (43 %) пациентов, при этом только в одном случае имело место большое фатальное кровотечение согласно критериям группы ТИМІ [19] в виде субарахноидального и интравентрикулярного кровоизлияния. Среди пациентов группы высокого риска медиана срока пребывания в ОАР составила 3 [0; 5] суток, медиана длительности госпитализации — 13 [1; 23] койко-дней. В качестве продолжения антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе пациентам назначались прямые пероральные антикоагулянты (75 %) и варфарин (25 %). Летальность среди пациентов с ТЭЛА высокого риска составила 42,9 % ($n = 3$). При этом во всех случаях основной причиной смертельного исхода являлась легочная эмболия.

Пациенты с ТЭЛА промежуточно-высокого риска 30-дневной летальности

Из 38 пациентов промежуточного риска критериям промежуточно-высокого риска удовлетворяли 22 больных (57,9 %). Основными клиническими критериями для отнесения пациентов к этой категории являлись повышение маркеров повреждения и дисфункции миокарда в условиях его объемной перегрузки, системная гипоксемия (SpO_2 периферической крови менее 90 %), тенденция к системной гипотензии при отсутствии потребности в инотропной поддержке. В зависимости от стратегии лечения, доступной на момент поступления, пациенты промежуточно-высокого риска были разделены на две подгруппы: консервативная тактика (15 пациентов — 68,2 %) и транскатетерное лечение в объеме селективного тромболиза редуцированными дозами алтеплазы (7 пациентов — 31,8 %). СТЛ в группе промежуточно-высокого риска не проводился, однако у одной пациентки выполнялось транскатетерное лечение в связи с неэффективностью СТЛ, проведенного в другом стационаре.

Клиническая характеристика пациентов промежуточно-высокого риска в зависимости от лечебной стратегии приведена в таблице 1. Статистически значимых отличий по большинству исходных клинических характеристик больных сравниваемых

групп не выявлено. Обращает на себя внимание отличие в частоте синкопальных состояний в дебюте ТЭЛА (4 в группе транскатетерного лечения против 2 в группе консервативной тактики, $p = 0,03$). Этот факт, вероятно, мог оказать влияние на выбор более агрессивной стратегии в отношении пациентов с обморочным состоянием, обусловленным синдромом малого выброса.

Оценка эффективности процедуры селективного тромболиза производилась на основании различий основных лабораторно-инструментальных показателей до и после проведенного вмешательства (табл. 2). Следует отметить в группе транскатетерного лечения существенное снижение СДЛА через 48 часов после выполнения СТТ с 59 [50; 82] до 35 [30; 65] мм рт. ст. В группе консервативной тактики исходное СДЛА составляло 65 [50; 70] мм рт. ст., на фоне проводимой терапии отмечено снижение до 52 [40; 59] мм рт. ст. Таким образом, продемонстрирована тенденция в виде значимого большего снижения СДЛА по данным ЭхоКГ (Δ СДЛА) на фоне процедуры селективного тромболиза при сравнении с консервативной тактикой лечения: -25 [–29; –3] против -10 [–23; –6] мм рт. ст., $p = 0,047$. При этом не обнаружено статистически значимых различий между группами по размеру ПЖ (Δ ПЖ) до и после лечения: -3 [–8; –1] против -6 [–11; –3] мм в группе консервативной терапии, $p = 0,061$. Среди лабораторных показателей статистически значимые различия отмечены со стороны уровня лейкоцитов: в группе СТТ обнаружено снижение на 5 [$6,1$; $4,1$] $\times 10^9$ /л по сравнению со снижением на $2,8$ [$4,3$; $1,8$] $\times 10^9$ /л в группе консервативной тактики, $p = 0,017$. Также на фоне проведения селективного тромболиза получена тенденция более значимого нарастания уровня тромбоцитов (нормализации уровня тромбоцитов): 130 [32 ; 181] $\times 10^{12}$ /л против 31 [2 ; 56] $\times 10^{12}$ /л в группе консервативной терапии, $p = 0,044$.

В целом по числу геморрагических осложнений сравниваемые группы не отличались между собой: 2 из 15 пациентов в группе консервативной тактики и 5 из 7 пациентов в группе транскатетерного лечения, $p = 0,091$ имели те или иные геморрагические события. При этом среди пациентов, прошедших процедуру СТТ, в одном случае имело место большое кровотечение, представленное нефатальным внутримозговым кровоизлиянием. Умеренные кровотечения, а именно — гематомы в области пункции, сопровождавшиеся снижением уровня гемоглобина на 3 и более мг/дл (согласно классификации ТИМІ), встречались чаще при использовании эндоваскулярного лечения: 2 случая из 7 против 0 из 15 в группе консервативной тактики, $p = 0,014$. Частота незначительных кровотечений (гематомы

Таблица 1

**ИСХОДНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ ПРОМЕЖУТОЧНО-ВЫСОКОГО РИСКА
30-ДНЕВНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛЕЧЕБНОЙ СТРАТЕГИИ**

Показатель	Промежуточно-высокий риск, консервативная тактика (n = 15)	Промежуточно-высокий риск, эндоваскулярное лечение (n = 7)	p-значение
Возраст, годы МЕД [ИКИ]	69 [59,5; 73,5]	60 [54,5; 71]	0,478 ^{MU}
Женский пол, n (%)	10 (66,7%)	3 (42,9%)	0,376 ^F
Количество дней от начала симптомов до госпитализации, дни МЕД [ИКИ]	1 [0; 3]	0 [0; 0,5]	0,082 ^{MU}
Длительность пребывания в ОАР, дни МЕД [ИКИ]	2 [2–4]	3 [3–3]	0,851 ^{MU}
Койко-день, дни МЕД [ИКИ]	14 [12–16]	14 [12–15]	0,856 ^{MU}
Одышка, n (%)	15 (100%)	6 (85,7%)	0,147 ^F
Боль в груди, n (%)	5 (33,3%)	2 (28,6%)	0,833 ^F
Синкопальное состояние, n (%)	2 (13,3%)	4 (57,1%)	0,032*
Кашель, n (%)	1 (6,7%)	0 (0%)	0,508 ^F
Боль в нижних конечностях, n (%)	1 (6,7%)	1 (14,3%)	0,584 ^F
Факторы высокого риска развития ВТЭ, n (%)	3 (20%)	0 (0%)	0,222 ^F
Факторы умеренного риска развития ВТЭ, n (%)	12 (80%)	3 (42,9%)	0,089 ^F
Факторы низкого риска развития ВТЭ, n (%)	14 (93,3%)	5 (71,4%)	0,179 ^F
Анамнез ВТЭО, n (%)	3 (20%)	0 (0%)	0,222 ^F
Д-димер, мкг/мл FEU МЕД [ИКИ]	7,3 [3,9; 19,7]	4 [1,7; 12]	0,345 ^{MU}
Гемоглобин, г/л МЕД [ИКИ]	141 [129; 150]	151 [137; 160]	0,217 ^{MU}
Лейкоциты, 10 ⁹ /л МЕД [ИКИ]	9,3 [8,9; 11,2]	12,4 [11,1; 12,6]	0,091 ^{MU}
Тромбоциты, 10 ⁹ /л МЕД [ИКИ]	200 [177; 227]	235 [174; 261]	0,407 ^{MU}
Билирубин, мкмоль/л МЕД [ИКИ]	8,9 [7,5; 16,1]	13,6 [13,5; 17,5]	0,105 ^{MU}
АЛТ, Ед/л МЕД [ИКИ]	22 [10,0–56,0]	60 [16–164]	0,447 ^{MU}
АСТ, Ед/л МЕД [ИКИ]	27 [20–42]	64 [20–133]	0,267 ^{MU}
Креатинин, мкмоль/л МЕД [ИКИ]	91 [69–140]	84 [72–131]	0,891 ^{MU}
СДЛА, мм рт. ст. МЕД [ИКИ]	65 [50–70]	59 [50–82]	0,970 ^{MU}
ПЖ, мм МЕД [ИКИ]	46 [40–50]	44 [43–49]	0,680 ^{MU}
ПЖ/ЛЖ МЕД [ИКИ]	1,1 [0,8–1,3]	1,1 [1,1–1,3]	0,447 ^{MU}
Тромбоз глубоких вен, n (%)	7 (46,7%)	6 (85,7%)	0,090 ^F

Показатель	Промежуточно-высокий риск, консервативная тактика (n = 15)	Промежуточно-высокий риск, эндоваскулярное лечение (n = 7)	p-значение
Атипичный тромбоз, n (%)	1 (8,3 %)	0 (0 %)	0,334 ^F
ПОАК, n (%)	4 (33,3 %)	4 (66,7 %)	0,182 ^F
Варфарин, n (%)	7 (58,3 %)	2 (33,3 %)	0,446 ^F
Низкомолекулярный гепарин, n (%)	1 (8,3 %)	0 (0 %)	0,508 ^F
Незначительные кровотечения ¹ , n (%)	2 (13,3 %)	2 (28,6 %)	0,412 ^F
Умеренные кровотечения ¹ , n (%)	0	2 (28,6 %)	0,030* ^F
Большие кровотечения ¹ , n (%)	0	1 (14,3 %)	0,147 ^F

Примечание: МЕД — медиана; ИКИ — интерквартильный интервал; ОАР — отделение анестезиологии и реанимации; ВТЭ — венозные тромбоэмболии; ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ПЖ — базальный размер правого желудочка по данным эхокардиографии в четырехкамерной позиции; ПЖ/ЛЖ — соотношение размера правого желудочка к размеру левого желудочка по данным эхокардиографии в четырехкамерной позиции; ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты; ¹ — согласно классификации TIMI [19]; MU — критерий Манна-Уитни; F — точный двусторонний тест Фишера; * — статистически значимый уровень $p < 0,05$.

Таблица 2

**ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
НА ФОНЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ
С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРОМЕЖУТОЧНО-ВЫСОКОГО РИСКА**

Показатель	Промежуточно-высокий риск, эндоваскулярное лечение (n = 7) МЕД [ИКИ]	Промежуточно-высокий риск, консервативная тактика (n = 15) МЕД [ИКИ]	U-критерий Манна-Уитни, p-значение
Лабораторные данные			
Δ Гемоглобин, г/л	−10 [−26; −4]	−0,5 [−13; 1,75]	0,092
Δ Лейкоциты, 10 ⁹ /л	−5 [−6,1; −4,05]	−2,8 [−4,3; −1,8]	0,017*
Δ Тромбоциты, 10 ⁹ /л	130 [32; 181]	31 [2; 56]	0,044*
Δ Билирубин, мкмоль/л	−1,6 [−3,2; 1,0]	−1,4 [−9,9; 1,5]	0,441
Δ АЛТ, Ед/л	−46,7 [−177,5; 10,5]	−6,5 [−18,5; 3,6]	0,463
Δ АСТ, Ед/л	−52,3 [−107,8; −18,4]	−6,4 [−11,6; −3,4]	0,111
Δ Креатинин, мкмоль/л	−20 [−31; −2]	−5 [−34; 2]	0,314
Инструментальные данные			
Δ СДЛА, мм рт. ст.	−25 [−29; −3]	−10 [−22,5; −6]	0,047*
Δ ПЖ, мм	−3 [−8; −1]	−6 [−11; −3]	0,856

Примечание: МЕД — медиана; ИКИ — интерквартильный интервал; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии по данным эхокардиографии; ПЖ — базальный размер правого желудочка в четырехкамерной позиции по данным эхокардиографии; * — статистически значимый уровень $p < 0,05$.

в области венопункций) в анализируемых группах не отличалась. Летальные исходы в группе промежуточно-высокого риска зарегистрированы не были. Статистически значимых различий в длительности наблюдения в условиях ОАР в зависимости от выбранной стратегии лечения не обнаружено. Медиана срока стационарного лечения также статистически

значимо не отличалась в обеих подгруппах пациентов и составила 14 дней.

Пациенты промежуточно-низкого риска неблагоприятного исхода ТЭЛА

В подгруппу промежуточно-низкого риска было включено 16 пациентов — 10 женщин (62,5 %) и

6 мужчин (37,5 %), медиана возраста 72 [53,5; 80,5] года. Признаки легочной гипертензии и/или перегрузки ПЖ отмечались только в 19 % случаев ($n = 3$), что подтверждает менее тяжелое течение ТЭЛА по сравнению с подгруппой высокого и промежуточно-высокого риска. Значение СДЛА при поступлении составило $35,8 \pm 7,8$ мм рт. ст., базальный размер ПЖ в 4-камерной позиции $36,9 \pm 3,6$ мм, отношение ПЖ/ЛЖ — $0,8 \pm 0,1$. СТЛ и/или селективный тромболизис в данной подгруппе пациентов не выполнялся. Геморрагические осложнения на фоне антикоагулянтной терапии встречались среди 2 пациентов (12,5 %) и представляли собой незначительные кровотечения согласно классификации TIMI. В одном случае был установлен кава-фильтр, что было обусловлено высоким риском рецидивирования ТЭЛА в связи с распространенным онкологическим процессом в терминальной стадии, длительным вынужденным положением и отсутствием динамики тромбоза глубоких вен нижних конечностей по данным УЗДГ, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию. Среди пациентов промежуточно-низкого риска медиана срока пребывания в ОАР составила 2 [1; 3] суток, медиана длительности госпитализации — 11 [11; 17] койко-дней. В качестве антикоагулянтных препаратов в данной группе использовались прямые пероральные антикоагулянты (71,4 %), варфарин (14,3 %) и низкомолекулярный гепарин (14,3 %). При этом пролонгированная терапия низкомолекулярным гепарином на амбулаторном этапе была рекомендована одному больному с активным онкологическим процессом. Среди пациентов промежуточно-низкого риска был зарегистрирован один летальный исход у молодой пациентки с ТЭЛА за счет прогрессирующего онкологического процесса (злокачественное новообразование яичников).

Обсуждение

Несмотря на ретроспективный характер, проведенное нами исследование дает важную информацию о рутинной клинической практике ведения пациентов с ТЭЛА на примере одного стационара. Среди ведущих симптомов дебюта заболевания ожидаемо наиболее частыми явились одышка, болевой синдром в грудной клетке и синкопальные состояния. Так, в российском регистре пациентов с острой ТЭЛА СИРЕНА, обобщившем данные работы 20 стационаров, в качестве дебюта заболевания одышка отмечалась в 89 %, а синкопальное/пресинкопальное состояние — в 30 % случаев [20]. Следует отметить, что среднее время от появления жалоб до постановки диагноза в нашем исследовании было меньше при сравнении с регистром СИРЕНА:

2 суток [0; 14] против 4 суток [1; 8], что, вероятно, связано с включением только пациентов высокого и промежуточного риска. В представленном нами исследовании визуализация тромбов была проведена у 93 % пациентов, что полностью совпадает с данными регистра СИРЕНА и демонстрирует высокое качество подходов к диагностике ТЭЛА с позиции современных рекомендаций.

Системная тромболитическая терапия является методом выбора для лечения гемодинамически нестабильных пациентов с острой ТЭЛА. Вместе с тем в группе пациентов промежуточно-высокого риска ТЭЛА, которые имеют признаки перегрузки ПЖ при стабильной гемодинамике, роль СТЛ остается крайне спорной. По результатам недавно опубликованного метаанализа российских коллег оказалось, что выполнение СТЛ у пациентов с ТЭЛА без шока и стойкой гипотензии незначимо снижает смертность и/или частоту рецидивов ТЭЛА, но статистически значимо увеличивает частоту развития кровотечений [21]. Следует отметить, что проанализированные работы датировались 1992–2014 годами и включали небольшое количество пациентов. Наиболее масштабным и определяющим в вопросе применения СТЛ у пациентов промежуточного риска неблагоприятного исхода ТЭЛА стало исследование REITHO, в котором было продемонстрировано снижение смертности, а также частоты декомпенсации системной гемодинамики в течение первых 7 суток от лечения в группе применения теноктеплазы по сравнению с плацебо [22]. При этом в группе СТЛ значимо чаще встречались массивные кровотечения и геморрагический инсульт (6,3 % против 1,2 % ($p < 0,001$) и 2 % против 0,2 % ($p = 0,003$) соответственно). На основании результатов данного исследования, в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2019 года место реперфузионной терапии при ТЭЛА промежуточного риска было определено только в качестве «спасательной» процедуры для пациентов с ухудшением гемодинамики на фоне антикоагулянтной терапии [1]. Однако в клинической практике к реперфузионной стратегии прибегают значимо чаще. Так, по данным российского регистра пациентов с острой ТЭЛА СИРЕНА была отмечена высокая частота использования системной тромболитической терапии — 25 %, при этом по показанию «высокий риск» (шок или гипотензия) СТЛ был выполнен только у 34 % пациентов [20, 23]. Авторы российского регистра подчеркивают необходимость дальнейшего внедрения в практику системы стратификации риска пациентов для выбора нужной категории больных для реперфузионной терапии. Следует отметить, что в нашем исследовании СТЛ использовался исключительно

в группе пациентов высокого риска, и его общая частота составила 13,3 %, что в целом коррелирует с данными современных европейских регистров. Так, по данным итальянского регистра IPER, в котором проведен анализ 1 716 пациентов с острой ТЭЛА, системная тромболитическая терапия использовалась в 10,8 % случаев [24]. Таким образом, по данным зарубежных и отечественных работ показано, что системная тромболитическая терапия позволяет быстро лизировать тромб, снижая тем самым преднагрузку на ПЖ и улучшая показатели системной гемодинамики, однако эти преимущества во многом нивелируются возникающими у больного крупными кровотечениями. На сегодняшний день в мире тестируется один из возможных подходов к уменьшению геморрагических рисков при СТЛ, а именно системное применение сниженной дозы алтеплазы у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска в рамках рандомизированного клинического исследования REITHO-3 (NCT04430569) [25].

Другим подходом в рамках быстрой реперфузии у пациентов с ТЭЛА является использование интервенционных методов лечения. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ТЭЛА, чрескожное интервенционное вмешательство может рассматриваться у пациентов высокого и промежуточного риска 30-дневной летальности (класс рекомендации IIa, уровень доказательности C) [1]. Сегодня среди транскатетерных технологий в лечении пациентов с ТЭЛА можно выделить методы механического удаления тромбов с использованием таких устройств, как Flowtriever (Inari Medical), Indigo CAT8 (Penumbra) и транскатетерную фрагментацию тромбов в сочетании с введением низких доз тромболитика [15, 16]. Большинство исследований, посвященных низкодозовому транскатетерному тромболизису, носят наблюдательный характер без использования группы сравнения со стандартной антикоагулянтной терапией, что не дает права делать вывод о преимуществах данного подхода. Наиболее многочисленным является исследование SEATTLE II ($n = 150$), в котором показано снижение диаметра ПЖ/ЛЖ на 25 % (1,55 против 1,13; средняя разница 0,42; $p < 0,0001$), СДЛА на 30 % (51,4 против 36,9 мм рт. ст.; $p < 0,0001$), индекса Миллера на 30 % (22,5 % против 15,8 %; $p < 0,0001$) при использовании низкодозового СТТ посредством ультразвуковой эндоваскулярной системы EkoSonic (EKOS Corporation, Bothell, Вашингтон, США) в группе пациентов высокого и промежуточно-высокого риска ТЭЛА [13]. Ограничением исследования является отсутствие группы контроля, что не позволяет оценить эффективность инфузи-

онных катетеров с ультразвуковым контролем по сравнению со стандартными устройствами для СТТ.

Кроме того, существует несколько исследований, демонстрирующих эффективность селективного тромболизиса с использованием неультразвуковых катетеров, сопоставимую с ультразвуковыми устройствами [26, 27]. В наблюдательном исследовании PERFECT, также показавшем эффективность реперфузии легких с применением транскатетерного введения низких доз алтеплазы, не было обнаружено преимуществ в использовании ультразвукового тромболизиса по сравнению со стандартными катетерами [28]. Следует отметить, что для всех транскатетерных методов лечения ТЭЛА на сегодняшний день не обозначена минимально достаточная доза тромболитика: в большинстве крупных исследований доза варьирует от 18 до 25 мг алтеплазы [28–30].

Наше исследование было направлено на ретроспективное сравнение эффективности метода СТТ редуцированными дозами алтеплазы и рутинного консервативного лечения пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска 30-дневной летальности. По результатам проведенного анализа была получена тенденция к более значимому снижению СДЛА на фоне процедуры СТТ, что согласуется с результатами зарубежных исследований. Так, в проспективном исследовании ULTIMA [31], в котором сравнивалось использование ультразвукового СТТ и у пациентов с субмассивной ТЭЛА, СДЛА в группе транскатетерного лечения снизилось с 52,0 до 39,7 мм рт. ст. на фоне процедуры. По данным авторов, в группе СТТ также было получено большее снижение соотношения ПЖ/ЛЖ (0,30 против 0,03) и степени систолической дисфункции ПЖ по сравнению со стандартной антикоагулянтной терапией. В нашем исследовании с учетом ретроспективного характера данные об изменении размера ПЖ у ряда пациентов недоступны, что делает невозможным полноценную оценку динамики признаков перегрузки правых камер сердца.

Относительно геморрагических событий исследование ULTIMA показало более безопасный профиль процедуры СТТ по сравнению с полученными нами данными: большие и умеренные кровотечения не отмечались, а различия в частоте незначительных кровотечений не отличались в группах сравнения. Однако мощность имеющихся на сегодня исследований недостаточна для того, чтобы сделать четкие выводы о безопасности СТТ по сравнению со стандартной антикоагулянтной терапией в группе промежуточно-высокого риска.

Следует также отметить, что в ряде случаев у пациентов с нестабильной гемодинамикой, име-

ющих высокие геморрагические риски, например, в силу наличия сопутствующей патологии и необходимости приема дезагрегантов, могут обсуждаться транскатетерные реперфузионные технологии. Так, в самом крупном на данный момент метаанализе, объединившем одиннадцать исследований, включающих в общей сложности 65 589 пациентов, проведено сравнение эффективности и безопасности СТТ и СТЛ при ТЭЛА промежуточно-высокого и высокого риска (при этом процент пациентов с ТЭЛА высокого риска был сопоставим в группах СТТ и СТЛ) [32]. Госпитальная смертность была зарегистрирована в семи исследованиях и была ниже в группе СТТ по сравнению с группой СТЛ (6,4 % против 15,9 %, $p < 0,001$). 30-дневная смертность была зарегистрирована в четырех исследованиях и встречалась в меньшем проценте случаев при селективном тромболизисе по сравнению с системным (7,3 % против 13,6 %, $p < 0,001$). Также в группе СТТ регистрировалась более низкая смертность в течение первого года от эпизода острой ТЭЛА (11,9 % против 19,4 % соответственно, $p = 0,02$). Несмотря на то, что геморрагические осложнения, в общем, встречались чаще в группе СТТ по сравнению с СТЛ (13,6 % против 9,5 %, $p = 0,002$), частота любого крупного кровотечения, кровохарканья или проводимой гемотрансфузии была ниже у пациентов, получавших селективный тромболизис по сравнению с системным (11,9 % против 17,4 % при большом кровотечении, 2,7 % против 1,1 % при кровохарканье и 9,6 % против 14,6 % при гемотрансфузии, $p \leq 0,01$ для всех). Таким образом, несмотря на то, что использование селективного тромболизиса в группе пациентов с ТЭЛА высокого риска летальности рутинно не рекомендовано, его применение возможно в отдельной группе пациентов с не менее высоким профилем эффективности по сравнению с СТЛ.

Ограничения исследования

Важными ограничениями настоящего исследования являются ретроспективный характер анализа, малое количество включенных пациентов, а также отсутствие оценки отдаленных результатов лечения.

Заключение

В ходе проведенного ретроспективного исследования на базе одного учреждения показана высокая частота использования визуализирующих методов диагностики для подтверждения диагноза ТЭЛА. Продemonстрировано внедрение в клиническую практику подхода стратификации риска 30-дневной летальности с целью выбора группы для реперфузионных методов лечения, отразившееся в обоснованном использовании СТЛ. Получены предварительные

данные о вероятной эффективности и относительной безопасности низкодозового транскатетерного тромболизиса у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска. Требуется проспективное сравнительное исследование для уточнения эффективности и безопасности применения селективного тромболизиса с редуцированными дозами тромболитика, включая оценку отдаленных результатов подобного лечебного подхода.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22–25–20132, <https://rscf.ru/project/22-25-20132>; гранта Санкт-Петербургского научного фонда (соглашение № 41/2022 от 14 апреля 2022). / The research was carried out at the expense of the grant of the Russian Science Foundation No. 22–25–20132, <https://rscf.ru/project/22-25-20132>; grant of St Petersburg Science Foundation (agreement No. 41/2022 from 14 Apr 2022).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543–603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
2. Lehnert P, Lange T, Möller CH, Olsen PS, Carlsen J. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thromb Haemost*. 2018;118(3):539–546. doi:10.1160/TH17-08-0531
3. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386–1389. doi:10.1016/s0140-6736(98)07534-5
4. Carroll BJ, Beyer SE, Mehegan T, Dicks A, Pribish A, Locke A et al. Changes in care for acute pulmonary embolism through a multidisciplinary pulmonary embolism response team. *Am J Med*. 2020;133(11):1313–1321.e6. doi:10.1016/j.amjmed.2020.03.058
5. López-Candales A, Vallurupalli S. Pulmonary embolism. In: Gaine SP, Naeije R, Peacock AJ (eds.). *The right heart*. Springer, Cham. 2021. doi:10.1007/978-3-030-78255-9_14
6. Ribeiro A, Juhlin-Dannfelt A, Brodin LA, Holmgren A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: relation between the degree of right ventricle overload and the extent of perfusion defects. *Am Heart J*. 1998;135(5):868–874. doi:10.1016/S0002-8703(98)70048-1
7. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ*. 2011;1(3):365–376. doi:10.4103/2045-8932.87302
8. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides KV, Meyer G. Prognostic value of right ventricular

dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019;40(11):902–910. doi:10.1093/eurheartj/ehy873

9. Bryce YC, Perez-Johnston R, Bryce EB, Homayoon B, Santos-Martin EG. Pathophysiology of right ventricular failure in acute pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pictorial essay for the interventional radiologist. *Insights Imaging*. 2019;10(1):18. doi:10.1186/s13244-019-0695-9

10. Khandhar SJ, Mehta M, Cilia L, Palevsky H, Matthai W, Rivera-Lebron B et al. Invasive hemodynamic assessment of patients with submassive pulmonary embolism. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;95(1):13–18. doi:10.1002/ccd.28491

11. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014;129(4):479–486. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544

12. D'Auria S, Sezer A, Thoma F, Sharbaugh M, McKibben J, Maholic R et al. Outcomes of catheter-directed thrombolysis vs. standard medical therapy in patients with acute submassive pulmonary embolism. *Pulm Circ*. 2020;10(1):2045894019898368. doi:10.1177/2045894019898368

13. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM et al. SEATTLE II Investigators. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: the SEATTLE II study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(10):1382–1392. doi:10.1016/j.jcin.2015.04.020

14. Bishay VL, Adenikinju O, Todd R. Flow triever retrieval system for the treatment of pulmonary embolism: overview of its safety and efficacy. *Expert Rev Med Devices*. 2021;18(11):1039–1048. doi:10.1080/17434440.2021.1982379

15. Tu T, Toma C, Tapson VF, Adams C, Jaber WA, Silver M et al.; FLARE Investigators. A prospective, single-arm, multicenter trial of catheter-directed mechanical thrombectomy for intermediate-risk acute pulmonary embolism: the FLARE study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(9):859–869. doi:10.1016/j.jcin.2018.12.022

16. Sista AK, Horowitz JM, Tapson VF, Rosenberg M, Elder MD, Schiro BJ et al. EXTRACT-PE Investigators. Indigo aspiration system for treatment of pulmonary embolism: results of the EXTRACT-PE trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(3):319–329. doi:10.1016/j.jcin.2020.09.053

17. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012;125(17):2092–2099. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084467

18. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl. 1):19–16. doi:10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6

19. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987;76(1):142–154. doi:10.1161/01.cir.76.1.142

20. Эрлих А. Д., Атаканова А. Н., Неешпапа А. Г., Черепанова Н. А., Барбараш О. Л., Муллова И. С. и др. Российский регистр острой тромбоэмболии легочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение в стационаре. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3849. doi:10.15829/1560-4071-2020-3849 [Erlikh AD, Atakanova AN, Neeshpapa AG, Cherepanova NA, Barbarash OL, Mullova IS et al. Russian register of acute pulmonary embolism SIRENA: characteristics of patients and in-hospital treatment. *Russ J Cardiol*. 2020;25(10):3849. In Russian. doi:10.15829/1560-4071-2020-3849].

21. Черепанова Н. А., Подлипаева А. А., Андреева Е. С., Умярова Э. Н., Муллова И. С., Павлова Т. В. и др. Тромболитическая терапия в сравнении с нефракционированным гепарином в лечении гемодинамически стабильных пациентов с тромбоэмболией легочной артерии: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3S):5120. doi:10.15829/1560-4071-2022-5120. EDN UYVPLK [Cherepanova NA, Podlipaeva AA, Andreeva ES, Umyarova EN, Mullova IS, Pavlova TV et al. Thrombolysis versus unfractionated heparin for the initial treatment of hemodynamically stable patients with pulmonary embolism — a systematic review and meta-analysis. *Russ J Cardiol*. 2022;27(3S):5120. In Russian. doi:10.15829/1560-4071-2022-5120. EDN UYVPLK].

22. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J et al. PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1402–1411. doi:10.1056/NEJMoa1302097

23. Черепанова Н. А., Муллова И. С., Павлова Т. В., Эрлих А. Д., Барбараш О. Л., Бернс С. А. и др. Тромболитическая терапия в лечении пациентов с тромбоэмболией легочной артерии невысокого риска по данным регистра СИРЕНА. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021;17(3):401–407. doi:10.20996/1819-6446-2021-06-11 [Cherepanova NA, Mullova IS, Pavlova TV, Erlikh AD, Barbarash OL, Berns SA et al. Thrombolytic therapy in treatment in patients with pulmonary embolism not high-risk: SIRENA Registry Data. *Rat Pharmacother Cardiol*. 2021;17(3):401–407. In Russian. doi:10.20996/1819-6446-2021-06-11].

24. Casazza F, Becattini C, Bongarzone A, Cuccia C, Roncon L, Favretto G et al. Clinical features and short term outcomes of patients with acute pulmonary embolism. The Italian Pulmonary Embolism Registry (IPER). *Thromb Res*. 2012;130(6):847–852. doi:10.1016/j.thromres.2012.08.292

25. Sanchez O, Charles-Nelson A, Ageno W, Barco S, Binder H, Chatellier G et al.; PEITHO-3 Investigators. Reduced-Dose intravenous thrombolysis for acute intermediate-high-risk pulmonary embolism: rationale and design of the Pulmonary Embolism International THrombolysis (PEITHO)-3 trial. *Thromb Haemost*. 2022;122(5):857–866. doi:10.1055/a-1653-4699

26. Карпенко А. А., Старосоская М. В., Чернявский М. А., Чернявский А. М., Белогуров А. А., Дельвер Е. П. Тромболитическая терапия острой массивной тромбоэмболии легочных артерий рекомбинантной проурокиназой. *Флебология*. 2010;4(4):16–20 [Karpenko AA, Starosotskaia MV, Cherniavskii MA, Cherniavskii AM, Belogurov AA, Del'ver EP. Thrombolytic therapy of acute massive thromboembolism of the pulmonary artery with the use of recombinant prourokinase. *Flebologiya*. 2010;4(4):16–20. In Russian].

27. Liang NL, Avgerinos ED, Marone LK, Singh MJ, Makaroun MS, Chaer RA. Comparative outcomes of ultrasound-assisted thrombolysis and standard catheter-directed thrombolysis in the treatment of acute pulmonary embolism. *Vasc Endovascular Surg*. 2016;50(6):405–410. doi:10.1177/1538574416666228

28. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, DeMarco FJ Jr, Levy JR, Facchini FR et al. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): initial results from a prospective multicenter registry. *Chest*. 2015;148(3):667–673. doi:10.1378/chest.15-0119

29. Tapson VF, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J et al. A randomized trial of the optimum duration of acoustic pulse thrombolysis procedure in acute intermediate-risk pulmonary embolism: the OPTALYSE PE trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(14):1401–1410. doi:10.1016/j.jcin.2018.04.008

30. Klok FA, Piazza G, Sharp ASP, Ni Ainle F, Jaff MR, Chauhan N et al. Ultrasound-facilitated, catheter-directed thrombolysis vs anticoagulation alone for acute intermediate-high-

risk pulmonary embolism: rationale and design of the HI-PEITHO study. *Am Heart J.* 2022;251:43–53. doi:10.1016/j.ahj.2022.05.011

31. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation.* 2014;129(4):479–486. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544

32. Pietrasik A, Gąsecka A, Szarpak Ł, Pruc M, Kopiec T, Darocha S et al. Catheter-based therapies decrease mortality in patients with intermediate and high-risk pulmonary embolism: evidence from meta-analysis of 65,589 patients. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:861307. doi:10.3389/fcvm.2022.861307

Информация об авторах

Пархоменко София Иосифовна — клинический ординатор по специальности «Кардиология» кафедры факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–0395–4566, e-mail: parkhomenko.sofia.iosifovna@gmail.com;

Лапшин Кирилл Борисович — заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии № 14 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–7337–0972, e-mail: lapshin_kb@almazovcentre.ru;

Глебовская Татьяна Дмитриевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением анестезиологии и реанимации № 6 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–1715–1465, e-mail: glebovskaya_td@almazovcentre.ru;

Маликов Кирилл Николаевич — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории интервенционной хирургии, врач функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–4896–1516, e-mail: knighterrantw@gmail.com;

Марукян Нареk Вачаганович — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории интервенционной хирургии, врач рентгенэндоваскулярный хирург ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–0736–6278, e-mail: narekmaruk@gmail.com;

Зубарев Дмитрий Дмитриевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–2726–7632, e-mail: zubarev_dd@almazovcentre.ru;

Алексеева Дарья Владимировна — заведующая отделением лучевой диагностики № 1, врач-рентгенолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–9528–9377, e-mail: Karpova_DV@almazovcentre.ru;

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–7817–3847, e-mail: Moiseeva_OM@almazovcentre.ru;

Симакова Мария Александровна — кандидат медицинских наук, руководитель, старший научный сотрудник научно-исследовательской группы кардиоонкологии научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», ORCID: 0000–0001–9478–1941, e-mail: Simakova_MA@almazovcentre.ru.

Author information

Sofia I. Parkhomenko, MD, Clinical Resident in Cardiology, Department of Faculty Therapy with the Clinic, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0003–0395–4566, e-mail: parkhomenko.sofia.iosifovna@gmail.com;

Kirill B. Lapshin, MD, Head, Anesthesiology and Intensive Care Unit No. 14, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–7337–0972, e-mail: lapshin_kb@almazovcentre.ru;

Tatyana D. Glebovskaya, MD, PhD, Head, Anesthesiology and Intensive Care Unit No. 6, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0003–1715–1465, e-mail: glebovskaya_td@almazovcentre.ru;

Kirill N. Malikov, MD, Junior Researcher, Department for Vascular and Interventional Surgery, Specialist in Functional Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0003–4896–1516, e-mail: knighterrantw@gmail.com;

Narek V. Marukyan, MD, Junior Researcher, Department for Vascular and Interventional Surgery, Endovascular Surgeon, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0003–0736–6278, e-mail: narekmaruk@gmail.com;

Dmitry D. Zubarev, MD, PhD, Head, Department for X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Researcher, Department for Vascular and Interventional Surgery, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–2726–7632, e-mail: zubarev_dd@almazovcentre.ru;

Daria V. Alekseeva, MD, Head, Diagnostic Radiology Department No. 1, Radiologist, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0001–9528–9377, e-mail: Karpova_DV@almazovcentre.ru;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Non-Coronary Heart Disease Research Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–7817–3847, e-mail: Moiseeva_OM@almazovcentre.ru;

Maria A. Simakova, MD, PhD, Head, Senior Researcher, National Research Institute of Cardio-Oncology, World-Class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, ORCID: 0000–0001–9478–1941, e-mail: Simakova_MA@almazovcentre.ru.