

© ТЮРИН В.П., ПРОНИН А.Г., 2020

Тюрин В.П., Пронин А.Г.

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ: СТАРАЯ ПРОБЛЕМА, НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 105203, Москва, Россия

Четкие показания к тромболитической и антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) умеренно-высокого риска ранней смерти согласно стратификации Европейского общества кардиологов отсутствуют. Цель — установить клинические, лабораторные и инструментальные критерии, позволяющие оптимизировать выбор объема терапии у больных ТЭЛА умеренно-высокого риска ранней смерти. **Материал и методы.** В исследование были включены 154 больных ТЭЛА высокого, умеренно-высокого, умеренно-низкого риска смерти. Проведен анализ для установления наиболее значимых показаний к проведению тромболитической терапии при ТЭЛА. **Результаты.** Установлены «несомненные» критерии, наличие которых свидетельствует о необходимости проведения тромболитической терапии. К ним относятся увеличение размера правого желудочка больше, чем левого, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, гипокинезия правого желудочка на ЭхоКГ. Также определены «сомнительные» критерии: повышение давления в легочной артерии более 50 мм рт. ст., расширение нижней полой вены более 20 мм, дилатация правого желудочка более 3 см на ЭхоКГ, глубокие SIQIII на ЭКГ, синкопальные состояния в анамнезе, повышенные значения NT-proBNP, сатурация артериальной крови менее 90%. Тромболитическая терапия показана при сочетании 2 и более из них, в остальных случаях — антикоагулянтная терапия. **Выводы.** Использование установленных критериев позволяет дифференцировать подход к лечению больных ТЭЛА умеренно-высокого риска ранней смерти, снизить вероятность развития хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии в 2,9 раза.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии; эхокардиография; умеренно-высокий риск смерти; тромболитическая терапия; антикоагулянтная терапия.

Для цитирования: Тюрин В.П., Пронин А.Г. Тромбоэмболия легочных артерий: старая проблема, новые подходы к лечению. *Клиническая медицина*. 2020;98(8):606–611. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-8-606-611>

Для корреспонденции: Пронин Андрей Геннадьевич — д-р мед. наук, проф., главный терапевт центра; e-mail: lek32@yandex.ru

Tyurin V.P., Pronin A.G.

PULMONARY EMBOLISM: OLD PROBLEM, NEW APPROACHES TO TREATMENT

National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, 105203, Moscow, Russia

There is no indication when to perform thrombolytic or anticoagulant therapy in patients with moderate-high risk of early death in accordance with the stratification of the European society of cardiology.

The purpose of the study: to establish clinical, laboratory, and instrumental criteria for the choice of therapy volume optimization in patients with moderate-high risk of early death. **Material and methods.** The study included 154 patients with pulmonary embolism (PE) of high, moderate-high, moderate-low risk of death. An analysis was performed to determine the most significant indications for thrombolytic therapy in PE. **Results.** The presence of established «undoubted» criteria indicates the need for thrombolytic therapy. These include an increase in the size of the right ventricle compared to the left, paradoxical movement of the interventricular septum, hypokinesia of the right ventricle on echocardiography. «Questionable» criteria were also identified: more than 50 mm Hg increased pulmonary artery pressure, more than 20 mm dilation of the inferior Vena cava, more than 3 cm dilatation of the right ventricle on echocardiography, deep SIQIII on ECG, syncopal states in the anamnesis, increased NT-proBNP values, less than 90% arterial blood saturation. Thrombolytic therapy is indicated for patients with a combination of 2 or more of these criteria, in other cases anticoagulant therapy is prescribed. **Conclusion.** The use of established criteria makes it possible to differentiate treatment of patients with moderate-high risk of early death and reduce the likelihood of developing chronic post-thromboembolic pulmonary hypertension by 2.9 times.

Key words: pulmonary embolism; echocardiography; moderate-high risk of early death; thrombolytic therapy; anticoagulant therapy.

For citation: Tyurin V.P., Pronin A.G. Pulmonary embolism: old problem, new approaches to treatment. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(8):606–611. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-8-606-611>

For correspondence: Andrey G. Pronin — the doctor of medical sciences, cardiologist; e-mail: lek32@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Tyurin V.P., <http://orcid.org/0000-0001-8838-2266>

Pronin A.G., <http://orcid.org/0000-0002-8530-2467>

Received 09.07.2020

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является широко распространенным заболеванием с высокой летальностью [1, 2]. Согласно эпидемиологическим данным, она диагностируется у 0,15–0,2% населения земного шара,

причем смертельная эмболия регистрируется в 50 случаях на 100 000 населения [3–5]. Большинство из этих смертей потенциально предотвратимы при условии своевременной диагностики и проведении адекватной терапии [6, 7].

В настоящее время для определения оптимальной тактики лечения пациентов с ТЭЛА Европейским обществом кардиологов рекомендована стратификация пациентов на группы риска ранней смерти при данном заболевании [8, 9]. Пациентам высокого риска ранней смерти от ТЭЛА рекомендовано проведение тромболитической терапии (ТЛТ), умеренно-низкого и низкого риска — антикоагулянтной терапии (АКТ) (см. таблицу) [10–12].

Для больных с умеренно-высоким риском оптимальный объем терапии не детализирован [13, 14]. Им возможно проведение как тромболитической, так и антикоагулянтной терапии. При этом выбор варианта лечения определяется субъективным мнением врача. Многие из них склоняются в пользу назначения антикоагулянтов у пациентов с ТЭЛА умеренно-высокого риска ранней смерти без шока и гипотензии, ссылаясь на весомые аргументы, главным из которых является повышение риска геморрагического инсульта на фоне системного тромболитизиса в 10 раз [15, 16].

Отсутствие четких указаний, в каком случае какому из видов терапии отдавать предпочтение, приводит к тому, что до 15% пациентов не получают необходимый объем лечения [17, 18].

Цель исследования — установить прогностически неблагоприятные клинические, лабораторные и инструментальные критерии, позволяющие оптимизировать выбор объема терапии у больных ТЭЛА умеренно-высокого риска ранней смерти.

Материал и методы

В НМХЦ им. Н.И. Пирогова с 2005 по 2020 г. проходили лечение 154 пациента с ТЭЛА различного риска смерти. Мужчин было 71, женщин — 83. Возраст больных от 23 до 86 лет, средний возраст $56,3 \pm 16,1$ года. Высокий риск ТЭЛА-ассоциированной смерти был у 31 больного в возрасте от 23 до 86 лет, из них 16 (51,6%) мужчин и 15 (48,4%) женщин. Средний возраст $56,3 \pm 21,7$ года. Распределение по проксимальному уровню наличия тромботических масс в ветвях легочных артерий было следующим: главные легочные артерии — 16,1%, долевые — 54,8%, сегментарные артерии — 29,1%. Также пациентам выполнялось определение объема поражения легочных артерий тромботическими массами по суммарному отсутствию кровотока в сегментарных артериях. У пациентов этой группы в среднем это показатель

был $13,1 \pm 2,8$ сегментарных артерий. Всем этим больным была проведена ТЛТ препаратом актилизе в дозе 100 мг.

Умеренно-высокий риск был у 71 больного в возрасте от 29 до 78 лет (средний возраст составил $59,8 \pm 14,6$ года), из них 31 (43,7%) мужчины, 40 (56,3%) женщин. Распределение по проксимальному уровню наличия тромботических масс в ветвях легочных артерий было следующим: главные легочные артерии — 23,9%, долевые — 46,5%, сегментарные артерии — 29,6%. По суммарному отсутствию кровотока в среднем он отсутствовал в $12,9 \pm 2,6$ сегментарных артериях. ТЛТ препаратом актилизе в дозе 100 мг проведена 38 пациентам. Остальным 33 пациентам были назначены антикоагулянтные препараты: 1) нефракционированный гепарин с последующим переходом на варфарин под контролем МНО; 2) низкомолекулярный гепарин (фраксипарин в лечебной дозировке) с последующим переходом на варфарин под контролем МНО; 3) ривароксабан в дозе 30 мг в сутки в течение 3 нед. с рекомендацией последующим переводом на дозу 20 мг в сутки; 4) апиксабан в дозе 10 мг 2 раза в течение первых 7 суток, затем 5 мг 2 раза в день. В связи с практически одинаковой эффективностью антикоагулянтных препаратов эти пациенты были объединены в одну группу.

Умеренно-низкий риск ТЭЛА-ассоциированной смерти установлен у 52 больных. Мужчин было 24 (46,2%), женщин — 28 (53,8%). Возраст больных от 28 до 86 лет, средний возраст $59,4 \pm 14,9$ года. Распределение по проксимальному уровню наличия тромботических масс в ветвях легочных артерий: главные легочные артерии — 17,3%, долевые — 53,9%, сегментарные артерии — 28,8%. В среднем в $11,4 \pm 1,5$ сегментарных артериях отсутствовал кровоток. Всем включенным в эту группу проводилась АКТ по тем же схемам, как и у пациентов умеренно-высокого риска.

Пациенты с ТЭЛА низкого риска ранней смерти были исключены из исследования, так как у них, как правило, заболевание было диагностической находкой и протекало мало- или асимптомно.

Группы были сопоставимы по давности развития ТЭЛА, объему поражения легочного русла, сопутствующим заболеваниям, длительности терапии.

У всех пациентов диагноз был верифицирован в первые сутки госпитализации. Всем больным выполняли общеклинические и биохимические исследования крови,

Классификация риска ранней смерти и тактика ведения больных ТЭЛА [8]

Риск ранней смерти	Факторы риска				Тактика
	шок/гипотония	дисфункция правого желудочка	повреждение миокарда	класс PESI	
Высокий	+	+	+/-	(III–V)	Тромболизис, эмболектомия
Умеренно-высокий	-	+	+	III–V	Тромболизис, антикоагулянтная терапия
Умеренно-низкий	-	+/-	+/-	III–V	Антикоагулянтная терапия
Низкий	-	-	-	I–II	Амбулаторное лечение

определяли концентрацию D-димера, проводили ЭКГ, ЭхоКГ, ультразвуковую доплерографию вен нижних конечностей. Окончательный диагноз ТЭЛА и объем поражения легочного русла устанавливался по результатам КТ-ангиопульмонографии. При выписке и через 6 мес. после стационарного лечения эти же исследования выполнялись повторно.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст 18 лет и старше; наличие достоверно подтвержденной при помощи КТ-ангиопульмонографии тромбоэмболии легочной артерии; выполнение всех вышеперечисленных, необходимых для верификации и оценки тяжести состояния лабораторных и инструментальных исследований.

Критерии исключения пациентов из исследования: неполный объем лабораторных и инструментальных исследований, смерть или выписка пациента из стационара до проведения всех необходимых исследований в полном объеме.

Вначале был проведен анализ, направленный на установление гемодинамически значимых критериев ТЭЛА, а затем оценена эффективность лечения пациентов на основании полученных данных.

Критерии эффективности лечения: уменьшение ЭхоКГ-критериев перегрузки правых отделов сердца, размеров правого желудочка и легочной гипертензии; количества и объема тромботических масс в легочных артериях по данным КТ-ангиопульмонографии.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием компьютерной программы Statistica 6.0. Использовались методы описательной статистики с определением медиан, средних величин со стандартными отклонениями.

Для оценки статистических различий использовались парный *t*-критерий Стьюдента и критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Проводился корреляционный анализ по всем показателям (по Пирсону для параметрических признаков, по Спирмену для непараметрических), выполнены логистический регрессионный анализ и анализ выживаемости (по методу Каплана–Мейера).

Результаты

При сравнении распространенности клинических симптомов (пресинкопальное или синкопальное состояние в анамнезе, тахикардия более 100 ударов в минуту, тахипноэ с частотой дыхательных движений более 20 раз в минуту, снижение сатурации артериальной крови менее 90%, боль в грудной клетке, признаки тромбоза глубоких вен), ЭхоКГ-критериев ТЭЛА (размеры правого желудочка более 3 см, гипокинез правого желудочка, легочная гипертензия более 50 мм рт. ст., парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, трикуспидальная регургитация более чем 2-й ст.), уровня проксимальной окклюзии и объема поражения легочных артерий по суммарному отсутствию кровотока в сегментарных артериях между группами пациентов с ТЭЛА высокого, умеренно-высокого и умеренно-низкого риска

ранней смерти статистически значимой разницы не установлено ($p > 0,05$).

Однако во всех этих группах была установлена корреляционная ($r > 0,3$) зависимость между гемодинамически значимой ТЭЛА с отсутствием суммарного кровотока в 10 и более сегментарных артериях со следующими параметрами:

- ЭхоКГ-критерии перегрузки правых отделов сердца (дилатация правого желудочка с его размерами, превышающими размеры левого, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, наличие гипокинеза правого желудочка, повышение давления в легочной артерии более 50 мм рт. ст., расширение нижней полой вены более 20 мм);
- наличие глубоких зубцов *S* в I отведении и *Q* в III отведении на ЭКГ;
- повышение уровня плазменной концентрации мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), но не более 3000 пмоль/мл;
- синкопальное или пресинкопальное состояние в анамнезе, сатурация артериальной крови менее 90%.

Значимость этих, наиболее характерных для ТЭЛА с отсутствием кровотока в 10 и более сегментарных артериях, симптомов была подтверждена при помощи регрессионного анализа и дополнительно оценена по методу отношения шансов. В результате установлены гемодинамически значимые критерии ТЭЛА:

- клинические: пре- или синкопальные состояния в анамнезе (ОШ = 2,1; 95% ДИ 1,00–7,84; $p = 0,04$), гипоксемия с сатурацией артериальной крови менее 90% (ОШ = 1,59; 95% ДИ 0,69–3,68; $p = 0,03$);
- лабораторные: NT-proBNP не более 3000 пмоль/мл (ОШ = 1; 95% ДИ 0,16–9,64; $p = 0,01$);
- инструментальные: глубокие SIQIII на ЭКГ (ОШ = 2,37; 95% ДИ 1,48–30,26; $p = 0,001$), дилатация правого желудочка более 3 см, но без превышения размеров левого желудочка (ОШ = 2,38; 95% ДИ 1,12–10,13; $p = 0,03$), размер правого желудочка больше чем левого (ОШ = 4,16; 95% ДИ 1,12–12,52; $p = 0,01$), парадоксальное движение межжелудочковой перегородки (ОШ = 3,09; 95% ДИ 1,2–29,28; $p = 0,003$), гипокинезия правого желудочка (ОШ = 2,78; 95% ДИ 0,74–7,59; $p = 0,02$), повышение давления в легочной артерии более 50 мм рт. ст. (ОШ = 1,1; 95% ДИ 0,4–9,71; $p = 0,03$), расширение нижней полой вены более 20 мм (ОШ = 1,38; 95% ДИ 0,1–7,47; $p = 0,04$) по результатам ЭхоКГ.

Согласно полученным данным были выделены «несомненные» критерии, при наличии которых пациентам с ТЭЛА умеренно-высокого риска ранней смерти с суммарным отсутствием кровотока в 10 и более сегментарных артериях показано проведение ТЛТ. К ним относятся: размер правого желудочка больше, чем левого, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, гипокинезия правого желудочка на ЭхоКГ.

Также были выделены «сомнительные» критерии: повышение давления в легочной артерии более 50 мм рт. ст.,

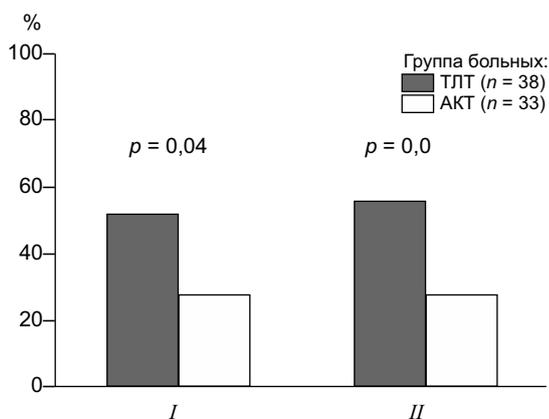
расширение нижней полой вены более 20 мм, дилатация правого желудочка более 3 см на ЭхоКГ без превышения размеров левого желудочка, глубокие SIQIII на ЭКГ, пре- или синкопальные состояния в анамнезе, повышенные значения NT-proBNP не более 3000 пмоль/мл, сатурация артериальной крови менее 90%. При сочетании 2 и более из них показано проведение системного тромболитика, а при наличии менее 2 из них необходимо проведение АКТ, так же как и пациентам с отсутствием любых из перечисленных симптомов.

Преимущество данного подхода заключается в том, что детализировано и уточнено, какие именно критерии ЭхоКГ наиболее значимы для массивной ТЭЛА, косвенно учитывается время начала терапии от начала заболевания. Например, такие симптомы, как наличие глубоких SIQIII на ЭКГ, повышенные значения тропонина и NT-proBNP у больных ТЭЛА, свидетельствуют об остроте состояния, так как они регрессируют в течение первых 3–5 дней от начала заболевания.

Применение предложенных нами критериев расширяет и уточняет показания для проведения ТЛТ у пациентов с умеренно-высоким риском ранней смерти при ТЭЛА, что сопряжено с более выраженным, в 1,6 раза, уменьшением объема поражения легочных артерий по сравнению с пациентами, получавшими АКТ.

При сравнении динамики проявлений перегрузки правых отделов сердца по данным ЭхоКГ установлена более высокая эффективность лечения у пациентов, которым была проведена ТЛТ. У этих больных чаще отмечали снижение выраженности перегрузки правых отделов сердца (см. рисунок).

Проведение антикоагулянтной и тромболитической терапии нередко сопровождается геморрагическими осложнениями в виде малых и больших кровотечений. Большие кровотечения (геморрагические инсульты, гематомы, желудочные кровотечения) развились у 3 пациентов, которым проводилась ТЛТ. У больных, получавших АКТ, не было зарегистрировано ни одного случая большого кровотечения ($p = 0,1$). Также реже, но не значимо, у больных, получавших АКТ, имели место малые кровотечения (носовые кровотечения, кровоточивость



Уменьшение проявлений перегрузки правых отделов сердца по данным ЭхоКГ в зависимости от варианта терапии:

I — уменьшение выраженности дилатации правого желудочка;
II — уменьшение среднего давления в легочной артерии

десен, гематурия) — 6,1% против 18,4% у больных с проведенным системным тромболитиком ($p = 0,12$). Эти данные закономерны и свидетельствуют о том, что при рассмотрении вопроса о проведении ТЛТ необходимо обязательно взвешивать пользу от проводимого лечения и риск возможных осложнений с учетом всех противопоказаний.

При изучении отдаленных результатов исследования, через 6 месяцев, установлено, что у пациентов с ТЭЛА, у которых были показания к тромболитической терапии и она была проведена, признаки хронической пост-тромбоэмболической легочной гипертензии развились у 10,5%, а у пациентов, на антикоагулянтной терапии — у 30,3% ($p = 0,04$).

Обсуждение

Стратификация риска, рекомендованная Европейским обществом кардиологов, обладает высокой эффективностью у больных высокого и низкого риска ТЭЛА-ассоциированной смерти. Так, у пациентов высокого риска ранней смерти от ТЭЛА показано проведение ТЛТ для спасения их жизни [19, 20]. У больных с умеренно-низким и низким риском смерти от ТЭЛА согласно данной стратификации рекомендуется проводить терапию антикоагулянтами [21, 22]. Это не вызывает сомнения и подтверждается результатами исследований многих авторов, в том числе и нами.

Широкая дискуссия развернулась в настоящее время по поводу ведения больных ТЭЛА с умеренно-высоким риском, которым возможно проведение как тромболитической, так и антикоагулянтной терапии. Одни авторы утверждают, что таким пациентам необходимо проведение ТЛТ, другие склоняются к лечению антикоагулянтами. Однако, в каком случае какому виду лечения следует отдать предпочтение, до настоящего времени нет единого мнения [23].

Решению этой проблемы могло бы способствовать установление критериев гемодинамически значимого поражения легочных артерий. Этой проблеме посвящено и наше исследование. Результаты его подтверждает отраженная в рекомендациях Европейского общества кардиологов (2019 г.) значимость таких ЭхоКГ-критериев перегрузки правых отделов сердца, как размер правого желудочка больше, чем левого, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, гипокинезия правого желудочка [24]. Также нами установлены клинические, лабораторные и инструментальные критерии, на которые и ранее обращали внимание многие авторы, занимающиеся проблемой определения объема оптимального лечения ТЭЛА, но не стратифицировали их. Эти параметры по одному не могут являться показанием для проведения «агрессивного лечения», но их сочетание может рассматриваться как проявление необходимости проведения системного тромболитика.

Заключение

1. Гемодинамически значимыми критериями, при которых у пациентов с ТЭЛА умеренно-высокого ри-

ска ранней смерти несомненно необходимо проводить системный тромболизис, являются размер правого желудочка, превышающий размер левого, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, гипокинезия правого желудочка на ЭхоКГ.

2. Неявными для тромболитической терапии критериями являются повышение давления в легочной артерии более 50 мм рт. ст., расширение нижней полой вены более 20 мм, дилатация правого желудочка более 3 см на ЭхоКГ без превышения размеров левого желудочка, глубокие SIQIII на ЭКГ, пре- или синкопальные состояния в анамнезе, повышенные значения NT-proBNP не более 3000 пмоль/мл, сатурация артериальной крови менее 90%. При сочетании 2 и более из них показано проведение системного тромболизиса, а при наличии одного или отсутствии любых из них, необходимо проведение АКТ.

3. В результате ТЛТ у пациентов с ТЭЛА умеренно-высокого риска согласно разработанным критериям достигнуто значительное снижение объема поражения легочных артерий по данным КТ-ангиопульмонографии на 62,7% и признаков перегрузки правых отделов по ЭхоКГ на 55%. Антикоагулянтной терапии свойственны замедленная реканализация легочных артерий и медленный регресс признаков перегрузки правых отделов сердца, на 38,8 и 28% соответственно ($p = 0,04$ и $p < 0,01$).

4. У больных ТЭЛА умеренно-высокого риска ранней смерти, получавших ТЛТ, признаки хронической пост-тромбоэмболической легочной гипертензии развились в 2,9 раза реже, чем у пациентов, получавших антикоагулянтные препараты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белялов Ф.И. *Клинические рекомендации по кардиологии*. Под ред. Ф.И. Белялова. 8-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017:3–288. [Belyalov F.I. *Clinical guidelines in cardiology*. Moscow: GEOTAR-Media. 2017:3–288. (in Russian)]
2. Кириенко А.И., Андрияшкин В.В., Золотухин И.А. и др. Результаты системной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в масштабах Российской Федерации. М.: *Флебология*. 2014;8(3):4–10. [Kirienko A.I., Andriyashkin V.V., Zolotukhin I.A. Results of systemic prophylaxis of venous thromboembolic complications in the Russian Federation. Moscow: *Flebologiya*. 2014;8(3):4–10. (in Russian)]
3. Затевахин И.И., Кириенко А.И., Стойко Ю.М. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2018;12(3):146–240. [Zatevahn I.I., Kirienko A.I., Stojko Yu.M. et al. Russian clinical guidelines for the diagnostics and treatment of chronic venous diseases. *Flebologiya*. 2018;12(3):146–240. (in Russian)]. DOI: 10.17116/lebo20187031146
4. Meissner M.H., Gloviczki P., Comerota A.J. et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the society for vascular surgery and the american venous forum. *J. Vasc. Surg.* 2012;55(5):1449–1462. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.12.081
5. Бокерия Л.А. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. *Флебология*. 2015;9(4):3–57. [Bokeriya L.A. Russian

- clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolism. *Flebologiya*. 2015;9(4):3–57. (in Russian)]
6. Ковалева Г.В., Королева Л.Ю., Аминова Н.В., Боровков Н.Н. и др. Трудности дифференциальной диагностики тромбоэмболии легочной артерии в терапевтической клинике. Разрыв дивертикула пищевода, имитирующий тромбоэмболию легочной артерии (случай из практики). *Медицинский Альманах*. 2018;1:98–100. [Kovalyova G.V., Korolyova L.Yu., Amineva N.V., Borovkov N.N. et al. Difficulties in differential diagnosis of pulmonary embolism in a therapeutic clinic. Rupture of esophageal diverticulum simulating a pulmonary thromboembolism (a case from practice). *Medicinskij Al'manah*. 2018;1:98–100. (in Russian)]. DOI: 10.21145/2499-9954-2018-1-98-100
7. Ермолаев А.А., Плавунев Н.Ф., Спиридонова Е.А., Бараташвили В.Л., Стажадзе Л.Л. Анализ причин гиподиагностики тромбоэмболии легочной артерии на догоспитальном этапе. *Кардиология*. 2012;52(6):40–47. [Ermolaev A.A., Plavunov N.F., Spiridonova E.A., Baratashvili V.L., Stazhadze L.L. Analysis of the causes of hypodiagnosis of pulmonary embolism at the prehospital stage. *Kardiologiya*. 2012;52(6):40–47. (in Russian)]
8. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S et al. The Task Force Report. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2014;35(35):3033–73. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283
9. Шулуток А.М., Крылов А.Ю., Османов Э.Г., Хмырова С.Е., Лобанова М.В. Антикоагулянтная терапия в лечении острых проксимальных тромбозов глубоких вен нижних конечностей. *Хирургия*. 2011;1:52–55. [Shulutko A.M., Krylov A.Yu., Osmanov E.G., Khmyrova S.E., Lobanova M.V. Anticoagulant therapy in the treatment of acute proximal thrombosis of deep veins of lower extremities. *Khirurgiya*. 2011;1:52–55. (in Russian)]
10. Воробьева Н.М., Панченко Е.П. Аписабан: новые возможности в лечении венозных тромбоэмболических осложнений. *Атмосфера*. 2015;2:10–14. [Vorob'yeva N.M., Panchenko E.P. Apixaban: new opportunities in the treatment of venous thromboembolic complications. *Atmosfera*. 2015;2:10–14. (in Russian)]
11. Хруслов М.В. Проблемы контроля эффективности профилактики рецидива венозных тромбоэмболических осложнений. *Флебология*. 2014;8(4):37–41. [Hruslov M.V. Problems of control of efficiency of prevention of recurrence of venous thromboembolic complications. *Flebologiya*. 2014;8(4):37–41. (in Russian)]
12. Новикова Н.А., Шилова А.С. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в терапевтической практике. *Медицинский совет*. 2017;7:43–47. [Novikova N.A., Shilova A.S. Prevention of venous thromboembolic complications in therapeutic practice. *Medicinskij sovet*. 2017;7:43–47. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-7-43-47
13. Гиляров М.Ю., Константинова Е.В. Пероральные антикоагулянты в лечении венозных тромбоэмболических осложнений: фокус на аписабан. *Медицинский совет*. 2017;7:56–62. [Gilyarov M.Yu., Konstantinova E.V. Oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolic complications: focus on apixaban. *Medicinskij sovet*. 2017;7:56–62. (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-7-56-62
14. Jawed F. Antithrombotic therapy in 2014: Making headway in anticoagulant and antiplatelet therapy. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015;12:70–71. DOI:10.1038/nrcardio.2014.222
15. Площенко Ю.А., Борошук В.А., Костенко В.В. и др. Острые и неотложные состояния в практике врача. *Интенсивная терапия*. 2015;2:17–26. [Ploshchenko Yu.A., Boroshchuk V.A., Kostenko V.V. et al. Acute and urgent conditions in medical practice. *Intensivnaya terapiya*. 2015;2:17–26. (in Russian)]
16. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Замятин М.Н. Стандартный и новые режимы антикоагулянтной терапии при тромбоэмболии легочной артерии. *Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014;10:109–112. [Shevchenko Yu.L., Stojko Yu.M., Zamyatin M.N. Standard and new modes of anticoagulant therapy in pulmonary embolism. Moscow: *Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2014;10:109–112. (in Russian)]
17. Джорджикия Р.К., Вагизов И.И., Стекольников Н.Ю. и др. Актуальные вопросы диагностики и лечения острой тромбоэмболии легочной артерии. *Медицинский альманах*. 2015;38(3):37–39. [Dzhorzhikiya R.K., Vagizov I.I., Stekol'nikov N.Yu. et al. Topical issues of diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism. *Medicinskij Al'manah*. 2015;38(3):37–39. (in Russian)]
18. Arcelus J.I., Domenech P., Guijarro R. et al. Rivaroxaban in the Treatment of Venous Thromboembolism and the Prevention of

- Recurrences: a practical approach. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2015;21(4):297–308. DOI: 10.1177/1076029614561321. PubMed PMID: 25504999
19. Бредихин Р.А., Пешкова А.Д., Малясев Д.В., Батракова М.В. и др. Уменьшение ретракции сгустков крови у больных с венозными тромбозными осложнениями. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2018;24(1):21–28. [Bredikhin R.A., Peshkova A.D., Malyasev D.V. et al. Decreased retraction of blood clots in patients with venous thromboembolic complications. *Angiology and vascular surgery.* 2018;24(1):21–28. (in Russian)]
 20. Кириенко А.И., Андрияшкин В.В., Иванов В.В. Открытые оперативные вмешательства в лечении больных с поздними осложнениями имплантации кава-фильтров. *Флебология.* 2018;12(1):4–11. [Kiriienko A.I., Andriyashkin V.V., Ivanov V.V. Results of Open Surgery in Patients with Late Complications after the Implantation of the Inferior vena Cava Filters. *Flebologiya.* 2018;12(1):4–11. (in Russian)]. DOI:10.17116/flebo20181214-11
 21. Аверков О.В., Вечорко В.И. Современные подходы к антикоагулянтной терапии тромбозов ветвей легочной артерии: фокус на ривароксабан. *Медицинский совет.* 2017;12:128–133. [Averkov O.V., Vechorko V.I. modern approaches to anticoagulant therapy of pulmonary embolism: focus on rivaroxaban. *Meditsinskiy sovet.* 2017;12:128–133. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-12-128-133
 22. Гиляров М.Ю., Константинова Е.В. Пероральные антикоагулянты в лечении венозных тромбозных осложнений: фокус на апиксабан. *Медицинский совет.* 2017;7:56–62. [Gilyarov M.Yu., Konstantinova E.V. Oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolic complications: focus on apixaban. *Meditsinskiy sovet.* 2017;7:56–62. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-7-56-62
 23. Konstantinides S.V., Vicaut E., Danays T. et al. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;69 (12):1536–44. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.039
 24. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattin C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Heart J.* 2019;00:1–61. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405