

## Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Овчинников Ю.В.<sup>1</sup>, Зеленев М.В.<sup>2</sup>, Половинка В.С.<sup>1</sup>, Крюков Е.В.<sup>3</sup>

### ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ АЛТЕПАЗОЙ И РЕКОМБИНАНТНОЙ ПРОУРОКИНАЗОЙ ПРИ МАССИВНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

<sup>1</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (Московский филиал) Минобороны России, 107392, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», 194044, Санкт-Петербург, Россия

*Проведен анализ клинической эффективности и безопасности применения алтеплазы и рекомбинантной проурокиназы у 82 больных тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) высокого и промежуточного высокого риска смерти в госпитальный период наблюдения, которые были разделены на 2 группы в зависимости от применяемого тромболитика: 1-я группа — рекомбинантная проурокиназа (40 человек), 2-я группа — алтеплаза (42 человека). Проанализированы результаты лечения, показатели эффективности и безопасности тромболитической терапии алтеплазой и рекомбинантной проурокиназой. Эффективность и безопасность тромболитической терапии, оцениваемая клинически и инструментально, при использовании изучаемых препаратов не различалась. Однако при сроках развития ТЭЛА от 5 до 14 сут от начала заболевания для проведения тромболитической терапии предпочтительно использовать рекомбинантную проурокиназу, так как она приводит к более значимому уменьшению объема тромботических масс, чем алтеплаза.*

**Ключевые слова:** алтеплаза; рекомбинантная проурокиназа; тромболитическая терапия; тромбоэмболия легочных артерий.

**Для цитирования:** Овчинников Ю.В., Зеленев М.В., Половинка В.С., Крюков Е.В. Тромболитическая терапия алтеплазой и рекомбинантной проурокиназой при массивной тромбоэмболии легочной артерии. *Клиническая медицина*. 2021;99(3):177–186. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-3-177-186>

**Для корреспонденции:** Овчинников Юрий Викторович — д-р мед. наук, начальник кафедры терапии неотложных состояний ВМА им. С.М. Кирова (Московский филиал) МО РФ, e-mail: [ovchinnikov.munkc@mail.ru](mailto:ovchinnikov.munkc@mail.ru)

*Ovchinnikov Yu.V.<sup>1</sup>, Zelenov M.V.<sup>2</sup>, Polovinka V.S.<sup>1</sup>, Kryukov E.V.<sup>3</sup>*

### THROMBOLYTIC THERAPY WITH ALTEPLASE AND RECOMBINANT PROUROKINASE IN MASSIVE PULMONARY EMBOLISM

<sup>1</sup>Military Medical Academy named after Kirov S.M. (Moscow Branch), Ministry of Defense of Russia, 107392, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Central Military Clinical Hospital named after Mandryk P.V., Ministry of Defense of the Russian Federation, 107014, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Military Medical Academy named after Kirov S.M., Ministry of Defense of the Russian Federation, 194044, St. Petersburg, Russian Federation

*Analysis of clinical efficacy and safety of alteplase and recombinant prourokinase in 82 patients with pulmonary embolism (PE) of high and intermediate high risk of death during the hospital observation period, who were divided into two groups depending on the thrombolytic applied: the 1st group — recombinant prourokinase (40 people), the 2nd group — alteplase (42 people). The results of treatment, indicators of effectiveness and safety of thrombolytic therapy with alteplase and recombinant prourokinase were analyzed. The effectiveness and safety of thrombolytic therapy, evaluated clinically and instrumentally, did not differ in the use of the drugs studied. However, at the time of development of PE from 5 to 14 days from the onset of the disease, for thrombolysis, it is preferable to use recombinant prourokinase, as it leads to a more significant reduction in the volume of thrombotic masses than with the use of alteplase.*

**Key words:** alteplase; recombinant prourokinase; thrombolytic therapy; pulmonary embolism.

**For citation:** Ovchinnikov Yu.V., Zelenov M.V., Polovinka V.S., Kryukov E.V. Thrombolytic therapy with alteplase and recombinant prourokinase in massive pulmonary embolism. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(3):177–186. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-3-177-186>

**For correspondence:** Ovchinnikov Yuriy Viktorovich — MD, PhD, DSc, prof., head of the Department of Emergency Therapy; e-mail: [ovchinnikov.munkc@mail.ru](mailto:ovchinnikov.munkc@mail.ru),

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

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) в начале XXI в. остается значимой социальной и медицинской проблемой, несмотря на существенный эффект от внедрения в повседневную практику современных рекомендаций по профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений, использование в лечении современных терапевтических и хирургических методов, значительного расширения арсенала используемых лекарственных препаратов [1, 2].

Основной целью лечения массивной ТЭЛА является спасение жизни пациентов с помощью восстановления перфузии легких, предотвращение развития хронической постэмболической легочной гипертензии (ХПЭЛГ) и рецидива ТЭЛА. Летальность среди пациентов без патогенетической терапии составляет более 30%, а при массивной ТЭЛА достигает 75%, и за последние 30 лет она практически не изменилась [3, 4]. При своевременно начатой терапии летальность может быть снижена, по данным большинства авторов, от 2 до 8% [5, 6].

В настоящее время лечебная тактика при ТЭЛА определена российскими и международными рекомендациями [7, 8]. Восстановление проходимости легочных артерий осуществляется консервативным (тромболитическая терапия (ТЛТ)) или хирургическим методами (хирургическая эмболектомия, катетерная эмболектомия или фрагментация тромба) [1, 9, 10]. Основным и наиболее доступным для большинства стационаров методом профилактики жизнеугрожающих осложнений у пациентов с массивной ТЭЛА является своевременно назначенная ТЛТ [11, 12].

Несмотря на значительное число лекарственных средств с тромболитическими свойствами, которые можно применять в клинической практике для лечения ТЭЛА, в международных рекомендациях закрепилось лишь 3 из них: стрептокиназа, алтеплаза и урокиназа. До настоящего времени отсутствуют данные о наличии каких-либо преимуществ одного тромболитического препарата перед другими в зависимости от сроков развития ТЭЛА, тяжести состояния больного, скорости развития патологического процесса и других особенностей клинической картины. Стрептокиназа является одним из первых и хорошо изученных тромболитиков, обладающих, однако, многочисленными серьезными побочными

ми эффектами и осложнениями. Поэтому целью нашего исследования явилась оценка клинической эффективности и безопасности тромболитической терапии с использованием алтеплазы и рекомбинантной проурокиназы у пациентов с ТЭЛА.

## Материал и методы

Проведено исследование 82 пациентов с массивной ТЭЛА, проходивших лечение с 2008 по 2018 г., разделенных на подгруппы в зависимости от использованного в терапии тромболитического препарата. Критерии включения: возраст 20–75 лет; подтвержденный диагноз «массивная ТЭЛА высокого риска смерти» или «массивная ТЭЛА промежуточного высокого риска смерти» согласно «Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений» [7]; проведение тромболитической терапии по поводу массивной ТЭЛА в сроки от 1 до 14 сут от момента развития симптоматики с учетом противопоказаний. Тромболитическую терапию не проводили при наличии абсолютных противопоказаний. При наличии относительных противопоказаний решение было принято индивидуально. Критерии исключения: старческий возраст (старше 75 лет), ТЭЛА в анамнезе. Все больные были комплексно обследованы с помощью стандартизированных методов.

Для стандартизации результатов лечения использовалась оригинальная методика верификации ТЭЛА по данным мультиспиральной компьютерной томографии-ангиопульмонографии (МСКТ-АГ), разработанная в ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (табл. 1) [13].

## Общая характеристика исследованных больных

В соответствии с целью исследования были проанализированы клинические, лабораторные и инструментальные данные 82 стационарных пациентов (49 мужчин и 33 женщины) в возрасте от 24 лет до 75 лет (средний возраст составил  $55,1 \pm 12,9$  года) (табл. 2). Все пациенты были разделены на 2 группы по признаку примененного тромболитика: 1-я группа (40 человек) — рекомбинантная проурокиназа, 2-я группа (42 человека) — алтеплаза.

Таблица 1

### Расчет поражения легочных артерий по баллам

Локализация тромба	Процент перекрытия просвета артерии тромботическими массами	Баллы	Количество пораженных артерий
Ствол легочной артерии		25	
Главная легочная артерия	> 50%	20	
	< 50%	10	
Долевая легочная артерия	> 50%	7	
	< 50%	4	
Сегментарная легочная артерия	> 50%	2	
	< 50%	1	

Таблица 2

**Распределение обследуемых по группам**

Показатели	1-я группа (n = 40)	2-я группа (n = 42)	Всего
Средний возраст, годы	56,3 ± 11,9	53,9 ± 13,8	55,1 ± 12,9
Соотношение мужчин/женщин (абс./%)	22/18 (55/45)	27/15 (64/36)	49/33 (61/39)

Средний возраст пациентов в группах статистически значимо не различался: в 1-й группе составил 56,3 ± 11,9 года, во 2-й группе — 53,9 ± 13,8 года; 0,59 (критерий Манна–Уитни). Мужчин в исследовании было больше, чем женщин: 49 (61%) и 33 (39%) соответственно. Мужчины и женщины статистически не различались по возрасту: средний возраст мужчин был 55,7 ± 12,5 года, женщин — 54,1 ± 13,7 года; 0,34 (критерий Манна–Уитни).

Сопутствующая сердечно-сосудистая патология (постинфарктный кардиосклероз, ХСН ≥ II ФК) и/или хронические заболевания внутренних органов были выявлены у 13 (32,5%) человек 1-й группы и у 9 (21,4%) человек 2-й группы. Онкологические заболевания — у 8 (20%) и 5 (11,9%) пациентов; травмы и/или оперативные вмешательства в анамнезе — у 17 (42,5%) и 23 (54,7%) соответственно. У 2 (5%) пациентов 1-й группы и 5 (11,9%) 2-й группы при поступлении и в ходе обследования не выявлено патологии внутренних органов, отсутствовало указание в анамнезе на травму или оперативное лечение.

После информирования больного и получения его письменного согласия на процедуру проводился системный фармакологический тромболитизис по общепринятым схемам.

Проурокиназа рекомбинантная использовалась внутривенно (предварительно препарат растворялся в 100–200 мл 0,9% раствора хлорида натрия) по схеме «болус + инфузия»: нагрузочная доза 2 млн МЕ за 10–15 мин с переходом на введение 4 млн МЕ в течение 1–2 ч [14].

Алтеплазу вводили внутривенно (предварительно препарат растворялся в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия) по схеме «болус + инфузия». Доза препарата 100 мг: внутривенно 10 мг в течение 1–2 мин, затем инфузия 90 мг в течение 2 ч, не превышая суммарной дозы 1,5 мг/кг.

Исследуемые пациенты во время госпитализации кроме тромболитических препаратов получали терапию ТЭЛА согласно отечественным рекомендациям [7]. Нефракционированный гепарин назначали уже на этапе обследования или по верификации диагноза ТЭЛА всем пациентам. Он вводился внутривенно через инфузор под контролем частичного активированного тромбопластинного времени в течение 4–6 сут с последующим переходом на антикоагулянты непрямого действия (варфарин) после достижения целевых значений МНО.

В результате работы были оценены показатели эффективности и безопасности тромболитической терапии в период госпитализации. Период наблюдения составил 30 сут.

Эффективность и безопасность проведенной терапии тромболитическими препаратами оценена по основной

комбинированной конечной точке: смерть + рецидив ТЭЛА + геморрагический инсульт (ГИ).

Были исследованы клинические данные на момент поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ): одышка, боли в грудной клетке, пре- и синкопальное состояние, кашель, кровохарканье, частота сердечных сокращений, артериальное давление, частота дыхательных движений, SaO<sub>2</sub>, периферические отеки и симптомы острого венозного тромбоза нижних конечностей. Для оценки клинической картины эффективности тромболитической терапии оценивалась динамика субъективных и объективных клинических данных (одышка по шкале Borg, тахикардия, тахипноэ).

Через сутки от начала проведения тромболитической терапии оценивались следующие промежуточные критерии эффективности: 1) клинические данные, такие как тахикардия и тахипноэ; 2) уменьшение размеров правого желудочка (ПЖ), уменьшение размеров правого предсердия (ПП), снижение уровня систолического давления в легочной артерии (СДЛА), степени трикуспидальной регургитации (ТР) по данным ЭхоКГ; 3) уменьшение количества и объема тромботических масс по данным МСКТ-АГ.

Безопасность проведения тромболитической терапии оценивалась по частоте геморрагических осложнений. Тяжесть кровотечений определялась по классификации, предложенной исследовательской группой ТМТ (Thrombolysis in Myocardial Infarction). Внутренние кровотечения верифицировались на основании клинической картины, показателей анализов крови в динамике (уровень гемоглобина, гематокрита и эритроцитов), показателей анализов мочи (макро- и микрогематурия) и неинвазивных инструментальных методов исследования (ультразвуковое сканирование органов брюшной полости, забрюшинного пространства и плевральных полостей, фиброгастроуденоскопия и др.). Нейровизуализация геморрагического инсульта могла проводиться на основании клинического подозрения на внутримозговое кровоизлияние у больного после проведенной тромболитической терапии при помощи компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии.

**Анализ и клиническая характеристика госпитализированных больных**

Все пациенты были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по неотложным показаниям. Через приемное отделение госпитализировано 23 пациента, остальные 59 переведены в ОРИТ из отделений стационара. Пациенты поступали с различной давностью от начала заболевания (табл. 3).

Таблица 3

## Время от начала клинической картины до верификации диагноза ТЭЛА

Давность ТЭЛА, сут.	1-я группа (n = 40)		2-я группа (n = 42)		p
	абс.	%	абс.	%	
До 1	7	17,5	11	26,2	0,33
2–3	13	32,5	15	35,7	0,76
4–5	9	22,5	8	19	0,66
6–10	7	17,5	5	12	0,52
11–14	4	10	3	7,1	0,64

Анализ данных показал, что в 1-е сутки удавалось поставить диагноз ТЭЛА только у 17,5–26,2% пациентов. В первые трое суток диагноз ТЭЛА был установлен в 61,9% у лиц 2-й группы и у 50% в 1-й группе.

В клинической картине значительно чаще встречались тахипноэ, тахикардия, одышка (вплоть до удушья), снижение  $sPO_2 < 95\%$ . Шок или пролонгированная гипотензия были зарегистрированы в 39% всех случаев ТЭЛА в обеих группах, а синкопальные состояния как дебют ТЭЛА отмечались в 22% всех случаев (табл. 4).

При проведении электрокардиографии типичные признаки ТЭЛА у обследуемых пациентов: синдром МакДжина–Уайта — появление Q в III отведении, глубокого S в I отведении, отрицательного T в III отведении — зарегистрирован у 20,7%, появление отрицательных симметричных зубцов T в отведениях V1–3(4) — у 19,5%, блокада правой ножки пучка Гиса — только у 14,6% пациентов.

При поступлении у 7 пациентов имелись признаки анемии легкой степени (уровень гемоглобина (Hb) 90–110 г/л), обусловленной хроническими заболеваниями (онкологическими), послеоперационной анемией (после

эндопротезирования крупных суставов и др.). Повышение уровня D-димера более 500 мкг/мл выявлено у всех обследуемых пациентов. Уровень D-димера широко варьировал от незначительно повышенного до превышающего нормальные показатели в 100 и более раз, подтверждал предположение о ТЭЛА и не отражал тяжесть тромботического поражения легочного русла. Повышение уровня тропонина T отмечалось у всех пациентов без клиники шока/гипотензии: у 27 (67,5%) пациентов в 1-й группе и у 24 (57,1%) — во 2-й группе. Среди гемодинамически нестабильных пациентов уровень тропонина T был повышен у 9 (22,5%) человек в 1-й группе и у 13 (30,9%) во 2-й группе (табл. 5). Данный показатель не превышал 0,18 нг/мл; отсутствовала динамика гиперферментемии, характерная для инфаркта миокарда. Повышенный уровень тропонина, являясь свидетельством тяжести и неблагоприятного исхода ТЭЛА, послужил одним из основных критериев в выборе именно тромболитической терапии у нормотензивных больных ТЭЛА высокого промежуточного риска смерти [2, 15, 16].

Источником эмболизации легочного артериального русла по данным дуплексного сканирования у 69 (84,1%)

Таблица 4

## Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Показатель	1-я группа (n = 40)		2-я группа (n = 42)		p
	абс.	%	абс.	%	
<b>Клинические признаки ТЭЛА</b>					
Одышка	34	85	40	95,2	0,14
Тахипноэ	38	95	41	97,6	0,40
Тахикардия	39	97,5	40	95,2	0,58
$SaO_2 < 95\%$	29	72,5	36	85,7	0,10
Боль в грудной клетке	26	65	20	47,6	0,13
Шок, артериальная гипотензия	13	32,5	19	45,2	0,26
Кашель	12	30	5	11,9	0,03
Синкопе	5	12,5	11	26,1	0,13
Кровохарканье	6	15	3	7,1	0,27
Цианоз	3	7,5	6	14,2	0,27
Лихорадка $> 38,0^\circ C$	4	10	2	4,7	0,39
<b>Выявленные симптомы острого венозного тромбоза</b>					
Симптомы Мозеса, Хоманса	15	37,5	10	23,8	0,19
Отеки нижних конечностей	12	30	9	21,5	0,33

Таблица 5

**Данные клинической лабораторной диагностики**

Признак	1-я группа (n = 40)		2-я группа (n = 42)		p
	абс.	%	абс.	%	
Анемия легкой степени (Hb < 110г/л)	5	12,5	2	4,7	0,17
Анемия средней тяжести (Hb < 90 г/л)	0	0	0	0	NaN
Повышение D-димера > 500 мкг/мл	40	100	42	100	NaN
Повышение уровня тропонина					
T > 0,1 нг/мл + шок	9	22,5	13	30,9	0,42
T > 0,1 нг/мл — без шока/гипотензии	27	67,5	24	57,1	0,30

пациентов являлись глубокие вены нижних конечностей, у 1(1,2%) — правые камеры сердца. В остальных случаях (14,6%) источник ТЭЛА верифицировать не удалось (табл. 6).

Ультразвуковые признаки перегрузки и дисфункции ПЖ при поступлении в ОРИТ выявлены у всех 82 пациентов (табл. 7).

Систолическое давление в легочной артерии до лечения у пациентов 1-й группы составило  $51,5 \pm 10,0$  мм рт. ст., у пациентов 2-й группы —  $53,9 \pm 11,8$  мм рт. ст.; 0,626 (критерий Манна–Уитни), что позволяет сопоставить группы по тяжести поражения и подтверждает выраженные расстройства гемодинамики малого круга кровообращения.

У большинства пациентов (в 71 (86,5%) случае) до тромболитической терапии тромботические массы

выявлялись в обоих легких. Эмболия тромботическими массами легочного ствола была выявлена у 8 (9,75%), долевых — у 73 (89%) и сегментарных — у всех пациентов (82 человек — 100%). Эмболия правой легочной артерии встречалась в 1,5 раза чаще левой; нижнедолевых легочных артерий — в 2 раза чаще, чем верхнедолевых. Одностороннее поражение отмечалось в 11 (13,5%) случаях. В 7 случаях изменения локализовались только в правом легком, в 4 — только в левом. Тотальное поражение одного из легких (главные артерии, все долевые артерии) регистрировалось редко: в 2 (2,4%) случаях.

Локализация эмболического поражения легочного русла в двух группах представлена в табл. 8.

Несмотря на некоторые различия в локализации эмболов в легочном русле, расчетный индекс тяжести ТЭЛА до лечения в 1-й группе составил  $50,4 \pm 9,2$ , во 2-й

Таблица 6

**Выявленные возможные источники ТЭЛА**

Признак	1-я группа (n = 40)		2-я группа (n = 42)		p
	абс.	%	абс.	%	
Глубокие вены голени	5	12,5	9	21,5	0,30
Бедренно-подколенный сегмент	24	60	21	50	0,88
Илеокавальный сегмент	7	17,5	3	7,2	0,16
Правые камеры сердца	0	0,0	1	2,4	0,32
Тромбоз не обнаружен	4	10	8	19	0,25

Таблица 7

**Данные эхокардиографии**

Признак	1-я группа (n = 40)		2-я группа (n = 42)		p
	абс.	%	абс.	%	
СД ЛА $\geq 40$ мм рт. ст.	40	100	42	100	NaN
ТР > 2-й степени	17	42,5	25	59,5	0,11
Дилатация ПЖ	29	72,5	33	78,5	0,72
Гипокинез свободной стенки ПЖ	3	7,5	5	11,9	0,43
Дилатация ПП на момент диагностики ТЭЛА	17	42,5	25	59,5	0,11
Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки	1	2,5	4	9,5	0,19
Расширение нижней полой вены	7	17,5	11	26,2	0,33
Наличие тромботических масс в ПЖ	0	0	1	2,4	0,32

Таблица 8

## Распределение пациентов по локализации эмболического поражения

Локализация эмболического поражения	1-я группа (n = 40)		2-я группа (n = 42)		p
	абс.	%	абс.	%	
Легочный ствол	4	10	6	21,5	0,57
Две главные ЛА	9	22,5	13	31,9	0,42
Одна главная ЛА	28	70	25	59,5	0,34
Долевые артерии	40	100	42	100	NaN
Сегментарные артерии	40	100	42	100	NaN

Таблица 9

## Клиническая характеристика групп пациентов в зависимости от риска смерти

Риск смерти	1-я группа n = 40		2-я группа (n = 42)		p
	абс.	%	абс.	%	
Высокий	13	32,5	18	42,9	0,26
Промежуточный высокий	27	67,5	24	57,1	0,30

группе —  $46,5 \pm 6,5$ ; 0,031 (критерий Манна–Уитни), что подтверждало наличие массивной ТЭЛА.

Клиническая характеристика исследуемых когорт в зависимости от риска смерти в стационаре представлена в табл. 9.

## Результаты

В ходе нашего исследования уже в 1-е сутки после проведенной тромболитической терапии у большинства пациентов массивной ТЭЛА наблюдался регресс дыхательной недостаточности, отмечалась стабилизация гемодинамики, выявлено значительное снижение легочной гипертензии, устранение перегрузки ПЖ при контрольной ЭхоКГ.

Результаты проведенной тромболитической терапии отражены в табл. 10. Тромболизис был признан эффективным у 79 пациентов (96,3%) на основании улучшения клинических и инструментальных (ЭхоКГ, МСКТ-АГ) показателей в течение первых 24–36 ч.

**Летальность.** Из 82 пациентов умерло 3 человека (2 человека в 1-й группе и 1 — во 2-й группе). Общая летальность составила 3,5%. Летальность в 1-й группе была 5,0%, во 2-й группе — 2,4%; 0,631, тест Фишера;  $p > 0,05$ . Средний возраст умерших лиц составил  $65,6 \pm 3,2$  года, выживших —  $54,7 \pm 13,0$  года, 0,13, тест Фишера;  $p > 0,05$ .

Смертельные исходы наступили от прогрессирующей сердечно-легочной недостаточности в ранние сро-

ки: 2 случая — в 1-е сутки, 1 случай — на 2-е сутки от начала заболевания и проведенного лечения. Умершие больные поступали в реанимационное отделение с признаками гемодинамического шока различной степени выраженности, у двоих в анамнезе постинфарктный кардиосклероз со сниженной фракцией выброса (ФВ < 40%), у одного — перманентная тахисистолическая форма фибрилляции предсердий.

**Рецидив ТЭЛА.** В течение госпитального периода наблюдения во 2-й группе зарегистрирован 1 рецидив ТЭЛА (2,4%).

**Геморрагический инсульт.** Геморрагические инсульты в обеих группах зарегистрированы не были.

При оценке клинической картины у всех выживших пациентов обеих групп через 24 ч отмечено купирование проявлений тяжелой циркуляторной (шок, гипотензия) и тяжелой дыхательной недостаточности ( $\text{SaO}_2 < 95\%$ , индекс Borg  $\geq 8$ ). В обеих группах отмечена тенденция к уменьшению проявлений циркуляторной и дыхательной недостаточности (табл. 11). Тахикардия сохранялась только у 17 (42,5%) пациентов 1-й группы и у 11 (26,2%) больных 2-й группы; одышка у 19 (47,5%) и 7 (16,6%) соответственно.

Доля лиц, у которых после тромболитической терапии отмечено купирование тахикардии, оказалась большей среди тех, кому вводилась алтеплаза — 73,8% по сравнению с 57,5% больных, у которых применяли

Таблица 10

## Клинические исходы

Вариант исхода	1-я группа (n = 40)	2-я группа (n = 42)	p
Успешная терапия, абс. (%)	38 (95)	41 (97,6)	0,40
Летальность от ТЭЛА, абс. (%)	2 (5,0)	1 (2,4)	0,63
Рецидив ТЭЛА, абс. (%)	0 (0)	1 (2,4)	0,32
Геморрагический инсульт, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	NaN

Таблица 11

**Клинические признаки эффективности тромболитической терапии**

Клинический признак	1-я группа (n = 40)	2-я группа (n = 42)	p
Циркуляторная недостаточность			
Шок, гипотензия при поступлении, абс. (%)	13 (32,5)	19 (45,2)	0,26
Шок, гипотензия после терапии, абс. (%)	2 (5,0)	1 (2,3)	0,76
Тахикардия > 100 в мин при поступлении, абс. (%)	39 (97,5)	40 (95,2)	0,58
Тахикардия > 100 в мин после терапии, абс. (%)	17 (42,5)	11 (26,2)	0,13
Признаки дыхательной недостаточности			
SaO <sub>2</sub> < 95% при поступлении, абс. (%)	29 (72,5)	36 (85,7)	0,10
SaO <sub>2</sub> < 95% после терапии	0	0	NaN
Тахипноэ > 20 в мин при поступлении, абс. (%)	38 (95)	41 (97,6)	0,40
Тахипноэ > 20 в мин после терапии, абс. (%)	19 (47,5)	7 (16,6)	0,003
Индекс Borg > 8 при поступлении, абс. (%)	19 (47,5)	27 (64,2)	0,11
Индекс Borg > 8 после терапии, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	NaN

проурокиназу, однако эти различия оказались статистически незначимы (0,13). В то же время купирование тахипноэ оказалось также больше во 2-й группе — 83,4% против 62,5% в 1-й группе, и эти различия статистически значимы (0,003).

Перед проведением тромболитической терапии более высокие значения легочной гипертензии, выраженность дилатации правых отделов сердца (ПЖ и ПП), высокая степень трикуспидальной регургитации (ТР) были отмечены в группе алтеплазы (различия статистически незначимы, 0,22, 0,09, 0,51, 0,30).

При сравнении признаков перегрузки и дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ более высокие результаты эффективности лечения больных установлены в группе алтеплазы (табл. 12). В ней чаще отмечалось снижение выраженности признаков перегрузки ПЖ (уменьшение размеров ПЖ, снижение систолического давления в легочной артерии (СДЛА), степени ТР).

Через 24 ч после тромболитической терапии уровень СДЛА в 1-й группе составил 32,4 ± 6,4 мм рт. ст., во 2-й группе — 32,0 ± 11,4 мм рт. ст. (0,29). Размеры ПЖ после тромболитической терапии в 1-й группе составили 2,82 ± 0,28 см, во 2-й группе — 2,79 ± 0,43 см (0,71). Дилатация ПП более 65 мл в 1-й группе после терапии сохранялась у 10 (25%), во 2-й группе — у 7 пациентов (16,7%) (0,38).

Выраженная ТР сохранялась у 9 (22,5%) пациентов 1-й группы, у 6 (14,3%) 2-й группы (0,39). Другие показатели ЭХОКГ: ФВ ЛЖ, размеры левых камер сердца, толщина стенок ЛЖ после проведенной тромболитической терапии не изменились.

Исходные результаты МСКТ-АГ у всех пациентов подтверждали массивный характер ТЭЛА. У всех 82 пациентов (100%) через 24 ч после тромболитической терапии по данным МСКТ-АГ было зарегистрировано уменьшение объема тромботических масс (табл. 13). Индекс тяжести ТЭЛА по данным МСКТ-АГ после терапии в 1-й группе составил 13,1 ± 10,3, во 2-й группе — 16,8 ± 13 (0,11), что подтверждало высокую эффективность проведенной терапии в обеих группах.

Среднее уменьшение объема тромботических масс в группе проурокиназы — 62%, в группе алтеплазы — 60% (0,29) (рис. 1). Оценка степени реканализации сосудов легких у большинства пациентов в обеих группах не выявила статистически значимых различий: среди пациентов, у которых отмечалось уменьшение объема тромботических масс более 90% (0,72), от 80 до 90% (0,26), от 65 до 80% (0,10), от 50 до 65% объема тромботических масс (0,49). Среди пациентов, у которых отмечено уменьшение объема тромботических масс менее 50%, имелись статистически значимые различия (0,008).

Таблица 12

**Динамика показателей ЭхоКГ после тромболитической терапии**

Показатель	1-я группа (n = 40)	2-я группа (n = 42)	p
СД ЛА при поступлении, мм рт. ст.	51,5 ± 10,0	53,9 ± 11,8	0,22
СД ЛА после терапии, мм рт. ст.	32,4 ± 6,4	32,0 ± 11,4	0,29
Размер ПЖ при поступлении, см	3,34 ± 0,49	3,15 ± 0,5	0,09
Размер ПЖ после терапии, см	2,82 ± 0,28	2,79 ± 0,43	0,71
Дилатация ПП > 65 мл при поступлении, n (%)	18 (45)	16 (38)	0,51
Дилатация ПП > 65 мл после терапии, n (%)	10 (25)	7 (16,7)	0,38
ТР ≥ 2-й ст., при поступлении, n (%)	17 (42,5)	13 (31)	0,30
ТР ≥ 2-й ст., после терапии, n (%)	9 (22,5)	6 (14,3)	0,39

Таблица 13

**Динамика результатов МСКТ-АГ после тромболитической терапии**

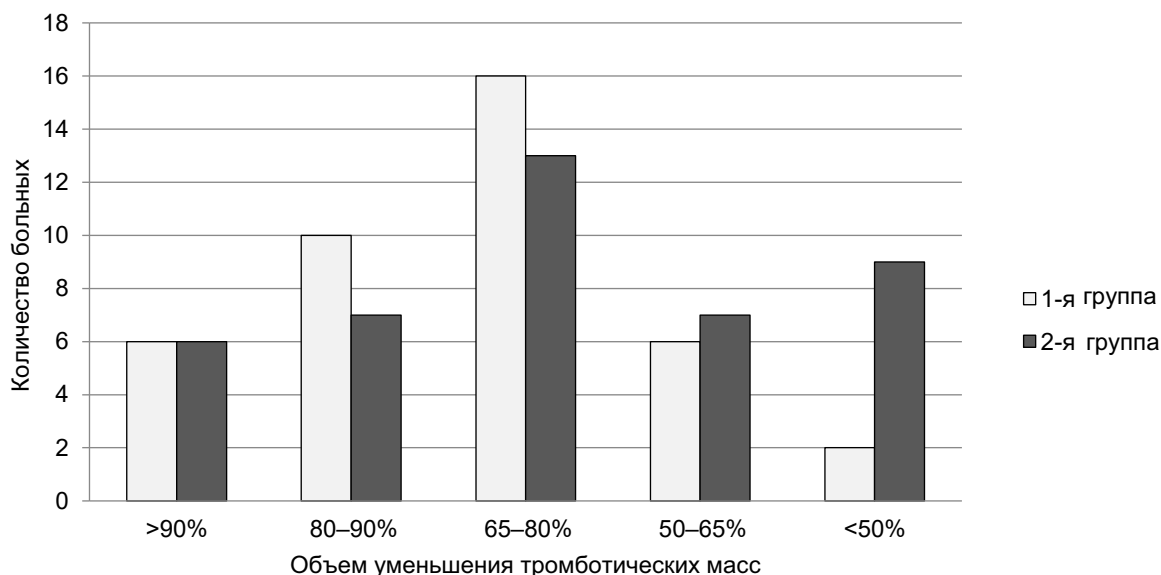
Объем поражения легочного русла	1-я группа (n = 40)	2-я группа (n = 42)	p
До терапии	50,4 ± 9,2	46,5 ± 6,5	0,76
После терапии	13,1 ± 10,3	16,8 ± 13,0	0,89

У больных, которым проводилась ТЛТ проурокиназой рекомбинантной, вне зависимости от давности массивной ТЭЛА происходило одинаковое уменьшение объема тромботических масс (среди них у 38 больных (90%) более чем на 50% уменьшение при расчете по КТ-индексу) (рис. 2).

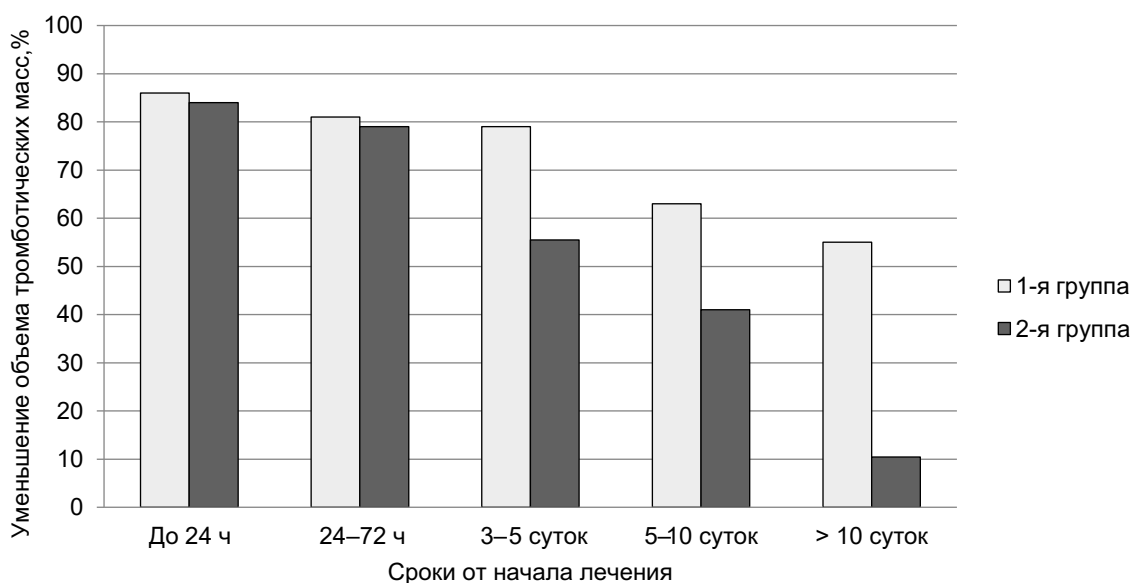
Не установлены преимущества одного тромболитика перед другим при начале лечения в первые 1–5 дней от развития симптомов заболевания: уменьшение объема

тромботических масс произошло в среднем на 81,25% в 1-й группе и на 75% — во 2-й группе при расчете по КТ-индексу (различия статистически не значимы, 0,09).

Однако если лечение осуществлялось в период 5–14 сут начала заболевания, то лучшие результаты были достигнуты на фоне введения проурокиназы: объем тромботических масс уменьшился в среднем на 64% в 1-й группе, тогда как во 2-й группе — на 25% при расчете по КТ-индексу (0,0001).



**Рис. 1. Уменьшение объема тромботических масс после ТЛТ**



**Рис. 2. Эффективность различных вариантов терапии в зависимости от времени начала лечения от первых симптомов заболевания**

У 3 пациентов второй группы (7,1%) с массивной ТЭЛА давностью более 10 сут отмечалась незначительная положительная динамика: уменьшение объема тромботических масс не превышало 5 баллов.

Наше исследование показало, что у большинства больных, которым проведена ТЛТ, отмечается значительное уменьшение объема тромботических масс, реканализация главных и сегментарных артерий, что непосредственно и приводит к уменьшению СДЛА, купированию одышки и тахикардии.

## Обсуждение

Длительное время преимущества ТЛТ с точки зрения снижения смертности оставались неясными. Это было связано с небольшим количеством и достаточной разнородностью исследований. Но в последние годы получены данные о необходимости ТЛТ у некоторых больных с промежуточным риском смерти [5, 17, 18].

В нашем исследовании показано, что отечественный рекомбинантный активатор плазминогена урокиназного типа проурокиназа и импортный препарат алтеплаза показали высокую тромболитическую активность при лечении больных с массивной ТЭЛА. Эффективность обоих препаратов по предложенным нами клиническим и инструментальным критериям практически одинакова.

Преимуществом алтеплазы является быстрое и полное восстановление проходимости легочного артериального русла со стабилизацией гемодинамики у больных с массивной ТЭЛА высокого риска смерти в случаях с давностью ТЭЛА не более 5 сут. При давности ТЭЛА более 5 сут эффективность проведения фармакологического тромболитического алтеплазой снижается; при этом увеличивается количество геморрагических событий. Принимая во внимание, что большинство пациентов с массивной ТЭЛА поступают в стационар в срок, превышающий 5 сут, мы предполагаем, что проведение ТЛТ у этой категории больных будет малоэффективным. Предпочтение необходимо отдавать рекомбинантной проурокиназе в связи с тем, что на разных сроках заболевания данный препарат оказался одинаково эффективным.

Дифференцированный подход к назначению различных тромболитиков позволяет существенно повысить эффективность проводимой терапии и снизить риск кровотечений. По данным О.В. Никитиной (2018), при таком подходе риск геморрагических осложнений не чаще, чем при назначении антикоагулянтной терапии: частота всех геморрагических осложнений составила 7,7 и 10,3% соответственно, интракраниальных — 0,9 и 0,71% [19].

Таким образом, несмотря на достижения современной кардиологии, идеального тромболитического препарата, обладающего высокой эффективностью реперфузии, низкой вероятностью реокклюзии, низким риском развития осложнений и неблагоприятных гемодинамических эффектов, благоприятным влиянием на летальность и низкой ценой, в настоящее время нет. Получено достаточно данных, показывающих эффективность алтеплазы и других фибринспецифичных препаратов перед стрептокиназой. Рекомбинантная проурокиназа не уступает

по своей эффективности другим фибринспецифическим тромболитикам (алтеплазе).

Проведение тромболитической терапии всегда связано с определенными рисками развития не столько аллергических реакций, сколько, в первую очередь, массивных кровотечений, которые в некоторых случаях могут привести к летальному исходу. В связи с этим алгоритм принятия решения по выбору реперфузии при ТЭЛА должен включать мультидисциплинарный подход, что эффективно реализуется в многопрофильном стационаре, имеющем круглосуточную кардиологическую службу, сердечно-сосудистую хирургию и анестезиологию-реанимацию.

В условиях оптимизации затрат на дорогостоящее лечение пациентов с тромбоэмболией легочной артерии, тренда на импортозамещающие технологии интерес к российскому фибринселективному препарату будет и должен расти. Полученные результаты исследования могут помочь в разработке мер по совершенствованию диагностики, лечебной тактики пациентам с тромбоэмболией легочной артерии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Венозный тромбоэмболизм и тромбоэмболия легочной артерии. 2-е изд. М., МИА, 2013:512. [Bokarev I.N., Popova L.V. Venous thromboembolism and pulmonary embolism. 2013:512. (in Russian)]. ISBN: 978-5-9986-0129-3
2. Huisman M.V., Barco S., Cannegieter S.C. et al. Pulmonary embolism. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018;4. [Electronic resource] URL: <https://www.nature.com/articles/nrdp201828>.
3. Martinez C., Cohen A.T., Bamber L., Rietbrock S. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb. Haemost.* 2014;112(2):255–263.
4. Turetz M., Sideris A.T., Friedman O.A. et al. Epidemiology, pathophysiology, and natural history of pulmonary embolism. *Semin. Intervent. Radiol.* 2018;35(2):92–98.
5. Virk H.U.H., Chatterjee S., Sardar P. et al. Systemic thrombolysis for pulmonary embolism: evidence, patient selection, and protocols for management. *Interv. Cardiol. Clin.* 2018;7(1):71–80. DOI: 10.1016/j.iccl.2017.08.001
6. Halaby R., Giri J. Keep it simple? Half-dose systemic thrombolysis or catheter-directed thrombolysis for pulmonary embolism. *Vasc. Med.* 2019;5:1358863X18824653. DOI: 10.1177/1358863X18824653
7. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. *Флебология.* 2015;9(4/2):4–46. [Bokeria L.A., Zatechvatin I.I., Kirienko A.I. et al. Diagnostics and treatment of chronic venous disease: russian phlebological association clinical practice guidelines. *Russian Phlebology journal.* 2015;9(4/2):4–46. (in Russian)]
8. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. 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.* [Electronic resource] URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
9. D'Armini A.M. Diagnostic advances and opportunities in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: review. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24:253–262.
10. Hao Q., Dong B.R., Yue J. et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;9. [Electronic resource] URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/DOI/10.1002/14651858.CD004437.pub4/full>.

11. Konstantinides S.V., Barco S. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: who is a candidate? *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2017;38(1):56–65. DOI: 10.1055/s-0036-1597560
12. Miranda C.H. Use of thrombolytic agents in the treatment of acute pulmonary thromboembolism: things are not as simple as you might think. *J. Bras. Pneumol.* 2019;45(1):e20180297. DOI: 10.1590/1806-3713/e20180297
13. Кузнеценко А.А., Тюрин В.П., Китаев В.М., Линчак Р.М. Значение КТ-ангиографии в диагностике и оценке эффективности лечения тромбоэмболии легочной артерии. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2008;1. [Kuznetsechenko A.A., Tyurin V.P., Kitaev V.M., Linchak P.M. The significance of CT angiography in the diagnosis and evaluation of the effectiveness of treatment of pulmonary embolism. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov.* 2008;1. (in Russian)]. [Electronic resource] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-kt-angiografii-v-diagnostike-i-otsenke-effektivnosti-lecheniya-tromboembolii-legochnoy-arterii> (дата обращения: 17.05.2021).
14. Караськов А.М., Карпенко А.А., Чернявский А.М. и др. Тромболитическая терапия тромбоэмболии легочных артерий рекомбинантным активатором плазминогена урокиназного типа Пулолазой. *Медицинская технология.* ФС № 2011/104, Новосибирск. 2010: 1–16. [Karaskov A.M., Karpenko A.A., Chernyavsky A.M. et al. Thrombolytic therapy of pulmonary artery thromboembolism with recombinant urokinase-type plasminogen activator Purolase. *Medical technology.* FS № 2011/104, Novosibirsk. 2010:1–16. (in Russian)]
15. Sista A.K., Kuo W.T., Schiebler M. et al. Stratification, imaging, and management of acute massive and submassive pulmonary embolism. *Radiology.* 2017;284(1):5–24.
16. Murphy E., Lababidi A., Reddy R. et al. The role of thrombolytic therapy for patients with a submassive pulmonary embolism. *Cureus.* 2018;10(6):e2814. DOI:10.7759/cureus.2814
17. Konstantinides S.V., Barco S. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: who is a candidate? *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2017;38(1):56–65. DOI: 10.1055/s-0036-1597560
18. Jiménez D., de Miguel-Diez J., Guijarro R., et al; RIETE Investigators. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(2):162–170. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.060
19. Никитина О.В., Михайлов И.П., Кудряшова Н.Е. и др. Тромболитическая и антикоагулянтная терапия при тромбоэмболии легочной артерии: влияние на легочную перфузию (часть 2). *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь.* 2018;7(2):134–143. [Nikitina O.V., Mikhailov I.P., Kudryashova N.Y., Migunova E.V., Alekseyechkina O.A., Kungurtsev E.V., Udalova N.M., Khusainov S.Z., Kostyuchenko I.B. Thrombolytic and anticoagulant therapy for pulmonary embolism: an effect on pulmonary perfusion (part 2). *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care.* 2018;7(2):134–143. (in Russian)]. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-2-134-143

Поступила 20.21.2021