

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТОЯННОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИЕЙ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Блинова В.В.¹, Богданова Т.М.¹, Семенова В.А.¹, Вологина А.П.¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: blinowa.viky@yandex.ru

Цель работы - представить обзор современной отечественной и зарубежной литературы по теме: трудности диагностики тромбоза легочной артерии как осложнения постоянной электрокардиостимуляции. Изучены отечественные и зарубежные литературные источники за последние 10 лет по осложнениям электрокардиостимуляции, особое внимание уделено тромбозу легочной артерии. Постоянная электрокардиостимуляция может сопровождаться ранними и поздними осложнениями, в 5,7-12,4% и в 7,5-19,7% случаев соответственно. У 15-50% пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами встречается тромбоз легочной артерии, которая характеризуется стертой и полиморфизмом клинической картины вследствие эмболизации мелких ветвей легочной артерии. В настоящее время диагностика тромбоза легочной артерии проводится с помощью шкал клинической вероятности Wells и Geneva, а также современных лабораторных и инструментальных методов исследований. Рассмотрена тактика ведения пациентов в зависимости от риска летальности на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов 2014 года. Тромбоз легочной артерии у пациентов с постоянной электрокардиостимуляцией - достаточно распространенное осложнение, часто имеет латентное, а также рецидивирующее течение, что затрудняет ее верификацию, в связи с чем необходимо использовать современные диагностические алгоритмы ранней диагностики и эффективного лечения.

Ключевые слова: электрокардиостимуляция, тромбоз легочной артерии, шкалы клинической вероятности Wells и Geneva, пероральные антикоагулянты.

PULMONARY EMBOLISM IN PATIENTS WITH PERMANENT ELECTROCARDIOSTIMULATION: DIAGNOSTIC DIFFICULTIES

Blinova V.V.¹, Bogdanova T.M.¹, Semenova V.A.¹, Vologina A.P.¹

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky Ministry of Health of Russia, Saratov, e-mail: blinowa.viky@yandex.ru

The purpose of the work: to present a review of modern domestic and foreign literature on the topic: difficulties in diagnosing pulmonary embolism as a complication of constant electrocardiostimulation. Domestic and foreign literature sources for the last 10 years on complications of electrocardiostimulation have been studied, special attention is paid to pulmonary embolism. Permanent electrocardiostimulation may be accompanied by early and late complications, in 5.7-12.4% and 7.5-19.7% of cases, respectively. In 15-50% of patients with implanted pacemakers, pulmonary embolism occurs, which is characterized by Erasure and polymorphism of the clinical picture due to embolization of small branches of the pulmonary artery. Currently, diagnosis of pulmonary embolism is performed using the Wells and Geneva clinical probability scales, as well as modern laboratory and instrumental research methods. We consider the tactics of managing patients depending on the risk of mortality based on the recommendations of the European society of Cardiology in 2014. Pulmonary embolism in patients with permanent electrocardiostimulation is a fairly common complication, often has a latent and recurrent course, which makes it difficult to verify it, and therefore it is necessary to use modern diagnostic algorithms for early diagnosis and effective treatment.

Keywords: electrocardiostimulation, pulmonary embolism, Wells and Geneva clinical probability scales, oral anticoagulants.

На территории Российской Федерации сердечно-сосудистая патология занимает первое место среди всех заболеваний по распространенности, при этом каждый третий кардиологический пациент страдает аритмией [1-3]. Прогнозируется увеличение в популяции распространенности нарушений ритма, в том числе брадисистолической формы, в связи со старением населения [4]. Для лечения аритмии брадисистолической формы, не

поддающейся медикаментозной коррекции, проводится имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) [5; 6]. Ежегодная смертность у больных с приобретенной полной атриовентрикулярной блокадой (AV-блокадой) до внедрения в клиническую практику методов электрической стимуляции сердца превышала 50% [7]. С каждым годом отмечается возрастание на 8-10% случаев имплантации ЭКС [8], в связи с чем миллионы людей в настоящее время живы, однако расширенное применение эндоваскулярных технологий в отдельных случаях приводит к развитию их побочных эффектов.

Цель исследования: на основании данных литературы рассмотреть с чем связаны сложности в диагностике тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с постоянной электрокардиостимуляцией.

Материал и методы исследования

Изучены отечественные и зарубежные литературные источники за последние 10 лет по осложнениям электрокардиостимуляции, особое внимание уделено тромбоэмболии легочной артерии. Исследование проводилось с помощью поисково-информационных (eLibrary, PubMed, Medline, Scopus) и библиотечных баз данных.

Результаты исследования и их обсуждение

Эпидемиология осложнений постоянной электрокардиостимуляции

Первая имплантация постоянного ЭКС, изобретенного Руне Элмквист, была выполнена в Швеции 8 октября 1958 года пациенту с полной AV-блокадой. Электростимуляция сердца получила широкое применение в клинической практике с 1966 года, после того как С.С. Григоров впервые провел имплантацию эндокардиального электрода через плечеголовную вену [9]. Для устранения различных нарушений ритма и проводимости в настоящее время разработано большое количество ЭКС. В международной практике используется 5-буквенный номенклатурный код ЭКС, известный как общий код NBG-NASPE/BPEG. Необходимость в имплантации определенного вида ЭКС решают специалисты центров хирургии аритмий и электрокардиостимуляции [10].

Постоянная электрокардиостимуляция в некоторых случаях может сопровождаться осложнениями. С одной стороны – это осложнения, возникшие в результате оперативного вмешательства, а с другой – это осложнения, связанные с ЭКС, электродами и их контактами (дислокация электрода, преждевременное истощение питания ЭКС, перелом электрода или нарушение изоляции, ЭКС-индуцируемая тахикардия, синдром электрокардиостимулятора и другие), не стоит забывать также о тромбоэмболических осложнениях, которые занимают особую нишу. Все осложнения в зависимости от сроков возникновения делят на ранние и поздние. Ранние осложнения имплантации ЭКС, возникающие через 6–8 недель после имплантации, встречаются в 5,7-12,4% случаев. Поздние осложнения, возникающие в

течение первых трех лет, регистрируются в 7,5-18,3% случаев, в течение пяти лет – 19,7% [6].

Следовательно, у пациентов после имплантации ЭКС через любой промежуток времени могут возникнуть разнообразные жалобы, которые могут носить как неспецифический характер, так и указывать на развитие осложнений электрокардиостимуляции.

У 15-50% пациентов с имплантированными ЭКС встречается тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), которая часто протекает латентно, поскольку эмболизации подвергаются мелкие ветви легочной артерии [11].

У пациентов с ЭКС риск возникновения ТЭЛА обусловлен не только факторами, которые в целом повышают вероятность формирования тромбов в сосудах (тяжелые травмы, перелом нижних конечностей, протезирование тазобедренных и коленных суставов, инфаркт миокарда или госпитализация по поводу хронической сердечной недостаточности, фибрилляции-трепетания предсердий за последние 3 месяца, прием оральных контрацептивов, беременность, послеродовый и ранний послеоперационный период, пожилой и старческий возраст, гиподинамия, постельный режим более 3 суток, иммобилизация, заболевания вен нижних конечностей и другие), но и факторами, повышающими вероятность появления тромбов в местах расположения электродов ЭКС (2 или 3 электрода электрокардиостимулятора, силиконовое покрытие электродов, использование ЭКС в режиме VVI, наличие тромбов на поверхности электродов и другие) [12-14].

Диагностика тромбоэмболии легочной артерии как осложнения постоянной электрокардиостимуляции

В основе патофизиологических изменений при ТЭЛА лежат нарушения легочной гемодинамики, газообмена и биомеханики. Наиболее частыми жалобами при ТЭЛА являются одышка, боли в грудной клетке по типу плевральных, кашель, кровохарканье, лихорадка, синкопальные состояния, общая слабость и другие. При физикальном обследовании у данной категории пациентов можно выявить центральный цианоз, гипертермию, признаки тромбоза глубоких вен, тахипноэ, неспецифическую аускультативную картину над легкими, тахикардию, гипотонию. Таким образом, при ТЭЛА можно выделить ряд синдромов, таких как сердечно-сосудистый, легочно-плевральный, лихорадочный, абдоминальный, иммунологический. Степень клинических проявлений ТЭЛА зависит от масштабов обструкции легочной артерии.

Тромбоэмболия легочной артерии при постоянной электрокардиостимуляции носит, как правило, немассивный характер [11], часто рецидивирующее течение и характеризуется

достаточно высокой летальностью (от 1 до 10%, причем при гемодинамической нестабильности пациента она достигает 30% и выше) [15; 16].

Сложности диагностики ТЭЛА у пациентов с ЭКС обусловлены стертой и полиморфизмом клинических проявлений, что связано с немассивным характером ТЭЛА. Достаточно часто ТЭЛА может имитировать клиническую картину других заболеваний (пневмонии, плевриты, плохо поддающиеся антибактериальной терапии; прогрессирование ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности, резистентные к терапии; немотивированные обмороки; лихорадка неясного генеза; появление и прогрессирование симптомов подострого или хронического легочного сердца при отсутствии указаний в анамнезе на хронические заболевания органов дыхания) [17; 18].

В ряде случаев у пациентов с ЭКС при появлении жалоб на одышку, кашель, сердцебиение, пресинкопальные и синкопальные состояния, общую слабость сложно проводить дифференциальный диагноз между синдромом кардиостимулятора и ТЭЛА. В практической работе, даже при достоверной верификации диагноза, объясняющего респираторные или кардиальные симптомы у пациентов с имплантированными ЭКС, всегда нужно учитывать возможность существующей наряду с основным диагнозом еще и ТЭЛА [19; 20].

В настоящее время в основе диагностики ТЭЛА лежат валидизированные алгоритмы, что позволяет оптимизировать тактику ведения пациентов данной категории [21]. Алгоритмы нацелены на расчет вероятности наличия ТЭЛА и определение стратификации риска смерти на основе оценки клинического состояния пациента.

Клиническая оценка вероятности ТЭЛА проводится в соответствии со шкалами Wells и Geneva [22]. Чаще используют шкалу Wells, которая включает 7 показателей (клинические признаки тромбоза глубоких вен или указание на него или ТЭЛА в анамнезе, хирургия или иммобилизация в последние 4 недели, тахикардия 100 и более ударов в минуту, кровохарканье, злокачественная опухоль в активной стадии, альтернативный диагноз менее вероятен). Клиническую вероятность ТЭЛА можно оценить как низкую при значении суммарного показателя по шкале Wells от 0-1 балла, промежуточную – от 2-6 баллов, высокую – при значении более 7 баллов [23-25]. Шкала Geneva состоит из 8 показателей (тромбоз глубоких вен или ТЭЛА в анамнезе, частота сердечных сокращений более 75 в 1 минуту, хирургия или перелом в течение последнего месяца, кровохарканье, злокачественная опухоль в активной стадии, односторонняя боль в конечности, боль в ноге при пальпации или односторонний отек, возраст старше 65 лет). По шкале Geneva вероятность ТЭЛА при суммарном балле 3 и менее рассматривают как низкую, от 4 до 10 баллов – промежуточную, более 11 баллов – высокую [26].

Риск смерти пациента с ТЭЛА считается высоким, если имеются признаки кардиогенного шока или стойкой артериальной гипотонии, если такое снижение АД не обусловлено нарушением ритма, гиповолемией или сепсисом. У пациентов с ТЭЛА без шока и гипотензии для оценки риска смерти в течение 30 дней применяют специальную шкалу PESI (Pulmonary embolism severity index) или по ее упрощенную версию – sPESI (Simplified Pulmonary embolism severity index). Помимо уровня артериального давления <100 мм рт. ст., шкала PESI включает еще такие показатели, как возраст, мужской пол, рак, хроническая сердечная недостаточность, хронические заболевания легких, тахикардия 110 ударов в минуту и выше, температура тела <36 °С, нарушение сознания, насыщенность оксигемоглобином крови <90%. Стратификация риска смерти по данной шкале проводится на основании суммарного балла: 65 баллов и менее расценивается как очень низкий риск, 66-85 баллов – низкий риск, 86-105 баллов – средний риск, 106-125 баллов – высокий риск, выше 125 баллов – очень высокий риск смерти [27; 28].

При высокой вероятности ТЭЛА для подтверждения диагноза необходимо применить метод визуализации сосудов легких. «Золотым стандартом» обследования в таких случаях считают выполнение компьютерной томографической ангиографии органов грудной клетки (КТ-ангиография), при ее недоступности - возможна эхокардиография. Альтернативой КТ-ангиографии может выступать вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия. Диагностическая точность вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии, при поражении крупных ветвей легочной артерии, сопоставима с таковыми при использовании КТ-ангиографии, однако при подозрении на ТЭЛА мелких ветвей диагностическая ценность сцинтиграфического исследования значительно выше [11; 29; 30]. Магнитно-резонансная томография не рекомендуется для исключения ТЭЛА ввиду низкой чувствительности и высокой доли сомнительных сканов [21]. При низкой вероятности ТЭЛА целесообразно определение концентрации D-димера в крови. Отрицательный тест на D-димер позволяет исключить ТЭЛА. При положительном тесте - необходимо продолжить обследование (КТ-ангиография, при невозможности ее проведения - эхокардиография), так как повышение уровня D-димера может быть обусловлено многими причинами (артериальные и венозные тромбозы, онкопроцесс, обширные гематомы, сепсис, тяжелые заболевания печени и почек, аутоиммунные заболевания, хирургическое вмешательство, лечение тромболитиками, беременность, возраст старше 80 лет). Пациентам с ЭКС при подозрении на ТЭЛА даже при выполнении КТ-ангиографии показана ЭХОКГ не только для выявления эхокардиографических признаков ТЭЛА, но и для проведения дифференциального диагноза с другими заболеваниями, а также для визуализации зонда-электрода, камер сердца и исключения ТЭЛА как осложнения постоянной электрокардиостимуляции. Особую

настороженность при проведении ЭХОКГ следует проявлять у пациентов с 2 или 3 электродами ЭКС, силиконовым покрытием электродов, при работе ЭКС в режиме VVI, так как именно эти составляющие являются дополнительными факторами риска ТЭЛА.

Таким образом, представленные алгоритмы позволяют избежать выполнения лишних инструментальных и лабораторных исследований.

Лечение тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с постоянной электрокардиостимуляцией

Лечение диагностированной ТЭЛА как осложнения кардиостимуляции проводят в зависимости от риска смерти в стационаре (высокий, невысокий), а при невысоком риске учитывается индекс тяжести по оригинальной шкале (PESI) [26; 31].

Тромбоэмболия легочной артерии, сопровождающаяся падением гемодинамики, требует проведения системного тромболизиса. При невозможности или неэффективности тромболизиса у таких больных уместны попытки разрушения/извлечения тромбоэмболов с помощью внутрисосудистого вмешательства или операции на открытом сердце [32-34]. В остальных случаях основу лечения составляет использование антикоагулянтов (краткосрочное использование парентерального антикоагулянта в виде нефракционированного, низкомолекулярного гепарина или непрямого ингибитора Ха-фактора фондапаринукса, одновременно начиная подбор дозы антагониста витамина К (АВК), чаще варфарина для дальнейшего применения). Доза варфарина корректируется под постоянным контролем уровня международного нормализованного соотношения. Минимальная продолжительность антитромботического лечения (варфарином) при ТЭЛА 3 месяца. Исключение составляет лечение ТЭЛА у больных с активными злокачественными новообразованиями, в котором предпочтение отдается длительному (многочесячному) применению подкожных инъекций дальтепарина.

Альтернативой стандартному режиму антикоагуляции при ТЭЛА стало использование четырех новых пероральных антикоагулянтов. Три из них (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан¹) без посредника-антитромбина III избирательно блокируют Ха-фактор системы свертывания крови. Представитель другого класса, дабигатран, связывает тромбин (фактор II), действуя на одном из финальных этапов процесса коагуляции.

Эдоксабан¹ и дабигатран используются вместо АВК (после окончания периода достаточно продолжительной антикоагуляции лечебной дозой нефракционированного, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса). Эдоксабан не зарегистрирован для применения на территории РФ. Ривароксабан и апиксабан способны заменить и парентеральный антикоагулянт и АВК фактически с момента подтверждения диагноза ТЭЛА. Режим дозирования ривароксабана: 15 мг 2 раза в день в течение 3 недель с

переходом на прием 20 мг 1 раз в день [35; 36], апиксабана - 10 мг 2 раза в день в течение недели с переходом на прием 5 мг 2 раза в день на длительное время [37].

Лечение антикоагулянтами ТЭЛА с очевидным предрасполагающим фактором (обездвиженность, вызванная травмой, оперативным вмешательством или тяжелым заболеванием; беременность или прием пероральных контрацептивов) проводится в течение 3-6 месяцев. При ТЭЛА рецидивирующего течения следует рассматривать более продолжительное (многолетнее и даже пожизненное) лечение антикоагулянтами [38-40].

Заключение

Постоянная электрокардиостимуляция, безусловно, спасает миллионы жизней пациентов с фатальными брадисистолическими аритмиями, но в некоторых случаях возникают ее осложнения. Тромбоэмболия легочной артерии у пациентов с постоянным ЭКС встречается в 15-50% случаев и часто имеет бессимптомное течение, в связи с чем затруднена своевременная ее диагностика. Поскольку постоянная электрокардиостимуляция является одним из факторов риска ТЭЛА, то при ведении данной категории пациентов всегда должна быть настороженность возникновения тромбоэмболических осложнений. В настоящее время существует возможность использования современных диагностических алгоритмов и шкал, что позволяет быстро поставить диагноз и выбрать наиболее эффективную терапию в каждом конкретном случае. В связи с тем, что ТЭЛА у пациентов с ЭКС, как правило, характеризуется рецидивирующим течением, то показано пожизненное лечение антитромботическими препаратами.

Список литературы

1. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., Концевая А.В., Деев А.Д., Капустина А.В., Худяков М.Б., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах РФ, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // Российский кардиологический журнал. 2012. №5. С.6-11.
2. Затонская Е.В., Матюшин Г.В., Гоголашвили Н.Г., Новгородцева Н.Я. Эпидемиология аритмий (обзор данных литературы) // Сибирское медицинское обозрение. 2016. №3. С. 5-16.
3. Затонская Е.В., Матюшин Г.В., Гоголашвили Н.Г. Распространенность и клиническое значение нарушений ритма сердца // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. №13(3). С. 403-408.

4. Jensen P.N., Gronroos N.N., Chen L.Y., Folsom A.R., de Filippi C., Heckbert S.R. Incidence of and risk factors for sick sinus syndrome in the general population. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. vol. 64. P. 5315-5338.
5. Клинические рекомендации: «Брадиаритмии» 2017. ФГБУ ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ Центр хирургической интервенционной аритмологии. [Электронный ресурс]. URL: rascvs.ru (дата обращения: 06.01.2020).
6. Рекомендации по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии. ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. 2014. № 4 (108). С.5-63.
7. Lamas G.A., Lee K., Sweeney M. The Mode Selection Trial (MOST) in sinus node dysfunction: design, rationale, and baseline characteristics of the first 1000 patients. *Am. Heart J.* 2000. vol. 140. P. 541-551.
8. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2011. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2012. 196 с.
9. Абдульянов И.В., Вагизов И.И. Современные подходы к постоянной электрокардиостимуляции // Практическая медицина. 2013. № 3(71). С.49-55.
10. Симоненко В.Б., Стеклов В.И. Электрическая стимуляция сердца: история, современное состояние и перспектива развития // Клиническая медицина. 2012. Т. 90. №12. С. 4-10.
11. Кривоногов Н.Г., Васильченко Е.Е., Антонченко И.В. Перфузионная сцинтиграфия легких в диагностике тромбоэмболии дистальных ветвей легочной артерии у больных с имплантированными электрокардиостимуляторами // Сибирский медицинский журнал. 2010. Т. 25. № 4-1. С. 76-79.
12. Rozmus G., Daubert J.P., Huang D.T. Venous thrombosis and stenosis after implantation of pacemakers and defibrillators. *J. Interv. Card. Electrophysion.* 2005. vol. 13 (1). P. 9-19.
13. Сердюков Д.А., Егоров Д.Ф., Юдина О.В. Тромбоэмболические осложнения постоянной электрокардиостимуляции // Вестник аритмологии. 2008. №54. С. 48-54.
14. Посохов И.Н., Тюкалова Л.И., Видищева О.Н., Джураева Е.Р., Попов С.В. Вероятность тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами по ретроспективной клинической оценке // Сибирский научный медицинский журнал. 2005. Т. 25. №3. С. 14-17.
15. Кириенко А.И., Чернявский А.М., Андрияшкин В.В. Тромбоэмболия легочной артерии. М.: Медицинское информационное агентство, 2015. 280 с.

16. Медведев А.П., Немирова С.В., Хубулава Г.Г., Демарин О.И., Дерябин Р.А., Журко С.А., Пичугин В.В. Тактика лечения тромбоэмболии легочной артерии // Современные технологии в медицине. 2016. Т.8. №4. С. 280-285.
17. Тюкалова Л.И., Посохов И.Н., Васильченко Е.Е. О необходимости дифференциальной диагностики тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами // Вестник аритмологии. 2004. Т. 35. С. 345-351.
18. Байбулатова Л.Ф., Сафаргалиева Л.Х., Амиров Н.Б. Клинический случай тромбоэмболии легочной артерии // Вестник современной клинической медицины. 2014. Т. 7(1). С. 113-115.
19. Тюкалова Л.И., Пермьякова О.В., Попов С.В. «Маски» немассивной тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с имплантированным электрокардиостимулятором // Сибирский медицинский журнал. 2013. Т. 28. №4. С. 76-79.
20. Пермьякова О.В., Тюкалова Л.И., Попов С.В. Анализ клинического случая немассивной рецидивирующей тромбоэмболии легочной артерии и инфекционного эндокардита у пациентки с имплантированным электрокардиостимулятором // Сибирский медицинский журнал. 2012. Т. 27. №2. С. 92-95.
21. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы легочной артерии 2014 // Российский кардиологический журнал. 2015. №8 (124). С.67-110.
22. Куракина Е.А., Дупляков Д.В., Хохлунов С.М., Павлова Т.В. Ценность шкал Geneva и Wells в прогнозировании клинической вероятности тромбоэмболии легочной артерии // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2011. Т. 4. №4. С. 85-88.
23. Shen J.H., Chen H.L., Chen J.R. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. J. Thromb. Thrombolys. 2016. vol. 41 (3). P. 482-492.
24. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M., Ginsberg J.S., Kearon C., Gent M., Turpie A.C., Bormanis J., Weits J., Chamberlaine M., Bowie D., Hirsh S. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb. Haemost. 2000. vol. 83. P. 416-420.
25. Ceriani E., Combes C., Le Gal G., Nendaz M., Perneger T., Bounameaux H., Perrier A., Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. J. Thromb. Haemost. 2010. vol. 8 (5). P. 957-970.
26. Penaloza A., Melot C., Motte S. Comparison of the Wells score with the simplified revised Geneva score for assessing pretest probability of pulmonary embolism. Thromb. Res. 2015. vol. 127. P. 81-84.

27. Jimenez D., Aujesky D., Moores L. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2010. vol. 170 (15). P. 1383-1389.
28. Stamm J.A., Long J.L., Kirchner H.L. Risk stratification in acute pulmonary embolism: frequency and impact on treatment decisions and outcome. *South. Med. J.* 2014. vol. 107. P. 72-78.
29. Завадовский К.В., Панькова А.Н., Лишманов Ю.Б. Показатели перфузионной пульмоноскнтиграфии и радионуклидной томовентрикулографии при немассивной тромбоэмболии легочной артерии // *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2010. Т. 16. №2. С. 31-35.
30. Кривоногов Н.Г., Завадовский К.В., Лишманов Ю.Б. Возможности использования скнтиграфических методов в дифференциальной диагностике острой тромбоэмболии легочной артерии и хронической постэмболической легочной гипертензии // *Медицинская визуализация.* 2016. №2. С. 22-28.
31. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart. J.* 2014. vol. 35. P. 3033-3069.
32. Медведев А.П., Немирова С.В., Пичугин В.В., Широкова О.Р., Соболев Ю.А., Пенкнович А.А., Козина М.Б., Демарин О.И. Открытая эмболэктомия в лечении массивной тромбоэмболии легочных артерий // *Медицинский альманах.* 2013. №4(28). С. 57-60.
33. Медведев А.П., Дерябин Р.А., Немирова С.В., Демарин О.И., Пичугин В.В., Исламов Р.А., Калинина Л.М., Павлунин Д.О. Показания и результаты эмболэктомии из легочных артерий у лиц пожилого и старческого возраста // *Анналы хирургии.* 2013. [Электронный ресурс]. URL: https://rusannsurg.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=677&ID=18096 (дата обращения 06.01.2020).
34. Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Коков А.Н., Безденежных А.В., Кондрикова Н.В., Сергеева Т.Ю., Сизова И.Н., Барбараш Л.С. Трехлетние результаты медикаментозного и хирургического реперфузионного лечения пациентов, перенесших тромбоэмболию легочной артерии: исходы, клинический статус, состояние легочной перфузии // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017. №3. С. 71-83.
35. Buller H.R, Prins M.H, Lensin A.W. Oral rivar-oxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2012. vol. 366. P. 1287-1297.
36. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2010. vol. 363. P. 2499-2510.
37. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M., Masiukiewicz U., Pak R., Thompson J., Raskob G.E., Weits J.I. Oral apixa-ban for the treatment of acute venous throm-boembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013. vol. 369. P. 799-808.

38. Аверков О.В., Вечорко В.И. Современные подходы к антикоагуляционной терапии тромбоэмболии легочной артерии: фокус на равароксабан // Медицинский совет. 2017. №12. С.128-133.
39. Гиляревский С.Р. Усовершенствованная тактика ведения больных с венозными тромбоэмболиями: роль применения равароксабана на разных этапах терапии // Кардиология. 2016. Т. 56. №3. С.81-86.
40. Шаталова О.В., Горбатенко В.С., Маслаков А.С., Грасименко А.С. Фармакоэкономический анализ применения новых пероральных антикоагулянтов при венозных тромбоэмболических осложнениях // Вестник Волгоградского медицинского университета. 2017. №4(60). С. 32-36.