

Эпидемиология тромбоэмболии легочной артерии в современном мире: анализ заболеваемости, смертности и проблем их изучения

Никулина Н. Н., Тереховская Ю. В.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является третьим по распространенности сердечно-сосудистым заболеванием (расчетная заболеваемость в Европе и США составляет не менее 250-300 тыс. в год), а также одной из основных причин смертности. При этом, за последние два десятилетия регистрируется неуклонный рост заболеваемости ТЭЛА при относительно стабильной распространенности тромбоза глубоких вен.

Получение объективной эпидемиологической и статистической информации по ТЭЛА затруднено, что связано с трудностями диагностики (неспецифичностью клинических симптомов, поздней обращаемостью, ограничением диагностических возможностей, частотой проведения аутопсий, недостаточной настороженностью врачей) и особенностями статистического учета (являясь осложнением других заболеваний, ТЭЛА подлежит учету только при мультикаузальном статистическом анализе диагноза, что не является широко распространенной практикой; в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра — рубрика I26 "Легочная эмболия" включает в себя также иные состояния и исключает ТЭЛА вследствие акушерско-гинекологической патологии, поэтому "вычленив" ТЭЛА как единую нозологическую единицу в официальных статистических отчетах при существующей системе ее кодирования не представляется возможным).

Российский кардиологический журнал. 2019;24(6):103–108

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-103-108>

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, ТЭЛА, венозные тромбоэмболии, эпидемиология, статистический учет, Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. И. Павлова Минздрава России, Рязань.

Никулина Н. Н. — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0001-8593-3173, ResearcherID: A-8594-2017, Тереховская Ю. В.* — клинический ординатор кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0002-9537-1618, ResearcherID: U-7160-2018.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

shera_11.11@mail.ru

АКТ — антикоагулянтная терапия, ВТЭ — венозные тромбоэмболии, ЗНО — злокачественные новообразования, КТ — компьютерная томография, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Рукопись получена 26.03.2019

Рецензия получена 06.05.2019

Принята к публикации 20.05.2019



Epidemiology of pulmonary embolism in today's context: analysis of incidence, mortality and problems of their study

Nikulina N. N., Terekhovskaya Yu. V.

Pulmonary embolism (PE) is the third most common cardiovascular disease (estimated incidence in Europe and the United States is at least 250000-300000 per year), as well as one of the main causes of death. At the same time, over the past two decades, there has been a steady increase in the incidence of PE with a relatively stable prevalence of deep vein thrombosis.

Obtaining objective epidemiological and statistical information on PE is difficult due to the difficulties of diagnostics (non-specificity of clinical symptoms, late seeking medical attention, limited diagnostic capabilities, frequency of autopsies, insufficient alertness of doctors) and the peculiarities of statistical recording (being a complication of other diseases, PE is subject to accounting only for multicausal statistical analysis of the diagnosis, which is not a widespread practice; in the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, the 10th revision, of the code I26 "Pulmonary embolism" also includes other conditions and excludes PE due to obstetric and gynecological pathology, so it is not possible to "isolate" PE as a single nosology in the official statistical reports under the existing coding system).

Key words: pulmonary embolism, PE, venous thromboembolism, epidemiology, statistics, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(6):103–108

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-103-108>

Conflicts of Interest: nothing to declare.

I. P. Pavlov Rязan State Medical University, Rязan, Russia.

Nikulina N. N. ORCID: 0000-0001-8593-3173, ResearcherID: A-8594-2017, Terekhovskaya Yu. V. ORCID: 0000-0002-9537-1618, ResearcherID: U-7160-2018.

Received: 23.03.2019 **Revision Received:** 06.05.2019 **Accepted:** 20.05.2019

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — окклюзия тромбоэмболическими массами артериального русла легких. Источник их чаще всего расположен в бассейне нижней полой вены, редко — в правых отделах сердца и венах верхних конечностей, поэтому тромбоз глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА чаще всего рассматриваются в рамках единого синдрома

венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Эпидемиологические данные также могут быть представлены как отдельно для ТЭЛА, так и для ВТЭ в целом, что затрудняет их интерпретацию и сопоставление результатов.

Ранее ТЭЛА описывалась как относительно редкое заболевание, однако в настоящее время в экономиче-

ски развитых странах она является третьим по распространенности (после инфаркта миокарда и инсульта) сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), а также одной из основных причин смертности [1].

Предполагаемая заболеваемость ТЭЛА в странах Евросоюза составляет до 300 тыс. в год [2], в США — 250 тыс. в год [3]. Среди пациентов, госпитализированных по поводу впервые возникшего синкопального состояния, по данным Prandoni P, et al. (2016), ТЭЛА диагностируется в 17,6% случаев [4]. Распространенность синдрома ВТЭ в совокупности варьирует от 100 до 200 случаев на 100 тыс. населения [1, 5]. В США, по данным R. White (2003), заболеваемость ВТЭ составляла 100 случаев на 100 тыс. населения в год, из них примерно треть приходилась на ТЭЛА [6]; по данным J. Heit (2008), ежегодно регистрировалось >200 тыс. новых случаев ВТЭ и частота их значимо не изменилась с 1980г [3]. Однако в более поздних работах регистрируется неуклонный рост заболеваемости ТЭЛА за последние два десятилетия при относительно стабильной распространенности ТГВ (для Европы — аналогичная тенденция) [7-9].

Еще в классическом исследовании по ТЭЛА Worcester DTV (1991) было продемонстрировано, что большинство ВТЭ развивается в амбулаторных условиях [10]. Позднее Spencer F, et al. (2007) при проведении нового среза этого исследования зарегистрировали 73,7% амбулаторного развития ВТЭ [11].

Wiener R, et al. (2011) выявили важную закономерность: до внедрения компьютерной томографии (КТ) (1993-1998гг) регистрируемый уровень заболеваемости ТЭЛА в США существенно не менялся ($p=0,64$), а смертность — снижалась (с 13,4 до 12,3 на 100 тыс., $p<0,001$). После начала рутинного использования КТ в диагностике ТЭЛА (1998-2006гг) произошел рост регистрируемого уровня заболеваемости — с 62,1 до 112,3 на 100 тыс. ($p<0,001$), а темпы снижения смертности замедлились — с 12,3 до 11,9 на 100 тыс. ($p=0,02$). При этом, частота осложнений антикоагулянтной терапии (АКТ), остававшаяся стабильной в период до применения КТ ($p=0,24$), увеличилась с 3,1 до 5,3 на 100 тыс. ($p<0,001$) [12].

Подобная тенденция была зарегистрирована и в странах Европы. Так, в Англии за 1997-2015гг частота госпитализаций по поводу ТЭЛА возросла с 50,2 до 97,8 на 100 тыс. в год, смертность снизилась и возросла частота кровотечений в течение 1 года после ТЭЛА с 5,1% до 7,2% ($p<0,001$) [13]. Снижение смертности от ТЭЛА было продемонстрировано и в Датском когортном исследовании [8]. Данную динамику можно объяснить улучшением диагностических возможностей (что способствует повышению выявляемости ТЭЛА) и изменениями в подходах к терапии (увеличение частоты использования тромболитической терапии и АКТ ведет за собой неизбежный рост числа геморрагических осложнений).

В связи с этим, неудивительно, что частота развития летальных исходов у пациентов с ТГВ и ТЭЛА в литературных источниках разных лет варьирует в широких пределах [6, 10, 14-18]. Так, в относительно раннем исследовании Worcester DTV (1991) госпитальная летальность при ТЭЛА составила 12%, летальность за 12 мес. — 19%, за 2 года — 25%, за 3 года — 30% [10]. Летальность в течение 3 мес. после индексной ТЭЛА в регистре ICOPER (1999) составила 17,4% [17], регистре REITE (2008) был зарегистрирован более низкий уровень — 8,65% [15], в более позднем срезе этого же регистра (2018) — уже 5,3% [16], в регистре EMPEROR (2011) — 5,4% [14].

Кроме того, по результатам американского регистра EMPEROR (2011), смерть от причин, связанных с ТЭЛА, регистрируется у 1% больных [14]. По данным M. Stewart и H. Gray (2002), в 10% случаев ТЭЛА является основной причиной смерти в стационаре, еще в 10% — дополнительной [19]. J. Heit (2008) утверждает, что 30% пациентов с ВТЭ умирают в течение 30 дней, причем пятая часть из них — от внезапно развившейся ТЭЛА [3].

Интересны, но весьма скудны данные о результатах посмертной диагностики ТЭЛА. В исследовании PLOPED (1995) среди всех летальных случаев, в которых выполнялась аутопсия, частота выявления ТЭЛА составила 14,6% [20]. По данным Tseng Z, et al. (2018), на аутопсии пациентов с внезапной сердечной смертью ТЭЛА была обнаружена в 4% случаев [21].

Факторы риска ТЭЛА/ВТЭ и неблагоприятного прогноза при ТЭЛА/ВТЭ в том или ином объеме изучались практически во всех когортных исследованиях, посвященных ТЭЛА/ВТЭ. В частности, в наблюдении за популяцией Фрамингемского исследования и их потомками (1995-2014гг) 31% случай развития ТЭЛА был ассоциирован со злокачественными новообразованиями (ЗНО). В этом исследовании связь с развитием ВТЭ продемонстрировали также возраст и ожирение [22]. Spencer FA, et al. (2007) установили высокую частоту в предшествующие ТЭЛА 3 мес. хирургического вмешательства (23,1%) и госпитализации по любой причине (36,8%) [11].

По данным R. White (США, 2003), распространенность ТЭЛА среди лиц <15 лет составляет <5 на 100 тыс., тогда как в возрасте ≥80 лет достигает 500 на 100 тыс. человек. При этом, пожилой возраст ассоциирован с коморбидностью (другие ССЗ и ЗНО) и ранней смертностью [6]. Среди 1247 пациентов, включенных в регистр венозных тромбозов SWIVTER (2012), 52% были ≥65 лет. У пожилых пациентов наблюдалась тенденция к более частому развитию массивной ТЭЛА (8% против 4%, $p=0,07$), им чаще требовалась госпитализация в стационар (в 75% против 52%, $p<0,001$), а госпитальная летальность составила 6,6% против 3,2% ($p=0,033$) при отсутствии статистически значимых различий по частоте приме-

нения тромболитической терапии, чрескожных и хирургических вмешательств [23].

В регистре REITE (2008) риск неблагоприятного исхода был также ассоциирован с возрастом (старше 75 лет) и, кроме этого, с массивным характером ТЭЛА и/или ЗНО [15]. В более поздних работах к факторам риска неблагоприятного прогноза были отнесены гипокинезия правого желудочка (ПЖ) (отношение шансов (ОШ) 5,59), наличие тромбов в правых отделах сердца (ОШ 8,51) [16] и нестабильная гемодинамика (наблюдается у 3,5% больных с ТЭЛА; 30-дневная летальность у них составляет 14% против 5,4% у гемодинамически стабильных больных, $p < 0,001$) [24].

В классическом регистре ICOPER (1999) возраст старше 70 лет, ЗНО и дисфункция ПЖ также повышали риск летального исхода [17]. Приведенные данные о более высоком риске летального исхода при ТЭЛА у пожилых пациентов, при наличии тяжелой сопутствующей патологии, в т.ч. ЗНО, дисфункции ПЖ неоднократно подтверждены и в других работах [13, 18, 22, 25].

Рецидивы ВТЭ в течение 6 мес. после индексного эпизода ТЭЛА, по данным R. White (2003), развиваются у 7% больных [6]. В исследовании PREFER (2018) за 12 мес. наблюдения после индексной ТЭЛА повторная госпитализация по поводу ВТЭ составила 18,6% (среди пациентов со ЗНО — 32,4%) [26]. Риск рецидивов ВТЭ также выше среди лиц пожилого возраста, страдающих ожирением, имеющих ЗНО и постоянные факторы риска ВТЭ (в т.ч. антифосфолипидный синдром и тромбофилии), а также в случае неспровоцированной индексной ТЭЛА [27].

Еще одним неблагоприятным исходом ТЭЛА следует считать развитие хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЛГ). По данным Becattini C, et al. (2006), в течение 3 лет наблюдения после ТЭЛА диагноз ХТЛГ устанавливается приблизительно в 1% случаев [28]. Другая исследовательская группа (Pengo V, et al. 2004) зарегистрировала ХТЛГ у 1% больных в течение первых 6 мес. после эпизода неспровоцированной ТЭЛА, у 3,1% пациентов — в течение первого года и у 3,8% — в течение 2 лет наблюдения. При этом, факторами риска ХТЛГ являлись неспровоцированный характер ТЭЛА (ОШ 5,7), повторный эпизод ТЭЛА (ОШ 19,0), больший объем поражения легочного русла (ОШ 2,22 на дециль) и более молодой возраст (ОШ 1,79 на десятилетие) [29].

В более позднем мета-анализе 12 исследований (2017) частота развития ХТЛГ также составила ~3% среди выживших после эпизода ТЭЛА. Наличие неспровоцированной или рецидивирующей ТЭЛА повышало риск развития ХТЛГ (ОШ 4,1 и 3,2, соответственно) [30]. По данным Klok F, et al. (2016), факторами риска развития ХТЛГ являются, помимо этого, поздняя диагностика (> 2 нед. от момента появления симптомов), наличие дисфункции ПЖ и характер терапии ТЭЛА. Последний фактор оказывал влия-

ние и на 3-летнюю выживаемость пациентов с ХТЛГ (89% — у лиц после проведенной тромбоэнтерэктомии и 70% — после тромболизиса) [31].

Исходя из данных показателей и распространенности ВТЭ в мире, предполагаемое число новых случаев ХТЛГ составляет ~30 на 1 млн населения в год. Однако официально регистрируемый уровень ХТЛГ значительно ниже: от 0,9 до 1,75 случаев на 1 млн [32, 33]. Этот факт можно объяснить, скорее всего, недостаточной активностью диагностического поиска ХТЛГ. Проведенный Gall H, et al. (2017) анализ публикаций и баз данных подтверждает недостаточную выявляемость ХТЛГ как в США, так и в Европе. Кроме того, разработанная ими модель прогнозирует дальнейший рост распространенности ХТЛГ в следующее десятилетие [34].

В нашей стране ежегодная заболеваемость ТГВ составляет ~80 тыс. случаев, распространенность ТЭЛА — 35-40 случаев на 100 тыс. населения, 30-дневная смертность от легочной эмболии при ТГВ — 6%; еще 10-15% больных, перенесших массивную ТЭЛА в течение 5 лет умирают от тяжелой ХТЛГ [35]. По данным А.Л. Верткина и др. (2014), при аутопсии ТЭЛА верифицируется в 14% случаев, и почти у каждого 10 пациента она прижизненно не диагностирована. ТЭЛА составляет $> 15\%$ летальных осложнений и является самой частой причиной расхождения диагнозов [36]. Указанные данные в целом согласуются с зарубежными публикациями, представленными выше.

Таким образом, результаты многочисленных исследований подтверждают, что в настоящее время ТЭЛА относится к распространенным и прогностически неблагоприятным кардиореспираторным заболеваниям. Тем не менее, изучение эпидемиологии ТЭЛА представляет собой серьезную проблему.

Во-первых, это связано с объективными трудностями диагностики. Так, Tzoran I, et al. (2012) показали, что около трети лиц с ТГВ нижних конечностей имеют бессимптомную ТЭЛА [37]. При проведении КТ частота бессимптомной ТЭЛА у пациентов с ТГВ возрастает до 66% [38] и даже 72% случаев [39].

Кроме того, даже при наличии клинических проявлений ТЭЛА, они могут быть неверно интерпретированы ввиду их полиморфизма и неспецифичности [10, 15]. Европейские эксперты рекомендуют для оценки клинической вероятности ТЭЛА использовать шкалы Wells и Geneva [1]. Вместе с тем, по данным А.И. Кириенко и др. (2015), только у 51,2% лиц, имеющих 11 и более баллов по шкале Geneva, была верифицирована ТЭЛА [40]. Результаты ЭКГ и эхокардиографии также неспецифичны, у части больных с ТЭЛА они могут быть нормальными [1].

Свой вклад в проблему диагностики ВТЭ вносит также недостаточная осведомленность населения. Так, по данным Elliott CG, et al. (2005), 17% пациен-

тов с ТЭЛА обратились за медицинской помощью более чем через неделю от момента появления симптомов, а 5% — спустя 3 нед. и позже [41].

Поэтому неудивительно, что далеко не всегда диагноз ТЭЛА устанавливается своевременно или, по крайней мере, прижизненно. Так, по результатам расчета эпидемиологической модели (Cohen A, et al., 2007), ТЭЛА не была прижизненно верифицирована в 59% случаев [2], по данным исследования PIONEER (1995) — в 70% случаев смерти от ТЭЛА в многопрофильной больнице [20]. В условиях низкой частоты выполнения аутопсий в современном мире [42] можно предположить, что существенная доля ТЭЛА в клинической практике так и остается невыявленной.

Во-вторых, альтернативным когортным исследованиям, но не менее значимым, методом получения информации о заболеваемости и смертности населения от какого-либо заболевания является официальная статистическая разработка этих показателей, основанная на Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (в настоящее время актуален ее 10-й пересмотр, МКБ-10). Однако необходимо признать наличие существенных проблем статистической разработки ССЗ в целом и ТЭЛА в частности, что зачастую не позволяет делать обоснованные выводы и сопоставлять ее результаты между странами [43, 44].

Так, наиболее оптимальные условия для точной статистической разработки любой нозологической формы — это (1) наличие в МКБ-10 отдельного четырехзначного кода только для этой нозологической формы и четкое определение его критериев и (2) регистрация данной нозологической формы исключительно в рубрике “Основное заболевание” диагноза (в случае регистрации в остальных рубриках диагноза нозологическая форма попадает в статистическую разработку только при мультикаузальном анализе, что в нашей стране до настоящего времени далеко не всегда применяется — кодируется только основное заболевание).

Для ТЭЛА собственный, специфичный, код в МКБ-10 отсутствует. Существующая рубрика I26 называется “Легочная эмболия”, но включает в себя, согласно ее описанию, не только эмболию, но и тромбоз легочной артерии/вены. При этом, в эту рубрику не относятся случаи ТЭЛА, осложнившие аборт (O03-O07), внематочную или молярную беременность (O00-O07, O08.2), беременность, роды и послеродовой период (O88.-), т.е. эти случаи “теряются” при статистическом учете ТЭЛА [45]. Таким образом, “вычленив” ТЭЛА в официальных статистических отчетах при существующей системе ее кодирования не представляется возможным.

Следует отметить, что в проекте Международной статистической классификации болезней и проблем,

связанных со здоровьем, 11-ого пересмотра код для ТЭЛА, с одной стороны, сделали более специфичным, включив туда только тромбоэмболию легочной артерии (BV00 Pulmonary thromboembolism [46]). Однако, с другой стороны, из этой рубрики снова исключена ТЭЛА как осложнение акушерско-гинекологической патологии [46], следовательно, эти случаи ТЭЛА также будут “выпадать” из статистической разработки ТЭЛА как единой нозологической единицы.

Вторая проблема статистического учета ТЭЛА состоит в том, что с позиций патогенеза ТЭЛА — это осложнение тромбоза/тромбофлебита вен нижних конечностей (коды в МКБ-10 I80.0-I80.3 [45]), поэтому в случае смерти пациента ТЭЛА выносится в рубрику “Осложнения основного заболевания” и идет в статистическую разработку заболеваемости/смертности только при мультикаузальном кодировании диагноза и Медицинского свидетельства о смерти. Более того, статистический учет тромбоза вен нижних конечностей также затруднен, т.к. с одной стороны, рубрики I80.0-I80.3 включают в себя более широкий круг проблем — не только тромбоз/тромбофлебит, но и флебит без тромбоза, — а с другой стороны, если тромбофлебит является осложнением целого перечня акушерских и иных проблем, он исключен из рубрик I80.0-I80.3 [45], и статистически такие случаи также “теряются”.

Наконец, согласно Инструкции к МКБ-10, при статистической разработке *смертности* ряд ситуаций следует считать “вторичными состояниями” (т.е. последствиями, осложнениями) при наличии тяжелых заболеваний, которые могли способствовать их развитию (в качестве примера приводятся тяжелые онкологические заболевания, инсульты и т.д.). К таким “вторичным состояниям” отнесена не только легочная эмболия (I26), но и тромбофлебит нижних конечностей (I80.0-I80.3) [47], что в случае отсутствия мультикаузального анализа причин смерти (англ.: *Multiple Causes of Death Data, MCODE* [48]) не позволяет статистически учитывать эти состояния.

Заключение

В настоящее время ТЭЛА является третьим по распространенности ССЗ (расчетная заболеваемость в Европе и США составляет не менее 250-300 тыс. в год), а также одной из основных причин смертности. Распространенность синдрома ВТЭ в совокупности варьирует от 100 до 200 случаев на 100 тыс. населения. При этом, за последние два десятилетия регистрируется неуклонный рост заболеваемости ТЭЛА при относительно стабильной распространенности ТГВ.

Таким образом, не вызывает сомнений высокая медицинская и социальная значимость ТЭЛА и необходимость изучения ее эпидемиологиче-

ских/статистических показателей, в т.ч. в динамике. К сожалению, ТЭЛА относится к тем заболеваниям, для которых получение объективной эпидемиологической и статистической информации весьма затруднено.

Это связано, во-первых, с объективными трудностями диагностики — отсутствием патогномичных клинических симптомов, поздней обращаемостью пациентов, недостаточной частотой выполнения аутопсий, возможно, ограниченными диагностическими возможностями конкретного медицинского учреждения, что требует высокой диагностической настороженности практических врачей при симптомах, подозрительных на ТЭЛА, особенно, в сочетании с ассоциированными с ТЭЛА заболеваниями (ТГВ, ЗНО и т.д.) и другими факторами риска ТЭЛА.

Во-вторых, ТЭЛА с позиций патогенеза относится к осложнениям других заболеваний, поэтому она поступает в статистическую разработку заболеваемости и смертности населения только при мультикаузальном статистическом анализе диагноза, что до настоящего времени не является широко распространенной практикой. Кроме того, в МКБ-10 отсутствует специфичный код для ТЭЛА, т.к. рубрика I26 “Легочная эмболия” включает в себя также иные состояния и исключает ТЭЛА вследствие определенного вида патологий, поэтому “вычленив” случаи ТЭЛА в официальных статистических отчетах при существующей системе ее кодирования не представляется возможным.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2014;35:3033-69. doi:10.1093/eurheartj/ehu283.
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):756-64. doi:10.1160/th07-03-0212.
3. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(3):370-2. doi:10.1161/ATVBAHA.108.162545.
4. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism among Patients Hospitalized for Syncope. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1524-31. doi:10.1056/NEJMoa1602172.
5. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e56-e528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659.
6. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(Suppl 1):I4-8. doi:10.1161/01.cir.0000078468.11849.66.
7. Smith SB, Geske JB, Kathuria P, et al. Analysis of national trends in admissions for pulmonary embolism. *Chest*. 2016;150:35-45. doi:10.1016/j.chest.2016.02.638.
8. Lehnert P, Lange T, Müller CH, et al. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thromb Haemost*. 2018;118:539-46. doi:10.1160/TH17-08-0531.
9. Arshad N, Isaksen T, Hansen JB, et al. Time trends in incidence rates of venous thromboembolism in a large cohort recruited from the general population. *Eur J Epidemiol*. 2017;32:299-305. doi:10.1007/s10654-017-0238-y.
10. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 1991;151(5):933-8. doi:10.1001/archinte.1991.00400050081016.
11. Spencer FA, Lessard D, Emery C, et al. Venous Thromboembolism in the Outpatient Setting. *Arch Intern Med*. 2007;167(14):1471-5. doi:10.1001/archinte.167.14.1471.
12. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med*. 2011;171(9):831-7. doi:10.1001/archinternmed.2011.178.
13. Kempny A, McCabe C, Dimopoulos K, et al. Incidence, mortality and bleeding rates associated with pulmonary embolism in England between 1997 and 2015. *International Journal of Cardiology*. 2019;277:229-34. doi:10.1016/j.ijcard.2018.10.001.
14. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):700-6. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.071.
15. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008;117(13):1711-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726232.
16. Bickdeli B, Lobo JL, Jimenez D, et al. Early use of echocardiography in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009042. doi:10.1161/JAHA.118.009042.
17. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-9. doi:10.1016/s0140-6736(98)07534-5.
18. Oliéa V, Fuhrman C, Chin F, et al. Time trends in pulmonary embolism mortality in France, 2000-2010. *Thrombosis Research*. 2015;135(2):334-8. doi:10.1016/j.thromres.2014.12.002.
19. Stewart MD, Gray HH. Pulmonary Embolism and Venous Thrombosis. *Medicine*. 2002;30(7):179-86. doi:10.1383/medc.30.7.179.28208.
20. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest*. 1995;108(4):978-81. doi:10.1378/chest.108.4.978.
21. Tseng ZH, Olgin JE, Vittinghoff E, et al. Prospective countywide surveillance and autopsy characterization of sudden cardiac death (POST SCD Study). *Circulation*. 2018;137:2689-700. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033427.
22. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thrombosis Research*. 2016;145:27-33. doi:10.1016/j.thromres.2016.06.033.
23. Spirk D, Husmann M, Hayoz D, et al. Predictors of in-hospital mortality in elderly patients with acute venous thromboembolism: the SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Eur Heart J*. 2012;33(7):921-6. doi:10.1093/eurheartj/ehr392.
24. Jiménez D, Bickdeli B, Barrios D, et al. Epidemiology, patterns of care and mortality for patients with hemodynamically unstable acute symptomatic pulmonary embolism. *International Journal of Cardiology*. 2018;269:327-33. doi:10.1016/j.ijcard.2018.07.059.
25. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019;40:902-10. doi:10.1093/eurheartj/ehy873.
26. Willich SN, Chuang LH, van Hout B, et al. Pulmonary embolism in Europe — Burden of illness in relationship to healthcare resource utilization and return to work. *Thrombosis Research*. 2018;170:181-91. doi:10.1016/j.thromres.2018.02.009.
27. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol*. 2012;87(Suppl 1):S63-7. doi:10.1002/ajh.23128.
28. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest*. 2006;130(1):172-5. doi:10.1378/chest.130.1.172.
29. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2257-64. doi:10.1056/NEJMoa032274.
30. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*. 2017;49(2):1601792. doi:10.1183/13993003.01792-2016.
31. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2016;14:121-8. doi:10.1111/jth.13175.
32. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012;40(3):596-603. doi:10.1183/09031936.00101211.
33. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(10):1122-7. doi:10.1164/rccm.200712-1841OC.

34. Gall H, Hoepfer MM, Richter MJ, et al. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *Eur Respir Rev*. 2017;26:160121. doi:10.1183/16000617.0121-2016.
35. Bokeriya LA, Zatevakhin II, Kiriyenko AI, et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTE). *Flebologiya*. 2015;9 (4):2-52 (In Russ.) Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий. *Флебология*. 2015;9 (4):2-52.
36. Vyortkin AL, Gritsanichuk AM. Pulmonary embolism: an epidemic that everyone is silent about. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2014;1:33-9 (In Russ.) Вёрткин А.Л., Грицанчук А.М. Тромбоз легочной артерии: эпидемия, о которой все молчат. *Архив внутренней медицины*. 2014;1:33-9. doi:10.20514/2226-6704-2014-0-1-33-39.
37. Tzoran I, Saharov G, Brenner B, et al. Silent pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis in the lower limbs. *J Thromb Haemost*. 2012;10 (4):564-71. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04648.
38. Garcia-Fuster M, Fabia M, Furió E, et al. Should we look for silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis? *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014;14:178. doi:10.1186/1471-2261-14-178.
39. Krutman M, Wolosker N, Kuzniec S, et al. Risk of asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2013;1 (4):370-5. doi:10.1016/j.jvsv.2013.04.002.
40. Kiriyenko AI, Chernyavskiy AM, Andriyashkin VV. Pulmonary thromboembolism. How to treat and prevent. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2015. p.280 (In Russ.) Кириенко А.И., Чернявский А.М., Андрияшкин В.В., ред. Тромбоз легочных артерий. Как лечить и предотвращать. М.: ООО "Издательство "Медицинское информационное агентство", 2015. p.280. ISBN 978-5-9986-0224-5.
41. Elliott CG, Goldhaber SZ, Jensen RL. Delays in diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Chest*. 2005;128 (5):3372-6. doi:10.1378/chest.128.5.3372.
42. Boytsov SA, Nikulina NN, Yakushin SS, et al. Pathology study in the study of mortality from cardiovascular diseases. *Arkhiv patologii*. 2011;73 (1):30-3 (In Russ.) Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С., и др. Патолого-анатомическое исследование в анализе смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний. *Архив патологии*. 2011;73 (1):30-3.
43. Barbarash OL, Boytsov SA, Vaysman DSh, et al. Problems of estimating mortality from individual causes position statement. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistyykh zabolevaniy*. 2018;7 (2):6-9 (In Russ.) Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вайсман Д.Ш., и др. Проблемы оценки показателей смертности от отдельных причин position statement. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7 (2):6-9. doi:10/17802/2306-1278-2018-7-2-6-9.
44. Boytsov SA, Samorodskaya IV, Nikulina NN, et al. Comparative analysis of mortality from acute forms of ischemic heart disease during a 15-year period in the Russian Federation and the United States and the factors influencing its formation. *Therapeutic archive*. 2017;89 (9):53-9 (In Russ.) Бойцов С.А., Самородская И.В., Никулина Н.Н., и др. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование. *Терапевтический архив*. 2017;89 (9):53-9. doi:10.17116/terarkh201789953-59.
45. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. Version 2016. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en> (31 Jan 2019).
46. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Version: 04/2019. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (30 Apr 2019).
47. Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. Instruction manual. 5th ed. WHO 2016; 252 p. http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/Content/statichtml/ICD10Volume2_en_2016.pdf (31 Jan 2019).
48. Ly KN, Hughes EM, Jiles RB, et al. Rising mortality associated with Hepatitis C virus in the United States, 2003-2013. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;62 (10):1287-8. doi.org/10.1093/cid/ciw111.