

ИНФРАКРАСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ

DOI: 10.17691/stm2020.12.3.08

УДК 616.127–004.18–073.584–079.4

Поступила 3.08.2019 г.

**О.В. Красникова**, к.б.н., доцент кафедры общей химии;**С.В. Немирова**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева;**А.П. Медведев**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева;**А.С. Гордецов**, д.х.н., профессор, зав. кафедрой общей химииПриволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1,
Н. Новгород, 603005

Цель исследования — оценить эффективность применения метода инфракрасной спектроскопии в верификации тромбоза легочных артерий (ТЭЛА) и ряда клинически сходных заболеваний.

Материалы и методы. С помощью инфракрасной спектроскопии исследовали сыворотку крови 19 здоровых добровольцев и 30 пациентов с интраоперационно подтвержденной легочной тромбозом, а также с хронической обструктивной болезнью легких — ХОБЛ (n=10), пневмонией (n=10), туберкулезом (n=10), абсцессом (n=10) и раком легкого (n=10), острым нарушением мозгового кровообращения — ОНМК (n=10), ишемической болезнью сердца — ИБС (n=10). В качестве диагностических параметров принимали отношения высот пиков полос поглощения ($\text{см}^{-1}/\text{см}^{-1}$): Π_1 — 1160/1165; Π_2 — 1165/1070; Π_3 — 1165/1150; Π_4 — 1165/1050; Π_5 — 1100/1050; Π_6 — 1025/1165. Эти параметры ИК-спектров являются значимыми для данной нозологии.

Результаты. Рассчитанные показатели продемонстрировали статистически значимую разницу параметров ИК-спектров для изучаемых нозологий ($p < 0,001$) даже на небольших выборках, дополняя друг друга и позволяя пошагово исключать абсцесс и туберкулез легкого, ХОБЛ и пневмонию, рак, ИБС, ОНМК и ТЭЛА.

Представленные лепестковые диаграммы, построенные с учетом значений всех отношений высот пиков полос поглощения с диагностически значимыми максимумами, позволили визуализировать ИК-профили, сделав дифференцировку ТЭЛА и ее клинических аналогов не только более объективной и достоверной, но и более наглядной.

Заключение. Инфракрасная спектроскопия является потенциально эффективным методом дифференциальной диагностики ТЭЛА. Увеличение численности выборки позволит провести оценку чувствительности и специфичности данного метода исследования в сравнении с существующими стандартными схемами верификации легочной тромбозом.

Ключевые слова: инфракрасная спектроскопия; тромбоз легочных артерий; ТЭЛА; дифференциальная диагностика легочных заболеваний.

Как цитировать: Krasnikova O.V., Nemirova S.V., Medvedev A.P., Gordetsov A.S. Infrared spectroscopy in differential diagnosis of pulmonary embolism. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2020; 12(3): 64–70, <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.3.08>

English

Infrared Spectroscopy in Differential Diagnosis of Pulmonary Embolism

O.V. Krasnikova, PhD, Associate Professor, Department of General Chemistry;**S.V. Nemirova**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Surgery named after B.A. Korolyov;**A.P. Medvedev**, MD, DSc, Professor, Department of Hospital Surgery named after B.A. Korolyov;**A.S. Gordetsov**, DSc, Professor, Head of the Department of General Chemistry

Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

The aim of the study was to assess the effectiveness of infrared spectroscopy for verification of pulmonary embolism (PE) and a number of similar diseases.

Для контактов: Красникова Ольга Владимировна, e-mail: lala-g@yandex.ru

Materials and Methods. Infrared spectroscopy was used to investigate blood serum of 19 healthy volunteers and 30 patients with intraoperatively confirmed PE as well as with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (n=10), pneumonia (n=10), tuberculosis (n=10), lung abscess (n=10) and lung cancer (n=10), acute disorder of cerebral circulation (ADCC) (n=10), ischemic heart disease (IHD) (n=10). Peak height ratios of absorption band were taken as diagnostic parameters ($\text{cm}^{-1}/\text{cm}^{-1}$): P_1 — 1160/1165; P_2 — 1165/1070; P_3 — 1165/1150; P_4 — 1165/1050; P_5 — 1100/1050; P_6 — 1025/1165. These parameters of IR spectrum are significant for the given nosology.

Results. The calculated indicators have demonstrated statistically significant difference of IR spectra parameters for the studied nosologies ($p < 0.001$) even on the small samples supplementing each other and enabling step-by-step exclusion of lung abscess and pulmonary tuberculosis, COPD and pneumonia, cancer, IHD, ADCC, and PE.

The presented radar charts, built with consideration of the values of all peak height ratios of the absorption bands with diagnostically significant maxima, provided the possibility to visualize the IR profiles making the differentiation of PE and its clinical analogs not only more objective and reliable but also more explicit and compelling.

Conclusion. Infrared spectroscopy is a potentially effective method of PE differential diagnosis. Sample expansion will allow researchers to evaluate the sensitivity and specificity of this technique compared to the existing standard schemes of PE verification.

Key words: infrared spectroscopy; pulmonary embolism; PE; differential diagnosis of pulmonary diseases.

Введение

Широкая распространенность тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА), ассоциированной с высокой частотой встречаемости факторов риска возникновения венозного тромбоза, множественные осложнения и значимая вероятность неблагоприятного исхода заболевания обуславливают совершенствование методов ее верификации. Существующие отечественные и мировые стандарты регламентируют определение вероятности ТЭЛА при острой боли в груди, потере сознания, одышке и кровохаркании, однако симптомы, часто выявляемые при легочной эмболии, являются также и проявлениями расслаивающей аневризмы грудного отдела аорты, ишемической болезни сердца (ИБС), пневмоторакса, туберкулеза, обструктивных, онкологических и гнойно-деструктивных заболеваний легких, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), а также межреберной невралгии при высокой выраженности болевого синдрома [1–4].

При попытке оценить вероятность ТЭЛА клинически часто случаются диагностические ошибки, которые становятся причиной позднего оказания специализированной помощи, гибели пациентов или формирования прогрессирующих осложнений, также ведущих к летальному исходу [5–8]. Так, несмотря на то, что в течение первых двух лет после эпизода симптомной ТЭЛА заболеваемость хронической постэмболической легочной гипертензией составляет 0,1–9,1% [9], в международном регистре зафиксировано, что 74,8% пациентов со стойким повышением давления в легочном стволе имели в анамнезе острую ТЭЛА [10], причем имеются данные и о более широком распространении этого синдрома — с встречаемостью у 5 человек на 1 млн. населения ежегодно [11].

Доказано [12–14], что развитие хронической постэмболической легочной гипертензии ухудшает не только качество жизни пациентов, но и прогноз заболевания, требует дорогостоящей пожизненной системной терапии или оперативного вмешательства в

условиях искусственного кровообращения и гипотермии. Летальность и осложнения ложатся на здравоохранение и государство в целом дополнительным бременем экономических расходов, что, в частности, отчетливо продемонстрировано в недавних отечественных исследованиях и подтверждено зарубежными авторами [15–17].

Еще больше ситуацию усугубляет частое сочетание указанных заболеваний, так как онкопатология и поражение бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем приводят к появлению гиперкоагуляции и замедлению кровотока, а при остро воспалительной реакции и деструктивном процессе — к поражению сосудистой стенки, т.е. формированию всех трех составляющих триады Вирхова — неотъемлемого компонента тромбообразования [18–20].

Предложены и продолжают разрабатываться методы и критерии дифференциальной диагностики монопатологии, среди которых наиболее активно развиваются лабораторные [21]. Одними из перспективных в этом направлении являются спектральные исследования, в частности инфракрасная (ИК) спектроскопия — раздел молекулярной оптической спектроскопии, изучающий спектры поглощения и отражения электромагнитного излучения в ИК-области, т.е. в диапазоне длин волн от 10^{-6} до 10^{-3} м. Этот объективный метод практически не требует дорогостоящих реактивов и расходных материалов при использовании и позволяет определить присутствие и динамику концентрации метаболитов, свидетельствуя о соответствующей патологии биохимического состава образца.

Целью исследования стало изучение возможностей ИК-спектроскопии в верификации ТЭЛА и ряда клинически сходных заболеваний.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе клиник кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева совместно

с кафедрой общей химии Приволжского исследовательского медицинского университета (Н. Новгород) в два этапа:

на *первом этапе* получали и сравнивали ИК-спектры сыворотки крови у 19 здоровых добровольцев и 30 пациентов с интраоперационно подтвержденной легочной тромбоэмболией;

на *втором этапе* получали и сравнивали ИК-спектры сыворотки крови при ТЭЛА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (n=10), пневмонии (n=10), туберкулезе (n=10), абсцессе (n=10) и раке легкого (n=10), ОНМК (n=10), ИБС (n=10).

Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрена Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. От каждого пациента получено информированное согласие.

Забор крови для комплекса исследований проводили при поступлении пациентов утром из кубитальной вены, в объеме 5 мл, затем центрифугировали ее с частотой 1000 об./мин в течение 15 мин. Отделенную сыворотку в количестве 1,0 мл высушивали в сушильном шкафу в чашке Петри при температуре 25°C на протяжении 24 ч. Сухой остаток сыворотки измельчали и суспензировали в вазелиновом масле. Получение ИК-спектров высушенной сыворотки крови осуществляли на спектрофотометрах SPECORD 75 IR и M80 (Carl Zeiss, Германия) с фотометрической погрешностью 0,2%. О

Сначала определяли высоту пиков полос поглощения с максимумами при 1165, 1160, 1150, 1100, 1070, 1050, 1025 см⁻¹. Затем вычисляли значения отношений высот пиков полос поглощения (см⁻¹/см⁻¹): П₁ — 1160/1165; П₂ — 1165/1070; П₃ — 1165/1150; П₄ — 1165/1050; П₅ — 1100/1050; П₆ — 1025/1165.

Результаты и обсуждение

Результаты математической обработки ИК-спектров сыворотки крови здоровых добровольцев и больных

ТЭЛА представили в виде лепестковых диаграмм (рис. 1).

Полученные диагностически значимые ИК-спектры сыворотки крови позволили разработать способ диагностики ТЭЛА, основанный на дифференцировке молекулярных спектров сыворотки крови в области волновых чисел 1200–1000 см⁻¹ (в ИК-диапазоне) [22].

Далее были получены и математически преобразованы в лепестковые диаграммы по тем же параметрам, что и для ТЭЛА, ИК-спектры сыворотки крови больных с ХОБЛ, пневмонией, туберкулезом, абсцессом, раком легкого, ОНМК, ИБС. Затем был проведен сравнительный анализ лепестковых диаграмм всех указанных нозологий с дифференциально-диагностическим профилем ТЭЛА.

Сравнение соотношений 1100/1050 и 1160/1165 демонстрирует разницу значений по всем изучаемым заболеваниям (p<0,001) и косвенно подтверждает наличие общих процессов в патогенезе всех указанных заболеваний (рис. 2).

Разница соотношения 1025/1165 (рис. 3, а) была наиболее яркой для ИК-спектров сыворотки крови ИБС, ХОБЛ, ТЭЛА и ОНМК (p<0,001) и позволила дифференцировать абсцесс и туберкулез легкого (p<0,001), но была менее информативна для ХОБЛ и пневмонии, которые предпочтительнее было определять по соотношению 1165/1150, более типичному при хронической бронхообструкции (p<0,001) (рис. 3, б).

Высокое значение 1165/1050 фактически позволило подозревать наличие онкопатологии (p<0,001) (рис. 4).

Соотношение 1165/1070 также показывало максимальное значение при раке легкого (p<0,001), но, в отличие от предыдущих графиков, наглядно демонстрировало разницу между ХОБЛ и пневмонией (p<0,001), позволило дифференцировать ТЭЛА и ИБС (p<0,001) (рис. 5).

Диаграмма, построенная с учетом всех параметров, стала наглядным дифференциальным

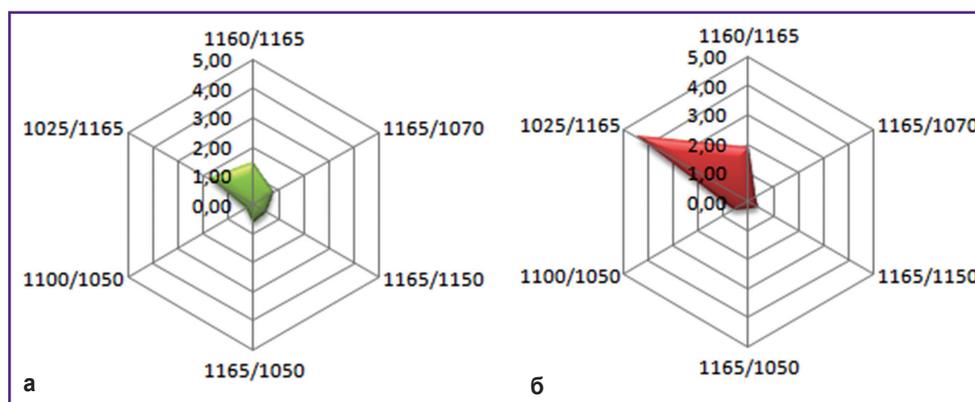


Рис. 1. Диагностический профиль, полученный при анализе результатов ИК-спектроскопии сыворотки крови в норме (а) и при тромбоэмболии легочных артерий (б)

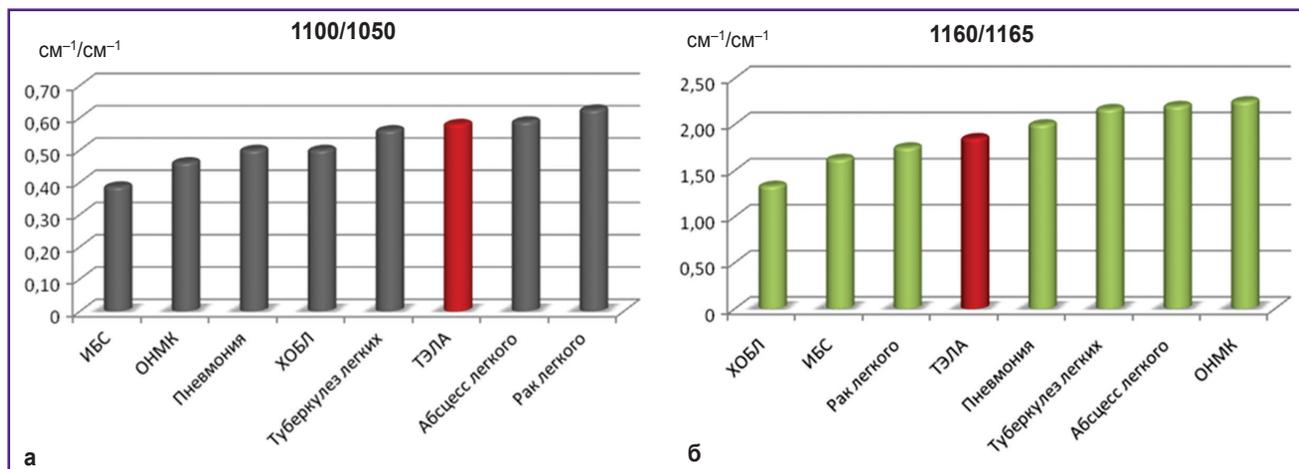


Рис. 2. Сравнение соотношений полос поглощения ИК-спектров 1100/1050 (а) и 1160/1165 (б) у больных с ТЭЛА и клинически сходными заболеваниями

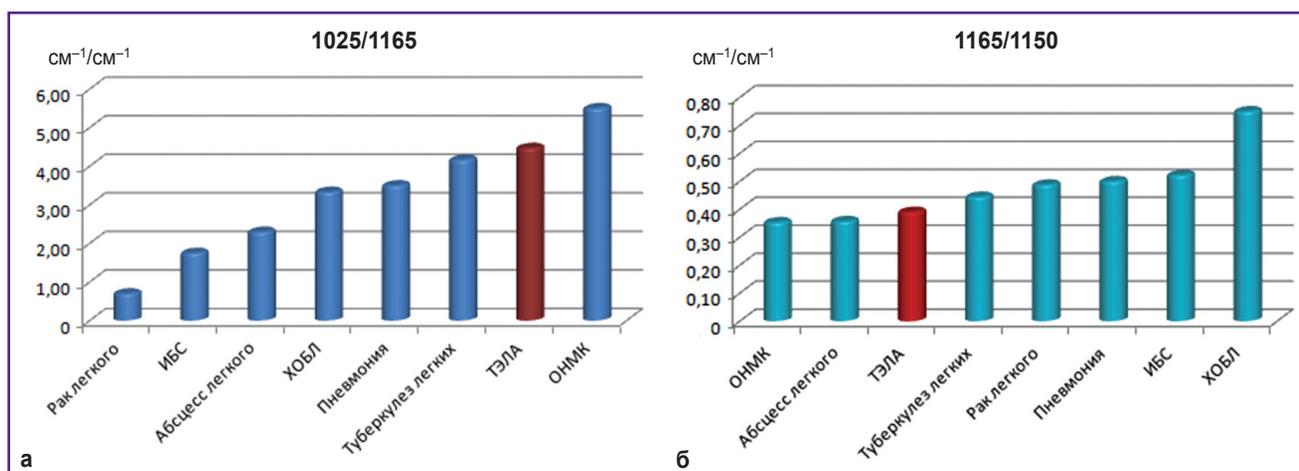


Рис. 3. Сравнение соотношений полос поглощения ИК-спектров 1025/1165 (а) и 1165/1150 (б) у больных с ТЭЛА и клинически сходными заболеваниями

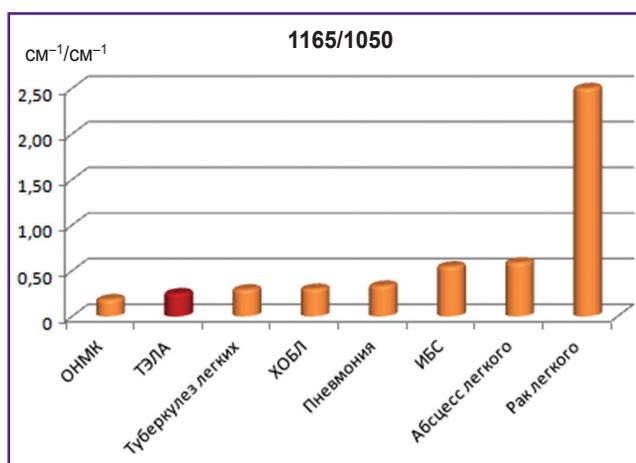


Рис. 4. Сравнение соотношений полос поглощения ИК-спектра 1165/1050 у больных с ТЭЛА и клинически сходными заболеваниями

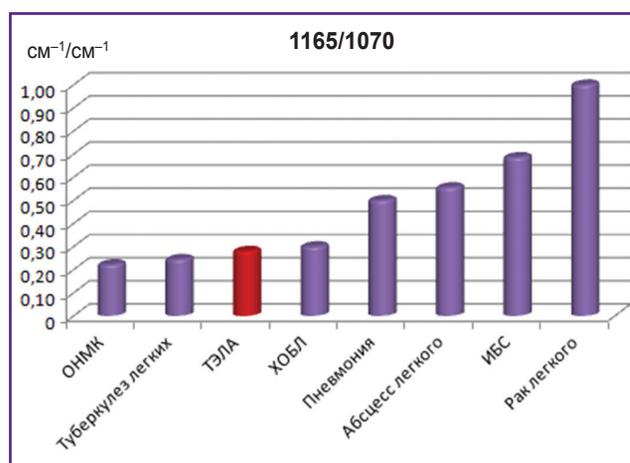


Рис. 5. Сравнение соотношений полос поглощения ИК-спектра 1165/1070 у больных с ТЭЛА и клинически сходными заболеваниями

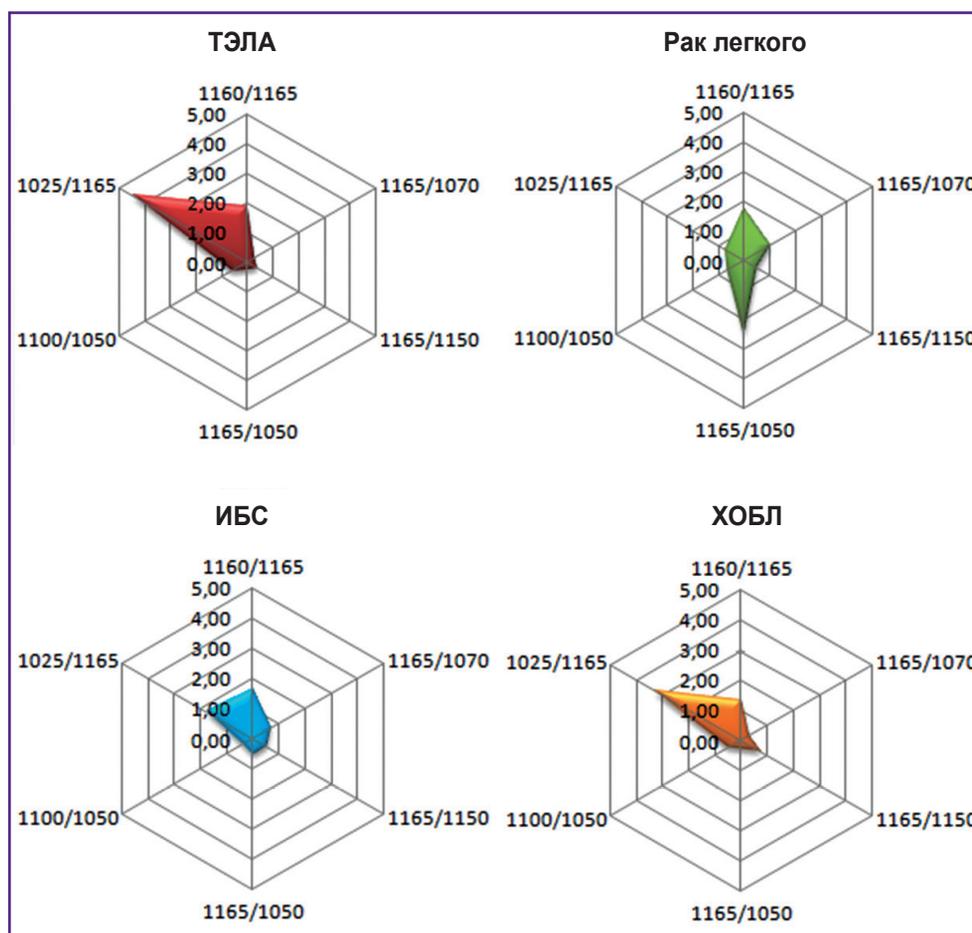


Рис. 6. Дифференциально-диагностические профили ИК-спектров ТЭЛА, ИБС, ХОБЛ и рака легкого

диагностическим критерием для заболеваний, при верификации которых часто встречаются диагностические ошибки (рис. 6).

Современные стандарты диагностики ТЭЛА регламентируют определение уровня D-димера, нормальные значения которого считаются значимым диагностическим критерием низкого риска тромбоземболии, однако его уровень повышается при ДВС-синдроме, сепсисе и локальном воспалительном процессе, например при пневмонии, онкопатологии, недавнем оперативном вмешательстве или при наличии обширной гематомы, циррозе печени и инфаркте миокарда [23–24]. Диагностически значимые уровни мозгового или промозгового натрийуретических пептидов, а также тропонина I или T являются маркерами в первую очередь сердечной недостаточности и также будут повышаться при ИБС, тяжелой ХОБЛ или двусторонней пневмонии с развитием правожелудочковой недостаточности [25–26], т.е. считаются критерием тяжести состояния, но при этом не позволяют верифицировать его этиологию [27].

В данной работе в основу дифференциальной диагностики ТЭЛА и клинически сходных заболеваний

положены уникальные ИК-спектральные характеристики (положения максимумов полос, их полуширина, интенсивность) молекул, образующихся в ходе патологического метаболизма, инициированного ТЭЛА, поэтому полученные значения отличаются высоким уровнем индивидуальности, что и определяет их ценность при идентификации присутствия комбинаций органических соединений.

Несмотря на малый объем выборки по каждому заболеванию и большую неоднородность пациентов внутри каждой группы по степени выраженности основных клинических симптомов и данных лабораторных и инструментальных методов исследований, расчетные показатели продемонстрировали статистически значимую разницу ИК-спектров для изучаемых нозологий, дополняя друг друга и позволяя пошагово исключать абсцесс и туберкулез легкого, ХОБЛ и пневмонию, рак, ИБС, ОНМК и ТЭЛА.

Представленные лепестковые диаграммы, построенные с учетом значений всех отношений высот пиков полос поглощения с диагностически значимыми максимумами, позволили визуализировать ИК-профили, сделав дифференцировку ТЭЛА и ее клинических

аналогов не только более объективной и достоверной, но и более наглядной.

Заключение

В ходе пилотной работы получены достоверные результаты, демонстрирующие потенциальную эффективность ИК-спектроскопии и, следовательно, целесообразность ее применения в дифференциальной диагностике ТЭЛА. Увеличение выборки позволит оценить чувствительность и специфичность данного метода исследования в сравнении с существующими стандартными схемами верификации легочной тромбоземболии.

Финансирование исследования. Работа не поддерживалась никакими финансовыми источниками.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Литература/References

- Багрова И.В., Кухарчик Г.А., Серебрякова В.И., Константинова И.В., Капутин М.Ю. Современные подходы к диагностике тромбоземболии легочной артерии. *Флебология* 2012; 6(4): 35–42.
- Bagrova I.V., Kukharchik G.A., Serebriakova V.I., Konstantinova I.V., Kaputin M.Iu. The modern approaches to diagnostics of pulmonary embolism. *Flebologiya* 2012; 6(4): 35–42.
- Чучалин А.Г. *Пульмонология*. М: ГЭОТАР-Медиа; 2014; 800 с. URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970427712.html>.
- Chuchalin A.G. *Pul'monologiya* [Pulmonology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014; 800 p. URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970427712.html>.
- Черкасова Н.А., Сергеева Е.В. *Дифференциальная диагностика при болях в грудной клетке*. М: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
- Cherkasova N.A., Sergeeva E.V. *Differentsial'naya diagnostika pri bol'yakh v grudnoy kletke* [Differential diagnosis for chest pain]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009.
- Jolobe O.M.P. Pulmonary embolism in the differential diagnosis of right ventricular myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 2019; 37(8): 1591–1592, <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.05.059>.
- Федченко Я.О., Протопопов А.В., Кочкина Т.А., Столяров Д.П., Константинов Е.П., Гавриков П.Г. Эффективность лечения тромбоземболии легочной артерии в зависимости от сроков поступления больных в стационар. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии* 2010; 21: 33–36.
- Fedchenko Ya.O., Protopopov A.V., Kochkina T.A., Stoliarov D.P., Konstantinov E.P., Gavrikov P.G. Efficacy of the treatment of pulmonary embolism depending on the time of patients' admission. *Mezhdunarodnyj zhurnal intervencionnoj kardiologii* 2010; 21: 33–36.
- Fang M.C., Fan D., Sung S.H., Witt D.M., Schmelzer J.R., Williams M.S., Yale S.H., Baumgartner C., Go A.S. Treatment and outcomes of acute pulmonary embolism and deep venous thrombosis: the CVRN VTE Study. *Am J Med* 2019; 132(12): 1450–1457.E1, <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.05.040>.
- O'Connell C., Montani D., Savale L., Sitbon O., Parent F., Seferian A., Bulifon S., Fadel E., Mercier O., Mussot S., Fabre D., Darteville P., Humbert M., Simonneau G., Jaïs X. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *La Presse Médicale* 2015; 44(12 Pt 2): e409–e416, <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2015.10.010>.
- Tudela P., Mòdol J.M., Rego M.J., Bonet M., Vilaseca B., Tor J. Error diagnóstico en urgencias: relación con el motivo de consulta, mecanismos y trascendencia clínica. *Med Clin (Barc)* 2005; 125(10): 366–370, <https://doi.org/10.1157/13079168>.
- Lang I.M., Pesavento R., Bonderman D., Yuan J.X.-J. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013; 41(2): 462–468, <https://doi.org/10.1183/09031936.00049312>.
- Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I., Mayer E., Jansa P., Ambroz D., Treacy C., D'Armini A.M., Morsolini M., Snijder R., Bresser P., Torbicki A., Kristensen B., Lewczuk J., Simkova I., Barberà J.A., de Perrot M., Hoepfer M.M., Gaine S., Speich R., Gomez-Sanchez M.A., Kovacs G., Hamid A.M., Jaïs X., Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124(18): 1973–1981, <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.015008>.
- Pepke-Zaba J., Jansa P., Kim N.H., Naeije R., Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013; 41(4): 985–990, <https://doi.org/10.1183/09031936.00201612>.
- Yandrapalli S., Tariq S., Kumar J., Aronow W.S., Malekan R., Frishman W.H., Lanier G.M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: epidemiology, diagnosis, and management. *Cardiol Rev* 2018; 26(2): 62–72, <https://doi.org/10.1097/crd.000000000000164>.
- Nižňanský M., Ambrož D., Prskavec T., Jansa P., Lindner J. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Vnitř Lek* 2019; 65(5): 353–358.
- Jenkins D., Madani M., Fadel E., D'Armini A.M., Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26(143): 160111, <https://doi.org/10.1183/16000617.0111-2016>.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Наконечников С.Н., Недогода С.В., Саласюк А.С., Таран И.Н., Грацианская С.Е. Оценка бремени хронической тромбоземболической легочной гипертензии в Российской Федерации. *Терапевтический архив* 2018; 90(9): 101–109.
- Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Nakonechnikov S.N., Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Taran I.N., Gratsianskaya S.E. The economic burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Russian Federation. *Terapevticheskij arhiv* 2018; 90(9): 101–109.
- Grosse S.D., Nelson R.E., Nyarko K.A., Richardson L.C., Raskob G.E. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: a review of estimated attributable healthcare costs. *Thromb Res* 2016; 137: 3–10, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.11.033>.
- Kirson N.Y., Birnbaum H.G., Ivanova J.I., Waldman T., Joish V., Williamson T. Excess costs associated with patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension in a US privately insured population. *Appl Health Econ Health*

Policy 2011; 9(6): 377–387, <https://doi.org/10.2165/11592440-000000000-00000>.

18. Grobber R.B., Frima C., Nathoe H.M., Leiner T., Kwakkel-van Erp J.M., van Klei W.A., Peelen L.M., van Herwaarden J.A. Pulmonary embolism after endovascular aortic repair, a retrospective cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019; 57(2): 304–310, <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.08.054>.

19. Hyde Congo K., Tomás A., Laranjeira Á., Afonso D., Fragata J. Type B aortic dissection with retrograde intramural hematoma and pulmonary embolism. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc* 2018; 25(1–2): 73–76.

20. Ruiz-Artacho P., Trujillo-Santos J., López-Jiménez L., Font C., Díaz-Pedroche M.D.C., Sánchez Muñoz-Torrero J.F., Peris M.L., Skride A., Maestre A., Monreal M.; RIETE Investigators. Clinical characteristics and outcomes of patients with lung cancer and venous thromboembolism. *TH Open* 2018; 2(2): e210–e217, <https://doi.org/10.1055/s-0038-1656542>.

21. Ateş H., Ateş İ., Bozkurt B., Çelik H.T., Özol D., Yldrm Z. What is the most reliable marker in the differential diagnosis of pulmonary embolism and community-acquired pneumonia? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016; 27(3): 252–258, <https://doi.org/10.1097/mbc.0000000000000391>.

22. Гордецов А.С., Красникова О.В., Немирова С.В., Медведев А.П. Способ диагностики тромбозов легочных артерий. Патент РФ 2527346. 2014.

Gordetsov A.S., Krasnikova O.V., Nemirova S.V., Medvedev A.P. *Diagnostic technique for pulmonary thromboembolism*. Patent RU 2527346. 2014.

23. Zhang Y., Zhou Q., Zou Y., Song X., Xie S., Tan M., Zhang G., Wang C. Risk factors for pulmonary embolism

in patients preliminarily diagnosed with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41(4): 619–627, <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1275-6>.

24. Olson J.D., Adcock D.M., Bush T.A., de Moerloose P., Gardiner C., Ginyard V.R., Grimaux M., McMahan C.A., Pihoda T.J., Rico-Lazarowski A., Sales M., Stang L., Trumbull K., Van Cott E., Wissel T. *Quantitative D-dimer for exclusion of venous thromboembolic disease; approved guideline. H-59A*. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.

25. Zhang C., Jiang L., Xu L., Tian J., Liu J., Zhao X., Feng X., Wang D., Zhang Y., Sun K., Xu B., Zhao W., Hui R., Gao R., Yuan J., Song L. Implications of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with three-vessel disease. *Eur Heart J* 2019; 40(41): 3397–3405, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz394>.

26. Lin S.C., Tsai Y.J., Huang C.T., Kuo Y.W., Ruan S.Y., Chuang Y.C., Yu C.J. Prognostic value of plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels in pneumonia patients requiring intensive care unit admission. *Respirology* 2013; 18(6): 933–941, <https://doi.org/10.1111/resp.12096>.

27. Mueller C., McDonald K., de Boer R.A., Maisel A., Cleland J.G.F., Kozhuharov N., Coats A.J.S., Metra M., Mebazaa A., Ruschitzka F., Lainscak M., Filippatos G., Seferovic P.M., Meijers W.C., Bayes-Genis A., Mueller T., Richards M., Januzzi J.L.J.; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(6): 715–731, <https://doi.org/10.1002/ejhf.1494>.