

# Антитромботическая терапия и ближайший прогноз тромбоэмболии легочной артерии в рутинной клинической практике (данные регионального сосудистого центра Рязанской области)

Никулина Н.Н.<sup>1</sup>, Тереховская Ю.В.<sup>2\*</sup>, Якушин С.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Рязань, Россия

<sup>2</sup> Областной клинический кардиологический диспансер, Рязань, Россия

**Цель.** Провести анализ антитромботической терапии и ближайшего прогноза у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) в рутинной клинической практике.

**Материалы и методы.** В течение 13 мес наблюдения (2018-2019 гг.) в рамках российского регистра «СИРЕНА» в исследование включались пациенты (n=103) с верифицированной ТЭЛА, госпитализированные в региональный сосудистый центр.

**Результаты.** Тромболитическая терапия проведена у 63 пациентов (61,2% от выборки), из них у 48 (76,2%) – без наличия показаний. В этих случаях основанием для выполнения терапии наиболее часто были результаты оценки по шкале PESI (n=17), и/или значимый объем поражения русла легочной артерии (n=10), и/или выраженная одышка (n=3), и/или наличие тромба в правых отделах сердца или глубоких венах нижних конечностей (n=2), кроме того, в ряде медицинских карт указана причина «по жизненным показаниям» (n=6), или данные отсутствовали (n=10). Пациенты, которым выполнен тромболизис, имели больший объем поражения легочного русла, более выраженные признаки дыхательной недостаточности и перегрузки правых отделов сердца, а также меньшую давность клинических проявлений. Антикоагулянтная терапия применялась в 94,2% случаев, из них у 90,3% пациентов на старте использовались парентеральные формы, в дальнейшем преимущественно применялись прямые пероральные антикоагулянты, частота назначения варфарина составила всего 5,8% случаев. Кровотечения зарегистрированы у 19,4% пациентов (значимые – у 11,7%). Рецидив ТЭЛА после постановки диагноза и начала терапии наблюдался в 4 случаях (3,9%). Госпитальная летальность составила 9,7%. Предикторами неблагоприятного прогноза являлись госпитализация с иным диагнозом (отношение рисков [ОР] 16,2; p=0,001), пожилой возраст (ОР 10,1; p=0,028), нестабильная гемодинамика (ОР 7,6; p=0,002), хроническая болезнь почек С3-5 (ОР 5,6; p=0,03), наличие в анамнезе инсульта (ОР 5,3; p=0,016) и хронической сердечной недостаточности (ОР 3,9; p=0,035).

**Заключение.** В современной клинической практике показания к тромболизису зачастую отличаются от рекомендуемых, что приводит к росту числа кровотечений и нивелированию положительного влияния на прогноз. Увеличивают риск ранней смертности такие факторы, как пожилой возраст, хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий, перенесенный инсульт, хроническая болезнь почек, нестабильность гемодинамики, госпитализации с другим первичным диагнозом, необходимость применения оксигенотерапии.

**Ключевые слова:** тромбоэмболия легочной артерии, антитромботическая терапия, прогноз.

**Для цитирования:** Никулина Н.Н., Тереховская Ю.В., Якушин С.С. Антитромботическая терапия и ближайший прогноз тромбоэмболии легочной артерии в рутинной клинической практике (данные регионального сосудистого центра Рязанской области). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(2):135-142. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-13.

## Antithrombotic Therapy and the Nearest Forecast of Pulmonary Embolism in Routine Clinical Practice (Data of the Regional Vascular Center of the Ryazan Region)

Nikulina N.N.<sup>1</sup>, Terekhovskaya Yu.V.<sup>2</sup>, Yakushin S.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ryazan State Medical University, Russia, Ryazan

<sup>2</sup> Ryazan Regional Clinical Cardiology Dispensary, Russia, Ryazan

**Aim.** To perform the analysis of antithrombotic therapy and immediate prognosis in patients with pulmonary embolism (PE) in routine clinical practice.

**Materials and methods.** During 13 months of follow-up (2018-2019) within the framework of the Russian SIRENA registry, the study included patients (n=103) with verified PE who were hospitalized at the regional vascular center.

**Main results.** Thrombolytic therapy was performed in 63 patients (61.2% of the sample), of which 48 (76.2%) had no indications. In these cases, the most common reason for performance was the results of the PESI score (n=17) and/or a significant amount of damage to the pulmonary artery (n=10) and/or severe shortness of breath (n=3) and/or the presence of a thrombus in the right parts of the heart or deep veins of the lower extremities (n=2), in addition, in a number of medical records, the cause is indicated as "for health reasons" (n=6) or there were no data (n=10). Patients who underwent thrombolysis had a larger volume of pulmonary lesions, more pronounced signs of respiratory failure and overload of the right heart, as well as a shorter duration of clinical manifestations. Anticoagulant therapy was used in 94.2% of cases, of which 90.3% of patients used parenteral forms at the start, then direct oral anticoagulants were mainly used, the frequency of warfarin prescription was only 5.8% of cases. Bleeding was registered in 19.4% of patients (significant – in 11.7%). PE recurrence after diagnosis and initiation of therapy was observed in 4 cases (3.9%). Hospital mortality was 9.7%. Predictors of poor prognosis were hospitalization with a different diagnosis (risk ratio [RR] 16.2; p=0.001), advanced age (RR 10.1; p=0.028), unstable hemodynamics (RR 7.6; p=0.002), chronic kidney disease C3-5 (RR 5.6; p=0.03), history of stroke (RR 5.3; p=0.016) and chronic heart failure (RR 3.9; p=0.035).

**Conclusion.** In modern clinical practice, the indications for thrombolysis often differ from those recommended, which leads to an increase in the number of bleeding and leveling of the positive effect on the prognosis. Factors such as advanced age, chronic heart failure and atrial fibrillation, stroke, chronic kidney disease, hemodynamic instability, hospitalizations with a different primary diagnosis, and the need for oxygen therapy increase the risk of early mortality.

**Key words:** pulmonary embolism, PE, antithrombotic therapy, prognosis.

**For citation:** Nikulina N.N., Terekhovskaya Yu.V., Yakushin S.S. Antithrombotic Therapy and the Nearest Forecast of Pulmonary Embolism in Routine Clinical Practice (Data of the Regional Vascular Center of the Ryazan Region). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(2):135-142. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-13.

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): Shera\_11.11@mail.ru

Received/Поступила: 06.04.2022

Accepted/Принята в печать: 18.04.2022

## Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и вносит существенный вклад в структуру смертности населения [1]. В научных работах ТЭЛА нередко рассматривается в рамках синдрома венозных тромбоэмболических осложнений. В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра ТЭЛА не имеет собственного шифра, что не позволяет вычленивать клинические случаи с ней из баз данных медицинских учреждений и провести их анализ [2]. В связи с этим до изменений принципов статистической разработки ТЭЛА наиболее удобным инструментом для изучения ее клинического профиля будут оставаться регистры. За рубежом накоплен достаточный опыт таких исследований, однако их результаты существенно различаются [3-5].

Данная работа выполнена в одном из региональных сосудистых центров г. Рязани в рамках отечественного регистра ТЭЛА «СИРЕНА» (Российский Регистр пациентов с тромбоэмболией легочной Артерии; RusSlan Registry of pulmonary embolism) [6,7].

Цель исследования – провести анализ анти тромботической терапии и ближайшего прогноза у пациентов с ТЭЛА в рутинной клинической практике.

## Материал и методы

Исследование выполнено по протоколу регистра «Сирена» [6,7]. Получено одобрение локального этического комитета при Рязанском областном клиническом кардиологическом диспансере (ГБУ РО ОККД) г. Рязани (протокол заседания №9 от 19.09.2018 г.).

В регистр включались пациенты с ТЭЛА, проходившие стационарное лечение в одном из региональных сосудистых центров (ГБУ РО ОККД) г. Рязани с 01.05.2018 г. по 31.05.2019 г. (период включения – 13 мес). Никаких дополнительных вмешательств в ведение пациентов не выполнялось, поэтому пациенты подписывали информированное согласие по стандартным процедурам ГБУ РО ОККД.

Критерии включения: возраст пациентов  $\geq 18$  лет, госпитализация в указанный период в ГБУ РО ОККД, верифицированный диагноз ТЭЛА (по результатам компьютерной томографии (КТ) с контрастированием легочной артерии или аутопсии). Критериев исключения не предусматривалось.

В рамках регистра проводился анализ клинико-демографических данных, методов лечения и прогноза на основании медицинских карт стационарного больного.

Также анализировались частота назначения анти тромботической (тромболитической [ТЛТ] и/или анти коагулянтной [АКТ]) терапии в зависимости от интегральной оценки тяжести ТЭЛА, ее соответствие Клиническим рекомендациям (КР) по диагностике и лечению ТЭЛА, осложнения и возможное влияние на ближайший прогноз. Для проведения интегральной оценки тяжести и риска ранней смерти (ИОТРС) применялась шкала риска 30-дневной смерти PESI (Pulmonary Embolism Severity Index), для оценки тяжести кровотечений – шкала BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [8,9].

Статистический анализ результатов выполнен с помощью пакета программ Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки характера распределения количественных признаков использовался критерий Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде среднего (M) и среднеквадратичного отклонения (SD) для переменных, имеющих нормальный характер распределения или медианы (Me) и межквартильного диапазона [25%; 75%] для переменных, характер распределения которых отличается от нормального.

Статистическую значимость различий в группах для количественных параметров, имеющих нормальный характер распределения, оценивали с помощью критерия Стьюдента, при распределении, отличного от нормального – с помощью критерия Манна-Уитни. Для анализа различий частоты качественных признаков применялся критерий  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность по Йетсу, при  $n < 5$  использовался двусторонний критерий Фишера. Для выявления предикторов неблагоприятного прогноза использовался метод регрессионного анализа в моделях Кокса. Заключение о статистической значимости различий принималось при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Исходная клинико-демографическая характеристика и ИОТРС ТЭЛА в анализируемой когорте пациентов ( $n=103$ ) представлены в табл. 1.

В анализируемой когорте ( $n=103$ ) однозначные показания к ТЛТ имели 25 (24,3%) пациентов: 20 па-

**Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with pulmonary embolism depending on the integral risk assessment**

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ТЭЛА в зависимости от интегральной оценки риска**

| Параметры                          | Риск ранней смерти согласно интегральной оценке тяжести ТЭЛА |                              |                             |                | Всего (n=103)  | p      |
|------------------------------------|--|------------------------------|-----------------------------|----------------|----------------|--------|
|                                    | Высокий (n=20)   | Промежуточный/высокий (n=13) | Промежуточный/низкий (n=50) | Низкий (n=20)  |                |        |
| Возраст, лет                       | 60 [47; 72]  | 66 [58; 71]                  | 66 [58; 79]                 | 48 [35; 61]    | 63 [52; 74]    | <0,001 |
| Женщины, n (%)                     | 15 (75,0)  | 5 (38,5)                     | 32 (64,0)                   | 11 (55,0)      | 63 (61,2)      | 0,574  |
| ВТЭ в анамнезе, n (%)              | 4 (20,0)   | 2 (23,1)                     | 8 (16,0)                    | 6 (30,0)       | 21 (20,4)      | 1,000  |
| ССЗ в анамнезе, n (%)              | 14 (70,0)  | 12 (92,3)                    | 46 (92,0)                   | 10 (50,0)      | 82 (79,6)      | 1,000  |
| ЗНО в анамнезе, n (%)              | 2 (10,0)   | 2 (15,4)                     | 14 (28,0)                   | 0 (0,0)        | 18 (17,5)      | 0,715  |
| Иной первичный диагноз, n (%)      | 9 (45,0)   | 2 (15,4)                     | 13 (26,0)                   | 3 (15,0)       | 27* (26,2)     | 0,108  |
| САД, мм рт.ст.                     | 103 [83; 110]  | 110 [100; 140]               | 130 [120; 150]              | 133 [120; 140] | 130 [106; 140] | <0,001 |
| SpO <sub>2</sub> , %               | 88 [80; 95]  | 91 [84; 95]                  | 90 [88; 95]                 | 94 [92; 97]    | 92 [88; 95]    | 0,042  |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>    | 53,3±23,5  | 70,4±17,8                    | 63,2±23,0                   | 70,0±18,8      | 63,5±22,3      | 0,071  |
| Дилатация правого желудочка, n (%) | 15 (75,0)  | 13 (100,0)                   | 37 (74,0)                   | 9 (45,0)       | 74 (71,9)      | 0,003  |
| СДЛА, мм рт.ст.                    | 63 [57; 72]  | 75 [56; 87]                  | 60 [51; 71]                 | 58 [41; 75]    | 60 [52; 75]    | 0,371  |
| Объем поражения, %                 | 85 [70; 88]  | 90 [68; 90]                  | 70 [55; 85]                 | 50 [25; 75]    | 72 [50; 88]    | 0,020  |

Данные представлены в виде Me [25%; 75%] или M±SD, если не указано иное

\*у 3 из 27 индексное событие развилось в стационаре

SpO<sub>2</sub> – сатурация кислорода, ВТЭ – венозные тромбоземболии, ЗНО – злокачественные новообразования, САД – систолическое артериальное давление, СДЛА – среднее давление в легочной артерии, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТЭЛА – тромбоземболия легочной артерии

циентов очень высокого риска, 4 – исходно промежуточного и 1 – исходно низкого риска, но с последующим с ухудшением гемодинамики (табл. 2). Однако ТЛТ была выполнена 63 (61,2%) пациентам, в т.ч. 48 (46,6%) – без наличия показаний согласно КР, причем, не только пациентам промежуточного/высокого (n=10) и промежуточного/низкого риска (n=30), но и пациентам низкого (n=8) риска по ИОТРС. В результате без наличия показаний по критериям КР ТЛТ была выполнена в 76,2% от всех случаев ТЛТ, или в 46,6% – от анализируемой всей выборки пациентов с ТЭЛА.

В 10 случаях у пациентов, относящихся к группе высокого риска, тромболитическое лечение не было проведено при наличии показаний. Из них в 3 случаях диагноз ТЭЛА установлен только по результатам аутопсии, в 1 случае тромболитическое лечение было проведено более чем за сутки до госпитализации в ГБУ РО ОККД по поводу подозрения на инфаркт миокарда, в 2 случаях в медицинских картах были зарегистрированы противопоказания к ТЛТ, определяющие высокий риск кровотечения. В оставшихся 4 случаях результаты анализа медицинских карт не позволяют судить о причинах, по которым ТЛТ не проводилась.

Согласно данным медицинских карт пациентов, в случаях проведения ТЛТ без показаний (n=48; 46,6%), основанием для выполнения были результаты оценки по шкале PESI (n=17) и/или значимый объем поражения русла легочной артерии (n=10), и/или выраженная одышка (n=3), и/или наличие тромба в правых

отделах сердца или глубоких венах нижних конечностей (n=2). В ряде медицинских карт указана причина «по жизненным показаниям» (n=6), или данные отсутствуют (n=10). В целом в анализируемой когорте был зарегистрирован достаточно высокий объем поражения русла легочной артерии (75% [67; 90]) и высокая частота выявления тромба в правых отделах сердца или глубоких венах нижних конечностей, сохраняющегося на момент верификации состоявшейся ТЭЛА (54,4%).

В результате пациентов, которым была проведена ТЛТ, отличали: более высокая частота дыхания, более низкая сатурация, большая распространенность дилатации правого желудочка (т.е. результаты по ИОТРС были ожидаемо тяжелее), но также они имели больший объем поражения бассейна легочной артерии (основание выполнения ТЛТ в медицинских картах), меньшую продолжительность времени «сиптом-диагноз», больший индекс массы тела и меньшую частоту недавних хирургических вмешательств (табл. 3).

Из тромболитиков в 47 случаях из 63 (74,6%) применялась стрептокиназа, еще в 16 случаях (25,4%) – алтеплаза.

АКТ в острый период ТЭЛА применялась у 97 из 103 (94,2%) пациентов. Случаи неприменения АКТ объясняются смертью пациентов (n=5, из них у 2 диагноз установлен на аутопсии) и развитием значимого кровотечения (n=1). В подавляющем большинстве (90,3%) случаев АКТ начиналась с парентеральных препаратов. Нефракционированный гепарин получали

**Table 2. Antithrombotic therapy depending on the integrated assessment of the severity of pulmonary embolism**  
**Таблица 2. Антитромботическая терапия в зависимости от интегральной оценки тяжести ТЭЛА**

| Параметры  | Риск ранней смерти согласно интегральной оценке тяжести ТЭЛА |                              |                             |                | Всего (n=103)   | p      |
|--|--|------------------------------|-----------------------------|----------------|-----------------|--------|
|  | Высокий (n=20)   | Промежуточный/высокий (n=13) | Промежуточный/низкий (n=50) | Низкий (n=20)  |                 |        |
| <b>Тромболитическая терапия</b>  |  |                              |                             |                |                 |        |
| Выполнена ТЛТ, n (%)   | 10 (50,0)  | 11 (84,6)                    | 33 (66,0)                   | 9 (45,0)       | 63 (61,2)       | 0,990  |
| Показания к ТЛТ, n (%)   | 20 (100,0)   | 1 (7,7)                      | 3 (6,0)                     | 1 (5,0)        | 25 (24,3)       | <0,001 |
| Тромб в правых отделах сердца или ГВНК, n (%)  | 8 (40,0)   | 8 (61,5)                     | 32 (64,0)                   | 8 (40,0)       | 56 (54,4)       | 0,980  |
| Выполнена ТЛТ при наличии показаний, n (%)   | 10 из 20 (50,0)  | 1 из 1 (100,0)               | 3 из 3 (100,0)              | 1 из 1 (100,0) | 15 из 25 (60,0) | <0,001 |
| Отсутствие показаний к ТЛТ, n (%)  | 0  | 12 (92,3)                    | 47 (94,0)                   | 19 (95,0)      | 78 (75,7)       | <0,001 |
| Выполнена ТЛТ без наличия показаний, n (%)   | 0  | 10 (83,3)                    | 30 (63,8)                   | 8 (42,1)       | 48 (61,5)       | 0,096  |
| Объем поражения в случаях, когда выполнено ТЛТ без наличия показаний, %  | -  | 90 [85; 96]                  | 75 [65; 87]                 | 78 [62; 89]    | 75 [67;90]      | 0,950  |
| Нарушение КР по ТЛТ, n (%)   | 10 (50,0)  | 10 (76,9)                    | 30 (60,0)                   | 8 (40,0)       | 58 (56,3)       | 0,360  |
| <b>Антикоагулянтная терапия в остром периоде ТЭЛА</b>  |  |                              |                             |                |                 |        |
| Любой вид АК, n (%) в т.ч.   | 20 (100,0)   | 13 (100,0)                   | 49 (98,0)                   | 20 (100,0)     | 102 (99,0)      | 1,000  |
| - Парентеральные   | 18 (90,0)  | 11 (84,6)                    | 40 (80,0)                   | 16 (80,0)      | 85 (82,5)       | 1,000  |
| - Варфарин   | 1 (5,0)  | 0                            | 4 (8,0)                     | 1 (5,0)        | 6 (5,8)         | 0,710  |
| - ПОАК, в т.ч.   | 9 (45,0)   | 10 (76,9)                    | 42 (84,0)                   | 17 (85,0)      | 78 (75,7)       | 1,000  |
| • ривароксабан, n (%)  | 9 (45,0)   | 8 (61,5)                     | 40 (80,0)                   | 17 (85,0)      | 74 (71,9)       | 0,008  |
| • дабигатран, n (%)  | 1 (5,0)  | 2 (15,4)                     | 1 (2,0)                     | 0              | 4 (3,9)         | 0,140  |
| • аликсабан, n (%)   | 0  | 0                            | 1 (2,0)                     | 0              | 1 (1,0)         | 0,250  |
| <b>Осложнения антитромботической терапии</b>   |  |                              |                             |                |                 |        |
| Кровотечения, n (%) в т.ч.   | 7 (35,0)   | 2 (15,4)                     | 8 (16,0)                    | 3 (15,0)       | 20 (19,4)       | 0,170  |
| • значимые   | 4 (20,0)   | 2 (15,4)                     | 5 (10,0)                    | 1 (5,0)        | 12 (11,7)       | 1,000  |
| • при ТЛТ  | 5 (50,0)   | 2 (16,7)                     | 8 (24,2)                    | 1 (11,1)       | 16 (25,0)       | 1,000  |
| Кровотечения в случаях выполнения ТЛТ без показаний, n (%)   | 0 (0,0)  | 3 (30,0)                     | 4 (13,3)                    | 1 (12,5)       | 8 (16,7)        | 0,770  |
| <b>Исходы</b>  |  |                              |                             |                |                 |        |
| Летальный исход, n (%)   | 6 (30,0)   | 2 (15,4)                     | 2 (4,0)                     | 0              | 10 (9,7)        | 0,002  |
| Продолжительность госпитализации при летальных случаях, ч  | 58 [24;100]  | 30 [15;44]                   | 97 [19;174]                 | -              | 46 [19;100]     | 1,000  |
| Продолжительность госпитализации для пациентов, живых на момент выписки, дни   | 14 [11;17]   | 16 [15;19]                   | 15 [13;17]                  | 15 [14;19]     | 15 [13;18]      | 0,390  |
| Рецидив ТЭЛА в стационаре, n (%)   | 2 (10,0)   | 0 (0,0)                      | 1 (2,0)                     | 1 (5,0)        | 4 (3,9)         | 0,240  |
| Данные представлены в виде Me [25%; 75%] или M±SD, если не указано иное  |  |                              |                             |                |                 |        |
| АК – антикоагулянт, ГВНК – глубокие вены нижних конечностей, КР – клинические рекомендации, ПОАК – пероральные антикоагулянты, ТЛТ – тромболитическая терапия, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии |  |                              |                             |                |                 |        |

52 (50,5%) пациента. Низкомолекулярные гепарины применялись у 77 (74,8%) пациентов, в т.ч. эноксапарин натрия (n=75), надропарин кальция (n=2).

Среди пероральных антикоагулянтов (n=85; 82,6%) преимущественно назначался ривароксабан (71,9%), второе место занимал варфарин (5,8%), третье – дабигатран (3,9%). Аликсабан был назначен только одному пациенту (промежуточного/низкого риска по ИОТРС, после проведения ТЛТ) – 1,0%. Из 7 пациентов, получающих варфарин, только у двух за время

госпитализации были достигнуты целевые значения МНО.

В 63 случаях выполнения ТЛТ профиль использования АКТ был следующий: АКТ в целом – 60 (95,2% от получивших ТЛТ) случаев, старт с парентеральных препаратов – 60 (95,2%), ривароксабан – 48 (76,2%), варфарин – 3 (4,7%), дабигатран – 2 (3,2%), аликсабан – 1 (1,6%). В 40 случаях отсутствия ТЛТ: АКТ в целом – 37 из 40 (92,5%) случаев, старт с парентеральных препаратов – 33 (82,5%), ривароксабан –

**Table 3. Clinical and demographic characteristics and prognosis of patients with pulmonary embolism who received and did not receive thrombolytic therapy**

**Таблица 3. Клинико-демографическая характеристика и прогноз пациентов с ТЭЛА, получивших и не получивших тромболитическую терапию**

| Параметры  | Тромболитическая терапия |                     | Всего (n=103) | p      |
|--|--------------------------|---------------------|---------------|--------|
|  | выполнена (n=63)         | не выполнена (n=40) |               |        |
| <b>Демографические и антропометрические показатели</b>   |                          |                     |               |        |
| Возраст, лет   | 61 [53;74]               | 65 [48;74]          | 63 [52;74]    | 0,96   |
| Женщины, n (%)   | 39 (61,9)                | 24 (60,0)           | 63 (61,2)     | 1,0    |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>   | 32,0±6,4                 | 29,0±6,4            | 31,4±6,7      | 0,006  |
| <b>Анамнез, жалобы и диагноз</b>   |                          |                     |               |        |
| Недавняя операция, n (%)   | 4 (6,4)                  | 9 (22,5)            | 13 (12,6)     | 0,03   |
| ЗНО, n (%)   | 11 (17,5)                | 7 (17,5)            | 18 (17,5)     | 0,79   |
| ХСН, n (%)   | 13 (20,6)                | 16 (40,0)           | 29 (28,2)     | 0,057  |
| Время симптомы-диагноз, дни  | 3 [1;8]                  | 7 [2;10]            | 4 [1;10]      | 0,06   |
| Одышка, n (%)  | 61 (96,8)                | 35 (87,5)           | 96 (93,2)     | 0,12   |
| Синкопальное состояние, n (%)  | 21 (33,3)                | 10 (25,0)           | 31 (30,1)     | 0,5    |
| ТЭЛА указана в первичном диагнозе, n (%)   | 48 (76,2)                | 28 (70,0)           | 76 (73,8)     | 0,64   |
| <b>Данные обследования</b>   |                          |                     |               |        |
| САД, мм рт.ст.   | 130 [106;150]            | 120 [105;130]       | 130 [106;140] | 0,08   |
| ЧСС, уд/мин  | 100 [85;114]             | 92 [85;115]         | 100 [85;114]  | 0,69   |
| Нестабильная гемодинамика, n (%)   | 10 (15,9)                | 10 (25,0)           | 20 (19,4)     | 0,38   |
| ЧДД, мин <sup>-1</sup>   | 26 [22;32]               | 20 [18;28]          | 24 [20;32]    | 0,008  |
| SaO <sub>2</sub> , %   | 91 [88;94]               | 95 [92;96]          | 92 [88;95]    | 0,01   |
| Повышение уровня тропонинов, n (%)   | 24 (38,1)                | 12 (30,0)           | 36 (35,0)     | 0,53   |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>  | 64,0±22,0                | 62,7±23,0           | 63,5±22,3     | 0,84   |
| Объем поражения, %   | 75 [68; 90]              | 35 [20; 70]         | 72 [50;88]    | <0,001 |
| Дилатация ПЖ, n (%)  | 51 (81,0)                | 23 (62,5)           | 74 (71,9)     | 0,019  |
| Дисфункция ПЖ, n (%)   | 14 (22,2)                | 3 (7,5)             | 17 (16,5)     | 0,06   |
| Тромб в правых отделах сердца или ГВНК, n (%)  | 55 (87,3)                | 29 (72,5)           | 84 (81,6)     | 0,1    |
| СГТК, мм рт.ст.  | 46 [35;55]               | 40 [28;50]          | 43 [31;54]    | 0,03   |
| PESI, балл   | 104,1±33,4               | 98,6±41,4           | 102,0±36,6    | 0,22   |
| <b>Исходы</b>  |                          |                     |               |        |
| Койко-дни, дни   | 15 [13;18]               | 15 [13;17]          | 15 [13;18]    | 0,55   |
| Кровотечения, n (%)  | 15 (23,8)                | 5 (12,5)            | 20 (19,4)     | 0,21   |
| Рецидив ТЭЛА, n (%)  | 2 (3,2)                  | 2 (5,0)             | 4 (3,9)       | 0,64   |
| Летальный исход, n (%)   | 4 (6,4)                  | 6 (15,0)            | 10 (9,7)      | 0,18   |
| Данные представлены в виде Me [25%; 75%] или M±SD, если не указано иное  |                          |                     |               |        |
| PESI – Pulmonary Embolism Severity Index, SaO <sub>2</sub> – сатурация крови, ГВНК – глубокие вены нижних конечностей, ЗНО – злокачественные новообразования, ИМТ – индекс массы тела, ПЖ – правый желудочек, САД – систолическое артериальное давление, СГТК – систолический градиент на трикуспидальном клапане, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений |                          |                     |               |        |

26 (65,0%), варфарин – 3 (7,5%), дабигатран – 2 (5,0%), аписабан – 0.

Одному пациенту был установлен кава-фильтр (в анамнезе – недавно прооперированная опухоль головного мозга). Чрескожные вмешательства не проводились.

Летальный исход за время госпитализации был зарегистрирован в 10 из 103 случаев (9,7%), причем, чаще среди пациентов высокого (30,0%) и промежуточного/высокого (15,4%) риска (p=0,002), тогда как

все пациенты низкого риска по ИОТРОС (n=20, 19,4% от выборки) дожили до момента выписки (см. табл. 2).

Кровотечения в 3 раза чаще регистрировались при проведении ТЛТ (p=0,21, см. табл. 3). При этом 8 из 20 случаев кровотечений были зарегистрированы в случаях, когда ТЛТ выполнялась без наличия для нее показаний согласно КР. В 3 из 8 случаев кровотечение имело степень «значимое», но ни в одном из случаев оно не стало непосредственной причиной смерти.



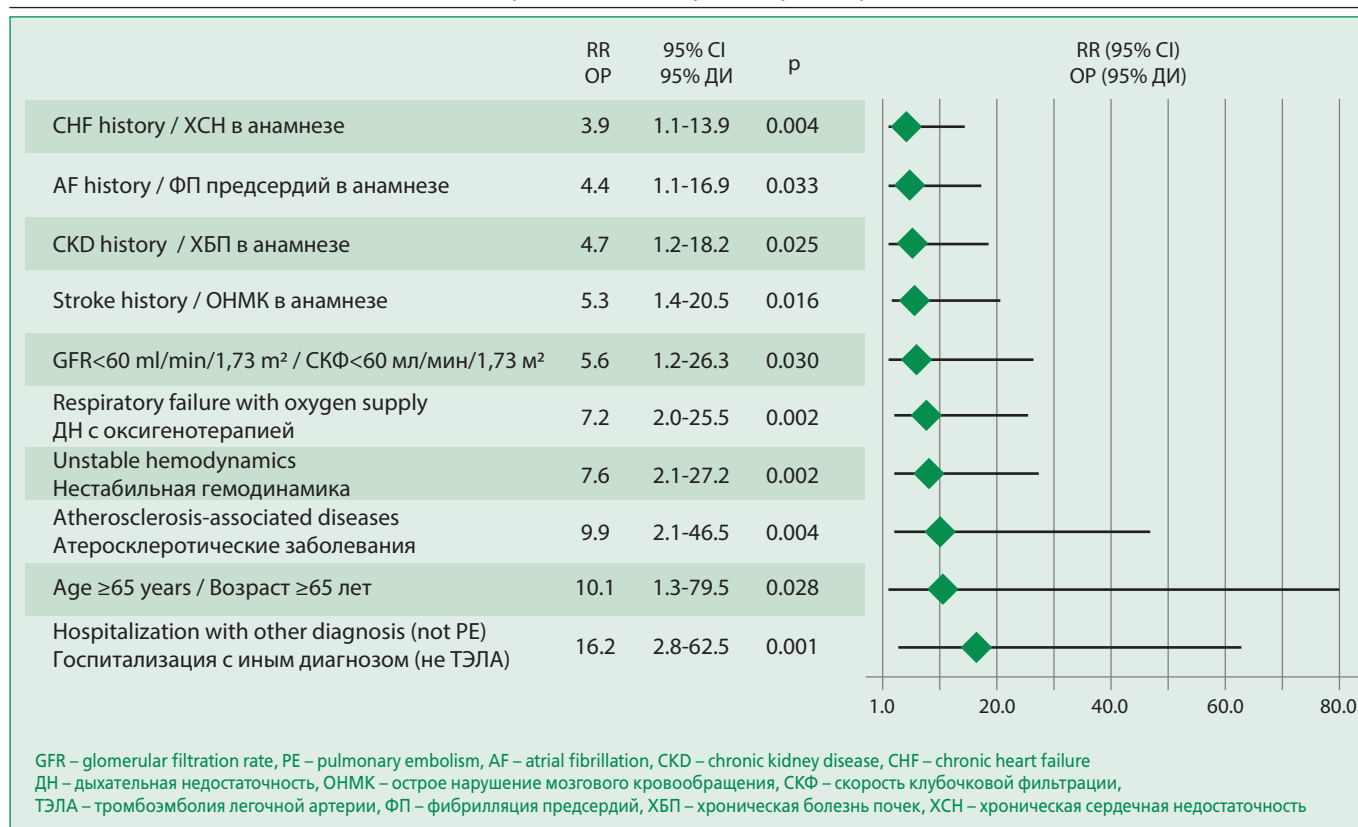


Figure 1. Predictors of poor immediate prognosis in patients with pulmonary embolism  
Рисунок 1. Предикторы неблагоприятного ближайшего прогноза у пациентов с ТЭЛА

Также было зарегистрировано 4 случая (3,9% от всей когорты) рецидива ТЭЛА после постановки диагноза и начала АКТ: среди пациентов высокого риска – 2 (в одном случае ТЛТ проводилась ранее), среди пациентов промежуточного/низкого и низкого риска – по 1 (в обоих случаях ТЛТ исходно не проводилась). В 2 случаях рецидив привел к смерти пациентов.

При анализе предикторов летального исхода в стационаре было получено, что наиболее значимым фактором оказался иной диагноз (не «ТЭЛА») при госпитализации, на втором месте оказался возраст  $\geq 65$  лет, на третьем – атеросклеротические заболевания (рис. 1). В отличие от результатов ИОТРС (отношение рисков [ОР] 3,2; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,6-6,6;  $p=0,002$ ), факт выполнения ТЛТ, наличие кровотечений, синкопе не показали статистически значимого влияния на прогноз ( $p>0,05$ ). Следует подчеркнуть, что у 11 из 24 (45,8%) пациентов, которым на момент госпитализации диагноз ТЭЛА установлен не был, имелись показания к проведению ТЛТ на момент госпитализации (против 14 из 80 [17,5%],  $p=0,01$ ). В итоге среди пациентов с диагнозом ТЭЛА на момент госпитализации невыполнение ТЛТ было зарегистрировано в 4 из 80 случаев (5,0%), а рецидив ТЭЛА в стационаре – в 2 из 80 (2,5%), то при наличии иного диагноза – в 6 из 24 (25,0%,  $p=0,009$ ) и в 4 из 24 (16,7%,  $p=0,025$ ) соответственно.

## Обсуждение

Основное ограничение данного исследования, как и большинства подобных регистров – включение обратившихся за медицинской помощью и впоследствии госпитализированных пациентов с ТЭЛА. Поэтому мы полагаем, что более низкая сатурация у пациентов в данном исследовании по сравнению с когортой пациентов в регистре СИРЕНА (92 [88;95] против 94 [90;96]), более высокий уровень систолического давления в легочной артерии (60 [52;75] против 50 [38;64]) и результат при оценке по шкале PESI (89 [72;107] против 101 [77;127]) [6] могут быть связаны с недостаточным выявлением более легких случаев ТЭЛА. Косвенно об этом также свидетельствует высокая частота иных первичных диагнозов (отличных от ТЭЛА) даже среди пациентов, имевших четкие показания к ТЛТ.

В общей когорте регистра СИРЕНА, как и в нашей когорте, прослеживалась тенденция к избыточному применению ТЛТ (25,0% случаев, из них только 33,8% – по показаниям). При выборе тактики лечения врачи опирались на выраженность одышки, объем поражения легочного русла и/или наличие флотирующих венозных тромбов [7]. В исследовании Н.А. Черепановой и соавт. более высокая оценка по PESI, более выраженная дилатация правого желудочка, более высокая легочная гипертензия, более молодой возраст, наличие цианоза

и синкопальных состояний также повышали вероятность выполнения ТЛТ [10]. В обоих регистрах выполнение ТЛТ у нормотензивных пациентов, не относящихся к категории высокого риска по ИОТРС, не приводило к статистически значимому уменьшению частоты летального исхода [7,10]. Сходные данные получены в ряде крупных исследований, проводимых в разных странах на протяжении последних десятилетий. Так, регистр PEITHO демонстрирует, что проведение ТЛТ у пациентов промежуточного риска хотя и оказывало положительное влияние на стабилизацию гемодинамики, но не давало улучшения прогноза за счет увеличения частоты больших кровотечений, в т.ч. интракраниальных [5]. На основании результатов подобных исследований эксперты в КР сформулировали однозначную позицию по разумному ограничению ТЛТ пациентами высокого риска [8,9]. Вместе с тем имеющийся подход не учитывает множество индивидуальных особенностей пациентов и ряд других параметров, которые могут оказывать влияние на прогноз пациентов с ТЭЛА. Клиническая практика и результаты проведенных регистров, в т.ч. СИРЕНА, свидетельствуют о несовершенстве существующих алгоритмов отбора пациентов для ТЛТ и, вероятно, требуют включения результатов дополнительных клинико-инструментальных и лабораторных показателей. Так, имеются публикации по оценке прогностического влияния синкоп при немассивной ТЭЛА [11], значения ряда электрокардиографических признаков перегрузки правых отделов сердца, ассоциированных с повышением риска развития шока и летального исхода [12], связи индекса обструкции легочного русла с риском гемодинамических нарушений [13], а также почечной дисфункции как дополнительного предиктора неблагоприятного исхода [6].

За прошедшие десятилетия отмечено существенное увеличение частоты проведения ТЛТ (61,2% против 1,2% по данным регистра RIETTE (2001-2006),  $p < 0,001$ ), а также уменьшение частоты применения варфарина (5,8% против 99,4% по данным регистра RIETTE (2001-2006),  $p < 0,001$ ) [3]. Продемонстрированное в регистре СИРЕНА [6], в т.ч., в нашей когорте пациентов, приоритетное назначение прямых пероральных антикоагулянтов отражает пересмотр тактики АКТ в КР [8,9,14]. Интересно, что до настоящего времени АКТ при ТЭЛА врачи предпочитают начинать с парентеральных форм, хотя КР предусматривают старт

АКТ с пероральных препаратов, если проведение ТЛТ не предполагается [9,14].

Необходимо также отметить, что в нашей когорте пациентов частота кровотечений (19,4%) была выше, чем в общей выборке регистра СИРЕНА (4,1%,  $p < 0,001$ ) [6] и у P. Shah и соавт. (2,4%,  $p < 0,001$ ) [4]. При этом частота летальных исходов (9,7%) была сопоставима: общая когорта СИРЕНА – 9,9% ([6],  $p = 1,0$ ) в RIETTE – 5,4% ([5],  $p = 0,1$ ). В проведенных ранее исследованиях выявлены схожие предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с ТЭЛА: массивная ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой (ОР 16,3; 95% ДИ 8,6-31,4) и пожилой возраст (ОР 2,3; 95% ДИ 1,7-3,2) [3], сердечная недостаточность (ОР 1,35; 95% ДИ 1,21-1,51) [4], почечная дисфункция (ОР 3,4; 95% ДИ 2,2-5,4) [6].

## **Заключение**

Результаты данного исследования демонстрируют рост частоты проведения ТЛТ (61,2%) в современной клинической практике. При этом принятие врачами решения нередко осуществляется на основе показаний, отличных от актуальных КР. На этом фоне выявлено увеличение доли кровотечений (19,4%), а влияния выполнения ТЛТ на прогноз в анализируемой когорте не зарегистрировано ( $p = 0,18$ ).

Увеличивали риск ранней смертности такие факторы, как пожилой возраст, хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий, перенесенный инсульт, хроническая болезнь почек, нестабильность гемодинамики, госпитализации с другим первичным диагнозом, необходимость применения оксигенотерапии.

Результаты данного исследования являются основанием для формирования информационно-методического письма регионального Министерства здравоохранения, направленного на оптимизацию качества ведения и улучшения прогноза пациентов с ТЭЛА.

**Отношения и Деятельность.** Нет.

**Relationships and Activities.** None.

**Финансирование:** Исследование проведено при поддержке Рязанского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова.

**Funding:** The study was performed with the support of the Ryazan State Medical University.

## References / Литература

1. Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000-15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):277-87. DOI:10.1016/S2213-2600(19)30354-6.
2. Nikulina NN, Terekhovskaya YuV. Epidemiology of pulmonary embolism in today's context: analysis of incidence, mortality and problems of their study. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(6):103-8 (In Russ.) [Никulina Н.Н., Тереховская Ю.В. Эпидемиология тромбозомболии легочной артерии в современном мире: анализ заболеваемости, смертности и проблем их изучения. *Российский Кардиологический Журнал.* 2019;(6):103-8]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-6-103-108.
3. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al.; RIETE Investigators. 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.
4. Shah P, Arora S, Kumar V, et al. Short-term outcomes of pulmonary embolism: A National Perspective. *Clin Cardiol.* 2018;41(9):1214-24. DOI:10.1002/clc.23048.
5. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al for the PEITHO Investigators. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1402-11. DOI:10.1056/NEJMoa1302097.
6. Menzorov MV, Filimonova VV, Erlikh AD, et al. Renal dysfunction in patients with pulmonary embolism: data from the SIRENA register. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(25):4422 (In Russ.) [Мензоров М.В., Филимонова В.В., Эрлих А.Д., и др. Почечная дисфункция у пациентов с тромбозомболией легочной артерии по данным регистра СИРЕНА. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(25):4422]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4422.
7. Cherepanova NA, Mullova IS, Pavlova TV, et al. Thrombolytic Therapy in Treatment in Patients with Pulmonary Embolism not High-risk: SIRENA Registry Data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(3):401-7 (In Russ.) [Черепанова Н.А., Муллова И.С., Павлова Т.В., и др. Тромболитическая терапия в лечении пациентов с тромбозомболией легочной артерии невысокого риска по данным регистра СИРЕНА. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2021;17(3):401-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-11.
8. 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(43):3033-69. DOI:10.1093/eurheartj/ehu283.
9. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603. DOI:10.1093/eurheartj/ehz405.
10. Cherepanova NA, Mullova IS, Kiselev AR, et al. Thrombolytic Therapy in Normotensive Patients with Pulmonary Embolism (Data from the Retrospective Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(5):742-8 (In Russ.) [Черепанова Н.А., Муллова И.С., Киселев А.Р., и др. Тромболитическая терапия у нормотензивных пациентов с тромбозомболией легочной артерии (по данным ретроспективного исследования). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2020;16(5):742-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-13.
11. Kurakina EA, Duplyakov DV, Khokhlunov SM, et al. Syncope in non-massive pulmonary embolism as a predictor of high-risk mortality. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2012;8(2):158-62. (In Russ.) Куракина Е.А., Дупляков Д.В., Хохлунов С.М., и др. Синкопе при немассивной тромбозомболии легочной артерии как предиктор высокого риска летального исхода. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2012;8(2):158-62]. DOI:10.20996/1819-6446-2012-8-2-158-162.
12. Mullova IS, Pavlova TV, Khokhlunov SM, Duplyakov DV. Prognostic Value of ECG in Patients with Pulmonary Embolism. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(1):63-8 (In Russ.) [Муллова И.С., Павлова Т.В., Хохлунов С.М., Дупляков Д.С. Прогностическое значение ЭКГ у пациентов с тромбозомболией легочной артерии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2019;15(1):63-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-63-68.
13. Mazur ES, Mazur VV, Rabinovich RM, Bachurina MA. Clinical and angiopulmonographic association in pulmonary embolism. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2021;93(4):363-8 (In Russ.) [Мазур Е.С., Мазур В.В., Рабинович Р.М., Бачурина М.А. Клинико-ангиопульмонографические соотношения при тромбозомболии легочной артерии. *Терапевтический Архив.* 2021;93(4): 363-8]. DOI:10.26442/00403660.2021.04.200674.
14. Terekhovskaya YuV, Okorokov VG, Nikulina NN. The modern position of anticoagulants in acute pulmonary embolism: achievements, limitations, prospects. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2019;27(1):93-106 (In Russ.) [Тереховская Ю.В., Окороков В.Г., Никulina Н.Н. Современная позиция антикоагулянтов при острой ТЭЛА: достижения, ограничения, перспективы. *Российский Медико-биологический Вестник им. Академика И.П. Павлова.* 2019;27(1):93-106. DOI:10.23888/PAVLOVJ201927193-106.

About the Authors / Сведения об авторах:

**Никulina Наталья Николаевна** [Natalia N. Nikulina]  
eLibrary SPIN 9486-1801, ORCID 0000-0001-8593-3173  
**Тереховская Юлия Викторовна** [Yuliya V. Terekhovskaya]  
eLibrary SPIN 4980-9875, ORCID 0000-0002-9537-1618

**Якушин Сергей Степанович** [Sergey S. Yakushin]  
eLibrary SPIN 7726-7198, ORCID 0000-0002-1394-3791