

## Тромбоэмболия легочной артерии и фибрилляция предсердий: анализ данных Российского регистра “СИРЕНА”

Алиева Э.Х.<sup>1,2</sup>, Сыромятникова Л.И.<sup>1,3</sup>, Эрлих А.Д.<sup>4,5</sup>, Шелудько В.С.<sup>1</sup>

**Цель.** Представить клиническую характеристику и госпитальный прогноз у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) и фибрилляцией предсердий (ФП).

**Материал и методы.** По инициативе рабочей группы врачей разработаны основные принципы наблюдательного проспективного исследования — регистра “СИРЕНА”.

**Результаты.** Среди включенных в регистр 660 пациентов, ФП диагностирована практически у каждого четвертого пациента — в 22,9% случаев (n=151), что отражает высокую частоту данной аритмии применительно к ТЭЛА. Распространенность ФП соответствовала частоте таких состояний, как хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (23,2%; n=153), сахарный диабет (15,6%; n=103), артериальная гипертензия (АГ) (65,7%; n=400). Диагноз ФП у большинства пациентов основан на данных анамнеза (n=144; 95,4%), впервые зарегистрированный пароксизм ФП верифицирован у 7 пациентов (4,6%). Пациенты с ФП характеризовались более старшим возрастом, значительно более высокой представленностью ХСН (51,2%), АГ (80,8%), хронической болезни почек (18,5%), перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки (23,2%). Важно отметить низкую частоту антикоагулянтной терапии (15,3%) в группе пациентов с ранее диагностированной ФП (n=144). Частота тромболитической терапии в группе пациентов с ФП была значительно ниже 13,9% vs 25,8% среди пациентов без ФП (p=0,026), что обусловлено наличием противопоказаний, гиподиагностикой ТЭЛА. Учитывая преимущественно старческий возраст, высокую коморбидность пациентов с ФП, а также отсутствие амбулаторной антикоагулянтной терапии, госпитальная летальность у пациентов с ТЭЛА и ФП равнялась 31,1% и достоверно отличалась от таковой в группе без ФП 12,6% (p=0,001). В общей группе посмертная диагностика ТЭЛА отмечена в 7,7% случаев (n=51), из них доля пациентов с ФП составила 54,9% (n=28). Возможным объяснением недооценки вероятности ТЭЛА у лиц с ФП было ошибочное объяснение проявлений ТЭЛА (тахипноз, тахикардия, отеки нижних конечностей) за счет сопутствующей ХСН.

**Заключение.** Существование настороженности по наличию вероятной ТЭЛА у пожилых пациентов с ФП и проявлениями декомпенсации ХСН, своевременное назначение антикоагулянтной терапии позволят предотвратить как артериальную, так и венозную эмболию.

**Ключевые слова:** тромбоэмболия легочной артерии, регистр “СИРЕНА”, тромбоз глубоких вен, фибрилляция предсердий.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Пермский государственный университет им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь; <sup>2</sup>ГБУЗ ПК Клинический кардиологический диспансер, Пермь; <sup>3</sup>ГАУЗ ПК Городская клиническая больница № 4, Пермь; <sup>4</sup>ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; <sup>5</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

Алиева Э.Х.\* — врач-кардиолог, соискатель, ORCID: 0000-0002-4313-6317, Сыромятникова Л.И. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, врач-кардиолог высшей квалификационной категории; руководитель сосудистого центра регионального сосудистого центра, ORCID: 0000-0002-8305-1115, Эрлих А.Д. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета; зав. отделением реанимации и интенсивной терапии, врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории, ORCID: 0000-0003-0607-2673, Шелудько В.С. — н.с., специалист по статистике, ORCID: 0000-0002-7080-9142.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): elizabet.alieva@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЛТ — тромболитическая терапия, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 24.04.2022

Рецензия получена 23.05.2022

Принята к публикации 20.06.2022



**Для цитирования:** Алиева Э.Х., Сыромятникова Л.И., Эрлих А.Д., Шелудько В.С. Тромбоэмболия легочной артерии и фибрилляция предсердий: анализ данных Российского регистра “СИРЕНА”. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5035. doi:10.15829/1560-4071-2022-5035. EDN ZLWDUR

## Pulmonary embolism and atrial fibrillation: analysis of data from the SIRENA Russian registry

Alieva E. Kh.<sup>1,2</sup>, Syromyatnikova L. I.<sup>1,3</sup>, Erlich A. D.<sup>4,5</sup>, Sheludko V. S.<sup>1</sup>

**Aim.** To present the clinical characteristics and in-hospital prognosis in patients with pulmonary embolism (PE) and atrial fibrillation (AF).

**Material and methods.** On the initiative of a working group of physicians, the basic principles of an observational prospective study (SIRENA registry) have been developed.

**Results.** Among the 660 patients included in the registry, AF was diagnosed in almost every fourth patient — in 22,9% of cases (n=151), which reflects its high incidence in relation to PE. The prevalence of AF corresponded to such conditions as heart failure (HF) (23,2%; n=153), diabetes (15,6%; n=103), and hypertension (HTN) (65,7% n=400). The diagnosis of AF in most patients is based on the history data (n=144; 95,4%), while the first registered AF episode was verified in 7 patients (4,6%). Patients with AF were characterized by older age, significantly higher prevalence of HF (51,2%), HTN (80,8%), chronic kidney disease (18,5%),

stroke or transient ischemic attack (23,2%). It is important to note the low prevalence of anticoagulant therapy (15,3%) in the group of patients with previously diagnosed AF (n=144). The prevalence of thrombolytic therapy in patients with AF was significantly lower than among patients without AF (13,9 vs 25,8% (p=0,026)), which is due to contraindications and underdiagnosis of PE. Given the predominantly senile age, high comorbidity rate in patients with AF, as well as the absence of outpatient anticoagulant therapy, in-hospital mortality in patients with PE and AF was 31,1%, and significantly differed from that in those without AF 12,6% (p=0,001). In the general group, post-mortem diagnosis of PE was noted in 7,7% of cases (n=51), of which the proportion of patients with AF was 54,9% (n=28). A possible explanation for the underestimation of PE in AF patients was an erroneous explanation of its manifestations (tachypnea, tachycardia, lower limb edema) due to concomitant HF.

**Conclusion.** Suspicion for PE in elderly patients with AF and manifestations of HF decompensation, as well as the timely administration of anticoagulant therapy, will prevent both arterial and venous embolism.

**Keywords:** pulmonary embolism, SIRENA registry, deep vein thrombosis, atrial fibrillation.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>E. A. Vagner Perm State University, Perm; <sup>2</sup>Clinical Cardiology Dispensary, Perm; <sup>3</sup>City Clinical Hospital № 4, Perm; <sup>4</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; <sup>5</sup>N. E. Bauman City Clinical Hospital № 29, Moscow, Russia.

Alieva E. Kh.\* ORCID: 0000-0002-4313-6317, Syromyatnikova L. I. ORCID: 0000-0002-8305-1115, Erlikh A. D. ORCID: 0000-0003-0607-2673, Sheludko V. S. ORCID: 0000-0002-7080-9142.

\*Corresponding author: elizabett.alieva@mail.ru

**Received:** 24.04.2022 **Revision Received:** 23.05.2022 **Accepted:** 20.06.2022

**For citation:** Alieva E. Kh., Syromyatnikova L. I., Erlikh A. D., Sheludko V. S. Pulmonary embolism and atrial fibrillation: analysis of data from the SIRENA Russian registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5035. doi:10.15829/1560-4071-2022-5035. EDN ZLWDUR

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является одной из наиболее распространенных причин сердечно-сосудистой смертности. В эпидемиологических зарубежных исследованиях ежегодная заболеваемость ТЭЛА составляет до 39–115 человек на 100 тыс. населения [1, 2], что несколько выше в сравнении с отечественными данными 35–40 человек на 100 тыс. [3]. При этом среди всех умерших прижизненный диагноз ТЭЛА установлен в 7% случаев vs 59% встречаемости данного диагноза по данным аутопсии [1, 2], что требует изучения провоцирующих факторов развития ТЭЛА, установления причин, которые определяют гиподиагностику и неблагоприятный прогноз.

В последние годы уделяется повышенное внимание сосуществованию ТЭЛА и фибрилляции предсердий (ФП), т.к. развитие аритмии ассоциировано с двукратным увеличением риска возникновения венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), а наличие ВТЭО с почти 2-кратным увеличением риска формирования ФП [4, 5]. Распространенность ФП у больных ТЭЛА составляет >18 тыс. на 100 тыс. человек [6]. Доказательства двунаправленной связи между возникновением ФП и ВТЭО получены в когортных исследованиях [6–12]. Оба состояния включают общие факторы риска, такие как пожилой возраст, ожирение, сердечную недостаточность [7, 12–14]. Легочная эмболия определяет развитие ФП за счет перегрузки правых камер давлением на фоне обструкции легочных артерий, а также за счет высвобождения вазоконстрикторных медиаторов и воспалительных цитокинов. ФП, в свою очередь, может привести к тромбообразованию в ушке правого предсердия и как следствие к ТЭЛА [7, 13, 14]. При этом риск развития ФП или ВТЭО максимален в течение первых 5–6 мес. с момента постановки диагноза [7]. Наличие ФП в анамнезе или выявление данной аритмии на момент поступления пациента с ТЭЛА связано с увеличением риска смерти в течение одного и шести месяцев [6, 8].

Изложенное выше определило цель настоящей работы на примере данных регистра больных ТЭЛА “СИРЕНА” представить современную оценку взаимоотношения ТЭЛА и ФП.

## Материал и методы

Исследование проведено на основании наблюдательного проспективного исследования — регистра “СИРЕНА”. Продолжительность включения пациентов составила 12 мес. — с 15.02.2018 по 15.04.2019 годов. Принципы организации регистра, критерии включения и невключения, основные анамнестические и клинические характеристики пациентов опубликованы ранее [15]. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом участвующих клинических центров. В регистр включались пациенты, госпитализированные с подозрением на ТЭЛА либо на другое заболевание, “маскирующее” ТЭЛА; а также умершие в стационаре, у которых ТЭЛА установлена при проведении патологоанатомического исследования. Основанием для исключения случая из регистра являлась смерть пациента с заключительным клиническим диагнозом “ТЭЛА”, при отсутствии объективных признаков, подтверждающих данный диагноз, и невыполнении патологоанатомического исследования. Прижизненное включение пациента в регистр осуществлялось на основании его письменного добровольного информированного согласия.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью встроенного пакета анализа табличного процессора Excel 2016 MSO, авторского пакета прикладных электронных таблиц “Stat2015”. При оценке статистической достоверности различий (р) в независимых выборках для количественных признаков (при нормальном распределении) применяли сравнение средних (М) с помощью параметрических критериев — двухвыборочный t-критерий, при отсутствии нормального распределения применялся U-критерий Манна-Уитни (U). Для анализа качественных признаков применяли абсолютные частоты встречаемости, показатели распределения (%) и стандартную ошибку относительных долей (m). При оценке статистической достоверности различий (р) использовали критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

Среди включенных в регистр 660 пациентов ФП диагностирована практически у каждого четверто-

Таблица 1

## Характеристики пациентов с ТЭЛА в зависимости от наличия/отсутствия ФП

Признак	ТЭЛА без ФП (n=509)	ТЭЛА+ФП (n=151)	P
Возраст, Me (Q1; Q3)	63,0 (51,0; 71,0)	73,0 (66,0; 81,0)	0,0001
Женский пол, абс./%	262/52,0%	78/51,7%	0,951
ТЭЛА в анамнезе, абс./%	39/7,7%	16/10,6%	0,584
Госпитализация с подозрением на ТЭЛА, абс./%	318/62,5%	67/44,4%	0,001
ТГВ в анамнезе, абс./%	94/18,5%	23/15,2%	0,545
Иммобилизация в последние 12 мес., абс./%	66/13,0%	37/24,5%	0,031
Хирургическая операция за последние 12 мес., абс./%	83/16,3%	15/9,9%	0,234
Варикозная болезнь нижних конечностей, абс./%	153/30,0%	48/31,8%	0,842
ХСН в прошлом, абс./%	77/15,1%	77/51,0%	0,0001
Иные ССЗ в анамнезе, абс./%	99/19,4%	68/45,0%	0,0001
Инсульт/ТИА в анамнезе, абс./%	37/7,3%	35/23,8%	0,003
АГ в анамнезе, абс./%	314/61,7%	122/80,8%	0,0001
ХБП в анамнезе, абс./%	34/6,7%	28/18,5%	0,027
СД в анамнезе, абс./%	154/30,3%	59/39,0%	0,136
ХОБЛ в анамнезе, абс./%	36/7,1%	21/13,9%	0,202
ЗНО в анамнезе, абс./%	95/18,7%	25/16,5%	0,594

**Примечание:** показатели указаны в форме числа пациентов и доли от общего числа в каждой группе.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ЗНО — злокачественное новообразование, СД — сахарный диабет, ССЗ — другие сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (стенокардия, стеноз), ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 2

## Клинические признаки на момент госпитализации в сравниваемых группах

Признак	ТЭЛА без ФП (n=509)	ТЭЛА+ФП (n=151)	P
Бессимптомно, абс./%	22/4,4%	4/2,7%	0,474
Гипертермия, абс./%	17/3,4%	13/8,7%	0,326
Кровохарканье, абс./%	39/7,8%	12/8,1%	0,962
Кашель, абс./%	83/16,7%	23/15,4%	0,815
Синкопальное/пресинкопальное состояние, абс./%	146/29,4%	38/25,7%	0,494
Боль в груди, абс./%	150/30,1%	32/21,5%	0,109
Одышка, абс./%	436/87,7%	127/85,2%	0,644

**Сокращения:** ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий.

го пациента — в 22,9% случаев (n=151), что отражает высокую частоту аритмии применительно к ТЭЛА. Распространенность ФП соответствовала частоте таких состояний, как хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (23,2%; n=153), сахарный диабет (СД) (15,6%; n=103), артериальная гипертензия (АГ) (65,7%; n=400). Диагноз ФП у большинства пациентов основан на данных анамнеза (n=144; 95,4%) и подтверждался на основании исходной электрокардиографии у 10 пациентов с ТЭЛА (6,6%). Впервые зарегистрированный пароксизм ФП, возможно, как осложнение ТЭЛА, верифицирован у 7 пациентов (4,6%) (рис. 1).

В зависимости от наличия/отсутствия ФП сравнение двух групп различий по полу, анамнезу ранее перенесенной ТЭЛА не выявило (табл. 1). При этом пациенты с ФП характеризовались более старшим возрастом 73,0 vs 63,0 лет (p=0,0001), представлен-

ностью коморбидной патологии, такой как ХСН, АГ (80,8%), хроническая болезнь почек (ХБП) (18,5%), перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) (23,2%), иные атеросклероз ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания (21,2%) при сопоставимой частоте СД, хроническая обструктивная болезнь легких, варикозной болезни и хирургических вмешательств. Пациентов с ФП характеризовала более высокая частота иммобилизации в течение последнего года, что может быть проявлением старческой астении у лиц более старшей возрастной категории с высоким процентом коморбидности. Таким образом, высокая частота сочетания ФП и ВТЭО, с одной стороны, отражает патогенез ФП как возраст-ассоциированного состояния, а с другой — возможный вклад аритмии в патогенез ВТЭО.

Таблица 3

Результаты объективного обследования пациентов с ТЭЛА в зависимости от наличия ФП

Признак	ТЭЛА без ФП (n=509)	ТЭЛА+ФП (n=151)	P
Цианоз, абс./%	135/26,5%	52/34,4%	0,174
Асимметрия нижних конечностей, абс./%	49/9,6%	13/8,6%	0,834
Отечность ног, абс./%	170/33,4%	73/47,7%	0,005
Сатурация, %, Ме (Q1; Q3)	92,3 (90; 96)	92,2 (90; 96)	0,282
Сатурация <90%, абс./%	112/22%	43/28,5%	0,195
Систолическое АД мм рт.ст., Ме (Q1; Q3)	124 (110; 140)	128 (100; 140)	0,143
Систолическое АД ≤90 мм рт.ст., абс./%	46,0/9%	22/14,6%	0,301
Диастолическое АД мм рт.ст., Ме (Q1; Q3)	76,1 (70; 81)	75,0 (70; 80)	0,179
ЧСС уд./мин, Ме (Q1; Q3)	93,0 (80,0; 104,0)	100,0 (84,0; 119,3)	0,0001
ЧДД в мин, Ме (Q1; Q3)	20,0 (18,0; 24,0)	22,0 (19,0; 24,0)	0,003
Влажные хрипы, абс./%	75/14,7%	45/29,8%	0,005
Набухание шейных вен, абс./%	22/4,3%	15/9,9%	0,295
Вес, кг, Ме (Q1; Q3)	87,7 (72; 96)	81 (70,0; 93,5)	0,261

**Сокращения:** АД — артериальное давление, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий, ЧДД — частота дыхательных движений в минуту, ЧСС — частота сердечных сокращений в минуту.

Таблица 4

Результаты лабораторных исследований у пациентов с ТЭЛА в зависимости от наличия ФП

Признак	ТЭЛА без ФП (n=509)	ТЭЛА+ФП (n=151)	P
Гемоглобин, г/л, Ме (Q1; Q3)	133,0 (116,0; 147,0)	131,5 (111; 147)	0,435
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л, Ме (Q1; Q3)	9,7 (7,6; 12,3)	10,3 (8,1; 14,3)	0,015
Тромбоциты, *10 <sup>9</sup> /л, Ме (Q1; Q3)	214 (166,5; 268,5)	199 (157; 252)	0,072
Креатинин, мкмоль/л, Ме (Q1; Q3)	96,0 (81,0; 119,0)	111,0 (90,0; 138,5)	0,0001
СКФ по Кокрофту-Голту, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , Ме (Q1; Q3)	78,0 (55,0; 101,0)	56 (37,8; 73,0)	0,0001
МНО, Ме (Q1; Q3)	1,2 (1,1; 1,4)	1,3 (1,1; 1,5)	0,030
Положительный тропонин, абс./%	99/33%	22/25,3%	0,275
Повышение D-димера выше критериев нормы, абс./%	232/95,1%	65/91,5%	0,651
D-димер, нг/мл, Ме (Q1; Q3)	5000 (2493; 6000)	5000 (2220; 6150)	0,651

**Сокращения:** МНО — международное нормализованное отношение, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий.

По клиническим признакам пациенты с ТЭЛА в зависимости от наличия/отсутствия ФП не различались (табл. 2). При объективном обследовании пациенты с аритмией имели проявления, характерные для декомпенсации ХСН, в виде наличия симметричного отека нижних конечностей (p=0,005), тахикардии (p=0,0001), тахипноэ (p=0,03), влажных хрипов в проекции нижних отделов легких (p=0,005) при сопоставимых значениях гемодинамики (табл. 3).

Различий лабораторных показателей по параметрам общего анализа крови не выявлено. Значимый вклад ФП в формирование почечной дисфункции проявился ростом значений креатинина (p=0,001) и медианы скорости клубочковой фильтрации, что соответствовало 3а стадии ХБП (p=0,001) (табл. 4). Сравнимые группы были сопоставимы по выраженности миокардиального повреждения; доля лиц с повышенным уровнем тропонина не превышала 33%. Гипертромбинемия по показателю D-димера

установлена у 9 из 10 пациентов с ТЭЛА вне зависимости от наличия ФП. Однако необходимо отметить, что исследование тропонина и D-димера проведено не во всей группе, а в 57,4 и 47,5% случаев, соответственно.

По данным электрокардиографии нарушения проводимости в виде полной блокады левой ножки пучка Гиса чаще встречались у пациентов с ФП 11,3% vs 4,1% (p=0,022), как и нарушение процессов реполяризации в виде смещения сегмента ST 23,2% vs 11,2% (p=0,025), при отсутствии различий по полярности зубца T, а также по доле лиц с деполаризацией желудочков в виде характерного комплекса S<sub>1</sub>Q<sub>III</sub> 20,5% и 25,3% (p=0,37), соответственно.

Анализ ультразвукового исследования, которое выполнено в 85,3% случаев, выявил достоверное снижение фракции выброса левого желудочка у лиц с ФП 53% vs 59% (p=0,0001), более выраженные признаки патологического ремоделирования правых камер сердца в виде атриомегалии, роста среднего

Таблица 5

## Данные эхокардиографических исследований в группах

Признак	ТЭЛА без ФП (n=509)	ТЭЛА+ФП (n=151)	P
Фракция выброса ЛЖ, %, Ме (Q1; Q3)	59,0 (54,0; 63,8)	53,0 (42,0; 60,0)	0,0001
Размер ПЖ, мм, Ме (Q1; Q3)	32,0 (28,0; 37,0)	32,0 (29,0; 37,0)	0,902
Размер ПП, мм, Ме (Q1; Q3)	45,0 (40,0; 51,0)	51,0 (45,0; 57,0)	0,0001
Размер ПП ≥40 мм, абс./%	283/55,6%	100/91,7%	0,031
СДЛА, мм рт.ст., Ме (Q1; Q3)	48,0 (38,0; 62,0)	54,0 (42,5; 68,0)	0,003
СДЛА ≥40 мм рт.ст., абс./%	264/51,87%	95/79,8%	0,114
Диаметр лёгочной артерии, мм, Ме (Q1; Q3)	27,0 (24,0; 30,0)	28,0 (25,0; 30,0)	0,091
КТ визуализация ТЭЛА, абс./%	423/83,1%	109/72,2%	0,041
Визуализация ТЭЛА (КТ), абс./%	426/83,7%	110/72,8%	0,043

**Сокращения:** КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 6

## Медикаментозная терапия, проводимая в группах

Признак	ТЭЛА без ФП (n=509)	ТЭЛА+ФП (n=151)	P
ТЛТ, абс./%	131/25,8%	21/13,9%	0,026
НФГ, абс./%	223/43,8%	65/43%	0,886
НМГ, абс./%	282/55,5%	82/54,3%	0,822
Варфарин, абс./%	88/17,4%	34/22,5%	0,153
Достижение целевого МНО при приеме варфарина, абс./%	43/48,9%	16/47,1%	0,877
НОАК, абс./%	285/56,2%	81/53,6%	0,631
— Апиксабан, абс./%	37/7,3%	13/8,6%	0,807
— Дабигатран, абс./%	111/21,9%	22/14,6%	0,172
— Ривароксабан, абс./%	148/29,2%	49/32,5%	0,543
Установка кава-фильтра, абс./%	8/1,6%	0	0,768
Тромбэктомия, абс./%	6/1,2%	2/1,3%	0,979
ИВЛ, абс./%	41/8,1%	19/12,6%	0,401
Кислородотерапия в стационаре, абс./%	251/49,5%	95/62,9%	0,012
Антитромбоцитарная или антикоагулянтная терапия при поступлении, абс./%	87/17,1%	51/33,8%	0,002

**Сокращения:** ИВЛ — искусственная вентиляция легких, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НОАК — новые оральные антикоагулянты, НФГ — нефракционированный гепарин, ТЛТ — тромболитическая терапия, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий.

систолического давления в легочной артерии 54,0 vs 48,0 мм рт.ст. (p=0,003) (табл. 5).

В группе ТЭЛА без ФП антитромботическая терапия до поступления в стационар имела место среди 87 человек из 509 пациентов (17,0%). Важно отметить, что антитромботическая терапия из 37 пациентов с перенесенным инсультом/ТИА проводилась в 24,3% случаев (9 человек). Так, прямой пероральный антикоагулянт (ПОАК) принимал 1 человек, ацетилсалициловую кислоту — 7, клопидогрел — 1. На догоспитальном этапе в группе ТЭЛА и ФП антикоагулянт или антиагрегант принимал 51 пациент из 144 человек с подтвержденной ранее ФП, что соответствовало 35,4%, а применительно к антикоагулянтной терапии — 22 человека (15,3%) (!). В группе с ФП перенесенный инсульт/ТИА диагностированы у 35 больных (23,2%), что повышало вероятность

назначения антикоагулянтной поддержки. Однако только 4 человека (14,2%) принимали ПОАК (ривароксабан или дабигатрана этексилат) или парентеральный антикоагулянт (n=1). Ацетилсалициловую кислоту или клопидогрел принимали 7 пациентов с ФП и перенесенными ранее инсультом/ТИА (20%).

При поступлении в стационар частота проведения тромболитической терапии (ТЛТ) в группе пациентов без аритмии равнялась 25,8% (n=131) vs 13,9% (n=21) (p=0,026) в группе с ФП, при более высокой потребности в инфузии кислорода 63% vs 50% случаев (p=0,012) (табл. 6). Различие по частоте использования ТЛТ может быть объяснено наличием противопоказаний для ТЛТ у возрастной категории пациентов при наличии коморбидной патологии, а также гиподиагностикой ТЭЛА. За исключением различий по ТЛТ иные варианты антитромботиче-

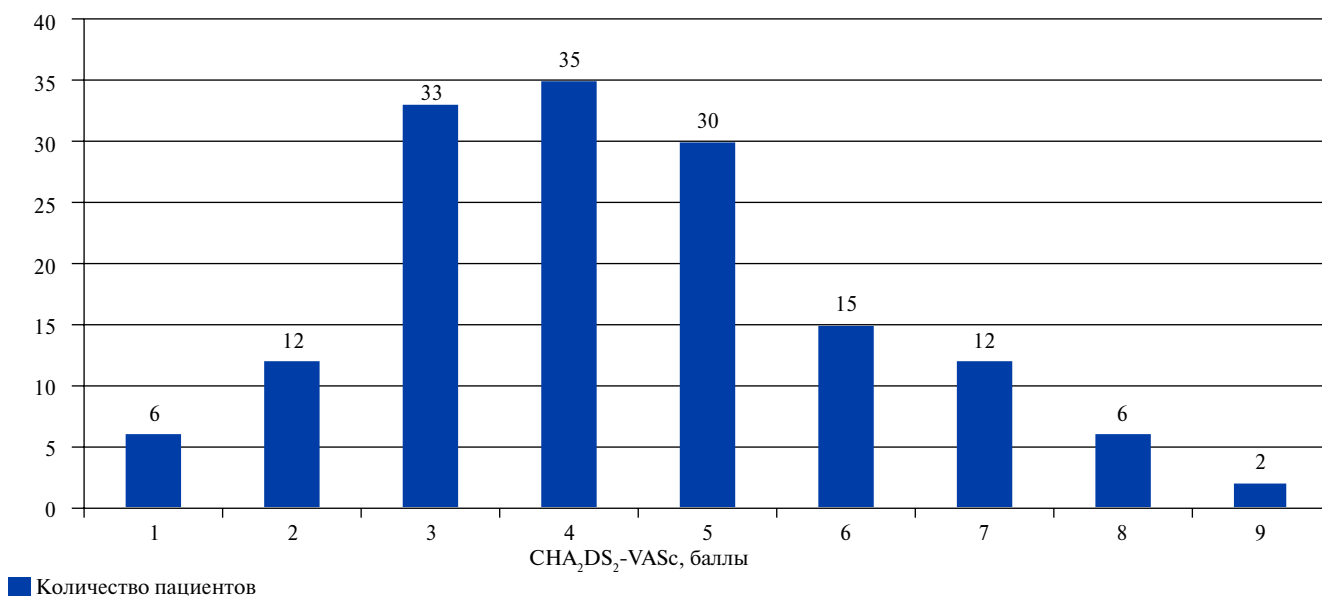


Рис. 1. Распределение пациентов группы ФП в зависимости от количества баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (абсолютное количество).

Таблица 7

**Подекадное распределение частоты ТЭЛА, летальности, посмертной диагностики ТЭЛА в анализируемых группах**

Возраст декады, годы	ТЭЛА без ФП (n=509)			ТЭЛА с ФП (n=151)		
	Доля лиц (абс., %)	Летальность (n=64) (абс., %)	Посмертная диагностика (n=23) (абс., %)	Доля лиц (абс., %)	Летальность (n=47) (абс., %)	Посмертная диагностика (n=29) (абс., %)
%	77,1*	12,6**	35,9***	22,9*	31,1**	61,7***
20-29	11 (2,2%)	0	0	1 (0,6%)	0	0
30-39	27 (5,3%)	4 (0,8%)	1 (0,2%)	1 (0,6%)	0	0
40-49	79 (15,5%)	4 (0,8%)	1 (0,2%)	0	0	0
50-59	78 (15,3%)	5 (1%)	2 (0,4%)	14 (9,3%)	2 (1,3%)	1 (0,6%)
60-69	162 (31,8%)	19 (3,7%)	8 (1,6%)	40 (26,5%)	7 (4,6%)	2 (1,3%)
70-79	104 (20,4%)	23 (4,5%)	6 (1,2%)	46 (30,5%)	11 (7,3%)	7 (4,6%)
80-89	38 (7,5%)	8 (1,6%)	4 (0,8%)	41 (27,2%)	21 (13,9%)	14 (9,3%)
90-99	3 (0,6%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	8 (5,3%)	6 (4%)	5 (3,3%)

Примечание: \* — доля от общей группы, \*\* — летальность в исследуемых группах, \*\*\* — доля лиц с посмертной диагностикой ТЭЛА среди умерших.

Сокращения: ТЭЛА — тромбоз эмболия легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий.

ской поддержки (нефракционированный/низкомолекулярный гепарин, варфарин, ПОАК) в рассматриваемых группах были сопоставимы.

Особенностью группы пациентов с ФП была низкая частота прижизненной диагностики ВТЭО. В общей группе посмертная диагностика ТЭЛА имела место в 7,7% случаев (n=51), из них доля пациентов с ФП составила 54,9% (n=28). Умершие пациенты с ТЭЛА и ФП имели старший возраст 81,1±9,5 лет (min-max — 55-94 года) vs 69,8±13,2 лет (min-max — 37-92 года) в группе без аритмии (p=0,006). Возможно утверждать, что гиподиагностика ТЭЛА у лиц с ФП не может быть объяснена атипичным течением заболевания, т.к. по представленности клинических проявлений группы были сопоставимы (табл. 2). С другой сторо-

ны, возможным объяснением недооценки вероятности ТЭЛА у лиц с ФП было ошибочное объяснение клинических проявлений ТЭЛА за счет коморбидной патологии, такой как ХСН, АГ. Малую специфичность проявлений ТЭЛА при наличии ФП как маркера коморбидной патологии отражает тот факт, что совпадение заключительного и патологоанатомических диагнозов зафиксировано в 62,5% vs 43,7% случаев (p=0,001) в группе без нарушенного ритма в сравнении с группой с ФП, соответственно.

Учитывая представленные выше характеристики пациентов с ФП, а также отсутствие амбулаторной антикоагулянтной терапии, госпитальная летальность у пациентов с ТЭЛА и ФП была высокой, равняясь 31,1%, достоверно отличалась от таковой

в группе без ФП 12,6% ( $p=0,001$ ). В зависимости от наличия/отсутствия ФП проведена оценка частоты ТЭЛА по возрастным декадам, а также летальности в группах, доли случаев с посмертной диагностикой ТЭЛА (табл. 7).

### Обсуждение

Подтверждение факта двунаправленной взаимосвязи между ТЭЛА и ФП в регистре “СИРЕНА” представлено высокой распространенностью аритмии среди пациентов с ТЭЛА, равной 22,9%, что согласуется с данными других авторов [7, 13]. Частота развития ФП среди больных ТЭЛА значимо выше данного показателя в общей популяции, варьирующего в интервале 0,4–3,0% [5, 6]. В проспективном исследовании в Тромсё в течение 16 лет наблюдения обнаружено, что случай ВТЭО связан с будущим риском ФП (отношение рисков 1,63; 95% доверительный интервал 1,22–2,17) [15], что подтверждает гипотезу о ТЭЛА как драйвере развития ФП с максимально высоким риском возникновения аритмии в первые 6 мес. после индексного события ВТЭО.

Необходимо отметить, что если в общей популяции пациентов с ФП пропорция женщин и мужчин составляет 1,5 к 1, то применительно к популяции больных ТЭЛА данное соотношение равняется 1:1. Ряд клинических признаков, таких как одышка, боль в груди, кровохарканье, синкопальное состояние, десатурация и тахикардия, являются проявлениями как ТЭЛА, так и декомпенсации ХСН на фоне ФП. Схожая клиническая картина определяла гиподиагностику ТЭЛА у больных с ФП, так частота госпитализаций с подозрением на ТЭЛА на 18,1% была выше в группе без сопутствующей ФП (62,5% vs 44,4%). Ошибочное ограничение диагностического поиска у пациента с ФП и проявлениями ХСН ведет к поздней диагностике ТЭЛА. Посмертное включение в регистр чаще отмечалось в группе пациентов при наличии ФП 61,7% vs 35,9%.

Интересно отметить, что имеются данные о более низкой частоте тромбозов глубоких вен у пациентов ФП [7, 11], эти результаты согласуются с представлением о том, что тромбы могут возникать не только в системе глубоких вен, но, возможно, и в правых отделах сердца или образовываться *de novo* в крупных артериях легких. Однако в нашей работе различий по частоте тромбоза глубоких вен в группах в зависимости от наличия/отсутствия ФП не выявлено. Другим заслуживающим внимания предположением, требующим дополнительного исследования, является то, что система оценки CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc может быть более чувствительной для прогнозирования риска и стратификации ВТЭО у пациентов с ФП [11], а риск ТЭЛА следует учитывать у пациентов с впервые возникшей ФП или с ФП в анамнезе.

Наличие ФП у пациентов с ТЭЛА является независимым предиктором летальности [8]. Данный факт

отражает клиническую значимость понимания взаимосвязи между ФП и ТЭЛА. В данной работе продемонстрировано, что наличие ФП при таких сопутствующих факторах, как пожилой и старческий возраст, ХСН, АГ, инсульт и/или ТИА, ХБП, является дополнительным маркером и фактором риска развития ТЭЛА. По данным регистра “СИРЕНА”, сочетание ФП и ТЭЛА определяет неблагоприятный жизненный прогноз на госпитальном этапе у каждого третьего пациента (31,3%). Данная ситуация может быть оптимизирована за счет своевременного назначения адекватной антитромботической поддержки. Можно утверждать, что неблагоприятный прогноз у больных с ФП и развившейся ТЭЛА обусловлен крайне низкой частотой амбулаторной антикоагулянтной терапии, равной 15,3%, при наличии к ней абсолютных показаний. Амбулаторная антитромботическая терапия (антиагрегант/ПОАК) у пациентов с перенесенным инсультом/ТИА при отсутствии ФП проводилась только в 24,3% случаев, при наличии ФП в 31,4% случаев. Однако доля лиц с назначенной антикоагулянтной терапией при наличии ФП и инсульта в анамнезе не превышала 15% (!), другая половина пациентов с ФП находилась на неэффективной антиагрегантной терапии.

**Ограничения исследования.** Регистровый характер исследования с включением разнородной категории пациентов, ограничением периода наблюдения госпитальным этапом. Дополнительными ограничениями являлись отсутствие количественной оценки D-димера и тропонина в 100% случаев, а также облигатной у всех пациентов более развернутой ультразвуковой характеристики дисфункции правых камер (TAPSE, скоростные характеристики кровотока и т.д.), что позволило бы более точно детализировать взаимосвязь патогенеза ТЭЛА и ФП.

### Заключение

Причинно-следственная связь между ТЭЛА и ФП обусловлена развитием перегрузки правых камер, высвобождением вазоконстрикторных медиаторов и воспалительных цитокинов, возникновением замедленного кровотока в правом предсердии на фоне аритмии, ведущего к тромбообразованию в правом предсердии с последующей легочной эмболией. Наличие ФП ассоциировано с более старшим возрастом, высоким уровнем коморбидности пациентов, низкой частотой амбулаторной антикоагулянтной терапии, гиподиагностикой ТЭЛА и как следствие неблагоприятным госпитальным исходом в 31,3% случаев. Необходимо формирование настороженности по развитию вероятной ТЭЛА у пожилых пациентов с ФП и проявлениями декомпенсации ХСН, а также усилить работу по своевременному назначению антикоагулянтной терапии при выявлении ФП. У пациентов с ФП своевременное назначение антикоагулянтной терапии и поддержа-

ние высокой приверженности к ней позволит улучшить прогноз по риску развития как артериальной, так и венозной эмболии.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 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.
- Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian association of cardiology (EAC) guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). *Eurasian heart journal*. 2021;(1):6-43. (In Russ.) Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2021;(1):6-43. doi:10.38109/2225-1685-2021-1-6-43.
- 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.) Никулина Н.Н., Тереховская Ю.В. Эпидемиология тромбоэмболии 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.
- Bikdeli B, Jiménez D. Atrial fibrillation in the course of pulmonary embolism: just a little smoke, or fuel to the fire? *J Intern Med*. 2020;287:114-6. doi:10.1111/joim.12999.
- Waleed KB, Guan X, Li X, et al. Atrial fibrillation is related to lower incidence of deep venous thrombosis in patients with pulmonary embolism. *J Thorac Dis*. 2018;10(3):1476-82. doi:10.21037/jtd.2018.01.177.
- Lohani S, Tachamo N, Timilsina B, Nazir S. Pulmonary embolism and atrial fibrillation: A complicated relationship. *Int J Case Rep Images*. 2017;8(6):376-9. doi:10.5348/2fijcri-201751-CR-10790.
- Lutsey PL, Norby FL, Alonso A, et al. Atrial fibrillation and venous thromboembolism: evidence of bidirectionality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16:670-9. doi:10.1111/jth.13974.
- Enga KF, Rye-Holmboe I, Hald EM, et al. Atrial fibrillation and future risk of venous thromboembolism: The Tromso study. *J Thromb Haemost*. 2015;13(1):10-6. doi:10.1111/jth.12762.
- Ptaszynska-Kopczynska K, Kiluk I, Sobkowicz B. Atrial Fibrillation in Patients with Acute Pulmonary Embolism: Clinical Significance and Impact on Prognosis. *Biomed Res Int*. 2019;2019:7846291. doi:10.1155/2019/7846291.
- Bai Y, Yue QM, Sun H, et al. Prevalence and sex- and age-related risk of pulmonary embolism in in-hospital patients with atrial fibrillation: a multicenter retrospective study from China. *Ann Transl Med*. 2020;8(23):1558. doi:10.21037/atm-20-2718.
- Liu D, Shi S, Liu X, et al. Retrospective cohort study of new-onset atrial fibrillation in acute pulmonary embolism on prognosis. *BMJ Open*. 2021;11:e047658. doi:10.1136/bmjopen-2020-047658.
- Bikdeli B, Abou Ziki MD, Lip GYH. Pulmonary Embolism and Atrial Fibrillation: Two Sides of the Same Coin? A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43:849-63. doi:10.1055/s-0036-1598005.
- Lin Y-S, Lin M-S, Wu VC-C, et al. Differential Presentations of Arterial Thromboembolic Events Between Venous Thromboembolism and Atrial Fibrillation Patients. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;8:775564. doi:10.3389/fcvm.2021.775564.
- Krajewska A, Ptaszynska-Kopczynska K, Kiluk I, et al. Paroxysmal atrial fibrillation in the course of acute pulmonary embolism: clinical significance and impact on prognosis. *BioMed Research International*. 2017;2017:5049802. doi:10.1155/2017/5049802.
- Erlikh AD, Atakanova AN, Neeshpapa AG, et al. Russian register of acute pulmonary embolism SIRENA: characteristics of patients and in-hospital treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3849. (In Russ.) Эрлих А.Д., Атаканова А.Н., Дупляков Д.В. и др. Российский регистр острой тромбоэмболии лёгочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение в стационаре. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3849. doi:10.15829/1560-4071-2020-3849.