

На правах рукописи

**ЧЕРЕПАНОВА НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА**

**Эффективность и безопасность тромболитической терапии у  
нормотензивных пациентов с тромбоэмболией легочной артерии  
невысокого риска**

**3.1.20. Кардиология**

**АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Самара, 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Дупляков Дмитрий Викторович**

**Официальные оппоненты:**

**Явелов Игорь Семенович**, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях.

**Комаров Андрей Леонидович**, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Защита диссертации состоится «28» февраля 2024г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.07 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024г.

**Ученый секретарь** диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**Бабанов Сергей Анатольевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), несмотря на успехи в диагностике и широкое использование антикоагулянтной терапии, до сих пор занимает лидирующее положение в структуре сердечно-сосудистой смертности [Keller K. et al., 2019]. За последние два десятилетия регистрируется неуклонный рост заболеваемости: частота ТЭЛА выросла с 45 до 83 на 100 тыс. населения [Lehnert P. et al., 2018; Andersson T. et al., 2017]. Летальность в российских стационарах по данным регистра СИРЕНА при своевременной терапии составляет 9,9% [Эрлих А.Д. и др., 2020].

Пациентам с шоком или гипотензией безусловно показана тромболитическая терапия (ТЛТ), так как у этой категории пациентов преимущества реперфузионной терапии явно перевешивают риски кровотечений [Quezad C.A. et al., 2019; Sanchez C.J. et al., 1995]. Это группа высокого риска смерти, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК), уровень доказанности применения ТЛТ IA [Konstantinides S.V. et al., 2019]. В отличие от пациентов, находящихся в критическом состоянии, нормотензивные пациенты (пациенты невысокого риска по рекомендациям ЕОК) с ТЭЛА - достаточно разнородная группа [Nguyen P.C. et al., 2021]. Несмотря на явные доказательства того, что введение тромболитических препаратов приводит к более быстрому лизису тромбов, тем самым снижая давление в легочной артерии, улучшая функцию правого желудочка и легочную гемодинамику быстрее, чем монотерапия антикоагулянтами [Goldhaber S. et al., 1993; Becattini C. et al., 2010; Dalla-Volta S. et al., 1992; Konstantinides S. et al., 2002; Fasullo S. et al., 2011; Kline J.A. et al., 2014]. Преимущества ТЛТ в предотвращении смерти/рецидивов ТЭЛА среди пациентов невысокого риска не так значительны, как у пациентов высокого риска, и нивелируются риском возникновения крупных кровотечений, включая внутричерепное кровотечение [Jara-Palomares L. et al., 2020]. Поэтому ТЛТ не рекомендуется использовать рутинно у всех пациентов с ТЭЛА невысокого риска [Kaplavitch E. et al., 2020]. Однако, есть группа пациентов со значительным риском ухудшения гемодинамики, требующих проведения более быстрого восстановления проходимости легочной артерии путем реперфузионной терапии. В настоящее время не существует четких критериев, по которым можно идентифицировать категорию пациентов с ТЭЛА невысокого риска, которые выиграют от проведения реперфузионной терапии.

**Степень разработанности темы исследования.** Согласно международным рекомендациям, проведение системной ТЛТ однозначно рекомендовано пациентам с ТЭЛА высокого риска (шок/гипотензия) [Панченко Е. П. и др., 2021; Stevens S.M. et al., 2021; Konstantinides S.V. et al., 2020]. Кандидатами для реперфузионной терапии также могут рассматриваться пациенты с ТЭЛА промежуточно-высокого риска, так как дисфункция правого желудочка (ПЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) [Bikdeli B. et al., 2018; Varco S. et al., 2019] и компьютерной томографии (КТ) [Foley R.W. et al., 2021; Granot Y. et al., 2021], а также повышение биомаркеров (тропонина/мозговой натрийуретический пептид (МНУП) [Liu X. et al., 2021; Seropian I.M. et al., 2021] связаны с повышением госпитальной летальности [Falsetti L. et al., 2022].

Вместе с тем, пациенты с ТЭЛА промежуточно-высокого риска – это достаточно гетерогенная категория пациентов и среди них нужен тщательный отбор кандидатов для ТЛТ [Pastré J. et al., 2022]. У данной категории пациентов для более достоверной стратификации

риска следует оценивать дополнительные параметры, ассоциированные с высоким риском летального исхода и необходимостью эскалации терапии.

Общепринято оценивать риск 30-дневной смертности у пациентов с эмболией легочной артерии по индексу PESI и его упрощённому варианту sPESI [Zhou X.Y. et al., 2012]. Однако, он учитывает не все возможные факторы неблагоприятного прогноза ТЭЛА, например, такие как синкопальное состояние [Barco S. et al., 2018; Altinsoy B. et al., 2016; Duplyakov D. et al., 2015]. Необходим дальнейший поиск параметров, позволяющих принимать решение о необходимости проведения ТЛТ у исходно гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА, так как в определенных обстоятельствах начало агрессивной терапии является неотложным, а риск кровотечения - приемлемым.

**Цель исследования:** определить предикторы эффективности и безопасности проведения тромболитической терапии у нормотензивных пациентов с ТЭЛА.

**Задачи исследования:**

1. Изучить клинико-инструментальные характеристики нормотензивных пациентов с ТЭЛА, оказывающие влияние на выбор тактики лечения.
2. Установить предикторы госпитальной летальности у пациентов с ТЭЛА в проспективном многоцентровом исследовании.
3. Разработать и валидизировать на независимой выборке шкалу оценки госпитального риска смерти пациентов с ТЭЛА.
4. Оценить возможность использования шкалы SIRENA в модели принятия решения о проведении ТЛТ у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА.

**Научная новизна**

В работе впервые проведен сравнительный анализ клинико-инструментальных параметров гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА, которым была проведена ТЛТ и пациентов, получавших стандартную антикоагулянтную терапию. Впервые установлены факторы, влияющие на принятие решения практикующим врачом о проведении тромболиза у нормотензивных пациентов с ТЭЛА.

Выявлены факторы госпитальной летальности у пациентов с ТЭЛА: фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) < 40%, иммобилизация в предыдущие 12 месяцев, клиренс креатинина < 50 мл/мин, синкопальное состояние в дебюте ТЭЛА, цианоз при поступлении. На основании полученных результатов разработана оригинальная прогностическая шкала SIRENA для оценки риска смерти в течение госпитализации у пациентов с ТЭЛА.

Впервые разработанная шкала SIRENA валидизирована на независимой выборке. Продемонстрирована ее хорошая предсказательная способность в определении риска неблагоприятных исходов у пациентов с ТЭЛА (чувствительность 70,5% и специфичность 60,8%).

Впервые показано, что совместное использование индекса sPESI и шкалы SIRENA позволяет более надежно выявлять пациентов с ТЭЛА высокого риска смерти в стационаре.

**Теоретическая и практическая значимость.** Разработанная шкала SIRENA позволяет своевременно выявлять пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода. Она может быть рекомендована для применения в повседневной работе врачей кардиологов и реаниматологов стационаров лечебно-профилактических учреждений здравоохранения с целью осуществления своевременной стратификации риска для выбора оптимальной стратегии лечения ТЭЛА. Вместе с тем, несмотря на улучшение стратификации риска,

прогностические шкалы SIRENA и sPESI нецелесообразно использовать для обоснования проведения ТЛТ среди гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА. Результаты нашего исследования и практические рекомендации могут быть применены в обучении студентов медицинских высших учебных заведений, подготовке врачей-кардиологов, реаниматологов и терапевтов.

**Методология и методы диссертационного исследования.** Методология диссертационного исследования основана на анализе литературных данных по лечению пациентов с ТЭЛА, изучении степени разработанности и актуальности темы. План выполнения всех этапов диссертационной работы был разработан в соответствии с поставленной целью и задачами. Для этого были выбраны объекты исследования, использован комплекс современных клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования. Объектом нашего исследования стали пациенты с острой ТЭЛА. Математическая обработка данных проводилась с помощью статистической программы SPSS Statistics 21.1 (лицензия № 20130626-3).

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Независимыми клиническими факторами, значимо влияющими на принятие врачом решения в пользу выполнения ТЛТ у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА, являются: возраст моложе 60 лет, наличие варикозного расширения вен нижних конечностей, цианоз кожных покровов, синкоп в дебюте ТЭЛА.
2. Независимыми предикторами госпитального летального исхода у пациентов с ТЭЛА являются: фракция выброса ЛЖ < 40%, иммобилизация в предыдущие 12 месяцев, клиренс креатинина < 50 мл/мин, синкопальное состояние в дебюте ТЭЛА, цианоз при поступлении.
3. Шкала SIRENA обладает хорошей предсказательной способностью в отношении смертельных исходов у пациентов с ТЭЛА за время госпитализации (чувствительность 78,5% и специфичность 62,7%). Сочетанное использование индекса sPESI и шкалы SIRENA, повышает возможность предсказания летальных исходов в стационаре, однако не позволяет рекомендовать проведение ТЛТ у пациентов этой группы. Тщательный отбор нормотензивных пациентов с ТЭЛА для проведения ТЛТ со строгим учетом противопоказаний, позволяет избежать фатальных кровотечений.

**Степень достоверности и апробация результатов исследования.** Достоверность полученных научных результатов и выводов определяется использованием большого объема клинического материала, современных и информативных методов исследования и статистической обработки данных с применением методов доказательной медицины.

Основные материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на мероприятиях: всероссийская научно-практическая конференция «Аспирантские чтения» (Самара, 2020), международный конгресс International Society on Thrombosis and Haemostasis (Лондон, 2022), международный конгресс 27-th Asian Pacific Society of Cardiology Congress (Сингапур, 2023), Всероссийская конференция с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2019, 2020, 2021), Российский национальный конгресс кардиологов с международным участием (Казань, 2020; Казань, 2022; Москва, 2023), XV Всероссийский форум «Вопросы неотложной кардиологии» (Москва, 2022), антитромботический форуме FACT (Москва, 2021), 5-м клиничко-

лабораторный форум специалистов лабораторной медицины (Санкт-Петербург, 2023). Апробация работы состоялась 23.05.2023г. на совместном заседании профессорско-преподавательского состава кафедр кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования и пропедевтической терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования (ФГБОУ ВО) «Самарский государственный медицинский университет (СамГМУ)» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Внедрение результатов исследования.** Разработанная в диссертации шкала SIRENA внедрена в практическую деятельность государственного бюджетного учреждения здравоохранения (ГБУЗ) «Самарский областной клинический кардиологический диспансер (СОККД) имени В. П. Полякова», ГБУЗ «Самарская областная клиническая больницы имени В. Д. Середавина».

Результаты диссертационного исследования применяются в учебном процессе на кафедре пропедевтической терапии с курсом кардиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Личный вклад автора.** Автором осуществлен анализ современной отечественной и зарубежной литературы в рамках изучаемой проблемы, определена цель и задачи научного исследования. Для оценки эффективности и безопасности ТЛТ у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА проведен метаанализ рандомизированных клинических исследований, разработан план исследования. Автор принимал участие во всех этапах исследования: клиническом обследовании и лечении больных с острой ТЭЛА, а так же в проведении многоцентрового исследования и прогнозировании неблагоприятного течения заболевания. Автором проанализированы полученные результаты, проведена статистическая обработка данных, сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации.

**Соответствие паспорту специальности и связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета.** Диссертационная работа соответствует инициативному плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, комплексной теме кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Номер государственного учета НИОКТР: АААА-А20-120060890050-7. Диссертационное исследование соответствует паспорту и шифру научной специальности: направление подготовки: 31.06.01 – Клиническая медицина, специальность: 3.1.20. Кардиология.

**Публикации по теме диссертации.** По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций, а также входящих в международную базу цитирования Scopus. Получено свидетельство №2023662643 о государственной регистрации программы для электронно-вычислительной машины (ЭВМ) «Программа ЭВМ по оценке риска госпитальной смерти у пациентов с тромбозом легочной артерии «Шкала SIRENA».

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, главы материалов и методов, главы собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на

102 страницах, 2-х страницах списка сокращений и условных обозначений и 24 страницах списка использованной литературы. Общий объем рукописи 138 страниц. Диссертация иллюстрирована 28 рисунками, 20 таблицами и 2-мя клиническими примерами. В списке литературы содержится 31 отечественный и 169 иностранных источника. Всего – 200 источников литературы.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Объект и дизайн исследования.** Исследование выполнено на кафедре кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертационное исследование проводилось в два этапа (рисунок 1). На первом этапе проводился ретроспективный анализ базы данных пациентов с ТЭЛА ГБУЗ «Самарского областного клинического кардиологического диспансера им. В. П. Полякова». Вторым этапом было проведено проспективное, многоцентровое, наблюдательное исследование: всероссийский регистр СИРЕНА.



**Рисунок 1.** Дизайн исследования

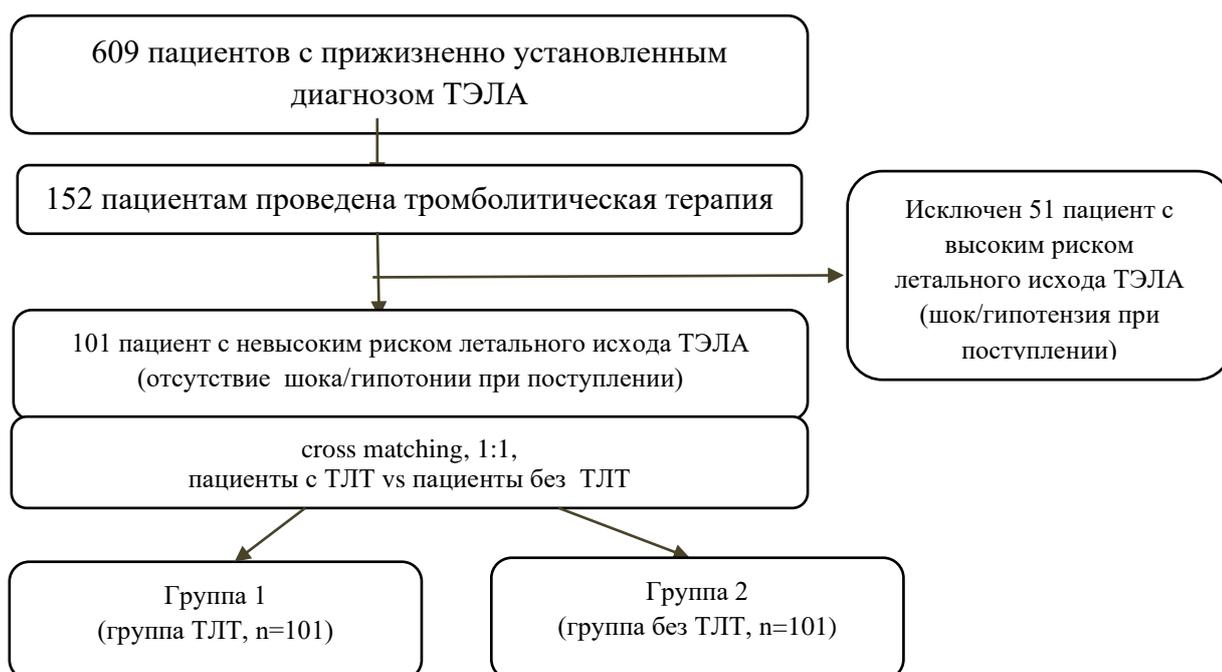
Всем пациентам 1 и 2 этапов исследования при поступлении в стационар проводилось клиническое обследование (в том числе оценка наличия факторов риска развития ТЭЛА). Из инструментальных методов исследования проводились: электрокардиография (ЭКГ), рентгенография органов грудной клетки, ЭхоКГ, КТ-ангиография легочной артерии/ангиопульмонография, цветное доплеровское картирование вен нижних конечностей. Кроме этого, проводили общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови, оценку уровня МНУП, тропонина I, и количественный тест на D-димер.

Ведение и исходная оценка риска смерти осуществлялось в соответствии с Европейскими рекомендациями соответствующего периода [Konstantinides S.V. et al., 2014; Konstantinides S.V. et al., 2020]. К высокому риску смерти относили развитие кардиогенного шока, снижение систолического АД (САД)  $\leq 90$  мм рт.ст., эпизод клинической смерти). Промежуточно-высокий риск смерти - как САД  $> 90$  мм рт. ст., дисфункция ПЖ

(систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) более 36 мм рт ст., ПЖ более 30 мм) и повышенный тропонин. Промежуточно-низкий риск смерти – как САД > 90 мм рт.ст., дисфункция ПЖ (сДЛА более 36 мм рт ст., ПЖ более 30 мм) или повышенный тропонин. Низкий риск смерти – как отсутствие вышеперечисленных критериев.

**1 этап. База данных ГБУЗ «Самарского кардиологического клинического диспансера имени В. П. Полякова».** В ретроспективное, одноцентровое исследование были включены пациенты с ТЭЛА подтвержденной КТ- ангиографией легочной артерии/ангиопульмонографией, либо патологоанатомическим вскрытием, последовательно госпитализированных в период с 2006 по 2018 годы. Всего было изучено 334 истории болезни пациентов с ТЭЛА, из них – 299 пациентов были без шока/гипотонии при поступлении. Гемодинамически стабильные пациенты были разделены на 2 группы: пациенты, которым проводилась ТЛТ (группа ТЛТ) и пациенты, которым не проводилась ТЛТ (группа без ТЛТ). Возраст пациентов варьировал от 18 до 90 лет (мужчин — 49,8%, медиана возраста — 58 лет (48; 67). Медиана времени от начала симптомов заболевания до подтверждения ТЭЛА составила 6 дней (2-12 дней).

**2 этап. Регистр СИРЕНА.** Второй этап проводился на основе регистра «СИРЕНА/SIRENA» (РосСИЙский РЕгистр пациЕНтов с тромбэмболией лёгочной Артерии; RusSIan REgistry of pulmoNary embolism). Это наблюдательное проспективное исследование с участием 20 стационаров из 15 российских городов (Биробиджан, Казань, Кемерово, Майкоп, Москва, Нижний Новгород, Пермь, Рязань, Самара, Санкт-Петербург, Сочи, Тверь, Томск, Ульяновск, Улан-Удэ). Период включения пациентов составил 12 месяцев (с 15 апреля 2018г. по 15 апреля 2019г). Включённые пациенты наблюдались очно до выписки из стационара/смерти в период госпитализации, а после выписки путём телефонных опросов (через 3, 6 и 12 месяцев). Для внесения полученных данных специалистами была создана онлайн система [www.zelenograd.ru](http://www.zelenograd.ru). Использование обобщенных данных регистра СИРЕНА в диссертационной работе производится с согласия его координаторов. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.



**Рисунок 2.** Дизайн 2 этапа исследования

Критерии включения: все без исключения пациенты, у которых в стационаре любым доступным способом выявлены признаки, позволяющие диагностировать наличие ТЭЛА, а также пациенты, у которых симптомы и признаки ТЭЛА появились в стационаре во время госпитализации по иной причине; возраст старше 18 лет; подписанное информированное согласие пациента.

Критерии исключения: отсутствие объективного подтверждения ТЭЛА.

В наше исследование было включено 609 пациентов с установленным прижизненно диагнозом ТЭЛА, из них ТЛТ проводилась 152 пациентам. В дальнейший анализ включались только гемодинамически стабильные пациенты с ТЭЛА (n=101). Им производился подбор пар пациентов из регистра, сопоставимых по полу и возрасту, в соотношении 1:1 (cross matching) среди пациентов с ТЭЛА невысокого риска, которым ТЛТ не выполнялась (рисунок 2).

Средний возраст 609 включенных пациентов составил  $63,0 \pm 14,5$  лет (минимум-максимум – 19-94 лет), из них 49,3% мужчин.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы SPSS Statistics 21.1 (лицензия № 20130626-3). Количественные переменные представлены как средние значения и стандартные отклонения ( $M \pm SD$ ) при нормальном распределении или как медиана (Me) с 1-м и 3-м перцентилями (25%; 75%), если распределение было отлично от нормального. Нулевая гипотеза о соответствии распределения нормальному закону проверялась с использованием теста Колмогорова-Смирнова. При сравнении количественных характеристик, имеющих нормальное распределение, использовался t-критерий (критерий Стьюдента) для независимых выборок. При распределении, отличном от нормального, применялся критерий Манна-Уитни. Номинальные переменные были представлены как абсолютные числа и проценты. Для анализа различий частот применялся критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона в группах сравнения более 10 человек и критерий Фишера в группах сравнения менее 10 человек. В качестве уровня статистической значимости использовалась величина  $p < 0,05$ .

Для оценки связи признака с одним или несколькими количественными или качественными переменными применялся логистический регрессионный анализ. Предварительно выполнялся однофакторный анализ в модели логистической регрессии для выявления связей между предполагаемыми предикторами и вероятностью применения ТЛТ/смертностью. Далее факторы, выявившиеся взаимосвязь, включались в многофакторный логистический регрессионный анализ.

Оценка прогностического значения шкалы SIRENA/индекса sPESI проводилась путем проведения ROC (Receiver Operator Characteristic) – анализа с построением кривой и вычислением ее характеристик: чувствительности, специфичности площади под графиком (Area Under Curve (AUC)). Вероятность исхода, рассчитанная по модели логистической регрессии, принималась за критерий оптимального диагностического порога.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Ретроспективный анализ проведения тромболитической терапии у нормотензивных пациентов с ТЭЛА

Для изучения особенностей проведения ТЛТ у нормотензивных пациентов с ТЭЛА было выделено две группы. В группу 1 включили пациентов, которым выполнялась ТЛТ, а в группу 2 – пациентов без ТЛТ. В обеих группах пациенты получали стандартную антикоагулянтную терапию.

По половому составу группы не различались. Мужчин в группе ТЛТ было 48,8% (24 человека), в группе без ТЛТ – 47,5% (125 человек),  $p=0,295$ . Пациенты, которым проводилась ТЛТ были моложе (53 (38; 65) против 60 (49; 71),  $p=0,009$ ) и имели менее отягощенный анамнез по сердечно-сосудистой патологии. У них реже в анамнезе были такие факторы риска ТЭЛА как ХСН 3-4 функционального класса (17,1% против 35,3%,  $p=0,024$ ), хирургическое вмешательство в анамнезе (4,8% против 9,7%,  $p<0,001$ ), гипертоническая болезнь (19,5% против 65,1%,  $p<0,001$ ), перенесенный тромбоз глубоких вен (17,1% против 65,1%,  $p=0,048$ ) и варикозная болезнь вен нижних конечностей (4,8% против 40,7%,  $p<0,001$ ), чем у пациентов, которым ТЛТ не проводилась. Средняя длительность госпитализации в обеих группах составила 15 (14; 17) дней. Пациенты, которым была проведена ТЛТ, раньше обращались за медицинской помощью: через 3 (1; 7) дня от дебюта заболевания против 6 (2; 13) дней у пациентов из группы 2 ( $p=0,002$ ).

Пациенты группы ТЛТ при поступлении имели тенденцию к более низким цифрам САД 122 мм рт.ст (110; 130) против 130 мм рт.ст (120; 150),  $p=0,043$ ) и более высокую частоту сердечных сокращений 102 уд/мин (88; 120) против 96 уд/мин (80; 110), ( $p=0,014$ ). В группе 1 также чаще наблюдались цианоз кожных покровов (29,3% против 13,2%,  $p=0,006$ ) и синкопы в дебюте ТЭЛА (43,9% против 22,5%,  $p=0,004$ ). Достоверно более высокий риск по шкале PESI наблюдался у пациентов группы ТЛТ в сравнении с группой без ТЛТ: 102,5 против 85,6 баллов ( $p=0,003$ ).

Из ЭКГ параметров у пациентов группы 1 статистически значимо чаще фиксировались отрицательные зубцы Т в отведениях V1-3 68,3% против 46,5% в группе 2, ( $p=0,01$ ), по остальным параметрам различий между группами не отмечено.

Признаки дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ фиксировались в обеих группах. Вместе с тем в группе 1 в сравнении с группой 2 статистически значимо чаще встречались более высокие цифры СДЛА 69 (58; 81) мм рт.ст. против 57 (45; 73) мм рт.ст. ( $p<0,001$ ) и дилатация ПЖ 92,% против 70,5%, ( $p<0,001$ ). Повышение уровня тропонина I чаще наблюдалось в группе ТЛТ по сравнению с группой без ТЛТ 27,6% против 11,9%, ( $p=0,023$ ).

При анализе летальных исходов за период госпитализации установлено, что в группе ТЛТ умерших не было, тогда, как в группе без ТЛТ умерло 5 (1,9%) пациентов. Анализ связи ТЛТ с выживаемостью был затруднен из-за низкой частоты летальных исходов и малого числа пациентов в группе с ТЛТ (отношение шансов (ОШ) 0,34 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,03-8,18],  $p=0,856$ ). Примечательно, что жизнеугрожающие кровотечения не были зафиксированы ни в одной из групп.

**Факторы, влияющие на принятие решения о выполнении тромболитической терапии у нормотензивных пациентов с ТЭЛА.** С целью выявления независимых

факторов, оказывающих значимое влияние на принятие врачом решения о выполнении тромболиза, был выполнен логистический регрессионный анализ. Для определения предикторов, влияющих на принятие решения о проведении реперфузионной терапии у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА, был проведен многофакторный регрессионный анализ с расчетом риска неблагоприятного исхода. В итоговую модель включались только параметры, показавшие значимые парные различия между пациентами в группе ТЛТ и группе без ТЛТ.

Показателями, значимо влиявшими на принятие врачом решения в пользу проведения реперфузионной терапии, явились: варикозное расширение вен нижних конечностей, синкоп в дебюте ТЭЛА, возраст меньше 60 лет, цианоз кожных покровов (статистическая значимость модели:  $\chi^2=72,0$ ,  $p<0,001$ ) (таблица 1) при проведении однофакторного регрессионного анализа показали статистически значимую связь с проведением реперфузионной терапии.

**Таблица 1.** Клинические факторы, оказывающие влияние на принятие решения о выполнении ТЛТ

Показатель	ОШ (95% ДИ)	р-значение
Возраст моложе 60 лет	0,09 (0,02–0,42)	0,002
Варикозное расширение вен нижних конечностей	0,17 (0,05–0,61)	0,007
Цианоз кожных покровов	2,48 (1,01–6,49)	0,048
Синкопе в дебюте ТЭЛА	2,03 (0,92–4,49)	0,081

**Сокращения.** ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ПЖ – правый желудочек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс

Важно отметить, что в нашем исследовании такие общепринятые рекомендациями ЕОК параметры неблагоприятного исхода при ТЭЛА как степень тяжести по шкале PESI, дисфункция ПЖ по ЭхоКГ, повышение уровня тропонина I не оказывали значимого влияния на принятие решения о проведении реперфузионной терапии.

В связи с полученными результатами на ретроспективном этапе была сформулирована задача проверки полученных данных в проспективном исследовании.

### Проспективный этап

**Клиническая характеристика пациентов, включенных в проспективный этап исследования.** Средний возраст 609 включенных пациентов составил  $63,0 \pm 14,5$  (минимум-максимум – 19-94 лет), из них 49,3% мужчин. По данным анамнеза основными факторами риска ТЭЛА являлись артериальная гипертензия (65,7%), варикозная болезнь вен нижних конечностей (31,4%), хроническая сердечная недостаточность (23,3%), тромбоз глубоких вен в анамнезе (19,4%), онкология (17,1%).

На одышку жаловались 95,7% пациентов, на боль в грудной клетке - 178 (29,8%) пациентов, на кашель – 103 (17,3%) пациентов. Кровохарканье отмечалось у 38 (12,7%)

пациентов, а синкопальное состояние у 179 (30,0%) пациентов, Односторонний отек/боль в нижней конечности зафиксирован у 56 (9,4%) пациентов. Бессимптомное течение болезни наблюдалось у 22 (3,7%) пациентов. Медиана времени от начала симптомов до подтверждения ТЭЛА составила 4 дня (1-8 дней).

Среднее САД составило  $124,8 \pm 24,9$  мм рт. ст. Отмечалась склонность к тахикардии ( $94,8 \pm 19,5$  ударов в минуту) и тахипноэ ( $21,2 \pm 4,8$  в минуту), снижению сатурации ( $92,3 \pm 5,9\%$ ).

По данным ЭКГ основным ритмом был синусовый – у 576 пациентов (94,8%). Такие ЭКГ-признаки ТЭЛА как QIII-SI встречались у 152 пациентов (25,0%), полная блокада правой ножки пучка Гиса – у 78 (12,8%), отрицательные зубцы T – у 239 (39,2%). ЭхоКГ выполнена у 545 (89,5%) пациентов. Фракция выброса ЛЖ  $<40\%$  выявлена у 37 (7,5%) пациентов. Гипокинезия ПЖ обнаружена у 82 пациентов (15,0%). Медиана значения СДЛА составила 50 (39; 65) мм рт. ст. Лабораторные показатели были без особенностей.

Смертность за время госпитализации составила 9,9% (60 пациентов). Медиана длительности пребывания в стационаре составила 11 (7-15) дней.

Стандартную антикоагулянтную терапию получили 560 (92,0%) пациентов с ТЭЛА, из них парентеральные антикоагулянты назначены 474 (77,8%), а оральные – 457 (75,0%) пациентам. У 152 пациентов (25%) проводилась ТЛТ, из них – 101 пациенту со стабильной гемодинамикой.

**Создание прогностической Шкалы СИРЕНА.** При проведении однофакторного регрессионного анализа было выявлено 52 фактора, связанных летальным исходом в стационаре, которые затем были включены в многофакторный регрессионный анализ. В модель включались только показатели, показавшие значимые парные различия между пациентами в группах с летальным исходом в стационаре и выживших. В итоговую регрессионную модель были включены независимые предикторы госпитальной смерти: фракция выброса ЛЖ  $<40\%$ , иммобилизация в предыдущие 12 месяцев, клиренс креатинина  $<50$  мл/мин, синкоп в дебюте ТЭЛА, цианоз при поступлении (таблица 2). Эти независимые предикторы смерти стали элементами новой шкалы.

**Таблица 2.** Независимые предикторы летальных исходов за время госпитализации у пациентов регистра SIRENA

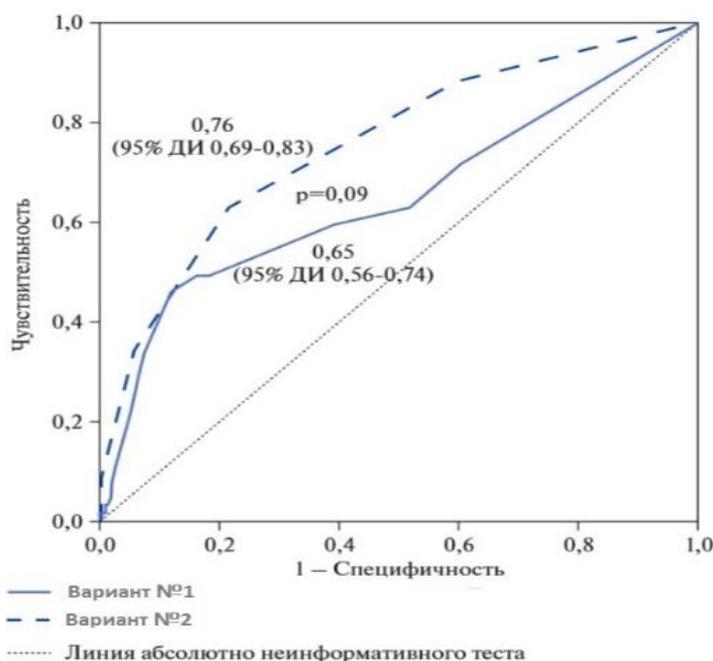
Факторы	ОШ	95% ДИ	p-значение
Фракция выброса левого желудочка $<40\%$	5,734	1,627-20,205	0,007
Иммобилизация в предыдущие 12 месяцев	4,999	1,523-16,406	0,008
Клиренс креатинина $<50$ мл/мин	4,833	1,793-13,026	0,002
Синкопальное состояние в дебюте ТЭЛА	2,833	1,043-7,697	0,041
Цианоз при поступлении	2,330	1,106-4,911	0,026

**Примечание:** клиренс креатинина рассчитан по формуле Кокрофта-Гаулта

**Сокращения:** ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

В дальнейшем для создания шкалы прогнозирования летальных госпитальных исходов были смоделированы два возможных варианта. В первом случае каждый показатель шкалы принимался за его ОШ. Во втором случае каждому показателю шкалы присваивалось

значение равно «1» (единица). Значения площадей под ROC-кривыми для первой и второй моделей статистически значимо не различались (рисунок 3). В связи с этим была выбрана вторая модель, как более удобная для использования на практике.



**Рисунок 3.** Значение площадей под ROC-кривыми для двух вариантов шкалы SIRENA

Сокращение: ДИ – доверительный интервал

Таким образом, в итоговом варианте шкала SIRENA имеет следующий вид, представленный в таблице 3. Для определения риска смерти необходимо суммировать все имеющиеся баллы.

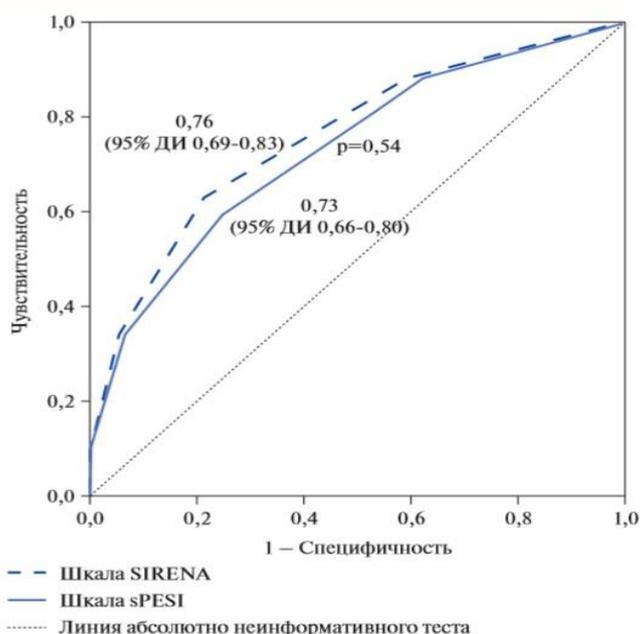
**Таблица 3.** Шкала СИРЕНА

Факторы	Баллы
Фракция выброса левого желудочка <40%	1
Имобилизация в предыдущие 12 месяцев	1
Клиренс креатинина <50 мл\мин	1
Синкопальное состояние в дебюте ТЭЛА	1
Цианоз при поступлении	1

Значение площади под ROC-кривой для прогностической шкалы SIRENA в отношении госпитальной летальности составило 0,76 (95% ДИ 0,69-0,83) со специфичностью 78,5% и чувствительностью 62,7%. Риск летального исхода в группе высокого риска по шкале SIRENA был в 4,87 раза выше, чем в группе низкого риска (95% ДИ 2,97-7,98;  $p < 0,001$ ). При сумме по шкале SIRENA  $\geq 2$  баллов пациент относился к категории «высокого риска», 0-1 балл - «низкого риска».

**Сравнение прогностического значения шкал SIRENA и sPESI.** Следующим этапом шкала SIRENA сравнивалась с общепринятым индексом прогнозирования летального исхода ТЭЛА – sPESI. Летальных исходов за время госпитализации среди 205 пациентов с низким риском по индексу sPESI (0 баллов) было 7 (3,4%), а среди 380 пациентов с высоким риском ( $\geq 1$  балл) - 53 (13,9%) (ОШ 4,09 [95% ДИ 1,89-8,82];  $p < 0,001$ ). Значение

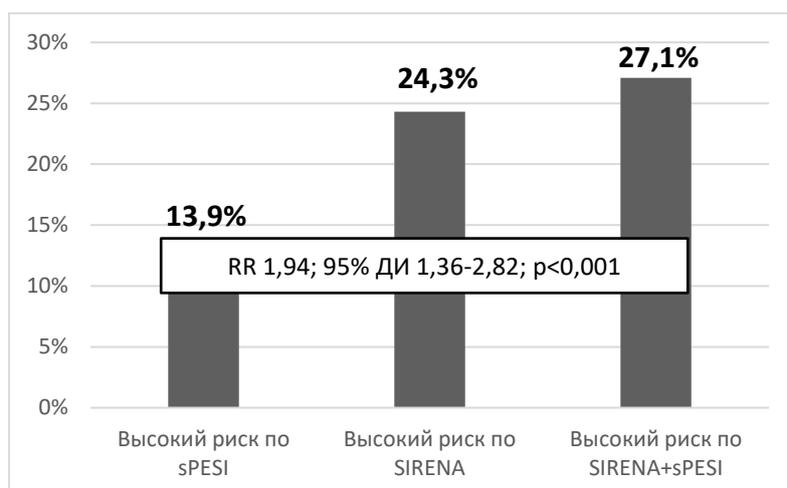
площади под ROC-кривой для индекса sPESI в отношении госпитальной летальности пациентов с ТЭЛА составило 0,73 (95% ДИ 0,66-0,80), что было сравнимо с аналогичным показателем для шкалы SIRENA (рисунок 4).



**Рисунок 4.** Значения площадей под ROC-кривыми в отношении прогнозирования госпитальных летальных исходов для шкалы SIRENA и индекса sPESI

**Сокращение:** ДИ — доверительный интервал

При совместном использовании шкал SIRENA и sPESI повышалась ценность в прогнозировании летальных исходов. Госпитальная летальность у пациентов с высоким риском по обеим шкалам составила 27,1%, что значительно выше, чем у пациентов, имеющих высокий риск только по индексу sPESI — 13,9% (ОР 1,94 [95% ДИ 1,36-2,82];  $p < 0,001$ ). (рисунок 5).



**Рисунок 5.** Частота летальных исходов за время госпитализации у пациентов с высоким риском по sPESI, шкале SIRENA и их сочетании. **Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, RR — относительный риск

**Валидизация шкалы оценки госпитального риска смерти SIRENA на независимой выборке.** После завершения этапа разработки шкалы SIRENA была проведена ее валидизация на независимой выборке, включившей данные 452 пациентов, средний возраст составил 60 (50,5-70,0) лет (минимум-максимум – 17 – 90 лет), среди них было 48,9% мужчин. За время госпитализации умерло 44 пациента (9,7%). Среди пациентов высокого риска по шкале SIRENA умерло 20,5% , низкого – 7,1% (ОШ 3,34 [95% ДИ: 1,74-6,43],  $p < 0,001$ ).

Между значениями высокого и низкого риска по шкале SIRENA показано трехкратное статистически значимое различие по частоте показателя госпитальной летальности (ОШ 3,34 [95% ДИ: 1,74-6,43],  $p < 0,001$ ).

Значение площади под ROC-кривой для прогностической шкалы SIRENA в отношении госпитальной летальности составило 0,71 [95% ДИ: 0,63-0,79], с чувствительностью 70,5% и специфичностью 60,8% (рисунок 6).

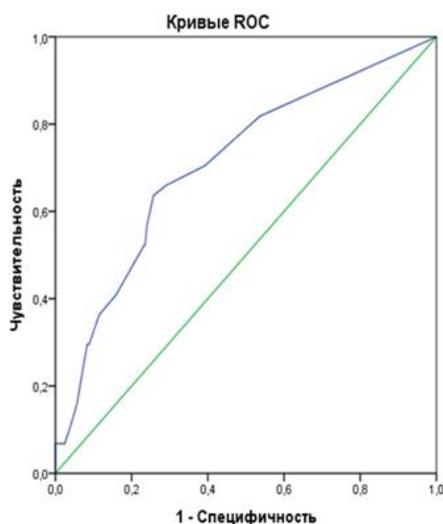


Рисунок 6. ROC-анализ значимости шкалы SIRENA в прогнозировании смертельных исходов в стационаре

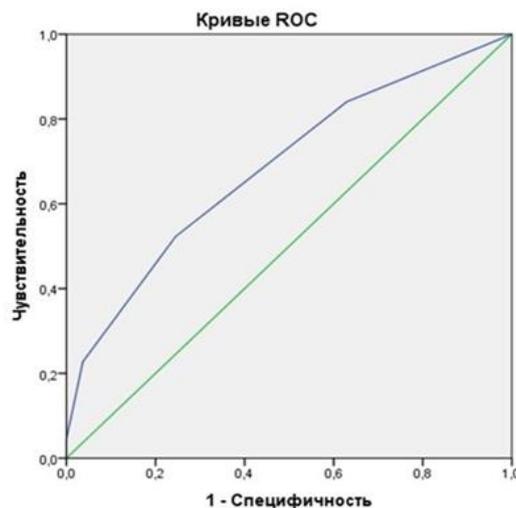


Рисунок 7. ROC-анализ значимости индекса sPESI в прогнозировании смертельных исходов в стационаре

**Сравнение прогностического значения шкал SIRENA и sPESI на независимой выборке.** Низкий риск по индексу sPESI (0 баллов) был у 158 пациентов, из них умерло 7 человек (летальность 4,4%), высокий риск ( $\geq 1$  балл) был у 294 пациентов, из них погибло 37 человек (12,6%). Шансы летального исхода в 3,11 раза возрастали в группе высокого риска по sPESI в сравнении с группой низкого риска (ОШ 3,11 [95% ДИ 1,35-7,14],  $p = 0,05$ ).

В отношении госпитальной летальности значение площади под ROC-кривой для индекса sPESI составило 0,69 (95% ДИ 0,60-0,77) с чувствительностью 52,3% и специфичностью 75,5% (рисунок 7).

**Программа для ЭВМ «Оценка риска госпитальной смерти у пациентов с тромбозом легочной артерии «Шкала SIRENA».** Для удобства вычисления вероятности летального исхода у пациентов с ТЭЛА в течение госпитализации была создана

программа для электронно-вычислительной машины (ЭВМ) под названием «Программа по оценке риска госпитальной смерти у пациентов с тромбозом легочной артерии «Шкала SIRENA» (свидетельство №2023662643 от 06.06.2023г. о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа ЭВМ по оценке риска госпитальной смерти у пациентов с тромбозом легочной артерии «Шкала SIRENA»). При значении шкалы SIRENA 0-1 на экран выводится значение «низкий риск», при значении равном 2 баллам и выше - «высокий риск».

**Тромболитическая терапия в лечении нормотензивных пациентов с ТЭЛА по данным проспективного регистра SIRENA.** При анализе регистра SIRENA установлено, что ТЛТ проведена 152 пациентам с ТЭЛА (25,0%). 51 (33,8%) пациент был с высоким риском летального исхода (шок или гипотензия), в то время 101 (66,2%) пациент имел невысокий риск летального исхода.

У 60 пациентов (59,4%) препаратом, применяемым в качестве фибринолитика, была альтеплаза, у 37 (36,6%) – стрептокиназа, еще у 4 (4%) использовались тенектеплаза, урокиназа или другой препарат. Медиана времени от момента диагностики ТЭЛА до начала ТЛТ составила 120 мин (1-3-й квартили: 60-225 мин). Медиана длительности введения препаратов составляла 2,0 часа (2,0-22,0); минимум-максимум – 1-30,0 часов).

Анализ особенностей ведения пациентов с ТЭЛА невысокого риска, которым выполнялось ТЛТ (группа 1) в сравнении с пациентами с ТЭЛА невысокого риска, которым ТЛТ не выполнялась (группа 2) был проведен по принципу cross-matching (подбор пар пациентов из регистра, сопоставимых по полу и возрасту в соотношении 1:1).

Характеристики прогностических критериев и построенной многофакторной статистической модели методом бинарной логистической регрессии приведены в таблице 4.

**Таблица 4.** Влияние клинических факторов на принятие решения о выполнении ТЛТ

Показатель	В	Стандартная ошибка	$\chi^2$ Вальда	Exp (В) (95% ДИ)	р-значение
СДЛА больше 40 мм рт.ст.	1,911	0,520	13,495	6,761 (2,439 – 18,743)	< 0,001
Флотация тромба в венах нижних конечностей	2,451	0,843	8,451	11,606 (2,223 – 60,604)	0,004
Хроническая болезнь почек в анамнезе	-2,257	0,825	7,477	0,105 (0,021 – 0,528)	0,006
Операция в предшествующие 12 месяцев	-1,659	0,671	6,116	0,190 (0,051 – 0,709)	0,013
Частота дыхательных движений	0,117	0,048	5,930	1,124 (1,023 – 1,235)	0,015
Размер правого предсердия по ЭхоКГ	-0,044	0,022	4,060	0,957 (0,0917 – 0,994)	0,044
Синкопальное состояние	0,510	0,418	1,488	1,666 (0,734 – 3,781)	0,223
Константа $V_0$	-1,836	1,470	1,561	0,159	0,212

**Сокращения.** В – В-коэффициент предиктора, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ЭхоКГ – эхокардиография

Для выявления независимых клинических факторов, влияющих на принятие врачом решения о выполнении тромболизиса был выполнен логистический регрессионный анализ. В модель вошли только параметры, показавшие значимые парные различия между пациентами групп 1 и 2. Проведение ТЛТ в течение госпитализации рассматривалось в качестве зависимой переменной. Затем пошаговым методом были исключены предикторы, влияние которых оказывалось недостаточным согласно установленному критерию (обратный пошаговый метод отношения правдоподобия). Семь независимых предикторов, оказывающих влияние на принятие решения о проведении реперфузионной терапии у пациентов с ТЭЛА и стабильной гемодинамикой, были включены в окончательную бинарную модель оценки риска.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $\chi^2=51,574$ ,  $p<0,001$ ). Исходя из коэффициента детерминации Найджелкерка, модель учитывает 37,8% факторов, определяющих принятие решения о проведении ТЛТ у пациентов с ТЭЛА со стабильной гемодинамикой. Чувствительность модели составила – 77,4%, специфичность – 67,6%.

**Клинические исходы у нормотензивных пациентов с ТЭЛА в группах с проведением и без проведения тромболитической терапии по данным регистра SIRENA.** Медиана дней до развития летального исхода составила 1,5 (1; 11,5) дня в группе 1 и 4 (1; 7) дня в группе 2. За период госпитализации наблюдалось 10 (5%) летальных исходов среди нормотензивных пациентов с ТЭЛА, из них в группе ТЛТ – 4 (4%), в группе без ТЛТ – 6 (5,9%) пациентов. Анализ связи проведенной ТЛТ с выживаемостью оказался затруднен из-за низкой частоты летальных исходов ( $p=0,748$ ). Медиана количества дней до развития летального исхода составила 1,5 (1; 11,5) дня в группе 1 и 4 (1; 7) дня в группе 2.

Кровотечения за время госпитализации возникли у 10 (5,5%) пациентов, все в группе ТЛТ (9,9%). В основном кровотечения были нетяжелыми, а эквивалентные 3 степени по шкале BARC встречались только у 2 пациентов.

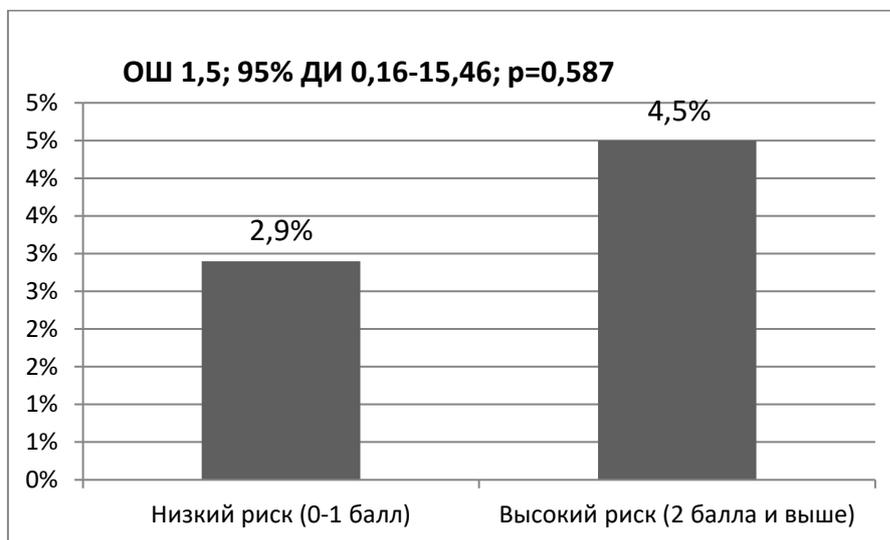
Шок в стационаре возник у 2 пациентов группы без ТЛТ (1,0%), в группе ТЛТ данного осложнения не наблюдалось. Однако, различия статистически не достоверные из-за малого количества событий. Острая сердечная недостаточность развилась у 4 пациентов (4%) группы ТЛТ и 6 пациентов (5,9%) группы без ТЛТ. В частоте проведения инвазивной вентиляции легких, потребности в вазопрессорах статистически значимых различий между двумя группами не было. Пациенты, получавшие ТЛТ, реже нуждались в приеме диуретиков (17,8% против 30,7%,  $p=0,033$ ).

Таким образом, данные по смертности и осложнениям у гемодинамически стабильных пациентов с ТЛТ и без ТЛТ в регистре SIRENA оказались сравнимыми. Зато даже на такой небольшой выборке статистически значимо чаще в группе ТЛТ встречались кровотечения. Это в очередной раз подтверждает мысль, что показания к ТЛТ у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА должны быть четко определены. В то же время тщательный отбор нормотензивных пациентов с ТЭЛА для проведения ТЛТ со строгим учетом противопоказаний, позволяет избежать фатальных кровотечений.

**Прогнозирование исходов у нормотензивных пациентов с ТЭЛА.** В дальнейшем мы изучили возможности шкал SIRENA и индекса sPESI в прогнозировании исходов у пациентов, включенных в регистр SIRENA, в зависимости от проведения ТЛТ.

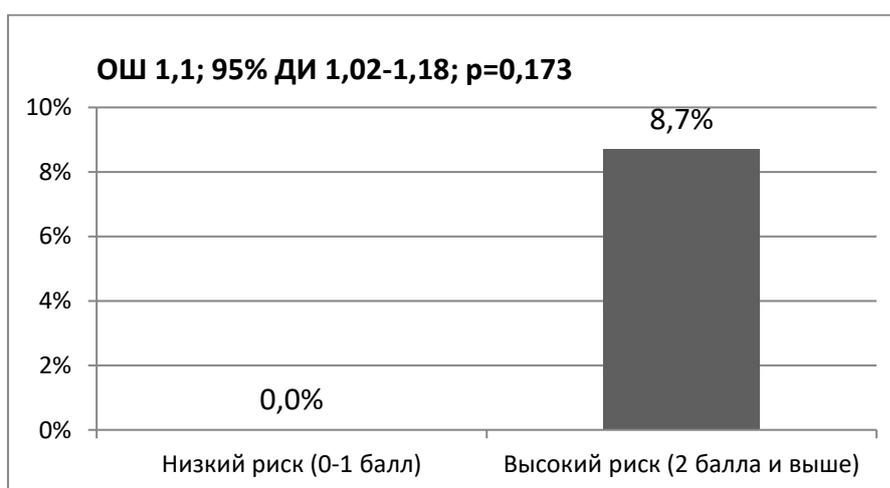
**Прогнозирование исходов с помощью индекса sPESI.** Медиана баллов индекса sPESI среди нормотензивных пациентов с проведением тромболизиса в регистре SIRENA составила 1,0 (0; 2,0), а в группе без ТЛТ – 1,0 (0; 2,0),  $p=0,950$ .

Летальность в группе высокого риска по индексу sPESI среди нормотензивных пациентов, которым выполнялась ТЛТ, составила 4,5%, низкого – 2,9%, однако эти различия не были статистически значимыми (ОШ 1,5 [95% ДИ 0,16-15,46],  $p=0,587$ ) (рисунок 8).



**Рисунок 8.** Госпитальная летальность у нормотензивных пациентов группы ТЛТ низкого и высокого риска по индексу sPESI

Летальность в группе высокого риска по индексу sPESI среди нормотензивных пациентов, которым не выполнялась ТЛТ, составила 8,7%, низкого – 0%, однако эти различия также не были статистически значимыми (ОШ 1,1 [95% ДИ 1,02-1,12],  $p=0,173$ ) (рисунок 9).

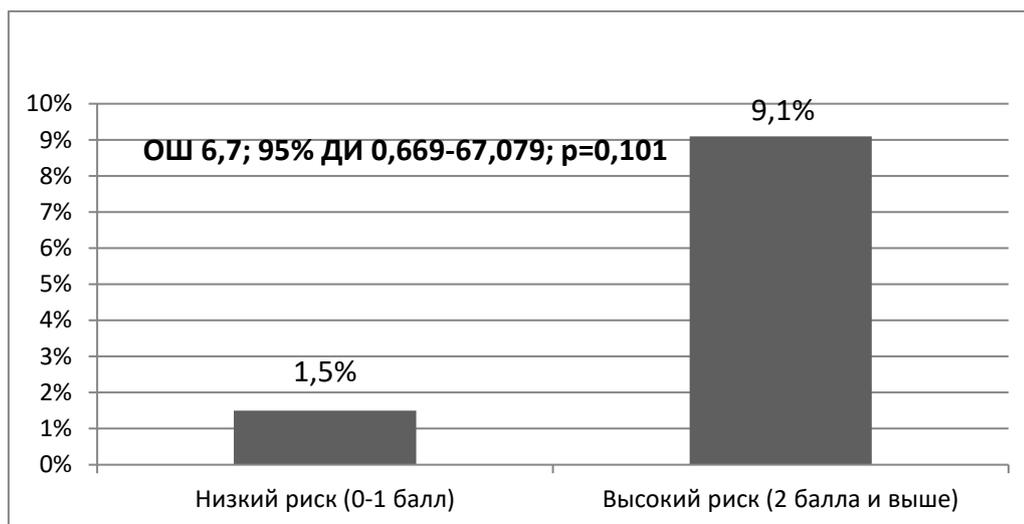


**Рисунок 9.** Госпитальная летальность у пациентов группы без ТЛТ низкого и высокого риска по индексу sPESI

**Прогнозирование исходов с помощью шкалы SIRENA.** В отличие от индекса sPESI медиана баллов по шкале SIRENA в группе выполнения ТЛТ составила 1,0 (0; 2,0), в группе без ТЛТ – 0 (0; 1,0),  $p=0,018$ .

В группе ТЛТ среди пациентов с 0 баллами по шкале SIRENA умер 1 пациент (3,6%); среди пациентов с 1 баллом не было умерших; в группе 2 балла умер 1 человек (3,8%); в группе 3 балла – 2 (33,3%) пациентов; в группе 4 балла – летальных исходов не было.

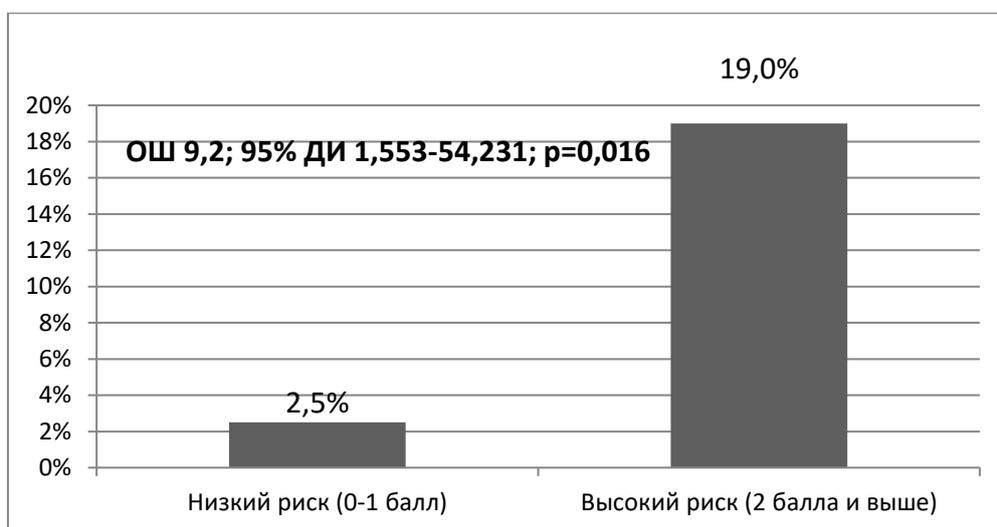
Летальность в группе высокого риска по шкале SIRENA среди нормотензивных пациентов, которым выполнялась ТЛТ, была 9,1%, низкого – 1,5%, однако эти различия не были статистически значимыми (ОШ 6,7 [95% ДИ 0,669-67,079],  $p=0,101$ ) (рисунок 10).



**Рисунок 10.** Госпитальная летальность у пациентов группы ТЛТ низкого и высокого риска по шкале SIRENA

В группе без ТЛТ среди пациентов с 0 баллами по шкале SIRENA умерших не было; среди пациентов с 1 баллом умерло 2 (6,9%); с 2 баллами умер 1 человек (8,3%); с 3 баллами – 1 (%) пациент; 4 баллами – 1 пациент (25%); 5 баллами – 1 пациент (50%).

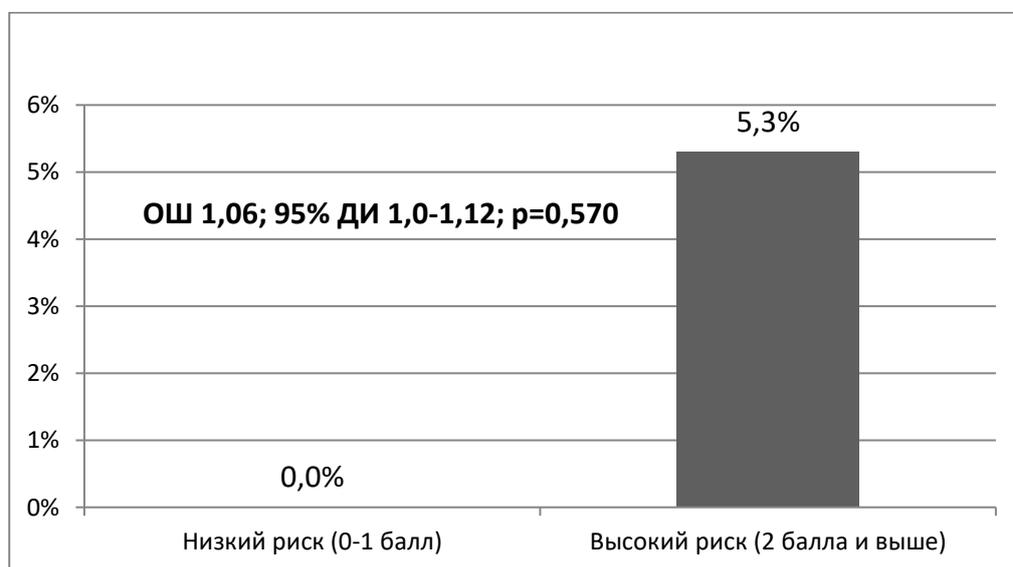
Среди нормотензивных пациентов в группе высокого риска по шкале SIRENA, которым не выполнялась ТЛТ, шансы летального исхода были в 9,2 раза выше, чем в группе низкого риска [95% ДИ: 1,5-54,2]. Различия были статистически значимыми ( $p=0,016$ ), в отличие от индекса sPESI (рисунок 11).



**Рисунок 11.** Госпитальная летальность у пациентов группы без ТЛТ низкого и высокого риска по шкале SIRENA

**Прогнозирование исходов при совместном использовании шкалы SIRENA и индекса sPESI.** Все летальные исходы были в группе прогнозируемого высокого риска по сочетанию шкал SIRENA+sPESI.

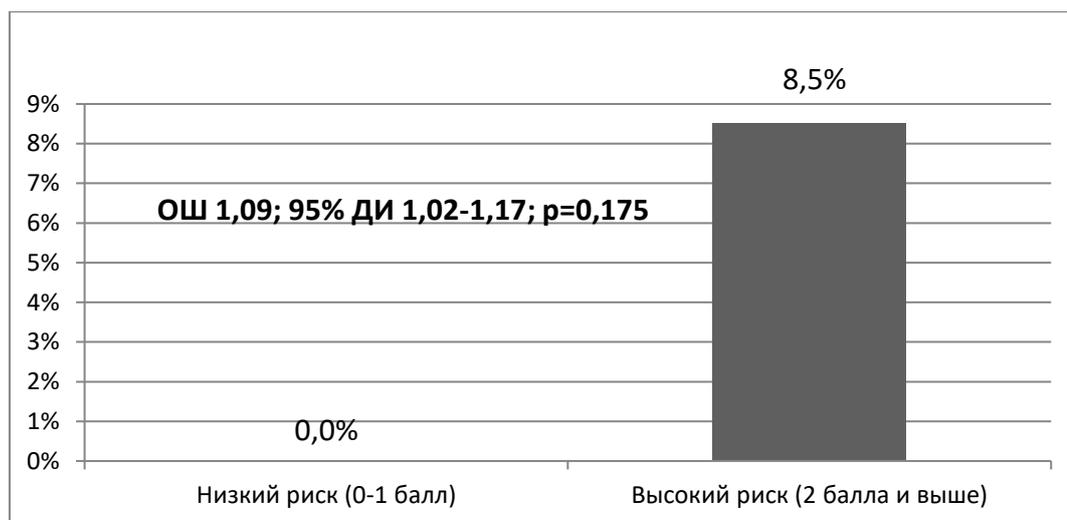
При совместном использовании шкал SIRENA и sPESI летальность в группе высокого риска среди пациентов, которым выполнялась ТЛТ, была 5,3%, низкого – 0 (рисунок 12), однако эти различия не были статистически значимыми (ОШ 1,06 [95% ДИ 1,0-1,12], p=0,570).



**Рисунок 12.** Госпитальная летальность у нормотензивных пациентов, которым проводилась ТЛТ, при совместном использовании шкал SIRENA и индекса sPESI

При совместном использовании шкал SIRENA и sPESI летальность в группе высокого риска среди пациентов, которым не выполнялась ТЛТ, была 8,5%, низкого – 0

(рисунок 13), однако эти различия также не были статистически значимыми (ОШ 1,09 [95% ДИ 1,02-1,17],  $p=0,175$ ).



**Рисунок 13.** Госпитальная летальность у нормотензивных пациентов, которым не проводилась ТЛТ, при совместном использовании шкал SIRENA и индекса sPESI

Вместе с тем, несмотря на улучшение стратификации риска нормотензивных пациентов с ТЭЛА после внедрения разработанной на основе регистра шкалы SIRENA, ее нельзя использовать для принятия решения о проведении/не проведении ТЛТ. Даже совместное использование шкалы SIRENA и индекса sPESI не позволяет идентифицировать кандидатов для проведения реперфузионной терапии.

## ВЫВОДЫ

1. Гетерогенность популяции нормотензивных пациентов с ТЭЛА не позволяет выделять отдельные фенотипы заболевания, ориентируясь только на традиционные параметры стратификации риска – повышение уровня тропонина и наличие дисфункции ПЖ.
2. Независимыми клиническими факторами, значимо влияющими на принятие врачом решения в пользу выполнения ТЛТ у нормотензивных пациентов с ТЭЛА, являются: возраст моложе 60 лет, наличие варикозного изменения вен нижних конечностей, цианоз кожных покровов, синкоп в дебюте ТЭЛА.
3. Независимыми предикторами госпитального летального исхода у пациентов с ТЭЛА являются: фракция выброса ЛЖ < 40%, иммобилизация в предыдущие 12 месяцев, клиренс креатинина < 50 мл/мин, синкопальное состояние в дебюте ТЭЛА, цианоз при поступлении.
4. Шкала SIRENA обладает хорошей предсказательной способностью в отношении смертельных исходов у пациентов с ТЭЛА за время госпитализации с чувствительностью 62,7% и специфичностью 78,5% (AUC = 0,76, 95% ДИ 0,69-0,83), подтвержденной при валидации на независимой выборке. Данная шкала сопоставима по прогностической ценности с рекомендованным ЕОК индексом sPESI, а совместное использование обоих инструментов повышает прогностическую точность в определении пациентов с высоким

риском летального исхода в течение госпитализации (у пациентов с высоким риском по обеим шкалам частота летальных исходов за время госпитализации составила 27,1%).

5. Разработанный подход к стратификации риска нормотензивных пациентов с ТЭЛА эффективнее традиционного, однако, несмотря на большую безопасность, его можно будет рекомендовать в качестве поддержки для принятия решения о проведении ТЛТ у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА только после проведения многоцентрового проспективного исследования.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. К предикторам неблагоприятного клинического исхода в течение госпитализации у пациентов с ТЭЛА относятся: фракция выброса ЛЖ < 40%, иммобилизация в предыдущие 12 месяцев, клиренс креатинина < 50 мл/мин, синкопальное состояние в дебюте ТЭЛА цианоз при поступлении.

2. Для оценки вероятности риска летального исхода у пациентов с ТЭЛА за время госпитализации целесообразно применение разработанного калькулятора оценки клинического прогноза (программа для ЭВМ «Шкала SIRENA»).

3. Для стратификации риска у нормотензивных пациентов с ТЭЛА целесообразно использовать сочетание шкалы SIRENA и индекса sPESI.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. **Черепанова, Н.А.** Валидизация шкалы SIRENA для оценки риска госпитальной смерти у пациентов с острой тромбоэмболией легочной артерии на независимой выборке [Текст] / Н.А. Черепанова, А.Д. Эрлих, Т.В. Павлова, И.С. Муллова, Д.В. Дупляков // Российский кардиологический журнал. - 2022. - №27(2S). – С. 32-37.

2. **Черепанова, Н. А.** Тромболитическая терапия в сравнении с нефракционированным гепарином в лечении гемодинамически стабильных пациентов с тромбоэмболией легочной артерии: систематический обзор и метанализ [Текст] / Н.А. Черепанова, А.А. Подлипаева, Е.С.Андреева, Э.Н. Умярова, И.С. Муллова, Т.В. Павлова, Д.В. Дупляков // Российский кардиологический журнал. – 2022. - №27 (3S). – С. 70-78.

3. **Черепанова Н. А.,** Дупляков Д.В. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия после острого эпизода тромбоэмболии легочной артерии: основные принципы диагностики и обзор современных возможностей лечения [Текст] / Н.А. Черепанова, Д.В. Дупляков // Российский кардиологический журнал. - 2021. - №26(S3). – С. 93-101.

4. **Черепанова, Н.А.** Тромболитическая терапия в лечении пациентов с тромбоэмболией легочной артерии невысокого риска по данным регистра СИРЕНА [Текст] / Н.А. Черепанова, И.С. Муллова, Т.В. Павлова, А.Д. Эрлих, О.Л. Барбараш, С.А. Бернс, Е.А. Шмидт, Д.В. Дупляков // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2021. - №17(3). – С. 401-407.

5. Эрлих, А.Д. Российский регистр острой тромбоэмболии лёгочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение в стационаре [Текст] / А.Д. Эрлих, А.Н. Атаканова, А.Г. Неешпапа, **Н.А. Черепанова**, И.С. Муллова, О.Л. Барбараш, С.А. Бернс, Е.А. Шмидт, Д.В. Дупляков // Российский кардиологический журнал. – 2020. - №25(10). – С. 159-167.

6. **Черепанова Н.А.**, Муллова И.С., Подлипаева А.А. Факторы, влияющие на принятие решения о тромболитической терапии у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии невысого риска: данные регистра СИРЕНА [Текст] / Н.А. Черепанова, И.С. Муллова, А.А. Подлипаева // Аспирантские чтения-2020. Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева «Молодые ученые: научные исследования и инновации». Сборник материалов. – 2020. - С.81-83.
7. Муллова, И. С. Оценка качества оказания медицинской помощи при ТЭЛА: европейские рекомендации и российские реалии [Текст] / И. С. Муллова, **Н. А. Черепанова**, Т. В. Павлова, А. Д. Эрлих, О. Л. Барбараш, С. А. Бернс, Е. А. Шмидт, Д. В. Дупляков // Тезисы 9-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – 2020. – С. 87-88.
8. Черепанова, Н.А. Тромболитической терапии у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии в реальной клинической практике: данные регистра СИРЕНА [Текст] / Н.А. Черепанова, И.С. Муллова, Т.В. Павлова, А.Д. Эрлих, О.Л. Барбараш, С.А. Бернс, Е.А. Шмидт, Д.В. Дупляков Д.В. // Тезисы 9-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – 2020. – С. 86-87.
9. **Черепанова, Н.А.** Тромболитическая терапия у нормотензивных пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (по данным ретроспективного исследования) [Текст] / Н.А. Черепанова, И.С. Муллова, А.Р. Киселев, Т. В. Павлова, С.М. Хохлунов, Д.В. Дупляков // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2020. - №16(5). – С. 742-748.
10. **Cherepanova, N.** Factors influencing the decision making on thrombolytic therapy in normotensive patients with pulmonary embolism: data from SIRENA registry [Text] / **N. Cherepanova**, I. Mullova, T. Pavlova, A. Erlikh, O. Barbarash, S. Berns, E. Schmidt, D. Duplyakov // Abstract of ISTH. - 2022. - Congress. - Abstract Number: VPB0467.
11. Duplyakov, D. SIRENA – A Novel Risk Score for Stratification in Pulmonary Embolism [Text] / D. Duplyakov, **Cherenanova N.**, Mullova I., Erlikh A., Pavlova T., Barbarash O., Schmidt E., Berns S. // 27th Asian Pacific Society of Cardiology. Abstract Book. – 2023. - OP-001; P. 53.

#### Список сокращений

- АД – артериальное давление  
 ГБУЗ – государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
 ДИ – доверительный интервал  
 ЕОК – европейское кардиологическое общество  
 КТ – компьютерная томография  
 ЛЖ – левый желудочек  
 МНУП – мозговой натрийуретический пептид  
 ОШ – отношение шансов  
 ПЖ – правый желудочек  
 САД – систолическое артериальное давление  
 СДЛА – систолическое давление в легочной артерии  
 ТЛТ – тромболитическая терапия  
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФГБОУ ВО – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

ЭВМ – электронно-вычислительная машина

ЭКГ - электрокардиография

ЭхоКГ - эхокардиография

AUC – Area Under Curve

ROC - Receiver Operator Characteristic