

На правах рукописи

**МАТЮШИНА ВАЛЕНТИНА ВЯЧЕСЛАВОВНА**

**КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ  
ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ  
С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ**

3.1.18. Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Самара – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Мензоров Максим Витальевич**

**Официальные оппоненты:**

**Боровкова Наталья Юрьевна**, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, первый заместитель директора института терапии, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В. Г. Вогралика.

**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 образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа.

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.05 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/scientists/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, доцент

**Губарева Ирина Валерьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) занимает третье место, уступая лишь инфаркту миокарда (ИМ) и ишемическому инсульту в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (Konstantinides S.V. et al., 2020). Далеко не всегда ТЭЛА своевременно выявляется, нередко сопровождается осложнениями и даже летальным исходом (Павлова Т.В. и соавт., 2021; Jiménez D. et al., 2016). Частота острого ухудшения функции почек у пациентов кардиологических блоков интенсивной терапии достигает 50 %, являясь одним из самых распространенных осложнений, часто не диагностируется и является одним из факторов неблагоприятного прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях (Boettger V. et al., 2014; Jentzer J.C. et al., 2020).

Проблема острого повреждения почек (ОПП) актуальна во всем мире (Шутов А.М. и соавт., 2014; Mehta R.L. et al., 2015). Распространенность ОПП и его прогностическое влияние при ТЭЛА изучены недостаточно (Murgier M. et al., 2019). Имеющиеся данные ограничены несколькими, в большинстве своем ретроспективными исследованиями, в которых частота осложнения варьирует от 5 до 30%, при этом редко используются современные критерии диагностики ОПП («Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO), 2012) (Kostrubiec M. et al., 2012; Chang C.H. et al., 2017; Alhassan A.M. et al., 2022). На настоящий момент, оценка частоты ОПП выполнялась в двух регистрах ТЭЛА (Мензоров М.В. и соавт., 2022; Murgier M. et al., 2019), однако за исходный в них принимался базальный креатинин, который соответствует скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 75 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> по формуле Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), что могло привести к завышению частоты осложнения за счет ранее не выявленной хронической болезни почек (ХБП) (Murgier M. et al., 2019).

В настоящее время опубликовано значительное количество работ, посвященных изучению влияния дисфункции почек на смертность, в том числе у пациентов с ТЭЛА. Исследования носили не только ретроспективный, но и проспективный характер (Ouat A. et al., 2015; Głbietis V. et al., 2019), проблема изучалась посредством метаанализов (Wang D. et al., 2020; Xing X. et al., 2022). Рядом авторов выявлена связь 30-, 90- 180-дневной и 1-, 2-х летней смертности со снижением функции почек, в других работах - нет (Fabbian F. et al., 2013; Keller K. et al., 2017).

### Степень разработанности темы исследования

По теме ОПП у пациентов с ТЭЛА имеется мало публикаций (Doganay S. et al., 2015; Chang C.H. et al., 2017; Trimaille A. et al., 2019; Cho A. et al., 2019; Alhassan A.M. et al., 2022). В представленных работах, чаще всего одноцентровых, изучалось ОПП с применением различных критериев диагностики, что обусловило значительный разброс результатов (Chang C.H. et al., 2017;

Trimaille A. et al., 2019; Cho A. et al., 2019; Murgier M. et al., 2019). Публикации, где проводился бы анализ клинических вариантов ОПП у пациентов с ТЭЛА - отсутствуют, в подавляющей части исследований отсутствовала даже оценка тяжести (Chang C.H. et al., 2017; Trimaille A. et al., 2019). В Российской Федерации (РФ) у пациентов с легочной эмболией (ЛЭ) ОПП исследовалось только в регистре «СИРЕНА» путем оценки разницы креатинина при поступлении относительно расчётного (базального) креатинина, а не его изменения в динамике (Мензоров М.В. и соавт., 2022), что не позволяло авторам оценить клинические варианты осложнения.

Отсутствуют работы, в которых бы предпринимались попытки сформировать методы ранней диагностики и прогнозирования ОПП при ТЭЛА, в том числе с использованием биомаркеров. В части исследований выявлено, что ОПП ухудшает прогноз у пациентов, в других нет (Chang C.H. et al., 2017; Wang D. et al., 2020; Chopard R. et al., 2021 Xing X. et al., 2022). Стратификация тяжести, клинические варианты, связь с госпитальной летальностью, а также вопросы прогнозирования и ранней диагностики ОПП у пациентов с ТЭЛА недостаточно ясны, что и определяет актуальность выполненного исследования.

### **Цель исследования**

Определить клинические варианты, усовершенствовать диагностику и разработать способы прогнозирования острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.

### **Задачи исследования**

1. Оценить частоту, тяжесть, клинические варианты острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.
2. Выявить факторы риска и разработать шкалу прогнозирования острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.
3. Определить роль биомаркеров гипоксии почек (эритропоэтин), повреждения почек (цистатин С), гемодинамического стресса (N-концевой предшественник мозгового натрийуретического гормона сыворотки крови) в прогнозировании и ранней диагностике острого повреждения почек при тромбоэмболии легочной артерии.
4. Определить связь острого повреждения почек, его клинических вариантов с госпитальной летальностью при тромбоэмболии легочной артерии.

### **Научная новизна**

Определены клинические варианты ОПП при ТЭЛА.

Сформирована шкала прогнозирования ОПП при ЛЭ на основе независимых факторов риска.

Посредством многофакторного регрессионного анализа Кокса установлено, что ОПП является предиктором госпитальной смерти независимо от известных ранее реклассификаторов

риска смерти при ЛЭ: повышенного тропонина сыворотки крови и дисфункции правого желудочка (ПЖ). Определен наиболее неблагоприятный клинический вариант ОПП при ТЭЛА - догоспитальное ОПП на фоне предшествующей ХБП.

Впервые установлено, что N-концевой предшественник мозгового натрийуретического гормона сыворотки крови (NTPROBNP) при ЛЭ обеспечивает прогнозирование ОПП в целом (патент на изобретение №2811655, зарегистрированный в Государственном реестре изобретений РФ 15.01.24), ОПП на ХБП и раннюю диагностику догоспитального ОПП.

Выявлено, что цистатин С сыворотки крови (ЦИС) так же позволяет осуществлять прогнозирование ОПП в целом и ОПП на ХБП у пациентов с ТЭЛА.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Расширены представления о частоте, структуре, факторах риска развития ОПП при ТЭЛА. Представлены доказательства того, что ОПП у пациентов с ЛЭ является независимым фактором риска развития госпитальной летальности.

Предложен способ и доказана возможность прогнозирования и ранней диагностики ОПП с использованием NTPROBNP и ЦИС. Представлены доказательства неэффективности эритропоэтина (ЭРПО) в этой роли.

Выявление неблагоприятных клинических вариантов ОПП позволит уточнить риск госпитальной смерти и применить методы ее профилактики при ТЭЛА.

Разработанная шкала риска и использование биомаркеров (NTPROBNP и ЦИС) обеспечивают прогнозирование ОПП при ТЭЛА, что позволит своевременно применить оптимальную стратегию профилактики и лечения ОПП и, тем самым, улучшить прогноз.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

В основе методологии исследования лежат анализ и обобщение литературных данных, изучающих кардиоренальные взаимоотношения, в том числе при ТЭЛА, оценка степени разработанности и актуальности работы. На основе научной гипотезы, исходя из сформированных цели и задач были разработаны дизайн и схема исследования, что послужило основой для выбора методов исследования: статистических, физикальных, лабораторных и инструментальных. Исследование запланировано как открытое, проспективное, продольное, когортное и отвечает принципам методологии. Во всех случаях постановка диагноза осуществлялась на основе Клинических рекомендаций (КР) министерства здравоохранения РФ, а при их отсутствии с применением КР профессиональных сообществ. В качестве инструмента для выполнения статистических расчетов применялись программные продукты STATISTICA 10.0 и MEDCALC 11.6.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Тромбоэмболия легочной артерии сопровождается развитием острого повреждения почек в 35% случаев, преобладают пациенты с 1 стадией тяжести (71%) и догоспитальным вариантом ОПП на фоне предшествующей ХБП (38%). Острое повреждение почек связано с увеличением госпитальной летальности, достигающей при догоспитальном ОПП на ХБП - 75%.
2. Разработанная шкала, основанная на независимых факторах риска (сатурация кислорода в крови менее 93%, хроническая сердечная недостаточность IIА-III стадии, систолическое давление в легочной артерии более 60 мм.рт.ст., креатинин сыворотки крови более 123 мкмоль/л) обеспечивает надежное прогнозирование ОПП при ТЭЛА в 2/3 случаев;
3. Цистатин С и N-концевой предшественник мозгового натрийуретического гормона сыворотки крови обеспечивают прогнозирование ОПП в целом, ОПП на ХБП, а последний и раннюю диагностику догоспитального ОПП. Диагностические возможности эритропоэтина оказались неудовлетворительными.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность полученных автором результатов подтверждается существенным по объему клиническим материалом, современными рекомендованными общепринятыми методиками исследования, а также корректными способами обработки полученных данных с помощью статистических методов. Имеется заключение комиссии по проверке первичной документации.

### **Апробация диссертационной работы**

Материалы доложены на конференции по неотложной кардиологии Приволжского федерального округа (Ульяновск, 2019 г.), IV, V и VIII Всероссийской научно-практической конференции “Нижегородская зима” (Нижний Новгород, 2020, 2021, 2024 г.), Всероссийском форуме молодых кардиологов “От противоречий к инновациям в современной кардиологии” (Самара, 2020, 2021 г.), IX Всероссийской конференции с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2020 г.), 16 национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 2021 г.), VI съезде терапевтов Приволжского федерального округа (Нижний Новгород, 2021 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2023 г.). Результаты работы отмечены пятью дипломами на конкурсах молодых ученых.

### **Внедрение результатов исследования**

Полученные результаты внедрены в клиническую практику ГУЗ ЦГКБ г. Ульяновска, ООО «Альянс клиник плюс», ООО «Альянс клиник Свяга», используются при обучении на кафедре терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО УлГУ Минобрнауки России.

## **Личный вклад автора**

Каждый этап исследования выполнялся лично автором. Проводился анализ литературы, набор пациентов, их опрос, сбор анамнеза, обследование и госпитальное наблюдение. Самостоятельно анализировались полученные данные, выполнялась статистическая обработка, готовились публикации, проводилась апробация результатов и формировались все разделы диссертационной работы.

## **Публикации**

Основные положения диссертационной работы представлены в 15 научных работах, в их числе 3 опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из них 2 в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus. Также, результаты диссертации легли в основу полученного патента на изобретение (№2811655, зарегистрированного в Государственном реестре изобретений РФ 15.01.24).

## **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 139 страницах машинописного текста. Структура включает в себя «введение»; «обзор литературы», «материалы и методы исследования», «результаты собственных исследований», «обсуждение результатов собственных исследований», «выводы», «практические рекомендации», «перспективы дальнейшей разработки темы», «список сокращений и условных обозначений» и «список литературы». Данная работа имеет 21 рисунок, 20 таблиц, а также 2 клинических примера. В списке используемой литературы 219 источников, из них 41 – отечественных и 178 – зарубежных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Дизайн исследования, материал и методы**

Исследование - открытое, проспективное, продольное, когортное. Критерии включения: выявление симптомов и признаков ТЭЛА в момент госпитализации или во время стационарного лечения; наличие подписанного информированного согласия на участие. Критерии исключения: возраст менее 18 лет, беременность, наличие психических заболеваний, острых инфекционных заболеваний. Набор пациентов на 1 этапе производился сплошной выборкой с января 2017 г. по апрель 2020 г., включено 180 пациентов. Забор сыворотки крови для оценки биомаркеров выполнялся в день включения. На 2 этапе пациенты были разделены на две группы. К первой отнесён 121 пациент, у кого диагноз ЛЭ подтвержден с использованием компьютерной томографической ангиографии легочной артерии (КТА ЛА) или, если смерть развилась раньше - на патологоанатомическом исследовании. Во вторую – 59 пациентов, у кого диагноз ТЭЛА был

исключен - в дальнейшем ходе работы участия не принимали. Продолжительность наблюдения: госпитальный период. Первичная конечная точка: смерть в стационаре. Протокол исследования получил одобрение Комитета по этике Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО УлГУ Минобрнауки России. Схема исследования представлена на Рисунке 1.

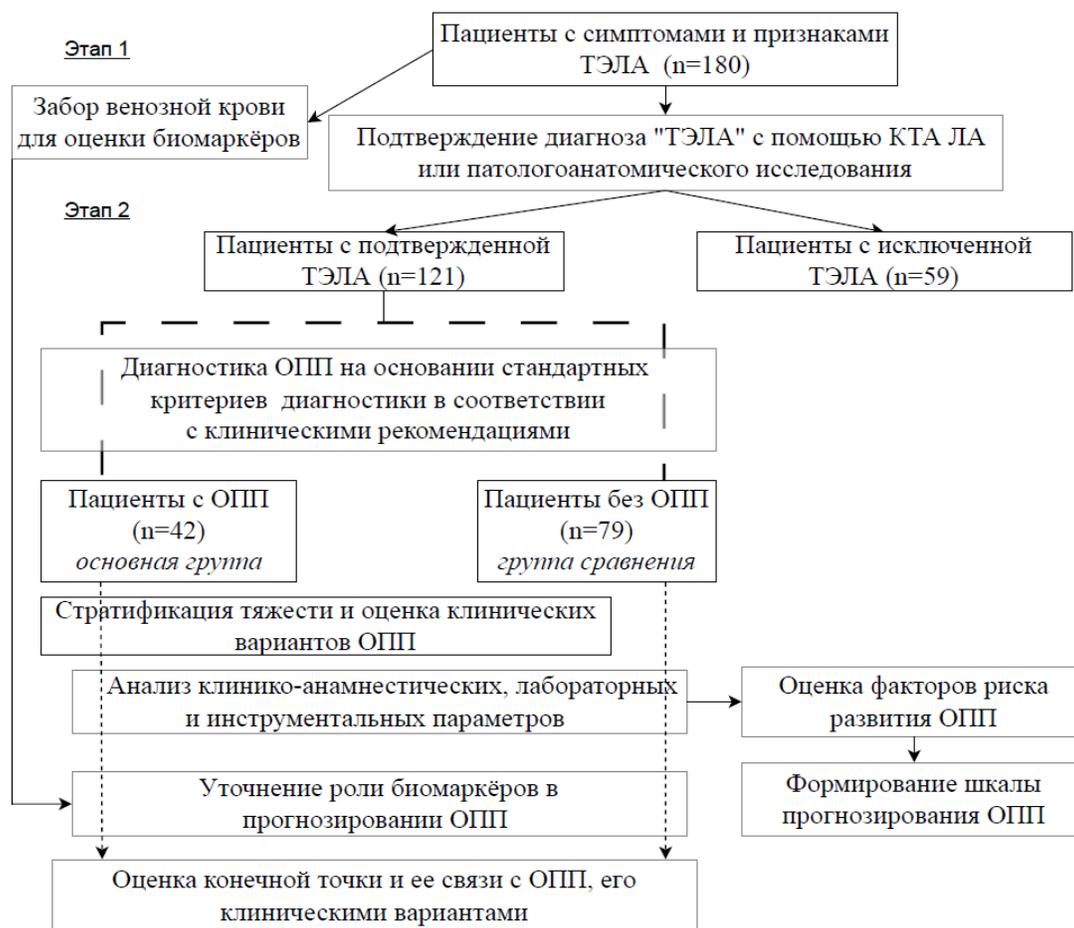


Рисунок 1 - Схема исследования

Сокращения: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ОПП – острое повреждение почек.

Из 121 пациента с ЛЭ мужчин было 66 (55%), женщин – 55 (45%), средний возраст составил 66 (12) лет, при этом женщины были старше (69 (12) и 64 (12), соотв.  $p=0,02$ ). Каждый пациент подробно опрашивался, оценивались жалобы и анамнез, анализировалась имеющаяся медицинская документация в т.ч. электронная, проводился медицинский осмотр и обследование в рамках основного заболевания, его осложнений, декомпенсации сопутствующих заболеваний, рассчитывался индекс коморбидности Чарлсон с коррекцией на возраст (ИК Чарлсон) (Charlson M.E. et al, 1987), осуществлялось антропометрическое исследование и оценка трофологического статуса.

У пациентов с ТЭЛА проводились общеклинические и лабораторные обследования в соответствии со стандартом оказания помощи, выполнялась КТА ЛА, эхокардиографическое исследование сердца (ЭХО-КС), электрокардиография, цветное доплеровское картирование вен нижних конечностей, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, у умерших кроме того – патологоанатомическое исследование. У пациентов с подтверждённой ТЭЛА исследовали ЦИС (63 пациента), ЭРПО (67 пациентов) и NTPROBNP (67 пациентов) в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест».

В основе постановки диагноза ТЭЛА лежали КР Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и ведению пациентов с острой ЛЭ, утвержденные Европейским респираторным обществом (ERS) (2014 г.). Анализ и интерпретацию данных проводили, ориентируясь на КР ESC и ERS (2019 г.)

Диагностику, стратификацию тяжести, оценку клинических вариантов ОПП выполняли на основе КР KDIGO (2012 г.) и национальных рекомендаций Научного общества нефрологов России (2015 г.), при написании учитывали Российские КР по ОПП, разработанные при участии 4-х профильных сообществ (2020 г.). За исходный принимали креатинин сыворотки крови (СКР) при поступлении, для оценки его динамики повторяли исследование на 3, 7 день и перед выпиской, а при наличии показаний - ежедневно. Диагностическими критериями ОПП служили: «повышение уровня креатинина сыворотки крови на  $\geq 26,5$  мкмоль/л от исходного в течение 48 часов» или «повышение уровня креатинина сыворотки крови  $\geq 1,5$  раз по сравнению с исходным уровнем (если это известно, или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней)». 1 стадия верифицировалась как «повышение уровня сывороточного креатинина по сравнению с исходным в 1,5-1,9 раза»; 2 стадия – как «повышение уровня сывороточного креатинина по сравнению с исходным в 2,0-2,9 раза»; 3 стадия – как «повышение уровня сывороточного креатинина по сравнению с исходным в 3,0 раза и более, или повышение уровня сывороточного креатинина  $\geq 353,6$  мкмоль/л или при начале заместительной почечной терапии». Госпитальный (больничный) вариант ОПП верифицировался на основании стандартных критериев в течение госпитального периода наблюдения, догоспитальный (внебольничный) - при снижении СКР более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным за период 7 дней. ОПП на ХБП определялось при сочетании ОПП с известной ХБП, при отсутствии последней – диагностировалось ОПП de\_novo. Ранним ОПП считали госпитальный вариант в первые 48 часов, поздним ОПП – в более поздний срок. У каждого пациента оценивали расчётный (базальный) креатинин, соответствующий СКФ 75 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> по формуле MDRD.

Установление диагноза ХБП и стратификацию тяжести проводили после анализа имеющейся у пациента медицинской документации, электронных медицинских данных и выполняли на основе КР KDIGO (2012 г.), при анализе результатов учитывали КР Министерства здравоохранения РФ

«Хроническая болезнь почек» (2021 г.).

У 105 (87%) обследованных диагноз ТЭЛА был подтвержден при жизни с помощью КТА ЛА, у 16 (13%) - при проведении патологоанатомического исследования. Клинико-демографическая характеристика, симптомы, результаты объективного осмотра, коморбидные состояния и трофологический статус пациентов с ТЭЛА представлены в Таблице 1, результаты лабораторных, инструментальных методов исследования и оценка риска неблагоприятного исхода представлены в Таблице 2.

Наиболее распространенными факторами риска ЛЭ оказались артериальная гипертензия (70%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (49%), около 30% пациентов имели ожирение, фибрилляцию предсердий, варикозную болезнь поверхностных вен нижних конечностей, каждый пятый страдал сахарным диабетом, перенес ИМ (Таблица 1). Среди тех, кто имел ХСН у 29 (49%) диагностирована II стадия сердечной недостаточности, у 25 (43%) – IIБ, у 5 (8%) – III. До развития ТЭЛА у 1 (2%) пациента имел место I функциональный класс, у 20 (33%) - II, у 22 (37%) - III, у 16 (28%) - IV. Наиболее распространенные факторы риска ТЭЛА являлись одновременно часто выявляемыми сопутствующими заболеваниями, кроме вышеперечисленных, нередко имела место ишемическая болезнь сердца, избыточный вес тела или ожирение, дислипидемия, ХБП и анемия (Таблица 1). Медиана ИК Чарлсон соответствовала промежуточному уровню (Таблица 1), высокая коморбидность (>5 баллов) имела место у 44 (36%), умеренная – у 32 (26%), низкая у 45 (37%) пациентов.

В клинической картине преобладали одышка и слабость (соответственно 94 и 74%), остальные симптомы встречались реже (Таблица 1). При оценке вероятности ТЭЛА медиана шкалы Geneva соответствовала вероятной ЛЭ, алгоритм Wells – промежуточной вероятности. Уровень глюкозы в сыворотке крови, активированное частичное тромбопластиновое время превышали нормальный референсный интервал, а СКФ была ниже 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, что объясняется соответственно наличием сахарного диабета у каждого 5-го пациента, активным применением гепаринов на догоспитальном этапе и ХБП у каждого 3-го. Почти у половины отмечался повышенный уровень тропонина, что демонстрирует увеличенный риск неблагоприятного исхода (Таблица 2).

По итогу выполнения ЭХО-КС около половины обследуемых имели гипертрофию левого желудочка и дисфункцию ПЖ. Среднее значение систолического давления в легочной артерии значительно превышало норму. У 100 (83%) пациентов обнаружена легочная гипертензия, у большинства - митральная и трикуспидальная регургитация (Таблица 2). При выполнении ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей у 2/3 пациентов обнаружен тромбоз вен нижних конечностей (Таблица 2). При регистрации электрокардиограммы в момент госпитализации только каждый 5-ый пациент имел полную блокаду правой ножки пучка Гиса или признак QIII

Таблица 1 - Клинико-демографические особенности, симптомы, результаты объективного осмотра, коморбидные состояния и трофологический статус пациентов с ТЭЛА.

Признак	Пациенты с ТЭЛА (n=121)
1	2
Возраст, лет (M (SD))	66 (12)
Пол, мужчины/женщины, n (%)	66 (55%)/55 (45%)
Курение, n (%)	18 (15%)
Время от появления клиники до момента госпитализации, дней (Me (ИКР))	4,0 (2,0; 7,2)
Длительность госпитализации, сутки (Me (ИКР))	12,0 (9,0; 15,0)
Длительность госпитализации у выживших, сутки (Me (ИКР))	13,0 (11,0; 15,0)
Длительность пребывания в ПРИТ, сутки (Me (ИКР))	5,0 (1,0; 10,0)
Артериальная гипертензия, n (%)	85 (70%)
Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе, n (%)	59 (49%)
Фибрилляция предсердий, n (%)	37 (31%)
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе, n (%)	68 (56%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	27 (22%)
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	18 (15%)
Известная хроническая болезнь почек, n (%)	44 (36%)
Сахарный диабет, n (%)	23 (19%)
Инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, n (%)	19 (16%)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	12 (10%)
Облитерирующий атеросклероз артерий н/к, n (%)	5 (4%)
Ожирение, n (%)	39 (32%)
Избыточный вес или ожирение, n (%)	94 (77%)
Анемия, n (%)	36 (29%)
Дислипидемия, n (%)	53 (44%)
Язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, n (%)	5 (4%)
Системные заболевания соединительной ткани, n (%)	1 (1%)
Онкологическое заболевание в анамнезе, n (%)	18 (15%)
Варикозная болезнь поверхностных вен н/к, n (%)	37 (31%)
ТЭЛА/ТГВ в анамнезе, n (%)	14 (12%)
Иммобилизация в предшествующие 12 месяцев, n (%)	14 (12%)
Центральный венозный катетер в предшествующие 12 мес., n (%)	11 (9%)
Переливание крови в последние 12 месяцев, n (%)	6 (5%)
Порок сердца, n (%)	4 (3%)
Гормон-заместительная терапия или приём оральных контрацептивов последние 12 месяцев, n (%)	3 (3%)
Имплантированные сердечные устройства или механизмы, n (%)	2 (2%)
Известная тромбоцитопения/тромбофилия, n (%)	3 (2%)
Вирус иммунодефицита человека, n (%)	1 (1%)
Индекс коморбидности Чарлсон с коррекцией на возраст, баллы (Me (ИКР))	4,0 (3,0; 7,0)
Боль или дискомфорт в грудной клетке, n (%)	67 (55%)
Одышка или нехватка воздуха, n (%)	114 (94%)
Головокружение, n (%)	29 (24%)
Слабость, n (%)	89 (74%)

1	2
Кашель, n (%)	34 (28%)
Кровохарканье, n (%)	9 (7%)
Синкоп, n (%)	33 (27%)
Лихорадка, n (%)	18 (15%)
Боль, асимметрия в ногах или другие внешние причины, заставляющие подозревать ТГВ, n (%)	25 (21%)
Цианоз, n (%)	53 (44%)
Влажные хрипы в легких, n (%)	22 (18%)
Увеличение шейных вен, n (%)	14 (12%)
САД на догоспитальном этапе, мм. рт.ст. (M (SD))	119,7 (23,5)
ДАД на догоспитальном этапе, мм. рт.ст. (M (SD))	74,1 (15,6)
САД при поступлении, мм. рт.ст. (M (SD))	121,9 (20,8)
ДАД при поступлении, мм. рт.ст. (M (SD))	75,5 (13,1)
Частота дыхания при поступлении, в мин. (M (SD))	20 (4)
Частота сердечных сокращений при поступлении, уд в мин. (M (SD))	96 (23)
Сатурация кислорода в крови, % (M (SD))	91 (4)
Индекс массы тела при поступлении, кг/м <sup>2</sup> (M (SD))	28,9 (5,4)
Тощая масса тела, кг (M (SD))	54,3 (8,2)
Тощая масса тела, % (M (SD))	66,5 (7,3)
Индекс тощей массы тела, кг/м <sup>2</sup> (M (SD))	18,9 (2,2)
Жировая масса тела, кг (Me (ИКР))	27,1 (20,8; 33,3)
Жировая масса тела, % (M (SD))	33,5 (7,27)
Индекс жировой массы тела, кг/м <sup>2</sup> (Me (ИКР))	9,4 (7,1; 12,1)
Сокращения: ПРИТ – палата реанимации и интенсивной терапии, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ТГВ – тромбоз глубоких вен, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.	

Таблица 2 - Инструментальные, лабораторные параметры и оценка риска смерти у пациентов с ТЭЛА.

Показатель	Пациенты с ТЭЛА, (n=121)
1	2
Эритроциты *10 <sup>12</sup> /л (M (SD))	4,39 (0,76)
Гемоглобин, г/л (M (SD))	135,5 (25,2)
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л (Me (ИКР))	9,5 (7,3; 12,3)
Тромбоциты, *10 <sup>9</sup> /л (Me (ИКР))	214,5 (175,0; 266,0)
Гематокрит, % (Me (ИКР))	39,5 (0,35; 0,44)
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч (Me (ИКР))	12,0 (7,0; 24,0)
Фибриноген, г/л (Me (ИКР))	3,28 (2,30; 4,00)
Протромбиновый индекс, % (Me (ИКР))	82,5 (69,0; 91,0)
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек (Me (ИКР))	39,5 (32,5; 60,0)
Международное нормализованное отношение, ед (Me (ИКР))	1,33 (1,12; 1,72)
Сахар крови, ммоль/л (Me (ИКР))	6,50 (5,63; 9,14)
Na, ммоль/л (M (SD))	140,4 (7,17)
K, ммоль/л (Me (ИКР))	4,40 (4,00; 4,72)
Общий белок, г/л (M (SD))	65,84 (6,82)

1	2
Общий холестерин, ммоль/л (Ме (ИКР))	4,37 (3,36; 5,49)
Общий билирубин, мкмоль/л (Ме (ИКР))	13,3 (10,2; 18,3)
Аспартатаминотрансфераза (АСТ), U/l (Ме (ИКР))	30,0 (22,8; 41,7)
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), U/l (Ме (ИКР))	24,7 (16,3; 44,0)
Креатинин при поступлении, мкмоль/л (Ме (ИКР))	109,6 (91,1; 137,0)
СКФ при поступлении, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (Ме (ИКР))	57,8 (40,9; 71,4)
СКФ менее 60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , n (%)	63 (52%)
Осмолярность, мосм/л (M (SD))	303,32 (27,98)
Д-димер, нг/мл (Ме (ИКР))	3,05 (1,80; 4,00)
Тропонин повышен, n (%)	51 (42%)
Лейкоциты в моче, ед. в поле зрения (Ме (ИКР))	3,0 (2,0; 10,0)
Эритроциты в моче, ед. в поле зрения (Ме (ИКР))	1,0 (0,0; 3,0)
Белок в моче, г/л (Ме (ИКР))	0,0 (0,0; 0,03)
Диаметр восходящего отдела аорты, мм (M (SD))	35,2 (4,2)
Диаметр левого предсердия, мм (Ме (ИКР))	43,0 (38,0; 48,0)
Объем левого предсердия, мл (Ме (ИКР))	59,2 (36,9; 89,8)
Диаметр правого желудочка, мм (M (SD))	34,9 (6,9)
Дисфункция правого желудочка, n (%)	56 (46%)
Диаметр правого предсердия, мм (Ме (ИКР))	42,0 (37,5; 49,0)
Фракция выброса левого желудочка, % (M (SD))	55,3 (12,5)
Конечный диастолический размер левого желудочка, мм (M (SD))	48,6 (8,3)
Индекс массы миокарда левого желудочка, г (Ме (ИКР))	108,2 (88,9; 141,6)
Относительная толщина стенки левого желудочка (Ме (ИКР))	0,47 (0,41; 0,53)
Гипертрофия левого желудочка, n (%)	64 (52%)
Диаметр легочной артерии, мм (M (SD))	26,3 (3,8)
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст. (Ме (ИКР))	53,0 (36,0; 67,0)
Митральная регургитация, n (%)	98 (81%)
Трикуспидальная регургитация, n (%)	109 (90%)
Диаметр нижней полой вены, мм (M (SD))	20,4 (3,6)
Наличие на электрокардиограмме признака SIQIII, n (%)	25 (21%)
Наличие на электрокардиограмме блокады ПБПНПГ, n (%)	25 (21%)
Рентгенологические признаки застоя в МКК/ отека легких, n (%)	24 (20%)
Любой венозный тромбоз по данным УЗДГ, n (%)	81 (67%)
Число пораженных сегментов легкого слева при КТА ЛА, ед (Ме (ИКР))	3,0 (0,0; 5,0)
Число пораженных сегментов легкого справа при КТА ЛА, ед (Ме (ИКР))	4,0 (2,0; 6,0)
Тип РКС (йогексол/йопамидол) при КТА ЛА, n (%)	87 (83%)/18 (17%)
Объем РКС при КТА ЛА, мл (Ме (ИКР))	80,0 (50,0; 80,0)
Алгоритм Wells, баллов (Ме (ИКР))	3,0 (1,5; 4,5)
Шкала Geneva, баллов (Ме (ИКР))	6,0 (4,0; 7,0)
Индекс тяжести легочной эмболии PESI, баллов (Ме (ИКР))	99,0 (78,0; 139,0)
Шкала СИРЕНА, баллов (Ме (ИКР))	1,0 (0,0; 2,0)
Сокращения: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, МКК – малый круг кровообращения, УЗДГ – ультразвуковая доплерография, ПБПНПГ – полная блокада правой ножки пучка Гиса, КТА ЛА – компьютерная томографическая ангиография легочной артерии, РКС – рентгено-контрастное средство.	

(Таблица 2). При проведении КТА ЛА основным препаратом был йогексол (83%) относящийся к йодсодержащим неионным низкоосмолярным рентгеноконтрастным средствам (РКС), причем медиана используемого объема была минимальна (80 мл) (Таблица 2). При поступлении 44 (36%) обследованных имели высокий риск неблагоприятного исхода, 43 (36%) - промежуточно-высокий, 15 (12%) - промежуточно-низкий и 19 (16%) - низкий.

Статистическая обработка проводилась с использованием программ STATISTICA 10.0 и MEDCALC 11.6. Данные представлены в виде М (SD), где М – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение или как Me (ИКР) (при неправильном распределении данных), где Me – медиана ИКР - интерквартильный размах (Q1; Q3). Качественные переменные - в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений. Корреляционный анализ непараметрических данных проводился с использованием критерия Kendall tau. Для сравнения двух групп при нормальном распределении применяли критерий t Стьюдента, иначе - Mann-Whitney U test. Сравнение двух групп по качественному признаку проводили с помощью  $\chi^2$  Пирсона, трех – критерия Краскела-Уоллиса. Для количественного описания тесноты связи между признаками рассчитывалось отношение шансов (ОШ). Для изучения качества прогноза, проводился Receiver Operator Characteristic – анализ с вычислением площади под кривой (AUC (ДИ 95%), чувствительности и специфичности. Для выявления взаимосвязи зависимой переменной от нескольких независимых использовался множественный регрессионный анализ. Для оценки роли ОПП в развитии госпитальной смерти применяли регрессионный анализ в модели пропорционального риска Кокса. Различие считали достоверным при  $p < 0,05$ .

## **ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

ОПП по динамике креатинина сыворотки крови диагностировано у 44 (35%) пациентов с ТЭЛА. Чаще наблюдалось нетяжелое ОПП 1 стадии - у 30 (71%), реже 2 и 3 стадии – у 7 (17%) и 5 (12%) обследованных ( $p < 0,001$  по сравнению с 1 стадией). Преобладал вариант ОПП на фоне известной ХБП по сравнению с ОПП de\_novo (26 (62%) против 16 (38%),  $p = 0,03$ ). У 24 (57%) пациентов имело место догоспитальное ОПП, у 18 (43%) - госпитальное ( $p > 0,05$ ). Больничное ОПП развивалось в первые 48 часов у 12 (67%) обследуемых, в более поздний срок – у 6 (33%) ( $p = 0,04$ ). Более чем у каждого 3-го пациента выявлялся фенотип догоспитального ОПП на ХБП (16 (38%)), остальные сочетания вариантов имели место у меньшего числа больных: госпитальное ОПП на ХБП - у 10 (24%), госпитальное и догоспитальное ОПП de\_novo – в обоих случаях у 8 (19%).

В стационаре умерло 26 (21%) пациентов с ЛЭ. Обследуемые с ОПП умирали почти в 4 раза чаще (17 (40%) и 9 (11%);  $p = 0,002$ ). ОПП прогнозировало смерть в стационаре с чувствительностью 65%

и специфичностью 74% (AUC=0,70 (95% ДИ 0,60-0,78); p=0,002). С помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса установлено, что ОПП является предиктором госпитальной смерти (ОШ 5,28; 95% ДИ 2,07–13,51; p=0,0004), независимо от известных реклассификаторов риска смерти ЛЭ: повышенного тропонина сыворотки крови (ОШ 1,02; 95% ДИ 0,20-5,14; p=0,98) и дисфункции ПЖ (ОШ 1,03; 95% ДИ 0,29-3,65; p=0,96 (Таблица 3). При догоспитальном ОПП на ХБП летальность была наибольшей – умерло 12 (75%) пациентов, меньше была при госпитальном ОПП на ХБП и de\_novo (3 (30%) и 2 (25%), соответственно), отсутствовала при догоспитальном ОПП de\_novo (p<0,001 для всех фенотипов по сравнению с догоспитальным ОПП на ХБП). Догоспитальное ОПП на ХБП было связано с повышенным риском смерти (ОШ 19,50; 95% ДИ 5,44–69,91; p<0,0001).

Таблица 3 - Оценка предикторов летальности у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии с помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса

Показатель	B(SE)	95% ДИ нижний для B	95% ДИ верхний для B	t-value	Wald Statistica	P
Острое повреждение почек	1,44 (0,41)	0,63	2,25	3,49	12,20	0,0005
Повышенный тропонин	-0,02 (0,42)	-0,85	0,80	-0,05	0,003	0,96
Дисфункция правого желудочка	0,03 (0,52)	-0,96	1,04	0,06	0,003	0,96

Примечание: Хи-квадрат модели 13,03, p=0,005.  
Сокращения: B – регрессионный коэффициент, SE – стандартная ошибка, ДИ – доверительный интервал.

Анализ жалоб, анамнестических, клинических, инструментальных и лабораторных параметров позволил с помощью однофакторного регрессионного анализа выявить факторы риска, ассоциированные с ОПП (Таблица 4). В дальнейшем был выполнен множественный регрессионный анализ, перед проведением которого исключались предикторы, являющиеся составной частью или связанные с более значимыми параметрами. По его итогам установлены независимые факторы риска развития ОПП при ТЭЛА (Таблица 5), что послужило основой формирования шкалы риска, где каждому из компонентов присваивалось значение, равное стандартизированному коэффициенту регрессии, умноженному на 10 с округлением до целого числа (Таблица 6). Медиана шкалы прогнозирования ОПП при ЛЭ составила 4,0 (2,0; 5,0) балла; при ОПП ее уровень был больше ((5,0 (4,0; 7,0) и 2,0 (2,0; 4,0) баллов, p <0,0001). Шкала прогнозирует ОПП при ее значении более 4 баллов с чувствительностью - 69%, специфичностью - 84% (AUC=0,80); (95% ДИ 0,71-0,86); p <0,0001).

У пациентов с ТЭЛА было изучено значение биомаркеров в прогнозировании и ранней диагностике ОПП. Концентрация цистатина С в сыворотке составила 2,49 (1,69; 3,24) мкг/мл.

Таблица 4 - Факторы, ассоциированные с развитием острого повреждения почек у пациентов с легочной эмболией, выявленные с помощью однофакторного регрессионного анализа.

№	Показатель	ОШ	95% ДИ	P
1.	Осмолярность крови при поступлении > 305 мосм/л	8,50	2,42–29,83	<0,001
2.	СКР при поступлении >123 мкмоль/л	8,34	3,52–19,83	<0,001
3.	Хроническая болезнь почек в анамнезе	5,51	2,42–12,55	<0,001
4.	СКФ <60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	4,95	2,11–11,59	<0,001
5.	Увеличение СКР при поступлении, относительно базального (расчетного) >52,4 мкмоль/л	4,86	2,13–11,05	<0,001
6.	Систолическое давление в лёгочной артерии >60 мм.рт.ст	4,07	1,65–10,03	0,002
7.	Индекс тяжести ЛЭ PESI >114 баллов	3,93	1,76–8,77	<0,001
8.	Фракция выброса левого желудочка ≤ 60%	3,82	1,44–10,07	0,006
9.	Сатурация кислорода в крови при поступлении <93%	3,56	1,45–8,72	0,005
10.	Активированное частичное тромбопластиновое время >47 сек.	3,72	1,33–10,39	0,01
11.	Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе	3,08	1,26–7,54	0,01
12.	Диаметр лёгочной артерии >27,4 мм	3,08	1,26–7,53	0,01
13.	Диастолическое артериальное давление <79 мм.рт.ст.	2,80	1,28–6,12	0,009
14.	Инфаркт миокарда в анамнезе	2,54	1,05–6,14	0,04
15.	Аспаратаминотрансфераза >30,8 U/l	2,49	1,13–5,48	0,02
16.	Индекс коморбидности Чарлсон с коррекцией на возраст >5 баллов	2,43	1,11–5,33	0,02

Сокращения: СКР – креатинин сыворотки крови, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Таблица 5 - Независимые предикторы развития острого повреждения почек при легочной эмболии, выявленные с помощью множественного регрессионного анализа

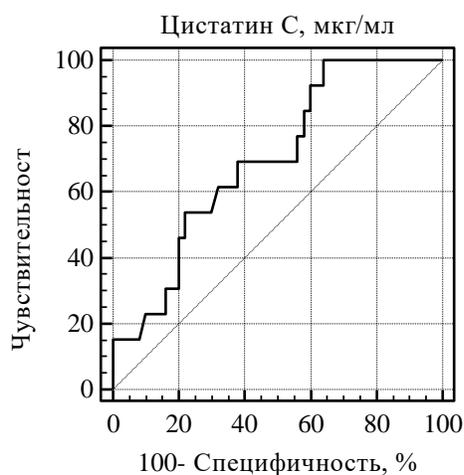
Параметр	Стандартизированный коэффициент уравнения регрессии В	Стандартная ошибка БЕТА	p
Сатурация кислорода в крови при поступлении <93%	0,20	0,09	0,03
Хроническая сердечная недостаточность II-III стадии	0,22	0,11	0,04
Систолическое давление в легочной артерии >60 мм.рт.ст	0,22	0,09	0,02
Креатинин сыворотки крови при поступлении >123 мкмоль/л	0,26	0,09	0,007
R= 0,51; R <sup>2</sup> =0,26; F=5,82; p <0,001			

Таблица 6 - Шкала прогнозирования острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

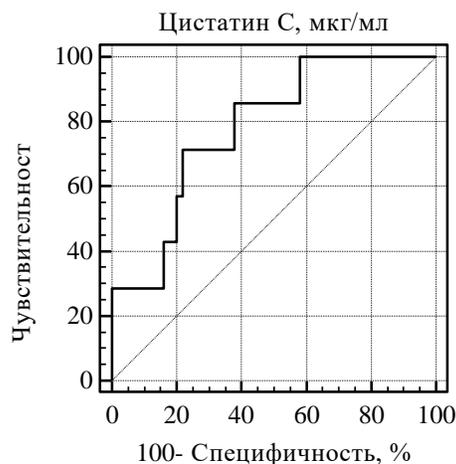
№	Параметр шкалы	Кол-во баллов
1	Сатурация кислорода в крови при поступлении <93%	2
2	Хроническая сердечная недостаточность II-III стадии	2
3	Систолическое давление в легочной артерии >60 мм.рт.ст	2
4	Креатинин сыворотки крови при поступлении >123 мкмоль/л	3

Таблица 7 - Уровень цистатина С сыворотки крови у пациентов с легочной эмболией в зависимости от наличия острого повреждения почек и его клинических вариантов

Группы больных	Цистатин С, мкг/мл	p
Острое повреждение почек (13 чел. (21%)) нет острого повреждения почек (50 (79 %))	3,13 (1,96; 3,52) 2,21 (1,64; 2,93)	0,03
Госпитальное острое повреждение почек (5 чел. (8%)) нет острого повреждения почек (50 (79 %))	2,71 (2,56; 3,29) 2,21 (1,64; 2,93)	0,16
Догоспитальное острое повреждение почек (8 чел. (13%)) нет острого повреждения почек (50 (79 %))	3,18 (1,95; 3,65) 2,21 (1,64; 2,93)	0,08
Острое повреждение почек на ХБП (7 чел. (11%)) нет острого повреждения почек (50 (79 %))	3,24 (2,56; 4,16) 2,21 (1,64; 2,93)	0,02
Острое повреждение почек de_novo (6 чел. (9%)) нет острого повреждения почек (50 (79 %))	2,34 (1,90; 3,29) 2,21 (1,64; 2,93)	0,43
Сокращения: ХБП – хроническая болезнь почек.		



А.



Б.

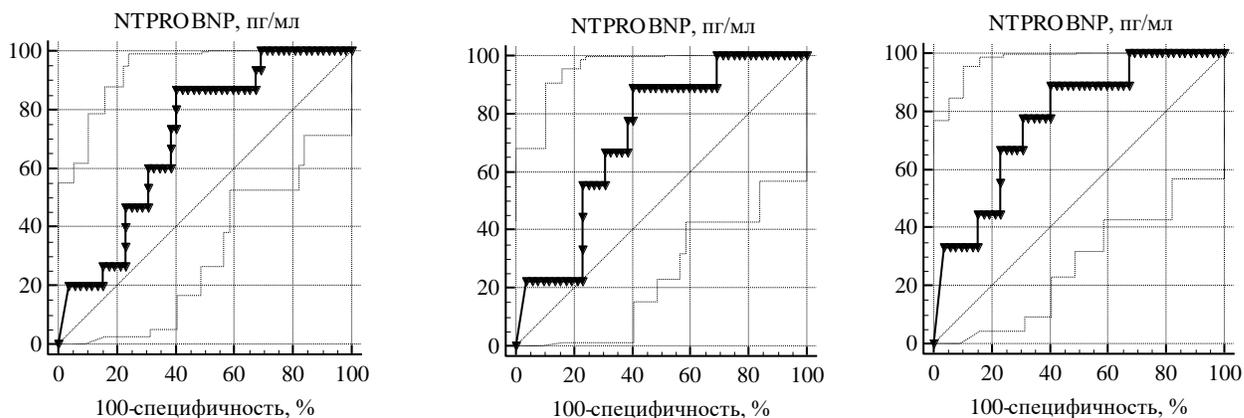
Рисунок 2 - Значение цистатина С сыворотки крови у пациентов с легочной эмболией в прогнозировании острого повреждения почек (А) и острого повреждения почек на фоне хронической болезни почек (Б)

Выявлена обратная связь ЦИС с СКФ (Kendall Tau=-0,19; p=0,02) и прямая с СКР при поступлении (Kendall Tau=0,21; p=0,01). ЦИС был выше в группе пациентов со СКФ <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (2,72 (1,94; 3,49) и 1,96 (1,64; 2,71) мкг/мл, p=0,035). Концентрация ЦИС у обследованных с ОПП в целом, ОПП на ХБП была больше, чем при отсутствии (Таблица 7). Обнаружено, что концентрация ЦИС более 2,55 мкг/мл позволяла обеспечивать прогнозирование ОПП в целом (чувствительность - 70%, специфичность - 62% (AUC=0,70 (95% ДИ 0,57-0,81); p=0,01) и ОПП на известной ХБП (чувствительность - 86%, специфичность - 62% (AUC=0,78 (95% ДИ 0,65-0,88); p=0,001) (Рисунок 2). ЦИС в сыворотке крови >2,55 мкг/мл связан с повышением риска

Таблица 8 - Уровень NTPROBNP у пациентов с легочной эмболией в зависимости от наличия острого повреждения почек и его клинических вариантов

Группы больных	NTPROBNP, пг/мл	p
Острое повреждение почек (15 чел. (22%)) нет острого повреждения почек (52 (78 %))	2087 (1053; 3260) 667 (105; 2212)	0,02
Госпитальное острое повреждение почек (6 чел. (9%)) нет острого повреждения почек (52 (78 %))	1544 (1053; 2074) 667 (105; 2212)	0,44
Догоспитальное острое повреждение почек (9 чел. (13%)) нет острого повреждения почек (52 (78 %))	2410 (2087; 5293) 667 (105; 2212)	0,01
Острое повреждение почек на ХБП (9 чел. (13%)) нет острого повреждения почек (52 (78 %))	2352 (1596; 2459) 667 (105; 2212)	0,04
Острое повреждение почек de_novo (6 чел. (9%)) нет острого повреждения почек (52 (78 %))	1783 (1053; 3260) 667 (105; 2212)	0,16

Сокращения: NTPROBNP – N-концевой предшественника мозгового натрийуретического гормона, ХБП – хроническая болезнь почек.



А.

Б.

В.

Рисунок 3 - Значение NTPROBNP у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии в прогнозировании ОПП (А), ОПП на фоне хронической болезни почек (Б) и ранней диагностике догоспитального ОПП (В).

Сокращение: NTPROBNP – N-концевой предшественника мозгового натрийуретического гормона, ОПП – острое повреждение почек.

развития ОПП в целом (ОШ 3,7; 95% ДИ 1,01–13,96;  $p=0,049$ ) и ОПП на ХБП (ОШ 9,8; 95% ДИ 1,04–92,14;  $p=0,04$ ). Значение ЦИС не отличалось у пациентов с другими клиническими вариантами ОПП и при его отсутствии (Таблица 7).

Медиана значения NTPROBNP составила 967 (244; 2459) пг/мл. Установлена прямая ассоциация между NTPROBNP и СКР при поступлении (Kendall Tau=0,19;  $p=0,02$ ). В группе пациентов с СКФ менее 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, наблюдались более высокие значения NTPROBNP (2087

(10; 2410) и 195 (89; 770) пг/мл,  $p=0,01$ ). Концентрация NTPROBNP у пациентов с ОПП была выше, чем при его отсутствии, аналогичная картина наблюдалась в отношении ОПП на ХБП и догоспитального ОПП (Таблица 8). Уровень NTPROBNP более 933 пг/мл позволял прогнозировать ОПП в целом (чувствительность - 87%, специфичность - 60% (AUC=0,70 (95% ДИ 0,58-0,81);  $p=0,003$ ), ОПП на ХБП (чувствительность - 89%, специфичность - 60% (AUC=0,72 (95% ДИ 0,59-0,83);  $p=0,007$ ) и рано диагностировать имеющееся догоспитальное ОПП (чувствительность - 89%, специфичность - 60% (AUC=0,77 (95% ДИ 0,66-0,87);  $p<0,001$ ) (Рисунок 3).

Значение биомаркера не отличалось в группах госпитального и de\_novo клинических вариантов ОПП по сравнению с теми, кто ОПП не имел (Таблица 8). NTPROBNP >933 пг/мл у пациентов с ЛЭ был ассоциирован с высокой вероятностью ОПП (ОШ 8,9; 95% ДИ 1,76–44,70;  $p=0,007$ ), ОПП на ХБП (ОШ 10,9; 95% ДИ 1,21–98,01;  $p=0,03$ ) и догоспитальным ОПП (ОШ 10,9; 95% ДИ 1,21–98,01;  $p=0,03$ ).

Концентрация ЭРПО в сыворотке крови составила 78,0 (14,1; 73,4) мМЕ/мл. Не выявлена корреляция между ЭРПО и СКР (Kendall Tau=0,06;  $p=0,49$ ), СКФ (Kendall Tau=-0,11;  $p=0,18$ ). Уровень ЭРПО в сыворотке крови у пациентов с ОПП и без ОПП не отличался, аналогичная картина наблюдалась в отношении клинических вариантов ОПП (Таблица 9). ЭРПО  $\leq 17,6$  мМЕ/мл не обеспечивал прогнозирование ОПП в целом (чувствительность - 40%, специфичность - 73%; AUC=0,49 (95% ДИ 0,37-0,62);  $p=0,95$ ) и его фенотипы ( $p>0,05$ ).

Таблица 9 - Уровень эритропоэтина сыворотки крови у пациентов с легочной эмболией в зависимости от наличия острого повреждения почек и его клинических вариантов (фенотипов).

Группы больных	Эритропоэтин, мМЕ/мл	p
Острое повреждение почек (15 чел. (22%))	33,9 (12,4; 88,4)	0,96
нет острого повреждения почек (52 (78 %))	29,3 (15,0; 75,0)	
Госпитальное Острое повреждение почек (6 чел. (9%))	45,6 (17,6; 88,4)	0,55
нет острого повреждения почек (52 (78 %))	29,3 (15,0; 75,0)	
Догоспитальное Острое повреждение почек (9 чел. (13%))	31,6 (12,2; 41,2)	0,69
нет острого повреждения почек (52 (78 %))	29,3 (15,0; 75,0)	
Острое повреждение почек на ХБП (9 чел. (13%))	41,2 (33,9; 88,4)	0,36
нет острого повреждения почек (52 (78 %))	29,3 (15,0; 75,0)	
Острое повреждение почек de_novo (6 чел. (9%))	15,8 (12,4; 31,6)	0,30
нет острого повреждения почек (52 (78 %))	29,3 (15,0; 75,0)	
Сокращения: ХБП – хроническая болезнь почек.		

## ВЫВОДЫ

1. Острое повреждение почек при тромбоземболии легочной артерии наблюдается с высокой

частотой – 35%, преобладает 1 стадия тяжести (у 71% пациентов) и догоспитальный вариант ОПП на фоне предшествующей хронической болезни почек (у 38 % пациентов).

2. Независимыми факторами риска развития острого повреждения почек при легочной эмболии являются: сатурация кислорода в крови менее 93% ( $p=0,03$ ), ХСН IIА-III стадии ( $p=0,04$ ), систолическое давление в легочной артерии более 60 мм.рт.ст. ( $p=0,02$ ), креатинин сыворотки крови более 123 мкмоль/л ( $p=0,007$ ) ( $R^2=0,26$ ;  $F=5,82$ ;  $p < 0,001$ ). Разработанная шкала риска при значении более 4-х баллов обеспечивает прогнозирование ОПП при ТЭЛА с чувствительностью 69%, специфичностью 84% ( $AUC=0,80$  (95% ДИ 0,71-0,86);  $p < 0,0001$ ).

3. Биомаркеры сыворотки крови цистатин С  $>2,55$  мкг/мл (чувствительность - 70%, специфичность - 62%;  $AUC=0,70$  (95% ДИ 0,57-0,81);  $p=0,01$ ) и N-концевой предшественник мозгового натрийуретического гормона  $>933$  пг/мл (чувствительность - 87%, специфичность - 60% ( $AUC=0,70$  (95% ДИ 0,58-0,81);  $p=0,003$ )) обеспечивают прогнозирование острого повреждения почек в отличие от эритропоэтина  $\leq 17,6$  мМЕ/мл (чувствительность - 40%, специфичность - 73%;  $AUC=0,49$  (95% ДИ 0,37-0,62);  $p=0,95$ ). Дополнительным преимуществом N-концевого предшественника мозгового натрийуретического гормона является способность выполнять раннюю диагностику догоспитального ОПП (чувствительность - 89%, специфичность - 60%;  $AUC=0,77$  (95% ДИ 0,66-0,87);  $p < 0,001$ ) и прогнозирование ОПП на ХБП (чувствительность - 89%, специфичность - 60%;  $AUC=0,72$  (95% ДИ 0,59-0,83);  $p=0,007$ ), а Цистатина С - ОПП на ХБП (чувствительность - 86%, специфичность - 62% ( $AUC=0,78$  (95% ДИ 0,65-0,88);  $p=0,001$ ).

4. Острое повреждение почек при тромбоэмболии легочной артерии ассоциировано с увеличением госпитальной летальности ( $p=0,0005$ ), независимо от известных реклассификаторов риска смерти при ЛЭ: повышенного тропонина сыворотки крови ( $p=0,96$ ) и дисфункции правого желудочка ( $p=0,96$ ) ( $\chi^2$  модели 13,03;  $p=0,005$ ). Наиболее неблагоприятным клиническим вариантом является догоспитальное острое повреждение почек на фоне предшествующей хронической болезни почек (ОШ 19,50; 95% ДИ 5,44–69,91;  $p < 0,001$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У всех пациентов с тромбоэмболией легочной артерии после осмотра, опроса, выполнения ЭХО-КС, оценки креатинина сыворотки крови (входят в клинические рекомендации и/или стандарт оказания помощи) лечащему врачу следует провести стратификацию риска развития ОПП, используя разработанную Шкалу. При ее уровне более 4 баллов – прогнозируется высокая вероятность развития осложнения и требуется начать профилактику острого повреждения почек.

2. При тромбоэмболии легочной артерии для быстрой диагностики / прогнозирования ОПП следует использовать N-концевой предшественник мозгового натрийуретического гормона и цистатин С сыворотки крови, взятой у пациента при поступлении. При значении NTPROBNP более 933 пг/мл и/или ЦИС более 2,55 мкг/мл прогнозируется острое повреждение почек и его клинический вариант ОПП на известной ХБП, а NTPROBNP, кроме того, обеспечивает раннюю диагностику догоспитального ОПП. При повышении биомаркеров выше указанных значений требуется начать мероприятия, направленные на лечение и профилактику острого повреждения почек.

### **Перспективы дальнейших исследований**

Предусматривает проведение многоцентрового исследования для клинической апробации шкалы риска развития ОПП при ТЭЛА и валидации применения биомаркеров для ранней диагностики ОПП.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### *Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК РФ:*

1. Почечная дисфункция у пациентов с тромбоэмболией лёгочной артерии по данным регистра СИРЕНА / М. В. Мензоров, **В. В. Филимонова**, А. Д. Эрлих [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № S2. – С. 26–34. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4422.
2. **Филимонова, В. В.** Острое повреждение почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии / В. В. Филимонова, М. В. Мензоров, А. Ю. Большакова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2021. – № 2. – С. 36–45. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-36-45.
3. Частота и прогностическое значение острого повреждение почек при тромбоэмболии лёгочной артерии по данным регистра СИРЕНА / М. В. Мензоров, **В. В. Филимонова**, А. Д. Эрлих [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № S1. – С. 7–16. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4864.

### *Публикации в прочих изданиях:*

4. Биомаркеры острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии / **В. В. Матюшина**, М. В. Мензоров, П. А. Матюшин [и др.] // Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции Российского кардиологического общества «Нижегородская зима» с международным участием. Кардиологический форум «Практическая кардиология: достижения и перспективы»: сборник тезисов – Нижний Новгород, 2024. – С. 39–40.
5. Биомаркеры прогнозирования острого повреждения почек и госпитальной летальности у пациентов с легочной эмболией / **В. В. Матюшина**, А.Ю. Денисова, В.С. Сахаров [и др.] // Алмазовский молодежный медицинский форум: сборник тезисов – Санкт-Петербург, 2024. – С. 201.

6. Значение цистатина С в прогнозировании госпитальной летальности у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии / **В. В. Филимонова**, М. В. Мензоров, А. Ю. Большакова [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов: сборник тезисов – Москва, 2023. – С. 556.
7. Значение эритропоэтина в прогнозировании госпитальной летальности у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии / **В. В. Матюшина**, М. В. Мензоров, П. А. Матюшин [и др.] // Трансляционная медицина. – 2023. – Т. 10, № S2. – С. 119.
8. Значение N-концевого предшественника мозгового натрийуретического гормона в прогнозировании госпитальной летальности у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии / **В. В. Филимонова**, М. В. Мензоров, А. Ю. Большакова [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов 2023 : сборник тезисов – Москва, 2023. – С. 555.
9. Роль N-концевого предшественника мозгового натрийуретического гормона в прогнозировании острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии / **В. В. Филимонова**, М. В. Мензоров, В. С. Сахаров [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов 2023 : сборник тезисов – Москва, 2023. – С. 581
10. Роль цистатина С в прогнозировании острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии / **В. В. Филимонова**, М. В. Мензоров, П. А. Матюшин [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов 2023 : сборник тезисов – Москва, 2023. – С. 582.
11. **Филимонова, В. В.** Варианты острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии / В. В. Филимонова, М. В. Мензоров, А. Ю. Большакова // Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы : Материалы 9-ой Всероссийской онлайн-конференции с международным участие : сборник тезисов – Самара, 2020. – С. 90.
12. **Филимонова, В. В.** Госпитальная летальность и расчетный риск смерти у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии и их связь с острым повреждением почек / В. В. Филимонова, М. В. Мензоров, А. Ю. Большакова // Материалы V Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции Российского кардиологического общества «Нижегородская зима» с международным участием. Кардиологический форум «Практическая кардиология: достижения и перспективы» – Нижний Новгород, 2021. – С. 83–85.
13. **Филимонова, В. В.** Прогностическое значение острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии / В. В. Филимонова, М. В. Мензоров // Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы : Материалы 9-ой Всероссийской онлайн-конференции с международным участием : сборник тезисов – Самара, 2020. – С. 91–93.
14. **Филимонова, В. В.** Фенотипы острого повреждения почек при тромбоэмболии легочной артерии / В. В. Филимонова, М. В. Мензоров // Материалы VI Всероссийской научно-практической

конференции Российского кардиологического общества «Нижегородская зима» с международным участием. Кардиологический форум «Практическая кардиология: достижения и перспективы» : сборник тезисов – Нижний Новгород, 2022. – С. 48–49.

15. **Филимонова, В. В.** Частота острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии / В. В. Филимонова, М. В. Мензоров // Материалы XVI Национального конгресса терапевтов с международным участием, посвященный 150-летию со дня рождения Д. Д. Плетнева : сборник тезисов – Москва, 2021. – С. 124–125.

*Патенты и заявки на изобретения:*

16. Патент № 2811655 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/68 (2006.01), G01N 33/573 (2006.01). Способ прогнозирования острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии с использованием N-концевого предшественника мозгового натрийуретического гормона : № 2023128030 : заявл. 31.10.2023 : опубл. 15.01.2024 / Мензоров М. В., **Матюшина В. В.**, Сахаров В. С., Мензоров В. М., Денисова А. Ю. ; патентообладатель ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет. – 5 с.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИК Чарлсон – индекс коморбидности Чарлсон с коррекцией на возраст

ИМ – инфаркт миокарда

КР – клинические рекомендации

КТА ЛА – компьютерная томографическая ангиография легочной артерии

ЛЭ – легочная эмболия

ОПП – острое повреждение почек

ОШ – отношение шансов

ПЖ – правый желудочек

РКС – рентгеноконтрастное средство

РФ – Российская Федерация

СКР – креатинин сыворотки крови

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦИС – цистатин С

ЭРПО – эритропоэтин

ЭХО-КС – эхокардиографическое исследование сердца

AUC – площадь под кривой

ERS – Европейское респираторное общество

ESC – Европейское общество кардиологов

KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease

NTPROBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического гормона сыворотки крови

PESI – Pulmonary Embolism Severity Index, индекс тяжести легочной эмболии