

ПРЕДИКТОРЫ КРАТКОСРОЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ВЫСОКОГО И ПРОМЕЖУТОЧНОГО РИСКА

Кочмарева Е. А.¹, Кокорин В. А.¹, Волкова А. Л.², Гордеев И. Г.¹, Велиев С. Н.³, Гудкова И. А.³

Цель. Изучить клинические, анамнестические и лабораторно-инструментальные предикторы краткосрочных осложнений тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА).

Материал и методы. В исследование включено 136 пациентов высокого и промежуточного риска с ТЭЛА, подтвержденной по данным МСКТ. Конечными точками являлись: обструктивный шок, фатальный рецидив, летальный исход, потребность в реанимационных мероприятиях, неотложном тромболизисе или гемодинамической поддержке. Период наблюдения составлял 30 дней. Пациенты были распределены на группы осложненного (n=44) и неосложненного (n=92) течения.

Результаты. Предикторами неблагоприятного течения ТЭЛА являлись: наличие хронической сердечной недостаточности II стадии (p=0,02), сахарного диабета (СД) 2 типа (p=0,00001), фибрилляции предсердий (p=0,001), постоянного фактора риска ВТЭ (p=0,002), синкопе (p=0,02), положительный тест на сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК) (p=0,00001), положительный тест на тропонин I (p=0,02), ЧСС ≥ 110 уд./мин (p=0,002), систолическое АД ≤ 100 мм рт.ст. (p=0,00001), клиренс креатинина ≤ 70 мл/мин (p=0,0008). Методом логистической регрессии отобрана комбинация с наиболее высокой прогностической значимостью, включающая ЧСС ≥ 110 уд./мин, АД ≤ 100 мм рт.ст., положительный тест на сБСЖК и наличие СД. На основании коэффициентов логистической регрессии разработана предикторная шкала, названная ROCKy (Risk Of Complications), включающая следующие показатели: ЧСС ≥ 110 уд./мин (1,5 балла), АД ≤ 100 мм рт.ст. (2,5 балла), положительный тест на сБСЖК (2 балла), СД 2 типа (2,5 балла). Определено пороговое значение для прогнозирования комбинированной конечной точки $\geq 2,5$ (Se 84%, Sp 75%), обструктивного шока $\geq 3,5$ (Se 83%, Sp 83%) и летального исхода в течение 30 дней $\geq 4,5$ (Se 79%, Sp 82%). Сочетание $\geq 2,5$ баллов по шкале ROCKy и наличие ЭхоКГ-признаков дисфункции правого желудочка оказалось более эффективным, чем алгоритм Европейского общества кардиологов (2014г) в исследуемой популяции гемодинамически стабильных пациентов в отношении обструктивного шока, фатального рецидива ТЭЛА, летального исхода и комбинированной конечной точки.

Заключение. Разработанная предикторная шкала ROCKy продемонстрировала высокую эффективность в отношении прогнозирования осложнений среди гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА и может быть рекомендована к дальнейшему изучению и применению в клинической практике.

Ключевые слова: тромбоземболия легочной артерии, стратификация риска, дисфункция правого желудочка, предикторы неблагоприятного исхода, сердечный белок, связывающий жирные кислоты, прогностическая шкала.

¹ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ ГКБ № 15 им. О. М. Филатова ДЗМ, Москва; ³ООО НПО "БиоТест", Новосибирск, Россия.

Кочмарева Е. А. — старший лаборант кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Кокорин В. А.* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Волкова А. Л. — врач-кардиолог отделения анестезиологии и реанимации № 9, Гордеев И. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Велиев С. Н. — директор, Гудкова И. А. — к.х.н., с.н.с.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): valentinkokorin@yahoo.com

сБСЖК — белок, связывающий жирные кислоты, сердечная фракция, ВРЛИ — высокий риск летального исхода, ВТЭ — венозная тромбоземболия, ДИ — доверительный интервал, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИМ — инфаркт миокарда, КДР — конечный диастолический размер, КК — клиренс креатинина, КОП — коэффициент отрицательного правдоподобия, КПП — коэффициент положительного правдоподобия, ЛЖ — левый желудочек, МНУП — мозговой натрийуретический пептид, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НПЗ — негативная предикторная значимость, ОР — относительный риск, ПЖ — правый желудочек, ППЗ — позитивная предикторная значимость, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЛ — тромболизис, ТЭЛА — тромбоземболия легочной артерии, УЗАС — ультразвуковое ангиосканирование сосудов, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ШИ — шок-индекс, ЭхоКГ — эхокардиография, AUC — area under curve (площадь под ROC-кривой), Se — sensitivity (чувствительность), Sp — specificity (специфичность).

Рукопись получена 08.07.2017

Рецензия получена 29.08.2017

Принята к публикации 01.09.2017

Российский кардиологический журнал 2017, 9 (149): 7–12

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-7-12>

PREDICTORS OF SHORT TERM OUTCOMES IN HIGH AND MODERATE RISK PULMONARY THROMBOEMBOLISM

Kochmareva E. A.¹, Kokorin V. A.¹, Volkova A. L.², Gordeev I. G.¹, Veliev S. N.³, Gudkova I. A.³

Aim. To investigate on the clinical, anamnestic and laboratory-instrumental predictors of short term outcomes development in pulmonary thromboembolism (PTE).

Material and methods. To the study, 136 patients included with the high and intermediate risk PTE confirmed by multispiral computed tomography. The endpoints were obstructive shock, fatal relapse, fatal outcome, necessity of resuscitation, urgent thrombolysis and hemodynamic support. Follow-up lasted for 30 days. Patients were selected to groups of complicated (n=44) and non-complicated (n=92) course.

Results. The predictors of adverse course of PTE were chronic heart failure of II stage (p=0,02), diabetes type 2 (p=0,00001), atrial fibrillation (p=0,001), permanent risk factor for PTE (p=0,002), syncope (p=0,02), positive test for the fatty acid binding cardiac protein (cFABP) (p=0,00001), troponin I positive test (p=0,02), heart rate ≥ 110 bpm (p=0,002), systolic BP ≤ 100 mmHg

(p=0,00001), creatinine clearance ≤ 70 mL/min (p=0,0008). By the method of logistic regression a combination selected showing most predictive power, that includes heart rate ≥ 110 bpm, BP ≤ 100 mmHg, positive cFABP and diabetes. Upon the logistic regression coefficients the prediction score was formulated, named ROCKy (Risk of Complications) that includes heart rate ≥ 110 bpm (1,5 points), BP ≤ 100 mmHg (2,5 pts), positive cFABP test (2 pts), diabetes type 2 (2,5 pts). The threshold estimated for prediction of combination endpoint $\geq 2,5$ (Se 84%, Sp 75%), obstructive shock $\geq 3,5$ (Se 83%, Sp 83%) and fatal outcome within 30 days $\geq 4,5$ (Se 79%, Sp 82%). Combination of $\geq 2,5$ points by ROCKy and presence of echocardiographical signs of the right ventricle dysfunction showed more efficacy than the algorithm of European Society of Cardiology (2014) in the studied population of hemodynamically stable patients, for the obstructive shock, fatal relapse of PTE, fatal outcome and combination endpoint.

Conclusion. The ROCky scale has demonstrated high efficacy in prediction of complications among hemodynamically stable patients and can be recommended for further investigation and implementation into clinical practice.

Russ J Cardiol 2017, 9 (149): 7–12

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-7-12>

Несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) продолжает занимать одно из первых мест среди сердечно-сосудистых заболеваний по частоте встречаемости и уровню летальности [1]. Внедрение алгоритма выбора тактики ведения на основании стратификации риска, предложенного экспертами Европейского общества кардиологов (ЕОК, 2014г), является значительным шагом на пути к снижению летальности у больных ТЭЛА. Наибольшие затруднения при принятии терапевтических решений вызывает группа промежуточного риска летального исхода, включающая в себя гемодинамически стабильных пациентов с признаками дисфункции и/или повреждения правого желудочка (ПЖ). У больных с сочетанием признаков дисфункции и повреждения ПЖ (группа промежуточно-высокого риска) летальность достигает 15%, преимущественно, за счет развивающегося позднее обструктивного шока или рецидивирования тромбоэмболии. Для идентификации пациентов промежуточно-высокого риска рекомендуется проведение эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) или КТ и определение лабораторных маркеров — сердечных тропонинов и мозгового натрийуретического пептида (МНУП), а тактика их ведения продолжает обсуждаться [2]. В изученных источниках пороговые значения биомаркеров и используемые ЭхоКГ показатели дисфункции ПЖ сильно варьируют, а популяции исследуемых больных неоднородны, что затрудняет их сравнение [3]. По мнению Jimenez D, et al. (2016), в настоящее время не существует прогностической модели, которая бы позволяла с высокой точностью выявлять пациентов промежуточно-высокого риска и могла бы стать основанием для выбора метода лечения [4]. Таким образом, создание эффективной и удобной в применении модели прогнозирования краткосрочных осложнений ТЭЛА представляется чрезвычайно актуальной задачей.

Материал и методы

В исследование были включены 136 пациентов с ТЭЛА промежуточного и высокого риска летального исхода, поступившие в стационар ГКБ № 15 им. О.М. Филатова г. Москвы в период 01.09.2013г по 01.06.2016г, из них 51 мужчина (37,5%) и 85 женщин (62,5%), в возрасте 67 ± 16 лет ($M \pm SD$). Диагноз ТЭЛА был подтвержден данными мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастиро-

Key words: pulmonary embolism, risk stratification, right ventricle dysfunction, adverse outcomes predictors, cardiac protein binding fatty acids, prediction score.

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow; ²O.M. Filatov City Clinical Hospital № 15, Moscow; ³LLC "BioTest", Novosibirsk, Russia.

ванием легочной артерии (ЛА). Пациенты были классифицированы как высокого или промежуточного риска по наличию инструментальных или лабораторных признаков дисфункции ПЖ и/или соответствовали III-V классу по шкале PESI. В качестве ЭхоКГ критериев дисфункции ПЖ использовалось сочетание увеличения конечно-диастолического размера (КДР) ПЖ более 30 мм и повышения систолического давления в легочной артерии (СДЛА) более 30 мм рт.ст. Критериями исключения являлись: наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) резистентной к терапии, злокачественных новообразований с ожидаемой продолжительностью жизни менее 12 месяцев, перенесенного в течение последних 30 дней инфаркта миокарда (ИМ), тяжелые нарушения функции печени и почек (клиренс креатинина (КК) ниже 15 мл/мин, активность аспартатамино-трансферазы и аланинаминотрансферазы более трёх верхних границ нормы), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ниже 20%.

При поступлении проводилась оценка показателей гемодинамики (уровень систолического артериального давления (САД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), наличия факторов риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ), сопутствующих заболеваний, приступов синкопе, выполнялось ЭхоКГ исследование, ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) вен нижних конечностей, МСКТ с контрастированием ЛА, оценивался шок-индекс (ШИ) и производился подсчет баллов по прогностическим шкалам PESI, BOVA и FAST. Определение уровня МНУП выполнялось количественным методом с помощью экспресс-анализатора Triage MeterPro (Biosite, США) с референтными значениями 0-100 пг/мл, тропонина I — количественным иммунологическим методом на анализаторе Immulite 2000 XPi (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США), диагностически значимая концентрация 0,2 нг/мл, сердечного белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК), — качественным иммунохроматографическим методом с использованием набора реагентов КардиоБСЖК (НПО БиоТест, Новосибирск, РФ) с диагностическим порогом 10 нг/мл. Также проводилось определение уровня креатинина сыворотки крови с расчетом КК по формуле Кокрофта-Голта.

Пациенты были ретроспективно распределены на группы осложненного (n=44) и неосложненного течения (n=92) заболевания. За осложненное течение

Таблица 1

Предикторы неблагоприятного течения ТЭЛА

| Параметр | Группа осложненного течения | Группа неосложненного течения | ОР | ДИ 95% | P | Se (%) | Sp (%) |
|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------|----------|---------|--------|--------|
| ХСН 2А или Б ст. | 22 (50%) | 27 (29%) | 1,8 | 1,1-2,9 | 0,02 | 50 | 71 |
| ИМ в анамнезе | 12 (27%) | 8 (9%) | 2,2 | 1,4-3,4 | 0,005 | 27 | 91 |
| Постоянный фактор риска ВТЭ | 34 (77%) | 45 (49%) | 2,5 | 1,3-4,6 | 0,002 | 77 | 51 |
| ФП | 17 (39%) | 13 (14%) | 2,2 | 1,4-3,5 | 0,001 | 39 | 86 |
| СД | 21 (48%) | 9 (10%) | 3,2 | 2,1-5 | 0,00001 | 48 | 90 |
| Синкопе | 16 (36%) | 18 (20%) | 1,85 | 1,1-3,0 | 0,02 | 39 | 80 |
| ЧСС ≥ 110 в мин | 19 (43%) | 21 (23%) | 2,3 | 1,3-3,8 | 0,002 | 50 | 77 |
| ВРЛИ | 20 (45,5%) | 9 (10%) | 3,1 | 2,0-4,7 | 0,00001 | 46 | 90 |
| Систолическое АД ≤ 100 мм рт.ст. | 22 (50%) | 8 (9%) | 4,2 | 2,6-6,7 | 0,00001 | 55 | 91 |
| Тропонин I $> 0,2$ нг/мл | 25 (68%) | 39 (45%) | 1,9 | 1,1-3,5 | 0,02 | 68 | 55 |
| КК ≤ 70 мл/мин | 28 (64%) | 40 (43%) | 2,9 | 1,5-5,9 | 0,0008 | 78 | 55 |
| Положительный тест на сБСЖК | 38 (86%) | 41 (45%) | 4,6 | 2,1-10,1 | 0,00001 | 86 | 55 |

Сокращения: ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, Se — чувствительность, Sp — специфичность.

принималось развитие обструктивного шока, рецидива ТЭЛА, потребность в реанимационных мероприятиях, гемодинамической поддержке, проведение неотложного тромболизиса и летальный исход от всех причин. Длительность наблюдения составляла 30 суток с момента поступления в стационар.

Проведение исследования было одобрено этическим комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0, Microsoft Excel 10.0. Статистическая значимость различий признака в двух несвязанных совокупностях исследована с помощью непараметрического метода U-критерия Манна-Уитни. Частотный анализ качественных бинарных признаков проводился с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону, для малочисленных признаков использовался двухсторонний точный критерий Фишера. Наличие ассоциации между признаком и неблагоприятным исходом оценивалось по коэффициенту корреляции r по методу Спирмана. Предикторная модель разработана с помощью метода мультивариантной логистической регрессии. Эффективность модели была исследована с помощью ROC-анализа. На основании коэффициентов логистической регрессии была создана балльная шкала, с помощью ROC-анализа выбраны оптимальные пороговые уровни отсечения для различных конечных точек. Статистическая значимость полученных уровней отсечения была проверена с помощью частотного анализа. Критический уровень значимости (p) принимался равным 0,05.

Результаты

Нестабильные показатели гемодинамики при поступлении отмечались у 29 больных (21%), которые

были отнесены к высокому риску летального исхода. У 107 больных (79%) риск был расценен как промежуточный. За период наблюдения летальный исход наступил у 25 пациентов (18%) — 10 (34%) пациентов из группы высокого риска и 15 (14%) — промежуточного риска. У 29 пациентов (21%) отмечено развитие обструктивного шока, 20 из них был проведен ТЛ (в 9 случаях ТЛ не проведен в связи с наличием абсолютных противопоказаний). Поддержка гемодинамики инотропными и/или вазопрессорными средствами потребовалась 28 пациентам (21%). В 11 случаях произошёл фатальный рецидив ТЭЛА.

Группы осложненного и неосложненного течения заболевания достоверно не различались по половому составу, возрасту, индексу массы тела ($p > 0,05$). Достоверные различия между группами были выявлены по следующим качественным бинарным показателям (табл. 1): наличие ХСН 2А или 2Б стадии, перенесенный ранее ИМ, сахарный диабет (СД) 2 типа, фибрилляция предсердий (ФП), постоянный фактор риска ВТЭ, синкопальное состояние, высокий риск летального исхода по алгоритму ЕОК (2014) при поступлении (ВРЛИ), положительный тест на сБСЖК, положительный тест на тропонин I ($> 0,2$ нг/мл). Также были выявлены достоверные различия по количественным показателям: ЧСС (109 (90-114) и 95 (90-108) уд./мин, соответственно; $p = 0,002$), уровень САД (100 (80-130) мм рт.ст. и 130 (115-140) мм рт.ст., соответственно; $p = 0,000009$); КК (52,5 (36,5-69) и 75 (42-101) мл/мин, соответственно; $p = 0,005$). Для количественных переменных (КК, САД, ЧСС) методом сравнения межквартильных размахов в группах определены прогностически значимые пороговые уровни. С неблагоприятным исходом ассоциирована тахикардия с ЧСС ≥ 110 уд./мин, АД ≤ 100 мм рт.ст., КК ≤ 70 мл/мин.

Таблица 2

Коэффициенты логистической регрессии компонентов новой прогностической модели

| Показатель | ВО | сБСЖК | СД | ЧСС ≥ 110 уд./мин | САД ≤ 100 мм рт.ст. |
|----------------------------|---------|-------|--------|------------------------|--------------------------|
| Коэффициент | 4,15 | -1,9 | -2,7 | -1,6 | -2,5 |
| Стандартная ошибка | 0,8 | 0,7 | 0,7 | 0,6 | 0,6 |
| P | 0,00001 | 0,006 | 0,0001 | 0,009 | 0,0001 |
| Chi ² по Вальду | 28,7 | 7,8 | 16,7 | 7,0 | 15,8 |
| P | 0,0000 | 0,005 | 0,0000 | 0,008 | 0,0001 |
| ОР | 63,3 | 0,15 | 0,07 | 0,2 | 0,08 |

Таблица 3

Прогностическая значимость шкалы ROCky в отношении осложнений ТЭЛА, обструктивного шока и летального исхода

| Показатель | Комбинированная конечная точка | Обструктивный шок | Летальный исход |
|---------------------------|--------------------------------|-------------------|-----------------|
| Пороговое значение, баллы | $\geq 2,5$ | $\geq 3,5$ | $\geq 4,5$ |
| Группа 1, n (% в группе) | 37 (84%) | 24 (83%) | 15 (79%) |
| Группа 2, n (% в группе) | 23 (25%) | 16 (17%) | 20 (18%) |
| ОР | 6,7 | 9,7 | 10,2 |
| ДИ 95% | 3,2-13,9 | 4-23,6 | 3,6-28,6 |
| p (по Пирсону) | 0,00001 | 0,00001 | 0,00001 |
| Se (%) | 84 | 83 | 79 |
| Sp (%) | 75 | 83 | 82 |
| r по Спирману | 0,56 | 0,59 | 0,485 |
| P | 0,0000001 | 0,0000001 | 0,0000001 |

Таблица 4

Сравнительный анализ показателя AUC различных прогностических моделей

| Конечная точка | BOVA | PESI | ШИ | FAST | ROCky |
|--------------------------------|------|------|------|------|-------|
| Комбинированная конечная точка | 0,76 | 0,80 | 0,82 | 0,83 | 0,89 |
| Обструктивный шок | 0,77 | 0,68 | 0,81 | 0,79 | 0,83 |
| Летальный исход | 0,79 | 0,8 | 0,86 | 0,86 | 0,92 |

Выявлена корреляционная связь между наличием ХСН и тремя анамнестическими показателями (ИМ, СД, ФП: $r=0,29$, $p=0,00006$; $r=0,19$, $p=0,025$; $r=0,34$, $p=0,00005$, соответственно), в связи с чем ХСН было решено не рассматривать как независимый предиктор осложнений.

С помощью многофакторного логистического регрессионного анализа была отобрана комбинация факторов риска, имеющая наибольшую прогностическую значимость: положительный тест на сБСЖК, ЧСС ≥ 110 уд./мин, САД ≤ 100 мм рт.ст. и наличие СД 2 типа (табл. 2).

Критерий хи-квадрат данной модели составляет 71,5; $p < 0,00001$. Процент правильных предсказаний модели составляет 84,6%, ОР 23,5. В соответствии с коэффициентами логистической регрессии была создана предикторная шкала ROCky (Risk Of Complications), удобная для быстрой калькуляции: положительный тест на сБСЖК = 2 балла; наличие СД 2 типа = 2,5 балла; ЧСС ≥ 110 уд./мин = 1,5 балла; АД

≤ 100 мм рт.ст. = 2,5 балла. С помощью ROC-анализа были рассчитаны пороговые значения шкалы для различных конечных точек: для комбинированной конечной точки пороговое значение составило $\geq 2,5$, для обструктивного шока $\geq 3,5$, для летального исхода в течение 30 дней $\geq 4,5$ баллов. Проведен частотный анализ в группах и оценена прогностическая значимость полученных пороговых значений (табл. 3).

Площадь под кривой (AUC) для комбинированной конечной точки, обструктивного шока и летального исхода составила 0,89; 0,83 и 0,92, соответственно, что позволяет расценивать предсказательную значимость модели как хорошую.

Проведен сравнительный ROC-анализ полученной предикторной модели со шкалами PESI, BOVA, FAST и ШИ в исследуемой популяции. Шкала ROCky имела самую большую площадь под ROC-кривой (AUC) в отношении всех конечных точек (табл. 4).

С помощью шкалы ROCky была проведена стратификация риска среди гемодинамически стабиль-

Таблица 5

Сравнительный анализ эффективности нового алгоритма и действующего алгоритма ЕОК (2014)

| Осложнение | Алгоритм ЕОК | | | Новый алгоритм | | |
|---|------------------|------------------|-------|------------------|------------------|---------|
| | Группа 1 n=79 | Группа 2 n=27 | p | Группа 1 n=35 | Группа 2 n=72 | P |
| Количество осложнений | 20 (26%) | 4 (15%) | >0,05 | 19 (54%) | 5 (7%) | 0,0006 |
| Летальный исход за 30 дней | 20 (25%) | 1 (4%) | 0,01 | 11 (37%) | 4 (6%) | 0,00001 |
| Обструктивный шок | 9 (11%) | 2 (7%) | >0,05 | 9(26%) | 2 (3%) | 0,0006 |
| Фатальный рецидив | 6 (8%) | 1 (4%) | >0,05 | 6 (17%) | 1 (1%) | 0,005 |
| Неотложный тромболизис | 16 (21%) | 5 (19%) | >0,05 | 10 (29%) | 11 (15%) | >0,05 |
| Потребность в гемодинамической поддержке | 9 (11%) | 0 | >0,05 | 8 (23%) | 1 (1%) | 0,0005 |
| Потребность в реанимационных мероприятиях | 13 (16%) | 0 | 0,02 | 9 (26%) | 4 (6%) | 0,009 |



Рис. 1. Усовершенствованный алгоритм стратификации риска и ведения пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.

Сокращения: ПЖД — правожелудочковая дисфункция, ЕОК — Европейское общество кардиологов.

ных пациентов в исследуемой популяции. Пациенты были распределены на группы промежуточно-высокого ($n=35$) и промежуточно-низкого риска ($n=72$) по шкале с пороговым значением $\geq 2,5$ баллов. По результатам проведенного ROC-анализа показатель AUC данной шкалы составил 0,87, Se 79%, Sp 81%, позитивная предсказательная значимость (ППЗ) — 69%, негативная предсказательная значимость (НПЗ) — 93%, коэффициент положительного правдоподобия (КПП) — 4,2, коэффициент отрицательного правдоподобия (КОП) — 0,26, ОР 7,8 (ДИ 95% 3,2-19,2); $p=0,00001$; $r=0,53$, $p=0,0000001$.

Предложенная шкала может быть встроена в действующий алгоритм стратификации риска ЕОК (2014). Таким образом, алгоритм стратификации риска у больных ТЭЛА может выглядеть следующим образом (рис. 1).

Проведен сравнительный анализ частоты различных осложнений в группах промежуточно-высокого и промежуточно-низкого риска, идентифицированных с помощью данного алгоритма и алгоритма ЕОК (2014) (табл. 5). Новый алгоритм имеет высокую эффективность в отношении прогнозирования летального исхода (6% и 31%, $p=0,00001$), обструктивного шока (3% и 26%, $p=0,0006$) и фатального

рецидива ТЭЛА (1% и 17%, $p=0,005$), тогда как при использовании алгоритма ЕОК различия в группах по количеству осложнений (26% и 15%), частоты летального исхода (18% и 4%), обструктивного шока (12% и 7%), фатального рецидива (8% и 4%) не достигли уровня достоверности.

Обсуждение

В рекомендациях ЕОК (2014г) в качестве конечной точки при разработке алгоритма стратификации риска используется показатель 30-дневной летальности. В эту группу не попадают пациенты с разрешившимся обструктивным шоком, хотя именно они являются кандидатами для продленного наблюдения и возможной реперфузионной терапии.

Уровень САД хорошо изучен как предиктор обструктивного шока: пациентам с артериальной гипотензией показано проведение реперфузионной терапии. Высокая прогностическая значимость синусовой тахикардии также отмечается многими авторами и входит в состав ряда прогностических моделей (BOVA, FAST, ШИ, PESI и др.). Встречающиеся в литературе пороговые значения находятся в диапазоне 100-110 уд./мин. Уровни САД и ЧСС были включены в предлагаемую нами прогностическую модель.

Синкопе, как предиктор неблагоприятного исхода, используется только в шкале FAST [5]. По нашим данным синкопальное состояние является слабым (ОР 1,85), но высокоспецифичным (80%) фактором риска развития осложнений.

Повышенный уровень тропонина I (при пороговом значении >0,2 нг/мл) показал довольно низкую прогностическую значимость (ОР осложнений 1,9), при этом полученная нами величина ОР для тропонина I оказалась несколько ниже, чем в других работах [6, 7].

Наличие постоянных факторов ВТЭ редко рассматривается при прогнозировании исхода ТЭЛА. Однако, в нашем исследовании данный показатель являлся значимым предиктором развития осложнений (ОР 2,5; Se 77%). Это, вероятно, объясняется тем, что среди постоянных факторов риска преобладают тяжелые хронические заболевания, снижающие кардиопульмональный резерв и/или продолжительность жизни (длительная иммобилизация, ХСН, неизлечимое онкологическое заболевание и др.), в то время как пациенты с идиопатической ВТЭ или наличием временных факторов риска в большинстве случаев моложе и не имеют серьезных сопутствующих заболеваний. В некоторых моделях (PESI, Женевская прогностическая модель, шкала Yamaki и др.) встречаются лишь отдельные факторы риска ВТЭ, такие как активное онкозаболевание или ХСН.

Среди анамнестических данных было выявлено влияние на прогноз перенесенного ИМ, наличия ХСН, СД 2 типа и фибрилляции предсердий. ХСН встречается во многих прогностических моделях (EMER, GPS, PESI и др.), однако нами она не была отнесена к предикторам ввиду ее связи с другими состояниями. Ассоциация ФП и перенесенного ИМ с неблагоприятным исходом ТЭЛА мало освещалась в литературе, в то время как данные состояния могут усугублять течение заболевания и способствовать развитию обструктивного шока. Влияние СД на развитие осложнений ТЭЛА может объясняться с позиций сопутствующего атеросклеротического процесса, развития дисфункции ЛЖ и снижения кардиореспираторного резерва [8, 9].

Из известных прогностических моделей только в шкале FAST используется определение уровня сБСЖК. В нашей работе данный биомаркер продемонстрировал высокую прогностическую значимость (ОР 4,6; Se 86%, Sp 55%), превосходящую таковую у тропонина I (ОР 1,9; Se 68%, Sp 55%). Преимущества БСЖК по сравнению с тропонином и МНУП были продемонстрированы в мета-анализах Bajaj A, et al. [6, 10, 11].

Выявлена ассоциация между функциональным состоянием почек, оцененным по клиренсу креатинина, и исходом ТЭЛА. Полученные результаты соответствуют представлениям об ишемическом повреждении почек при развитии гемодинамической перегрузки ПЖ и обструктивного шока [8].

Несмотря на то, что у большинства пациентов в нашем исследовании были выявлены те или иные ЭхоКГ признаки дисфункции ПЖ, в качестве монофакторного предиктора ни один из них не оказался прогностически значимым, что, возможно, связано с небольшим объемом выборки.

Разработанная нами шкала имеет высокую позитивную и негативную предсказательную значимость, особенно, в отношении прогнозирования развития обструктивного шока. Помимо этого, новая предикторная модель включает в себя лабораторный тест, выполняемый “у постели больного”, а другие ее параметры однозначны и не зависят от оценивающего специалиста.

Необходимо отметить, что эффективность шкал FAST и BOVA, которые использовались для сравнения с моделью ROCky, могла быть немного снижена в связи с несоответствием пороговых концентраций тропонина и сБСЖК в нашем исследовании и оригинальных работах.

В заключение можно добавить, что разработанная нами прогностическая шкала ROCky при исследовании в данной популяции гемодинамически стабильных больных оказалась эффективнее в отношении предсказания осложнений ТЭЛА по сравнению с алгоритмом ЕОК (2014г), что позволяет рекомендовать ее к дальнейшему изучению в более крупных исследованиях и последующему применению в клинической практике.

Литература

- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28 (3): 370-72.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2014; 35: 3033-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
- Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011; 124: 2716-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051177.
- Jiménez D, Lobo JL, Barrios D, et al. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2016; 11 (1): 11-8. doi: 10.1007/s11739-015-1388-0.
- Lankeit M., Dellas C, Benz V, et al. The predictive value of heart-type fatty acid-binding protein is independent from symptom duration in normotensive patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2013; 132 (5): 543-7.
- Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, et al. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. *Heart Lung* 2015; 44 (4): 327-34. doi: 10.1016/j.hrtlung.2015.03.007.
- Jiménez D, Uresandi F, Otero R, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009; 136 (4): 974-82. doi: 10.1378/chest.09-0608.
- Berghaus TM, Schwaiblmair M, von Scheidt W. Renal biomarkers and prognosis in acute pulmonary embolism. *Heart* 2012; 98(16): 1185-6. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302298.
- Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, et al. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009) *Am J Med* 2014; 127 (829-839): e825.
- Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, et al. Prognostic Value of Biomarkers in Acute Non-massive Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lung* 2015; 193 (5): 639-51. doi: 10.1007/s00408-015-9752-4.
- Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, et al. Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: A meta-analysis. *J Crit Care* 2015; 30 (5): 1151. e1-7. doi: 10.1016/j.jccr.2015.05.026.