

Идентификация предикторов неблагоприятного прогноза у больных тромбоэмболией легочной артерии

Крючкова Н. М.^{1,2}, Никулина С. Ю.¹, Чернова А. А.^{1,4}, Алябьева А. А.¹, Максимов В. Н.³

Цель. Выявить клинические и генетические факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в отдаленном периоде, а также разработать модель стратификации риска летального исхода в отдаленном периоде у пациентов с ТЭЛА.

Материал и методы. В исследование были включены 120 пациентов с подтвержденным диагнозом ТЭЛА. Проведенный анализ включал сбор клинических данных, инструментальные исследования (включая эхокардиографию) и молекулярно-генетический анализ. Для оценки предикторов летального исхода использовался регрессионный анализ Кокса. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Excel 2019, SPSS Statistica v. 26 (IBM, США), MedCalc v. 20.104 и JMP Pro 17 (SAS, США).

Результаты. Были выявлены следующие независимые предикторы летального исхода (с помощью многофакторного регрессионного анализа): возраст (отношение шансов (ОШ) 1,051, $p=0,0002$), венозная тромбоэмболия в анамнезе (ОШ 2,090, $p=0,0117$), генотип ТТ полиморфизма rs5985 гена *F13A1* (ОШ 2,820, $p=0,0427$) и переднезадний размер правого желудочка (ОШ 1,043, $p=0,0294$). Также было выявлено, что гипокинез стенок правого желудочка (ОШ 5,040, $p=0,0285$), субмассивный объем поражения легочной артерии (ОШ 2,714, $p=0,0025$), инфаркт миокарда в анамнезе (ОШ 2,839, $p=0,0028$) и другие факторы значимо ассоциированы с увеличением риска летального исхода. На основе этих предикторов была разработана прогностическая модель, позволяющая эффективно стратифицировать риск летального исхода.

Заключение. В исследовании проведен комплексный анализ клинико-анамнестических и молекулярно-генетических характеристик пациентов с ТЭЛА, верифицированы значимые предикторы неблагоприятного прогноза при ТЭЛА в отдаленном периоде с использованием множественной логистической регрессии. Предложенный алгоритм прогнозирования летального исхода, согласно модели стратификации риска, необходимо использовать для определения индивидуального подхода к лечению, профилактике и диспансерному наблюдению пациентов после перенесенной ТЭЛА.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, предикторы риска, летальный исход, генетические маркеры, клиническая эхокардиография.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²КГБУЗ Краевая клиническая больница, Красноярск; ³Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск; ⁴ФГБУ Федеральный исследовательский центр ФМБА России, Красноярск, Россия.

Крючкова Н. М.* — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-3621-0870, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Чернова А. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, руководитель отдела науки и инноваций, ORCID: 0000-0003-2977-1792, Алябьева А. А. — студент, ORCID: 0009-0009-5310-3787, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-3157-7019.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
nina_curious@mail.ru

ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Рукопись получена 11.07.2024

Рецензия получена 26.08.2024

Принята к публикации 07.09.2024



Для цитирования: Крючкова Н. М., Никулина С. Ю., Чернова А. А., Алябьева А. А., Максимов В. Н. Идентификация предикторов неблагоприятного прогноза у больных тромбоэмболией легочной артерии. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10):6040. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6040. EDN BBANJE

Identification of poor prognosis predictors in patients with pulmonary embolism

Kryuchkova N. M.^{1,2}, Nikulina S. Yu.¹, Chernova A. A.^{1,4}, Alyabyeva A. A.¹, Maksimov V. N.³

Aim. To identify the predictors of poor prognosis in patients with pulmonary embolism (PE).

Material and methods. The study included 120 patients with verified PE. The analysis included the clinical evidence collection, paraclinical investigations (including echocardiography) and genetic analysis. Cox regression analysis was used to assess mortality predictors. Statistical data processing was performed using Excel 2019, SPSS Statistica v. 26 (IBM, USA), MedCalc v. 20.104 and JMP Pro 17 (SAS, USA) software.

Results. The following independent mortality predictors were identified using multivariate regression analysis: age (odds ratio (OR) 1,051, $p=0,0002$), prior venous thromboembolism (OR 2,090, $p=0,0117$), TT genotype of the *F13A1* rs5985 polymorphism (OR 2,820, $p=0,0427$) and anteroposterior right ventricular size (OR 1,043, $p=0,0294$). Right ventricular wall hypokinesis (OR 5,040, $p=0,0285$), submassive pulmonary artery involvement (OR 2,714, $p=0,0025$), prior myocardial infarction (OR 2,839, $p=0,0028$) and other factors were significantly associated with an increased death risk. Based on these predictors, a prognostic model was developed that allows for effective stratification of the death risk.

Conclusion. The predictors identified in the study can be used for risk stratification and optimization of patient management with PE, which can improve the prognosis and treatment outcomes.

Keywords: pulmonary embolism, risk predictors, death, genetic markers, clinical echocardiography.

Relationships and Activities: none.

¹Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk; ³Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; ⁴Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia.

Kryuchkova N. M.* ORCID: 0000-0003-3621-0870, Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Chernova A. A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Alyabyeva A. A. ORCID: 0009-0009-5310-3787, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-3157-7019.

*Corresponding author:
nina_curious@mail.ru

Received: 11.07.2024 Revision Received: 26.08.2024 Accepted: 07.09.2024

For citation: Kryuchkova N.M., Nikulina S.Yu., Chernova A.A., Alyabyeva A.A., Maksimov V.N. Identification of poor prognosis predictors in patients with pulmonary embolism. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):6040. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6040. EDN BBANJE

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Геномная медицина играет ключевую роль в идентификации молекулярных механизмов, лежащих в основе заболеваний, позволяет выявить латентные варианты болезней, а также прогнозировать особенности течения и вероятность неблагоприятных исходов.

Что нового?

- Прогностическая модель выявила независимые предикторы летального исхода после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). К ним относятся возраст, наличие венозной тромбоэмболии в анамнезе, генотип ТТ полиморфизма rs5985 гена *F13A1* и переднезадний размер правого желудочка. Обнаружение новых прогностических маркеров может способствовать созданию более точных моделей оценки риска и индивидуализированных подходов к уходу за пациентами с ТЭЛА.

Возможный вклад в клиническую практику

- Персонализированный алгоритм прогнозирования летального исхода, согласно модели стратификации риска, необходимо использовать пациентам с ТЭЛА в первую очередь в амбулаторных учреждениях с целью определения индивидуального подхода к лечению, профилактики и диспансерному наблюдению пациентов.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) представляет собой острую и потенциально угрожающую жизни патологию, характеризующуюся образованием тромбов в системе легочных артерий [1]. Этот синдром возникает в результате эмболии, когда тромб, образовавшийся в глубоких венах нижних конечностей или в других частях тела, отрывается и перемещается по кровотоку, блокируя легочные артерии [1-3].

Исследование ТЭЛА началось еще в XIXв, но значительное внимание к этому заболеванию привлекли исследования последних десятилетий [4]. Развитие диагностических методов, таких как компьютерная томография и ультразвуковая доплерография, по-

Key messages

What is already known about the subject?

- Genomic medicine plays a key role in identifying the molecular mechanisms underlying diseases, allows identifying latent course of diseases, as well as predicting their characteristics and risk of adverse outcomes.

What might this study add?

- The prognostic model identified independent predictors of death after pulmonary embolism (PE). These include age, prior venous thromboembolism, TT genotype of the *F13A1* rs5985 polymorphism, and the anteroposterior right ventricular size. Discovery of novel prognostic markers may contribute to the creation of more accurate risk assessment models and individualized approaches to the care of PE patients.

How might this impact on clinical practice?

- A personalized algorithm for predicting mortality, according to the risk stratification model, should be used in patients with PE primarily in outpatient settings to determine an individual approach to treatment, prevention, and follow-up.

зволило улучшить диагностику и оценку тяжести ТЭЛА [5]. Существенный вклад в понимание патогенеза и клинических особенностей заболевания внесли данные о рисковых факторах, включая иммобилизацию, хирургические вмешательства, беременность, онкологические заболевания и наследственную предрасположенность [2, 6, 7].

Основные факторы риска для развития ТЭЛА включают нарушения свертывания крови, сосудистые заболевания, длительное нахождение в положении сидя или лежа, а также операции на бедрах или тазе. Степень тяжести заболевания варьируется от субклинических случаев до массивных эмболий, приводящих к быстрой декомпенсации сердечно-сосудистой системы [8, 9].

ТЭЛА является одной из ведущих причин смертности во всем мире [10]. Несмотря на достижения в диагностике и лечении ТЭЛА, прогноз у многих пациентов остается неблагоприятным. Своевременная идентификация пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода является ключевым фактором успешного лечения.

Таблица 1

Генетические полиморфизмы, ассоциированные с ТЭЛА: краткий обзор

Ген	Полиморфизм	rsID	Тип мутации	Влияние на функцию	Ассоциация с ТЭЛА
<i>F2</i>	20210 G>A	rs1799963	Замена нуклеотида	Снижение активности фермента	Повышенный риск ТЭЛА
<i>F5</i>	1691 G>A	rs6025	Замена нуклеотида	Повышение активности фермента	Повышенный риск ТЭЛА
<i>FGA</i>	Del/Ins	rs35496957	Вставка/делеция	Дефицит белка	Повышенный риск ТЭЛА
<i>FGB</i>	455 G>A	rs1800790	Замена нуклеотида	Снижение активности фермента	Повышенный риск ТЭЛА
<i>F13A1</i>	103 G>T	rs5985	Замена нуклеотида	Снижение активности фермента	Повышенный риск ТЭЛА
<i>PAI</i>	-6755G>4G	rs1799889	Замена нуклеотида	Повышение активности ингибитора	Сниженный риск ТЭЛА
<i>ITGA2</i>	807C/T	rs1126643	Замена нуклеотида	Влияние на функцию не совсем ясно	Неоднозначные результаты исследований
<i>MMP9</i>	8202 G>A	rs11697325	Замена нуклеотида	Повышение активности фермента	Повышенный риск ТЭЛА
<i>MTHFR</i>	677 C>T	rs1801133	Замена нуклеотида	Снижение активности фермента	Повышенный риск ТЭЛА при дефиците фолиевой кислоты

Примечание: *F2* — ген, кодирующий свертывающий фактор II или протромбин, *F5* — ген, кодирующий свертывающий фактор V, *FGA* — ген, кодирующий альфа-цепь фибриногена, *FGB* — ген, кодирующий бета-цепь фибриногена, *F13A1* — ген, кодирующий альфа-цепь XIII фактора свертывания крови, *PAI* — ген, кодирующий белок ингибитора активатора плазминогена, *ITGA2* — ген, кодирующий аминокислотную последовательность α2-субъединицы интегринов, *MMP9* — ген, кодирующий матриксную металлопротеиназу 9, *MTHFR* — ген, кодирующий аминокислотную последовательность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы.

Сокращение: ТЭЛА — тромбоз легочной артерии.

гоприятного исхода имеет решающее значение для оптимизации лечебной тактики и улучшения прогноза [11, 12].

Распространенность ТЭЛА значительно недооценена из-за трудностей диагностики. В Российской Федерации по данным аутопсии, частота ТЭЛА составляет 139 на 100 тыс. населения, что значительно выше, чем при клинической диагностике (19 на 100 тыс.). В 60% случаев ТЭЛА не диагностируется при жизни пациента [13].

ТЭЛА ассоциирована с высокой летальностью. Она обуславливает 50% летальных исходов после распространенных хирургических вмешательств. Риск смерти в течение первых 3 мес. после перенесенной ТЭЛА составляет 17,5% [12, 13].

Последствия ТЭЛА включают хроническую венозную недостаточность, сердечно-легочную недостаточность, снижение трудоспособности и инвалидизацию. Кроме того, после перенесенного эпизода ТЭЛА значительно повышается риск рецидива, который оценивается на уровне 5-10% в течение первого года [12, 13]. Экономическое бремя ТЭЛА также весьма существенно [13, 14].

В последние годы пристальное внимание исследователей обращено на создание валидированной панели генетических вариантов, включающих генетическую и клиническую информацию пациента в алгоритм для оценки риска венозной тромбоэмболии. Salas E, et al. создали THROMBO inCode, анализирующий 12 вариантов однонуклеотидных полиморфизмов в 7 генах, идентифицированных в полногеномных ассоциативных исследованиях [15].

По данным литературы полиморфные варианты генов *F2* (20210 G>A) rs1799963, *F5* (1691 G>A) rs6025, *FGA* (Del/Ins) rs35496957, *FGB* (455 G>A) rs1800790, *F13A1* (103 G>T) rs5985, *PAI-1* (-6755G>4G) rs1799889,

ITGA2 (807C/T) rs1126643, *MMP9* (8202 G>A) rs11697325, *MTHFR* (677 C>T) rs1801133 ассоциированы с риском развития и неблагоприятного течения ТЭЛА (табл. 1). Однако данные о влиянии генетических факторов на прогноз у пациентов с ТЭЛА остаются ограниченными и противоречивыми [16, 17].

Создание новых алгоритмов, включающих как клиничко-инструментальные данные, так и данные молекулярно-генетических методов исследования, может способствовать разработке более точных моделей стратификации риска и персонализированных подходов к ведению пациентов с ТЭЛА [18].

Цель работы: выявить клинические и генетические факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом ТЭЛА в отдаленном периоде, а также разработать модель стратификации риска летального исхода в отдаленном периоде у пациентов с ТЭЛА.

Материал и методы

Дизайн исследования. Проведено проспективное наблюдательное исследование, включившее 120 пациентов с подтвержденным диагнозом ТЭЛА, находившихся на стационарном лечении в кардиологических отделениях КГБУЗ КМКБ № 20 им. И.С. Берзона, г. Красноярск, Россия.

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола; возраст от 18 до 90 лет; лица, проживающие в сибирском регионе; пациенты с подтвержденным диагнозом ТЭЛА; подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: пациенты, не желающие участвовать в исследовании.

В исследование было включено 120 пациентов с ТЭЛА, из них 66 (55%) мужчин и 54 (45%) женщины. Средний возраст составил $62,88 \pm 13,05$ лет. Медиана возраста — 64 года [55,00; 71,00].

Методы обследования: сбор анамнеза и жалоб, физикальное обследование; оценка предстесовой вероятности ТЭЛА по шкалам Geneva, Wells, Padua; расчет риска смерти по шкале PESI; электрокардиография в 12 отведениях; эхокардиография; мультиспиральная компьютерная томография-ангиопульмонография; дуплексное сканирование вен нижних конечностей; коагулограмма; определение уровня D-димера; молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов *F2*, *F5*, *FGA*, *FGB*, *F13A1*, *PAI*, *ITGA2*, *MMP9*, *MTHFR*.

Соблюдение этических принципов. В данном исследовании авторы строго придерживались этических принципов, описанных в Хельсинкской декларации и других руководящих документах. Все участники исследования дали свое письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Процесс получения информированного согласия включал предоставление участникам полной информации о целях исследования, возможных рисках. Участникам исследования было дано достаточно времени для принятия решений формулирования вопросов. Согласие было получено в письменном виде. Конфиденциальность данных участников исследования была обеспечена в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Excel 2019, SPSS Statistica v. 26 (IBM, США), MedCalc v. 20.104 и JMP Pro 17 (SAS, США). Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот.

Для анализа выживаемости использовался метод Каплана-Мейера. Оценка влияния факторов на исход проводилась с помощью однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса. Для оценки диагностической значимости предикторов применялся ROC-анализ. Уровень статистической значимости был принят при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе сопутствующей патологии у пациентов с ТЭЛА был выявлен широкий спектр хронических заболеваний. Наиболее распространенным сопутствующим состоянием оказалась гипертоническая болезнь, которая наблюдалась у подавляющего большинства пациентов — 95 человек, что составило 79,2% исследуемой группы. Это подчеркивает высокую коморбидность ТЭЛА и артериальной гипертензии.

Вторым по частоте сопутствующим заболеванием была фибрилляция предсердий, выявленная у 40 пациентов (33,3%). Данный факт указывает на потенциальную роль нарушений ритма сердца в патогенезе ТЭЛА или на общие факторы риска для этих состояний.

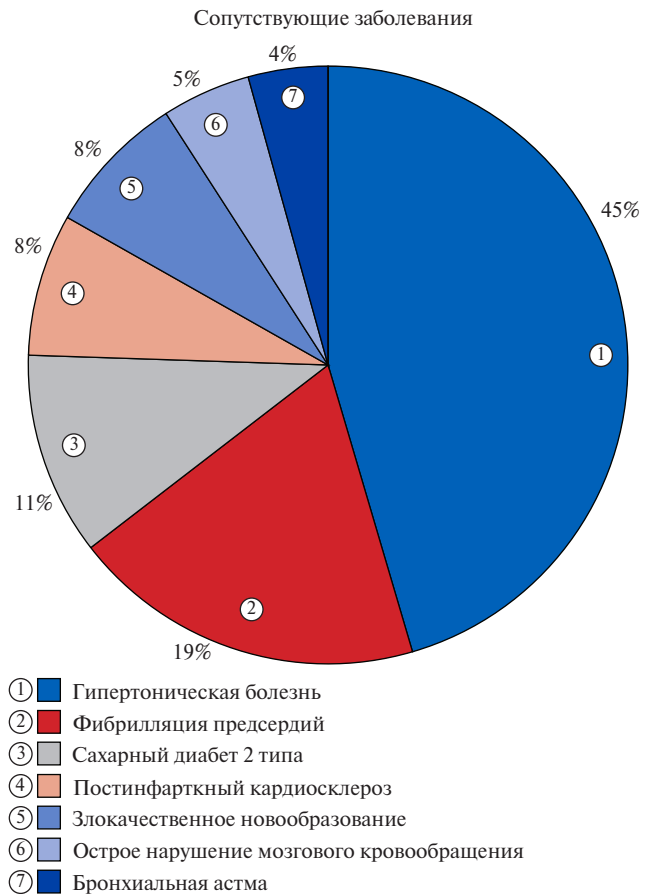


Рис. 1. Анализ сопутствующей патологии у пациентов с ТЭЛА.

Сахарный диабет 2 типа был диагностирован у 23 пациентов (19,2%), что отражает высокую распространенность метаболических нарушений в исследуемой популяции.

Постинфарктный кардиосклероз и активное злокачественное новообразование были выявлены с одинаковой частотой — у 16 пациентов (13,3% в каждой группе). Это подчеркивает важность онкологической настороженности и внимания к пациентам с ишемической болезнью сердца при оценке риска ТЭЛА.

У 10 пациентов (8,3%) в анамнезе было зафиксировано острое нарушение мозгового кровообращения, что может свидетельствовать о системном характере сосудистых нарушений у пациентов с ТЭЛА.

Наконец, бронхиальная астма была диагностирована у 9 пациентов (7,5%), что указывает на возможную связь между хроническими заболеваниями легких и риском развития ТЭЛА.

Информация о сопутствующих заболеваниях представлена на рисунке 1.

Предикторы летального исхода. С целью изучения факторов, ассоциированных с летальным исходом у пациентов с ТЭЛА, выполнен анализ качественных

Таблица 2

Независимые предикторы летального исхода

Предиктор	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p	Риск летального исхода на каждый год жизни
Возраст	1,051	1,024-1,078	0,0002	>5,1%
Венозная тромбозмболия в анамнезе	2,090	1,178-3,706	0,0117	>2,1 раза
Генотип ТТ полиморфизма rs5985 гена <i>F13A1</i>	2,820	1,034-7,689	0,0427	>2,8 раза
Переднезадний размер правого желудочка	1,043	1,004-1,083	0,0294	>4,3% (на каждый 1 мм)
Гипокинез стенок правого желудочка	5,040	1,185-21,435	0,0285	>5 раз
Обморок	0,202	0,049-0,832	0,0268	<79,8%
Субмассивный объем поражения легочной артерии	2,714	1,419-5,191	0,0025	>2,7 раза
Протромбиновый индекс	0,985	0,970-1,000	0,0489	<1,5% (с увеличением индекса на 1%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	2,839	1,431-5,634	0,0028	>2,8 раза
Систолическое давление в легочной артерии	1,020	1,006-1,035	0,0055	>2% (при повышении на 1 мм рт.ст.)
Трикуспидальная регургитация 4 степени	5,532	1,251-24,465	0,0241	>5,5 раз
Проведение тромболитической терапии	0,554	0,295-1,042	0,067	<44,6%*
Мужской пол	0,634	0,352-1,140	0,1281	—*

Примечание: * — статистически незначимо.

Таблица 3

Характеристики предикторов в регрессионной модели

Переменная	Коэффициент	SE	Wald	P
Мужской пол	-0,4557	0,2995	2,3152	0,1281
Возраст	0,0496	0,01325	14,0207	0,0002
Генотип ТТ полиморфизма rs5985 гена <i>F13A1</i>	1,0369	0,5117	4,1057	0,0427
Переднезадний размер правого желудочка, мм	0,04203	0,01929	4,7463	0,0294
Венозная тромбозмболия в анамнезе	0,7370	0,2924	6,3541	0,0117

Таблица 4

Группа пациентов с различной вероятностью летального исхода

Группа	Летальные исходы		Цензурированы		Общий размер выборки
	n	%	n	%	
Низкий риск	6	16,22	31	82,78	37
Высокий риск	45	59,21	31	40,79	76
Общий	51	45,13	62	57,87	113

и количественных показателей в однофакторной регрессионной модели методом пропорциональных рисков Кокса. С учетом поправки на пол и возраст факторами, статистически значимо ассоциированными с летальным исходом, являлись: венозная тромбозмболия в анамнезе, гипокинез стенок правого желудочка, обморок, субмассивный объем поражения легочной артерии, протромбиновый индекс, инфаркт миокарда в анамнезе, показатель систолического давления в легочной артерии, трикуспидальная регургитация 4 степени, проведение тромболитической терапии, генотип ТТ полиморфизма rs5985 гена *F13A1*. Остальные 8 однонуклеотидных вариантов не показали ассоциации с неблагоприятным прогнозом в отдаленном периоде. Далее, выделенные факторы были включены в полиномиальный регрессионный анализ в модели пропорциональных рисков Кокса

с пошаговым включением предикторов. В результате проведенного анализа установлено, что независимыми предикторами, значимо ассоциированными с летальным исходом у пациентов с ТЭЛА, были: возраст, венозная тромбозмболия в анамнезе, генотип ТТ полиморфизма rs5985 гена *F13A1*, переднезадний размер правого желудочка (мм) (табл. 2).

Прогностическая модель. На основе выявленных предикторов была разработана прогностическая модель (табл. 3). Полученная модель была статистически значимой ($\chi^2=25,47$; $df=5$; $p=0,0001$).

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$H(t) = H_0(t) \times e^z, (1)$$

где: $H(t)$ — прогнозируемый риск летального исхода, $H_0(t)$ — базовый риск летального исхода, соответствующий периоду наблюдения от 0 до

9,19 мес. — 0,001, от 9,20 до 21,59 мес. — 0,002, от 21,60 до 28,36 мес. — 0,003, от 28,37 до 42,30 мес. — 0,004, от 42,31 до 46,15 мес. — 0,005, от 46,15 мес. до 64,26 мес. — 0,006, >64,27 мес. — 0,007, e — основание натурального логарифма,
 $z = -0,4557 \cdot A + 0,04960 \cdot B + 1,0369 \cdot C + 0,04203 \cdot D + 0,7370 \cdot E$, (2)

где: А — мужской пол (0 — нет; 1 — да), В — возраст (лет), С — генотип ТТ полиморфизма rs5985 гена *F13A1* (0 — нет; 1 — да), D — переднезадний размер правого желудочка (мм), E — венозная тромбоэмболия в анамнезе (0 — нет; 1 — да).

При оценке зависимости риска летального исхода от значения регрессионной функции с помощью ROC-анализа была получена следующая характеристическая кривая. ROC-анализ показал, что площадь под кривой (AUC) составила $0,735 \pm 0,047$ (95% доверительный интервал: 0,643–0,813). Пороговое значение регрессионной функции составило 4,16. Чувствительность модели в точке отсечения — 88,2%, специфичность — 51,6%. ROC-кривая, характеризующая зависимость летального исхода пациентов с ТЭЛА от значения регрессионной функции, представлена на рисунке 2.

Анализ выживаемости. По результатам регрессионного анализа были выделены группы пациентов с ТЭЛА, у которых различается вероятность летального исхода в течение наблюдаемого периода. Для классификации пациентов использовалась отсечка регрессионной функции, установленная на уровне 4,16. Пациенты с оценками выше этого значения были отнесены к группе высокого риска, тогда как те, у кого оценки были ниже, отнесены к группе низкого риска.

Анализ показал, что в группе пациентов с высоким риском частота летальных исходов составила 59,21%, в то время как в группе с низким риском она составила 16,22%.

Для оценки времени до наступления летального исхода у пациентов обеих групп использовался метод Каплана-Мейера (табл. 4).

Обсуждение

В настоящем исследовании были выявлены значимые клинические и генетические предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с ТЭЛА [1, 3, 16]. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались артериальная гипертензия (79,2%), фибрилляция предсердий (33,3%) и сахарный диабет типа 2 (19,2%). Наличие этих состояний подчеркивает высокую коморбидность у пациентов с ТЭЛА и важность комплексного подхода к их управлению.

Результаты многофакторного регрессионного анализа показали, что возраст является значимым предиктором летального исхода, что подтверждает его важность в прогнозировании результатов у па-

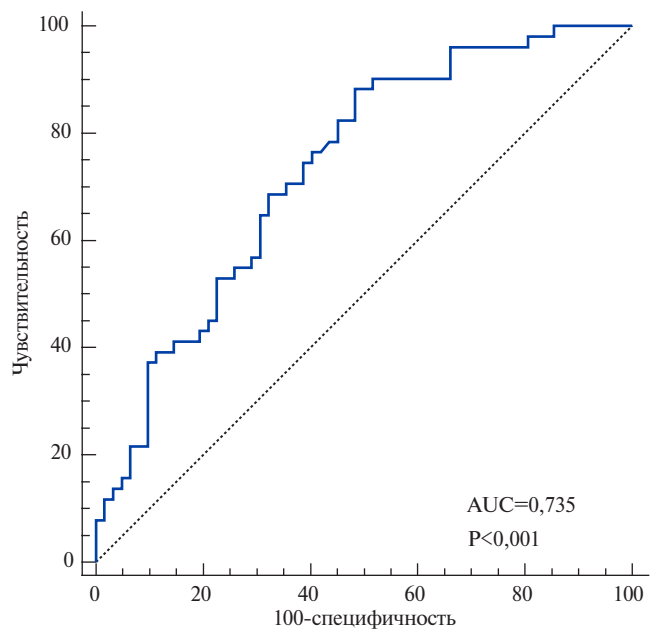


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость летального исхода пациентов с ТЭЛА от значения регрессионной функции.

циентов с ТЭЛА, а также согласуется с данными предыдущих исследований и существующими прогностическими шкалами, такими как PESI. Наличие венозной тромбоэмболии в анамнезе увеличивало риск летального исхода в 2,1 раза, что указывает на значимость предыдущих эпизодов ТЭЛА в формировании прогноза.

Наличие венозной тромбоэмболии в анамнезе более чем в 2 раза повышало риск летального исхода. Это может быть связано с кумулятивным эффектом повторных эпизодов ТЭЛА на сердечно-легочную систему и указывает на необходимость более агрессивной профилактики рецидивов у данной группы пациентов.

Особый интерес представляет выявленная ассоциация генотипа ТТ полиморфизма rs5985 гена *F13A1* с повышенным риском летального исхода. Ген *F13A1* кодирует субъединицу А фактора XIII свертывания крови, играющего важную роль в стабилизации фибринового сгустка [19]. Возможно, носители генотипа ТТ имеют повышенную склонность к формированию более стабильных и устойчивых к лизису тромбов, что может объяснять худший прогноз у этих пациентов. Данная находка подчеркивает потенциальную важность генетического тестирования для стратификации риска при ТЭЛА [20].

Увеличение переднезаднего размера правого желудочка, ассоциированное с повышением риска летального исхода, отражает степень правожелудочковой дисфункции, которая является ключевым патофизиологическим механизмом, определяющим тяжесть ТЭЛА [21]. Эти результаты подчеркивают

важность эхокардиографической оценки для оценки тяжести состояния и прогнозирования исходов у пациентов с ТЭЛА [22].

Прогностическая модель, разработанная на основе выявленных предикторов, показала умеренную дискриминативную способность (AUC 0,735), что подчеркивает ее потенциал в оценке риска смерти у этих пациентов. Включение генетических маркеров, таких как полиморфизмы гена *F13A1*, может дополнительно улучшить точность прогнозирования, однако требуется валидация модели на больших выборках для подтверждения ее эффективности.

Ограничения исследования. Ограничения включают небольшой размер выборки и одноцентровый характер, что может ограничивать обобщаемость результатов. Для установления широкой клинической применимости прогностической модели необходимы внешние валидации на различных популяциях пациентов с ТЭЛА. Также важно продолжать исследования, направленные на раскрытие механизмов, лежащих в основе выявленных ассоциаций, особенно в контексте генетических факторов.

Будущие исследования должны быть направлены на валидацию полученных результатов на больших когортах пациентов, а также на изучение потенциальных механизмов, лежащих в основе выявленных ассоциаций, особенно в отношении генетических факторов.

Заключение

В исследовании проведен комплексный анализ клинико-анамнестических и молекулярно-генетических данных с риском неблагоприятного прогноза при ТЭЛА в отдаленном периоде с использованием множественной логистической регрессии. Предложенный алгоритм прогнозирования летального исхода, согласно модели стратификации риска необходимо использовать для определения индивидуального подхода к лечению, профилактике и диспансерному наблюдению пациентов после перенесенной ТЭЛА.

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

Литература/References

- Essien EO, Rali P, Mathai SC. Pulmonary Embolism. Med Clin North Am. 2019;103(3): 549-64. doi:10.1016/j.mcna.2018.12.013.
- Zöller B, Svensson PJ, Dahlbäck B, et al. Genetic risk factors for venous thromboembolism. Expert Rev Hematol. 2020;13(9):971-81. doi:10.1080/17474086.2020.1804354.
- Machanahalli Balakrishna A, Reddi V, Belford PM, et al. Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: A Review of Contemporary Diagnosis, Risk Stratification and Management. Medicina (Kaunas). 2022;58(9):1186. doi:10.3390/medicina58091186.
- Medvedev AP, Nemirova SV, Khubulava GG, et al. Therapeutic approach to treatment of pulmonary thromboembolism. Sovremennye tehnologii v medicine. 2016;8(4):280-4. (In Russ.) Медведев А.П., Немирова С.В., Хубулава Г.Г. и др. Тактика лечения тромбоэмболии легочных артерий. Современные технологии в медицине. 2016;8(4):280-4.
- Pavlova AV, Syromyatnikova LI, Mekhryakov SA, et al. Paradoxical embolism with the development of ischemic stroke on the background of pulmonary embolism: comparative analysis of two clinical cases. Сибирский научный медицинский журнал. 2022;42(6): 82-91. (In Russ.) Павлова А.В., Сыромятникова Л.И., Мехряков С.А. и др. Парадоксальная эмболия с развитием ишемического инсульта на фоне тромбоэмболии легочной артерии: сравнительный анализ двух клинических случаев. Сибирский научный медицинский журнал. 2022;42(6):82-91. doi:10.18699/SSMJ20220610.
- Dalen JE, Alpert JS. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Embolism: What Have We Learned in the Last 50 Years? Am J Med. 2020;133(4):404-6. doi:10.1016/j.amjmed.2019.08.049.
- Ahrens I. Pulmonary embolism: future perspectives and ongoing trials. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2021;11(3):241-2. doi:10.1093/ehjacc/zuab019.
- Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Lancet. 2016;388(10063):3060-73. doi:10.1016/S0140-6736(16)30514-1.
- Cui LY, Cheng WW, Mou ZW, et al. Risk factors for pulmonary embolism in patients with COVID-19: a systemic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2021;111:154-63. doi:10.1016/j.ijid.2021.08.017.
- Peacock WF, Singer AJ. Reducing the hospital burden associated with the treatment of pulmonary embolism. J Thromb Haemost. 2019;17(5):720-36. doi:10.1111/jth.14423.
- Moumneh T, Wells PS, Miranda S. Risk Stratification of Pulmonary Embolism. Crit Care Clin. 2020;36(3):437-48. doi:10.1016/j.ccc.2020.02.002.
- Triantafyllou GA, O'Corragain O, Rivera-Lebron B, et al. Risk Stratification in Acute Pulmonary Embolism: The Latest Algorithms. Semin Respir Crit Care Med. 2021;42(2):183-98. doi:10.1055/s-0041-1722898.
- Makarova NV, Busalaeva EI, Tuyzarova IA, et al. Pulmonary embolism: Challenges in clinical diagnosis. Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal. 2022;(3):35-42. (In Russ.) Макарова Н.В., Бусалаева Е.И., Туйзарова И.А. и др. Сложности диагностики тромбоэмболии легочной артерии в клинической практике. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022;(3):35-42. doi:10.34014/2227-1848-2022-3-35-42.
- Liu W, Liu M, Guo X, et al. Evaluation of acute pulmonary embolism and clot burden on CTPA with deep learning. Eur Radiol. 2020;30(6):3567-75. doi:10.1007/s00330-020-06699-8.
- Salas E, Farm M, Pich S, et al. Predictive Ability of a Clinical-Genetic Risk Score for Venous Thromboembolism in Northern and Southern European Populations. TH Open. 2021 Jul 8;5(3):e303-e311. doi:10.1055/s-0041-1729626.
- Zhang Z, Li H, Weng H, et al. China pUmonary Thromboembolism REgistry Study (CURES) investigators. Genome-wide association analyses identified novel susceptibility loci for pulmonary embolism among Han Chinese population. BMC Med. 2023;21(1):153. doi:10.1186/s12916-023-02844-4.
- Meißner L, Schürmann P, Dörk T, et al. Genetic association study of fatal pulmonary embolism. Int J Legal Med. 2021;135(1):143-51. doi:10.1007/s00414-020-02441-7.
- Bangalore S, Horowitz JM, Beam D, et al. Prevalence and Predictors of Cardiogenic Shock in Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: Insights From the FLASH Registry. JACC Cardiovasc Interv. 2023;24(16):958-72. doi:10.1016/j.jcin.2023.02.004.
- Franchini M, Martinelli I, Mannucci PM. Uncertain thrombophilia markers. Thromb Haemost. 2016;115(1):25-30. doi:10.1160/TH15-06-0478.
- Alerhand S, Sundaram T, Gottlieb M. What are the echocardiographic findings of acute right ventricular strain that suggest pulmonary embolism? Anaesth Crit Care Pain Med. 2021;40(2):100852. doi:10.1016/j.accpm.2021.100852.
- Fields JM, Davis J, Girson L, et al. Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Soc Echocardiogr. 2017;30(7):714-23.e4. doi:10.1016/j.echo.2017.03.004.
- Yuan J, Jiang Z, Li M, et al. Integrin $\alpha 2$ gene polymorphism is a risk factor of coronary artery lesions in Chinese children with Kawasaki disease. Pediatr Rheumatol Online J. 2021;19(1):12. doi:10.1186/s12969-021-00494-5.