

Результаты пятилетнего наблюдения пациентов с тромбоэмболией легочной артерии в российском регистре СИРЕНА

Шмидт Е. А.¹, Барбараш О. Л.¹, Бернс С. А.², Дупляков Д. В.⁴, Эрлих А. Д.³,
Ложкина О. А.¹, Неешпапа А. Г.¹

¹ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний". Кемерово; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва;
³ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России. Москва; ⁴ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России. Самара, Россия

Цель. Оценка результатов пятилетнего наблюдения пациентов, включенных в регистр российский регистр острой тромбоэмболии легочной артерии (СИРЕНА), доступных контакту на данном этапе наблюдения.

Материал и методы. Регистр СИРЕНА представляет собой проспективное многоцентровое наблюдательное когортное исследование, направленное на оценку результатов лечения пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) в российских стационарах. Первичными конечными точками были смерть от всех причин, рецидивирующая ТЭЛА и массивное кровотечение. Тяжесть кровотечения определялась в соответствии с критериями BARC (Bleeding Academic Research Consortium).

Результаты. В девяти центрах исходно было включено 283 пациента в возрасте от 32 до 97 лет (средний возраст 69 (59-76) лет), 135 из них были мужчинами (47,0%). За 5 лет наблюдения у 99 из 283 (34,9%) пациентов был смертельный исход. Наиболее частыми причинами были злокачественные новообразования (14,1%), смерть, связанная с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) (17,2%) и рецидивирующая ТЭЛА (16,2%). При этом на первом году наблюдения наиболее часто смерть наступала вследствие злокачественных новообразований и рецидивов ТЭЛА, в то время как на этапе наблюдения 12-60 мес. чаще наблюдались случаи смерти от COVID-19 и прочих сердечно-сосудистых заболеваний. Пролонгированную антикоагулянтную терапию на этапе 60 мес. наблюдения продолжали принимать 29,7% пациентов с ТЭЛА, при этом у 21 (7,4%) пациента в течение этого периода были эпизоды кровотечения. Чаще всего у пациентов наблюдался один эпизод кровотечения 1-го типа по данным BARC, однако у трех пациентов было ≥10 и эпизодов кровотечения, которые считались незначительными.

Заключение. Таким образом, 5-летнее исследование пациентов с ТЭЛА позволяет оценить результаты их лечения через 60 мес. после постановки диагноза ТЭЛА и может лечь в основу для будущих исследований, связанных с венозными тромбоэмболиями. Высокие показатели смертности, рецидивирующие венозные тромбоэмболии и кровотечения в течение пяти лет наблюдения после постановки диагноза ТЭЛА подчеркивают важность эффективного лечения, а также точность стратификации риска неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, рецидивирующая венозная тромбоэмболия, причины смерти, продленная профилактика антикоагулянтами, регистр СИРЕНА.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 14/04-2025

Рецензия получена 13/05-2025

Принята к публикации 07/10-2025



Для цитирования: Шмидт Е. А., Барбараш О. Л., Бернс С. А., Дупляков Д. В., Эрлих А. Д., Ложкина О. А., Неешпапа А. Г. Результаты пятилетнего наблюдения пациентов с тромбоэмболией легочной артерии в российском регистре СИРЕНА. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(9):4419. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4419. EDN: WAMPFO

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: e.a.shmidt@mail.ru

[Шмидт Е. А. — д.м.н., в.н.с., ORCID: 0000-0003-3215-2140, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Бернс С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела изучения патогенетических аспектов старения, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Эрлих А. Д. — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0003-0607-2673, Ложкина О. А. — к.м.н., н.с., ORCID: 0000-0002-4361-9853, Неешпапа А. Г. — к.м.н., н.с., ORCID: 0000-0002-6808-9959].

Адреса организаций авторов: ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", Сосновый бульвар 6, Кемерово, 650002, Россия; ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Петровверигский пер., 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия; ФГАОУ ВО "РНМУ им. Н. И. Пирогова" Минздрава России (Пироговский Университет), ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117513, Россия; ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России, ул. Чапаевская 89, Самара, 443099, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Academician Barbarash Boulevard 6, Kemerovo, 650002, Russia; National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Petroverigsky Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia; Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117513, Russia; Samara State Medical University, Chapaevskaya Str. 89, Samara, 443099, Russia.

Five-year follow-up of patients with pulmonary embolism in the Russian Sirena registry

Shmidt E. A.¹, Barbarash O. L.¹, Berns S. A.², Duplyakov D. V.⁴, Erlich A. D.³, Lozhkina O. A.¹, Neeshpapa A. G.¹¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ³Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow; ⁴Samara State Medical University. Samara, Russia**Aim.** To evaluate the results of a five-year follow-up of patients included in the Russian Registry of Acute Pulmonary Embolism (SIRENA), available to the contact at this stage of monitoring.**Material and methods.** The SIRENA registry is a prospective, multi-center, observational cohort study designed to evaluate the treatment outcomes of patients with pulmonary embolism (PE) in Russian hospitals. The primary endpoints were all-cause death, recurrent PE, and major bleeding. Bleeding severity was defined according to the BARC (Bleeding Academic Research Consortium) criteria.**Results.** A total of 283 patients aged 32 to 97 years (mean age 69 (59-76) years) were enrolled at nine centers; 135 of them were men (47,0%). Over 5 years of follow-up, 99 of 283 (34,9%) patients died. The most common causes of death were cancer (14,1%), death related to coronavirus disease 2019 (COVID-19) (17,2%), and recurrent PE (16,2%). During the first year of follow-up, cancer and recurrent PE were most frequent mortality causes, while deaths from COVID-19 and other cardiovascular diseases were more common during the 12-60-month follow-up period. Long-term anticoagulant therapy was continued by 29,7% of patients with PE at 60 months of follow-up, with 21 patients (7,4%) having bleeding episodes during this period. Most commonly, patients experienced one episode of BARC type 1 bleeding, but three patients experienced 10 or more bleeding episodes, which were considered minor.**Conclusion.** Thus, this five-year study of patients with PE provides an assessment of their treatment outcomes 60 months after PE and may form the basis for future research on venous thromboembolism. High

mortality rates, recurrent venous thromboembolism, and bleeding events within five years of follow-up after diagnosis of PE highlight the importance of effective treatment and accurate risk stratification for adverse outcomes.

Keywords: pulmonary embolism, recurrent venous thromboembolism, causes of death, extended anticoagulation prophylaxis, SIRENA registry.**Relationships and Activities:** none.

Shmidt E. A.* ORCID: 0000-0003-3215-2140, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Berns S. A. ORCID: 0000-0003-1002-1895, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Erlich A. D. ORCID: 0000-0003-0607-2673, Lozhkina O. A. ORCID: 0000-0002-4361-9853, Neeshpapa A. G. ORCID: 0000-0002-6808-9959.

*Corresponding author: e.a.shmidt@mail.ru

Received: 14/04-2025**Revision Received:** 13/05-2025**Accepted:** 07/10-2025**For citation:** Shmidt E. A., Barbarash O. L., Berns S. A., Duplyakov D. V., Erlich A. D., Lozhkina O. A., Neeshpapa A. G. Five-year follow-up of patients with pulmonary embolism in the Russian Sirena registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(9):4419. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4419. EDN: WAMPFO

АКТ — антикоагулянтная терапия, ВТЭ — венозная тромбоэмболия, ЗНО — злокачественное новообразование, ОАК — оральные антикоагулянты, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, СИРЕНА — Российский регистр острой тромбоэмболии легочной артерии, BARC — Bleeding Academic Research Consortium, COVID-19 — CoRoNaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция 2019г), GARFIELD-VTE — The Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Venous Thromboembolism.

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) по-прежнему сохраняет ведущие позиции в рейтинге жизнеугрожающих состояний сердечно-сосудистой системы, занимая третье место по частоте развития [1]. Европейские исследования показывают ежегодный рост заболеваемости ТЭЛА на фоне прогрессирующего старения населения и, соответственно, увеличения расходов на здравоохранение [2]. Помимо изучения причин роста заболеваемости ТЭЛА и анализа тактики лечения в остром периоде, важным представляется оценка выживаемости после госпитального этапа лечения. В 2023г опубликованы результаты 3-летнего наблюдения за пациентами с ТЭЛА в глобальном регистре GARFIELD-VTE (The Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Venous Thromboembolism), где общая смертность составила 10,9% [3]. Российский регистр острой тромбоэмболии легочной артерии (СИРЕНА), инициированный в 2018г, в настоящее время завершил 5-летний этап наблюдения [4].

Цель исследования — оценка исходов в течение 60 мес. наблюдения пациентов с ТЭЛА, включенных в регистр СИРЕНА.

Материал и методы

Дизайн исследования и участники. Регистр СИРЕНА является проспективным многоцентровым наблюдательным когортным исследованием, созданным для оценки регистрации результатов лечения пациентов с ТЭЛА в российских стационарах в условиях реальной клинической практики. Дизайн исследования СИРЕНА и основные результаты были опубликованы ранее [4, 5]. В регистр включались мужчины и женщины ≥18 лет, госпитализированные с объективно подтвержденным диагнозом ТЭЛА. Лечение пациентов осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями и местной практикой, при этом не устанавливались какие-либо условия относительно использования конкретных методов исследования или лечения. Решения о начале, продолжении или изменении тактики ведения пациентов принимались исключительно по усмотрению лечащих врачей.

Наблюдение за включенными пациентами после выписки из стационара осуществлялось на этапах 3, 6, 12 и 60 мес. путём телефонных опросов пациентов либо представителей в случае смерти пациента.

Исследовательские центры и сбор данных. Первоначально в регистре приняли участие специалисты 20 центров из 15 российских городов (Биробиджан, Казань, Кемерово, Майкоп, Москва, Нижний Новгород, Пермь, Рязань, Самара, Санкт-Петербург, Сочи, Тверь, Томск,

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Исследования показывают ежегодный рост заболеваемости тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) на фоне повышения продолжительности жизни населения.
- Результат глобального регистра GARFIELD-VTE (The Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Venous Thromboembolism), опубликованного в 2023г, показал высокую частоту смертельных исходов пациентов с ТЭЛА в течение 36 мес. после выписки из стационара за счет рецидивирующей венозной тромбоэмболии.
- Наиболее частой причиной смерти являлся рецидив ТЭЛА на фоне отмены антикоагулянтной терапии.

Что добавляют результаты исследования?

- Длительное наблюдение за пациентами с ТЭЛА в течение 60 мес. определило период высокого риска фатального рецидива ТЭЛА — первые 12 мес., в течение которых не следует прерывать вторичную профилактику венозной тромбоэмболии антикоагулянтной терапией.
- Наиболее частой причиной смерти являлось злокачественное новообразование после первого года наблюдения наравне с рецидивирующей ТЭЛА.
- Пролонгированную терапию антикоагулянтами получают ~30% пациентов после ТЭЛА и на этапе наблюдения 12-60 мес. чаще наблюдались случаи смерти от COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) и прочих сердечно-сосудистых заболеваний.
- В течение пяти лет наблюдения выявлена высокая частота развития нетяжелых кровотечений (7,4%), наиболее часто наблюдался один эпизод кровотечения.

Key messages**What is already known about the subject?**

- Studies show an annual increase in the incidence of pulmonary embolism (PE) with increasing life expectancy.
- Results from the global GARFIELD-VTE registry, published in 2023, showed a high mortality in patients with PE within 36 months of hospital discharge due to recurrent venous thromboembolism (VTE).
- The most common cause of death was recurrent PE following discontinuation of anticoagulant therapy.

What might this study add?

- Long-term 60-month follow-up of patients with PE identified a high-risk period for fatal recurrent PE — the first 12 months, during which secondary VTE prophylaxis with anticoagulant therapy should not be interrupted.
- The most common cause of death after the first year of follow-up was malignancy, along with recurrent PE.
- Prolonged anticoagulant therapy is received by ~30% of patients after PE, and during the 12-60 month follow-up period, deaths due to coronavirus disease 2019 and other cardiovascular diseases were more common.
- During the five-year follow-up period, a high incidence of non-severe bleeding (7,4%) was observed, with a single bleeding episode being the most common.

Ульяновск, Улан-Удэ). Данные пациентов были собраны с использованием электронной формы отчета о случае заболевания (electronic Case Report Form, eCRF). На этапе 3 и 6 и 12 мес. данные получены о 100% пациентах, включенных в исследование.

На этапе 5-летнего наблюдения данные были получены от девяти исследовательских центров (Казань, Кемерово, Москва (2 центра), Нижний Новгород, Пермь, Самара, Томск, Улан-Удэ), остальные центры отказались от продолжения участия в исследовании. Через пять лет после включения пациентов в регистр проводилась оценка их жизненного статуса, анализ развития основных неблагоприятных событий и характер принимаемой лекарственной терапии за прошедший период.

Клинические результаты наблюдения. В качестве конечных точек оценивали смерть от всех причин, развитие рецидива ТЭЛА и большого кровотечения. Тяжесть

кровотечения определялась в соответствии с классификацией BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [6]. Время наступления неблагоприятного исхода фиксировали по медицинской документации, предоставляемой пациентами либо родственниками, а также по электронным медицинским картам, доступным для анализа. Рецидивирующая ТЭЛА определялась как подтвержденный диагноз события венозной тромбоэмболии (ВТЭ), возникшего после индексного эпизода ТЭЛА. Диагноз верифицировали путем получения сведений из медицинской документации, предоставляемой со стороны пациента, либо медицинских систем, используемых в центрах. Вторичные конечные точки включали впервые диагностированное злокачественное новообразование (ЗНО), инсульт/транзиторную ишемическую атаку, инфаркт миокарда и госпитализацию по другим причинам. Рак считали впервые диагностированным в случае его выяв-

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика
выборки пациентов с ТЭЛА,
оцененная на 5-летнем этапе наблюдения
(пациенты из 9 доступных центров)

Показатель	n=283
Возраст, лет, М±SD	66,99±13,86
Женский пол, n (%)	77 (55,4)
Анамнез:	
ТЭЛА в анамнезе, n (%)	14 (10,0)
ТГВ в анамнезе, n (%)	49 (35,0)
Иммобилизация, n (%)	15 (10,7)
Операция, n (%)	21 (15,0)
Варикоз н/к, n (%)	53 (37,9)
ХСН, n (%)	28 (20,0)
АГ, n (%)	98 (70,0)
Клиника:	
Синкоп, n (%)	54 (39,4)
Боль в груди, n (%)	41 (29,9)
Одышка, n (%)	129 (94,2)
Объективные данные:	
САД, мм рт.ст., Ме (Q25; Q75)	120 (110; 140)
ЧДД, уд./мин, Ме (Q25; Q75)	22 (18; 26)
ЧСС, уд./мин, Ме (Q25; Q75)	93,5 (82; 103,75)
Сатурация O ₂ , %, Ме (Q25; Q75)	92,5 (90; 96)
ЭхоКГ:	
ФВ ЛЖ, %, Ме (Q25; Q75)	58 (53; 64)
СДЛА, мм рт.ст., Ме (Q25; Q75)	52 (42; 65)
ПЖ, мм, Ме (Q25; Q75)	35 (30; 40)
Тромбоз н/к, n (%)	68 (55,3)
Тромболитическая терапия, n (%)	45 (32,1)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ПЖ — правый желудочек, САД — систолическое артериальное давление, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография.

ления через >30 дней после индексного эпизода ТЭЛА. Рак считали активным, если он был диагностирован и/или пациенты получали лечение до индексного эпизода ТЭЛА или 30 дней после него. Пациенты считались имеющими рак в анамнезе, если рак перешел в ремиссию и пациент не получал никакого противоопухолевого лечения в течение >90 дней до постановки диагноза ТЭЛА. Все остальные пациенты были классифицированы как не имеющие ЗНО.

Этические аспекты исследования. Ведение регистра проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), а также согласно национальным законам и правилам. Независимый комитет по этике каждого исследовательского центра утвердил протокол регистра. Все пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие. Соблюдались конфиденциальность и анонимность пациентов, включенных в регистр.

Таблица 2

Структура неблагоприятных исходов
за 60 мес. наблюдения
в регистре СИРЕНА

Неблагоприятные исходы, n (%)	60 мес. (n=283)
Любой неблагоприятный исход	134 (47,3)
Все случаи рецидивирующей ВТЭ	
• Тромбоз глубоких вен	22 (7,7)
• ТЭЛА	23 (8,1)
Все случаи злокачественных новообразований	37 (13,1)
Смерть от всех причин	99 (34,9)
➢ ЗНО	14 (14,1)
➢ Рецидив ТЭЛА	16 (16,2)
➢ Инфаркт миокарда	6 (6,0)
➢ ХСН	7 (7,1)
➢ Геморрагический инсульт	1 (1,0)
➢ Ишемический инсульт	3 (3,1)
➢ Другие ССЗ	15 (15,1)
➢ Случаи COVID-19	17 (17,2)
➢ Другие причины смерти	20 (20,2)
➢ Кровотечения:	21 (7,3)
1 эпизод	14 (4,9)
2 эпизода	2 (0,7)
5 эпизодов	1 (0,3)
7 эпизодов	1 (0,3)
10 эпизодов	1 (0,3)
>10 эпизодов	2 (0,7)
Тяжесть кровотечений по BARC:	
1 тип	10 (3,5)
2 тип	6 (2,1)
3а тип	3 (1,1)
3б тип	2 (0,7)

Примечание: ВТЭ — венозная тромбоэмболия, ЗНО — злокачественные новообразования, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СИРЕНА — Российский регистр острой тромбоэмболии легочной артерии, BARC — Bleeding Academic Research Consortium, COVID-19 — COroNaVIrus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция 2019г).

Статистический анализ. Анализу были доступны данные пациентов с периодом наблюдения 60 мес., а также умерших участников в течение этого периода. Помимо учета случаев смерти от всех причин, у пациента могло быть более одного рецидива ТЭЛА или большого кровотечения, однако при проведении анализа учитывалось только первое появление каждого типа осложнений. Демографические данные пациентов, исходные клинические характеристики и последующие результаты наблюдения были обобщены в таблицах частот (порядковые или номинальные данные). Для сравнения непрерывных величин при распределении показателя, отличным от нормального, использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий), данные представлялись в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [Q25-Q75]). Сравнение дискретных величин проводилось с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу. Если число случаев в одной из сравниваемых групп было <5, использовался дву-

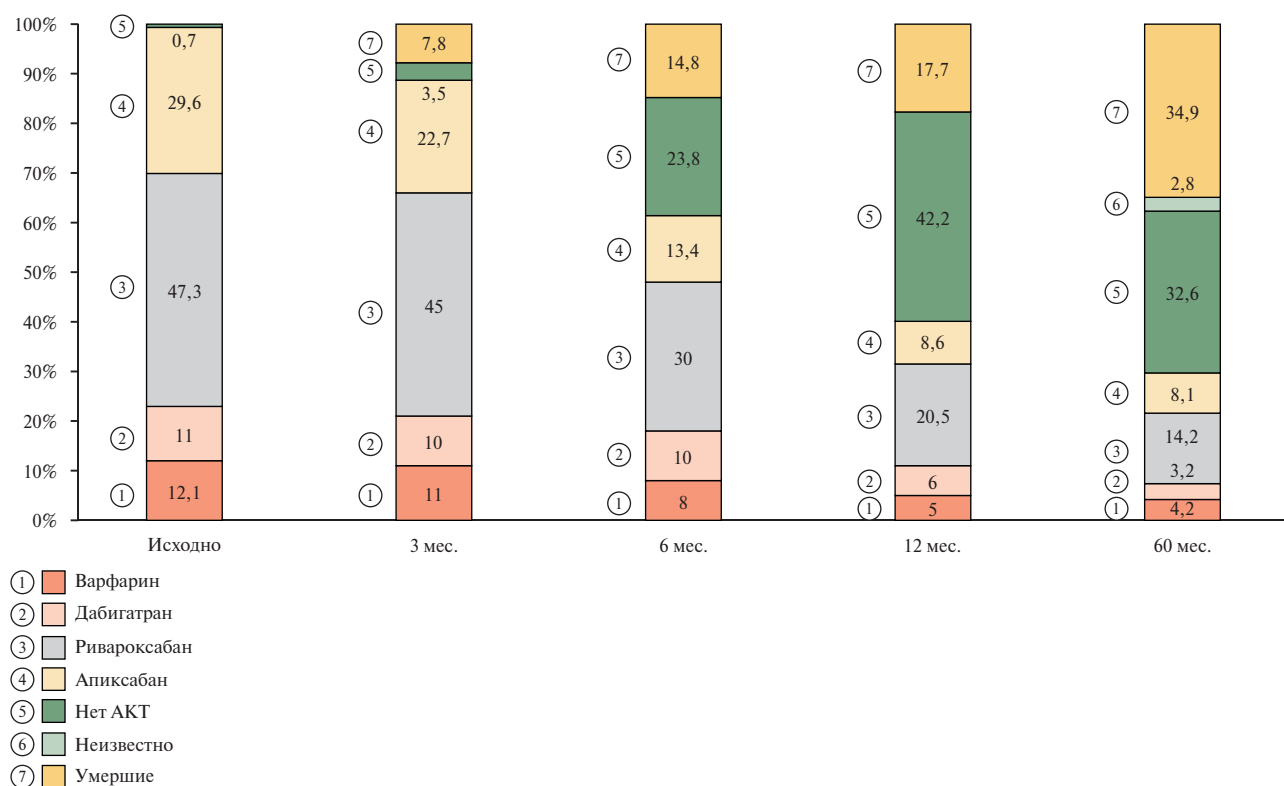


Рис. 1. Динамика приема АКТ на протяжении 5 лет наблюдения (n=283).

Примечание: АКТ — антикоагулянтная терапия. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

сторонний критерий Фишера (F-критерий). Различия считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$. Анализ проводили с использованием статистического программного обеспечения MedCalc (Бельгия) и StatTech (Россия).

Результаты

Характеристика включенных пациентов

Первично в регистр СИРЕНА в 20 центрах было последовательно включено 609 пациентов, из них за время госпитализации умерло 60 (9,9%) пациентов. В девяти центрах исходно было включено 283 пациента в возрасте от 32 до 97 лет (средний возраст 69 (59-76), из них мужчин 135 (47,0%). На 5-летнем этапе в этих девяти центрах не удалось узнать информацию о жизненном статусе, неблагоприятных событиях и приеме антикоагулянтной терапии у 8 (3%) пациентов. В таблице 1 показано, что преобладающими факторами риска были ТЭЛА и тромбоз глубоких вен в анамнезе (35%), иммобилизация за последние 12 мес. (10,7%), недавнее хирургическое вмешательство (15%). Кроме того, часто встречались артериальная гипертензия — 70%, хроническая сердечная недостаточность — 20% случаев.

Схема лечения

На момент выписки после индексного эпизода ТЭЛА (n=283) оральные антикоагулянты (ОАК) были рекомендованы 99,3% (n=281) пациентов, из них 34 (12,2%) пациента принимали варфарин, 31

(11%) — дабигатран, 133 (47,3%) — ривароксабан и 83 (29,4%) пациента — апиксабан. Со временем доля пациентов, получавших терапию ОАК, прогрессивно уменьшалась. Через 3 мес. (n=261) антикоагулянтную терапию (АКТ) принимали 88,7% (n=241), через 6 мес. — 148 (61,4%) пациентов, а через 12 мес. (n=233) — 40,3% (n=94) пациентов (рисунок 1). На этапе 60 мес. в изучаемой выборке 99 пациентов умерли, а о 8 не было получено информации, поэтому размер выборки на данном этапе составил 176 пациентов, из них 84 (44,7%) пациента продолжали прием АКТ, при этом подавляющее количество получали прямой пероральный антикоагулянт (рисунок 1).

Неблагоприятные исходы

Суммарно 134 пациента имели какой-либо неблагоприятный исход. В течение 5 лет наблюдения смертельный исход наблюдался у 99 (34,9%) пациентов (таблица 2). В структуре смертельных исходов преобладали ЗНО (14,1%), случаи новой коронавирусной инфекции (COVID-19 — COroNaVirus Disease 2019) — 19 (17,2%) и рецидивы ТЭЛА — 16,2%. При анализе количества и структуры смертельных исходов по годам определено, что в первые 12 мес. умерло 50 пациентов (16,6% от изучаемой выборки и 50,5% от всех умерших пациентов). В таблице 3 показано, что на первом году наблюдения наиболее часто смерть наступала вследствие ЗНО и рецидивов ТЭЛА, в то время как на этапе наблюдения 12-60 мес.

Таблица 3

Частота и структура смертельных исходов в точках наблюдения в регистре СИРЕНА
(3, 6, 12 и 60 мес.), n=99

Показатель, n (%)	Период наблюдения			
	3 мес.	3–6 мес.	6–12 мес.	12–60 мес.
Смерть от всех причин	22 (22,2)	20 (20,2)	8 (8,1)	49 (49,5)
ЗНО	7 (31,8)	3 (15)	0	4 (8,2)
Рецидив ТЭЛА	5 (22,7)	6 (30)	2 (25)	3 (6,1)
Инфаркт миокарда	2 (9,1)	1 (5)	1 (12,5)	2 (4,1)
ХСН	0	3 (15)	0	4 (8,2)
ОНМК	1 (4,5)	0	1 (12,5)	2 (4,1)
Другие ССЗ	3 (13,6)	2 (10)	0	10 (20,4)
Случаи COVID-19	0	0	0	17 (34,7)
Другие причины смерти	4 (18,2)	5 (25)	4 (50%)	7 (14,2)

Примечание: ЗНО — злокачественные новообразования, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СИРЕНА — Российский регистр острой тромбоэмболии легочной артерии, COVID-19 — COroNaVIrus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция 2019г).

чаще наблюдались случаи смерти от COVID-19 и прочих сердечно-сосудистых заболеваний.

Эпизоды кровотечения наблюдались в течение пяти лет у 21(7,4%) пациента. Наиболее часто у пациентов развивался один эпизод кровотечения 1 типа по классификации BARC, при этом у трех пациентов наблюдалось ≥ 10 эпизодов кровотечения, которые расценивались как незначительные. Госпитализация по поводу кровотечения потребовалась только в 7 (2,5%) случаях. Зарегистрированы следующие локализации кровотечения: верхние отделы желудочно-кишечного тракта — 1 (0,3%), нижние отделы желудочно-кишечного тракта — 5 (1,8%), мочеполовая система — 7 (2,5%), другое — 8 (2,8%). Интересно, что пациенты, получавшие ОАК в продленном режиме, не имели значимых различий в частоте эпизодов кровотечений по сравнению с пациентами, прекратившими прием ОАК, соответственно 6 (7,5%) vs 12 (13,9%) пациентов ($p=0,277$).

Обсуждение

Результаты 5-летнего наблюдения пациентов, включенных в регистр СИРЕНА, продемонстрировали, что частота смертельных исходов за 60 мес. наблюдения оказалась достаточно высокой (34,5%), при этом половина смертей произошли в первые 12 мес. после индексного эпизода ТЭЛА. Наиболее частыми причинами смерти оказались рецидивы ВТЭ и ЗНО. Подобные данные получены в глобальном регистре GARFIELD-VTE¹ [3], где наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 36 мес. Полученные нами данные на выборке россий-

ских пациентов согласуются с результатами, полученными в регистре PREFER in VTE (Prevention of Thromboembolic Events — European Registry in Venous Thromboembolism) в отношении частоты смерти от всех причин, рецидивов ВТЭ и сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда и инсульт) [7].

Согласно данным регистра СИРЕНА, наибольшее число фатальных рецидивов ТЭЛА наблюдалось в первые месяцы после выписки из стационара. В регистре RIETE (Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbolica), где пациенты наблюдались 90 дней после первичной ТЭЛА, выявлена такая же тенденция в отношении рецидива ВТЭ². Полученные нами данные по частоте смертельных исходов в регистре СИРЕНА показывают, что наибольшая частота событий происходит в первые 12 мес., что подчеркивает важность приема АКТ в этот период [8].

Важно отметить, что в российском регистре СИРЕНА доля пациентов, получавших терапию ОАК, со временем прогрессивно уменьшалась и к 12 мес. прием препаратов продолжали 64,1% пациентов, а на этапе 60 мес. — лишь 29,7% больных, включенных в регистр. В регистре GARFIELD-VTE также доля пациентов, получавших терапию ОАК, со временем уменьшалась: с 87,5% через 3 мес., 73,1% через 6 мес., 54,3% через 12 мес. и 41,9% на этапе 36 мес. [3]. Через 12 мес. более половины всех пациентов, оставшихся на терапии, получали прямой пероральный антикоагулянт, при этом ~30% пациентов получали антагонисты витамина К. В то время как в регистре СИРЕНА лишь 4,2% пациентов принимали антагонисты витамина К, остальные пациенты

¹ Ageno W, Haas S, Weitz JI, et al. Characteristics and Management of Patients with Venous Thromboembolism: The GARFIELD-VTE Registry (August 28, 2018). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3244938> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3244938>.

² Registry RIETE. Major bleeding and VTE recurrences Available from: <https://rieteregistry.com/graphics-interactives/major-bleeding-vte-recurrences>.

получали прямые ОАК, среди которых преобладал ривароксабан. Приверженность врачей к назначению именно ривароксабана для лечения ТЭЛА показана и в других российских исследованиях. Так, данный ОАК был выбран для терапии в 71,9% случаев в исследовании Никулиной Н. Н. и др. (2022) [9]. В регистре GARFIELD-VTE у пациентов, не получавших ОАК, наблюдался самый высокий уровень рецидивов ВТЭ [3]. Эти результаты согласуются с данными, полученными в долгосрочных исследованиях безопасности длительной АКТ [10].

В российском регистре пациентов с ТЭЛА за 5 лет наблюдения отмечено 7,4% случаев кровотечений, что превышает количество кровотечений на продленной АКТ в течение 5 лет наблюдения, представленной в исследовании VTE-PREDICT (Recurrent venous thromboembolism and bleeding with extended anticoagulation: the VTE-PREDICT risk score), проведенном с участием 74398 пациентов с ВТЭ [11]. На основе полученных результатов была разработана прогностическая шкала расчета риска рецидива ТЭЛА и кровотечения VTE-PREDICT risk score, согласно которой риск развития кровотечений на фоне продленного режима приема ОАК составляет 5,2% в течение пяти лет наблюдения.

В регистре GARFIELD-VTE наиболее частыми локализациями массивных кровотечений были верхние и нижние отделы желудочно-кишечного тракта [3], в регистре СИРЕНА также наиболее часто кровотечения имели гастроинтестинальную локализацию. Эти данные согласуются с тем, что наблюдалось в исследованиях, проведенных ранее с участием пациентов, принимающих ОАК в течение 12 мес. наблюдения, и подтверждают концепцию о том, что желудочно-кишечный тракт является наиболее частым местом кровотечения у пациентов, получающих АКТ [12].

Современные клинические рекомендации регламентируют АКТ в течение 3 мес. после спровоцированной ТЭЛА, вызванной преходящими факторами риска, и дольше, если она вызвана стойкими факторами риска. В представленном нами регистре в связи с отсутствием данных по длительности приема ОАК у умерших пациентов не удастся провести анализ среди пациентов с спровоцированной и неспровоцированной ТЭЛА. Однако, согласно регистру GARFIELD-VTE, частота рецидивов ВТЭ и крупных кровотечений оказалась сопоставима у этих групп пациентов [13].

Ограничения исследования. Наблюдательный регистр пациентов с ТЭЛА СИРЕНА имеет ограничения, такие как неполный сбор данных на 5-летнем этапе исследования в связи с отказом от дальнейшего участия ряда исследовательских центров. Имеются недостающие данные, в частности, по длительности лечения антикоагулянтами и причинах их отмены у пациентов исходной выборки, с которыми было невозможно связаться.

Заключение

Таким образом, исследование 5-летнего этапа пациентов с ТЭЛА СИРЕНА дает реальную оценку результатов лечения пациентов через 60 мес. после постановки диагноза ТЭЛА и обеспечивает основу для будущих исследований ВТЭ в России. Высокие показатели смертельных исходов рецидивов ВТЭ и кровотечений в течение 5 лет наблюдения после постановки диагноза ВТЭ, подчеркивают важность эффективного лечения, а также точность стратификации риска неблагоприятных исходов.

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

Литература/References

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2019;41:543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
2. Keller K, Hohmann L, Ebner M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. Eur Heart J. 2020;41:522-9. doi:10.1093/eurheartj/ehz236.
3. Turpie AGG, Farjat AE, Haas S, et al. 36-month clinical outcomes of patients with venous thromboembolism: GARFIELD-VTE Thrombosis Research. 2023;222:31-9. doi:10.1016/j.thromres.2022.11.016.
4. Erlikh AD, Atakanova AN, Neeshpapa AG, et al. Russian register of acute pulmonary embolism SIRENA: characteristics of patients and in-hospital treatment. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(10):3849. (In Russ.) Эрлих А.Д., Атаканова А.Н., Неешпапа А.Г. и др. Российский регистр острой тромбоэмболии лёгочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение в стационаре. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(10):3849. doi:10.15829/1560-4071-2020-3849. EDN: ECZZNO.
5. Erlikh AD, Barbarash OL, Berns SA, et al. SIRENA score for in-hospital mortality risk assessment in patients with acute pulmonary embolism. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(4S):4231. (In Russ.) Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Бернс С.А. и др. Шкала SIRENA для оценки риска госпитальной смерти у пациентов с острой лёгочной эмболией. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4S):4231. doi:10.15829/1560-4071-2020-4231. EDN: BWZBHT.
6. Kikkert WJ, van Geloven N, van der Laan MH, et al. The Prognostic Value of Bleeding Academic Research Consortium (BARC)-defined bleeding complications in clopidogrel plus heparin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J. 2014; 35:2285-94.
7. Cohen AT, Gitt AK, Bauersachs R, et al. The management of acute venous thromboembolism in clinical practice. Results from the European PREFER in VTE Registry Thromb. Haemost. 2017;11:1326-37. doi:10.1160/TH16-10-0793.

8. Schmidt EA, Penskaya TYu, Gruzdeva OV, et al. Long-term anticoagulant therapy in the aspect of secondary prevention of recurrent pulmonary embolism. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(5):3869. (In Russ.) Шмидт Е. А., Пенская Т. Ю., Груздева О. В. и др. Длительная антикоагулянтная терапия в аспекте вторичной профилактики рецидива тромбозов легочной артерии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(5):3869. doi:10.15829/1728-8800-2024-3869. EDN: NONVEU.
9. Nikulina NN, Terekhovskaya YuV, Yakushin SS. Antithrombotic Therapy and the Nearest Forecast of Pulmonary Embolism in Rutine Clinical Practice (Data of the Regional Vascular Center of the Ryazan Region). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(2):135-42. (In Russ.) Никулина Н. Н., Тереховская Ю. В., Якушин С. С. Антитромботическая терапия и ближайший прогноз тромбозов легочной артерии в рутинной клинической практике (данные регионального сосудистого центра Рязанской области). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(2):135-42. doi:10.20996/1819-6446-2022-04-13. EDN: CDSZMB.
10. Sardar P, Chatterjee S, Mukherjee D. Efficacy and safety of new oral anticoagulants for extended treatment of venous thromboembolism: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Drugs*. 2013;73(11):1171-82. doi:10.1007/s40265-013-0082-7.
11. de Winter MA, Büller HR, Carrier M, et al. VTE-PREDICT study group. Recurrent venous thromboembolism and bleeding with extended anticoagulation: the VTE-PREDICT risk score. *Eur Heart J*. 2023;44(14):1231-44. doi:10.1093/eurheartj/ehac776.
12. Ahmed M. Blood thinners and gastrointestinal endoscopy. *World J Gastrointest Endosc*. 2016;8(17):584-90. doi:10.4253/wjge.v8.i17.584.
13. Ageno W, Farjat A, Haas S, et al. Provoked versus unprovoked venous thromboembolism: Findings from GARFIELD-VTE. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(2):326-41. doi:10.1002/rth2.12482.