



Статкевич Т.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Лабораторные маркеры неблагоприятного прогноза и дисфункции правого желудочка у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии при наличии синдрома хронической сердечной недостаточности с умеренно сниженной или сниженной фракцией выброса левого желудочка

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 25.08.2024

Принята: 06.12.2024

Контакты: forget-me@tut.by

Резюме

Введение. В эпидемиологии в последние годы наблюдается рост распространенности тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) среди пациентов терапевтического профиля. Параллельно растет количество пациентов, имеющих коморбидный синдром хронической сердечной недостаточности (ХСН), который, в свою очередь, оказывает влияние не только на вероятность возникновения ТЭЛА, но и на процессы диагностики, стратификации риска, лечения, во многом связанные с использованием лабораторных маркеров дисфункции правого желудочка.

Цель. Провести сравнительную оценку лабораторных маркеров, определяющих развитие дисфункции правого желудочка, вероятность неблагоприятных исходов и прогноз, при ТЭЛА у пациентов с синдромом ХСН со сниженной или умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Материалы и методы. В исследование были включены 157 пациентов с диагнозом ТЭЛА, подтвержденным методом компьютерной томографической ангиографии легочной артерии. Предшествовавшие госпитализации значения фракции выброса левого желудочка позволили разделить обозначенную популяцию пациентов на группы: основная группа – пациенты с синдромом ХСН с умеренно сниженной и сниженной фракцией выброса левого желудочка ($n=97$), и группа сравнения ($n=60$).

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют, что ТЭЛА у пациентов с синдромом ХСН протекает на фоне более выраженной дисфункции правого желудочка. Это подтверждается лабораторными маркерами, охватывающими различные компоненты патогенеза формирования правожелудочковой недостаточности, включая более высокие значения показателей некроза миокарда (высокочувствительный тропонин, миокардиальный белок, связывающий жирные кислоты), перенапряжения и дисфункции (мозговой натрийуретический пептид), эндогенного стресса (копептин), воспаления (интерлейкин-6) и почечной недостаточности.



Заключение. ХСН у пациентов с ТЭЛА является значимым фактором, не только определяющим вероятность развития заболевания, но и способствующим возникновению правожелудочковой дисфункции, которая влияет на прогноз и выживание.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, венозные тромбоэмболические осложнения, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистая система, правый желудочек, лабораторные маркеры

Statkevich T.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Laboratory Markers of Poor Prognosis and Right Ventricular Dysfunction in Patients with Pulmonary Embolism in the Presence of Chronic Heart Failure Syndrome with Moderately Reduced or Reduced Left Ventricular Ejection Fraction

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 25.08.2024

Accepted: 06.12.2024

Contacts: forget-me@tut.by

Abstract

Introduction. In recent years, there has been an increase in the incidence of pulmonary embolism (PE) among general medical patients. The number of patients with comorbid chronic heart failure (CHF) syndrome increases in parallel, which, in turn, affects not only the likelihood of PE, but also the processes of diagnosis, risk stratification and treatment, largely associated with the use of laboratory markers of right ventricular dysfunction.

Purpose. To conduct a comparative assessment of laboratory markers determining right ventricular dysfunction and adverse outcomes probability and prognosis for PE in patients with CHF syndrome with reduced or moderately reduced left ventricular ejection fraction.

Materials and methods. The study included 157 patients with PE diagnosis confirmed by computed tomographic pulmonary angiography. Pre-hospitalization values of left ventricular ejection fraction allowed dividing the specified patient population into the following groups: the main group consisting of patients with CHF syndrome with moderately reduced and reduced left ventricular ejection fraction ($n=97$), and the comparison group ($n=60$).

Results. The obtained results indicate that PE in patients with CHF syndrome occurs against the background of more pronounced dysfunction of the right ventricle. This is confirmed by laboratory markers covering various components of the pathogenesis of right ventricular failure, including higher values of myocardial necrosis (high-sensitivity troponin, myocardial fatty acid-binding protein), strain and dysfunction (brain natriuretic peptide), endogenous stress (copeptin), inflammation (interleukin-6) and renal failure.

Conclusion. CHF in patients with pulmonary embolism is a significant factor determining not only the probability of the disease progression, but also contributing to right ventricular dysfunction determining both prognosis and survival.

Keywords: pulmonary embolism, venous thromboembolic complications, chronic heart failure, cardiovascular system, right ventricle, laboratory markers

■ ВВЕДЕНИЕ

Острая правожелудочковая недостаточность – неотъемлемый компонент патогенеза тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), который характеризуется прогрессирующим усугублением системного застоя вследствие нарушения наполнения правого желудочка в сочетании со снижением ударного объема. Современные модели прогнозирования и стратификации риска рассматривают развитие и тяжесть правожелудочковой дисфункции как основной фактор, определяющий тяжесть течения ТЭЛА и прогноз заболевания, а соответствующие симптомы и признаки, в крайнем своем проявлении имеющие форму гемодинамической нестабильности, определяют диагностические и лечебные подходы, являясь мощными предикторами внутрибольничной или 30-дневной смертности [1–3].

Около половины пациентов при развитии ТЭЛА имеют признаки нарушения функции правого желудочка, что ассоциировано с увеличением показателя смертности до 25% при сохранении системного артериального давления и до 65% в случае возникновения гемодинамических расстройств [4, 5].

Традиционная концепция функции правого желудочка заключается в том, что она (функция) имеет минимальные последствия для общего сердечно-сосудистого гомеостаза. В состоянии покоя при отсутствии заболевания легких и нормальных показателей легочного сосудистого сопротивления вклад правого желудочка в формирование сердечного выброса считается минимальным, а скорость венозного возврата рассматривается как функция градиента давления [5]. Анатомическая организация правых и левых отделов сердца четко ассоциирована с возложенными на них задачами. Правый желудочек как часть системы низкого давления является тонкостенной податливой структурой в форме полумесяца, способной вместить большое количество крови, но не имеющей адаптационных возможностей противостоять резкому увеличению давления [1, 6, 7].

Возникающая при ТЭЛА резкая обструкция системы легочной артерии складывается из двух компонентов: анатомического, обусловленного непосредственно эмболией, и рефлекторного, обусловленного гипоксической вазоконстрикцией. У пациентов без ранее существовавших сердечно-легочных заболеваний 25–30% легочного артериального русла должно быть перекрыто для формирования повышения давления в системе легочной артерии и развития соответствующего повышения постнагрузки на правый желудочек. В целом нескомпрометированный правый желудочек способен компенсировать обструкцию в 50–75% и повышение давление в системе легочной артерии до 40 мм рт. ст. [1, 5].

Постнагрузка на правый желудочек еще больше возрастает, когда гипоксия при ТЭЛА вызывает локализованную вазоконстрикцию, ассоциированную с высвобождением вазоактивных медиаторов, таких как серотонин, тромбоксан A₂ и гистамин.

При достижении критического уровня правый желудочек дилатируется, снижая наполнение кровью левых отделов сердца и коронарный кровоток. Снижение коронарного кровотока, аномальное напряжение стенки правого желудочка на фоне повышенной потребности в кислороде последнего приводят к дополнительному ишемическому повреждению, снижению сократимости и прогрессированию дилатации правого желудочка, что, в свою очередь, снижает преднагрузку левых отделов, сердечный выброс и вызывает возникновение порочной нисходящей гемодинамической спирали, в финале которой – развитие кардиогенного шока и смертельный исход [1, 5].

Обозначенные патогенетические механизмы определяют возникающую при ТЭЛА острую правожелудочковую недостаточность как краеугольный камень, обуславливающий тяжесть течения заболевания и его исход. Клинические проявления прогрессирующей правожелудочковой недостаточности указывают на высокий риск ранней (внутрибольничной или 30-дневной) смертности и в рамках современной системы стратификации риска при ТЭЛА требуют экстренной диагностики и агрессивной терапевтической стратегии, подразумевающей в первую очередь проведение реперфузионной терапии в максимально сжатые сроки (табл. 1).

Традиционно к пациентам невысокого риска при ТЭЛА, не имеющим гемодинамических расстройств, с целью стратификации риска ранней смертности применяется интегративный подход, основанный на оценке клинических признаков тяжести ТЭЛА и/или сопутствующей патологии, признаков дисфункции правого желудочка, выявленных при проведении визуализирующих инструментальных исследований, и лабораторных биомаркеров повреждения и дисфункции правого желудочка. Эхокардиография, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография сердца, инвазивные гемодинамические измерения точны и часто используются для диагностики дисфункции правого желудочка, но в острых ситуациях в условиях отделения интенсивной терапии могут оказаться трудоемкими, дорогостоящими и требующими специальных навыков проведения и интерпретации [1, 4].

Лабораторные биомаркеры, такие как тропонин и мозговой натрийуретический пептид, являются чувствительными, но неспецифичными показателями. Это определяет необходимость поиска новых, точных и доступных неинвазивных лабораторных предикторов, способных повысить качество диагностики и стратификации риска у пациентов с ТЭЛА [1, 4, 6, 8].

Таблица 1
Определение гемодинамической нестабильности, обуславливающей отнесение пациента к категории высокого риска при ТЭЛА [1]
Table 1
Definition of hemodynamic instability delineating acute high-risk pulmonary embolism [1]

Остановка сердца	Шок	Гипотензия
Потребность в сердечно-легочной реанимации	Систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст. или потребность в вазопрессорной поддержке для достижения систолического артериального давления ≥90 мм рт. ст., несмотря на адекватный статус наполнения И признаки гипоперфузии (нарушения психики, холодный, липкий пот, олиго-/анурия, повышение уровня лактата сыворотки крови)	Систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст. или падение его до ≥40 мм рт. ст. длительносьтю более 15 минут, не связанное с развитием аритмии, гиповолемии или сепсиса

Дополнительные сложности в процессе диагностики, стратификации риска, лечения ТЭЛА связаны с наличием сопутствующих заболеваний. Вероятность возникновения венозных тромбозов осложнена ассоциирована с возрастом, и большинство пациентов с ТЭЛА в отделениях терапевтического профиля имеют в качестве сопутствующей патологии синдром хронической сердечной недостаточности (ХСН), который является доказанным фактором риска возникновения ТЭЛА, маскирует клиническую картину, затрудняет диагностику, влияет на прогноз и требует индивидуализации терапевтической тактики [1, 4, 9, 10].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительную оценку лабораторных маркеров, определяющих развитие дисфункции правого желудочка, вероятность неблагоприятных исходов и прогноз, при ТЭЛА у пациентов с синдромом ХСН со сниженной или умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 157 пациентов с диагнозом ТЭЛА, подтвержденным методом компьютерной томографической ангиографии (КТ-ангиографии) легочной артерии. Анализ архивной медицинской документации до индексного поступления в стационар в связи с развитием венозного тромбоза позволил разделить обозначенную популяцию пациентов на группы: основная группа – пациенты с синдромом ХСН с умеренно сниженной и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (n=97), и группа сравнения, которую составили пациенты, не имевшие нарушений систолической функции ЛЖ в анамнезе (n=60).

Диагностика синдрома ХСН осуществлялась в соответствии с актуальными рекомендациями Европейского общества кардиологов и подразумевала наличие у пациентов симптомов и признаков ХСН со снижением ФВ ЛЖ в диапазоне 41–49% при умеренном снижении и ≤40% при снижении ФВ ЛЖ [11].

Средний возраст пациентов основной группы был несколько выше и составил 70 (64–79) лет против 59,5 (50–67,5) года (p<0,05). Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 2.

Таблица 2
Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 2
Clinical characteristics of patients included in the study

Показатель	ТЭЛА+ ХСН+, n=97	ТЭЛА+ ХСН–, n=60	Статистическая значимость
Возраст, лет, Ме (25–75%)	70 (64–79)	59,5 (50–67,5)	U=1516; p<0,001
Мужской пол, % (n)	54,6 (53)	58,3 (35)	–
ИМТ, кг/м², Ме (25–75%)	29,0 (25,9–35,1)	28,9 (25,2–31,3)	–
АГ, % (n)	91,8 (89)	73,3 (44)	–
СД, % (n)	19,6 (19)	13,3 (8)	–
Онкологическое заболевание, % (n)	10,3 (10)	18,3 (11)	–
Количество дней стационарного лечения, Ме (25–75%)	16 (14–22)	16 (12–21)	–

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет.



Были использованы клинические методы исследования, включившие анализ данных анамнеза, жалоб пациента, предъявляемых при поступлении в стационар, результатов первичного объективного осмотра. Всем пациентам проведена запись электрокардиограммы и рентгенография органов грудной клетки на этапе приемного покоя, ультразвуковое исследование сердца в первые сутки заболевания, КТ-ангиография с контрастированием легочной артерии, ультразвуковое исследование вен нижних конечностей.

Структурно-функциональное состояние правых отделов сердца оценивалось путем анализа линейных размеров правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ), определения индекса объема ПП, систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца (TAPSE), площади ПП, наличия гипокинеза свободной стенки ПЖ, нарушений локальной сократимости ПЖ. Устанавливался диаметр нижней полой вены на вдохе и выдохе, рассчитывался процент спадания. Определялся диаметр легочной артерии (ЛА), среднее и систолическое давление в ЛА.

Выявление уровня миокардиального белка, связывающего жирные кислоты, осуществлялось с использованием набора Human Heart Fatty Acid Binding Protein ELISA Kit (Bioassay Technology Laboratory, China) методом иммуноферментного анализа в первые сутки с момента развития клинической симптоматики. Определяемый диапазон – 0,05–20 нг/мл, минимальная определяемая концентрация – 0,01 нг/мл. Для оценки результатов строился калибровочный график. Последующий анализ оптической плотности производился с использованием системы Multiscan (Labsystems, Финляндия).

Определение уровня копейтина осуществлялось с использованием набора Human Copeptin ELISA Kit (Bioassay Technology Laboratory, China) методом иммуноферментного анализа в первые сутки с момента развития клинической симптоматики. Определяемый диапазон – 0,05–20 нг/мл, минимальная определяемая концентрация – 0,024 нг/мл. Для оценки результатов строился калибровочный график. Последующий анализ оптической плотности производился с использованием системы Multiscan (Labsystems, Финляндия).

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистического пакета Statistica 10.0. Для описания количественных признаков были проанализированы параметры распределения (соответствие вида распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения), что регламентировало выбор способа для описания центральной тенденции и рассеяния значений признака, а также выбор методов дальнейшего анализа данных. Достоверность разности данных, у которых генеральные дисперсии были равны, оценивали критерием Стьюдента для средних величин. Если гипотезу о нормальности распределения признака в совокупности отвергали, для обработки данных использовали методы непараметрической статистики – Манна – Уитни (U).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Маркеры повреждения миокарда

Тропонины. Тропонины Т и I являются высокочувствительными и специфичными маркерами повреждения кардиомиоцитов и широко используются в качестве «золотого стандарта» лабораторной диагностики инфаркта миокарда. Повышение уровня тропонина наблюдается также у пациентов с ТЭЛА независимо от наличия или

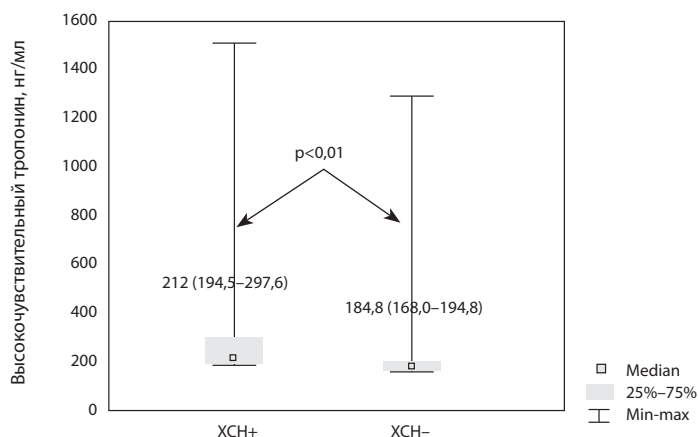


Рис. 1. Среднегрупповые значения высокочувствительного тропонина (нг/мл) в подгруппах ТЭЛА+ ХСН+ и ТЭЛА+ ХСН–
Fig.1. Mean group values of high-sensitivity troponin (ng/ml) in subgroups PE+ HF+ and PE+ HF–

отсутствия ИБС. При данном заболевании высвобождение тропонинов из миокарда является результатом острой перегрузки правого желудочка, нарушения коронарного кровотока и тяжелой гипоксемии. В настоящее время определение уровней тропонинов при ТЭЛА является неотъемлемой частью процедуры стратификации риска ранней смертности и развития осложнений при ТЭЛА и особенно актуально для пациентов, не имеющих признаков гемодинамической нестабильности, так как позволяет в комплексе с результатами визуализирующих технологий и клиническими данными выделить категорию промежуточно-высокого риска, нуждающуюся в тщательном динамическом наблюдении в условиях отделений интенсивной терапии в связи с высоким риском внезапного нарушения гемодинамики, требующего проведения реперфузионного лечения [1, 4, 12–14].

Результаты исследования уровней высокочувствительного тропонина (hs-Troponin) у пациентов с ТЭЛА подтверждают повышение данного показателя. Вместе с тем межгрупповое сравнение продемонстрировало более значительную динамику в подгруппе пациентов с ХСН: 212 (194,5–297,6) нг/мл против 184,8 (168,0–194,8) нг/мл ($U=279,50$; $p<0,01$), что может свидетельствовать как о снижении резервных возможностей правых отделов сердца, так и о значимости изменений коронарного кровотока у пациентов, имеющих ХСН (рис. 1).

Миокардиальный белок, связывающий жирные кислоты (H-FABP). Белки, связывающие жирные кислоты (FABP), являются членами семейства липидсвязывающих белков. Они представлены как мембранными, так и цитоплазматическими структурами, распространены повсеместно, хотя особенно их много в тканях с активным метаболизмом. Среди девяти тканеспецифичных цитоплазматических белков, связывающих жирные кислоты, идентифицированных к настоящему времени, H-FABP преимущественно распределяется в кардиомиоцитах и поэтому получил название миокардиального белка, связывающего жирные кислоты. Тканеспецифичность H-FABP не является абсолютной: определенные его количества

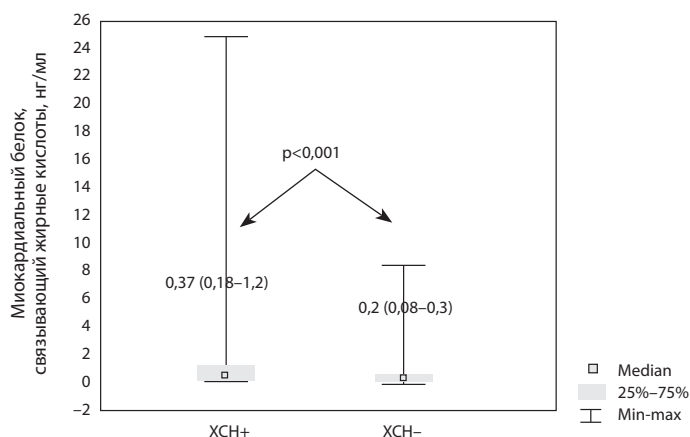


Рис. 2. Среднегрупповые значения миокардиального белка, связывающего жирные кислоты (нг/мл), в подгруппах ТЭЛА+ XCH+ и ТЭЛА+ XCH-
Fig. 2. Mean group values of fatty acid binding protein (ng/ml) in subgroups PE+ HF+ and PE+ HF-

присутствуют в скелетных мышцах, почках, молочных железах, семенниках, легких и желудке [1, 6, 8, 15].

H-FABP представляет собой небольшой растворимый неферментный белок, состоящий из 132 аминокислот, и является одним из самых распространенных белков в сердце. Он высвобождается в ответ на повреждение миокарда и является чувствительным и специфичным маркером. Кинетика H-FABP в плазме определяется небольшими размерами (15 кДа) и растворимой формой в цитоплазме, в отличие от тропонинов, которые в значительной степени связаны с сократительными элементами кардиомиоцитов. Следовательно, до того, как концентрация тропонинов начнет повышаться, должно произойти значительное повреждение миокарда или даже некроз. При возникновении повреждения кардиомиоцитов уровень H-FABP реагирует в течение одного часа, достигает пика через 4–6 часов, возвращаясь к исходному уровню примерно через 24 часа. Таким образом, молекулярные особенности H-FABP обеспечивают ему ряд теоретических преимуществ при диагностике миокардиального повреждения: ранний маркер, эффективный в диагностике повторных/рецидивирующих событий и чувствительный к возникновению минимального ишемического повреждения [1, 3, 9, 15].

Исследования и метаанализы показали, что H-FABP полезен для оценки неблагоприятного прогноза у пациентов с ТЭЛА.

Значения миокардиального белка, связывающего жирные кислоты, в подгруппе пациентов с ТЭЛА и синдромом XCH с умеренно сниженной или сниженной ФВ ЛЖ составили 0,37 (0,18–1,2) нг/мл против 0,2 (0,08–0,3) нг/мл среди пациентов с ТЭЛА, не имевших снижения ФВ ЛЖ в анамнезе ($U=530,00$; $p<0,001$) (рис. 2).

Маркеры дисфункции правого желудочка

Натрийуретические пептиды. Мозговой натрийуретический пептид (BNP) и его предшественник – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) – являются общепризнанными маркерами желудочковой дисфункции и

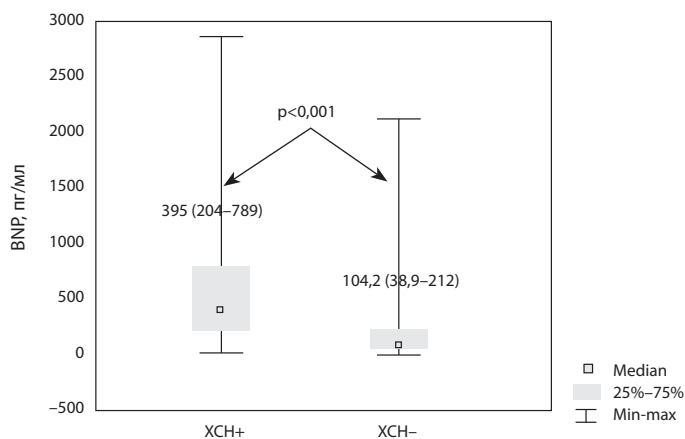


Рис. 3. Среднегрупповые значения BNP (пг/мл) в подгруппах ТЭЛА+ XCH+ и ТЭЛА+ XCH-
Fig. 3. Mean group values of BNP (pg/ml) in subgroups PE+ HF+ and PE+ HF-

сердечной недостаточности. BNP выделяется в ответ на растяжение кардиомиоцитов. Изначально синтезируется как неактивный прогормон (proBNP), который в последующем разделяется на активный гормон BNP и неактивный NT-proBNP. Несколько проспективных исследований и метаанализов продемонстрировали четкую связь между высокими концентрациями BNP или NT-proBNP и ухудшением клинического состояния у пациентов с ТЭЛА. В качестве пороговых концентраций, определяющих вероятность неблагоприятных исходов, активно обсуждаются значения NT-proBNP 500 нг/л для категории высокого риска и 50 или 90 нг/л для пациентов низкого риска ранней смертности от ТЭЛА [1, 4, 6, 16].

Прогностическая ценность BNP и NT-proBNP в значительной степени возрастает при оценке значений в комплексе с эхокардиографическими изменениями. Однако положительное прогностическое значение повышенной концентрации BNP и NT-proBNP может в значительной степени снижаться из-за ее повышения при целом ряде патологических состояний, включающих ранее существовавшую дисфункцию левого желудочка, пожилой возраст, почечную недостаточность и хроническую болезнь легких [1–3, 6].

Возникающая при ТЭЛА перегрузка давлением ПЖ способствует перенапряжению миокарда и стимулирует выработку BNP и NT-proBNP. С другой стороны, повышенные значения этих показателей являются лабораторным отражением наличия у пациента синдрома XCH. Видимо, указанные закономерности и обуславливают более выраженное повышение BNP у пациентов с ТЭЛА и XCH с умеренно сниженной и сниженной ФВ ЛЖ. Так, среднегрупповые значения BNP у пациентов с ТЭЛА и предшествующей систолической сердечной недостаточностью составили 395 (204–789) пг/мл против 104,2 (38,9–212,0) пг/мл в группе сравнения ($U=1162,00$; $p<0,001$) (рис. 3).

Маркеры эндогенного стресса

Коцептин. Общеизвестно, что вазопрессин высвобождается при эндогенном стрессе, гипотензии, снижении сердечного выброса и шоке, являясь показателем тяжести состояния и значимым патофизиологическим звеном. Однако определение

концентрации вазопрессина ввиду короткого периода полураспада и нестабильности в прогностическом и/или диагностическом смысле существенным образом ограничены. С другой стороны, копептин, который является С-концевой частью провазопрессина, представляет собой гликозилированный полипептид, состоящий из 39 аминокислот, и является равномолярным вазопрессину, поэтому его можно использовать в качестве косвенного маркера концентрации вазопрессина [1, 4, 7, 17].

Копептин вырабатывается при угрожающих жизни состояниях в ответ на различные стрессовые условия: острый коронарный синдром, острую сердечно-сосудистую недостаточность, тяжелую легочную гипертензию, сепсис, а также ТЭЛА. Базово копептин хранится в гипофизе и высвобождается при опасном для жизни стрессе, гипотензии, шоке. При ТЭЛА уровень копептина может отражать патофизиологическую ось тяжести ТЭЛА, указывая на системную реакцию в ответ на гемодинамическое расстройство при дисфункции ПЖ. В одноцентровом исследовании, включившем 268 гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА, уровень копептина ≥ 24 пмоль/л был ассоциирован с повышением риска неблагоприятного прогноза более чем в 5 раз [1, 4, 7, 17].

Другая группа исследователей продемонстрировала, что уровень копептина $>17,95$ пмоль/л являлся предиктором осложненного течения и неблагоприятного прогноза у пациентов с ТЭЛА со специфичностью 49,5% и чувствительностью 100%. С другой стороны, рассматриваемый лабораторный маркер привлекает внимание своей потенциальной диагностической ценностью. Так, было установлено, что значения копептина $>4,84$ пмоль/л обладают чувствительностью 68,1% и специфичностью 83,7% для диагностики ТЭЛА [1, 4, 7, 17].

В проведенном исследовании при сравнении значений копептина в популяции пациентов с ТЭЛА, протекающей на фоне ХСН со снижением ФВ ЛЖ, и без проявлений сердечной недостаточности установлены более высокие значения в первой подгруппе: 0,2 (0,05–0,92) нг/мл против 0,09 (0,04–0,15) нг/мл ($U=563,00$; $p<0,01$) (рис. 4).

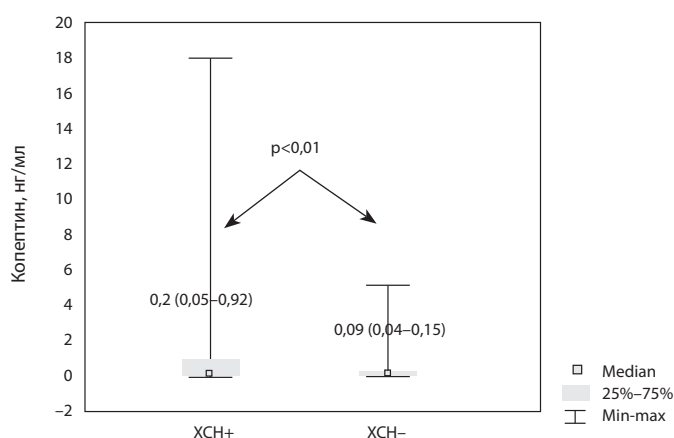


Рис. 4. Среднегрупповые значения копептина (нг/мл) в подгруппах ТЭЛА+ ХСН+ и ТЭЛА+ ХСН-
Fig. 4. Mean group values of copeptin (ng/ml) in subgroups PE+ HF+ and PE+ HF-

Таблица 3
Среднегрупповые значения иммунологических показателей воспаления в исследуемых подгруппах
Table 3
Mean group values of immunological indicators of inflammation in the studied subgroups

Показатель, Ме (25–75%)	ТЭЛА+ ХСН+ (n=55)	ТЭЛА+ ХСН– (n=31)	Статистическая значимость
Интерлейкин-6, пг/мл	8,4 (6,4–21,8)	6,3 (4,3–8,8)	U=574,00; p<0,05
Рецептор интерлейкина-17, нг/мл	0,18 (0,0–0,5)	0,11 (0,0–0,36)	–
Рецептор-4 интерлейкина-1, нг/мл	0,0 (0,0–5,1)	0,0 (0,0–0,00)	–

Другие лабораторные маркеры при ТЭЛА

Отсутствие лабораторного маркера с достаточной чувствительностью и специфичностью для пациентов с ТЭЛА обуславливает активный исследовательский интерес и продолжающийся поиск. Одни исследователи рассматривают лактат плазмы артериальной крови в качестве маркера дисбаланса между доставкой и потреблением кислорода в тканях и предиктора ассоциированных с ТЭЛА осложнений вне зависимости от наличия гемодинамических расстройств. Другие же в качестве предикторов неблагоприятного прогноза рассматривают показатели воспаления [1–3, 18–21].

Согласно полученным при проведении исследования данным, ТЭЛА у пациентов с синдромом ХСН протекает на фоне некоторой активации воспалительных показателей (табл. 3). Среднегрупповые значения интерлейкина-6 составили 8,4 (6,4–21,8) пг/мл против 6,3 (4,3–8,8) пг/мл (U=574,00; p<0,05). С другой стороны, при анализе уровней рецептора интерлейкина-17 и рецептора-4 интерлейкина-1 достоверных межгрупповых различий получено не было.

Важное прогностическое значение у пациентов с ТЭЛА отводится функции почек. Установлено, что высокий уровень креатинина сыворотки крови с соответствующим снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) четко взаимосвязаны с 30-дневной смертностью при ТЭЛА, а повышенные уровни липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов и цистатина С, свидетельствующие об остром повреждении почек, имеют самостоятельную и дополнительную прогностическую ценность [1, 2, 18, 19].

Полученные результаты продемонстрировали более значимое снижение функции почек (креатинин 109,6 (92,0–135,9) мкмоль/л против 92 (75,7–118,9) мкмоль/л, (U=1961,00; p<0,001); СКФ 50 (39–64) мл/мин/1,73 м² против 66,5 (52,5–88,5) мл/мин/1,73 м²) у пациентов с ТЭЛА при наличии синдрома ХСН с умеренным или значительным снижением систолической функции ЛЖ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют, что ТЭЛА у пациентов с синдромом ХСН протекает на фоне более выраженной дисфункции правого желудочка. Это подтверждается лабораторными маркерами, охватывающими различные компоненты патогенеза формирования правожелудочковой недостаточности, включая более высокие значения показателей некроза миокарда (высокочувствительный тропонин, миокардиальный белок, связывающий жирные кислоты), перенапряжения и дисфункции (мозговой натрийуретический пептид), эндогенного стресса (копептин), воспаления (интерлейкин-6) и почечной недостаточности. Таким образом, ХСН у

пациентов с ТЭЛА является значимым фактором, не только определяющим вероятность развития заболевания, но и способствующим возникновению правожелудочковой дисфункции, которая обуславливает прогноз и выживание.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Konstantinides S, Meyer G, Becattini C, et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020 January 21;41(4):543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
2. Konstantinides S, Meyer G. Management of acute pulmonary embolism 2019: what is new in the updated European guidelines? *Intern Emerg Med*. 2020 Sep;15(6):957–966. doi: 10.1007/s11739-020-02340-0
3. Khandait H, Harkut P, Khandait V, et al. Acute pulmonary embolism: Diagnosis and management. *Indian Heart J*. 2023 Sep–Oct;75(5):335–342. doi: 10.1016/j.ihj.2023.05.007
4. Grignola J, Domingo E. Acute Right Ventricular Dysfunction in Intensive Care Unit. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8217105. doi: 10.1155/2017/8217105
5. Bryce Y, Perez-Johnston R, Bryce E, et al. Pathophysiology of right ventricular failure in acute pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pictorial essay for the interventional radiologist. *Insights Imaging*. 2019 Feb 13;10(1):18. doi: 10.1186/s13244-019-0695-9
6. Pinsky M. The right ventricle: interaction with the pulmonary circulation. *Crit Care*. 2016 Sep 10;20(1):266. doi: 10.1186/s13054-016-1440-0
7. Harjola V, Mebazaa A, Čelutkienė J, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):226–241. <https://doi.org/10.1002/ehf.478>
8. Janisset L, Castan M, Poenou G, et al. Cardiac Biomarkers in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Apr 14;58(4):541. doi: 10.3390/medicina58040541
9. Giannitsis E, Katus H. Biomarkers for Clinical Decision-Making in the Management of Pulmonary Embolism. *Clin Chem*. 2017 Jan;63(1):91–100. doi: 10.1373/clinchem.2016.255240
10. Pradhan N, Mullin C, Poor H. Biomarkers and Right Ventricular Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020 Jan;36(1):141–153. doi: 10.1016/j.ccc.2019.08.011
11. McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group, 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2023 Oct;44(37):3627–3639. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
12. Chauin A. The Main Causes and Mechanisms of Increase in Cardiac Troponin Concentrations Other Than Acute Myocardial Infarction (Part 1): Physical Exertion, Inflammatory Heart Disease, Pulmonary Embolism, Renal Failure, Sepsis. *Vasc Health Risk Manag*. 2021 Sep 21;17:601–617. doi: 10.2147/VHRM.S327661
13. Bikdeli B, Muriel A, Rodriguez C, et al. High-Sensitivity vs Conventional Troponin Cutoffs for Risk Stratification in Patients With Acute Pulmonary Embolism. *JAMA Cardiol*. 2024 Jan 1;9(1):64–70. doi: 10.1001/jamacardio.2023.4356
14. Sonne-Holm E, Winther-Jensen M, Bang L, et al. Troponin dependent 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2023 Oct;56(3):485–494. doi: 10.1007/s11239-023-02864-0
15. Goel H, Melot J, Krinock M, et al. Heart-type fatty acid-binding protein: an overlooked cardiac biomarker. *Ann Med*. 2020 Dec;52(8):444–461. doi: 10.1080/07853890.2020.1800075
16. Mueller C, McDonald K, de Boer R, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019 Jun;21(6):715–731. doi: 10.1002/ehf.1494. PMID: 31222929
17. Deveci F, Öner Ö, Telo S, et al. Prognostic value of copeptin in patients with acute pulmonary thromboembolism. *Clin Respir J*. 2019 Oct;13(10):630–636. doi: 10.1111/crj.13071
18. Naum A, Jari I, Moisii L, et al. Imaging and Biomarkers: The Assessment of Pulmonary Embolism Risk and Early Mortality. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Sep 12;60(9):1489. doi: 10.3390/medicina60091489
19. Ouatu A, Floria M, Radu S, et al. Glomerular Filtration Rate as a Prognostic Marker in Acute Pulmonary Embolism. *Med Princ Pract*. 2019;28(5):497. doi: 10.1159/000500405
20. Statkevich T.V., Mitkovskaya N.P., Balysh A.M., et al. Pulmonary embolism in the presence of chronic heart failure syndrome: A structural-functional state of cardiovascular system. *The Siberian Medical Journal*. 2020;35(2):114–122. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-114-122>
21. Statkevich T.V., Patsiyuk I.V., Balysh E.M., et al. Pulmonary embolism: characteristic features of the course in the presence of heart failure. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2018;2(2):382–386.