

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені В.Н. КАРАЗІНА**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Курінна Марина Віталіївна

УДК 616.131-005.6/.7-002.1-036-085.222(043.5)

**ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ
НА ТРОМБОЕМБОЛІЮ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ ТА МОЖЛИВОСТІ
ТЕРАПЕВТИЧНОГО ВПЛИВУ**

Спеціальність 222 Медицина
(Галузь знань 22 Охорона здоров'я)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____Курінна М.В.

Науковий керівник: Целуйко Віра Йосипівна, доктор медичних наук, професор

АНОТАЦІЯ

Курінна М.В. Клінічне та прогностичне значення запалення у хворих на тромбоемболію легеневої артерії та можливості терапевтичного впливу. – Кваліфікаційна робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина – Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2026.

Представлена дисертаційна робота спрямована на вивчення впливу запальних біомаркерів (СРП, Іл-6, НЛС) на важкість клінічних проявів та прогноз гострої тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також оцінку доцільності введення ранолазину в схему лікування пацієнтів з ТЕЛА, з метою вдосконалення тактики ведення хворих на гостру ТЕЛА, шляхом оптимізації існуючих алгоритмів стратифікації ризику та впровадження нових терапевтичних стратегій, що здатні знизити частоту несприятливих клінічних подій та покращити перебіг цього загрозливого для життя захворювання.

На початку дослідження роль біомаркерів запалення оцінювалась на підставі аналізу 635 медичних карт стаціонарних хворих (МКСХ) з діагнозом гостра ТЕЛА, які проходили лікування в КНП «МКЛ №8» ХМР у період з 1 січня 2017 року по 31 грудня 2022 року. З огляду на те, що Іл-6 не являється рутинними лабораторним аналізом, він був відсутній в аналізуємих медичних картах, отже ретроспективного аналізу цього показника проведено не було.

За критеріями включення в дослідження до подальшого ретроспективного аналізу СРП було обрано 103 пацієнта, до подальшого ретроспективного аналізу НЛС – 291 пацієнт. Середній вік хворих, що увійшли в ретроспективне дослідження СРП склав $61,41 \pm 12,98$, серед яких було 59 (57,3%) чоловіків та 44 (42,7%) жінок. Середній вік хворих ретроспективного аналізу НЛС становив $61,57 \pm 14,44$ років, жінки склали 39,5% (n=115), чоловіки – 60,5% (n=176).

Для оцінки впливу рівня біомаркера на клінічний перебіг та прогноз, отримані загальні групи були поділені за медіаною аналізуемого показника. Група ретроспективного аналізу СРП була поділена на групу $\text{СРП} < 26 \text{ мг/л}$ – 52 хворих та групу $\text{СРП} \geq 26 \text{ мг}$ – 51 хворий. Група ретроспективного аналізу НЛС: на групу $\text{НЛС} < 3,4$ – 145 пацієнтів та групу $\text{НЛС} \geq 3,4$ – 146 пацієнтів.

Аналіз груп показав взаємозв'язок між рівнем біомаркеру та ступенем ризику ранньої смерті від ТЕЛА. В групі НЛС з рівнем вище медіани отримано переважання гемодинамічно нестабільних пацієнтів (41 (28,1%) проти 15 (10,3%), $p=0,0001$), хворих V класу за PESI (20 (13,7%) проти 6 (4,1%), $p=0,001$) та з достовірно вищим балом за PESI ($98,34 \pm 30,01$ проти $80,48 \pm 24,17$, $p=0,00001$), а в групі СРП з рівнем нижче медіани переважали пацієнти низького ризику (53,8% проти 31,4%, $p=0,044$) та з більш низьким балом за PESI ($88,38 \pm 24,62$ проти $94,24 \pm 24,92$, $p=0,011$).

За даними об'єктивного обстеження, проведеного при поступленні хворого на лікування, в групах з вищим за медіану рівнем СРП та НЛС в порівнянні з групою з нищим за медіану показником, зафіксовано значуще зниження сатурації (SpO_2) ($86,77\% \pm 7,31$ проти $91,84\% \pm 6,41$, $p=0,004$ та $87,19 \pm 7,36$ проти $91,7 \pm 6,76$, $p=0,000033$ відповідно), тенденцію щодо прискорення ЧСС ($101,33$ за $\text{хв} \pm 26,84$ проти $93,18$ за $\text{хв} \pm 19,73$, $p=0,08$ та $96,07 \pm 20,30$ проти $91,63 \pm 23,12$; $p=0,08$ відповідно), а також суттєве зниження рівня САТ в групі НЛС ($118,28 \pm 27,16$ проти $127,79 \pm 24,28$, $p=0,0018$), що також спостерігається і в групі СРП, однак без досягнення статистичної значущості ($129,22 \pm 25,36$ проти $120,69 \pm 27,45$; $p=0,11$).

Згідно з результатами лабораторних досліджень, встановлено, що хворі групи з вищим СРП та НЛС мали достовірно вищі рівні інших показників запалення. В групі СРП: лейкоцитів ($10,21 \pm 3,5$ проти $7,66 \pm 3,32$, $p=0,0003$), ШОЕ ($25,81 \pm 18,36$ проти $17,9 \pm 11,96$, $p=0,012$) та нейтрофілів ($73,26 \pm 9,44$ проти $63,57 \pm 11,23$, $p=0,00001$), в групі НЛС: лейкоцитів ($10,23 \pm 3,54$ проти $8,24 \pm 6,04$, $p=0,00046$). Крім того, підвищення рівня КФК МВ в групі СРП ($28,72 \pm 21,47$

проти $18,29 \pm 11,53$, $p=0,028$) та тенденцію до підвищення рівня тропоніну I в групі НЛС ($0,45$ проти $0,12$, $p=0,053$).

При аналізі даних ЕХОКГ в групі з підвищеним рівнем СРП встановлено достовірно більший кінцево-діастолічний та кінцево-систоличний розміри ЛШ ($47,83 \pm 7,1$ проти $44,78 \pm 7,61$, $p=0,045$ та $34,26 \pm 8,22$ проти $30,6 \pm 9,30$, $p=0,043$ відповідно), нижчу ФВ ЛШ ($54,47 \pm 10,92$ проти $60,2 \pm 6,24$, $p=0,002$), разом із цим простежувалась тенденція до збільшення розміру ПШ ($p=0,09$). В групі з підвищеним рівнем НЛС отримана тенденція до збільшення середнього тиску в ЛА (РсерЛА) ($p=0,08$) та зниження ФВ ($p=0,06$).

Визначені вище результати знайшли відображення і в даних кореляційного аналізу, а саме: в групі СРП виявлені достовірний прямий зв'язок з рівнем КФК МВ ($p=0,0004$), розміром ПП ($p=0,03$), тенденцію до позитивного зв'язку з розміру ПШ ($p=0,09$) та значенням ПШ/ЛШ ($p=0,07$) та зворотній зв'язок з SpO_2 ($p=0,0001$). В групі НЛС виявлено прямий зв'язок зі зростанням ризику ранньої смертності від ТЕЛА ($p=0,00003$), ЧСС ($p=0,04$), розміром ПП ($p=0,03$), КСР ЛШ ($p=0,04$), значенням РсерЛА ($p=0,04$), рівнем тропоніну I ($p=0,0004$) та лейкоцитів ($p=0,00001$), а також зворотній зв'язок з рівнем САТ ($p=0,001$), SpO_2 ($p=0,00001$) та ФВ ЛШ ($p=0,01$).

В ретроспективному аналізі прогностична значущість СРП не оцінювалась в зв'язку із малою кількістю померлих ($n=3$), в яких був визначений цей показник. Для НЛС було встановлено достовірне підвищення рівня в померлих хворих ($p<0,05$), що підтвердилось в кореляційному аналізі ($p=0,047$). Проведений ROC аналіз визначив граничний рівень НЛС, пов'язаний з несприятливим прогнозом в хворих на ТЕЛА, який становив $>6,75$, з чутливістю моделі 40%, специфічністю – 87,7% ($AUC=0,652$; 95% ДІ: 0,594 – 0,706; $p=0,0448$).

В подальшому роль біомаркерів запалення оцінювалась на підставі даних проспективного дослідження, в який увійшло 167 хворих, госпіталізованих з діагнозом гостра ТЕЛА до КНП «МКЛ №8» ХМР у період з 1 січня 2023 по 31

грудня 2024 року. Середній вік хворих становив $63,77 \pm 12,61$ років, жінок увійшло 81 (48,5%), чоловіків – 86 (51,5%).

При наборі 56 хворих, був проведений початковий аналіз Іл-6. Порівнювалися групи з нормальним рівнем Іл-6 ($\leq 5,9$ пг/мл) – 12 пацієнтів, та з підвищеним рівнем Іл-6 ($> 5,9$ пг/мл) – 44 пацієнти. За результатами порівняння встановлено, що в групі з нормальним рівнем Іл-6 не було жодного гемодинамічно нестабільного хворого ($p=0,052$), але значно більший відсоток хворих помірного низького ризику ($p<0,05$). Крім того, майже всі пацієнти з нормальним рівнем Іл-6 належали до групи низьких градацій ризику (помірно низького та низького) (91,7%, $p=0,024$). Також було виявлено, що в групі з підвищеним рівнем Іл-6 пацієнти мають більш низький САТ ($119,38 \pm 29,59$ проти $139,55 \pm 21,96$, $p=0,04$) та вищу ЧСС ($99,4 \pm 16,01$ проти $80,17 \pm 16,72$, $p=0,0006$) при поступленні, вищі рівні лейкоцитів ($9,17 \pm 3,55$ проти $6,95 \pm 2,79$, $p=0,046$), СРП ($49,49 \pm 44,50$ проти $7,82 \pm 9,32$, $p=0,004$), Д-димеру ($6,55 \pm 2,96$ проти $3,62 \pm 2,46$, $p=0,007$), та достовірно нижчий рівень лімфоцитів ($21,76 \pm 8,03$ проти $30,25 \pm 12,50$, $p=0,008$), тенденцію до більш високого рівня КФК МВ ($22,52 \pm 14,07$ проти $14,93 \pm 6,04$, $p=0,089$) та нейтрофілів ($67,63 \pm 11,32$ проти $60,08 \pm 15,28$, $p=0,07$), в порівнянні з групою з нормальним рівнем Іл-6. Також встановлено значуще збільшення розміру ПШ ($33,93 \pm 6,06$ проти $28,67 \pm 7,14$, $p=0,02$) та значення ПШ/ЛШ ($1,62 \pm 0,52$ проти $0,84 \pm 0,09$, $p=0,0072$), та тенденцію до більш високих цифр СТЛА ($52,14 \pm 21,16$ проти $39,90 \pm 23,69$, $p=0,068$) та розміру ПП ($44,66 \pm 5,92$ проти $41,25 \pm 6,84$, $p=0,094$) в групі з підвищеним рівнем Іл-6. Кореляційний аналіз встановив прямий зв'язок із показником ЧСС ($p=0,0004$), рівнем лейкоцитів ($p=0,026$), нейтрофілів ($p=0,038$), Д-димеру ($p=0,026$), тропоніну I ($p=0,014$), значенням ПШ/ЛШ ($p=0,046$) та зворотний – з рівнем лімфоцитів ($p=0,0065$) та SpO₂ ($p=0,03$), також спостерігалась тенденція до прямого зв'язку рівня Іл-6 з рівнем КФК МВ ($p=0,086$), та розміром ПШ ($p=0,07$). За допомогою регресійного аналізу були виділені незалежні фактори, що впливають на рівень Іл-6, а саме КФК МВ ($p=0,00007$), ПП ($p=0,02$), КСР ЛШ

($p=0,02$), КДО ЛШ та КСО ЛШ ($p=0,008$ та $p=0,03$ відповідно), ФВ ЛШ ($p=0,055$) та TAPSE ($p=0,079$).

Деякі закономірності, встановлені в ретроспективному аналізі, підтвердились в проспективному дослідженні. Пацієнти, що були включені в проспективний аналіз, були поділені на групи, відповідно до аналізуемого показника: група СРП – 154 хворих, група Іл-6 – 89 хворих та група НЛС – 167 хворих, кожна з яких, для подальшого статистичного аналізу, була поділена за медіанним значенням відповідного біомаркера: для СРП=26,9 мг/л, Іл-6=17,4 пг/мл та для НЛС=3,42.

Аналіз хворих високого та невисокого ризику показав достовірно вищі рівні СРП (44,90 проти 20,0, $p=0,00003$), Іл-6 (26,12 проти 14,53, $p=0,004$), НЛС (4,71 проти 2,95, $p=0,00001$) в гемодинамічно нестабільних хворих в порівнянні зі стабільними. Водночас, в групах з рівнем запальних біомаркерів нижче медіани переважали хворі низького ризику (в групі СРП 33,8% проти 13,0%, $p=0,002$; в групі Іл-6 31,8% проти 11,1%, $p=0,02$; в групі НЛС 40,96% проти 11,9%, $p=0,001$).

При оцінці показників об'єктивного обстеження при надходженні до стаціонару встановлено статистично значуще зниження SpO₂ в групі з підвищеним рівнем СРП (86,39% проти 92,11%, $p=0,00002$), Іл-6 (86,65% проти 92,44%, $p=0,00004$) та НЛС (85,99% проти 92,94%, $p=0,00001$), зниження САТ в групі з підвищеним рівнем СРП (107,96 проти 128,18 мм рт. ст., $p=0,00003$) та НЛС (108,55 проти 127,61 мм рт. ст., $p=0,0001$), а також прискорення ЧСС в групі з підвищеним рівнем СРП (102,74 проти 90,91 уд/хв, $p=0,00005$), Іл-6 (103,56 проти 89,47 уд/хв, $p=0,0005$) та НЛС (101,12 проти 91,07 уд/хв, $p=0,0004$).

Порівняння лабораторних даних показало статистично значуще підвищення інших показників запалення в групах СРП, Іл-6 та НЛС вище медіани: лейкоцитів (10,78 проти $8,11 \cdot 10^9$ /л, $p=0,00007$; 10,29 проти $8,01 \cdot 10^9$ /л, $p=0,002$; 10,94 проти $7,77 \cdot 10^9$ /л, $p=0,00001$ в групах СРП, Іл-6 та НЛС відповідно), нейтрофілів (73,31 проти 65,04%, $p=0,00005$; 71,26 проти 63,21%, $p=0,002$ в групах СРП, Іл-6 відповідно), ШОЕ (22,24 проти 16,81 мм/год, $p=0,04$),

фібриногену (3,93 проти 3,16 г/л, $p=0,003$) в групі СРП, а також Іл-6 (25,1 проти 10,34 пг/мл, $p=0,000004$) та НЛС (4,17 проти 2,67, $p=0,00005$) в групі СРП, СРП (49,55 проти 10,96 мг/л, $p=0,0000001$) та НЛС (5,16 проти 3,29, $p=0,0005$) в групі Іл-6, СРП (44,29 проти 18,30 мг/л, $p=0,00002$) та Іл-6 (23,20 проти 11,33 пг/мл, $p=0,0005$) в групі НЛС. Крім того в групах СРП, Іл-6 та НЛС з підвищеним рівнем запального біомаркери були достовірно підвищені рівні тропоніну І (0,36 проти 0,1 нг/мл, $p=0,0002$; 0,35 проти 0,1 нг/мл, $p=0,02$; 0,35 проти 0,1 нг/мл, $p=0,0004$ відповідно), та Д-димеру (7,03 проти 4,96 мкг/мл, $p=0,0006$; 7,07 проти 4,83 мкг/мл, $p=0,003$; 6,48 проти 5,35 мкг/мл, $p=0,054$ відповідно).

За даними ЕХОКГ та МСКТ ангіографії ЛА в групах зі значенням біомаркери вище медіани отримані статистично достовірне збільшення розміру ПП в усіх групах (в групі СРП 45,51 проти 42,90 мм, $p=0,01$, Іл-6 45,93 проти 42,30 мм, $p=0,009$, НЛС 44,9 проти 42,54 мм, $p=0,01$), індексу об'єму ПП (іОПП) в групі НЛС (33,58 проти 29,89 мл/м², $p=0,01$), ПШ в групі СРП (33,74 проти 31,34 мм, $p=0,01$) та тенденцію до збільшення ПШ в групі Іл-6 (34,05 проти 31,76 мм, $p=0,09$), НЛС (56,47 проти 31,46 мм, $p=0,09$), значуще збільшення ПШ/ЛШ в групі Іл-6 (1,79 проти 1,4, $p=0,02$), НЛС (1,74 проти 1,34, $p=0,001$) та тенденцію до збільшення в групі СРП (1,69 проти 1,45, $p=0,08$). Крім того в групі з підвищеним рівнем Іл-6 та НЛС отримано достовірно нижче значення TAPSE (17,3 проти 19,75 мм, $p=0,003$ та 17,24 проти 19,41 мм, $p=0,003$ відповідно).

Аналіз летальності показав статистично значиме підвищення рівня всіх досліджуваних біомаркерів в групі померлих хворих: СРП (59 проти 24 мг/л, $p=0,0005$), Іл-6 (89 проти 16,09 пг/мл, $p=0,009$), НЛС (5,27 проти 3,27, $p=0,0002$). Втім, з огляду на малу кількість померлих пацієнтів, яким встигли визначити Іл-6 (3 хворих), для підтвердження цього результату потрібне подальше спостереження та аналіз, тому в подальший регресійний аналіз цей показник не був внесений.

Для виявлення незалежних факторів, що впливають на госпітальну летальність у хворих на ТЕЛА, було проведено уні- та мультиваріантний логістичний регресійний аналіз. За його результатами рівень СРП ($ВШ=1,0134$;

95% ДІ: 1,004–1,023; $p=0,0074$), НЛС (ВШ=1,1312; 95% ДІ: 1,001–1,268; $p=0,0337$) та ФВ ЛШ (ВШ=0,9328; 95% ДІ: 0,881–0,988; $p=0,0181$) визначені як незалежні предиктори госпітальної летальності. Для оцінки чутливості та специфічності, а також визначення точок відсікання, кожного з встановлених факторів, був проведений ROC аналіз. Відповідно до отриманих даних, критичним виявились підвищення СРП $> 27,28$ мг/л, з чутливістю – 94,1%, специфічність – 57,7% ($AUC=0,76$; 95% ДІ: 0,685 - 0,825; $p<0,0001$), НЛС $>4,4$, з чутливістю 76,2%, специфічністю – 69,7% ($AUC=0,76$; 95% ДІ: 0,683 – 0,818; $p<0,0001$), та зниження ФВ ЛШ $\leq 48\%$, чутливість – 56,2%, специфічність – 95,9% ($AUC=0,72$; 95% ДІ: 0,642 - 0,786; $p<0,02$).

На підставі результатів мультиваріантного логістичного регресійного аналізу була розроблена формула індивідуального ризику госпітальної летальності: $Y = \exp(0,297 + 0,123 \times \text{НЛС} + 0,013 \times \text{СРП} - 0,07 \times \text{ФВ ЛШ}) / (1 + \exp(0,297 + 0,123 \times \text{НЛС} + 0,013 \times \text{СРП} - 0,07 \times \text{ФВ ЛШ}))$, де Y – ймовірність летального наслідку. За даними ROC-аналізу $Y > 0,1$ вказує на підвищений ризик смерті з чутливістю формули 75% та специфічністю 79,6% ($AUC=0,812$; 95% ДІ: 0,742–0,871; $p<0,0001$).

Оцінка впливу запальних біомаркерів у віддаленому періоді проводилась через 3 та 12 місяців після перенесеного гострого випадку ТЕЛА. Вивчався зв'язок вихідного рівня досліджуваного показника із структурними змінами правих відділів серця та летальністю після виписки зі стаціонару.

Порівняння даних 68 пацієнтів, що були обстежені через 3 місяці не виявив значимої динаміки в показниках ЕХОКГ правих відділів серця та впливу на летальність для жодного з вивчаємих маркерів запалення.

До річного спостереження увійшло 69 хворих, з яких були створені групи відповідно до аналізуємого біомаркера: СРП – 64 хворих, Іл-6 – 42 хворих, НЛС – 69 хворих, кожна з яких надалі була поділена по медіані гострого періоду. Аналіз отриманих даних засвідчив, що в групі пацієнтів із рівнем СРП нижче медіани спостерігалась статистично значуща позитивна динаміка показників ЕХОКГ: знизився рівень СТЛА ($p=0,02$), розміри ПШ ($p=0,002$), ПП ($p=0,03$) та

зросло значення TAPSE ($p=0,046$). У групі з підвищеним рівнем СРП достовірної динаміки цих показників виявлено не було. Подібна тенденція спостерігалась і в групі НЛС: у пацієнтів з рівнем НЛС нижче медіани виявлене достовірне зменшення розмірів ПП ($p=0,045$) та ПШ ($p=0,015$), тоді як у групі з підвищеним рівнем даного показника значущої динаміки зафіксовано не було. Це свідчить про відсутність суттєвої позитивної динаміки розмірів правих відділів серця в групах з підвищеним рівнем запальних біомаркерів СРП та НЛС. В групі оцінки Іл-6 достовірних відмінностей виявлено не було.

Проведений регресійний аналіз показав незалежний вплив підвищеного рівня СРП на динаміку розміру ПП (ВШ=1,0232; 95% ДІ: 1,0001-1,0471; $p=0,0499$) та статистично значущу асоціацію між рівнем НЛС та розміром ПП в уніваріантному аналізі (ВШ=1,5591; 95% ДІ 1,0050–2,4186; $p=0,0475$) (при мультиваріантному аналізі не досяг статистичної значимості та не увійшов до остаточної моделі). Також продемонстрована тенденція до впливу СРП та НЛС на динаміку ПШ (ВШ=0,9805; 95% ДІ: 0,9591-1,0023; $p=0,0795$ та ВШ=1,3163; 95% ДІ 0,9897–1,7505; $p=0,0589$ відповідно).

Аналіз померлих протягом року пацієнтів показав відсутність впливу досліджуваних запальних біомаркерів на довгостроковий прогноз ТЕЛА, що можливо пов'язано з незначною кількістю померлих (7 пацієнтів) та потребує подальшого спостереження та вивчення.

Ефективність ранолазина в лікуванні хворих на гостру ТЕЛА вивчалась на підставі аналізу даних 70 пацієнтів, послідовно включених у дослідження. Серед яких було 32 (45,7%) чоловіків та 38 (54,3%) жінок, середній вік становив $64,16 \pm 11,83$ років. З них 29 хворих додатково до стандартної терапії (антикоагулянтної та симптоматичної) отримували ранолазин, 41 хворий – лише стандартну терапію. Всім була проведена ЕХОКГ в перші дні та повторно через 8-10 діб лікування.

Статистично значущих відмінностей між групами за основними клініко-анамнестичними показниками не виявлено, за винятком розподілу пацієнтів відповідно до ризику ранньої смерті: у групі, що отримувала ранолазин, частка

гемодинамічно нестабільних хворих була достовірно вищою – 44,8% (n=13) порівняно з 19,5% (n=8) у групі стандартної терапії (p=0,044). Також не виявлено суттєвих відмінностей щодо призначеної терапії та вихідних параметрів ЕХОКГ у пацієнтів обох груп.

При порівнянні динаміки показників ЕХОКГ упродовж 8-10 діб лікування як у групі ранолазину, так і в групі стандартної терапії, було встановлено достовірне зменшення розміру ПП (p=0,0009 та p=0,002 відповідно), іОПП (p=0,07 та p=0,04 відповідно), зниження рівня РсерЛА (p=0,027 та p=0,01 відповідно) та СТЛА (p=0,00004 та p=0,03 відповідно). Водночас зменшення розміру ПШ було статистично значущим лише в групі пацієнтів, які отримували ранолазин (p=0,046).

Для оцінки ефективності ранолазина у хворих на ТЕЛА було проаналізовано дельту всіх показників ЕХОКГ (різницю між значеннями на 1-й та 8–10-й день лікування) у порівнюваних групах. Встановлено статистично значуще більш виражене зниження СТЛА у групі ранолазина порівняно з групою стандартної терапії (19,44 проти 12,86; p=0,03).

В представленій роботі вперше на вибірці хворих нашого регіону вивчена роль маркерів запалення на перебіг ТЕЛА. Доведений зв'язок підвищеного рівня СРП, Іл-6 та НЛС з більш важким клінічним перебігом, вираженішими запальними змінами в аналізах крові та підвищенням ризику ранньої смерті від ТЕЛА. Підвищення рівня СРП, НЛС та зниження ФВ ЛШ визначені, як незалежні предиктори несприятливого прогнозу для хворих із ТЕЛА. Вперше виведена формула для розрахунку індивідуального ризику госпітальної летальності з використанням маркерів запалення. Встановлений вплив підвищеного рівня СРП та НЛС гострого періоду ТЕЛА на динаміку структурних показників правих відділів серця у віддаленому періоді. Вперше проаналізована та доведена доцільність призначення ранолазину в гострий період ТЕЛА.

Практичне значення

Отримані результати свідчать про доцільність включення визначення СРП, Іл-6 та НЛС до клінічної стратифікації ризику як додаткових прогностичних

біомаркерів, що сприятиме підвищенню точності оцінки важкості стану пацієнтів і забезпечить більш обґрунтований індивідуалізований вибір подальшої лікувальної тактики. Визначені порогові значення СРП та НЛС, асоційовані з ризиком госпітальної летальності, доцільно враховувати під час ухвалення клінічних рішень щодо госпіталізації пацієнтів, зокрема розміщення у відділенні інтенсивної терапії. Впровадження у практику формули індивідуального ризику госпітальної летальності зменшить ймовірність недооцінки тяжкості стану пацієнта та сприятиме оптимальному вибору лікувальної тактики. Включення ранолазину в схему лікування пацієнтів з гострою ТЕЛА сприятиме підвищенню ефективності терапії та покращенню клінічних результатів.

Ключові слова: ТЕЛА, фактори ризику, запалення, маркери запалення, СРП, НЛС, Іл-6, ранолазин, дисфункція правого шлуночка, систолічний легеневий тиск, госпітальна летальність, довгостроковий прогноз.

ABSTRACT

Maryna Kurinna. Clinical and Prognostic Significance of Inflammation in Patients with Pulmonary Embolism and Possibilities of Therapeutic Influence. – Qualification thesis submitted as a manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 Health (specialty 222 Medicine). – V.N. Karazin Kharkiv National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2026.

This dissertation investigates the influence of inflammatory biomarkers (CRP, IL-6, NLR) on the severity of clinical manifestations and prognosis of acute pulmonary embolism (PE), as well as evaluating the feasibility of including ranolazine in the treatment regimen for PE patients. The study aims to improve the management strategy of acute PE by optimizing existing risk stratification algorithms and introducing novel therapeutic approaches capable of reducing adverse clinical events and improving patients outcomes in this life-threatening condition.

At the initial stage, the role of inflammatory biomarkers was assessed through the analysis of 635 medical records of inpatients diagnosed with acute PE who received treatment at the Kharkiv City Clinical Hospital No. 8 between January 1, 2017, and December 31, 2022. Since IL-6 is not a routine laboratory test, it was absent from the reviewed medical records; therefore, a retrospective analysis of this marker was not conducted.

According to the inclusion criteria, 103 patients were selected for further retrospective analysis of CRP and 291 patients for NLR analysis. The mean age of patients in the CRP retrospective group was 61.41 ± 12.98 years, including 59 men (57.3%) and 44 women (42.7%). In the NLR retrospective group, the mean age was 61.57 ± 14.44 years, with 115 women (39.5%) and 176 men (60.5%).

To evaluate the impact of biomarker levels on the clinical course and prognosis, the overall cohorts were stratified according to the median value of each analyzed indicator. The retrospective CRP analysis group was divided into patients with $\text{CRP} < 26 \text{ mg/L}$ ($n=52$) and $\text{CRP} \geq 26 \text{ mg/L}$ ($n=51$). The retrospective NLR analysis group was divided into $\text{NLR} < 3.4$ ($n=145$) and $\text{NLR} \geq 3.4$ ($n=146$).

Group analysis revealed a significant association between biomarker levels and the risk of early mortality in PE patients. In the NLR group with values above the median, there was a predominance of hemodynamically unstable patients (41 [28.1%] vs. 15 [10.3%], $p=0.0001$), patients of PESI class V (20 [13.7%] vs. 6 [4.1%], $p=0.001$), and significantly higher PESI scores (98.34 ± 30.01 vs. 80.48 ± 24.17 , $p=0.00001$). In the CRP group with values below the median, low-risk patients predominated (53.8% vs. 31.4%, $p=0.044$) and with accompanied lower PESI scores (88.38 ± 24.62 vs. 94.24 ± 24.92 , $p=0.011$).

Upon hospital admission, patients in the groups with level above median CRP and NLR levels had significantly lower oxygen saturation (SpO_2) value compared to the groups with those below the median values ($86.77\%\pm7.31$ vs. $91.84\%\pm6.41$, $p=0.004$ for CRP; $87.19\%\pm7.36$ vs. $91.7\%\pm6.76$, $p=0.000033$ for NLR), a trend toward an increased heart rate ($101.33 \text{ bpm}\pm26.84$ vs. $93.18 \text{ bpm}\pm19.73$, $p=0.08$ for CRP; $96.07 \text{ bpm}\pm20.30$ vs. $91.63 \text{ bpm}\pm23.12$, $p=0.08$ for NLR), and a significant reduction in systolic blood pressure in the NLR group (118.28 ± 27.16 vs. 127.79 ± 24.28 , $p=0.0018$). A similar trend was observed in the CRP group, although not statistically significant (129.22 ± 25.36 vs. 120.69 ± 27.45 , $p=0.11$).

Laboratory data showed that patients with higher CRP and NLR levels had significantly elevated inflammatory markers. In the CRP group: leukocytes (10.21 ± 3.5 vs. 7.66 ± 3.32 , $p=0.0003$), ESR (25.81 ± 18.36 vs. 17.9 ± 11.96 , $p=0.012$), and neutrophils (73.26 ± 9.44 vs. 63.57 ± 11.23 , $p=0.00001$); in the NLR group: leukocytes (10.23 ± 3.54 vs. 8.24 ± 6.04 , $p=0.00046$). Additionally, elevated CK-MB levels were detected in the CRP group (28.72 ± 21.47 vs. 18.29 ± 11.53 , $p=0.028$), and a trend toward increased troponin I concentration was noted in the NLR group (0.45 vs. 0.12, $p=0.053$).

Echocardiographic analysis data revealed that patients with elevated CRP levels had significantly larger left ventricular end-diastolic and end-systolic dimensions (47.83 ± 7.1 vs. 44.78 ± 7.61 , $p=0.045$ and 34.26 ± 8.22 vs. 30.6 ± 9.30 , $p=0.043$, respectively), together with a reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) (54.47 ± 10.92 vs. 60.2 ± 6.24 , $p=0.002$). Additionally, there was a trend toward

increased right ventricular size ($p=0.09$). In the NLR group with elevated levels, a trend toward higher mean pulmonary artery pressure (mPAP) ($p=0.08$) and lower LVEF ($p=0.06$) was observed.

These findings were also reflected in correlation analysis. In the CRP group, significant positive correlations were found with CK-MB levels ($p=0.0004$) and right atrial size ($p=0.03$), with trends toward positive correlations with right ventricular size ($p=0.09$) and RV/LV ratio ($p=0.07$), and a negative correlation with SpO_2 ($p=0.0001$). In the NLR group, positive correlations were observed with increased risk of early PE-related mortality ($p=0.00003$), heart rate ($p=0.04$), right atrial size ($p=0.03$), left ventricular end-systolic dimension ($p=0.04$), mPAP ($p=0.04$), troponin I concentration ($p=0.0004$), and leukocyte count ($p=0.00001$), along with negative correlations with systolic blood pressure ($p=0.001$), SpO_2 ($p=0.00001$), and LVEF ($p=0.01$).

In the retrospective analysis, the prognostic value of CRP was not assessed due to the small number of deaths ($n=3$) in which this marker was measured. For NLR, significantly higher levels were observed in deceased patients ($p<0.05$), which was confirmed by correlation analysis ($p=0.047$). ROC analysis determined the NLR threshold associated with adverse prognosis in PE patients, which was >6.75 , with a model sensitivity of 40%, specificity of 87.7% (AUC=0.652; 95% CI: 0.594–0.706; $p=0.0448$).

Subsequently, the role of inflammatory biomarkers was evaluated in a prospective study involving 167 patients hospitalized with acute PE at KNP “City Clinical Hospital №8” of Kharkiv City Council from January 1, 2023, to December 31, 2024. The mean age of patients was 63.77 ± 12.61 years; 81 (48.5%) were female and 86 (51.5%) were male.

In a cohort of 56 patients, an initial analysis of IL-6 was performed. Groups were compared according to IL-6 levels: normal IL-6 (≤ 5.9 pg/mL; $n=12$) and elevated IL-6 (>5.9 pg/mL; $n=44$). The analysis demonstrated that no hemodynamically unstable patients were identified in the normal IL-6 group ($p=0.052$), while a significantly higher proportion of patients were classified as low-to-moderate risk ($p<0.05$).

Additionally, almost all patients with normal IL-6 levels fell within the low-risk categories (low and low-to-moderate risk) (91.7%, $p=0.024$).

Furthermore, patients in the elevated IL-6 group exhibited lower systolic blood pressure (SBP) at admission (119.38 ± 29.59 vs. 139.55 ± 21.96 , $p=0.04$) and increased heart rate (HR) (99.4 ± 16.01 vs. 80.17 ± 16.72 , $p=0.0006$), accompanied by higher leukocyte count (9.17 ± 3.55 vs. 6.95 ± 2.79 , $p=0.046$), CRP (49.49 ± 44.50 vs. 7.82 ± 9.32 , $p=0.004$), and D-dimer (6.55 ± 2.96 vs. 3.62 ± 2.46 , $p=0.007$), as well as significantly lower lymphocyte count (21.76 ± 8.03 vs. 30.25 ± 12.50 , $p=0.008$). Trends toward higher CK-MB levels (22.52 ± 14.07 vs. 14.93 ± 6.04 , $p=0.089$) and neutrophil count (67.63 ± 11.32 vs. 60.08 ± 15.28 , $p=0.07$) were also observed compared to the normal IL-6 group.

Significant increases in right ventricular size (33.93 ± 6.06 vs. 28.67 ± 7.14 , $p=0.02$) and RV/LV ratio (1.62 ± 0.52 vs. 0.84 ± 0.09 , $p=0.0072$) were noted in the elevated IL-6 group, with trends toward higher pulmonary artery systolic pressure (PASP) (52.14 ± 21.16 vs. 39.90 ± 23.69 , $p=0.068$) and right atrial size (44.66 ± 5.92 vs. 41.25 ± 6.84 , $p=0.094$).

Correlation analysis revealed positive associations between IL-6 levels and HR ($p=0.0004$), leukocyte count ($p=0.026$), neutrophil count ($p=0.038$), D-dimer ($p=0.026$), troponin I ($p=0.014$), and the RV/LV ratio ($p=0.046$), and negative associations with lymphocyte count ($p=0.0065$) and SpO_2 ($p=0.03$). Trends toward positive associations between IL-6 with CK-MB levels ($p=0.086$) and right ventricular size ($p=0.07$) were noticed.

Regression analysis identified independent factors influencing IL-6 levels, including CK-MB ($p=0.00007$), right atrial size ($p=0.02$), left ventricular end-systolic dimension (LVESD) ($p=0.02$), left ventricular end-diastolic dimension (LVEDD) and LVESD ($p=0.008$ and $p=0.03$, respectively), LVEF ($p=0.055$), and TAPSE ($p=0.079$).

Several trends observed in the retrospective analysis were confirmed in the prospective study. Patients in the prospective cohort were stratified according to the biomarker evaluated: CRP group – 154 patients, IL-6 group – 89 patients, and NLR group – 167 patients. Each group was further divided by the median value of the

respective biomarker for subsequent statistical assessment: CRP = 26.9 mg/L, IL-6 = 17.4 pg/mL, and NLR = 3.42.

Comparison analysis of high- and low-risk patients demonstrated significantly higher levels of CRP (44.90 vs. 20.0, $p=0.00003$), IL-6 (26.12 vs. 14.53, $p=0.004$), and NLR (4.71 vs. 2.95, $p=0.00001$) in hemodynamically unstable versus stable patients. In contrast, in groups with biomarker levels below the median, low-risk patients predominated (CRP group: 33.8% vs. 13.0%, $p=0.002$; IL-6 group: 31.8% vs. 11.1%, $p=0.02$; NLR group: 40.96% vs. 11.9%, $p=0.001$).

Evaluation of clinical parameters at hospital admission revealed a statistically significant reduction in SpO₂ in groups with elevated CRP (86.39% vs. 92.11%, $p=0.00002$), IL-6 (86.65% vs. 92.44%, $p=0.00004$), and NLR (85.99% vs. 92.94%, $p=0.00001$), reduced systolic blood pressure (SAP) in CRP (107.96 vs. 128.18 mmHg, $p=0.00003$) and NLR groups (108.55 vs. 127.61 mmHg, $p=0.0001$), along with elevated heart rate (HR) in CRP (102.74 vs. 90.91 bpm, $p=0.00005$), IL-6 (103.56 vs. 89.47 bpm, $p=0.0005$), and NLR groups (101.12 vs. 91.07 bpm, $p=0.0004$).

Laboratory comparison analysis demonstrated significantly elevated other inflammatory markers in the CRP, IL-6, and NLR groups above the median: leukocyte count (10.78 vs. $8.11 \times 10^9/L$, $p=0.00007$; 10.29 vs. $8.01 \times 10^9/L$, $p=0.002$; 10.94 vs. $7.77 \times 10^9/L$, $p=0.00001$ in CRP, IL-6, and NLR groups, respectively), neutrophils (73.31 vs. 65.04%, $p=0.00005$; 71.26 vs. 63.21%, $p=0.002$ in CRP and IL-6 groups, respectively), ESR (22.24 vs. 16.81 mm/h, $p=0.04$), and fibrinogen (3.93 vs. 3.16 g/L, $p=0.003$) in the CRP group, as well as IL-6 (25.1 vs. 10.34 pg/mL, $p=0.000004$) and NLR (4.17 vs. 2.67, $p=0.00005$) in the CRP group, CRP (49.55 vs. 10.96 mg/L, $p=0.0000001$) and NLR (5.16 vs. 3.29, $p=0.0005$) in the IL-6 group, and CRP (44.29 vs. 18.30 mg/L, $p=0.00002$) and IL-6 (23.20 vs. 11.33 pg/mL, $p=0.0005$) in the NLR group.

Furthermore, patients in the CRP, IL-6, and NLR groups with elevated inflammatory biomarkers exhibited significantly higher troponin I levels (0.36 vs. 0.1 ng/mL, $p=0.0002$; 0.35 vs. 0.1 ng/mL, $p=0.02$; 0.35 vs. 0.1 ng/mL, $p=0.0004$,

respectively) and D-dimer levels (7.03 vs. 4.96 $\mu\text{g/mL}$, $p=0.0006$; 7.07 vs. 4.83 $\mu\text{g/mL}$, $p=0.003$; 6.48 vs. 5.35 $\mu\text{g/mL}$, $p=0.054$, respectively).

According to echocardiography (ECHO) and pulmonary artery (PA) CT angiography data, groups with biomarker values above the median demonstrated a statistically significant increase in right atrial (RA) size across all groups (CRP group: 45.51 vs. 42.90 mm, $p=0.01$; IL-6 group: 45.93 vs. 42.30 mm, $p=0.009$; NLR group: 44.9 vs. 42.54 mm, $p=0.01$), right atrial volume index (RAVI) in the NLR group (33.58 vs. 29.89 mL/m^2 , $p=0.01$), right ventricular (RV) size in the CRP group (33.74 vs. 31.34 mm, $p=0.01$) with a trend toward increased RV size in the IL-6 (34.05 vs. 31.76 mm, $p=0.09$) and NLR (36.47 vs. 31.46 mm, $p=0.09$) groups, as well as a significant increase in the RV/LV ratio in the IL-6 (1.79 vs. 1.4, $p=0.02$) and NLR (1.74 vs. 1.34, $p=0.001$) groups, with a trend toward on increase in the CRP group (1.69 vs. 1.45, $p=0.08$).

Additionally, patients with elevated IL-6 and NLR levels showed significantly lower TAPSE values (IL-6: 17.3 vs. 19.75 mm, $p=0.003$; NLR: 17.24 vs. 19.41 mm, $p=0.003$).

Mortality analysis revealed a statistically significant increase in all investigated biomarkers among deceased patients: CRP (59 vs. 24 mg/L , $p=0.0005$), IL-6 (89 vs. 16.09 pg/mL , $p=0.009$), and NLR (5.27 vs. 3.27, $p=0.0002$). However, due to the small number of deceased patients with available IL-6 measurements ($n=3$), further follow-up and analysis are required to confirm these findings; consequently, IL-6 was not included in the subsequent regression analysis.

To identify independent predictors of in-hospital mortality in patients with pulmonary embolism, univariate and multivariate logistic regression analyses were performed. The results identified CRP level (OR=1.0134; 95% CI: 1.004–1.023; $p=0.0074$), NLR (OR=1.1312; 95% CI: 1.001–1.268; $p=0.0337$), and LVEF (OR=0.9328; 95% CI: 0.881–0.988; $p=0.0181$) as independent predictors of in-hospital mortality.

ROC analysis was conducted to assess sensitivity, specificity and to determine cutoff points for each predictor. According to the results, the critical thresholds were

determined on follows CRP>27.28 mg/L (sensitivity 94.1%, specificity 57.7%; AUC=0.76; 95% CI: 0.685–0.825; $p<0.0001$), NLR > 4.4 (sensitivity 76.2%, specificity 69.7%; AUC=0.76; 95% CI: 0.683–0.818; $p<0.0001$), and LVEF≤48% (sensitivity 56.2%, specificity 95.9%; AUC=0.72; 95% CI: 0.642–0.786; $p<0.02$).

Based on multivariate logistic regression results, an individual in-hospital mortality risk formula was developed: $Y = \exp(0,297 + 0,123 \times \text{NLR} + 0,013 \times \text{CRP} - 0,07 \times \text{LVEF}) / (1 + \exp(0,297 + 0,123 \times \text{NLR} + 0,013 \times \text{CRP} - 0,07 \times \text{LVEF}))$, where Y represents the probability of in-hospital death. According to ROC analysis, $Y > 0.1$ indicates a high risk of death, demonstrating a sensitivity of 75% and specificity of 79.6% (AUC=0.812; 95% CI: 0.742–0.871; $p<0.0001$).

The long-term impact of inflammatory biomarkers was evaluated at 3 and 12 months following the acute PE episode. The association between baseline biomarker levels and structural changes in the right heart chambers, and post-discharge mortality, were analyzed.

Among 68 patients evaluated at 3 months no significant changes were observed in right heart echocardiographic parameters nor was there any impact on mortality for any of the studied inflammatory markers.

At the 12-month follow-up, 69 patients were included. Groups were categorized by the biomarker studied: CRP (n=64), IL-6 (n=42), NLR (n=69). Each group was further divided according to the median value recorded during the acute period.

Data analysis demonstrated that patients with CRP levels below the median, exhibited a statistically significant positive improvement in echocardiographic parameters: a decrease in mean pulmonary artery pressure ($p=0.02$), right ventricular and right atrial dimensions ($p=0.002$ and $p=0.03$, respectively), and an increase in TAPSE ($p=0.046$). No significant changes in these parameters were observed in the group with elevated CRP levels. A similar trend was observed in the NLR group: patients with NLR below the median showed a significant reduction in RA ($p=0.045$) and RV ($p=0.015$) dimensions, whereas no significant changes were detected in the group with elevated NLR. These findings indicate a lack of substantial positive remodeling of the right heart chambers in patients with elevated inflammatory

biomarkers CRP and NLR. In the IL-6 assessment group, no statistically significant differences were identified.

Regression analysis demonstrated an independent effect of elevated CRP on RA dimension dynamics (OR=1.0232; 95% CI: 1.0001–1.0471; $p=0.0499$) and a statistically significant association between NLR level and RA size in univariate analysis (OR=1.5591; 95% CI: 1.0050–2.4186; $p=0.0475$) This association did not reach statistical significance in multivariate analysis and was not included in the final model. A trend toward the effect of CRP and NLR changes in RV size was also observed (OR=0.9805; 95% CI: 0.9591–1.0023; $p=0.0795$ and OR=1.3163; 95% CI: 0.9897–1.7505; $p=0.0589$, respectively).

Analysis of patients who died within one year showed no effect of the studied inflammatory biomarkers on the long-term prognosis of PE, likely due the small number of deaths ($n=7$). These findings are further investigation and follow-up.

The efficacy of ranolazine in the acute PE was evaluated based on the analysis of 70 consecutively enrolled patients, including 32 (45.7%) men and 38 (54.3%) women, with a mean age of 64.16 ± 11.83 years. Among them, 29 patients received ranolazine in addition to standard therapy (anticoagulant and symptomatic treatment), while 41 patients received standard therapy alone. All patients underwent baseline echocardiography which was repeated after 8–10 days of treatment.

No statistically significant differences were observed between the groups in terms of baseline clinical and anamnestic characteristics, except for the distribution of patients according by early mortality risk: in the ranolazine group, the proportion of hemodynamically unstable patients was significantly higher – 44.8% ($n=13$) compared to 19.5% ($n=8$) in the standard therapy group ($p=0.044$). No significant differences were found in the prescribed therapy or baseline echocardiographic parameters between the two groups.

Comparison of echocardiographic parameter changes over 8–10 days of treatment showed a significant reduction in RA size ($p=0.0009$ and $p=0.002$, respectively), RA volume index (RAVI) ($p=0.07$ and $p=0.04$, respectively), mean pulmonary artery pressure (mPAP) ($p=0.027$ and $p=0.01$, respectively), and systolic

pulmonary artery pressure (sPAP) ($p=0.00004$ and $p=0.03$, respectively) in both the ranolazine and standard therapy groups. However, a statistically significant reduction in RV size was observed only in the ranolazine group ($p=0.046$).

To evaluate ranolazine efficacy in PE patients, the delta (difference between values on day 1 and day 8–10 of treatment) of all echocardiographic parameters was analyzed between the groups. A statistically significant greater reduction in sPAP was observed in the ranolazine group compared to the standard therapy group (19.44 vs. 12.86; $p=0.03$).

This study represents the first investigation in a regional patient cohort of the role of inflammatory biomarkers in the course of PE. A clear association was observed between elevated CRP, IL-6, and NLR levels with more severe clinical courses, pronounced inflammatory changes in laboratory tests, and an increased risk of early PE-related mortality. Elevated CRP, NLR, and reduced LVEF were identified as independent predictors of poor prognosis in PE patients. For the first time, a formula was developed to calculate individual risk of in-hospital mortality using inflammatory biomarkers. The effect of elevated CRP and NLR levels during the PE acute phase on the long-term changes in right heart structural parameters was also established.

For the first time, the feasibility of ranolazine administration during the PE acute phase was evaluated and demonstrated.

Practical significance

The obtained results indicate the advisability of including CRP, IL-6, and NLR assessment in clinical risk stratification as additional prognostic biomarkers, which will enhance the accuracy of patient severity assessment and enable a more evidence-based, individualized selection of subsequent therapeutic strategy. Threshold values of CRP and NLR values associated with in-hospital mortality risk should be considered when making clinical decisions about patient hospitalization, particularly regarding intensive care units admission. The implementation of the formula for individual in-hospital mortality risk may reduce the likelihood of underestimating patient severity and facilitate optimal therapeutic decision-making. Incorporation of ranolazine into the

treatment regimen for patients with acute PE may enhance therapeutic efficacy and improve clinical outcomes.

Keywords: pulmonary embolism, risk factors, inflammation, inflammatory biomarkers, CRP, NLR, IL-6, ranolazine, right ventricular dysfunction, systolic pulmonary artery pressure, in-hospital mortality, long-term prognosis.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:

1. **Курінна М.В.**, Целуйко В.Й., Яковлева Л.М. Рівень С-реактивного протеїну у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *Медицина невідкладних станів*. 2023. Т.19, №5. С.322-331. **Scopus** DOI:[10.22141/2224-0586.19.5.2023.1607](https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1607).
2. Целуйко В.Й., **Курінна М.В.** Зв'язок рівня інтерлейкіну-6 з клінічним перебігом гострої тромбоемболії легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2024. Т.31, №1. С. 46-58. **Scopus** DOI:[10.31928/2664-4479-2024.1.4658](https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.4658).
3. Целуйко В.Й., **Курінна М.В.**, Радченко О.В. Клінічне і прогностичне значення рівня нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2024. Т.31, №3. С. 36-49. **Scopus** DOI:[10.31928/2664-4479-2024.3.3649](https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.3.3649).
4. Целуйко В.Й., **Курінна М.В.**, Кіношенко Є.І. Вплив ранолазину на ремоделювання серця та тиск в легеневій артерії у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *Медицина невідкладних станів*. 2024. Т.20, №8. С. 735-743. **Scopus** DOI:[10.22141/2224-0586.20.8.2024.1810](https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.8.2024.1810).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. **Курінна М.В.**, Целуйко В.Й. Маркери запалення та ремоделювання серця в гострому та віддаленому періоді після ТЕІА. *XXV національний конгрес кардіологів України*, 24-27 вересня 2024, м. Київ. Усна доповідь.
2. **Курінна М.В.**, Целуйко В.Й. Роль запальних біомаркерів в перебігу тромбоемболії легеневої артерії. Матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України. *Український кардіологічний журнал*. 2025. Т.32, додаток 1. С. 44-45.

URL: https://cardiohub.org.ua/wp-content/uploads/2025/10/Tezy_2025-Konhres.pdf.

3. **Курінна М.В.**, Целуйко В.Й., Кіношенко Є.І. Протекторна дія ранолазину у хворих на ТЕЛА. Матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України. *Український кардіологічний журнал*. 2025. Т.32, додаток 1. С.45.
URL: https://cardiohub.org.ua/wp-content/uploads/2025/10/Tezy_2025-Konhres.pdf.
4. Tseluyko V.Y., **Kurinna M.V.**, Yakovleva L.Y., Askierov R.M., Kharchenko L.O., Shylo N.M., Mishchuk N.V. Improving risk stratification for patients with high-risk pulmonary embolism. *Abstract Book of EuroThrombosis & EuroVessels 2024*; 2024 Oct 10–12; Bologna, Italy. Bologna: European Society of Cardiology; 2024. P. 31.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Целуйко В.Й., Яковлева Л.М., Аскеров Р.Н., **Курінна М.В.**, Харченко Л.В., Шило Н.Г. Стратифікація ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих з тромбоемболією легеневої артерії високого ризику. *Медицина невідкладних станів*. 2023. Т.19, №5. С.361-369. **Scopus** DOI:[10.22141/2224-0586.19.5.2023.1612](https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1612).
2. Целуйко В.Й., Яковлева Л.М., Міщук Н.Є., **Курінна М.В.**, Харченко Л.В. Оптимізація стратифікації ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих із високим ризиком тромбоемболії легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2024. Т.31, №4. С.61–67. **Scopus** DOI:[10.31928/2664-4479-2024.4.6167](https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.4.6167).
3. Tseluyko V.I., Yakovleva L.M., Mishchuk N.E., **Kurinna M.V.**, Kharchenko L.V., Askierov R.N., Shylo N.G. Risk stratification of in-hospital mortality in patients with high-risk pulmonary embolism. *Health Sciences in Eastern Europe*. 2024. Vol.34, No8. P.89–95. DOI:[10.35988/sm-hs.2024.381](https://doi.org/10.35988/sm-hs.2024.381).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	26
ВСТУП.....	29
РОЗДІЛ 1 ТРОМБОЕМБОЛІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ ТА ЗАПАЛЕННЯ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ.....	37
1.1.Епідеміологія тромбоемболії легеневої артерії.....	37
1.2.Роль запалення в патогенезі ТЕЛА: сучасні уявлення.....	39
1.2.1.Імунотромбоз – новий патогенетичний механізм ТЕЛА.....	39
1.2.2.Роль механізмів вродженого імунітету в тромбоутворенні.....	40
1.2.3.Роль імунітету в розвитку ТЕЛА.....	44
1.2.4.Роль хемокинів та цитокінів у венозному тромбозі.....	46
1.3.Роль С-реактивного білка при гострій ТЕЛА.....	47
1.4.Роль Інтерлейкіну-6 при ТЕЛА.....	50
1.5.Діагностична та прогностична роль нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (НЛС) в пацієнтів з гострою ТЕЛА.....	53
1.6.Ранолазин – перспективний препарат в лікуванні ТЕЛА.....	56
РОЗДІЛ 2. КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСЛІДЖУВАНИХ ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	61
2.1.Клініко-анамнестична характеристика хворих, які були включені в дослідження.....	61
2.1.1.Клініко-анамнестична характеристика хворих ретроспективного аналізу.....	62
2.1.2.Клініко-анамнестична характеристика хворих проспективного аналізу.....	62
2.1.3.Загальна характеристика хворих груп віддаленого спостереження.....	66
2.2.Методи дослідження.....	69
2.2.1.Оцінка факторів ризику ТЕЛА та ризику ранньої смерті, пов’язаної з ТЕЛА.....	69

	25
2.2.2.Лабораторне обстеження.....	71
2.2.3.Інструментальне обстеження.....	72
2.2.4.Статистичні методи.....	74
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПІДВИЩЕННЯ РІВНЯ СРП У ХВОРИХ НА ТЕЛА.....	76
3.1.Роль СРП в гострий період ТЕЛА.....	76
3.2.Роль СРП у віддаленому періоді.....	89
РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПІДВИЩЕННЯ РІВНЯ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 У ХВОРИХ НА ТЕЛА.....	98
4.1.Роль Іл-6 в гострий період ТЕЛА.....	98
4.2.Роль Іл-6 у віддаленому періоді.....	110
РОЗДІЛ 5. КЛІНІЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПІДВИЩЕННЯ РІВНЯ НЛС У ХВОРИХ НА ТЕЛА В ГОСПІТАЛЬНИЙ ТА ДОВГОСТРОКОВИЙ ПЕРІОДИ.....	113
5.1.Роль НЛС в гострий період ТЕЛА.....	113
5.2.Роль НЛС у віддаленому періоді.....	128
РОЗДІЛ 6. ПРОТЕКТОРНА ДІЯ РАНОЛАЗИНУ У ХВОРИХ НА ТЕЛА.....	136
УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	145
ВИСНОВКИ.....	158
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	160
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	161
ДОДАТКИ.....	188

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АВК – антагоністи вітаміну К.

АГ – артеріальна гіпертензія.

АРА – антагоністи рецепторів ангіотензину II.

АТ – артеріальний тиск.

АЛТ – аланінамінотрансфераза.

АСТ – аспартатамінотрансфераза.

ВТЕ – венозний тромбоемболізм (венозна тромбоемболія).

ВШ – відношення шансів.

ГКМП – гіпертрофічна кардіоміопатія.

ДІ – довірчий інтервал.

ДН – дихальна недостатність.

ДУЗД – дуплексне ультразвукове дослідження.

ЕКГ – електрокардіограма.

ЕХОКГ – ехокардіографія.

ЗЗК – запальні захворювання кишечника.

іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого фактору.

Іл-6 – інтерлейкін-6.

ІМ – інфаркт міокарда.

ІМТ – індекс маси тіла.

іОПП – індекс об'єму правого передсердя.

КДО – кінцевий діастолічний об'єм.

КДРЛШ – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка.

КНП «МКЛ №8» ХМР – Комунальне неприбуткове підприємство «Міська клінічна лікарня №8» Харківської міської ради.

КСР – кінцево-сistolічний розмір.

КСРЛШ – кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка.

КСО – кінцево-сistolічний об'єм.

КТ – комп'ютерна томографія.

КТАГ – комп'ютерна томографічна ангіопульмонографія.

КФК – креатинфосфокіназа.

КФК МВ – креатинфосфокіназа МВ фракція.

ЛА – легенева артерія.

ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія.

ЛГ – легенева гіпертензія.

ЛЛА – ліва легенева артерія.

ЛП – ліве передсердя.

ЛШ – лівий шлуночок.

МАК – мембранний атака-комплекс.

МКД – міжквартильний діапазон.

МКСХ – медична карта стаціонарного хворого.

МСКТ – мультиспіральна комп'ютерна томографія.

мСРП – мономерна форма С-реактивного протеїну.

МШП – міжшлуночкова перетинка.

НЗКТГ 2 – інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози-2.

НЛС – нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення.

НМГ – низькомолекулярний гепарин.

ПЛА – права легенева артерія.

ПП – праве передсердя.

пСРП – пентамерна нативна форма С-реактивного протеїну.

ПТС – посттромботичний синдром.

ПШ – правий шлуночок.

САТ – систолічний артеріальний тиск.

СН – серцева недостатність.

СРП – С-реактивний протеїн.

СТЛА – систолічний тиск в легеневій артерії.

США – Сполучені Штати Америки.

ТГВ – тромбоз глибоких вен.

ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії.

ТЛТ – тромболітична терапія.

ТП – тріпотіння передсердь.

ТР – трикуспідальна регургітація.

ТФ – тканинний фактор.

УЗД – ультразвукове дослідження.

УО – ударний об'єм.

ФВ – фракція викиду.

ФП – фібриляція передсердь.

ХТЛГ – хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія.

ЦД – цукровий діабет.

ЧСС – частота серцевих скорочень.

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів.

AUC – Area Under the Curve (площа під кривою).

ESC – European Society of Cardiology (Європейське товариство кардіологів).

FDA – Food and Drug Administration.

HR – hazard ratio (співвідношення ризиків).

ICAM-1 – Inter cellular Adhesion Molecule-1 (молекулу адгезії клітин-1).

NETs – Neutrophil Extracellular Traps (нейтрофільні позаклітинні пастки).

PAI-1 – Plasminogen Activator Inhibitor-1 (активатора плазміногену-1).

PESI – Pulmonary Embolism Severity Index (індекс тяжкості ТЕЛА).

PPES – post-pulmonary embolism syndrome.

РсерЛА – середній тиск в легеневій артерії.

RIETE – Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbólica.

ROC – Receiver Operating Characteristic.

sPESI – simplified Pulmonary Embolism Severity Index (спрощений індекс тяжкості ТЕЛА).

SpO₂ – сатурація.

TAPSE – Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (систолічне зміщення площини кільця тристулкового клапана).

TLR-1 – Toll-like receptor 1 (толл-подібний рецептор 1).

ВСТУП

Незважаючи на значний прогрес у діагностиці, лікуванні та профілактиці, тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) продовжує залишатись серйозною проблемою сучасної медицини. Вона є причиною понад 100 000 смертей щорічно у Сполучених Штатах і до 300 000 смертей на рік у Європі [1, 2, 3], при цьому госпітальна летальність коливається від 4,5 до 13,9% [2,4, 5, 6] та зростає до 71,4% при гемодинамічній нестабільності [1, 7, 8, 9], одною з головних причин якої є дисфункція правого шлуночка (ПШ) [10, 11, 12, 13]. Це свідчить про актуальність подальшого вдосконалення існуючих алгоритмів стратифікації ризику та впровадження нових терапевтичних стратегій, що здатні знизити частоту несприятливих клінічних подій.

Останнім часом зростає розуміння того, що порушення імунної відповіді істотно впливають на розвиток тромбозу, взаємодіючи з традиційними протромботичними механізмами, окисним стресом та судинними чинниками [14, 15, 16].

Класичним прикладом коагулопатії, зумовленої запальними механізмами, є бактеріальний сепсис, за якого системна запальна відповідь на інфекцію спричиняє ендотеліальне ушкодження та активацію експресії тканинного фактору — потужного ініціатора згортання крові. Однак гостра фульмінантна коагулопатія може виникати і внаслідок неінфекційного запалення, зокрема при онкопатології, акушерських ускладненнях, травматичних ушкодженнях та тяжких опіках [17]. Зростання частоти тромбоемболічних подій у хворих із хронічними запальними станами, такими як системний червоний вовчак, хвороба Бехчета, запальні захворювання кишечника та системні васкуліти, додатково підтверджує значущу роль запалення у розвитку ВТЕ [18, 19].

До того ж, запальна реакція, що супроводжує розвиток ТЕЛА, посилює ремоделювання та дисфункції правого шлуночка [20, 21, 22]. Встановлено, що накопичення запальних клітин, зокрема макрофагів і тучних клітин, у міокарді правого шлуночка асоціюється з розвитком дезадаптивного ремоделювання [23]. Нові погляди на патогенез ТЕЛА стали поштовхом до вивчення ролі запальних

біомаркерів в розвитку ТЕЛА, деякі з них продемонстрували потенційну цінність у стратифікації ризику пацієнтів з ВТЕ, зокрема гострої ТЕЛА [24, 25, 26, 27]. Отже, розуміння ролі запальних біомаркерів в розвитку ТЕЛА може сприяти вдосконаленню підходів до оцінки перебігу та прогнозу захворювання. Одними з таких показників стали СРП, Іл-6 та НЛС.

Значна кількість робіт присвячена вивченню зв'язку рівня маркерів запалення та ВТЕ, однак значно менше подібних досліджень по відношенню до ТЕЛА, а отримані результати неоднозначні [18, 28, 29, 30]. До того ж більшість авторів розглядають запалення як чинник ризику тромбоутворення [18, 19, 31], тоді як зв'язок запальних біомаркерів, зокрема СРП, Іл-6 а НЛС, із тяжкістю та/або прогнозом гострої ТЕЛА досліджений недостатньо [32, 33, 34], особливо з врахуванням можливих етнічних особливостей.

У багатьох дослідженнях по вивченню ТЕЛА, було показано, що дисфункція ПШ є одним із провідних чинників несприятливого перебігу даного захворювання [11, 12, 13, 35, 36]. Основними патофізіологічними механізмами її розвитку, окрім механічної обструкції легеневого судинного русла, є рефлекторний вазоспазм, ендотеліальна дисфункція легених судин, а також компресія судин унаслідок набряку ішемізованих ділянок, що в сукупності призводять до підвищення тиску в легеневій артерії та перевантаження ПШ. Крім того, перевантаження ПШ тиском у поєднанні зі зниженням системного артеріального тиску (АТ) зумовлює погіршення коронарної перфузії та ішемію міокарда ПШ і подальше прогресування його дисфункції [37]. Таким чином, впливаючи на вищезазначені чинники та запобігаючи розвитку або зменшуючи вираженість дисфункції ПШ, можна очікувати додатковий позитивний терапевтичний ефект, покращення клінічного перебігу та, ймовірно, прогнозу захворювання. Саме таким препаратом, враховуючи його механізми дії, може бути ранолазин. У низці досліджень, присвячених оцінці його ефективності при різних патологіях, продемонстровано його антиішемічну, антиаритмічну та протизапальну дію на міокард, а також вазодилатуючий ефект щодо коронарних та периферичних судин, що дозволяє розглядати його як перспективний засіб у

лікуванні гострої ТЕЛА. Однак на даний час досліджень по використанню ранолазина в хворих на ТЕЛА в сучасній літературі нами знайдено не було.

Мета і завдання дослідження

Метою дослідження є покращення перебігу та результатів лікування тромбоемболії легеневої артерії в гострий та віддалений періоди шляхом вивчення клінічного та прогностичного значення маркерів запалення та опрацювання нових терапевтичних підходів.

Завдання дослідження:

1. Провести визначення рівня СРП у хворих на ТЕЛА, дослідити можливий зв'язок клініко-анамнестичних факторів та функціональних показників з рівнем СРП, оцінити його вплив на перебіг захворювання та прогноз в госпітальному та віддаленому періоді.
2. Провести визначення рівня Іл-6 у хворих на ТЕЛА, дослідити можливий зв'язок клініко-анамнестичних факторів та функціональних показників з рівнем Іл-6, оцінити його вплив на перебіг захворювання та прогноз в госпітальному та віддаленому періоді.
3. Провести визначення рівня НЛС у хворих на ТЕЛА, можливий зв'язок клініко-анамнестичних факторів та функціональних показників з рівнем НЛС, оцінити його вплив на перебіг захворювання та прогноз в госпітальному та віддаленому періоді.
4. Вивчити ефективність та безпеку ранолазину у хворих на ТЕЛА на підставі вивчення його впливу на показники ехокардіографічного дослідження серця.

Об'єкт дослідження: тромбоемболія легеневої артерії.

Предмет дослідження:

1. Вплив маркерів запалення на клінічний перебіг та прогноз ТЕЛА.

2. Ефективність призначення ранолазину у хворих на ТЕЛА.

Методи дослідження:

1. Клініко-анамнестичні (збір скарг, анамнез життя та хвороби, оцінка факторів ризику ТЕЛА та ризику ранньої смерті, пов'язаної з ТЕЛА).
2. Фізикальні (огляд, пальпація, перкусія, аускультация, вимірювання АТ, сатурації).
3. Лабораторні (клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз з визначенням показників функції нирок (креатинін, сечовина) та печінки (білірубін, АЛТ, АСТ), ліпідограми, електролітів, коагулограми, а також кількісне визначення маркерів пошкодження міокарда – тропонін І та креатинфосфокінази (КФК) МВ фракції, тромбоутворення та фібринолізу – D-димер, запалення – Іл-6 та СРП, та визначення НЛС за даними клінічного аналізу (відношення загальної кількості нейтрофілів до загальної кількості лімфоцитів в абсолютних числах).
4. Інструментальні (електрокардіографічне дослідження, ехокардіографію, повне дуплексне ультразвукове дослідження вен нижніх кінцівок, мультиспіральна комп'ютерна томографічна ангіографія ЛА).
5. Статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів:

1. Вперше на вибірці хворих нашого регіону вивчена роль маркерів запалення, СРП, Іл-6 та НЛС, в перебігу ТЕЛА. Доведений зв'язок підвищеного рівня запальних біомаркерів з важкістю клінічної картини та внутрішньолікарняною смертністю у хворих на ТЕЛА.
2. Визначений межовий рівень Іл-6, що достовірно пов'язаний із дилатацією ПШ (14,5 пг/мл). Вперше доведений вплив підвищеного рівня СРП та НЛС на розміри правих порожнин серця у віддаленому періоді.
3. Вперше розроблена формула додаткового індивідуального ризику з використанням легкодоступних та широко використовуваних показників

запалення та УЗД серця, а саме СРП, НЛС та ФВ. Визначені граничні рівні СРП (СРП>27,28 мг/л) та НЛС (НЛС>4,4), пов'язані з несприятливим перебігом ТЕЛА у хворих нашого регіону.

4. Вперше доведено ефективність та доцільність використання ранолазину в схемі лікування хворих з гострою ТЕЛА.

Практичне значення результатів дослідження

На підставі аналізу даних комплексного обстеження пацієнтів з гострою ТЕЛА встановлено значущий зв'язок між підвищеним рівнем СРП, Іл-6 та НЛС і тяжкістю стану хворих. Це свідчить про доцільність залучення цих показників до клінічної стратифікації ризику як додаткових прогностичних біомаркерів, здатних підвищити точність оцінки ризику, доповнюючи традиційні шкали, такі як PESI, sPESI та Hestia. Підвищення ефективності стратифікації хворих сприятиме оптимізації вибору лікувальної тактики та покращенню клінічних результатів.

Доведено незалежний зв'язок СРП та НЛС з госпітальною летальністю у пацієнтів із ТЕЛА. Визначені порогові значення цих показників, які корелюють із несприятливим перебігом захворювання і мають враховуватися при прийнятті рішення про госпіталізацію, зокрема про необхідність розміщення пацієнта у відділенні інтенсивної терапії.

Розроблено формулу індивідуального ризику госпітальної смерті, що враховує рівні запальних біомаркерів. Впровадження цієї формули в клінічну практику знизить ймовірність недооцінки тяжкості стану пацієнта та сприятиме оптимальному вибору лікувальної тактики.

Обґрунтовано доцільність включення ранолазину в схему лікування пацієнтів з гострою ТЕЛА, що потенційно сприятиме покращенню клінічних результатів та підвищенню ефективності терапії.

Упровадження результатів дослідження в клінічну практику і навчальний процес

Отримані результати дослідження знайшли практичне застосування у клінічній діяльності наступних лікувальних установах: Військово-медичному клінічному центрі Північного регіону, комунальному некомерційному підприємстві (КНП) "Міська клінічна лікарня №25" Харківської міської ради (ХМР), КНП "Міська клінічна лікарня №17" ХМР. Теоретичні та практичні висновки дослідження впроваджені у навчальній роботі кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Факт впровадження результатів у клінічну практику та освітній процес підтверджується відповідними офіційними документами.

Особистий внесок здобувача

Дисертація представляє собою результат самостійної наукової роботи здобувача. Усі результати дослідження, представлені до захисту, одержані автором особисто. Концепція дослідження розроблена спільно з науковим керівником, разом сформульовано мету та завдання дисертації.

Особисто дисертантом здійснено пошук та аналіз сучасних наукових джерел з обраної теми, проведено патентно-інформаційне дослідження, яке підтвердило актуальність і наукову новизну теми представленої роботи. Автором самостійно проведено роботу з архівними матеріалами, здійснено відбір пацієнтів, комплексне обстеження та лікування включених у дослідження пацієнтів, динамічне спостереження. Особисто створено електронну базу даних, проведено збір отриманих даних проспективного та ретроспективного дослідження та внесення їх в електронну базу даних. Здобувачем самостійно проведено аналіз та узагальнення результатів проведеної роботи. Разом з науковим керівником сформульовано висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи. Оформлення дисертаційної роботи згідно чинних вимог та написання всіх розділів проводилось здобувачем самостійно.

В наукові статтях, в яких представлені результати дослідження, опублікованих у співавторстві, внесок дисертанта є визначальним і полягає в зборі даних, формуванні електронної бази хворих, статистичної обробки отриманих результатів, а також підготовці статей і тез до друку, разом з науковим керівником розроблялися концепції та дизайну дослідження. Автором не використовувалися ідеї та розробки інших співавторів публікацій (немає конфлікту інтересів).

Апробація результатів дисертації

Отримані результати та основні положення дисертації були представлені на конгресах:

1. XXV національний конгресі кардіологів України, 24-27 вересня 2024, м. Київ – усна доповідь.
2. EuroThrombosis & EuroVessels 2024; 2024 Oct 10–12; Bologna, Italy – публікація тез, стендова доповідь.
3. XXVI національний конгрес кардіологів України, 23-26 вересня 2025, м. Київ – публікація тез, стендова доповідь.

Публікації

За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 8 наукових праць: 4 статті у наукових фахових виданнях України, які індексуються в наукометричній базі Scopus; 4 тез доповідей в матеріалах конгресів.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 187 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 44 таблицями та 16 малюнками. Структурно складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Клініко-анамнестична характеристика досліджуваних хворих та методи дослідження», чотирьох розділів власних досліджень, узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних

рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Список використаних джерел включає 250 найменувань, з них 10 кирилицею та 240 латиницею.

Розділ 1. Тромбоемболія легеневої артерії та запалення: сучасний стан проблеми

1.1 Епідеміологія тромбоемболії легеневої артерії

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) залишається важливою проблемою сучасної медицини, незважаючи на значний прогрес у її діагностиці, лікуванні та профілактиці [38, 39].

За даними різних реєстрів річна захворюваність на гостру легеневу емболію становить від 39 до 120 випадків на 100 000 населення, або 1-2 випадки на 1000 населення, і експоненціально зростає з віком як для чоловіків, так і для жінок, і в 4 рази вища в країнах з високим рівнем доходу, ніж у країнах з низьким рівнем доходу [3, 4, 21, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45]. Ризик венозної тромбоемболії протягом життя не залежить від статі, але жінки мають вищий ризик у віці 20-40 років, що відображає вплив репродуктивних факторів ризику, тоді як чоловіки мають вищий ризик в інших вікових групах. Серед пацієнтів з активною формою раку щорічна частота першої венозної тромбоемболії відрізняється залежно від типу раку (3% для раку сечового міхура і молочної залози, 4-7% для раку товстої кишки і передміхурової залози, 10-12% для раку легенів, шлунку, яєчників і головного мозку і 15% для раку підшлункової залози) [4, 46].

Паралельно з тим рівень смертності за останні роки має тенденцію до зниження. Так в США, за даними Stefano Barco et al (2021), він знизився з 6,0 до 4,1 смертей на 100 000 населення у жінок та затримався на рівні 4,5 смертей на 100 000 населення у чоловіків [40]. В Європі, за даними того ж автору (2020), показник смертності від ТЕЛА знизився з 12,8 до 6,5 смертей на 100 000 населення без суттєвих статевих відмінностей [47]. Проте, незважаючи на цю позитивну тенденцію, рівень смертності все ще залишається високим. Приблизно чверть пацієнтів помирає раптово або в перші години після початку гострої події [48, 49]. Приблизно 20% пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії помирають протягом 1 року з моменту встановлення діагнозу, і здебільшого через супутні захворювання (наприклад, онкологічні захворювання), а не через рецидивуючу тромбоемболію [45, 50, 51]. В стаціонарі

же рівень летальності в стабільних пацієнтів коливається від 6,7 до 14,65%, [2, 4, 29, 52], і зростає до 71,4% у хворих високого ризику [4, 8, 32, 53, 54, 55, 56], тридцятиденна та тримісячна смертність становить приблизно 15% [2, 6, 8, 19, 50, 51, 57].

ТЕЛА характеризується не тільки високим рівнем смертності, але й серйозними віддаленими наслідками. Незважаючи на адекватну антикоагулянтну терапію протягом принаймні трьох місяців до 40–60% пацієнтів, що пережили гострий епізод, страждають від довгострокових функціональних порушень, так званого синдрому пост-легеневої емболії (post-pulmonary embolism syndrome – PPES), який визначається як нова або прогресуюча задишка, непереносимість фізичного навантаження та/або порушення функціонального чи психічного стану [49, 58, 59]. Алгоритм функціонального порушення та його оцінка вперше був запропонований у настановах Європейського товариства кардіологів (ESC) 2019 року, що закликає приділити додаткову увагу тим пацієнтам, які страждають від стійких функціональних обмежень і зниження якості життя після ТЕЛА [59, 60]. Більше 20% пацієнтів після гострої ТЕЛА мають стійке порушення функції правого шлуночка (ПШ), яке виявляється при довгостроковому спостереженні [59]. Інші дослідження показали, що залишкові дефекти перфузії за допомогою вентиляційно-перфузійного сканування легенів можна виявити у 50% пацієнтів через 6 місяців після початку ТЕЛА, і приблизно 50% пацієнтів страждають від постійних симптомів і серцево-легеневих функціональних обмежень до 1 року [61]. Хронічна постромбоемболічна легенева гіпертензія розвивається у 2–3 % хворих, і у 5–8 % тих, хто пережив гострий період з персистуючою задишкою [62].

Ці дані підкреслюють важливість подальшого удосконалення тактики ведення хворих на ТЕЛА, одним з ключових напрямків якого може бути покращення стратифікації ризику для забезпечення більш точного прогнозування результатів захворювання та вибору оптимальної терапії. Важливим аспектом є також розробка нових терапевтичних підходів, які

забезпечать покращення перебігу захворювання та сприятимуть кращим його результатам.

1.2 Роль запалення в патогенезі ТЕЛА: сучасні уявлення

1.2.1 Імунотромбоз – новий патогенетичний механізм ТЕЛА

Тромбоемболія легеневої артерії – це порушення легеневого кровообігу, зумовлене оклюзією легеневої артерії та її гілок тромбами, що утворюються в венах великого кола кровообігу або правих порожнинах серця і переносяться кровотоком в мале коло [43, 63, 64]. ТЕЛА є багатофакторним захворюванням, яке, як вважають, виникає через взаємодію між кількома провокуючими факторами, які можуть бути адитивними або синергічними. Вважається, що ці провокуючі фактори спричиняють розвиток клінічно явного захворювання, коли досягається так званий поріг тромбоутворення. Деякі клінічні фактори ризику є значними та можуть зумовити розвиток венозної тромбоемболії без участі інших факторів ризику. Ці сильні провокуючі фактори можуть бути постійними або тимчасовими. Значні транзиторні провокуючі фактори ризику, такі як великі хірургічні операції, довга іммобілізація або важкі травми, становлять приблизно 20% усіх випадків венозної тромбоемболії. Найбільш поширеним постійним сильним фактором ризику є активна онкологія, яка спричиняє близько 20% випадків венозної тромбоемболії. Проте більшість випадків венозної тромбоемболії виникають через слабкі фактори ризику або залишаються неспровокованими [41, 45, 49, 50, 65].

Формування венозного тромбу представляє собою складний патофізіологічний процес, який ініціюється взаємодією багатьох факторів. Протягом понад століття тріада Вірхова забезпечувала основу для опису патофізіологічних механізмів, що сприяють тромбоутворенню, припускаючи узгоджену роль гіперкоагуляції, ендотеліальної дисфункції та гемодинамічних змін (стаз і турбулентність) у розвитку артеріального і венозного тромбозу [14, 31, 39, 66, 67]. Проте все більше даних свідчать про складну взаємодію між коагуляцією та запаленням, коли активація каскаду коагуляції запускає імунну

систему, а клітини вродженого імунітету, в свою чергу, сприяють утворенню тромбів у процесі, який називають імунотромбозом [14, 19, 31, 45, 65, 68, 69, 70, 71, 72, 73].

Імунотромбоз — це нова концепція, визначена Енгельманном і Масбергом [74], як вроджена імунна відповідь, викликана утворенням тромбу всередині кровоносних судин, особливо в мікросудинах. Імунотромбоз все частіше визнається як незалежна лінія захисту організму, який підтримується специфічними молекулярними механізмами. Він опосередковує розпізнавання патогенів та пошкоджених клітин, а також пригнічує розповсюдження та виживання патогенів [75, 76]. Локальний характер імунотромбозу та його виникнення лише в обмеженій кількості мікросудин, гарантує, що імунотромбоз серйозно не порушує загальну перфузію органів. Однак, порушення регуляції імунотромбозу є ключовою подією у розвитку тромботичних розладів [74, 75].

1.2.2 Роль механізмів вродженого імунітету в тромбоутворенні

Експериментальні дослідження показали, що моноцити, нейтрофіли та тромбоцити, у співпраці з ендотелієм, залучені до розвитку тромбозу. Різні фактори, такі як ішемічні події, інфекції чи токсини, можуть викликати дисфункцію ендотелію. Наприклад, активація ендотелію при ендотоксемії призводить до посилення утворення тромбів через ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1, молекулу адгезії клітин-1) та TLR-1 (Toll-like receptor 1, толл-подібний рецептор 1) [76]. Запалення стінки судини може спровокувати тромбоз інтактної вени [74]. Крім того, безпосереднє взаємодія патогенів з ендотеліальними клітинами може стимулювати вивільнення різних медіаторів. Гіпоксія є ще однією патологічною умовою, що призводить до дисфункції ендотелію, яка характеризується підвищеною проникністю, прозапальним станом та зниженими антикоагулянтними властивостями. Зокрема, гіпоксія індукує підвищення рівня фактору фон Віллебранда. Мастоцити, що знаходяться в стінці венозних судин, вивільняють свої медіатори у відповідь на зниження кровотоку, що додатково активує ендотелій та сприяє виходу тіл Вейбеля-Паладі, з яких вивільняється фактору фон Віллебранда, який сприяє адгезії тромбоцитів. Адгезія тромбоцитів веде до залучення лейкоцитів

до стінки судини, активуючи вроджений імунітет. Крім того, тромбоцити самі по собі здатні реагувати на інфекції та активуватися патогенами. Як результат, вони утворюють агрегати, запускають каскад коагуляції і залучають нейтрофіли та моноцити для запобігання поширенню патогенів, таким чином активно сприяючи тромбоінфламации [76, 77]. Залучення лейкоцитів є важливим для розвитку тромбозу. Активація коагуляційної системи при венозному тромбозі залежить від тканинного фактору (ТФ), що в основному вивільняється моноцитами. Нейтрофільні позаклітинні пастки (NETs) особливо сприяють імунотромбозу, створюючи каркас з хроматину, запальних та протромботичних білків, а також захоплюючи клітини, зокрема активовані тромбоцити, що посилює утворення тромбів через позитивний зворотний зв'язок. Пряма взаємодія з патогенами або їх компонентами, цитокінами та факторами комплементу може індукувати вивільнення NETs. Варто зазначити, що утворення NETs посилюється через взаємодію нейтрофілів з активованими тромбоцитами. Отже, клітини вродженого імунітету є основними клітинними чинниками імунотромбозу, як описано вище. Крім того, цей процес молекулярно регулюється через взаємодію між коагуляційною каскадою, системою комплементу та цитокінами. Система комплементу може активуватися через кілька шляхів, і кілька факторів комплементу можуть активувати тромбоцити, нейтрофіли, індукувати вивільнення фактору фон Віллебранда ендотелієм і спричиняти пошкодження ендотелію. Система комплементу є важливим механізмом захисту організму, що включає каскад процесів, що веде до утворення термінального мембранного атак-комплексу (МАК) C5b-9. МАК створює трансмембранний канал, що викликає лізис клітин і їх загибель, коли вставляється в мембрану інфікованої клітини або безпосередньо в патоген. Коли ці фізіологічні захисні механізми надмірно активуються, це призводить до зайвого пошкодження ендотелію, що може стати осередком для тромбозу. Окрім пошкодження ендотелію, спричиненого системою комплементу, що підвищує ризик тромбоутворення, окремі компоненти комплементу мають протромботичні властивості. Наприклад, компонент комплементу 5a (C5a) може підвищити активність ТФ і інгібітора активатора

плазміногену-1 (PAI-1), а також активувати нейтрофіли, що сприятиме утворенню NETs.

З іншого боку, цитокіни, які є білками, що секретуються різними клітинами, включаючи імунні клітини, є важливим механізмом захисту, оскільки вони залучають адаптивні імунні клітини та регулюють широкий спектр процесів в імунній системі. Цитокіни мають протромботичні ефекти, такі як інтерлейкін-6 (Іл-6), який збільшує вироблення та активність тромбоцитів, підвищує експресію ТФ на ендотеліальних клітинах і моноцитах, а також може спричинити ендотеліальну дисфункцію. Інтерферон- γ подібним чином підвищує вироблення тромбоцитів і порушує функцію судинного ендотелію, що, в свою чергу, також збільшує протромботичний ефект. Інтерлейкін-2 підвищує активність інгібітора активатора плазміногену-1, що може знижувати фібриноліз.

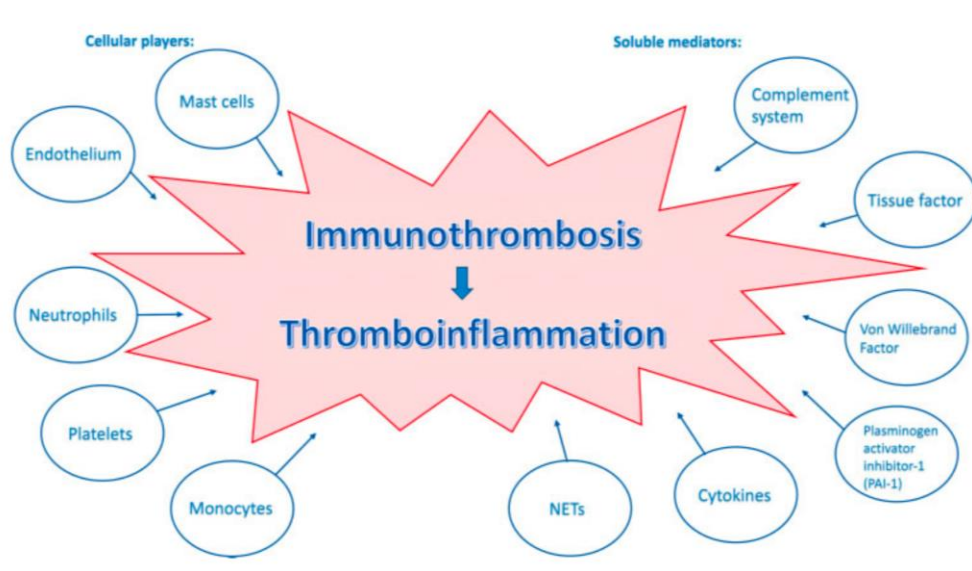


Рис. 1.1. Клітинні гравці та розчинні медіатори, що сприяють імунотромбозу та тромбозапаленню.

Таким чином, можна виділити три основні шляхи, що беруть участь у запальних реакціях при утворенні тромбу:

1. Нейтрофіли залучаються дуже рано під час тромбоутворення, вивільняють нейтрофільні позаклітинні пастки, які складаються з позаклітинної дезоксирибонуклеїнової кислоти, гістонів і антимікробних білків

нейтрофілів, і можуть безпосередньо активувати фактор XII, зв'язуватися з фактором фон Віллебранда, ініціювати рекрутинг тромбоцитів і збільшувати концентрації ферментів, таких як нейтрофільна еластаза та мієлопероксидаза, для ініціювання внутрішнього коагулянтного шляху; утворення NET є ключовою ланкою між запаленням і тромбозом [65, 76, 78]. Активовані тромбоцити були одними з перших фізіологічно значущих неінфекційних стимулів, описаних для індукції утворення NETs;

2. Моноцити також залучаються на ранніх стадіях розвитку тромбозу, вони вивільняють мікрочастинки, що містять активований ТФ, у місцях впливу патогену, запускається зовнішній коагулянтний шлях допомагаючи NETs;
3. Прозапальні цитокіни, особливо Іл-6, можуть модулювати запальний процес, впливаючи на систему згортання крові та фібринолітичну систему; молекули адгезії, такі як Р-селектин, Е-селектин, можуть ініціювати рух лейкоцитів, що прилипають до активованих тромбоцитів і ендотеліальних клітин, що призводить до міграції нейтрофілів, утворення NET і вивільнення мікрочастинок, що містять ТФ, для подальшого посилення запальних реакцій при утворенні та еволюції венозного тромбу [31, 39, 67, 69, 76, 79, 80].

Розсмоктування тромбу, що характеризується відновленням кровотоку, нагадує загоєння рани. Лейкоцити відіграють вирішальну роль і на цій стадії венозного тромбозу. Нейтрофіли та моноцити проникають у тромб, щоб модулювати деградацію колагену та фібрину шляхом секреції матриксних металопротеїназ та активаторів плазміногену відповідно [24, 31, 62, 67].

Також, важливо зазначити, що не тільки запалення викликає тромбоз, але й тромбоз може безпосередньо ініціювати запалення, тобто між ними існує тісний двосторонній зв'язок [76].

1.2.3 Роль імунітету в розвитку ТЕЛА

Одне з перших досліджень, що вивчало роль імунітету в експериментальних моделях ТЕЛА, було дослідження Eagleton et al. (2002), що показало наявність ранньої інфільтрації поліморфноядерних клітин та підвищену концентрацію моноцитарного хемоатрактантного білка-1 в стінці легеневої артерії (ЛА). Експериментальна модель ТЕЛА була ініційована тромбозом нижньої порожнистої вени у 70 щурів, тоді як інші 70 щурів зазнали лише фіктивної операції [81]. Підвищення рівня *нейтрофілів* починалося через 3 год після епізоду ТЕЛА, досягало максимуму через 2 доби і відзначалося переважно в стінці ЛА. *Макрофагальна* інфільтрація була найвищою на 1 добу після ТЕЛА і поверталася до вихідного рівня через 4 доби після епізоду і переважала в легеневій паренхімі [81]. Слід зазначити, що концентрація хемоатрактантного білка-1 була вищою в експериментальній моделі ТЕЛА, з піковим рівнем на 1 добу, ніж у контрольних тварин. Відомо, що цей білок є сильним активатором моноцитів, який продукується багатьма типами клітин [82]. Після утворення тромбу спостерігався пік вмісту хемоатрактантного білка-1 в стінці судини, крові та тромбі. Моноцити продукували не тільки інгібітори фібринолізу, але й урокіназу та активатори тканинного плазміногену. Схоже, що хемоатрактантного білка-1 сприяв розсмоктуванню тромбу через фібринолітичні функції макрофагів. В експериментальній моделі ТЕЛА надмірна продукція хемоатрактантного білка-1 також була пов'язана з гіперплазією інтими судин [81]. Це дослідження показало, що ТЕЛА асоціювалася з надходженням лейкоцитів, переважно в ранній фазі (1 день) після гострого епізоду ТЕЛА. Нейтрофіли були присутні переважно в стінці ЛА, тоді як макрофаги домінували в легеневій паренхімі [81].

Далі Zagorski et al. (2003) спостерігали накопичення хеомокінів у легенях щурів з гострою ТЕЛА, індукованою полістирольними мікросферами [83]. Тяжкий ступінь ТЕЛА визначався значним підвищенням СТЛА (СТЛА~50 мм рт. ст., артеріальна гіпоксемія $PaO_2=70$ мм рт. ст.), помірний ступінь ТЕЛА (СТЛА~35 мм рт. ст., без артеріальної гіпоксемії), показники інтактних щурів

(СТЛА<30 мм рт. ст.). У моделі ТЕЛА запальні зміни були представлені після оклюзії легеневих судин. В групі тяжкої ТЕЛА порівняно з помірною та контрольною групою, було виявлено масивне накопичення нейтрофілів в альвеолах. У фізіологічних умовах нейтрофіли складають лише невеликий відсоток загальної клітинної фракції альвеол [83]. Дослідження хемотаксису нейтрофілів *in vitro* в бронхо-альвеолярний лаваж через 18 годин після епізоду ТЕЛА продемонстрували майже в 100 разів вищу хемотаксичну активність нейтрофілів у щурів з тяжким перебігом ТЕЛА порівняно з контролем [83]. Таким чином, вже перші дослідження проілюстрували потужний приплив імунних клітин в стінку легеневої артерії та паренхіму легень в експериментальних моделях ТЕЛА у щурів [14].

Аутопсійні дослідження правого шлуночка також виявили моноцитарну та макрофагальну інфільтрацію в тканині міокарда [14, 49]. Для з'ясування ролі потенційного запального стану в ПШ як відповіді на ТЕЛА було проведено серію експериментальних досліджень. В роботах Watts et al. (2006), у щурячих моделях полістирол-індукованої ТЕЛА, що призводила до гострої дисфункції ПШ, тварини з тяжкою гіпертензією (СТЛА~50 мм рт. ст.) характеризувалися в 95 разів вищою активністю мієлопероксидази (МПО) та вищими рівнями хемоатрактантного білка-1 у плазмі крові в ПШ порівняно з щурами з легкою гіпертензією (СТЛА~40 мм рт. ст.) або контрольною групою (СТЛА~30 мм рт. ст.) [84]. Гістологічні дані свідчили про надмірне накопичення макрофагів і нейтрофілів у міокарді ПШ, що було виявлено в некротизованій тканині щурів з тяжкою легеневою гіпертензією, що вказувало на те, що після експериментальної ТЕЛА виникала стійка імунна відповідь із пошкодженням ПШ. Цікаво, що згадані вище зміни не були продемонстровані в лівому шлуночку [84].

Було проведено ще одне дослідження, спрямоване на виявлення специфічної молекули, відповідальної за рекрутинг нейтрофілів в ПШ. В експериментальній моделі Zagorski et al. (2007) спостерігали посилення експресії цитокін-індукований хемоатрактант нейтрофілів-1 і цитокін-індукований хемоатрактант нейтрофілів-2 між 6 і 18 годинами після початку ТЕЛА [85].

Інтенсивне накопичення нейтрофілів через 18 год було пов'язане з недостатністю ПШ. Крім того, введення щурам анти-цитокін-індукований хемоатрактант нейтрофілів-1 антитіл призводило до зменшення накопичення нейтрофілів і було пов'язане з покращенням функції ПШ [85].

Згодом, в іншому дослідженні, виконаному Zagorski and Kline в 2016 році, в моделі на щурах отримали дані, що легені більш схильні до індукованого тромбоемболією пошкодження, ніж клітини міокарда, а також, що навіть легка ТЕЛА без легеневої гіпертензії може мати згубний запальний вплив на легеневу паренхіму [86].

1.2.4 Роль хемокінів та цитокінів у венозному тромбозі

Хемокіни та цитокіни є важливими клітинними медіаторами, які беруть участь у клітинній та адаптивній імунній відповіді, а також у гострій фазі запалення [14, 87, 88].

В огляді Maria Y. Najem et al (2024), присвяченому вивченню цитокінової та хемокінової регуляція венозної тромбоемболії (ВТЕ), було висвітлено цитокіни та хемокіни, які регулюють механізми утворення та розщеплення тромбу. Використання експериментальних моделей виявило протромботичну активність деяких цитокінів, включаючи інтерферон- γ , інтерлейкін-6, інтерлейкін-17A, інтерлейкін-9, інтерлейкін-1 β і трансформуючий фактор росту β . Інші цитокіни, такі як інтерлейкін-10, фактор некрозу пухлини- α та інтерлейкін-8, очевидно, сприяли розщепленню тромбу на пізній фазі венозної тромбоемболії [67].

Результати, представлені вище, є дуже переконливими доказами того, що запальна дисрегуляція відбувається під час ТЕЛА і що циркулюючі біомаркери можуть її ідентифікувати.

Все більше досліджень підкреслюють роль маркерів запалення, таких як С-реактивний протеїн (СРП) та Іл-6, у венозному тромбозі. Впливаючи на експресію тканинного фактору, запальні цитокіни забезпечують тригер, який може призвести до тромботичної хвороби [89]. За останній часу з'явилась значна

кількість клінічних праць, що вивчали зв'язок між біомаркерами запалення та ВТЕ, але результати їх були суперечливі: одні автори робили висновок, що доказів зв'язку біомаркерів запалення з ризиком ВТЕ недостатньо [90, 91], інші ж отримували результати, що підтверджували його існування [24, 69, 92]. Eric A Fox et al. у 2005 році вперше провели систематичний огляд клінічних досліджень, які вивчали зв'язок між запаленням і венозним тромбозом, однак вони не отримали переконливих доказів на підтримку своєї гіпотези через малий розмір вибірки [91]. На противагу цій праці в іншому мета-аналізі, проведеному Jiayue Ding et al. в 2023 році, зв'язок між біомаркерами запалення та ВТЕ був доведений. Було показано, що запальні біомаркери можуть бути не тільки пов'язані з підвищеним ризиком виникнення ВТЕ, але також можуть служити допоміжним методом для діагностики ВТЕ в клінічних умовах [24]. Деякі запальні біомаркери показали потенційну корисність у стратифікації ризику пацієнтів із ВТЕ, особливо гострою ТЕЛА.

Різні дослідження вивчали різні маркери запалення, однак найбільш перспективними серед них виявились С-реактивний протеїн, інтерлейкін-6 та нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (НЛС) [19, 24, 31, 32, 66, 70, 71, 90, 93, 94].

1.3. Роль С-реактивного протеїну при гострій ТЕЛА

СРП був відкритий Тіллеттом і Френсісом з Університету Рокфеллера в 1930 році; вони повідомили про небілкову соматичну фракцію під назвою «фракція с», яка осідала у високих титрах після ізоляції із сироватки пацієнтів, інфікованих пневмококом, яка біохімічно відрізнялася від раніше відомих фракцій капсульних полісахаридів і нуклеопротеїнів, які можна було виявити за допомогою відповіді специфічних антитіл. Приблизно через десять років Ейвері та Маккарті повідомили про підвищення рівня речовини в сироватці крові у випадках із патогенним спектром запальних подразників. Назва «*С-реактивний протеїн*» виникла завдяки подальшим дослідженням Воланакіса та Каплана, які визначили точний ліганд для СРП у пневмококовому полісахариді «с» як

фосфохолін, який походить від тейхоєвої кислоти клітинної стінки пневмока [95].

C-реактивний протеїн належить до ключових реактантів гострої фази та широко застосовується у клінічній практиці як чутливий маркер запалення та/або інфекційного процесу через його швидке та різке (до 10 000 разів) підвищення синтезу у відповідь на тканинне пошкодження або інфекцію [93, 95, 96, 97]. СРП людини є пентамерним членом сімейства коротких пентраксинів. Згідно з еволюційними даними, пентраксини є висококонсервативними білками, які передують розвитку адаптивної імунної відповіді. Пентамерна нативна форма СРП (пСРП) — це розташування п'яти нековалентно пов'язаних мономерів у симетричний циклічний узор навколо центральної пори, що створює дискоїдну та плоску конфігурацію [95, 97, 98]. Пентамерна форма в основному синтезується в гепатоцитах, але також може синтезуватися в гладком'язових клітинах, макрофагах, лімфоцитах і адипоцитах. Його синтез в основному індукується Іл-6, і, меншою мірою, Іл-1 β , Іл-17 і фактором некрозу пухлин (TNF)- α [95, 97]. До отримання сигналів стресу, які ініціюють синтез нового білка, клітини печінки повільно вивільняють базальні титри СРП, які були попередньо синтезовані та зберігаються у внутрішньоклітинних везикулах, і після синтезу та вивільнення в циркуляцію титри сироваткового СРП мають тенденцію до значного підвищення через 6–12 годин після початкової стимуляції, що підвищується в 1000 разів та більше протягом 24–72 год в результаті як синтезу, так і вивільнення, з періодом напіврозпаду приблизно 19 годин. Коли стимул для підвищення виробництва СРП повністю припиняється, концентрація його в крові швидко знижується до вихідного рівня [95, 99, 100, 101]. Рівень СРП у плазмі крові позитивно корелює з тяжкістю запалення, що робить його широко використовуваним неспецифічним запальним біомаркером у клінічних дослідженнях [99, 102].

Він також існує у своїй мономерній формі (мСРП) у плазмі. На відміну від пентамерної форми, яка чинить як прозапальну, так і протизапальну дію, мономерна форма має важливі прозапальні та протромботичні властивості і тому

може посилювати патологічні стани, пов'язані з «імунотромбозом», шляхом безпосередньої активації тромбоцитів і запуску класичного шляху комплементу [93, 97, 103]. В декількох дослідженнях було продемонстровано, що пСРП і мСРП індукують ендотеліальне запалення та сприяють адгезії та трансміграції лейкоцитів *in vivo* [79, 93]. Окрім впливу на ендотеліальні клітини та лейкоцити, мСРП може сприяти тромбозу завдяки своїй здатності активувати тромбоцити. Стимуляція тромбоцитів призводить до активації головного рецептора адгезії тромбоцитів, GPIIb/IIIa, і призводить до екзоцитозу альфа-гранул, які вміщують фактори згортання крові, хемокіни, білки адгезії та регулятори ангіогенезу [75, 77, 93].

Враховуючи, що ризик ВТЕ, в тому числі і ТЕЛА, значно підвищується при низькій станів, пов'язаних із запаленням, зокрема хірургічних втручаннях, ожирінні, сепсисі, раку, запальних захворюваннях кишечника (ЗЗК) і COVID-19 [93], які супроводжуються підвищенням рівня СРП у плазмі крові, очікувано виникло питання, чи прогнозує тривале підвищення СРП розвиток ВТЕ у майбутньому, як це відбувається, наприклад, з серцево-судинними захворюваннями [75, 93].

Був проведений ряд великих популяційних досліджень, які вивчали цю гіпотезу, однак на початку результати були суперечливими [24, 31], а виявлені асоціації зазвичай були скромними [92]. Більш пізні наукові роботи довели зв'язок між підвищеним рівнем СРП та ризиком виникнення ВТЕ, в тому числі і ТЕЛА [24, 31, 90, 92, 104]. Jiayue Ding et al. (2023) на підставі результатів проведеного мета-аналізу, зробили висновок, що рівень СРП можна розглядати як фактори ризику розвитку ВТЕ [24]. Інші дослідження оцінювали діагностичну корисність СРП при ВТЕ з суперечливими результатами: одне проспективне дослідження припустило, що рівні СРП можуть бути корисними як діагностичний біомаркер у пацієнтів із підозрою [105]; але інше показало, що СРП у поєднанні з D-димером не покращує частоту негативних візуалізаційних досліджень [106].

Однак роль СРП не обмежується тільки прогнозуванням ризику ВТЕ. Було показано, що деякі запальні біомаркери показали потенційну корисність у стратифікації ризику пацієнтів із ВТЕ, в тому числі і гострої ТЕЛА, однак результати теж були суперечливі. В одних дослідженнях зв'язок між рівнями СРП та смертністю або дисфункцією ПШ не був виявлений [107, 108]. В інших дослідження отримані протилежні результати. Було встановлено, що СРП при госпіталізації асоціюється з 30-денною смертністю та кровотечею у пацієнтів з ВТЕ [32, 109]. Murat Gok et al. (2021) показав, що рівень СРП незалежно асоціюється з масивною ТЕЛА [110]. Було також доведено, що цей маркер має прогностичну цінність, коли він пов'язаний з дисфункцією ПШ, що є предиктором гірших результатів ТЕЛА [111, 112]. Рівень смертності також був вищим у пацієнтів з підвищеним рівнем СРП, але не досяг клінічного значення. Було також продемонстровано, що пацієнти з гострою ТЕЛА та низькими значеннями СРП мали кращу 36-місячну виживаність, ніж пацієнти з високим рівнем СРП [112]. Ще в одному аналізі було показано, що СРП є незалежним фактором ризику смертності серед літніх пацієнтів [113].

Отже, в багатьох роботах прослідковується зв'язок високих рівнів СРП та ризику розвитку ВТЕ, в тому числі гострої ТЕЛА [24, 64, 90, 92, 104], однак досить мало досліджень присвячених вивченню зв'язку СРП з прогнозом та перебігом ТЕЛА, а результати їх суперечливі, або обмежені малою кількістю пацієнтів, віком пацієнтів та жорсткими критеріями виключення [32, 110, 111, 112]. Таким чином, СРП може бути перспективним запальним біомаркером прогнозування ризику ТЕЛА та стратифікації ризику пацієнтів з ТЕЛА, однак для підтвердження цього твердження необхідні додаткові дослідження.

1.4. Роль Інтерлейкіну-6 при ТЕЛА

Інтерлейкін-6 – це ключовий імуномодулюючий цитокін, із плеїотропною дією на запалення, імунну відповідь і кровотворення, з безліччю фізіологічних функцій, які охоплюють регуляцію проліферації та диференціації імунних клітин, а також координацію вродженої та адаптивної імунної систем [114, 115,

116, 117, 118]. Цей цитокін може секретуватися ендотеліальними клітинами, макрофагами, лімфоцитами, дендритними клітинами та фібробластами [114, 117, 119]. Після того, як Іл-6 синтезується в місці локального ураження на початковій стадії запалення, він рухається до печінки через кровоток. Коли Іл-6 діє на гепатоцити, він індукує широкий спектр білків гострої фази, таких як СРП, комплемент С3, сироватковий амілоїд А, фібриноген, тромбопоетин, гепсидин, гаптоглобін і α 1-антихімотрипсин, таким чином Іл-6 стає життєво важливим медіатором відповіді гострої фази [114, 120]. З іншого боку, Іл-6 знижує вироблення фібронектину, альбуміну та трансферину. Іл-6 також бере участь у регуляції рівнів заліза та цинку в сироватці крові шляхом контролю їх транспортерів (Іл-6-індуковане виробництво гепсидину блокує дію транспортера заліза феропортину 1 на кишечник і таким чином знижує рівень заліза в сироватці крові, що призводить до гіпоферемії та анемії, пов'язаної з хронічним запаленням). Коли Іл-6 досягає кісткового мозку, він сприяє диференціюванню гемопоетичних стовбурових клітин та дозріванню мегакаріоцитів, що призводить до вивільнення тромбоцитів. Крім того, Іл-6 може безпосередньо індукувати дозрівання наївних В-клітин у плазматичній клітині і сприяти специфічній диференціації наївних CD4⁺ Т-клітин, шляхом активації Іл-2 та Іл-2R. Таким чином Іл-6 виконує важливу функцію у зв'язуванні вродженої та набутої імунної відповіді та розвитку запальних реакцій. Як тільки вплив патологічного фактору повністю усувається, синтез Іл-6 припиняється і концентрація Іл-6 в сироватці крові повертається до норми [39, 114, 118, 120, 121]. Також було показано, що Іл-6 активує клітини ендотелію судин. Крім того, Іл-6 збільшує вироблення фактор росту ендотелію судин і, таким чином, має потужний вплив на судинну проникність ендотеліальних клітин. Іл-6 посилює регуляцію рецептора комплементу 5а на ендотеліальних клітинах, таким чином підвищуючи їхню чутливість до комплементу 5а, який функціонує як анафілатоксин, викликає скорочення гладкої мускулатури та вивільнення гістаміну з тучних клітин, і призводить до подальшого посилення проникності судин. Крім того, було показано, що Іл-6 послаблює скорочення папілярних

м'язів, що призводить до дисфункції міокарда [102]. Іл-6 не тільки сприяє виробленню фібриногену та вивільненню тромбоцитів, але також активує систему згортання крові. Іл-6 індукує ТФ на клітинній поверхні моноцитів, який сприяє коагуляції шляхом ініціації зовнішнього шляху згортання крові та, у свою чергу, призводить до виробництва тромбіну. Ці дії Іл-6 призводять до стану гіперкоагуляції та тромбозу [24, 89, 120].

Враховуючи прокоагулянтні властивості Іл-6, почалося вивчення зв'язку цього цитокіну та ВТЕ. Однак результати були неоднозначні.

Одні дослідники повідомляли, що рівні Іл-6 підвищуються під час тромбозу глибоких вен (ТГВ), але без будь-якої кореляції зі ступенем тромбозу, факторами схильності або появою симптомів [122]. Інші автори не виявили зв'язку між рівнями Іл-6 та ВТЕ [123]. Були роботи, по вивченню запальних біомаркерів, в тому числі Іл-6, при гематологічних злоякісних новоутвореннях, але жоден із досліджених біомаркерів не продемонстрував статистичної значущості як предиктор виникнення ВТЕ [32, 124]. Були дослідження, які показали, що рівні Іл-6 та інших запальних цитокінів є детермінантою ризику венозного тромбозу [24, 125], та підвищуються у пацієнтів з ідіопатичним венозним тромбозом [89]. Крім того, Galeano-Valle F et al (2021), показали що підвищені рівні Іл-6 можуть незалежно передбачити частоту рецидивів після ТГВ, а також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком ускладнень, пов'язаних з ВТЕ, зокрема посттромботичного синдрому (ПТС), хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії (ХТЛГ) та інфекцій [33]. Був описаний зв'язок між рівнями Іл-6 і вищою смертністю у пацієнтів з ВТЕ [126], а також зв'язок більш високого рівня Іл-6 зі скороченням часу виживання онкологічних пацієнтів [32].

Отже наявні наукові праці свідчать про достовірне підвищення рівня Іл-6 в крові у пацієнтів з ВТЕ, в тому числі з ТЕЛА, однак існує мала кількість робіт по вивченню Іл-6 саме при ТЕЛА, а існуючих досліджень недостатньо для оцінки його прогностичної ролі та впливу на перебіг ТЕЛА, і їх результати суперечливі.

1.5. Діагностична та прогностична роль нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення в пацієнтів з гострою ТЕЛА

Співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів, розраховане як просте співвідношення між кількістю нейтрофілів і лімфоцитів, вимірними в периферичній крові, є біомаркером, який відображає баланс між двома аспектами імунної системи: гострим і хронічним запаленням (на що вказує кількість нейтрофілів) і адаптивним імунітетом (кількість лімфоцитів) [70, 127, 128, 129], а також активність системного запалення [130]. Підвищення НЛС визначається збільшенням нейтрофілів та/або зменшенням лімфоцитів. Нейтрофіли відіграють важливу роль у запаленні при таких патологічних станах, як мікробна інфекція, хронічне пошкодження тканин і рак. Таким чином, підвищення кількості циркулюючих нейтрофілів свідчить про гостру або хронічну запальну реакцію. Лімфоцити генерують адаптивні імунні відповіді для усунення специфічних патогенів, інфікованих клітин і, в деяких випадках, передракових або злоякісних клітин. Зменшення кількості циркулюючих лімфоцитів відбувається у зв'язку з нещодавною інфекцією, використанням певних ліків, включаючи хіміотерапію, і при деяких захворюваннях, пов'язаних з імунною системою. Нейтрофіли та лімфоцити також можуть спільно регулюватися за допомогою складних механізмів. Хронічне запалення може стимулювати вивільнення імунорегуляторних гранулоцитарних мієлоїдних клітин-супресорів з кісткового мозку, що може збільшити до 10% периферичних лейкоцитів і пригнічувати кількість і функцію лімфоцитів [131]. Високі рівні циркулюючих нейтрофілів пов'язані з пригніченою активністю інших імунних клітин, таких як Т-лімфоцити та природні клітини-кілери [128].

Почалося вивчення НЛС при різних станах та оцінки його, як незалежного прогностичного фактору захворюваності та смертності при різних захворюваннях. Було доведено прогностичну роль цього співвідношення у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, включаючи ішемічний інсульт, крововилив у мозок, з запальними захворюваннями кишечника,

сепсисом, інфекційними захворюваннями, хірургічною патологією та деякими типами раку [128, 129, 132].

Враховуючи центральну роль запалення, і, зокрема, нейтрофілів у патогенезі ТЕЛА, було зроблено припущення, що НЛС може бути перспективним прогностичним інструментом також і при цьому захворюванні. Почалось активне вивчення НЛС, як можливого прогностичного маркеру, в хворих на гостру ТЕЛА.

Розглядаючи клінічне значення імунзапальних показників для ВТЕ, в тому числі і НЛС, Хуе J et al. (2021) в своєму аналізі, проведеному на основі попередніх досліджень, зробили висновок, що НЛС можна використовувати як діагностичний і прогностичний інструмент [133].

Діагностична цінність показана в дослідженні Farah R et al (2020), які виявили значно підвищені рівні НЛС при гострій ВТЕ порівняно з контролем, що було підтверджено і в багатофакторній моделі логістичної регресії (ВШ 1,2; 95% ДІ:1,01-1,4; $p=0,041$) [132], більш сильний зв'язок НЛС, як предиктора ТЕЛА був показаний в побудованій Köse N et al (2020) логістичній регресійній моделі для оцінки потенційних факторів ризику, пов'язаних із наявністю захворювання (ВШ 1,52; $p<0,0019$) [134]. Подібні результати були отримані і в дослідженні Kantarcioglu B et al (2022), де було визначено значиме підвищення рівнів запальних біомаркерів, в тому числі СРП (в 81,63 разів), Іл-6 (в 56,06 разів) та НЛС (в 8,22 рази) у пацієнтів з ТЕЛА порівняно зі здоровими особами контролю. Крім того вони визначили значні кореляції рівнів всіх досліджуваних запальних біомаркерів та клітинних індексів крові один з одним, демонструючи прямий або непрямий взаємозв'язок, однак вони не виявили достовірного зв'язку із 30 денною смертністю [135].

Статистично значуще підвищення НЛС спостерігалось в групах більш високого (високого та середньо-високого) ризику ранньої смертності від ТЕЛА в порівнянні із групами більш низького (низького та середнього низького) в роботах Telo S, et al. (2019) та Elshahaat HA et al (2023) [136, 137]. В роботі Köse N et al (2020) було показано, що НЛС був незалежними прогностичними

факторами у пацієнтів із ТЕЛА тільки помірно-низького та низького ризику (hazard ratio (HR): 1,17; $p=0,033$) [118]. Ates H et al (2017) визначили НЛС як незалежний предиктор масивної ТЕЛА у 639 пацієнтів із відношенням шансів 2,22. ROC-аналіз визначив, що НЛС має хорошу клінічну діагностичну цінність для масивної ТЕЛА (Area Under the Curve (AUC)=0,893, $p<0,001$). Вони також продемонстрували порівняння 34 пацієнтів з ТЕЛА і 38 пацієнтів з позалікарняною пневмонією і виявили, що пацієнти з ТЕЛА мали нижчі рівні НЛС як у день госпіталізації, так і на третій день госпіталізації, а співвідношення НЛС/D-димер забезпечило кращу ефективність диференціальної діагностики між ТЕЛА та позалікарняною пневмонією, ніж традиційні показники, такі як D-димер, прокальцитонін та СРП, з чутливістю 97,4%, негативним прогностичним значенням 96,7% та позитивним прогностичним значенням 91,7% і AUC 0,921 [138].

Kasapoğlu US et al. (2019) [139] виявили, що рівні НЛС у групі померлих під час госпіталізації були значно вищими, ніж у групі виживання [139]. Подібні результати були продемонстровані Bi W et al. (2021), AUC для НЛС становила 0,861 (більше 0,85), чутливість – 0,779, а специфічність – 0,890 [140]. Kaşgark M et al. (2014) показали, що НЛС можна використовувати як предиктор 30-денної смертності у пацієнтів з гострою ТЕЛА [130]. Wang Q et al. (2018) підтвердили цей висновок, продемонструвавши значну кореляцію з короткостроковим (в лікарні та протягом 30 днів) і довгостроковим прогнозом [141].

Була підтверджена значна кореляція з внутрішньолікарняною смертністю, 30-денною смертністю та загальною смертністю, а також довгостроковим прогнозом у хворих на ТЕЛА і в інших роботах [29, 70, 97, 133, 142, 143, 144, 145, 146]. Дослідниками був зроблений висновок, що НЛС забезпечує багатообіцяючу можливість для діагностики та оцінки прогнозу ВТЕ та заслуговує на широке застосування в клінічній практиці.

Однак, можливі етнічні особливості в регуляції системи згортання, активності запальних біомаркерів, активації та розвитку імунотромбозу, можуть

впливати на результати досліджень, бути різними в різних когортах хворих [147], тому важливо дослідити роль НЛС серед реєстру хворих нашого регіону.

1.6. Ранолазин - перспективний препарат в лікуванні ТЕЛА

На даному етапі розвитку знань про гостру ТЕЛА та даних, отриманих у великих багатоцентрових дослідженнях, стандартом лікування тромбоемболії легеневої артерії визнана антикоагулянтна терапія, спрямована на зменшення об'єму тромбу та відновлення легеневого кровотоку [49, 148, 149, 150, 151, 152, 153]. Однак клінічні прояви та прогноз ТЕЛА залежать не лише від розміру тромбу та рівня ураження, а й впливу низки інших факторів, які здатні змінювати легеневу перфузію. До таких факторів відносяться порушення функції ендотелію легневих судин, вазоспазм мікрovasкулярного русла, а також компресія судин внаслідок набряку ішемізованих ділянок. Усі ці механізми сприяють підвищенню тиску в ЛА, перевантаженню ПШ та розвитку його дисфункції [37, 49, 121, 153]. Враховуючи це, вплив на зазначені патофізіологічні механізми може забезпечити додатковий терапевтичний ефект, покращити клінічний стан пацієнтів та, можливо, сприяти покращенню прогнозу. Одним із перспективних препаратів, здатних модулювати ці процеси, є ранолазин.

Ранолазин є похідним піперазину, схваленим у січні 2006 року Управлінням з харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для лікування хронічної стабільної стенокардії [154, 155].

Кардіоміоцити чутливі до ішемії. Дисбаланс між потребою в кисні та його постачанням викликає порушення іонної рівноваги в клітинах міокарда. У відповідь на ішемію відбувається порушення інактивації та тривале відкриття пізніх натрієвих каналів. Хоча швидкі натрієві канали відповідають за фазу 0 потенціалу дії, пізні натрієві канали беруть участь у реполяризації кардіоміоцитів [156]. Підвищена активність пізніх натрієвих каналів призводить до збільшення концентрації натрію в цитозолі. Цей надлишок натрію обмінюється через натрій-кальцієвий обмінник, що спричиняє підвищення внутрішньоклітинного рівня кальцію (Ca^{+2}). В результаті розслаблення лівого

шлуночка (ЛШ) погіршується, а напруження його стінок під час діастолі зростає. Це порушує коронарний кровоток в уже ішемізованому міокарді, що ще більше поглиблює ішемію. Підвищення внутрішньоклітинного Ca^{+2} в міокарді також дестабілізує клітинну мембрану, підвищуючи збудливість і схильність до аритмій [156].

Ранолазин діє, блокуючи пізні натрієві канали. Це запобігає збільшенню рівня Na^{+} , а отже, і Ca^{+2} на початкових етапах, що унеможливорює подальше підвищення цитозольних концентрацій Ca^{+2} . Таким чином, ранолазин усуває як механічні ефекти (порушене діастолічне розслаблення, погіршений коронарний кровоток, ішемію, стенокардію), так і електричні (аритмії) [154, 155, 156, 157, 158, 159]. Окрім захисту серця від наслідків ішемії, сучасні дані свідчать, що ранолазин також покращує регіональний коронарний кровоток і забезпечує вазорелаксуючий ефект, який за силою можна порівняти з нітрогліцерином, але є більш тривалим. В експериментальній моделі на тваринах внутрішньостегнова ін'єкція ранолазину спричиняє стійку дилатацію артеріального русла порівняно з нітрогліцерином без зміни частоти серцевих скорочень або системного артеріального тиску [155, 160]. Цей ефект ранолазину пояснюється його безпосереднім впливом на функцію ендотелію [161], антагонізмом $\alpha 1$ -адренергічних рецепторів та пригніченням Na каналів на рівні гладкої мускулатури [162].

Однак подальші дослідження показали, що ранолазин може бути використаний не тільки в лікуванні стабільної стенокардії, і доказова база щодо застосування ранолазину при різних інших захворюваннях швидко збільшується.

Ранолазин продемонстрував антиаритмічні властивості, пригнічуючи як пізній натрієвий, так і калієвий струми, справляючи в терапевтичних концентраціях значний сприятливий вплив на електрофізіологічні властивості як передсердь, так і шлуночків. Дослідження показали багатообіцяючі результати для ранолазину в лікуванні як фібриляції передсердь, так і шлуночкових аритмій, особливо при застосуванні в комбінації з іншими ліками [156, 163, 164, 165].

Почалося вивчення антиаритмічного ефекту ранолазину при гіпертрофічній кардіоміопатії (ГКМП) [166].

Ранолазин має певний антиглікемічний ефект і продемонстрував зниження гемоглобіну HbA1c у багатьох дослідженнях. Також було виявлено, що антиангінальний ефект ранолазину є сильнішим у пацієнтів з цукровим діабетом порівняно з пацієнтами без діабету. Було припущено, що ранолазин блокує Na⁺ канали в альфа-клітинах острівців підшлункової залози, пригнічуючи таким чином вивільнення глюкагону [167]. Також було виявлено, що ранолазин спричиняє збереження бета-клітин [168].

Роль ранолазину також оцінюється при діастолічній дисфункції та кардіотоксичності, спричиненій хіміотерапією [155, 156, 169]. Крім того був виявлений протиінвазивний/антиметастатичний ефект ранолазину. *In vitro* ранолазин пригнічував інвазивність ракових клітин, особливо в умовах гіпоксії. *In vivo* ранолазин пригнічував метастатичний потенціал раку молочної залози, простати та меланоми [169]. Деякі автори виявили, що ракові клітини, які здатні до метастазування, мають електрично збудливі мембрани і саме електричне збудження робить ракові клітини агресивними, гіперактивними, інвазивними і, зрештою, метастатичними. В основі цього нового явища лежить експресія *de novo* напругозалежних натрієвих каналів, блокада яких і обумовлює антиметастатичний ефект ранолазина [169]. Таким чином, ранолазин може бути подвійно корисним у лікуванні раку, як безпосередньо для придушення метастатичної тенденції, так і опосередковано як супресор деяких несприятливих побічних ефектів хіміотерапії та біологічної терапії, що використовується проти раку.

Враховуючи можливу вазодилатуючу дію використання ранолазину оцінюється у пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій з переміжною кульгавістю та ГКМП [155, 160].

Пілотні дослідження показали, що ранолазин може бути корисним при серцевій недостатності [170], нейродегенеративних захворюваннях [171],

профілактиці нефропатії, індукованої контрастом, у пацієнтів із легкою та помірною нирковою дисфункцією [172].

І, нарешті, враховуючи вплив ранолазину на такі патологічні процеси, як ішемія, діастолічне перевантаження кальцієм, окислювальний стрес і фіброз, вазодилатацію, дисфункцію ендотелію, доказану антиаритмічну та протизапальну дію на ліві відділи серця, були розпочаті дослідження по оцінці його потенційної ролі при патології правих відділів серця, а саме при легеневій артеріальній гіпертензії [155, 173].

Нещодавно на моделі гіпертрофії ПШ у гризунів було повідомлено, що ранолазин успішно усуває метаболічну дисфункцію та покращує серцевий викид і фізичну здатність [174]. Крім того зменшує гіпертрофію ПШ і фіброз при монокроталіновій легеневій гіпертензії у щурів, а також зниження рівня натрійуретичного пептиду В-типу у щурів, які отримували ранолазин [157].

Подальші відкриті клінічні дослідження показали його безпеку та потенційну ефективність щодо симптоматичного та функціонального покращення через 3 місяці при, а також значне покращення фракції викиду (ФВ) ПШ у пацієнтів з легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ), які отримували ранолазин протягом 6 місяців [173, 175, 176].

Han QJ et al. (2023) вивчали вплив ранолазину на функцію ПШ протягом 6 місяців за допомогою мультимодальної візуалізації та біохімічних маркерів у пацієнтів з прекапілярною ЛГ (групи I, III та IV) і дисфункцією ПШ (ФВ<45%) у поздовжньому, рандомізованому, подвійне сліпому, плацебо-контрольованому, багатоцентровому дослідженні лікування ранолазином. Та зробили висновки, що ранолазин може покращити функцію ПШ шляхом зміни метаболізму ПШ у пацієнтів з прекапілярною ЛГ [173].

Отже, доказова база щодо застосування ранолазину при різних станах швидко збільшується, і результати подальших досліджень очікуються з нетерпінням. Однак роль ранолазину в лікуванні хворих з гострою ТЕЛА, досі не оцінювалась, хоча вже вивчені механізми його дії потенційно можуть мати позитивний вплив на перебіг ТЕЛА та, можливо, її прогноз.

Підводячи підсумки, викладеного вище матеріалу, можна стверджувати, що прогностична оцінка пацієнтів з ТЕЛА є важливою для її лікування. Пошук нових прогностичних факторів є центральним питанням для більш точної оцінки короткострокових несприятливих подій. Рання стратифікація ризику має важливе значення для визначення відповідного терапевтичного підходу. Враховуючи центральну роль запалення в патогенезі ТЕЛА та її клінічній картині, маркери запалення, а саме СРП, Іл-6 та НЛС можуть бути корисним діагностичним та прогностичним інструментом в хворих на ТЕЛА. Однак результатів проведених на даний час досліджень недостатньо для підтвердження цих тверджень, а також, враховуючи можливі етнічні відмінності в перебігу метаболічних та біохімічних процесів в організмі, потребують перевірки на хворих нашого регіону.

Крім того, покращення клінічного перебігу та прогнозу хворих на ТЕЛА можна досягти медикаментозним впливом на основні патогенетичні ланцюги цього захворювання. Одним з таких перспективних препаратів є ранолазин, однак досліджень по оцінці його ефективності в хворих на ТЕЛА в сучасній літературі нами не знайдено.

Розділ 2. Клініко-анамнестична характеристика досліджуваних хворих та методи дослідження

2.1 Клініко-анамнестична характеристика хворих, які були включені в дослідження

Для досягнення поставленої мети та виконання сформульованих завдань на базі Комунального неприбуткового підприємства «Міська клінічна лікарня №8» Харківської міської ради (КНП «МКЛ №8» ХМР) було проведено дослідження пацієнтів з діагнозом гостра ТЕЛА.

Критеріями включення в дослідження були випадки ТЕЛА підтверджені даними МСКТ ангіографії ЛА або автопсії, а також наявність результату визначення рівня одного з аналізуємих маркерів запалення протягом перших днів госпіталізації: СРП, Іл-6 або загального клінічного аналізу крові з розрахованою лейкоцитарною формулою, зробленого протягом перших 24 годин, на підставі якого всім хворим було вираховано НЛС (відношення загальної кількості нейтрофілів до загальної кількості лімфоцитів в абсолютних числах). Критерієм виключення була відмова хворого від участі в дослідженні та подальшому динамічному спостереженні.

Всі пацієнти отримували антикоагулянтну терапію згідно рекомендацій ESC (2019) [49]. Після оцінки факторів ризику кровотечі та протипоказань до фібринолізу [49, 177, 178], хворим високого ризику, була проведена тромболітична терапія. В нашому дослідженні у всіх випадках був застосований тканинний активатор плазміногена (Актилізе, 100 мг протягом 2 год.). При ТЛТ вводився еноксапарин в рекомендованих дозах протягом $6,25 \pm 2,9$ діб, з подальшим переходом на пероральну антикоагулянтну терапію апіксабаном, рівороксабаном, едоксакордом, дабігатраном (дозування згідно рекомендацій), або варфарином (призначався на другу добу після ТЛТ на тлі введення еноксапарину, до досягнення цільового значення міжнародного нормалізованого відношення ($2,0-3,0$ протягом 2 днів поспіль), розпочинали зазвичай з дози 5 мг), або терапія еноксапарином продовжувалась далі.

Хворим, яким ТЛТ не проводилася, протягом 5-7 діб призначалась терапія низькомолекулярними гепаринами (НМГ) в рекомендованих дозах [49, 179]. Після чого, в дозах визначених в рекомендаціях ESC (2019), призначалися ривароксабан, або апіксабан, або дабігатран, або варфарин [49]. Хворим низького ризику ривароксабан призначався з перших діб терапії.

2.1.1. Клініко-анамнестична характеристика хворих ретроспективного аналізу

На першому етапі дослідження було виконано ретроспективний аналіз 635 медичних карт стаціонарних хворих (МКСХ), які отримували лікування в КНП «МКЛІ №8» ХМР у період з 1 січня 2017 року по 31 грудня 2022 року з діагнозом гостра ТЕЛА.

У відповідності до критеріїв включення для подальшого аналізу СРП було відібрано 103 пацієнта, з яких жінок було 44 (42,7%), чоловіків – 59 (57,3%), середній вік склав $61,41 \pm 12,98$ років [186], для подальшого аналізу НЛС відібрано 291 пацієнт, середній вік яких склав $61,57 \pm 14,44$ років, кількість чоловіків дорівнювала 176 (60,5%), жінок – 115 (39,5%) [180]. Більш детальна клінічна характеристика хворих, включених в аналіз представлена в розділах 3 та 5 відповідно. В зв'язку із відсутністю Іл-6 в переліку рутинних аналізів, а тому і в МКСХ вже пролікованих пацієнтів, ретроспективного аналізу цього показника проведено не було.

2.1.2. Клініко-анамнестична характеристика хворих проспективного аналізу

Враховуючи відсутність можливості спостерігати за хворими ретроспективного аналізу, а також необхідністю розширити спектр певних показників (серед лабораторних: D-димер, Іл-6, серед ехокардіографічних: TAPSE та індекс об'єму правого передсердя (ПП), наступним етапом дослідження було проведення проспективного аналізу пацієнтів,

госпіталізованих до КНП «МКЛ №8» ХМР у період з 1 січня 2023 по 31 грудня 2024 року [181, 182, 183, 184, 185].

В групу проспективного дослідження було включено 167 хворих, клінічна характеристика яких представлена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1. Клінічна характеристика хворих проспективної групи (n=167).

Показники	Загальна група
Вік, (M±σ), роки	63,77±12,61
Чоловіки, n (%)	86 (51,5)
Жінки, n (%)	81 (48,5)
Тромбоз вен нижніх кінцівок, n (%)	80 (47,9)
Летальність, n (%)	21 (12,6)
Фактори значного ризику (ВШ > 10%), n (%)	
Переломи нижніх кінцівок	6 (3,6)
Протезування колінного чи кульшового суглобів	3 (1,8)
Госпіталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс.)	2 (1,2)
ІМ (до 3 міс.)	4 (2,4)
ВТЕ в анамнезі	34 (20,4)
Фактори помірної ризику (ВШ 2-9%), n (%)	
Артроскопічні операції на колінному суглобі	2 (1,2)
Аутоімунні захворювання	11 (6,6)
Гемотрансфузія	1 (0,6)
Центральний венозний катетер	3 (1,8)
Хіміотерапія	15 (9,0)
Застійна СН та ДН	37 (22,2)
Гормонозамісна терапія	2 (1,2)
Інфекції	23 (13,8)
Запальні захворювання кишківнику	4 (2,4)
Онкологія	28 (16,8)

Продовж. табл. 2.1

Паралітичний інсульт	1 (0,6)
Тромбоз поверхневих вен	2 (1,2)
Фактори помірного ризику (ВШ 2-9%), n (%)	
Тромбофілія	1 (0,6)
Ліжковий режим >3 діб	8 (4,8)
ЦД	25 (15)
АГ	119 (71,3)
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	3 (1,8)
Похилий вік ¹	111 (66,5)
Лапароскопічні операції	2 (1,2)
Ожиріння ²	71 (42,5)
Варикозне розширення вен	27 (16,2)
Ризик ранньої смерті від ТЕЛА ³ , n (%)	
Високий	50 (29,9)
Помірно високий	39 (23,4)
Помірно низький	34 (20,4)
Низький	44 (26,3)
Рівень ураження, n (%)	
Біфуркація	31 (18,6)
Головні	75 (44,9)
Дольові	36 (21,6)
Сегментарні	18 (10,8)
Дрібні гілки	7 (4,2)
Клас за PESI (n=117), n (%)	
Клас I	19 (16,2)
Клас II	33 (28,2)
Клас III	38 (32,5)
Клас IV	19 (16,2)

Клас V	8 (6,8)
Ризик за sPESI (n=117), n (%)	
Низький	47 (40,2)
Високий	70 (59,8)
Бали PESI ⁴ (n=116)	
Бали	89,64±24,66

Скорочення: АГ – артеріальна гіпертензія, ВТЕ – венозний тромбоемболізм, ВШ – відношення шансів, ДН – дихальна недостатність, ІМ – інфаркт міокарда, ЛА – легенева артерія, ПШ - правий шлуночок, СН – серцева недостатність, ФП – фібриляція передсердь, ЦД – цукровий діабет, PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30-ти днів в залежності від кількості балів), sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – спрощений індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30-ти днів в залежності від кількості балів).

Примітка: ¹ вік старше 60 років, ² індекс маси тіла >30 кг/м², ³ за класифікацією тяжкості ТЕЛА та ризику ранньої (госпітальної або протягом 30 діб) смертності на підставі рекомендацій ESC (2019), ⁴ кількість балів за шкалою PESI.

Середній вік хворих склав 63,77±12,61 років, серед яких чоловіків було 86 (51,5%), жінок – 81 (48,5%). Майже в половині хворих 80 (47,9%) був виявлений тромбоз вен нижніх кінцівок за даними доплерівського ультразвукового дослідження (ДУЗД). Перші місця серед факторів ризику ТЕЛА посіли артеріальна гіпертензія 119 (71,3%), похилий вік 111 (66,5%) та ожиріння 71 (42,5%), крім того часто зустрічалися застійна серцева недостатність (СН) та дихальна недостатність (ДН) 37 (22,2%), венозна тромбоемболія в анамнезі 34 (20,4%) та онкологія 28 (16,8%). За даними МСКТ тромби переважно локалізувалися на рівні головних гілок ЛА в 75 (44,9%). За ризиком ранньої смерті від ТЕЛА гемодинамічно нестабільні пацієнти склали 50 (29,9%) та хворі помірно-високого рівня 39 (23,4%), за класами PESI, серед гемодинамічно стабільних пацієнтів, переважали II 33 (28,2%) та III клас 38 (32,5%), середній бал за PESI становив 89,64±24,66.

Крім того, з огляду на поставлену мету та сформульовані завдання, було проведено оцінку ефективності та безпеки призначення ранолазину хворим з ТЕЛА. В дослідження були включені пацієнти, які були госпіталізовані в КНП “МКЛ №8” ХМР в період з 1 січня 2023 року по 1 серпня 2024 року. В групу аналізу було включено 70 пацієнтів, середній вік яких склав $64,16 \pm 11,83$ років, серед яких було 32 (45,7%) чоловіків та 38 (54,3%) жінок. Детальна клінічна характеристика групи представлена в розділі 6.

2.1.3. Загальна характеристика хворих груп віддаленого спостереження

В подальшому проводили динамічне спостереження пацієнтів через 3 та 12 місяців після перенесеного гострого випадку ТЕЛА. При повторному огляді всім виконувались лабораторні аналізи, ЕКГ, ЕХОКГ, за потребою – ДУЗД [184].

Метою динамічного спостереження було дослідити можливий вплив рівня запальних біомаркерів на структурні показники правих відділів серця та смертність у віддалений період. Вплив на структурні зміни правих відділів серця оцінювали через динаміку параметрів ЕХОКГ.

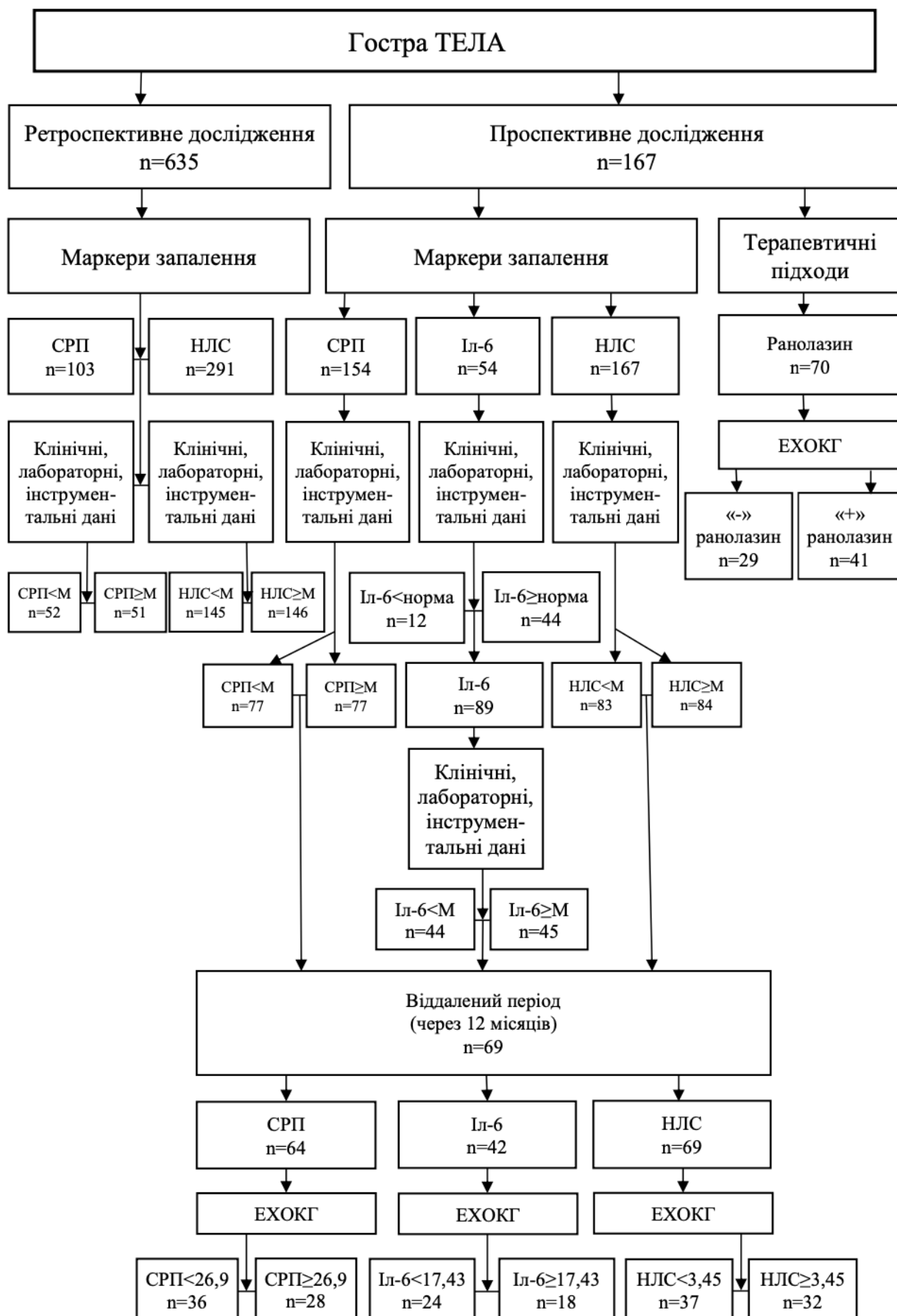
Всі пацієнти отримували антикоагулянтну терапію мінімум 3 місяці, пролонгацію терапії проводили з урахуванням ризику рецидиву ТЕЛА та кровотечі згідно рекомендацій ESC, 2019 [49, 177, 178, 179].

Результати віддаленого спостереження впродовж 3 місяців після гострого випадку ТЕЛА були оцінені у 68 пацієнтів, однак при порівнянні показників УЗД серця, отриманих через 3 місяці з показниками, отриманими в гострий період ТЕЛА, для всіх аналізуємих маркерів запалення статистично значущої різниці виявлено не було.

Через 12 місяців повторно були обстежені 69 хворих та окремо були оцінені динаміка ЕХОКГ показників в групах СРП, Іл-6 та НЛС (клініко-анамнестична характеристика хворих груп спостереження представлена у відповідних розділах 3, 4, 5).

Під час телефонного або безпосереднього опитування реєстрували перенесені великі несприятливі події (смерть від будь-якої причини, розвиток кровотеч, та рецидив ВТЕ). Впродовж року померло 7 пацієнтів, що склало 4,2%. Інших великих несприятливих подій протягом 12-місячного спостереження зафіксовано не було.

Дизайн дослідження



2.2 Методи дослідження

Всім пацієнтам проводилось стандартне обстеження, яке включало збір скарг, анамнезу, фізикальне, лабораторне та інструментальне обстеження. Крім того всім хворим, згідно до рекомендацій ESC 2019, проводилась оцінка факторів ризику ТЕЛА та ризику ранньої смерті [49].

Повторне обстеження хворих через 3 міс та через рік, також включало збір скарг, анамнезу, фізикальне, лабораторне та інструментальне обстеження.

Була створена база хворих в Excel, куди були внесені всі отримані результати: під час госпіталізації в гострий період та при контрольних обстеженнях через 3 та 12 місяців.

2.2.1 Оцінка факторів ризику ТЕЛА та ризику ранньої смерті, пов'язаної з ТЕЛА

Фактори ризику, які оцінювалися в кожного пацієнта представлені в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2. Факторів ризику ТЕЛА (згідно до рекомендацій ESC 2019)

Фактори значного ризику (ВШ > 10%)	Фактори помірною ризику (ВШ 2-9%)	Фактори низького ризику (ВШ <2%)
- Перелом нижньої кінцівки - Госпіталізація з приводу СН або ФП/ТП (протягом попередніх 3 місяців) - Заміна кульшового або колінного суглоба - Велика травма - ІМ (за останні 3 місяці) - Попередній ВТЕ - Травма спинного мозку	- Артроскопічна хірургія колінного суглоба - Аутоімунні захворювання - Переливання крові - Центральні венозні катетери - Хіміотерапія - Застійна СН або ДН - Засоби, що стимулюють еритропоез - Замісна гормональна терапія (залежить від форми) - Екстракорпоральне запліднення - Терапія оральними контрацептивами - Післяпологовий період	- Ліжковий режим більше 3 днів - Цукровий діабет - Артеріальна гіпертензія - Довготривала іммобілізація в положенні сидячи (наприклад, тривалу подорож автомобілем або літаком) - Похилий вік¹ - Лапароскопічна хірургія (наприклад, холецистектомія) - Ожиріння² - Вагітність - Варикозне розширення вен

	• Інфекція (зокрема, пневмонія, інфекція сечовивідних шляхів та ВІЛ) • Запальні захворювання кишечника • Рак (найвищий ризик при метастатичному захворюванні) • Паралітичний інсульт • Тромбоз поверхневих вен • Тромбофілія	
--	---	--

Скорочення: ВТЕ – венозна тромбоемболія, ВШ – відношення шансів, ДН – дихальна недостатність, ІМ – інфаркт міокарда, СН – серцева недостатність, ТП - тріпотіння передсердь, ФП – фібриляція передсердь.

Примітка: ¹ вік старше 60 років, ² індекс маси тіла >30 кг/м².

Результати оцінки факторів ризику представлені в розділах 2.1.1, 2.1.2, 2.1.3.

Критерії оцінки ризику ранньої (в лікарні чи 30-денної) смерті представлені в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3. Класифікація ризику ранньої (в лікарні чи 30-денної) смерті (згідно до рекомендацій ESC 2019).

Ризик ранньої смерті		Індикатори ризику			
		Гемодинамічна нестабільність ¹	Клінічні параметри ТЕЛА та/або супутніх захворювань, PESI III-V класів або sPESI≥1	Дисфункція ПШ за даними ЕХОКГ або КТАГ	Підвищений рівень серцевого тропоніну
Високий		+	+	+	+
Проміжний	Проміжний -високий	-	+	+	+
	Проміжний -низький	-	+	Один або жодного позитивного	
Низький		-	-	-	оцінка не обов'язкова, при оцінці - негативний

Скорочення: ПШ – правий шлуночок, ЕХОКГ – трансторакальна ехокардіографія, КТАГ комп’ютерна томографічна ангіопульмонографія, PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30-ти днів в залежності від кількості балів), sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – спрощений індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30-ти днів в залежності від кількості балів).

Примітка: ¹ один з наступних клінічних проявів: зупинка серця, обструктивний шок (систоличний АТ<90 мм рт. ст. або необхідність у використанні вазопресорів для досягнення АТ≥90 мм рт. ст.) або стійка гіпотензія (систоличний АТ<90 мм рт. ст. або падіння систолічного АТ≥40 мм рт. ст. протягом >15 хв, не викликане внаслідок нової аритмії, гіповолемії або сепсису).

2.2.2. Лабораторне обстеження

Лабораторне обстеження включало стандартний набір аналізів: клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз з визначенням показників функції нирок (креатинін, сечовина) та печінки (білірубін, АЛТ, АСТ), ліпідограми, електролітів, коагулограми. Додатково до загальноклінічних методів, були включені кількісне визначення маркерів пошкодження міокарда – тропонін І та креатинфосфокінази (КФК) МВ фракції, тромбоутворення та фібринолізу - D-димер, запалення – Іл-6 та СРП, а також за даними клінічного аналізу було вираховано НЛС (відношення загальної кількості нейтрофілів до загальної кількості лімфоцитів в абсолютних числах).

Забір крові відбувався вранці натще після 12-годинного голодування з ліктьової вени в 1-2 добу після госпіталізації. Всі аналізи проводились за стандартними методиками.

Загальноклінічні гематологічні аналізи проводились на автоматичному аналізаторі гематологічному “Yumizen”, HORIBA ABX (Франція), включали стандартні показники: кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, гемоглобін, ШОЕ, лейкоцитарну формулу, кольоровий показник, гематокрит.

Біохімічні аналізи проводились на біохімічному аналізаторі “Pentra 400”, HORIBA ABX, Франція, оцінювалися такі показники: загальний білок, сечовина, креатинін, АЛТ, АСТ, загальний білірубін та його фракції, сечова кислота,

глюкоза, ліпидограма. Розрахунок швидкості клубочкової фільтрації проводився за формулою Cockcroft-Gault та СКД-EPI за допомогою он-лайн калькуляторів.

На автоматичному аналізаторі електролітів “E-Lyte Plus”, HTI, США, визначали рівень калію, натрію, кальцію та хлоридів.

Також за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора “Pentra 400” колориметричним методом проводилось визначення у крові маркеру пошкодження міокарда КФК-МВ, а також імунотурбідиметричним методом з латексним посиленням визначали рівень СРП. Оцінка рівня тропоніну I та D-димеру проводилась імунофлуоресцентним методом за допомогою кількісного імунологічного аналізатору “FA 50”, Genrui Biotech Inc, Китай. Рівень Іл-6 визначався електрохемілюмінісцентним методом на автоматичному аналізаторі “Cobas e 411”, Roche Diagnostics, Швейцарія.

2.2.3 Інструментальне обстеження

Інструментальне обстеження обов'язково включало МСКТ ангіографію ЛА, ехокардіографію (ЕХОКГ), повне дуплексне ультразвукове дослідження (ДУЗД) вен нижніх кінцівок. А також стандартно всім хворим проводилось електрокардіографічне дослідження.

Стандартну трансторакальну ЕХОКГ проводили в 1–2 добу після госпіталізації, на апараті Acuson X300 US-PE (Siemens, Німеччина) та EPIQ 7 (Philips, Нідерланди), за допомогою датчика з частотою ультразвуку 3,5 МГц.

За стандартним протоколом визначалися розміри камер серця [239, 240, 241, 242]: лівого передсердя (ЛП) та правого передсердя (ПП), кінцевий діастолічний (КДРЛШ) та систолічний (КСРЛШ) розмір лівого шлуночка, фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Сімпсоном, розмір ПШ в парастернальній позиції. Перевантаження та/або дисфункцію ПШ оцінювали за наступними критеріями: діаметр ПШ більше 30 мм в парастернальній позиції або співвідношення ПШ до ЛШ більш ніж 1; та/або наявність ознаки Мак-Конела – гіпо- або акінезії середніх та базальних сегментів ПШ при нормо- або гіперкінезії апікального сегменту ПШ; та/або систолічне згладжування міжшлуночкової перетинки (МШП); а

також оцінювали значення систолічної амплітуди руху площини трикуспідального кільця (TAPSE); швидкість руху трикуспідального кільця (S'); систолічний тиск в легеневій артерії (СТЛА) по потоку трикуспідальної регургітації, як сума пікового (систолічного) градієнта трикуспідальної регургітації (TP) та визначеного за діаметром та динамікою спадіння нижньої порожнистої вени тиску в ПП, та середній тиск у легеневій артерії (РсерЛА) по відношенню часу прискорення потоку в вихідному тракті ПП до часу вигнання [49, 186, 187, 188].

Повне дуплексне ультразвукове дослідження ДУЗД вен нижніх кінцівок виконували за стандартним протоколом [189, 190, 191, 192, 193, 194, 195], який включає компресійне ультразвукове дослідження, спектральний та кольоровий доплер. Компресійне ультразвукове дослідження: здавлення вен виконується кожні 2 см вздовж усієї довжини вени; оцінюються загальна стегнова вена, поверхнева та глибока стегнові вени, підколінна вена, задні великогомілкові вени, малогомілкові вени, при необхідності – клубові вени. Спектральний доплер (оцінка венозного кровотоку): обов'язковими точками реєстрації є загальна стегнова вена (праворуч і ліворуч – для симетрії), підколінна вена, великогомілкові вени (за показаннями). Оцінюються спонтанність кровотоку, фазність (залежність від дихання), збільшення швидкості при компресії дистальніше від датчика, відсутність рефлюксу (короткочасний зворотний потік $<0,5$ с). Кольоровий доплер використовується для підтвердження прохідності судини та оцінки кровотоку у підколінній вені та глибоких венах гомілки. Діагностичні критерії тромбозу: повний або частковий дефект здавлення вени, відсутність кровотоку в кольоровому/спектральному режимі, відсутність або зниження фазності кровотоку, аномальна фіксація тромбу до стінки судини (хронічний ТГВ). Дослідження проводилось лінійним датчиком 7–15 МГц на апараті Simens (ACUSON) Juniper.

МСКТ ангіографія ЛА проводилась на комплексі SOMATOM Definition AS 64 (Siemens, Німеччина), за стандартним протоколом, із використанням внутрішньовенного контрастування томогексолом-350 або йогексолом-350, 100

мл. ТЕЛА діагностувалась при наявності дефектів контрастування хоча б однієї з гілок легеневої артерії. За даними МСКТ аналізували діаметри головних гілок легених артерій, ознаки перевантаження правого шлуночка (співвідношення ПШ до ЛШ більш ніж 0,95) та рівень ураження ЛА, а також наявність тромбів в порожнинах серця. Дослідження проводилось при надходженні хворого в стаціонар.

2.2.4 Статистичні методи

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) та Microsoft Office Excel 2013.

Оцінку розподілу кількісних показників проводили за допомогою W-тест Шапіро-Вілка. У разі нормального розподілу показники представлялись як середнє значення $\pm$ стандартне відхилення ($M\pm\sigma$) і медіана та міжквартильний діапазон ($Me [Q1-Q3]$) при ненормальному розподілі.

При нормальному розподілі даних для оцінки статистично значущих відмінностей між групами для двох незалежних вибірок використовували t-критерій Стюдента. Залежні вибірки оцінювалися за допомогою T-test for Independent Samples. У разі відхилення від нормального розподілу порівняння двох незалежних вибірок проводили з використанням U-критерію Манна-Уїтні. Залежні вибірки оцінювалися за допомогою Sign Test.

Частоти якісних ознак представлені у вигляді абсолютних та відносних значень (%). Порівняння якісних змінних здійснювали за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Якщо очікувана частота в одній із груп була меншою за 5, застосовували точний критерій Фішера.

Взаємозв'язок між кількісними змінними оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (ρ), що дозволяє визначити ступінь і напрямок асоціації між непараметричними змінними. Статистичну значущість кореляцій оцінювали за критерієм $p<0,05$.

Для оцінки взаємозв'язку між факторними ознаками та клінічним виходом використовували уніваріантний та мультиваріантний логістичний регресійний аналіз. Уніваріантний аналіз застосовували для попередньої оцінки значущості окремих предикторів, тоді як мультиваріантна модель дозволяла врахувати можливі змішані ефекти та визначити незалежний внесок кожної змінної. Ступінь асоціації між предикторами та результатом оцінювали за допомогою відношення шансів (ВШ, odds ratio) з розрахунком 95% довірчого інтервалу (ДІ). Статистичну значущість включених змінних оцінювали за критерієм Вальда, а якість побудованих моделей перевіряли за допомогою статистики χ^2 та AUC (ДІ).

Для оцінки прогностичної ефективності створених моделей використовували ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic Analysis) з визначенням площі під характеристичною кривою (AUC, Area Under Curve). За допомогою ROC-аналізу визначали пороговий рівень («точку відсікання»; «cut-off value») прогнозованої ймовірності клінічного виходу. Відносно цього значення розраховували операційні характеристики моделі: чутливість, специфічність, прогностичну цінність позитивного та негативного результатів. Для кожної з цих характеристик визначали 95% довірчі інтервали (ДІ) [196, 197].

Розділ 3. Клінічне та прогностичне значення підвищення рівня СРП у хворих на ТЕЛА

СРП є одним з ключових білків гострої фази, який широко застосовується в клінічній практиці як маркер запалення та/або інфекційного процесу. Його синтез може різко зростати (до 10 000 разів) у відповідь на пошкодження тканин або розвиток інфекції [93, 99, 198, 199]. Роботи, які присвячені вивченню ролі СРП, свідчать про його потенціал як маркера стратифікації ризику у пацієнтів з ТЕЛА [10, 25, 110, 116], однак їх результати залишаються суперечливими та існують деякі обмеження (часто невелика вибірка пацієнтів, вікові особливості когорт та жорсткі критерії виключення), що ускладнюють узагальнення отриманих даних.

Метою даного фрагменту дисертації було порівняння клінічних, лабораторних та інструментальних даних хворих на ТЕЛА з різним рівнем СРП для визначення впливу цього показника на перебіг ТЕЛА в госпітальний та довгостроковий періоди [182, 184, 200].

3.1. Роль СРП в гострий період ТЕЛА

Для реалізації поставленої мети спочатку було проведено ретроспективне дослідження, результати якого опубліковані в статті “Рівень С-реактивного протеїну у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії” [200]. Було проаналізовано 635 медичних карт стаціонарних хворих, які проходили лікування в КНП «МКЛ №8» ХМР у період з 1 січня 2017 року по 31 грудня 2022 року з діагнозом гостра ТЕЛА, з яких у дослідження було відібрано 103 хворих, загальна характеристика яких наведена в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1. Клінічна характеристика загальної групи та груп порівняння хворих ретроспективного аналізу СРП.

Показники	Загальна група n=103	Група 1 n=52	Група 2 n=51	P
Вік ($M \pm \sigma$), роки	61,41 $\pm$ 12,98	61,46 $\pm$ 13,44	61,35 $\pm$ 12,63	0,97

Продовж. табл. 3.1.

Чоловіки n (%)	59 (57,3)	27 (52)	32 (62)	0,27
Жінки n (%)	44 (42,7)	25 (48)	19 (37)	0,27
Тромбоз вен нижніх кінцівок, n (%)	31 (30,1)	13 (25,0)	18 (25,3)	0,26
Ускладнення, n (%)				
Інфаркт пневмонія	33 (32,0)	14 (26,9)	19 (37,3)	0,26
Фактори значного ризику (ВШ>10%), n (%)				
Переломи нижніх кінцівок	3 (2,9)	2 (3,8)	1 (1,96)	0,57
Протезування колінного чи кульшового суглобів	3 (2,9)	1 (1,9)	2 (3,9)	0,55
Госпіталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс.)	1 (0,97)	0	1 (1,96)	0,50
ІМ (до 3 міс.)	1 (0,97)	0	1 (1,96)	0,50
ВТЕ в анамнезі	24 (23,3)	12 (23,1)	12 (23,5)	0,96
Фактори помірної ризику (ВШ 2-9%), n (%)				
Артроскопічні операції на колінному суглобі	1 (0,97)	0	1 (1,96)	0,50
Аутоімунні захворювання	3 (2,9)	0	3 (5,9)	0,12
Центральний венозний катетер	2 (1,9)	0	2 (3,9)	0,15
Застійна СН та ДН	19 (18,4)	8 (15,4)	11 (21,6)	0,76
Гормонозамісна терапія	2 (1,9)	2 (3,8)	0	0,16
Екстракорпоральне запліднення	1 (0,97)	1 (1,9)	0	0,32
Інфекції	8 (7,8)	4 (7,7)	11 (21,6)	0,06
Запальні захворювання кишківника	4 (3,9)	1 (1,9)	3 (5,9)	0,30
Онкологія	19 (18,5)	10 (19,2)	9 (17,6)	0,84
Тромбоз поверхневих вен	5 (4,9)	2 (3,8)	3 (5,9)	0,63
Фактори низького ризику (ВШ <2%), n (%)				
Ліжковий режим >3 діб	6 (5,8)	1 (1,9)	5 (9,8)	0,09
Цукровий діабет	14 (13,6)	7 (13,5)	7 (13,7)	0,97

Продовж. табл. 3.1.

Артеріальна гіпертензія	65 (63,1)	31 (59,6)	34 (66,7)	0,46
Довготривала іммобілізація в положенні сидючи	1 (0,97)	1 (1,9)	0	0,32
Похилий вік ¹	54 (52,4)	28 (53,8)	26 (50,98)	0,77
Лапароскопічні операції	1 (0,97)	0	1 (1,96)	0,50
Ожиріння ²	26 (25,2)	15 (28,8)	11 (21,6)	0,40
Варикозне розширення вен	15 (14,6)	6 (11,5)	9 (17,6)	0,38
Ризик ранньої смерті від ТЕЛА ³ , n (%)				
Високий	16 (15,5)	7 (13,5)	9 (17,7)	0,56
Помірно високий	15 (14,6)	4 (7,7)	11 (21,6)	0,12
Помірно низький	28 (27,2)	13 (25,0)	15 (29,4)	0,62
Низький	44 (42,7)	28 (53,8)	16 (31,4)	0,04*
Клас за PESI, n (%)				
Клас I	18 (20,7)	13 (28,9)	5 (11,9)	0,04*
Клас II	27 (31)	15 (33,3)	12 (28,6)	0,63
Клас III	22 (25,3)	10 (22,2)	12 (28,6)	0,50
Клас IV	12 (13,8)	4 (8,9)	8 (19,0)	0,14
Клас V	8 (9,2)	3 (6,7)	5 (11,9)	0,33
Ризик за sPESI, n (%)				
Низький	36 (41,4)	22 (48,9)	14 (33,3)	0,14
Високий	51 (58,6)	23 (51,1)	28 (66,7)	
Бали ⁴ (M±σ)				
Бали	87,07±25,59	88,38±24,62	94,24±24,92	0,01*

Скорочення: ВТЕ – венозна тромбоемболія, ВІШ – відношення шансів, ДН – дихальна недостатність, ІМ – інфаркт міокарда, СН – серцева недостатність, ФП – фібриляція передсердь, PESI (Pulmonary Embolism Severity Index)-індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30-ти днів в залежності від кількості балів), sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – спрощений індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30-ти днів в залежності від кількості балів).

Примітка: ¹ вік старше 60 років, ² індекс маси тіла $>30 \text{ кг/м}^2$, ³ за класифікацією тяжкості ТЕЛА та ризику ранньої (госпітальної або протягом 30 діб) смертності на підставі рекомендацій ESC (2019), ⁴ кількість балів за шкалою PESI, *- $p<0,05$.

Середній вік хворих загальної групи становив $61,41 \pm 12,98$, чоловіків було 59 (57,3%), жінок – 44 (42,7%). За ризиком ранньої смерті переважали пацієнти помірно низького 28 (27,2%) та низького ризику 44 (42,7%). Розподіл за класами PESI показав, що частіше виявлялися хворі II та III класу: 27 (31%) та 22 (25,3%), відповідно. Частка гемодинамічно нестабільних пацієнтів склала 15,5% (16 хворих). Перші місця серед факторів ризику зайняли артеріальна гіпертензія 65 (63,1%), похилий вік 54 (52,4%) та ожиріння 26 (25,2%).

Аналіз рівня СРП у пацієнтів на гостру ТЕЛА показав високу варіабельність показника (від 0,5 мг/л до 248,9 мг/л). З огляду на це, для проведення подальшого статистичного аналізу та реалізації поставленої мети, хворі були розподілені на групи за медіаною рівня СРП, яка склала 26 мг/л. В ретроспективну групу з рівнем СРП $<26 \text{ мг/л}$ (група 1) увійшло 52 хворих, в групу з СРП $\geq 26 \text{ мг/л}$ (група 2) – 51 хворий. Загальна характеристика отриманих груп представлена в таблиці 3.1.

Групи порівняння не відрізнялися за статтю, віком, наявністю інфаркту пневмонії та факторами ризику. Достовірно нижчий середній бал за PESI ($p=0,011$) та переважна частка пацієнтів низького ризику ($p=0,044$) були в групі з нижчим рівнем СРП у порівнянні з альтернативною групою.

Аналіз показників об'єктивного обстеження (табл. 3.2) виявив статистично значуще зниження сатурації кисню (SpO_2) ($p=0,004$) при надходженні до стаціонару та тенденцію щодо прискорення ЧСС ($p=0,084$) в групі з вищим рівнем СРП, ніж в групі порівняння. Також в групі з вищим рівнем СРП спостерігається зниження САТ, однак без досягнення статистичної значущості.

Таблиця 3.2. Порівняння результатів об'єктивного обстеження в досліджуваних групах.

Показник	Група 1	Група 2	p
SpO ₂ , % (M±σ)	91,84±6,41	86,77±7,31	0,004
ЧСС, уд/хв (M±σ)	93,18±19,73	101,33±26,84	0,084
SAT, мм рт. ст. (M±σ)	129,22±25,36	120,69±27,45	0,106

Скорочення: ЧСС – частота серцевих скорочень за хвилину, SpO₂ – сатурація або насиченість артеріальної крові киснем, норма вище 95%.

Згідно даним лабораторних досліджень (рис. 3.1) достовірно вищі середні рівні лейкоцитів (p=0,0003), ШОЕ (p=0,012), нейтрофілів (p=0,00001), КФК МВ (p=0,028) та сечовини (p=0,008) спостерігалися в групі з СРП≥26 мг/л в порівнянні з групою 1.

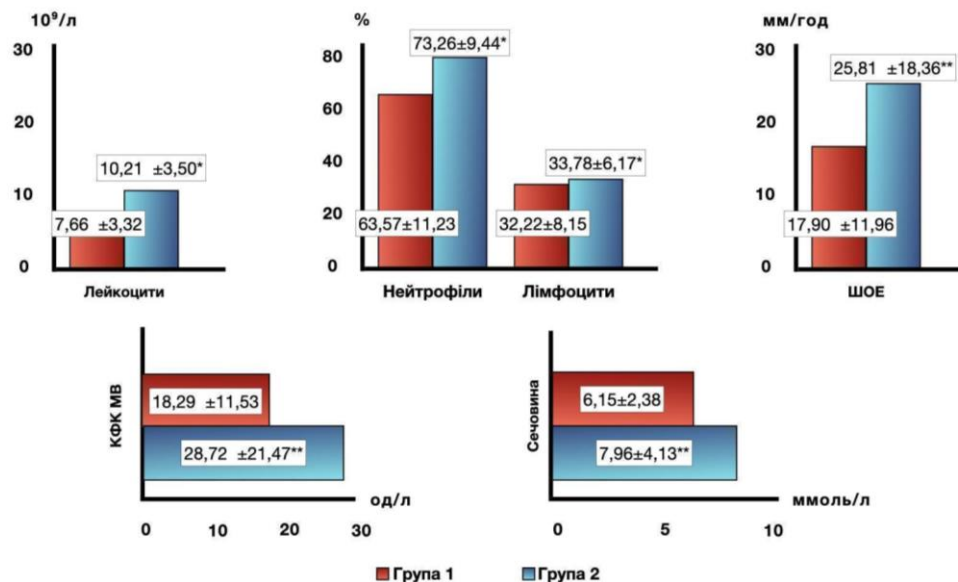


Рис. 3.1. Аналіз даних лабораторних досліджень в групах порівняння.

Скорочення: КФК МВ – креатинфосфокіназа МВ фракція, ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів.

Примітка: дані представлені у вигляді M±δ; *- p<0,001, ** - p<0,05.

Порівняння результатів ЕХОКГ та МСКТ ангіографії ЛА (табл. 3.3) показало, що в групі з рівнем СРП вище медіани достовірно збільшується кінцево-діастолічний та кінцево-систолічний розміри ЛШ (p=0,045 та p=0,043 відповідно) та знижується ФВ ЛШ (p=0,002), крім того простежується тенденція

до збільшення розміру ПШ ($p=0,09$), а також тенденцію до збільшення розміру ПП та співвідношення ПШ/ЛШ, яка не досягла статистичної значущості, проте може стати достовірною за умов збільшення обсягу вибірки.

Таблиця 3.3. Порівняльний аналіз даних ЕХОКГ та МСКТ ангіографії ЛА в досліджуваних групах.

Показник	Група 1	Група 2	p
ЕХОКГ			
КДР, мм ($M \pm \sigma$)	44,78 $\pm$ 7,61	47,83 $\pm$ 7,17	0,045
КСР, мм ($M \pm \sigma$)	30,6 $\pm$ 9,30	34,26 $\pm$ 8,22	0,043
ФВ, % ($M \pm \sigma$)	60,2 $\pm$ 6,24	54,47 $\pm$ 10,92	0,002
ПШ, мм ($M \pm \sigma$)	31,58 $\pm$ 9,12	34,48 $\pm$ 7,40	0,09
ПП, мм ($M \pm \sigma$)	42,4 $\pm$ 7,55	44,47 $\pm$ 6,19	0,1
МСКТ ангіографії ЛА			
ПШ/ЛШ (0,95), ($M \pm \sigma$)	1,44 $\pm$ 0,48	1,76 $\pm$ 0,87	0,148

Скорочення: ПШ – правий шлуночок, ПП – праве передсердя.

Це підтверджується і даними кореляційного аналізу (методом Спірмена) (табл. 3.4), який виявив достовірний прямий зв'язок між рівнем СРП та розміром ПП ($p=0,03$), окрім того тенденцію до позитивного зв'язку СРП та розміру ПШ ($p=0,09$), та значення ПШ/ЛШ ($p=0,07$). Крім того виявлений достовірний прямий зв'язок між рівнем СРП та рівнем КФК МВ ($p=0,0004$), та зворотній зв'язок з рівнем SpO₂ при надходженні хворих у стаціонар ($p=0,0001$).

Таблиця 3.4. Фактори, що асоційовані з підвищеним рівнем СРП за даними кореляційного аналізу.

Показники	Кількість хворих	SpearmanR	t (N-2)	p-value
SpO ₂ ,%	67	-0,45	-4,11	0,0001
КФК МВ, Од/л	59	0,45	3,77	0,0004
ПП, мм	97	0,22	2,18	0,0319
ПШ, мм	97	0,17	1,71	0,089
ПШ/ЛШ	40	0,29	1,88	0,068

Скорочення: КФК МВ – креатинфосфокіназа МВ-фракція, ПП – праве передсердя, ПШ – правий шлуночок, ПШ/ЛШ – відношення діаметрів правого та лівого шлуночків, SpO₂ – сатурація або насиченість артеріальної крові киснем, норма вище 95%.

Для більш глибокого аналізу ролі СРП у хворих на ТЕЛА та перевірки раніше отриманих результатів ми провели проспективне дослідження [182-ссылка на конгрес]. До нього було включено 154 пацієнти, що перевищувало кількість учасників попереднього аналізу. Також було розширено перелік оцінюваних параметрів, зокрема додано лабораторні (D-димер, Іл-6, НЛС) та ехокардіографічні показники (індекс об'єму ПП, TAPSE). Крім того, в ретроспективному аналізі рівень СРП було визначено лише у трьох пацієнтів, які померли протягом госпітального періоду, що не дозволяло оцінити його прогностичну значущість. Цей недолік було усунуто в межах проспективного дослідження. Клініко-анамнестична характеристика загальної групи та груп порівняння наведені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5. Клініко-анамнестична характеристика загальної групи та груп порівняння хворих проспективної групи аналізу СРП (n=154).

Показники	Загальна група n=154	СРБ<26,9 n=77	СРБ≥26.9 n=77	p
Вік, (M±σ), роки	63.69±12.44	63,42±12,65	63,96±12,31	0,79
Чоловіки, n (%)	81 (52,6)	40 (51,9)	41 (53,2)	0,87
Жінки, n (%)	73 (47,4)	37 (48,1)	36 (46,8)	
Тромбоз вен нижніх кінцівок, n (%)	72 (46,8)	34 (44,2)	38 (49,4)	0,52
Летальність, n (%)	17 (11,0)	1 (1,3)	16 (20,8)	0,0001
Фактори значного ризику (ВШ > 10%), n (%)				
Переломи нижніх кінцівок	6 (3,9)	3 (3,9)	3 (3,9)	0,66
Протезування колінного чи кульшового суглобів	3 (1,9)	1 (1,3)	2 (2,60)	0,50
Госпіталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс.)	1 (0,6)	1 (1,3)	0	0,50
ІМ (до 3 міс.)	3 (1,9)	1 (1,3)	2 (2,6)	0,50

Продовж. табл. 3.5.

ВТЕ в анамнезі	33 (22,8)	20 (26,0)	13 (16,9)	0,17
Фактори помірного ризику (ВШ 2-9%), n (%)				
Артроскопічні операції на колінному суглобі	2 (1,3)	0	2 (2,6)	0,25
Аутоімунні захворювання	11 (7,1)	5 (6,5)	6 (7,8)	0,50
Гемотрансфузія	1 (0,6)	1 (1,3)	0	0,50
Центральний венозний катетер	2 (1,3)	0	2 (2,6)	0,25
Хіміотерапія	13 (8,4)	11 (14,3)	2 (2,6)	0,01
Застійна СН та ДН	33 (21,4)	15 (19,5)	18 (23,4)	0,56
Гормонозамісна терапія	2 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	0,75
Інфекції	13 (8,4)	3 (3,9)	10 (13,0)	0,04
Запальні захворювання кишківнику	4 (2,6)	1 (1,3)	3 (3,9)	0,31
Онкологія	26 (16,9)	17 (22,1)	9 (11,7)	0,09
Тромбоз поверхневих вен	2 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	0,75
Фактори помірного ризику (ВШ 2-9%), n (%)				
Тромбофілія	1 (0,6)	0	1 (1,3)	0,50
Ліжковий режим >3 діб	7 (4,5)	1 (1,3)	6 (7,8)	0,06
ЦД	24 (15,6)	12 (15,6)	12 (15,6)	0,59
АГ	109 (70,8)	53 (68,8)	56 (72,7)	0,60
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	3 (1,9)	1 (1,3)	2 (2,6)	0,50
Похилий вік ¹	101 (65,6)	49 (63,6)	52 (67,5)	0,61
Лапароскопічні операції	2 (1,3)	0	2 (2,6)	0,25
Ожиріння ²	66 (42,9)	31 (40,3)	35 (45,5)	0,51
Варикозне розширення вен	24 (15,6)	14 (18,2)	10 (13,0)	0,37
Рівень ураження, n (%)				
Біфуркація	29 (12,8)	10 (13,0)	19 (24,7)	0,06
Головні	72 (46,8)	34 (44,2)	38 (49,4)	0,52
Дольові	32 (20,8)	18 (23,4)	14 (18,2)	0,43
Сегментарні	16 (10,4)	12 (15,6)	4 (5,2)	0,03
Дрібні гілки	5 (3,2)	3 (3,9)	2 (2,6)	0,50
Ризик ранньої смерті від ТЕЛА ³ , n (%)				

Продовж. табл. 3.5.

Високий	48 (31,2)	11 (14,3)	37 (48,1)	0,0001
Помірно високий	38 (24,7)	18 (23,4)	20 (26,0)	0,71
Помірно низький	32 (20,8)	22 (28,6)	10 (13,0)	0,02
Низький	36 (23,4)	26 (33,8)	10 (13,0)	0,002
Клас за PESI (n=106), n (%)				
Клас I	15 (14,2)	10 (15,4)	5 (12,2)	0,44
Клас II	27 (25,5)	19 (29,2)	8 (19,5)	0,37
Клас III	38 (34,8)	23 (35,4)	15 (36,6)	0,90
Клас IV	19 (17,9)	12 (18,5)	7 (17,1)	0,54
Клас V	7 (6,6)	1 (1,5)	6 (14,6)	0,01
Ризик за sPESI (n=106), n (%)				
Низький	39 (36,8)	26 (40,0)	13 (31,7)	0,39
Високий	67 (63,2)	39 (60,0)	28 (68,3)	
Бали PESI ⁴ (n=116)				
Бали	90.84±23.79	88.17±21.66	95.07±26.55	0.15

Скорочення: АГ – артеріальна гіпертензія, ВТЕ – венозна тромбоемболія, ВШ – відношення шансів, ДН – дихальна недостатність, ІМ – інфаркт міокарда, ЛА – легенева артерія, ПШ - правий шлуночок, СН – серцева недостатність, ФП – фібриляція передсердь, ЦД – цукровий діабет, PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30-ти днів в залежності від кількості балів), sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – спрощений індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30-ти днів в залежності від кількості балів).

Примітка: ¹ вік старше 60 років, ² індекс маси тіла >30 кг/м², ³ за класифікацією тяжкості ТЕЛА та ризику ранньої (госпітальної або протягом 30 діб) смертності на підставі рекомендацій ESC (2019), ⁴ кількість балів за шкалою PESI.

Загальна група також була поділена за медіаною СРП, яка в проспективній групі дорівнювала 26,9 мг/л, тобто практично однакова з медіаною ретроспективної групи (26 мг/л), отримані групи з рівнем СРП≤26,9 мг/л, група з рівнем СРП>26,9 мг/л по 77 хворих в кожній групі. Загальна характеристика груп представлена в таблиці 3.5.

Групи обстежених хворих не відрізнялися за статтю, віком та факторами ризику. Гемодинамічно нестабільні пацієнти мали достовірно вищий рівень СРП ($p < 0,0001$), водночас в групі з нижчим рівнем СРП переважали хворі низького ризику ($p = 0,044$) з нижчим середнім балом за PESI ($p = 0,011$). Подібний результат був отриманий і при порівнянні рівня СРП в групах гемодинамічно нестабільних та стабільних пацієнтів, а саме, в хворих з нестабільною динамікою рівень СРП був значно вищим ($p = 0,00003$) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6. Аналіз рівня СРП за окремими показниками.

Ризик ранньої смерті від ТЕЛА			
	Гемодинамічно нестабільні	Гемодинамічно стабільні	p
СРП, мг/л, медіана [МКД]	44,90 [27,26-76,5]	20,0 [8,96-45,0]	0,00003
Летальність			
	померлі	живі	p
СРП, мг/л, медіана [МКД]	59 [32,90-90,70]	24 [11,80-49,30]	0,0005

Скорочення: МКД – міжквартильний діапазон.

Оцінка показників об'єктивного обстеження (табл. 3.7) виявила статистично значуще зниження SpO₂ ($p = 0,00002$) та САТ ($p = 0,00003$) при надходженні до стаціонару та прискорення ЧСС ($p = 0,00005$) при надходженні до стаціонару в групі з вищим рівнем СРП.

Таблиця 3.7. Аналіз даних об'єктивного обстеження груп порівняння проспективного дослідження СРП.

Показник	Група СРП < 26,9	Група СРП ≥ 26,9	p
SpO ₂ , % (M±σ)	92,11±5,85	86,39±9,56	0,00002
ЧСС, уд/хв (M±σ)	90,91±19,05	102,74±17,53	0,00005
САТ, мм рт. ст. (M±σ)	128,18± 26,24	107,96±30,66	0,00003

Скорочення: САТ – систолічний артеріальний тиск, ЧСС – частота серцевих скорочень за хвилину, SpO₂ – сатурація або насиченість артеріальної крові киснем, норма вище 95%.

За даними МСКТ ангіографії ЛА та ЕХОКГ (табл. 3.8) отримані статистично достовірне збільшення розміру ПП ($p=0,01$) та ПШ ($p=0,01$), та тенденцію до збільшення ПШ/ЛШ ($p=0,08$) в групі з $CRP \geq 26,9$.

Таблиця 3.8. Аналіз показників ЕХОКГ та МСКТ ангіографії ЛА.

Показник	Група $CRP < 26,9$	Група $CRP \geq 26,9$	p
ПШ, мм ($M \pm \sigma$)	31,34 $\pm$ 5,82	33,74 $\pm$ 6,35	0,01
ПП, мм ($M \pm \sigma$)	42,90 $\pm$ 5,67	45,51 $\pm$ 6,96	0,01
Показник перевантаження ПШ, ($M \pm \sigma$)			
ПШ/ЛШ (0,95)	1,45 $\pm$ 0,54	1,69 $\pm$ 0,67	0,08

Скорочення: ПШ – правий шлуночок, ПП – праве передсердя.

Порівняння лабораторних показників (табл. 3.9) виявило достовірно вищі рівні інших маркерів запалення в групі з вищим рівнем CRP: лейкоцитів ($p=0,00007$), нейтрофілів ($p=0,00005$), ШОЕ ($p=0,04$), фібриногену ($p=0,003$), НЛС ($p=0,00005$), Іл-6 ($p=0,000004$), а також Д-димеру ($p=0,006$) та тропоніну І ($p=0,0002$).

Таблиця 3.9. Аналіз лабораторних даних

Показник	Група 1п	Група 2п	p
Лейкоцити $10^9/\text{л}$ ($M \pm \sigma$)	8,11 $\pm$ 3,36	10,78 $\pm$ 4,49	0,00007
Лімфоцити % ($M \pm \sigma$)	25,31 $\pm$ 11,01	17,84 $\pm$ 7,54	0,00003
Нейтрофіли % ($M \pm \sigma$)	65,04 $\pm$ 13,11	73,31 $\pm$ 12,05	0,00005
ШОЕ мм/год ($M \pm \sigma$)	16,81 $\pm$ 13,43	22,24 $\pm$ 16,06	0,04
Д-димер мкг/мл ($M \pm \sigma$)	4,96 $\pm$ 3,09	7,03 $\pm$ 2,9	0,0006
Фібриноген г/л ($M \pm \sigma$)	3,16 $\pm$ 1,43	3,93 $\pm$ 1,57	0,003
Тропонін І нг/мл	0,1 [0,1-0,3]	0,36 [0,1-1,09]	0,0002
НЛС ($M \pm \sigma$)	2,67 [1,67-4,59]	4,17 [3,02-5,82]	0,00005
Іл-6 пг/мл, Ме [МКД]	10,34 [5,53-17,43]	25,1 [15,24-60,79]	0,000004

Скорочення: Іл-6 – інтерлейкін 6, Ме – медіана, МКД – міжквартильний діапазон, НЛС – нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення.

Крім того виявлене статистична значиме підвищення рівня СРП в групі померлих хворих ($p=0,0005$) (табл. 3.6). Проведений логістичний регресійний аналіз підтвердив вплив цього маркера на госпітальну летальність ($p=0,007$) (табл.3.10).

Таблиця 3.10. Фактори, що впливають на летальність в хворих на ТЕЛА проспективного дослідження.

Залежна складова: летальність								
	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2=23,68$; $P < 0,01$) AUC=0,826 (0,754 - 0,8844)				Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2=16,32$; $P < 0,001$) AUC=0,785(0,709 to 0,849)			
Показники	β -коеф	ВШ	95% ДІ	P	β -коеф	ВШ	95% ДІ	P
ПП	0,075	1,0775	0,977-1,188	0,1348				
SpO2	-0,001	0,9998	0,924-1,082	0,9966				
ЧСС	0,006	1,0059	0,965-1,049	0,7833				
Ожиріння	1,141	3,1291	0,658-14,88	0,1516				
САТ	-0,011	0,9888	0,966-1,013	0,3547				
НЛС	0,162	1,1763	1,019-1,359	0,0271	0,123	1,1312	1,001-1,268	0,0337
СРБ	0,012	1,0124	0,999-1,026	0,0643	0,0133	1,0134	1,004-1,023	0,0074
ФВ ЛШ	-0,046	0,9550	0,897-1,017	0,1490	-0,0696	0,9328	0,881-0,988	0,0181
ЦД	0,736	2,0874	0,243-17,97	0,5028				
АГ	-0,981	0,3749	0,062-2,276	0,286				
Похилий вік	0,571	1,7701	0,316-9,914	0,5160				

За даними ROC-аналізу було визначено граничне значення СРП, при якому підвищується ризик смертності і склало 27,28 мг/л, чутливість – 94,1%, специфічність – 57,7%.

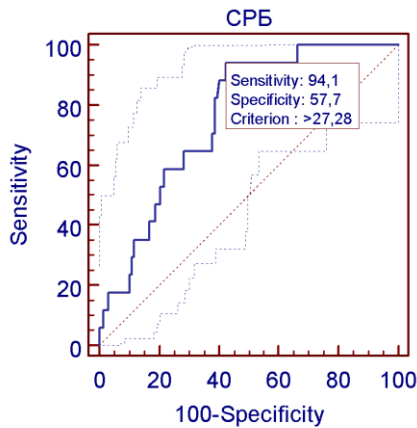


Рис. 3.2. ROC-крива залежності рівня CRП та смертності (AUC-0,76 (0,685 to 0,825), $p < 0,0001$).

На підставі логістичної регресії розроблено формулу індивідуального ризику госпітальної смерті: $Y = \exp(0,297 + 0,123 \times \text{НЛС} + 0,013 \times \text{CRП} - 0,07 \times \text{ФВЛШ}) / (1 + \exp(0,297 + 0,123 \times \text{НЛС} + 0,013 \times \text{CRП} - 0,07 \times \text{ФВЛШ}))$, де $Y > 0,1$ вказує на підвищений ризик смерті. За даними ROC-аналізу чутливість формули – 75%, специфічність – 79,6%.

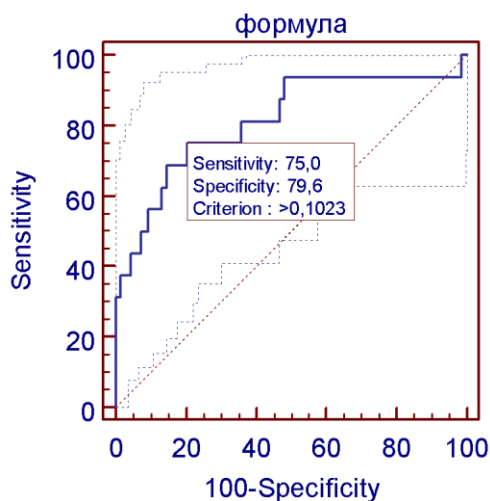


Рис. 3.3. ROC-крива формули (AUC-0,812 (0,742 to 0,871), $p < 0,0001$).

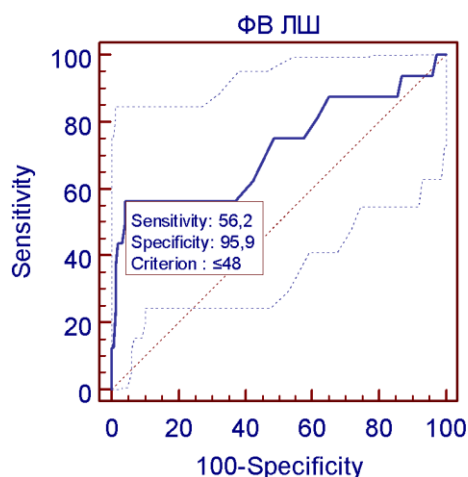


Рис. 3.4. ROC-крива залежності ФВ та смертності (AUC-0,718 (0,642 to 0,786), $p < 0,011$).

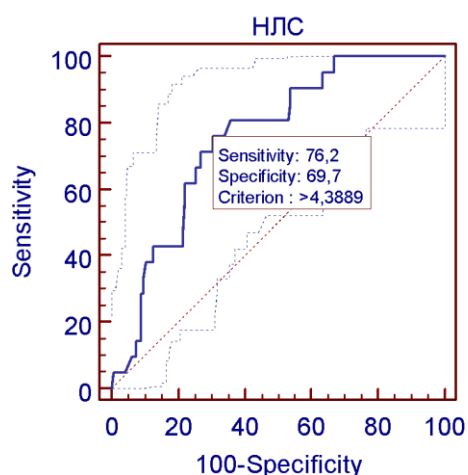


Рис. 3.5. ROC-крива залежності рівня НЛС та смертності (AUC-0,76 (0,683 to 0,818), $p < 0,0001$).

3.2. Роль СРП у віддаленому періоді

В подальшому роль СРП вивчалась через 3 та 12 місяців після гострого випадку ТЕЛА. Найбільш цікавим були вплив рівня СРП на структурні зміни правих відділів серця та вплив на прогноз у віддаленому періоді.

Також було проаналізовано динаміку СРП через 3 та 12 місяців. Встановлено, що підвищений рівень цього маркера спостерігався лише у незначної частини пацієнтів досліджуваних груп (22% та 27% відповідно), тоді

як у гострий період в тих самих групах підвищення СРП відзначалося у 82% та 86% пацієнтів відповідно.

Для оцінки впливу підвищеного вихідного рівня СРП (в гострий період) на динаміку показників ЕХОКГ в довгостроковому період хворі груп спостереження були поділені за медіаною СРП гострого періоду.

Через 3 місяці було обстежено 68 пацієнтів, з яких в 64 був визначений СРП в гострий період. При порівнянні показників УЗД серця, отриманих через 3 місяці з показниками, отриманими в гострий період ТЕЛА, статистично значущої різниці виявлено не було.

Через 12 місяців було обстежено 69 пацієнтів, з яких в 64 був визначений СРП в гострий період. При поділі пацієнтів за рівнем СРП отримані групи: СРП1 12м, в яку увійшло 36 хворих зі значенням СРП <26,9 мг/л, та групу СРП2 12м – 28 хворих зі значенням СРП ≥26,9 мг/л (табл. 3.11).

Таблиця 3.11. Клініко-анамнестична характеристика загальної групи та груп порівняння дослідження СРП через 12 місяців.

Показники	Загальна група n=64	СРП<26,9 n=36	СРП≥26.9 n=28	p
Вік, (M±σ), роки	62,58±13,33	63,00±12,97	62,04±13,99	0,78
Чоловіки, n (%)	34 (53,1)	21 (58,3)	13 (46,4)	0,41
Жінки, n (%)	30 (46,9)	15 (41,7)	15 (53,6)	
Тромбоз вен нижніх кінцівок, n (%)	35/50,7	23/62,2	12/37,5	0,04
Фактори значного ризику (ВШ > 10%), n (%)				
Протезування колінного чи кульшового суглобів	3/ 4,7	1/2,8	2/7,1	0.41
ІМ (до 3 міс.)	1/1,6	0	1/3,6	0.44
ВТЕ в анамнезі	17/26,6	12/33,3	5/17,9	0.13
Фактори помірному ризику (ВШ 2-9%), n (%)				

Продовж. табл. 3.11.

Артроскопічні операції на колінному суглобі	2/3,1	0	2/7,1	0,19
Аутоімунні захворювання	3/4,7	2/5,6	1/3,6	0,62
Хіміотерапія	6/9,4	4/11,1	2/7,1	0,46
Застійна СН та ДН	8/12,5	4/11,1	4/14,3	0,50
Інфекції	5/7,8	1/ 2,8	4/14,3	0,11
Онкологія	10/15,6	6/16,7	4/14,3	0,54
Тромбоз поверхневих вен	1/1,6	1/ 2,8	0	0,56
Фактори помірного ризику (ВШ 2-9%), n (%)				
Ліжковий режим >3 діб	3/4,7	1/2,8	2/7,1	0,41
ЦД	8/12,5	4/11,1	4/14,3	0,50
АГ	42/65,6	24/66,7	18/64,3	0,84
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	2/3,1	0	2/7,1	0,19
Похилий вік ¹	39/60,9	21/58,3	18/64,3	0,63
Ожиріння ²	31/48,4	15/41,7	16/57,1	0,22
Варикозне розширення вен	12/18,8	8/22,2	4/14,3	0,32
Рівень ураження, n (%)				
Біфуркація	11/17,2	6/16,7	5/17,9	0,58
Головні	27/42,2	15/41,7	12/42,9	0,92
Дольові	15/23,4	9/25,0	6/21,4	0,97
Сегментарні	7/10,9	5/13,9	2/7,1	0,33
Дрібні гілки	4/6,3	1/2,8	3/10,7	0,22
Ризик ранньої смерті від ТЕЛА ³ , n (%)				
Високий	14/21,9	4/11,1	10/35,7	0,02

Продовж. табл. 3.11.

Помірно високий	14/21,9	8/22,2	6/21,4	0,59
Помірно низький	19/29,7	13/36,1	6/21,4	0,16
Низький	17/26,5	11/30,6	6/21,4	0,59
Клас за PESI (n=50), n (%)				
Клас I	9/18,0	5/15,6	4/22,2	0,4126
Клас II	12/24,0	8/25,0	4/22,2	0,5560
Клас III	21/42,0	14/43,8	7/38,9	0,4876
Клас IV	8/16,0	5/15,6	3/16,7	0,6093
Клас V	0	0	0	
Ризик за sPESI (n=106), n (%)				
Низький	21/42,0	12/37.5	9/50,0	0,39
Високий	29/58,0	20/62.5	9/50,0	
Бали PESI ⁴ (n=116)				
Бали	87,16±21.42	88,16±20,71	85,39±23,4	0,6656

Скорочення: АГ – артеріальна гіпертензія, ВТЕ – венозна тромбоемболія, ВШ – відношення шансів, ДН – дихальна недостатність, ІМ – інфаркт міокарда, ЛА – легенева артерія, ПШ - правий шлуночок, СН – серцева недостатність, ФП – фібриляція передсердь, ЦД – цукровий діабет, PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30-ти днів в залежності від кількості балів), sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – спрощений індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30-ти днів в залежності від кількості балів).

Примітка: ¹ вік старше 60 років, ² індекс маси тіла >30 кг/м², ³ за класифікацією тяжкості ТЕЛА та ризику ранньої (госпітальної або протягом 30 діб) смертності на підставі рекомендацій ESC (2019), ⁴ кількість балів за шкалою PESI.

Середній вік загальної групи спостереження через 12 місяців склав 62.58±13.33, серед яких жінок було 30 (46,9%), чоловіків – 34 (53,1%). 14 (21,9%) хворих в гострий період мали нестабільну гемодинаміку, а середній бал за PESI хворих загальної групи складав 87,16±21,42.

У порівнюваних групах не було виявлено значущих відмінностей щодо статі, віку та факторів ризику. Однак в групі з $\text{CRP} \geq 26,9$ мг/л достовірно більше було хворих, які характеризувалися як гемодинамічно нестабільні в гострий період.

Далі був проведений аналіз динаміки показників ЕХОКГ за рік в отриманих групах (табл. 3.12). В групі з рівнем $\text{CRP} < 26,9$ мг/л достовірно зменшувалися розміри ПП, ПШ, рівень СТЛА, достовірно зростало TAPSE (показник систолічної функції ПШ), в групі $\text{CRP} \geq 26,9$ мг/л достовірних змін даних показників виявлено не було, що можна розцінити як відсутність суттєвої позитивної динаміки розмірів правих відділів серця, систолічної функції ПШ та тиску в ЛА в групі з підвищеним рівнем CRP на відміну від іншої групи.

Таблиця 3.12. Порівняльна характеристика річної динаміки показників ЕХОКГ в залежності від рівня CRP.

Показник	Група $\text{CRP} < 26,9$ гостр. період	Група $\text{CRP} < 26,9$ 12 міс	p	Група CRP $\geq 26,0$ гостр. період	Група $\text{CRP} \geq 26,0$ 12 міс	p
ЕХОКГ, (М $\pm\sigma$)						
ПШ, мм	31,94 $\pm$ 6,48	27,94 $\pm$ 4,47	0,002	33,07 $\pm$ 5,73	28,54 $\pm$ 4,48	0,123
ПП, мм	43,33 $\pm$ 5,76	40,36 $\pm$ 5,07	0,031	43,25 $\pm$ 5,36	40,85 $\pm$ 4,72	0,109
TAPSE, мм	21,30 $\pm$ 3,76	25,68 $\pm$ 5,05	0,046	20,78 $\pm$ 4,53	24,57 $\pm$ 4,71	1,000
СТЛА, мм рт. ст.	52,63 $\pm$ 21,21	40,96 $\pm$ 22,41	0,022	50,09 $\pm$ 21,25	45,05 $\pm$ 23,26	0,211

Скорочення: ПШ – правий шлуночок, ПП – праве передсердя, СТЛА – систолічний тиск в легеневій артерії, TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) – амплітуда систолічного руху фіброзного кільця трикуспідального клапана.

За результатами регресійного аналізу рівень CRP є незалежним фактором, що впливає на динаміку розміру ПП ($\text{BШ}=1,0232$; 95% ДІ: 1,0001-1,0471; $p=0,0499$), та має тенденцію до впливу на динаміку ПШ ($\text{BШ}=0,9805$; 95% ДІ: 0,9591-1,0023; $p=0,0795$) у віддаленому періоді ТЕЛА (табл. 3.13 та 3.14).

Таблиця 3.13. Чинники, що впливають на динаміку розміру ПП.

Показники	Залежна складова: ПП							
	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2 = 28,48$; $P = 0,0396$) AUC=0,880 (0,778-0,947)				Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2 = 17,23$; $P = 0,0017$) AUC=0,815 (0,702-0,900)			
	β -коеф	ВШ	95% ДІ	p	β -коеф	ВШ	95% ДІ	p
Вік	0,012458	1,0125	0,9553 - 1,0732	0,6746				
SpO2	0,065396	1,0676	0,8984 - 1,2686	0,4576				
САТ	-0,011191	0,9889	0,9608 - 1,0177	0,4459				
ЧСС	0,00072718	1,0007	0,9549 - 1,0487	0,9757				
Гемоглобін	-0,0045781	0,9954	0,9523 - 1,0406	0,8396				
КФК_МВ	0,14933	0,8613	0,7500 - 0,9890	0,0343	0,10138	0,9036	0,8215 - 0,9939	0,0369
Тропонін І	0,76851	0,4637	0,1423 - 1,5110	0,2023				
Лейкоцити	0,35801	0,6991	0,4724 - 1,0344	0,0733				
Іл-6	0,0088238	0,9912	0,9673 - 1,0157	0,4780				
НЛС	0,44408	1,5591	1,0050 - 2,4186	0,0475				
СРП	0,022890	0,9774	0,9506 - 1,0049	0,1059	0,022797	0,9775	0,9570 - 0,9983	0,0346
Фібриноген	0,62751	1,8729	1,0979 - 3,1952	0,0213	0,57478	1,7767	1,1443 - 2,7588	0,0105
Калій	-0,51862	0,5953	0,1969 - 1,8000	0,3582	-0,79037	0,4537	0,2130 - 0,9664	0,0405

Таблиця 3.14. Чинники, що впливають на динаміку розміру ПШ.

Показник и	Залежна складова: ПШ							
	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2=28,23$; $P=0,0423$) AUC=0,880 (0,778-0,947)				Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2=19,397$; $P=0,0035$) AUC=0,829(0,704-0,916)			
	β -коеф	ВШ	95% ДІ	P	β -коеф	ВШ	95% ДІ	P
Вік	0,046879	1,0480	0,9736 - 1,1281	0,2120				
SpO2	-0,027482	0,9729	0,8011 - 1,1815	0,7815				
CAT	0,0099625	1,0100	0,9753 - 1,0460	0,5767				
ЧСС	0,071187	0,9313	0,8723 - 0,9943	0,0330	0,037611	0,9631	0,9262 - 1,0014	0,0588
Гемоглобін	-0,053114	0,9483	0,8960 - 1,0036	0,0663	-0,047790	0,9533	0,9119 - 0,9967	0,0351
КФК-МВ	0,13269	0,8757	0,7727 - 0,9925	0,0377	0,087761	0,9160	0,8289 - 1,0123	0,0853
Тропонін-I	0,12193	1,1297	0,4518 - 2,8245	0,7943				
Лейкоцити	-0,023282	0,9770	0,7004 - 1,3627	0,8909				
Іл-6	0,020201	1,0204	0,9600 - 1,0846	0,5163				
НЛС	0,27249	1,3132	0,8392 - 2,0550	0,2330	0,27480	1,3163	0,9897 - 1,7505	0,0589
СРП	0,022214	0,9780	0,9487 - 1,0083	0,1526	0,019697	0,9805	0,9591 - 1,0023	0,0795
Фібриноген	0,59690	1,8165	1,0612 - 3,1094	0,0295	0,50973	1,6648	1,0754 - 2,5774	0,0223
Калій	-0,96247	0,3819	0,1006 - 1,4505	0,1574				

Отже, отримані вище данні можуть свідчати про негативний вплив підвищеного рівня даного маркера запалення на структурні та функціональні показники правих відділів серця у довгостроковому періоді ТЕЛА. Це наводить на думку, що підвищений рівень СРП може бути розглянутий, як перспективний предиктор розвитку серйозних віддалених наслідків ТЕЛА, а саме дисфункції ПШ та/або хронічної посттромбоемболічної легеневої гіпертензії. Однак ці припущення потребують подальшого ретельного дослідження на більшій кількості хворих.

Аналіз хворих померлих протягом року не виявив впливу СРП на летальність після виписки зі стаціонару.

Висновки розділу:

1. У більшості хворих з ТЕЛА (89-92%) в гострому періоді відзначалося підвищення рівня СРП, водночас у довгостроковому спостереженні цей відсоток значно зменшився (через 3 місяці – у 22% пацієнтів, через 12 місяців – у 27%), що підтверджує факт розвитку запального процесу у відповідь на ТЕЛА.
2. Більш високий рівень СРП асоційований з високим ризиком смерті від ТЕЛА ($p < 0,0001$) та більш важким перебігом (достовірним зниженням SpO_2 ($p < 0,004-0,00002$), SAT ($p < 0,00003$) та прискореним ЧСС ($p < 0,0001$) в госпітальний період.
3. В хворих з рівнем СРП вище медіани достовірно вище інші показники запалення (лейкоцитів ($p = 0,0003-0,00007$), ШОЕ ($p = 0,012-0,04$), нейтрофілів ($p = 0,00001-0,00005$), фібриногену ($p = 0,003$), НЛС ($p = 0,00005$), Іл-6 ($p = 0,000004$)), а також маркер дисфункції ПШ – тропонін I ($p = 0,0002$).
4. Більш високий рівень СРП пов'язаний зі збільшенням розмірів ПП, ПШ ($p < 0,01$) за даними ЕХОКГ та ПШ/ЛШ ($p = 0,08$) за даними МСКТ в гострий період.

5. За результатами логістичної регресії СРП є незалежним фактором ризику госпітальної летальності ($p < 0,008$), з пороговим рівнем несприятливого прогнозу на рівні 27,28 мг/л.
6. Рівень СРП є незалежним фактором, що впливає на динаміку розмірів правих відділів серця у віддаленому періоді. Підвищений вихідний рівень СРП ймовірно пов'язаний з уповільненням динаміки зменшення розмірів правих відділів серця, покращення систолічної функції ПШ та зниження тиску в ЛА в довгостроковому періоді ТЕЛА.

Результати та висновки третього розділу дисертаційного дослідження опубліковано:

1. Курінна МВ, Целуйко ВЙ, Яковлева ЛМ. Рівень С-реактивного протеїну у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ*. 2023;19(5):322-331. doi:[10.22141/2224-0586.19.5.2023.1607](https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1607).
2. Курінна М.В., Целуйко В.Й. Маркери запалення та ремоделювання серця в гострому та віддаленому періоді після ТЕЛА. *XXV національний конгрес кардіологів України*, 24-27 вересня 2024, м. Київ. Усна доповідь.
3. Курінна М.В., Целуйко В.Й. Роль запальних біомаркерів в перебігу тромбоемболії легеневої артерії. Матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України. *Український кардіологічний журнал*. 2025. Т.32, додаток 1. С. 44-45. URL: https://cardiohub.org.ua/wp-content/uploads/2025/10/Tezy_2025-Konhres.pdf.

Розділ 4. Клінічне та прогностичне значення підвищення рівня інтерлейкіну-6 у хворих на ТЕЛА

Іл-6 – медіатор запалення, що активно вивчається, а його визначення широко використовується в клінічній практиці [201, 202, 203]. Завдяки різним джерелам утворення та мішеням біологічної дії він вважається одним з провідних цитокінів, що беруть участь у формуванні імунної відповіді та розвитку запалення [204, 205]. Іл-6 є основним регулятором для більшості білків гострої фази, зокрема стимулює синтез С-реактивного білка та фібриногену [114, 206]. Він тимчасово та швидко синтезується у відповідь на гіпоксію, пошкодження тканин та інфекцію, через стимуляцію реакцій гострої фази, кровотворення та імунних реакцій сприяє захисту організму [206, 207]. Не менш важливо, що Іл-6 є одним з прозапальних біомаркерів з прокоагуляційними властивостями: за рахунок індукції тканинного фактору на клітинній поверхні моноцитів та посиленню синтезу фібриногену в печінці активує систему згортання крові [16].

У низці наукових робіт наявні свідчення про достовірне підвищення рівня Іл-6 в крові хворих на ТЕЛА, проте його зв'язок із тяжкістю захворювання, розвитком дисфункції та ремоделюванням ПШ як важливого фактору несприятливого перебігу ТЕЛА залишається недостатньо вивченим. Саме цим визначалась мета представленого фрагменту роботи, а саме дослідити ймовірний вплив підвищеного рівня Іл-6 на клінічний перебіг та ремоделювання ПШ у хворих на ТЕЛА в гострий та віддалений періоди.

4.1. Роль Іл-6 в гострий період ТЕЛА

Для виконання даного завдання було проведене проспективне дослідження пацієнтів з підтвердженим діагнозом гострої ТЕЛА, госпіталізованих у період з 01.01.2023 – 31.12.2024 рр. [181, 182, 184].

На початковому етапі виконання дисертаційної роботи ми проаналізували перших включених в аналіз 56 хворих, отримані результати були висвітлені в статті “Зв'язок рівня інтерлейкіну-6 з клінічним перебігом гострої тромбоемболії легеневої артерії” [181]. Серед включених у дослідження пацієнтів було 27

(48,2%) жінок та 29 (51,8%) чоловіків, середній вік склав $61,92 \pm 13,63$. Загальна характеристика хворих включених в аналіз представлена в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1. Клініко-анамнестична характеристика загальної групи та груп порівняння проспективного аналізу Іл-6.

Показники	Загальна група n=56	Група 1 n=12	Група 2 n=44	p
Вік ($M \pm \sigma$), роки	61,92 $\pm$ 13,63	58,00 $\pm$ 12,89	63,86 $\pm$ 13,78	0,194
Чоловіки n (%)	29 (51,8)	8 (66,7)	21 (47,7)	0,245
Жінки n (%)	27 (48,2)	4 (33,3)	23 (52,3)	
Тромбоз вен нижніх кінцівок n (%)	26 (46,4)	1 (8,3)	25 (56,8)	0,003
Ускладнення, n (%)				
Інфаркт-пневмонія	21 (37,5)	4 (33,3)	17 (38,6)	0,507
Фактори значного ризику (ВІШ>10%), n (%)				
Переломи нижніх кінцівок	1 (1,8)	0	1 (2,3)	0,786
Протезування колінного чи кульшового суглобів	1 (1,8)	0	1 (2,3)	0,786
ІМ (до 3 міс.)	1 (1,8)	0	1 (2,3)	0,786
ВТЕ в анамнезі	14 (25,0)	2 (16,7)	12 (27,3)	0,367
Фактори помірнього ризику (ВІШ 2-9%), n (%)				
Артроскопічні операції на колінному суглобі	1 (1,8)	0	1 (2,3)	0,786
Аутоімунні захворювання	2 (3,6)	1 (8,3)	1 (2,3)	0,386
Хіміотерапія	8 (14,3)	3 (25,0)	5 (11,4)	0,224
Застійна СН та ДН	12 (21,4)	3 (25,0)	9 (20,5)	0,504
Інфекції	6 (10,7)	2 (16,7)	4 (9,1)	0,381
Онкологія	12 (21,4)	5 (41,7)	7 (15,9)	0,068
Тромбоз поверхневих вен	1 (1,8)	0	1 (2,3)	0,786
Фактори низького ризику (ВІШ<2%), n (%)				
Тромбофілія	1 (1,8)	0	1 (2,3)	0,786
Ліжковий режим >3 діб	2 (3,6)	1 (8,3)	1(2,3)	0,386
Цукровий діабет	7 (12,5)	0	7 (15,9)	0,165
Артеріальна гіпертензія	38 (67,9)	7 (58,3)	31 (70,5)	0,426
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	2 (3,6)	0	2 (4,5)	0,614
Похилий вік ¹	36 (64,3)	6 (50,0)	30 (68,2)	0,013
Ожиріння ²	30 (53,6)	5 (41,6)	25 (56,8)	0,272
Варикозне розширення вен	13 (23,2)	3 (25,0)	10 (22,7)	0,571
Ризик ранньої смерті від ТЕЛА ³ , n (%)				
Високий	11 (19,6)	0	11 (25,0)	0,052
Помірно високий	9 (16,1)	1 (8,3)	8 (18,2)	0,374

Продовж. табл. 4.1.

Помірно низький	19 (33,9)	7 (58,3)	12 (27,2)	0,0497
Низький	17 (30,4)	4 (33,3)	13 (29,5)	0,529
високий +помірно високий	20 (35,7)	1 (8,3)	19 (43,2)	0,024
низький+помірно низький	36 (64,3)	11 (91,7)	25 (56,8)	
Клас PESI (n=45)				
Клас I	6 (13,3)	2 (16,7)	4 (9,1)	0,514
Клас II	14 (31,1)	3 (25,0)	11 (25,0)	0,442
Клас III	14 (31,1)	4 (33,3)	10 (22,7)	0,558
Клас IV	11 (24,5)	3 (25,0)	8 (18,2)	0,621
Клас V	0	0	0	
Ризик за sPESI (n=45)				
Низький	15 (33,3)	3 (25,0)	12 (27,3)	0,368
Високий	30 (66,7)	9 (75,0)	21 (47,7)	
Бали ⁴ (M±σ)				
Бали	87,95±21,73	86,33±23,88	89,82±21,18	0,639

Скорочення: ВТЕ – венозна тромбоемболія, ВШ – відношення шансів, ДН – дихальна недостатність, ІМ – інфаркт міокарда, ЛА – легенева артерія, СН – серцева недостатність, ФП – фібриляція передсердь, PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30-ти днів в залежності від кількості балів), sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – спрощений індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30-ти днів в залежності від кількості балів).

Примітка: ¹ вік старше 60 років, ² індекс маси тіла >30 кг/м², ³ за класифікацією тяжкості ТЕЛА та ризику ранньої (госпітальної або протягом 30 діб) смертності на підставі рекомендацій ESC (2019), ⁴ кількість балів за шкалою PESI.

За даними ДУЗД вен нижніх кінцівок майже в половині хворих 26 (46,4%) був виявлений тромбоз. Серед факторів ризику ТЕЛА переважали артеріальна гіпертензія 38 (67,9%), похилий вік 36 (64,3%) та ожиріння 30 (53,6%), а також онкологія 12 (21,4%) та венозна тромбоемболія в анамнезі 13 (23,2%). За результатами МСКТ переважно, в 20 (35,7%) випадках, тромби виявляли на рівні головних гілок ЛА. За ризиком ранньої смерті більшість хворих мали помірно низький 19 (33,9%) та низький ризик 17 (30,4%), за класами PESI належали переважно до II та III класу по 14 (31,1%) відповідно.

В залежності від вихідного рівня Іл-6 пацієнтів, що досліджувались було поділено на дві групи. 12 пацієнтів з нормальним рівнем Іл-6 (≤5,9 пг/мл) увійшло

в 1 групу, 44 пацієнти з підвищеним рівнем Іл-6 ($>5,9$ пг/мл) склали 2 групу. Отримані групи не мали значущих відмінностей щодо віку, статі та наявності ускладнень (табл. 4.1).

Порівнюючи результати розподілу пацієнтів за ризиком ранньої смерті від ТЕЛА встановлено, що в групі з нормальним рівнем Іл-6 не було жодного гемодинамічно нестабільного хворого ($p=0,052$), при цьому виявлено значно більший відсоток хворих помірного низького ризику, $p<0,05$. При поділі хворих на групи високих (високого та помірно високого ризику) та низьких градацій ризику (помірно низького та низького), встановлено, що майже всі пацієнти з нормальним рівнем Іл-6 належали до групи низьких градацій (91,7%, $p=0,024$).

Порівняння даних об'єктивного обстеження показало, що хворі з підвищеним рівнем Іл-6 мають більш низький САТ ($p=0,04$) та вищий показник ЧСС ($p=0,0006$) при поступленні, а також мають тенденцію до більш високого індексу маси тіла ($p=0,089$) (мал.4.1).

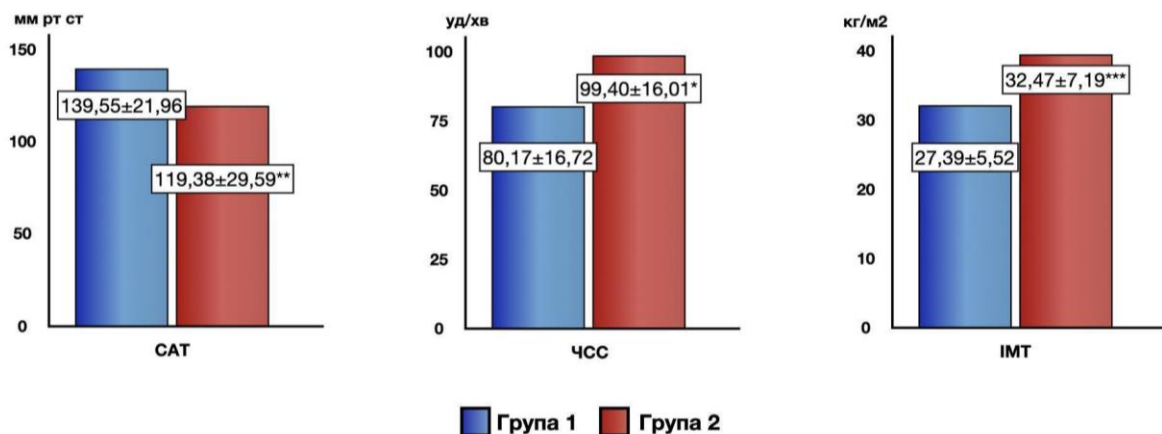


Рис. 4.1. Порівняльна оцінка результатів об'єктивного обстеження аналізованих груп.

Скорочення: САТ – систолічний артеріальний тиск, ЧСС – частота серцевих скорочень, ІМТ – індекс маси тіла.

Примітка: дані представлені у вигляді $M \pm \delta$; *- $p<0,001$,**- $p<0,05$, ***- $p=0,089$.

Згідно даних лабораторних показників (табл. 4.2) встановлено, що середні рівні лейкоцитів ($p=0,046$), СРП ($p=0,004$), Д-димеру ($p=0,007$), та калію ($p=0,044$)

були достовірно вищими у групі 2, а рівень лімфоцитів ($p=0,008$) достовірно нижчим, в порівнянні з групою 1. Крім того в групі 2 прослідковувалась тенденція до більш високого рівня КФК МВ ($p=0,089$) та нейтрофілів ($p=0,07$).

Таблиця 4.2. Результати порівняння даних лабораторного обстеження в досліджуваних групах.

Показник	Група 1	Група 2	p
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$ ($M \pm \sigma$)	$6,95 \pm 2,79$	$9,17 \pm 3,55$	0,046
Лімфоцити, % ($M \pm \sigma$)	$30,25 \pm 12,50$	$21,76 \pm 8,03$	0,008
Нейтрофіли, % ($M \pm \sigma$)	$60,08 \pm 15,28$	$67,63 \pm 11,32$	0,070
Д-димер, мкг/мл ($M \pm \sigma$)	$3,62 \pm 2,46$	$6,55 \pm 2,96$	0,007
СРП, мг/л ($M \pm \sigma$)	$7,82 \pm 9,32$	$49,49 \pm 44,50$	0,004
КФК МВ, Од/л ($M \pm \sigma$)	$14,93 \pm 6,04$	$22,52 \pm 14,07$	0,089
Калій, ммоль/л ($M \pm \sigma$)	$4,93 \pm 0,70$	$4,45 \pm 0,81$	0,044

Скорочення: КФК МВ – креатинфосфокіназа МВ фракція, СРБ – С-реактивний білок.

За даними ДУЗД вен нижніх кінцівок в групі з підвищеним рівнем Іл-6 виявляється тромбозу значно вище (56,8% в 2 групі та 8,3% в 1 групі, $p=0,003$).

При порівнянні показників ЕХОКГ виявлено статистично значуще збільшення розміру правого шлуночка (ПШ) ($p=0,02$) та зростання показника перевантаження ПШ (ПШ/ЛШ) ($p=0,0072$) за даними МСКТ ангіографії ЛА, а також простежується тенденція до більш високих цифр СТЛА ($p=0,068$) та розміру правого передсердя (ПП) ($p=0,094$) в групі з підвищеним рівнем Іл-6 (табл. 4.3). Ці результати потребують перевірки в подальших дослідженнях на більший кількості хворих.

За рівнем ураження ЛА в групі з нормальним рівнем Іл-6 тромбоз обмежувався сегментарними гілками ($p<0,05$).

Таблиця 4.3. Результати порівняння показників ЕХОКГ та МСКТ ангіографія ЛА в досліджуваних групах.

Показник	Група 1	Група 2	p
ПШ, мм ($M \pm \sigma$)	28,67 $\pm$ 7,14	33,93 $\pm$ 6,06	0,019
СТЛА, мм рт. ст. ($M \pm \sigma$)	39,90 $\pm$ 23,69	52,14 $\pm$ 21,16	0,068
ПП, мм ($M \pm \sigma$)	41,25 $\pm$ 6,84	44,66 $\pm$ 5,92	0,094
Показники МСКТ ангіографія ЛА			
ПШ/ЛШ, ($M \pm \sigma$)	0,84 $\pm$ 0,09	1,62 $\pm$ 0,52	0,007

Скорочення: ПШ – правий шлуночок, ПП – праве передсердя, СТЛА – систолічний тиск в легеневій артерії.

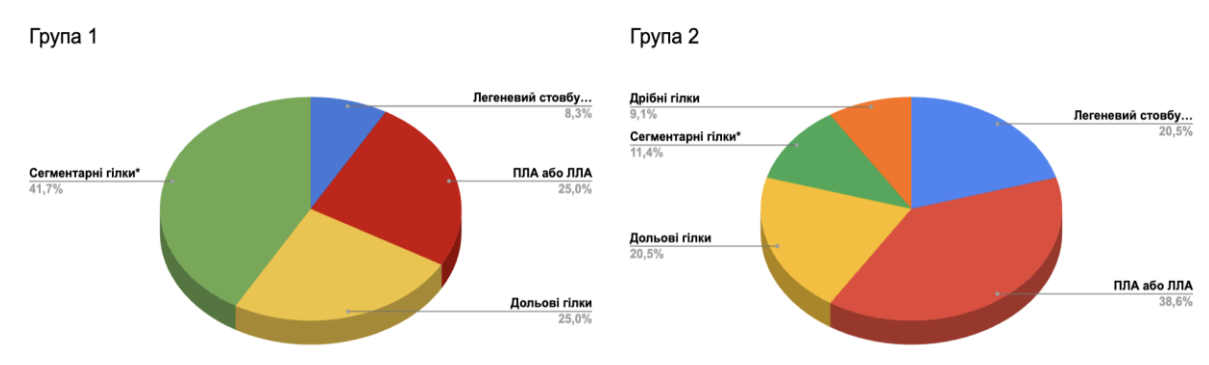


Рис. 4.2. Порівняльна оцінка рівня ураження ЛА в досліджуваних групах.

Скорочення: ЛЛА – ліва легенева артерія, ЛС – легеневий стовбур, ПЛА – права легенева артерія.

Примітка: *- $p < 0,05$.

Кореляційний аналіз (метод Спірмена) показав достовірний зворотний зв'язок з рівнем лімфоцитів ($p=0,0065$) та SpO_2 ($p=0,03$), прямий зв'язок із співвідношенням розмірів ПШ/ЛШ ($p=0,046$), ЧСС ($p=0,0004$), рівнем лейкоцитів ($p=0,026$), нейтрофілів ($0,038$), Д-димеру ($p=0,026$), тропоніну I ($p=0,014$) та глюкози ($0,016$). Крім того прослідковується тенденція щодо зв'язку рівня Іл-6 з рівнем КФК МВ ($p=0,086$), та розміром ПШ за даними ЕХОКГ ($p=0,07$) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4. Фактори, асоційовані з рівнем Іл-6 за даними кореляційного аналізу.

Показники	Кількість хворих	SpearmanR	t (N-2)	p-value
SpO2	55	-0,291995	-2,22262	0,031
ЧСС	55	0,459675	3,76819	0,0004
ПШ/ЛШ	33	0,349331	2,07577	0,046
Лейкоцити	56	0,297983	2,29393	0,026
Нейтрофіли	56	0,277694	2,12417	0,038
Лімфоцити	56	-0,35944	-2,83051	0,007
Глюкоза	55	0,324765	2,49983	0,016
Д-димер	45	0,332676	2,31326	0,026
СРП	54	0,638992	5,990325	0,000001
Тропонін І	42	0,375782	2,564619	0,014
КФК МВ	46	0,255628	1,75391	0,086
ПШ, мм	56	0,243372	1,84385	0,071

Скорочення: КФК МВ – креатинфосфокіназа МВ-фракція, ПШ – правий шлуночок, ПШ/ЛШ – відношення діаметрів правого та лівого шлуночків за даними МСКТ ангіографії ЛА, СРП – С-реактивний протеїн, ЧСС – частота серцевих скорочень за хвилину, SpO2 – сатурація або насиченість артеріальної крові киснем.

За даними ROC-аналізу залежності рівня Іл-6 та розміру ПШ (передньо-задній розмір в парастернальній позиції >30 мм) побудована ROC крива (AUC=0,654 (0,515-0,776), $p=0,0456$). Чутливість моделі склала 90%, специфічність 50%, а пороговий рівень Іл-6 >7,65 пг/мл (рис. 4.3).

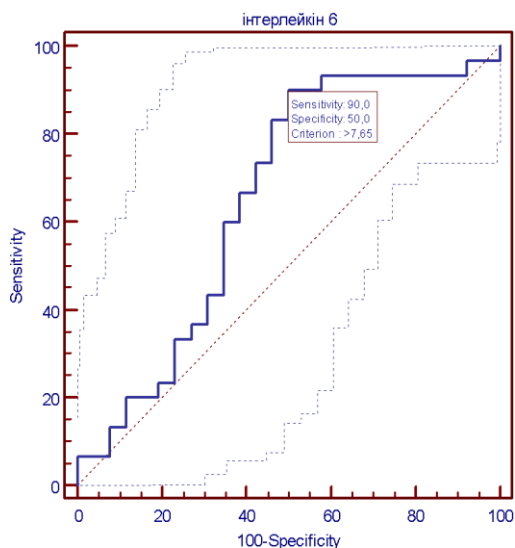


Рис. 4.3. ROC-крива залежності розміру Іл-6 та ПШ.

Багатофакторний регресійний аналіз виділив незалежні фактори, що впливають на рівень Іл-6 (табл. 4.5).

Таблиця 4.5. Зв'язок Іл-6 з лабораторно-інструментальними показниками.

Показник	β^*	β	p
КФК МВ	0,428418	4,078	0,000067
Глюкоза	0,431564	10,320	0,000112
КСР ЛШ, мм	0,533709	9,839	0,023209
ПП, мм	0,276122	4,997	0,022939
КДО ЛШ, мм	0,692610	2,794	0,007822
КСО ЛШ, мм	0,688445	3,709	0,028457
ТАРСЕ, мм	0,154652	8,642	0,078776
ФВ ЛШ	0,422387	4,675	0,055158

$R^2 = 0,73926336$.

При наборі більшої кількості хворих з метою верифікації та уточнення попередньо отриманих результатів був проведений додатковий аналіз [182, 184]. За тими ж критеріями було включено 89 хворих, серед яких чоловіків було 46 (51,7%), жінок 43 (48,3%), середній вік склав $63,37 \pm 12,48$ (табл. 4.6).

Таблиця 4.6. Клініко-анамнестична характеристика загальної групи та груп порівняння додаткового проспективного аналізу Іл-6.

Показники	Загальна група n=89	Іл-6<17.43 n=44	Іл-6≥17.43 n=45	p
Вік (M±σ), роки	63,37±12,48	62,91±10.94	63,69±13,87	0,769
Чоловіки n (%)	46 (51,7)	23 (52,3)	23 (51,1)	0,913
Жінки n (%)	43 (48,3)	21 (47,7)	22 (48,9)	
Тромбоз вен нижніх кінцівок n (%)	48 (53,9)	23(52,3)	25(55,6)	0,756
Фактори значного ризику (ВШ>10%), n (%)				
Переломи нижніх кінцівок	1 (1,1)	1 (2,3)	0	0,494
Протезування колінного чи кульшового суглобів	1 (1,1)	1 (2,3)	0	0,494
ІМ (до 3 міс.)	1 (1,1)	0	1 (2,2)	0,506
ВТЕ в анамнезі	19 (21,3)	9 (20,5)	10 (22,2)	0,839
Фактори помірного ризику (ВШ 2-9%), n (%)				
Артроскопічні операції на колінному суглобі	1 (1,1)	0	1 (2,2)	0,506
Аутоімунні захворювання	5 (5,6)	4 (9,1)	1 (2,2)	0,173
Центральний венозний катетер	1 (1,1)	0	1 (2,2)	0,506
Хіміотерапія	8 (9,0)	6 (13,6)	2 (4,4)	0,126
Застійна СН та ДН	17 (19,1)	7 (15,9)	10 (22,2)	0,239
Інфекції	8 (9,0)	4 (9,1)	4 (8,9)	0,631
Запальні захворювання кишківника	2 (2,2)	1 (2,3)	1 (2,2)	0,747
Онкологія	14 (15,7)	8 (18,2)	6 (13,3)	0,368
Тромбоз поверхневих вен	1 (1,1)	0	1 (2,2)	0,506
Фактори низького ризику (ВШ <2%), n (%)				
Тромбофілія	1 (1,1)	1 (2,3)	0	0,494
Ліжковий режим >3 діб	3 (3,4)	2 (4,5)	1 (2,2)	0,492
Цукровий діабет	15 (16,9)	5 (11,4)	10 (22,2)	0,139
Артеріальна гіпертензія	67 (75,3)	31 (70,5)	36 (80,0)	0,297
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	3 (3,4)	1 (2,3)	2 (4,4)	0,509
Похилий вік ¹	61 (68,5)	30 (68,2)	31 (68,9)	0,943
Лапароскопічні операції	1 (1,1)	0	1 (2,2)	0,506

Продовж. табл. 4.6.

Ожиріння ²	43 (48,3)	20 (45,5)	23 (51,1)	0,593
Варикозне розширення вен	17 (19,1)	9 (20,5)	8 (17,8)	0,748
Ризик ранньої смерті від ТЕЛА ³ , n (%)				
Високий	25 (28,1)	8 (18,2)	17 (37,8)	0,040
Помірно високий	23 (25,8)	7 (15,9)	16 (35,6)	0,034
Помірно низький	22 (24,7)	15 (34,1)	7 (15,6)	0,043
Низький	19 (21,3)	14 (31,8)	5 (11,1)	0,016
Клас PESI (n=64)				
Клас I	8 (12,5)	4 (11,1)	4 (14,3)	0,473
Клас II	19 (30,2)	15 (42,9)	4 (14,3)	0,013
Клас III	24 (38,1)	13 (37,1)	11 (39,3)	0,862
Клас IV	11 (17,5)	4 (11,4)	7 (25,0)	0,141
Клас V	2 (3,2)	0	2 (7,1)	0,194
Ризик за sPESI (n=64)				
Низький	20 (31,3)	15 (41,7)	5 (17,9)	0,051
Високий	44 (69,8)	21 (60,0)	23 (82,1)	
Бали ⁴ (M±σ)				
Бали	89.71±21.05	85,89±18,04	94,50±23,76	0.107
Летальність, n (%)				
Летальність	3 (3,4)	0	3 (6,7)	0,125

Скорочення: ВТЕ – венозна тромбоемболія, ВШ – відношення шансів, ДН – дихальна недостатність, ІМ – інфаркт міокарда, ЛА – легенева артерія, СН – серцева недостатність, ФП – фібриляція передсердь, PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30-ти днів в залежності від кількості балів), sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – спрощений індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30-ти днів в залежності від кількості балів).

Примітка: ¹ вік старше 60 років, ² індекс маси тіла >30 кг/м², ³ за класифікацією тяжкості ТЕЛА та ризику ранньої (госпітальної або протягом 30 діб) смертності на підставі рекомендацій ESC (2019), ⁴ кількість балів за шкалою PESI.

Враховуючи значно меншу частку пацієнтів з нормальним значенням Іл-6 (13 пацієнтів), поділ груп проводився за медіаною показника, що дорівнювала

17,43 пг/мл. В групу з Іл-6<17,43 пг/мл увійшло 44 хворих, в групу з Іл-6≥17,43 пг/мл – 45 хворих. Клініко-анамнестична характеристика отриманих груп наведена в таблиці 4.1.6.

Групи порівняння не відрізнялися за віком, гендерною ознакою, факторами ризику. У групі з вищим рівнем Іл-6 достовірно переважали гемодинамічно нестабільні хворі ($p=0,04$), а в групі з рівнем Іл-6 менше медіани переважали хворі низького ризику ($p=0,02$). Схожий результат отримали і при порівнянні рівня Іл-6 в групах гемодинамічно стабільних та нестабільних пацієнтів: у останніх рівень Іл-6 був значно вищим ($p=0,004$) (табл. 4.7).

Таблиця 4.7. Аналіз рівня Іл-6 за окремими показниками.

Ризик ранньої смерті від ТЕЛА			
	Гемодинамічно нестабільні	Гемодинамічно стабільні	p
Іл-6, пг/мл, медіана [МКД]	26,12 [14,22-56,14]	14,53 [6,99-25,29]	0,004
Летальність			
	померлі	живі	p
Іл-6, пг/мл, медіана [МКД]	89,10 [60,79-851,2]	16,09 [8,16-29,14]	0,009

Скорочення: МКД – міжквартильний діапазон.

Також в групі з Іл-6 вище медіани був достовірно нищий SpO_2 ($p=0,00004$) та прискорене ЧСС ($p=0,0005$), а при порівнянні лабораторних показників, виявлено достовірне підвищення лейкоцитів ($p=0,002$), нейтрофіли ($p=0,002$), СРП ($p<0,000001$), НЛС ($p=0,0005$), Д-димеру ($p=0,003$), тропоніну І ($p=0,02$), глюкози ($p=0,002$), а рівень лімфоцитів ($p=0,0002$) достовірно нижчим. Аналіз показників ЕХОКГ в тій же групі показав статистично значуще збільшення розміру ПП ($p=0,009$), зниження TAPSE ($p=0,003$) та тенденцію до збільшення розміру ПШ ($p=0,091$), а також ПШ/ЛШ ($p=0,02$) за даними КТ (табл. 4.8).

Таблиця 4.8. Порівняльна характеристика аналізованих груп додаткового проспективного дослідження Іл-6.

Показник	Група Іл-6<17,43	Група Іл-6≥17,4	p
Показники об'єктивного обстеження			
SpO ₂ , % (M±σ)	92,44±6,17	86,65±7,61	0,00004
ЧСС, уд/хв (M±σ)	89,47±17,34	103,56±16,92	0,0005
Лабораторні показники			
Лейкоцити 10 ⁹ /л (M±σ)	8,01±3,82	10,29±3,88	0,002
Лімфоцити, % (M±σ)	27,12±11,15	18,30±7,47	0,0002
Нейтрофіли, % (M±σ)	63,21±13,41	71,26±13,41	0,002
СРП, мг/л, медіана (МКД)	10,96 [4,5-27,28]	49,55 [27,20-79,22]	0,0000001
НЛС, (M±σ)	3,29±2,96	5,16±3,91	0,0005
Тропонін І, нг/мл, медіана (МКД)	0,1 [0,1-0,35]	0,35 [0,1-1,23]	0,02
Д-димер, мг/л (M±σ)	4,83±3,04	7,07±2,71	0,003
Глюкоза, ммоль/л (M±σ)	6,74±3,28	9,07±4,69	0,002
Показники ЕХОКГ			
ПП, мм (M±σ)	42,30±6,40	45,93±6,13	0,009
ПШ, мм (M±σ)	31,76±5,85	34,05±6,72	0,09
TAPSE, мм (M±σ)	19,75±2,86	17,3±3,13	0,003
Показники МСКТ ангіографія ЛА			
ПШ/ЛШ, (M±σ)	1,4±0,51	1,79±0,73	0,02

Скорочення: МКД – міжквартильний діапазон, НЛС – нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення, ПП – праве передсердя, ПШ – правий шлуночок, ПШ/ЛШ – відношення діаметрів правого та лівого шлуночків за даними МСКТ ангіографії ЛА, СРП – С-реактивний протеїн, ЧСС – частота серцевих скорочень за хвилину, SpO₂ – сатурація або насиченість артеріальної крові киснем.

Виявлено також статистично значуще підвищення Іл-6 (p=0,009) в групі померлих хворих (табл. 4.7), однак враховуючи малу кількість померлих

пацієнтів, яким встигли визначити Іл-6 (3 хворих), для підтвердження цього результату потрібне подальше спостереження та аналіз.

Також на більший вибірці був повторно проведений ROC-аналіз залежності рівня Іл-6 та розміру ПШ (рис. 4.4).

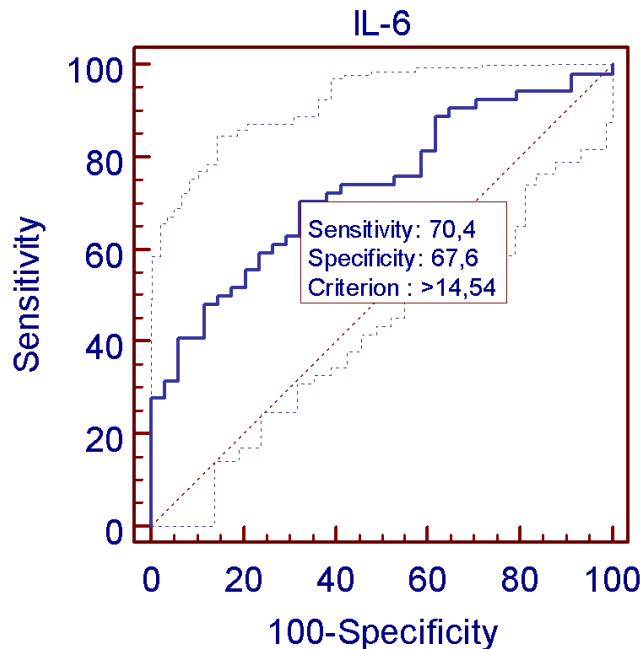


Рис. 4.4. ROC-крива залежності розміру Іл-6 та ПШ ($AUC=0,733$ (0,628 - 0,822), $p<0,0001$).

Отриманий вищий пороговий рівень $>14,54$ пг/мл з вищим рівнем достовірності – $p<0,0001$. Чутливість моделі склала 70,4%, специфічність 67,6%.

4.2. Роль Іл-6 у віддаленому періоді

В подальшому вивчалася роль Іл-6 через 3 та 12 місяців після гострої ТЕЛА. Найбільш цікавим були вплив рівня Іл-6 на структурні зміни правих відділів серця та смертність після виписки хворих зі стаціонару. Через 3 місяці було обстежено 68 пацієнтів, через 12 місяців – 69 пацієнтів, з яких в гострий період Іл-6 був визначений в 48 та 42 хворих відповідно.

Оцінку впливу на структурні зміни ПП та ПШ серця проводили через аналіз динаміки показників ЕХОКГ в групах спостереження поділених за медіаною Іл-6 гострого періоду. При порівнянні параметрів ЕХОКГ, отриманих через 3 та 12

місяців з показниками, отриманими в гострий період ТЕЛА, статистично значущої різниці виявлено не було. Можливо такий результат отриманий внаслідок малої кількості хворих, які з'явилися на повторні огляди.

При аналізі групи померлих протягом року хворих впливу Іл-6 на смертність після виписки зі стаціонару виявлено не було.

Висновки:

1. У переважної більшості хворих з ТЕЛА (78-85%) відзначалось підвищення рівня Іл-6.
2. В групі з підвищеним рівнем Іл-6 спостерігався більш високий рівень інших маркерів запального процесу: лейкоцитів ($p=0,046-0,002$), нейтрофілів ($p=0,07-0,002$), СРП ($p=0,004-0,000001$) НЛС ($p=0,0005$), та зниження лімфоцитів ($p=0,008-0,0002$), а також Д-димеру ($p=0,007-0,003$) – показника активності тромбоутворення та фібринолізу та тропоніну І ($p=0,02$) – маркера дисфункції ПШ.
3. Підвищений рівень Іл-6 пов'язаний зі збільшення правих відділів серця: ПШ ($p=0,019-0,09$), ПП ($p=0,09-0,009$), ПШ/ЛШ ($p=0,007-0,02$), а також зниженням TAPSE ($p=0,003$) – показника систолічної функції ПШ. Проведений ROC-аналізу визначив межовий рівень Іл-6, який є прогностичним щодо збільшення розміру ПШ, а саме понад 14,54 пг/мл (чутливість – 70,4%, специфічність – 67,6%, $p<0,0001$).
4. На підставі багатофакторного регресійного аналізу встановлено незалежний зв'язок між рівнем Іл-6 та деякими лабораторними (КФК МВ, глюкоза крові) та ехокардіографічними показниками (ПП, КСР ЛШ, КСО ЛШ, КДО ЛШ, ФВ ЛШ, TAPSE).
5. Встановлений зв'язок між підвищенням рівня Іл-6 та більш важким перебігом ТЕЛА (достовірним зниженням SpO_2 , $p<0,00004$ та прискореним ЧСС, $p<0,001$). Доведене значне підвищення цього біомаркера у гемодинамічно нестабільних пацієнтів ($p<0,005$) та в групі померлих ($p<0,001$).

6. Негативна роль підвищеного рівня Іл-6 спостерігається в гострий період і не має впливу на віддалені наслідки.

Результати та висновки третього розділу дисертаційного дослідження опубліковано:

1. Курінна МВ, Целуйко ВЙ. Зв'язок рівня інтерлейкіну-6 з клінічним перебігом гострої тромбоемболії легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2024;31(1):46-58. doi:[10.31928/2664-4479-2024.1.4658](https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.4658).
2. Курінна М.В., Целуйко В.Й. Маркери запалення та ремоделювання серця в гострому та віддаленому періоді після ТЕЛА. *XXV національний конгрес кардіологів України*, 24-27 вересня 2024, м. Київ. Усна доповідь.
3. Курінна М.В., Целуйко В.Й. Роль запальних біомаркерів в перебігу тромбоемболії легеневої артерії. Матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України. *Український кардіологічний журнал*. 2025. Т.32, додаток 1. С. 44-45. URL: https://cardiohub.org.ua/wp-content/uploads/2025/10/Tezy_2025-Konhres.pdf.

Розділ 5. Клінічне та прогностичне значення підвищення рівня НЛС у хворих на ТЕЛА в госпітальний та довгостроковий періоди

Співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів є доступним та перспективним біомаркером, який відображає виразність системного запалення, а також баланс між запаленням (на що вказує кількість нейтрофілів) та імунною відповіддю (на що вказує кількість лімфоцитів) [208, 209, 210, 211]. У літературі вже є багато прикладів вивчення НЛС при різних станах та оцінки його, як предиктора захворюваності та смертності [212, 213, 214, 215, 216]. Останніми роком почалось активне вивчення НЛС, як можливого прогностичного маркера і в хворих на гостру ТЕЛА. Більшість отриманих даних свідчить про пряму залежність між підвищеним рівнем НЛС і важкістю перебігу захворювання, а також несприятливим як короткостроковим, так і довгостроковим прогнозом у хворих на ТЕЛА [26, 217, 218]. Проте можливі етнічні особливості в активації та розвитку імунотромбозу, а також активності запальних біомаркерів зумовлюють необхідність дослідити роль НЛС серед хворих нашого регіону перед його впровадженням як прогностичного маркера ТЕЛА в широку клінічну практику.

Саме це визначило мету даного розділу дисертації – оцінити зв'язок рівня НЛС з клінічним перебігом та прогнозом ТЕЛА в гострий та віддалений періоди серед хворих нашого регіону.

5.1. Роль НЛС в гострий період ТЕЛА

Для оцінки ролі НЛС в гострий період було проведено ретроспективний [180] та проспективний [182, 184] аналізи.

В ретроспективний аналіз було відібрано 291 хворий. Середній вік включених хворих склав $61,57 \pm 14,44$ років, серед них чоловіків було 176 (60,5%), жінок – 115 (39,5%) (табл. 5.1)

Таблиця 5.1. Клінічна характеристика хворих загальної групи та груп порівняння ретроспективного аналізу НЛС.

Показники	Загальна група (n=291)	Група 1 (n=145)	Група 2 (n=146)	P
Вік, (M±σ), роки	61,57±14,44	59,59±13,56	63,53±15,06	0,020
Чоловіки, n (%)	176 (60,5)	79 (54,5)	97 (66,4)	0,037
Жінки, n (%)	115 (39,5)	66 (45,5)	49 (33,6)	
Тромбоз вен нижніх кінцівок, n (%)	102 (35,1)	58 (40,0)	44 (30,1)	0,078
Летальність, n (%)	15 (6,4)	5 (3,4)	10 (6,8)	0,295
Фактори значного ризику (ВШ>10%), n (%)				
Переломи нижніх кінцівок	12 (4,1)	5 (3,4)	7 (4,8)	0,777
Протезування колінного чи кульшового суглобів	6 (2,1)	2 (1,4)	4 (2,7)	0,345
Госпіталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс.)	9 (3,1)	4 (2,8)	5 (3,4)	0,504
ІМ (до 3 міс.)	6 (2,1)	3 (2,1)	3 (2,1)	0,655
ВТЕ в анамнезі	71 (24,4)	43 (29,7)	28 (19,2)	0,0375
Фактори помірнього ризику (ВШ 2-9%), n (%)				
Артроскопічні операції на колінному суглобі	4 (1,4)	4 (2,8)	0	0,0604
Аутоімунні захворювання	10 (3,4)	7 (4,8)	3 (2,1)	0,165
Гемотрансфузія	3 (1,0)	0	3 (2,1)	0,125
Центральний венозний катетер	3 (1,0)	0	3 (2,1)	0,125
Хіміотерапія	17 (5,8)	10 (6,9)	7 (4,8)	0,607
Застійна СН та ДН	87 (29,9)	37 (25,5)	50 (34,2)	0,104
Гормонозамісна терапія	7 (2,4)	5 (3,4)	2 (1,4)	0,221
Екстракорпоральне запліднення	1 (0,3)	1 (0,7)	0	0,498
Інфекції	30 (10,3)	14 (9,7)	16 (10,96)	0,715
Запальні захворювання кишківнику	14 (4,8)	5 (3,4)	9 (6,2)	0,419
Онкологія	56 (19,2)	26 (17,9)	30 (20,5)	0,571
Паралітичний інсульт	14 (4,8)	2 (1,4)	12 (8,2)	0,006
Тромбоз поверхневих вен	44 (15,1)	22 (15,2)	22 (15,1)	0,980
Фактори низького ризику (ВШ<2%), n (%)				
Тромбофілія	5 (1,7)	4 (2,8)	1 (0,7)	0,183
Ліжковий режим >3 діб	19 (6,5)	4 (2,8)	15 (10,3)	0,008

Продовж. табл. 5.1

ЦД	44 (15,1)	18 (12,4)	26 (17,8)	0,199
АГ	185 (63,6)	91 (62,8)	94 (64,4)	0,773
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	3 (1,0)	2 (1,4)	1 (0,7)	0,497
Похилий вік ¹	163 (56,0)	76 (52,4)	87 (59,6)	0,218
Лапароскопічні операції	14 (4,8)	6 (4,1)	8 (5,5)	0,794
Ожиріння ²	65 (22,3)	28 (19,3)	37 (25,3)	0,274
Вагітність	2 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	0,749
Варикозне розширення вен	67 (23,0)	41 (28,3)	26 (17,8)	0,034
Ризик ранньої смерті від ТЕЛА ³ , n (%)				
Високий	56 (19,2)	15 (10,3)	41 (28,1)	0,0001
Помірно високий	30 (10,3)	9 (6,2)	21 (14,4)	0,036
Помірно низький	98 (33,7)	48 (33,1)	50 (34,2)	0,837
Низький	107 (36,8)	73 (50,3)	34 (23,3)	0,0001
Рівень ураження, n (%)				
Біфуркація	52 (17,9)	24 (16,6)	28 (19,2)	0,559
Двобічні дольові	126 (43,3)	59 (40,7)	67 (45,9)	0,371
Двобічні сегментарні	65 (22,3)	34 (23,4)	31 (21,2)	0,650
Дрібні гілки	12 (4,1)	7 (4,8)	5 (3,4)	0,380
Клас за PESI (n=235), n (%)				
Клас I	50 (21,3)	39 (30,0)	11 (10,5)	0,0003
Клас II	66 (28,1)	40 (27,6)	26 (24,8)	0,308
Клас III	57 (24,3)	28 (19,3)	29 (27,6)	0,279
Клас IV	36 (15,3)	17 (11,7)	19 (18,1)	0,288
Клас V	26 (11,1)	6 (4,1)	20 (13,7)	0,001
Ризик за sPESI (n=235), n (%)				
Низький	97 (41,3)	64 (49,2)	33 (31,4)	0,0059
Високий	138 (58,7)	66 (50,8)	72 (68,6)	
Бали PESI ⁴ (n=235)				
Бали	88,50±28,33	80,48±24,17	98,34±30,01	0,00001

Скорочення: АГ – артеріальна гіпертензія, ВТЕ – венозна тромбоемболія, ВШ – відношення шансів, ДН – дихальна недостатність, ІМ – інфаркт міокарда, ЛА – легенева артерія, СН – серцева недостатність, ФП – фібриляція передсердь, ЦД – цукровий діабет, PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30-ти днів в залежності від кількості балів), sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – спрощений індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30-ти днів в залежності від кількості балів).

Примітка: ¹ вік старше 60 років, ² індекс маси тіла $>30 \text{ кг/м}^2$, ³ за класифікацією тяжкості ТЕЛА та ризику ранньої (госпітальної або протягом 30 діб) смертності на підставі рекомендацій ESC (2019), ⁴ кількість балів за шкалою PESI.

За даними ДУЗД у третині виявлений тромбоз вен нижніх кінцівок 102 (35,1%). Серед факторів ризику ТЕЛА переважали артеріальна гіпертензія 185 (63,6%), похилий вік 163 (56,0%) та застійна серцева недостатність (СН) та дихальна недостатність (ДН) 87 (29,9%), також часто зустрічалися венозна тромбоемболія в анамнезі 71 (24,4%), варикозне розширення вен 67 (23%) та ожиріння 65 (22,3%). За результатами МСКТ тромби частіше локалізувалися на рівні дольових гілок ЛА 126 (43,3%). За класами PESI переважали хворі II та III класу, по 66 (28,1%) та 57 (24,3%) відповідно, за ризиком ранньої смерті - помірно низького 98 (33,7%) та низького рівня 107 (36,8%).

З огляду на відсутність загальноприйнятої норми рівня НЛС, для реалізації поставленої мети, хворі включені в дослідження були поділені на групи за медіаною НЛС, яка склала 3,4. Отримано наступні групи: група 1 – 145 пацієнтів зі значенням $\text{НЛС} < 3,4$ та група 2 – 146 пацієнтів з $\text{НЛС} \geq 3,4$.

Порівнюючи клініко-анамнестичних показники отриманих груп (табл. 5.1) виявлено достовірне переважання пацієнтів похилого віку та чоловіків в групі 2, порівняно з другою групою. За факторами ризику в групі 2 достовірно переважали хворі з паралітичним інсультом та ліжковим режимом >3 діб в анамнезі, а в групі хворих з $\text{НЛС} < 3,4$ серед факторів ризику спостерігалось достовірно більше венозної тромбоемболії в анамнезі та варикозної хвороби нижніх кінцівок. Крім того, в групі з підвищеним НЛС переважали гемодинамічно нестабільні пацієнти ($p=0,0001$), хворі V класу ($p=0,001$) за PESI та високого ризику за sPESI ($p=0,006$), а також з достовірно вищим балом за PESI ($p=0,00001$).

Був проведений аналіз рівня НЛС у хворих різного віку, статі, високого (гемодинамічно нестабільних) та невисокого ризику (гемодинамічно стабільних)

ранньої смерті, виписаних зі стаціонару та померлих. Результати наведені в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2. Порівняння рівня НЛС за різними показниками хворих ретроспективного дослідження.

Стать, медіана (МКД)			
	чоловіки	жінки	p
НЛС ретроспективний	3,48 [2,38-5,05]	3,09 [2,13-5,63]	0,446
Вік, медіана (МКД)			
	старше 60 років	молодше 60 років	p
НЛС ретроспективний	3,47 [2,42-5,41]	3,09 [1,98-4,61]	0,071
Ризик ранньої смерті від ТЕЛА ¹ , медіана (МКД)			
	високого ризику	невисокого ризику	p
НЛС ретроспективний	4,66 [3,36-6,83]	3,09 [2,13-4,59]	0,00004
Летальність, медіана (МКД)			
	померлі	живі	p
НЛС ретроспективний	4,56 [3,04-8,00]	3.38[2.19-4.91]	0,048

Скорочення: МКД – міжквартильний діапазон.

Примітка: ¹ за класифікацією тяжкості ТЕЛА та ризику ранньої (госпітальної або протягом 30 діб) смертності на підставі рекомендацій ESC (2019).

В результаті отримано достовірно вищий рівень НЛС у гемодинамічно нестабільних ($p < 0,0001$) та померлих хворих ($p < 0,05$), в інших групах значущих відмінностей знайдено не було.

При оцінці результатів об'єктивного обстеження груп ретроспективного аналізу виявлений достовірно нижчий рівень SpO₂ ($p = 0,000033$) та SAT ($p = 0,0018$) в групі з вищим рівнем НЛС в порівнянні з іншою групою (рис. 5.1). Також простежується тенденція до прискорення ЧСС ($91,63 \pm 23,12$ проти $96,07 \pm 20,30$; $p = 0,08$), що потребує перевірки в подальших дослідженнях.

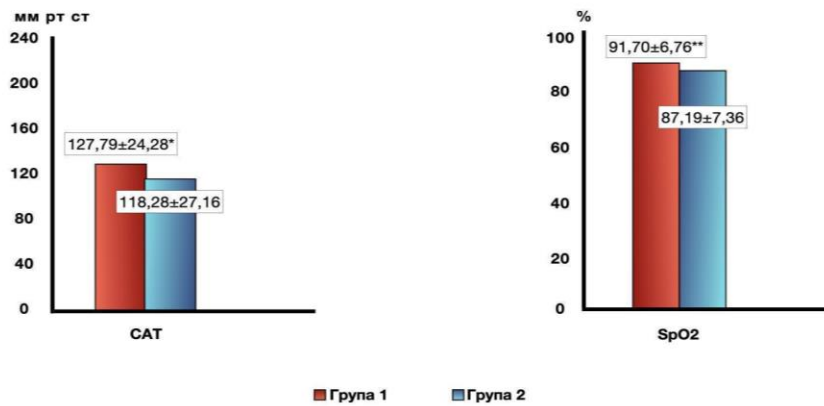


Рис. 5.1. Результати порівняльного аналізу об'єктивного обстеження груп ретроспективного дослідження.

Скорочення: САТ – систолічний артеріальний тиск, SpO2 – сатурація або насиченість артеріальної крові киснем, норма вище 95%.

Примітка: дані представлені у вигляді $M \pm \delta$; * - $p < 0,005$, ** - $p < 0,0001$.

За більшістю показників ЕХОКГ та МСКТ ангіографії ЛА групи порівняння не мали статистично значущої різниці. Отримана тенденція до збільшення середнього тиску в ЛА ($p=0,08$) та зниження ФВ ($p=0,06$) в групі з більшим НЛС в порівнянні з другою групою (табл. 5.3).

Таблиця 5.3. Порівняльна оцінка результатів ЕХОКГ у хворих на ТЕЛА в групах порівняння ретроспективного аналізу НЛС.

Показник	Група 1	Група 2	p
ЕХОКГ, ($M \pm \sigma$)			
РсерЛА, мм рт. ст.	40,72±17,06	44,75±16,19	0,08
ФВ ЛШ, %	58,41±8,86	56,47±8,32	0,06

Скорочення: ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, РсерЛА – середній тиск в легеневій артерії.

За результатами порівняння лабораторних показників (рис. 5.2) виявлено, що в групі з більшим НЛС достовірно вищі середні рівні лейкоцитів ($p=0,00046$),

та виявлена тенденція до підвищення рівня тропоніну І ($p=0,053$) в порівнянні з групою з меншим НЛС.

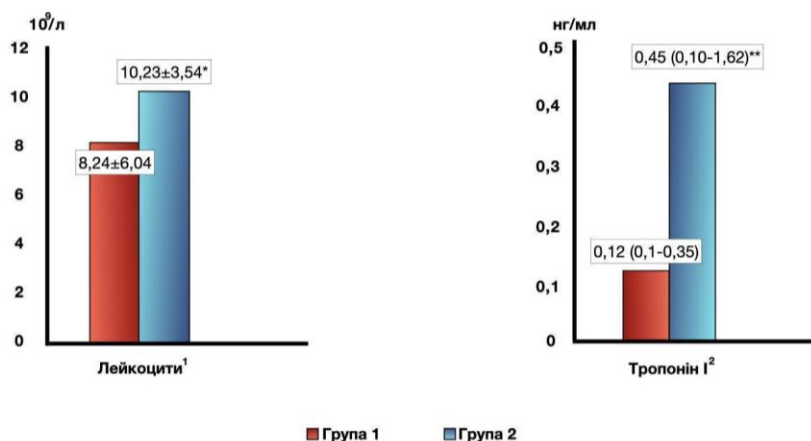


Рис. 5.2. Порівняння даних лабораторних показників в досліджуваних групах ретроспективного аналізу.

Примітка: дані представлені у вигляді ¹ $M \pm \delta$; ² медіана (МКД); *- $p < 0,0005$, ** - $p = 0,053$.

Скорочення: МКД – міжквартильний діапазон.

Кореляційний аналіз (табл. 5.4) виявив достовірний прямий зв'язок рівня НЛС з віком, ЧСС, значенням РсерЛА, КСР ЛШ, ПП, рівнем тропоніну І та лейкоцитів, зростанням ризику ранньої смертності від ТЕЛА та летальністю в госпітальний період, а також зворотній зв'язок з рівнем САТ, сатурації, гемоглобіну та ФВ ЛШ.

З огляду на достовірні відмінності рівня НЛС в залежності від прогнозу в госпітальний період, був проведений ROC аналіз для визначення порогового рівня НЛС, що свідчитиме про підвищення ймовірності несприятливого перебігу ТЕЛА госпітального періоду. Отримано пороговий рівень НЛС, значення якого становило $>6,75$, з чутливістю моделі 40%, специфічністю – 87,7% ($AUC=0,652$ (0,594 to 0,706), $p=0,0448$).

Таблиця 5.4. Чинники, асоційовані з рівнем НЛС за даними кореляційного аналізу.

Показники	Кількість хворих	SpearmanR	t(N-2)	p-value
Вік, роки	291	0,165692	2,85624	0,004598
SpO2,%	188	-0,381892	-5,63544	0,00001
САТ, мм рт. ст.	291	-0,191154	-3,31066	0,001049
ЧСС, уд/хв	289	0,121258	2,06951	0,039393
Ризик ранньої смерті від ТЕЛА ¹ 1-високий, 0-невисокий	291	0,243083	4,26019	0,000028
ПП, мм	258	0,135887	2,19454	0,029095
КСР ЛШ, мм	269	0,123945	2,04102	0,042232
Р сер ЛА, мм рт. ст.	209	0,196231	2,879	0,004405
ФВ ЛШ,%	269	-0,156602	-2,591	0,010100
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	291	0,478285	9,258	0,00001
Гемоглобін, г/л	290	-0,160488	-2,759	0,006163
Глюкоза, ммоль/л	267	0,195306	3,242	0,001340
Тропонін І, нг/мл	68	0,419681	3,756	0,000367
Летальність	291	0,116096	1,987	0,047859

Скорочення: КСР ЛШ – кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка, ПП – праве передсердя, САТ – систолічний артеріальний тиск, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, ЧСС - частота серцевих скорочень за хвилину, РсерЛА – середній тиск в легеневій артерії, PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30-ти днів в залежності від кількості балів), sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – спрощений індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30-ти днів в залежності від кількості балів), SpO2 – сатурація або насиченість артеріальної крові киснем.

Примітка: ¹ за класифікацією тяжкості ТЕЛА та ризику ранньої (госпітальної або протягом 30 діб) смертності на підставі рекомендацій ESC (2019).

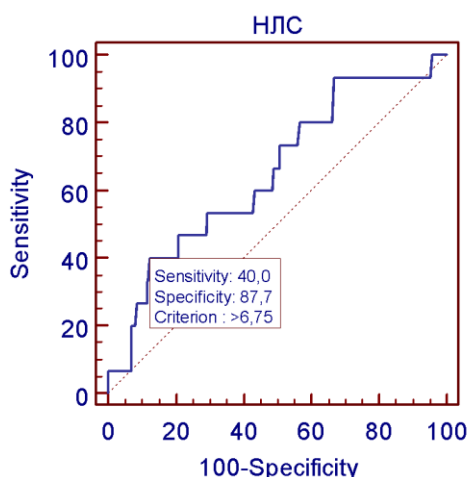


Рис. 5.3. ROC-крива залежності летальності від рівня НЛС.

В подальшому був проведений проспективний аналіз НЛС у хворих на ТЕЛА, в якому був розширений перелік деяких оцінюваних параметрів, що, на нашу думку, дозволило більш глибоко оцінити роль цього показника. Були розширені лабораторні параметри (D-димер, СРП, Іл-6), та ехокардіографічні параметри (TAPSE, індекс об'єму ПП).

В проспективний аналіз увійшло 167 пацієнтів, загальна характеристика яких представлена в розділі 2.

Спочатку був проаналізований рівень НЛС в групах розділених за статтю, віком, ризиком ранньої смерті від ТЕЛА та летальністю (табл. 5.5).

За результатами порівняння отримано достовірно вищий рівень НЛС в групах гемодинамічно нестабільних ($p < 0,0001$) та померлих хворих ($p < 0,001$), тенденцію до підвищення НЛС в групі пацієнтів похилого віку, та відсутність значущих відмінностей за гендерною ознакою.

Для подальшого статистичного аналізу хворі загальної групи були поділені за рівнем медіани НЛС, яка в проспективному аналізі становила 3,42, відповідно отримані групи: з рівнем НЛС $< 3,42$, куди увійшло 83 хворих, та з НЛС $\geq 3,42$ – 84 хворих. Загальна характеристика груп порівняння представлена в таблиці 5.6.

Таблиця 5.5. Порівняння рівня НЛС за різними показниками хворих проспективного дослідження.

Стать			
	чоловіки	жінки	p
НЛС, медіана [МКД]	3,27 [2,07-5,0]	3,60 [2,14-5,77]	0,20
Вік			
	старше 60 років	молодше 60 років	p
НЛС, медіана [МКД]	3,6 [2,19-5,78]	3,07 [1,2-4,54]	0,081
Ризик ранньої смерті від ТЕЛА ¹			
	високого ризику	невисокого ризику	p
НЛС, медіана [МКД]	4,71 [3,45-7,30]	2,95 [2,0-4,69]	0,00001
Летальність			
	померлі	живі	p
НЛС, медіана [МКД]	5,27 [4,47-8,30]	3,27 [2,04-4,93]	0,0002

Скорочення: МКД – міжквартильний діапазон.

Таблиця 5.6. Клінічна характеристика хворих груп порівняння проспективного аналізу НЛС.

Показники	НЛС<3,45 (n=83)	НЛС≥3,45 (n=84)	p
Вік, (M±σ), роки	61,88±13,39	65,64±11,56	0,053
Чоловіки, n (%)	47 (56,6)	38 (45,2)	0,141
Жінки, n (%)	36 (43,4)	46 (54,8)	
Тромбоз вен нижніх кінцівок, n (%)	42 (50,6)	38 (45,2)	0,2950
Летальність, n (%)	4 (4,8)	17 (20,2)	0,0023
Фактори значного ризику (ВШ>10%), n (%)			
Переломи нижніх кінцівок	3/3,6	3/3,6	0,6534
Протезування колінного чи кульшового суглобів	1/1,2	2/2,4	0,5045
Госпіталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс.)	1/1,2	1/1,2	0,7485
ІМ (до 3 міс.)	2/2,4	2/2,4	0,6852
ВТЕ в анамнезі	14/16,9	20/23,8	0,2653
Фактори помірної ризику (ВШ 2-9%), n (%)			
Артроскопічні операції на колінному суглобі	2/2,4	0	0,2455

Продовж. табл. 5.6.

Аутоімунні захворювання	6/7,2	5/6,0	0,4916
Гемотрансфузія	0	1/1,2	0,5030
Центральний венозний катетер	0	3/3,6	0,125
Хіміотерапія	7/8,4	8/9,5	0,9806
Застійна СН та ДН	15/18,1	22/26,2	0,2066
Гормонозамісна терапія	1/1,2	1/1,2	0,749
Інфекції	10/12,0	5/6,0	0,1341
Запальні захворювання кишківнику	1/1,2	3/3,6	0,314
Онкологія	14/16,9	13/15,5	0,8071
Паралітичний інсульт	0	1/1,2	0,50
Тромбоз поверхневих вен	0	2/2,4	0,2515
Фактори помірної ризику (ВІІ 2-9%), n (%)			
Тромбофілія	0	1/1,2	0,5030
Ліжковий режим >3 діб	2/2,4	6/7,1	0,1425
ЦД	6/7,2	19/22,6	0,0053
АГ	57/68,7	62/73,8	0,4635
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	2/2,4	1/1,2	0,4955
Похилий вік ¹	49/59,0	62/73,8	0,0432
Лапароскопічні операції	2 (2)	0	0,246
Ожиріння ²	29/34,9	42/50,0	0,0490
Варикозне розширення вен	12/14,5	15/17,9	0,5508
Ризик ранньої смерті від ТЕЛІА ³ , n (%)			
Високий	10/12,02	40/47,62	0,0001
Помірно високий	15/18,07	24/28,57	0,3833
Помірно низький	24/28,9	10/11,9	0,0063
Низький	34/40,96	10/11,9	0,0013
Рівень ураження, n (%)			
Біфуркація	28/33,7	47/55,9	0,0039
Головні	20/24,1	16/19,0	0,4276
Дольові	15/18,1	3/3,6	0,0022
Сегментарні	4/4,8	3/3,6	0,4933
Дрібні гілки	16/19,3	15/17,9	0,8135
Клас за PESI (n=117), n (%)			
Клас I	14/19,18	6/13,6	0,3132
Клас II	27/36,9	6/13,6	0,0364
Клас III	24/32,88	14/31,8	0,4330
Клас IV	7/9,59	12/27,27	0,0356
Клас V	1 (1,37)	6 (13,6)	0,0111
Ризик за sPESI (n=117), n (%)			
Низький	36/49,32	12/27,27	0,0838

Продовж. табл. 5.6.

Високий	37/50,68	32/72,73	
Бали PESI ⁴ (n=117)			
Бали	83.76±20,06	98.71±28,34	0,0011
Летальність, n (%)			
Летальність	4/4,8	17/20,2	0,0023

Скорочення: АГ – артеріальна гіпертензія, ВТЕ – венозна тромбоемболія, ВШ – відношення шансів, ДН – дихальна недостатність, ІМ – інфаркт міокарда, ЛА – легенева артерія, СН – серцева недостатність, ФП – фібриляція передсердь, ЦД – цукровий діабет, PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30-ти днів в залежності від кількості балів), sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – спрощений індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30-ти днів в залежності від кількості балів).

Примітка: ¹ вік старше 60 років, ² індекс маси тіла > 30 кг/м², ³ за класифікацією тяжкості ТЕЛА та ризику ранньої (госпітальної або протягом 30 діб) смертності на підставі рекомендацій ESC (2019), ⁴ кількість балів за шкалою PESI.

Отримані групи не мали значущої різниці за віком, статтю та більшістю факторів ризику. При поділі груп за медіаною НЛС також отримано достовірне переважання гемодинамічно нестабільних пацієнтів (p=0,0001), вищий рівень летальності (p=0,0023) в групі з підвищеним НЛС, також в цій же групі переважали пацієнти похилого віку, та також хворі з ЦД та ожирінням. До того ж в групі з НЛС≥3,45 було значуще більше хворих V класу за PESI (p=0,01) та з достовірно вищим балом за PESI (p=0,001).

Порівняння показників об'єктивного обстеження показали статистично значиме зниження SpO₂ (p<0,000001), САТ (p=0,0001) та прискорення ЧСС (p=0,0004) в групі з підвищеним НЛС (табл. 5.7).

Таблиця 5.7. Порівняння результатів об'єктивного обстеження в аналізованих групах проспективного дослідження.

Показник	Група НЛС<3,45	Група НЛС≥3,45	p
SpO ₂ , % (M±σ)	92,94±5,44	85,99±9,17	0,00001
ЧСС, уд/хв (M±σ)	91,07±18,68	101,12±18,35	0,0004
САТ, мм рт. ст. (M±σ)	127,61±24,64	108,55±32,67	0,0001

Скорочення: САТ – систолічний артеріальний тиск. ЧСС – частота серцевих скорочень за хвилину, SpO₂ – сатурація або насиченість артеріальної крові киснем, норма вище 95%.

Аналіз лабораторних показників показав достовірне підвищення лейкоцитів ($p < 0,002$), нейтрофіли ($p < 0,002$), СРП ($p < 0,000001$), НЛС ($p = 0,0006$), Д-димеру ($p < 0,003$), тропоніну I ($p < 0,02$), глюкози ($p < 0,002$), а рівень лімфоцитів ($p < 0,0002$) достовірно нижчим.

Таблиця 5.8. Порівняльна оцінка результатів лабораторного обстеження досліджуваних груп проспективного аналізу.

Показник	Група <3,45	Група НЛС $\geq 3,45$	p
Лейкоцити $10^9/\text{л}$ ($M \pm \sigma$)	$7,77 \pm 3,32$	$10,94 \pm 4,27$	0,00001
Креатинін ($M \pm \sigma$)	$100,39 \pm 28,43$	$121,53 \pm 60,43$	0,02
Глюкоза ($M \pm \sigma$)	5,72 [4,93-6,59]	7,64 [5,92-10.2]	0,00001
Д-димер ($M \pm \sigma$)	$5,35 \pm 3,19$	$6,48 \pm 3,08$	0,054
СРП ($M \pm \sigma$)	18,30 [7,4-32,9]	44,29 [19,6-73,70]	0,00002
Іл-6 ($M \pm \sigma$)	11,33 [6,32-23,18]	23,20 [13,80-62,92]	0,0005
КФК МВ ($M \pm \sigma$)	$15,57 \pm 8,75$	$25,02 \pm 19,02$	0,0002
Тропонін I	0,1 [0,1-0,28]	0,35[0,1-1,23]	0,0004

Скорочення: Іл-6 – інтерлейкін 6, КФК МВ – креатинфосфокіназа МВ фракція, СРП – С-реактивний протеїн.

Згідно з даними інструментальних методів дослідження в групі з вищим рівнем НЛС спостерігалось значуще збільшення розміру ПП ($p = 0,01$), іОПП ($p = 0,01$), рівня РсерЛА ($p = 0,01$), СТЛА ($p = 0,02$), зменшення значення TAPSE ($p = 0,003$), простежувалась тенденція до збільшення ПШ ($p = 0,09$) за даними ЕХОКГ, та значуще збільшення значення ПШ/ЛШ ($p = 0,001$) за даними МСКТ ангіографії ЛА в порівнянні з альтернативною групою.

Таблиця 5.9. Аналіз результатів інструментальних досліджень у хворих на ТЕЛА в групах порівняння проспективного дослідження НЛС.

Показник	Група <3,45	Група $\geq 3,45$	p
ЕХОКГ, (М $\pm\sigma$)			
ПП, мм	42,54 $\pm$ 5,66	44,9 $\pm$ 8,28	0,012
iОПП, мл/м ²	29,89 $\pm$ 7,03	33,58 $\pm$ 9,23	0,012
TAPSE, мм	19,41 $\pm$ 3,04	17,24 $\pm$ 3,20	0,003
РсерЛА, мм рт. ст.	35,73 $\pm$ 17,96	44,79 $\pm$ 13,24	0,013
СТЛА, мм рт. ст.	44,87 $\pm$ 18,09	51,14 $\pm$ 17,27	0,021
ПШ, мм	31,46 $\pm$ 6,08	56,47 $\pm$ 8,32	0,09
МСКТ ангіографія ЛА, (М $\pm\sigma$)			
ПШ/ЛШ	1,34 $\pm$ 0,47	1,74 $\pm$ 0,66	0,001

Для виявлення незалежних факторів, що впливають на летальність від ТЕЛА в гострий період, проведений мульти- та уніваріантний регресійний аналіз, який показав достовірний незалежний вплив підвищення рівня НЛС на прогноз ТЕЛА в госпітальний період.

Таблиця 5.10. Фактори, що впливають на летальність в хворих на ТЕЛА проспективного дослідження.

Залежна складова: летальність								
	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2=23,68$; P < 0,01) AUC=0,826 (0,754 - 0,8844)				Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2=16,32$; P < 0,001) AUC=0,785(0,709 to 0,849)			
Показники	β -коеф	ВШ	95% ДІ	P	β -коеф	ВШ	95% ДІ	P
ПП	0,075	1,0775	0,977-1,188	0,1348				
SpO ₂	-0,001	0,9998	0,924-1,082	0,9966				
ЧСС	0,006	1,0059	0,965-1,049	0,7833				
Ожиріння	1,141	3,1291	0,658-14,88	0,1516				
САТ	-0,011	0,9888	0,966-1,013	0,3547				
НЛС	0,162	1,1763	1,019-1,359	0,0271	0,123	1,1312	1,001-1,268	0,0337
СРБ	0,012	1,0124	0,999-1,026	0,0643	0,0133	1,0134	1,004-1,023	0,0074

Продовж. табл. 5.10.

ФВ ЛШ	-0,046	0,9550	0,897-1,017	0,1490	-0,0696	0,9328	0,881-0,988	0,0181
ЦД	0,736	2,0874	0,243-17,97	0,5028				
АГ	-0,981	0,3749	0,062-2,276	0,286				
Похилий вік	0,571	1,7701	0,316-9,914	0,5160				

Проведений ROC-аналіз встановив “точку відсікання” для НЛС на рівні 4,4, з чутливістю моделі 76,2%, специфічністю – 69,7%.

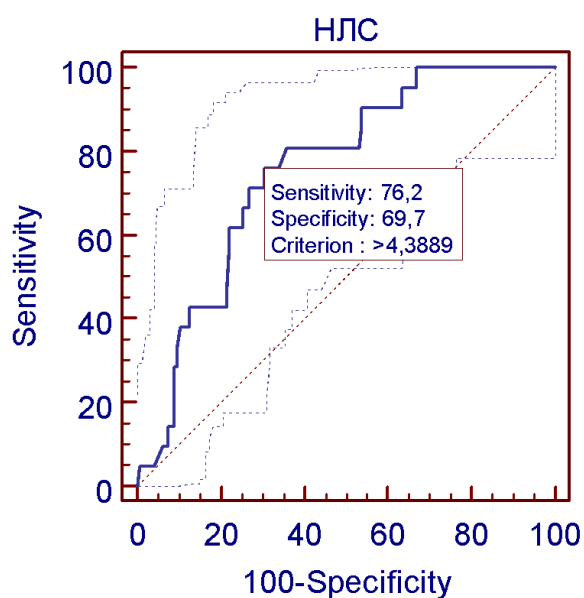


Рис. 5.4. ROC-крива залежності рівня НЛС та смертності (AUC-0,76 (0,683 to 0,818), $p < 0,0001$).

На основі результатів логістичного регресійного аналізу розроблено формулу індивідуального ризику госпітальної летальності (дивись розділ 3).

Враховуючі різницю результатів ROC-аналізу порогового рівня НЛС, отриманих в ретроспективному та проспективному дослідженні, цей аналіз був проведений на підстав даних об'єднаної бази обох досліджень (рис. 5.5).

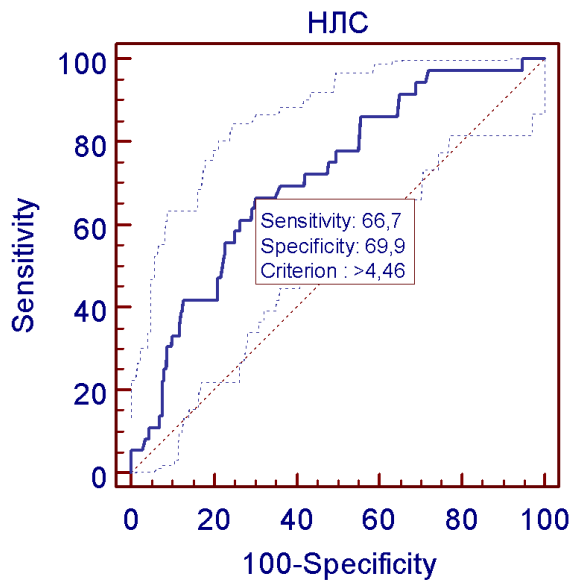


Рис. 5.5. ROC-крива залежності рівня НЛС та смертності (AUC – 0,713 (0,669 to 0,754), $p < 0,001$).

Отриманий пороговий рівень $\text{НЛС} > 4,46$ з чутливістю моделі 66,7%, специфічністю – 69,9%.

5.2. Роль НЛС у віддаленому періоді.

В подальшому досліджували можливий вплив рівня НЛС на структурні показники правих відділів серця та смертність після виписки. Оцінку проводили через 3 та 12 місяців після гострого випадку ТЕЛА.

Цікавою також була динаміка медіани НЛС в різні періоди. Розрахована медіана НЛС через 3 місяці склала 1,62, через 12 міс – 1,83, що було достовірно нижче значення медіани гострого періоду, яка дорівнювала 3,45. Це підтверджує значне зростання рівня НЛС саме в гострий період ТЕЛА.

Для подальшого статистичного аналізу хворі груп спостереження були поділені за медіаною НЛС гострого періоду.

Через 3 місяці було обстежено 68 пацієнтів. При порівнянні показників УЗД серця, отриманих через 3 місяці з показниками, отриманими в гострий період ТЕЛА, статистично значущої різниці виявлено не було.

Через 12 міс група спостереження склала 69 хворих. При поділі пацієнтів за медіаною отримані групи: $НЛС12м < 3,45$, в яку увійшло 37 хворих, та групу $НЛС12м \geq 3,45$ – 32 хворих. Загальна характеристика загальної групи та груп порівняння представлені в таблиці 5.11.

Таблиця 5.11. Клініко-анамнестична характеристика загальної групи та груп порівняння при спостереженні через 12 міс.

Показники	загальна група (n=69)	$НЛС12м < 3,45$ (n=37)	$НЛС12м \geq 3,45$ (n=32)	p
Вік, (M $\pm$ σ), роки	62,77 $\pm$ 13,30	62,03 $\pm$ 13,82	63,63 $\pm$ 12,85	0,62
Чоловіки, n (%)	36 (52,2)	21 (56,7)	15 (46,9)	0,41
Жінки, n (%)	23 (47,8)	16 (43,2)	17 (53,1)	
Тромбоз вен нижніх кінцівок, n (%)	35 (50,7)	23 (62,2)	12 (37,5)	0,04
Фактори значного ризику (ВШ>10%), n (%)				
Протезування колінного чи кульшового суглобів	3 (4,3)	1 (2,7)	2 (6,3)	0,44
ІМ (до 3 міс.)	1 (1,4)	0	1 (3,1)	0,46
ВТЕ в анамнезі	18 (26,1)	9 (24,3)	9 (28,1)	0,72
Фактори помірнього ризику (ВШ 2-9%), n (%)				
Артроскопічні операції на колінному суглобі	2 (2,9)	2 (5,4)	0	0,28
Аутоімунні захворювання	3 (4,3)	2 (5,4)	1 (3,1)	0,56
Хіміотерапія	6 (8,7)	2 (5,4)	4 (12,5)	0,27
Застійна СН та ДН	9 (13,0)	7 (18,9)	2 (6,3)	0,11
Інфекції	6 (8,7)	4 (10,8)	2 (6,3)	0,41
Онкологія	10 (14,4)	5 (13,5)	5 (15,6)	0,53
Тромбоз поверхневих вен	1 (1,4)	0	1 (3,1)	0,46
Фактори помірнього ризику (ВШ 2-9%), n (%)				
Ліжковий режим >3 діб	3 (4,3)	2 (5,4)	1 (3,1)	0,56
ЦД	8 (11,6)	2 (5,4)	6 (18,8)	0,09
АГ	46 (66,7)	25 (67,6)	21 (65,6)	0,86
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	2 (2,9)	1 (2,7)	1 (3,1)	0,72
Похилий вік ¹	43 (62,3)	21 (56,8)	22 (68,8)	0,31
Ожиріння ²	34 (49,3)	16 (43,2)	18 (56,3)	0,28
Варикозне розширення вен	14 (20,3)	6 (16,2)	8 (25,0)	0,55

Ризик ранньої смерті від ТЕЛА ³ , n (%)				
Високий	14 (20,3)	2 (5,4)	12 (37,5)	0,001
Помірно високий	14 (20,3)	6 (16,2)	8 (25,0)	0,55
Помірно низький	21 (30,4)	13 (35,1)	8 (25,0)	0,52
Низький	20 (29,0)	16 (43,2)	4 (12,5)	0,011
Рівень ураження, n (%)				
Біфуркація	11 (15,9)	4 (10,8)	7 (21,9)	0,18
Головні	30 (43,5)	13 (35,1)	17 (53,1)	0,10
Дольові	17 (24,6)	12 (32,4)	5 (15,6)	0,09
Сегментарні	6 (8,7)	5 (13,5)	1 (3,1)	0,14
Дрібні гілки	5 (7,2)	3 (8,1)	2 (6,3)	0,57
Клас за PESI (n=55), n (%)				
Клас I	10 (18,2)	7 (20,0)	3 (15,0)	0,47
Клас II	16 (29,1)	14 (40,0)	2 (10,0)	0,02
Клас III	21 (38,2)	12 (34,3)	9 (45,0)	0,62
Клас IV	8 (14,5)	2 (5,7)	6 (30,0)	0,02
Клас V	0	0	0	
Ризик за sPESI (n=55), n (%)				
Низький	24 (43,6)	19 (54,3)	5 (25,0)	0,04
Високий	31 (56,4)	16 (45,7)	15 (75,0)	
Бали PESI ⁴ (n=55)				
Бали	85.89±21.42	82.00±19.72	92.70±23,06	0,04

Скорочення: АГ – артеріальна гіпертензія, ВТЕ – венозна тромбоемболія, ВШ – відношення шансів, ДН – дихальна недостатність, ІМ – інфаркт міокарда, ЛА – легенева артерія, СН – серцева недостатність, ФП – фібриляція передсердь, ЦД – цукровий діабет, PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30-ти днів в залежності від кількості балів), sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – спрощений індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30-ти днів в залежності від кількості балів).

Примітка: ¹ вік старше 60 років, ² індекс маси тіла > 30 кг/м², ³ за класифікацією тяжкості ТЕЛА та ризику ранньої (госпітальної або протягом 30 діб) смертності на підставі рекомендацій ESC (2019), ⁴ кількість балів за шкалою PESI.

Групи порівняння не відрізнялися за віком, статтю та анамнестичними даними.

Аналіз динаміки показників ЕХОКГ за рік в отриманих групах (табл. 5.12) показав достовірне зменшення розмірів ПП та ПШ в групі з НЛС<3,45, та відсутність значимого зменшення цих показників в групі з НЛС $\geq$ 3,4, але динаміка СТЛА навпаки значимо відрізнялась в групі з більшим НЛС і без значимої динаміки в альтернативній групі. Це можна розцінити як відсутність суттєвої позитивної динаміки показників розмірів правих відділів серця, в групі з підвищеним рівнем НЛС на відміну від альтернативної групи, та відсутність впливу на інші показники.

Таблиця 5.12. Порівняльна характеристика річної динаміки показників ЕХОКГ в залежності від рівня НЛС.

Показник	Група НЛС<3,45 гостр. період	Група НЛС<3,45 12міс	p	Група НЛС $\geq$ 3,45 гостр. період	Група НЛС $\geq$ 3,45 12 міс	p
ЕХОКГ, (М $\pm\sigma$)						
ПШ, мм	31,27 $\pm$ 6,72	27,43 $\pm$ 5,02	0,015	32,78 $\pm$ 5,96	29,03 $\pm$ 4,40	0,089
ПП, мм	41,62 $\pm$ 5,58	39,53 $\pm$ 4,91	0,045	45,09 $\pm$ 4,80	41,72 $\pm$ 5,03	0,100
TAPSE, мм	22,36 $\pm$ 3,54	24,66 $\pm$ 4,13	0,772	19,81 $\pm$ 4,87	25,36 $\pm$ 5,51	0,078
СТЛА, мм рт. ст.	44,81 $\pm$ 17,31	42,43 $\pm$ 24,26	0,239	56,96 $\pm$ 14,98	43,00 $\pm$ 21,23	0,021

Скорочення: ПШ – правий шлуночок, ПП – праве передсердя, СТЛА – систолічний тиск в легеневій артерії, TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) – амплітуда систолічного руху фіброзного кільця трикуспідального клапана.

Логістичний регресійний аналіз, проведений з метою виявлення незалежних чинників, які впливають на розмір ПП та ПШ у віддаленому періоді ТЕЛА, показав статистично значущий зв'язок між розміром ПП та рівнем НЛС в уніваріантному аналізі (ВШ=1,5591; 95% ДІ 1,0050–2,4186; p=0,0475). Однак при мультиваріантному аналізі НЛС не досяг статистичної значимості та не увійшов до остаточної моделі, що вказує на те, що його вплив може бути модульований іншими факторами. При аналізі зв'язку розміру ПШ та НЛС уніваріантний аналіз не виявив статистично значущої асоціації, проте у мультиваріантній моделі спостерігалася чітка тенденція до впливу на розмір ПШ (ВШ=1,3163; 95% ДІ

0,9897–1,7505; $p=0,0589$) (табл. 5.13 та 5.14). Отже, НЛС має вплив на динаміку розміру правих відділів серця, але для остаточного підтвердження цих результатів потрібно проведення подальших досліджень на більший вибірці.

Таблиця 5.13 Чинники, що впливають на динаміку розміру ПП.

Показники	Залежна складова: ПП							
	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2=28,48$; $P=0,0396$) AUC=0,880 (0,778-0,947)				Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2=17,23$; $P=0,0017$) AUC=0,815(0,702-0,900)			
	β -коеф	ВШ	95% ДІ	p	β -коеф	ВШ	95% ДІ	p
Вік	0,012458	1,0125	0,9553 - 1,0732	0,6746				
SpO2	0,065396	1,0676	0,8984 - 1,2686	0,4576				
CAT	-0,011191	0,9889	0,9608 - 1,0177	0,4459				
ЧСС	0,00072718	1,0007	0,9549 - 1,0487	0,9757				
Гемоглобін	-0,0045781	0,9954	0,9523 - 1,0406	0,8396				
КФК МВ	0,14933	0,8613	0,7500 - 0,9890	0,0343	0,10138	0,9036	0,8215 - 0,9939	0,0369
Тропонін І	0,76851	0,4637	0,1423 - 1,5110	0,2023				
Лейкоцити	0,35801	0,6991	0,4724 - 1,0344	0,0733				
Іл-6	0,0088238	0,9912	0,9673 - 1,0157	0,4780				
НЛС	0,44408	1,5591	1,0050 - 2,4186	0,0475				
СРП	0,022890	0,9774	0,9506 - 1,0049	0,1059	0,022797	0,9775	0,9570 - 0,9983	0,0346
Фібриноген	0,62751	1,8729	1,0979 - 3,1952	0,0213	0,57478	1,7767	1,1443 - 2,7588	0,0105
Калій	-0,51862	0,5953	0,1969 - 1,8000	0,3582	-0,79037	0,4537	0,2130 - 0,9664	0,0405

Таблиця 5.14. Чинники, що впливають на динаміку розміру ПШ.

Показники	Залежна складова: ПШ							
	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2=28,23$; P =0,0423) AUC=0,880 (0,778-0.947)				Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2=19,397$; P=0,0035) AUC=0,829(0,704-0.916)			
	β -коеф	ВШ	95% ДІ	P	β -коеф	ВШ	95% ДІ	P
Вік	0,046879	1,0480	0,9736 - 1,1281	0,2120				
SpO2	-0,027482	0,9729	0,8011 - 1,1815	0,7815				
CAT	0,0099625	1,0100	0,9753 - 1,0460	0,5767				
ЧСС	0,071187	0,9313	0,8723 - 0,9943	0,0330	0,037611	0,9631	0,9262 - 1,0014	0,0588
Гемоглобін	-0,053114	0,9483	0,8960 - 1,0036	0,0663	-0,047790	0,9533	0,9119 - 0,9967	0,0351
КФК-МВ	0,13269	0,8757	0,7727 - 0,9925	0,0377	0,087761	0,9160	0,8289 - 1,0123	0,0853
Тропонін-I	0,12193	1,1297	0,4518 - 2,8245	0,7943				
Лейкоцити	-0,023282	0,9770	0,7004 - 1,3627	0,8909				
Іл-6	0,020201	1,0204	0,9600 - 1,0846	0,5163				
НЛС	0,27249	1,3132	0,8392 - 2,0550	0,2330	0,27480	1,3163	0,9897 - 1,7505	0,0589
СРП	0,022214	0,9780	0,9487 - 1,0083	0,1526	0,019697	0,9805	0,9591 - 1,0023	0,0795
Фібриноген	0,59690	1,8165	1,0612 - 3,1094	0,0295	0,50973	1,6648	1,0754 - 2,5774	0,0223
Калій	-0,96247	0,3819	0,1006 - 1,4505	0,1574				

Аналіз групи померлих за рік пацієнтів показав відсутність впливу НЛС на смертність після виписки зі стаціонару.

Таким чином, результати оцінки ролі НЛС у віддаленому періоді свідчать про можливий негативний вплив підвищеного рівня НЛС на відновлення структури та функції правих відділів серця.

Висновки розділу:

1. Підвищений рівень НЛС в гострий період асоційований з нищим рівнем САТ ($p < 0,002-0,0001$), сатурації ($p < 0,0001-0,00001$), прискореним ЧСС ($p < 0,001$) – показниками більш тяжкого перебігу ТЕЛА, а також високим ризиком смерті ($p < 0,0001$).
2. Доведений зв'язок між рівнем НЛС та іншими показниками запалення (лейкоцити ($p < 0,001-0,00001$), Іл-6 ($p < 0,001$), СРП ($p < 0,0001$)), показниками дисфункції ПШ (КФК-МВ ($p < 0,001$), тропонін І ($p < 0,053-0,001$)). Крім того підвищений рівень НЛС достовірно пов'язаний із ремоделюванням правих відділів серця в гострий період (збільшення ПП ($p < 0,05$), іОПП ($p < 0,05$), ПШ/ЛШ ($p < 0,01$), ПШ ($p < 0,09$)), підвищеним рівнем СТЛА ($p < 0,05$) та зниженням TAPSE ($p < 0,005$) – показником систолічної функції ПШ.
3. Рівень НЛС – незалежний фактор несприятливого прогнозу госпітального періоду ТЕЛА з пороговим рівнем 4,46.
4. Рівень НЛС є незалежним фактором, що впливає на динаміку розмірів правих відділів серця у віддаленому періоді.

Результати та висновки даного розділу дисертаційного дослідження опубліковано:

1. Курінна МВ, Целуйко ВЙ, Радченко ОВ. Клінічне і прогностичне значення рівня нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2024;31(3):36-49. doi:[10.31928/2664-4479-2024.3.3649](https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.3.3649).

2. Курінна М.В., Целуйко В.Й. Маркери запалення та ремоделювання серця в гострому та віддаленому періоді після ТЕІА. *XXV національний конгрес кардіологів України*, 24-27 вересня 2024, м. Київ. Усна доповідь.
3. Курінна М.В., Целуйко В.Й. Роль запальних біомаркерів в перебігу тромбоемболії легеневої артерії. Матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України. *Український кардіологічний журнал*. 2025. Т.32, додаток 1. С. 44-45. URL: https://cardiohub.org.ua/wp-content/uploads/2025/10/Tezy_2025-Konhres.pdf.

Розділ 6. Протекторна дія ранолозину у хворих на ТЕЛА

Дисфункція правого шлуночка є одним із найбільш значущих предикторів несприятливого прогнозу як у короткостроковому, так і у віддаленому періодах ТЕЛА [11, 12, 13]. Тому розробка схем лікування, спрямованих на покращення функції правого шлуночка, уповільнення прогресування легеневої гіпертензії та прискорення її регресії, може стати перспективним напрямом для зниження смертності та покращення перебігу цього захворювання. Одним із препаратів, який теоретично здатний виконати ці завдання, є ранолозин. В численних дослідженнях, присвячених вивченню впливу ранолозину на перебіг різних захворювань, продемонстровано його антиангінальну, протизапальну та антиаритмічну дію на міокард, а також вазодилатуючий ефект як на коронарних, так і на периферичних судинах [219, 220, 221, 222]. Однак в існуючій літературі ми не знайшли згадки про вивчення його ефективності при ТЕЛА.

Метою даної частини дисертаційної роботи було оцінити доцільність та ефективність внесення ранолозину в схему лікування хворих на ТЕЛА на підставі його впливу на показники ехокардіографії.

Для реалізації даної мети в дослідження було включено та проаналізовано дані 70 пацієнтів з гострою ТЕЛА, яких в подальшому було розділено на дві групи: 29 пацієнтів, які додатково до основного лікування отримували ранолозин, увійшло в групу 1, 41 пацієнт, в схему лікування яких ранолозин не входив, сформували групу 2. Ранолозин хворі отримували в дозі 500 мг двічі на добу з 1-2 дня лікування. Всім хворим було проведено ультразвукове дослідження серця в перші дні госпіталізації та через 8-10 діб лікування [183, 185].

Середній вік включених в загальну групу хворих становив $64,16 \pm 11,83$ років, серед них було чоловіків 32 (45,7%) та 38 (54,3%) жінок. В половини хворих 36 (51,4%) за даними ДУЗД виявлений тромбоз вен нижніх кінцівок. Перші місця серед факторів ризику ТЕЛА посіли артеріальна гіпертензія 52 (74,3%), похилий вік 49 (70,0%) та ожиріння 39 (55,7%). Найбільше було хворих

високого 21 (30,1%) та помірно високого ризику 22 (31,4%), за класами PESI переважали III та II клас, 21 (42,9%) та 14 (28,6%) відповідно. Ми не мали змоги провести рандомізацію хворих відповідно до сучасних вимог враховуючи економічну складову, однак між групами суттєвих відмінностей отримано не було. Тільки при порівнянні хворих за ризиком ранньої смерті була отримана статистично значуща різниця, 13 (44,8%) гемодинамічно нестабільних пацієнтів в групі 1 проти 8 (19,5%) в групі 2 ($p=0,044$). Клінічна характеристика загальної групи та груп порівняння представлені в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1. Клінічна характеристика хворих загальної групи та груп порівняння по вивченню ефективності ранолозину.

Показник	Загальна група (n=70)	З ранолозином (n=29)	Без ранолозина (n=41)	p
Вік, (M $\pm$ σ), роки	64,16 $\pm$ 11,83	65,72 $\pm$ 10,44	63,05 $\pm$ 12,72	0,355
Чоловіки, n (%)	32 (45,7%)	13 (44,8%)	19 (46,3%)	0,900
Жінки, n (%)	38 (54,3%)	16 (55,2%)	22 (53,7%)	
Тромбоз вен нижніх кінцівок, n (%)	36 (51,4%)	15 (51,7%)	21 (51,2%)	0,966
Фактори значного ризику (ВШ > 10%), n (%)				
Переломи нижніх кінцівок	2 (2,9%)	0	2 (4,9%)	0,340
Протезування колінного чи кульшового суглобів	1 (1,4%)	0	1 (2,4%)	0,586
Госпіталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс.)	1 (1,4%)	0	1 (2,4%)	0,586
ВТЕ в анамнезі	14 (20,0%)	4 (13,8%)	10 (24,4%)	0,217
Фактори помірного ризику (ВШ 2-9%), n (%)				
Аутоімунні захворювання	6 (8,6%)	3(10,3%)	3 (7,3%)	0,486
Гемотрансфузія	1 (1,4%)	0	1 (2,4%)	0,586

Продовж. табл. 6.1.

Центральний венозний катетер	1 (1,4%)	1 (3,4%)	0	0,414
Хіміотерапія	7 (10,0%)	3 (10,3%)	4 (9,8%)	0,619
Застійна СН та ДН	13 (18,6%)	5 (17,2%)	8 (19,5%)	0,533
Гормонозамісна терапія	2 (2,9%)	0	2 (4,9%)	0,340
Інфекції	5 (7,15)	0	5 (12,2%)	0,062
Запальні захворювання кишківника	2 (2,9%)	1 (3,4%)	1 (2,4%)	0,661
Онкологія	11 (15,7%)	5 (17,2%)	6 (14,6%)	0,970
Тромбоз поверхневих вен	1 (1,4%)	0	1 (2,4%)	0,586
Фактори помірнього ризику (ВШ 2-9%), n (%)				
Ліжковий режим >3 діб	1(1,4%)	1 (3,4%)	0	0,414
Цукровий діабет	9 (12,9%)	4 (13,8%)	5 (12,2%)	0,559
Артеріальна гіпертензія	52 (74,3%)	26 (89,7%)	26 (63,4%)	0,012
ФП	7 (10,0%)	2 (6,9%)	5 (12,2%)	0,381
Довготривала імобілізація в положенні сидячи	3 (4,3%)	1 (3,4%)	2 (4,9%)	0,629
Похилий вік ¹	49 (70,0%)	23 (79,3%)	26 (63,4%)	0,244
Лапароскопічні операції	1 (1,4%)	1 (3,4%)	0	0,414
Ожиріння ²	39 (55,7%)	17 (58,6%)	22 (53,7%)	0,681
Варикозне розширення вен	13 (18,6%)	7/24,1	6/14,6	0,487
Ризик ранньої смерті від ТЕЛІА ³ , n (%)				
Високий	21 (30,1%)	13/44.8	8/19.5	0,044

Продовж. табл. 6.1.

Помірно високий	22 (31.4%)	6/20.7	16/39.0	0,172
Помірно низький	15 (21.4%)	7/24.1	8/19.5	0,866
Низький	12 (17.1%)	3/10.3	9/22.0	0.173
Клас за PESI (n=49), n (%)				
Клас I	4 (8,2%)	1/6,3	3/9,1	0,605
Клас II	14 (28,6%)	5/31,2	9/27,3	0,512
Клас III	21 (42,9%)	6/37,5	15/45,4	0,826
Клас I V	9 (12,9%)	4/25,0	5/15,2	0,322
Клас V	1 (1,4%)	0	1/3,0	0,674
Ризик за sPESI (n=49), n (%)				
Низький	12 (24,5%)	3/18,8	9/27,3	0,392
Високий	37 (75,5%)	13/81,2	24/72,7	

Скорочення: ВТЕ – венозна тромбоемболія, ВШ – відношення шансів, ДН – дихальна недостатність, ІМ – інфаркт міокарда, ЛА – легенева артерія, ПШ - правий шлуночок, СН – серцева недостатність, ФП – фібриляція передсердь, PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30-ти днів в залежності від кількості балів), sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – спрощений індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30-ти днів в залежності від кількості балів).

Примітка: ¹ вік старше 60 років, ² індекс маси тіла >30 кг/м², ³ за класифікацією тяжкості ТЕЛА та ризику ранньої (госпітальної або протягом 30 діб) смертності на підставі рекомендацій ESC (2019).

При порівнянні терапії пацієнтів обох груп також не виявлено статистично значущої різниці (табл. 6.2).

Таблиця 6.2. Порівняльна характеристика терапії досліджуваних груп.

	З ранолозином (n=29)	Без ранолозина (n=41)	p
ТЛТ	2 (6,9%)	5 (12,2%)	0,381
НМГ	29 (100%)	41 (100%)	0,951
АВК	0	1 (2,4%)	0,586
Ривороксабан	8 (27,6%)	14 (34,1%)	0,560
Апіксабан	3 (10,3%)	1 (2,4%)	0,189
Дабігатран	2 (6,9%)	1 (2,4%)	0,371
Едоксабан	13 (44,8%)	18 (43,9%)	0,939
β-блокатори: Бісопролол	7 (24,1%)	11 (26,8%)	0,799
Небівалол	9 (31,0%)	16 (39,0%)	0,492
Карведілол	5 (17,2%)	4 (9,8%)	0,285
Без β-блокаторів	8 (27,6%)	9 (22,0%)	0,588
Івабрадин	4 (13,8%)	5 (12,2%)	0,559
Кордарон	1 (3,4%)	1 (2,4%)	0,661
Розувастатин	6 (20,7%)	12 (29,3%)	0,300
Аторвастатин	9 (31,0%)	12 (29,3%)	0,874
іАПФ	5 (17,2%)	7 (17,1%)	0,762
АРА	5 (17,2%)	9 (22,0%)	0,856
Елренон/верошпірон	1 (3,4%)	2 (4,9%)	0,629

Продовж. табл. 6.2.

Сакубітрила вальсартан	0	1 (2,4%)	0,586
НЗКТГ 2	1 (3,4%)	4 (9,8%)	0,305
Петльові діуретики	6 (20,7%)	8 (19,5%)	0,856
Тіазидоподібні діуретики	4 (13,8%)	5 (12,2%)	0,559
Дігосин	0	1 (2,4%)	0,586
Антибіотик	8 (27,6%)	11 (26,8%)	0,839

Скорочення: ТЛТ – тромболітична терапія, НМГ – низькомолекулярні гепарини, АВК – антагоністи вітаміну К, іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого фактору, АРА – антагоністи рецепторів ангіотензину II, НЗКТГ 2 – інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози-2.

Не виявлено статистично значущої різниці і при порівняння початкових значень показників ЕХОКГ (табл.6.3).

Таблиця 6.3. Аналіз вихідних даних ЕХОКГ.

Показник	Група 1	Група 2	p
ПП, мм	45,07±5,28	44,2±6,1	0,343
ЛП, мм	38,14±5,05	39,15±4,69	0,403
іОПП	34,28±9,35	30,55±7,99	0,301
ПШ, мм	33,43±5,41	33,8±6,12	0,912
ФВ ЛШ, %	61,21±6,89	60,9±7,94	0,932
РсерЛА, мм рт. ст.	37,4±16,92	39,5±15,41	0,737
СТЛА, мм рт. ст.	51,93±15,08	53,68±24,11	0,872
TAPSE, мм	18,6±4,28	21,92±5,32	0,053

Скорочення: ПП – праве передсердя, ЛП – ліве передсердя, іОПП – індекс об'єму правого передсердя, ПШ – правий шлуночок, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, РсерЛА – середній тиск в легеневій артерії, СТЛА – систолічний тиск в легеневій артерії, TAPSE – систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця

Для оцінки впливу лікування, що проводилось, порівнювали отримані показники ЕХОКГ в 1-2 день та 8-10 день госпіталізації.

Аналіз динаміки показників в групах показав статистично значуще зменшення розміру ПП ($p=0,0009$), ПШ ($p=0,046$), зниження РсерЛА ($p=0,027$) та СТЛА ($p=0,00004$) в групі 1. В групі 2 також отримано статистично значуще зменшення розміру ПП ($p=0,002$), іОПП ($p=0,04$), зниження РсерЛА ($p=0,009$), СТЛА ($p=0,03$), однак відсутній вплив на розмір ПШ (табл. 6.5).

Таблиця 6.4. Динаміка показників ЕХОКС до та після лікування.

Показник	Група 1 до лікування	Група 1 через 8-10 діб	Р	Група 2 до лікування	Група 2 через 8-10 діб	Р
ПП, мм	45,07±5,28	41,21±3,85	0,0009	44,2±6,1	42,05±5,84	0,002
ЛП, мм	38,14±5,05	39,86±4,45	0,055	39,15±	40,02±4,3	0,3
іОПП	34,28±9,35	31,28±8,62	0,07	30,55±7,99	26,27±5,4	0,04
ПШ, мм	33,43±5,41	30,64±6,17	0,046	33,8±6,12	32,15±5,64	0,3
ФВ ЛШ, %	61,21±6,89	63,28±6,39	0,1	60,9±7,94	61,63±6,64	0,9
РсерЛА, мм рт. ст.	37,4±16,92	28,6±11,43	0,026	39,5±15,41	32,78±16,99	0,01
СТЛА, мм рт. ст.	51,9±15,08	38,3±10,89	0,0001	53,6±24,11	46,82±20,17	0,03
TAPSE, мм	18,6±4,28	21,07±3,45	0,26	21,92±5,32	23,0±5,32	0,8

Скорочення: ПП – праве передсердя, ЛП – ліве передсердя, іКСОпп – індекс об'єму правого передсердя, ПШ – правий шлуночок, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, РсерЛА – середній тиск в легеневій артерії, СТЛА – систолічний тиск в легеневій артерії, TAPSE – систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця.

Вивчення ефективності ранолазина в хворих на ТЕЛА ми проводили шляхом аналізу різниці показників в перший день та на 8-10, іншими словами порівнювали відсоток зміни показника за час лікування. В результаті отримали достовірне зниження СТЛА в групі ранолазина в порівнянні з альтернативною групою ($p=0,03$) (табл. 6.5).

Таблиця 6.5. Порівняльний аналіз динаміки показників ЕХОКГ за час лікування пацієнтів з ТЕЛА.

Показник	Група 1	Група 2	p
Δ ПП, %	10 2,5-16,33]	4,29 [0-10]	0,2
Δ ЛП, %	6,06 [4,35-10,53]	2,78 [2,78-8,82]	0,3
Δ іОПП, %	4,04 [2,6-10,84]	10,51 [4,56-19,3]	0,5
Δ ПШ, %	4,37 [1,61-17,8]	7,14 [8,33-13,33]	0,6
Δ ФВ ЛШ, %	5,63 [1,72-8,93]	2,64 [4,25-6,77]	0,7
Δ Р серед ЛА, %	27,92 [18,18-33,33]	17,07 [6,67-27,66]	0,6
Δ Рсис ЛА, %	19,44 [4,0-36,54]	12,86 [0-26,19]	0,03
Δ TAPSE, %	7,28 [2,91-30,61]	2,22 [8,0-23,81]	0,4

Скорочення: ПП – праве передсердя, ЛП – ліве передсердя, іОПП – індекс об'єму правого передсердя, ПШ – правий шлуночок, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, РсередЛА – середній тиск в легеневій артерії, СТЛА – систолічний тиск в легеневій артерії, TAPSE – систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця.

Примітка: показники представлені у вигляді – медіана [МКД], де МКД – міжквартильний діапазон.

Висновки розділу.

1. Призначення препарату, що може покращувати функцію ПШ та сприяти поліпшенню кровопостачання серця та легень в умовах перевантаження та ішемії, а саме ранолазину, додатково до основної терапії ТЕЛА, покращує динаміку тиску в легеневій артерії ($p=0,03$).

Результати та висновки третього розділу дисертаційного дослідження опубліковано:

1. Курінна МВ, Целуйко ВЙ, Кіношенко ЄІ. Вплив ранолазину на ремоделювання серця та тиск в легеневій артерії у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ*. 2024;20(8):735-743. doi:[10.22141/2224-0586.20.8.2024.1810](https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.8.2024.1810).
2. Курінна М.В., Целуйко В.Й., Кіношенко Є.І. Протекторна дія ранолазину у хворих на ТЕЛА. Матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України. *Український кардіологічний журнал*. 2025. Т.32, додаток 1. С.45.
URL: https://cardiohub.org.ua/wp-content/uploads/2025/10/Tezy_2025-Konhres.pdf.

УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Незважаючи на суттєвий прогрес у діагностиці, лікуванні та профілактики ТЕЛА, рівень летальності при цьому захворюванні все ще залишається досить високим [7, 47, 49, 52, 53]. Це підкреслює необхідність подальшого вдосконалення тактики ведення пацієнтів, зокрема шляхом удосконалення схем стратифікації ризику та розробки нових терапевтичних підходів, що сприятимуть ефективнішому контролю перебігу захворювання та зниженню його несприятливих наслідків.

Згідно з сучасними уявленнями, тяжкість клінічної симптоматики та прогноз у пацієнтів з ТЕЛА визначаються не лише розміром тромбу та рівнем оклюзії судинного русла, а й низкою додаткових факторів, що впливають на легеневу перфузію та стан правого шлуночка. Серед таких чинників виділяють маркери запалення, які є показниками наявності та активності запального процесу, який доведено відіграє значну роль в патогенезі ТЕЛА [15, 16, 223, 244, 248]. Попередні дослідження показали потенційну корисність цих показників в прогнозуванні перебігу ТЕЛА [26, 27, 33, 34, 224, 225, 226, 245]. Найбільш перспективними серед них, на нашу думку, є СРП, ІЛ-6 та НЛС [18, 25, 52, 129, 206, 209, 218, 246, 247]. Проте результати наявних досліджень є суперечливими [10, 30, 32, 110, 111, 112, 126] і не враховують можливих етнічних особливостей [147], які слід брати до уваги перед впровадженням отриманих даних у клінічну практику.

Розглядаючи дисфункцію правого шлуночка як одну з основних причин несприятливого перебігу тромбоемболії легеневої артерії [11, 12, 13], попередження її розвитку або зменшення проявів може потенційно покращити прогноз захворювання. Перспективним у цьому контексті є препарат ранолазин, який має антиішемічну, антиаритмічну та протизапальну дію на міокард, а також вазоділятуючий ефект на коронарні та периферичні судини [156, 159, 161, 163, 170, 220, 221]. Водночас у сучасній літературі відсутні дослідження, присвячені застосуванню ранолазину у хворих із ТЕЛА.

Викладеним вище і була обумовлена мета даної дисертації, а саме покращення перебігу та результатів лікування ТЕЛА в гострий та віддалений періоди шляхом вивчення клінічного та прогностичного значення маркерів запалення та опрацювання нових терапевтичних підходів.

Для вирішення поставленої мети було здійснено ретроспективний та проспективний аналіз ролі СРП, Іл-6 та НЛС в перебігу ТЕЛА [180, 181, 182, 200].

Ретроспективне дослідження проводилось шляхом вивчення даних медичних карт стаціонарних хворих, які лікувалися з підтвердженою на МСКТ ангіографії ЛА ТЕЛА. В ретроспективне дослідження ролі СРП було відібрано 103 пацієнта, для дослідження ролі НЛС – 291 пацієнт [180, 200]. Аналізу Іл-6 на даному етапі роботи проведено не було в зв'язку із відсутністю його серед лабораторних даних хворих ретроспективного дослідження.

Як і в інших подібних дослідженнях по вивченню запальних біомаркерів отримані групи ми ділили або по медіані біомаркера [127, 227], або по відхиленню показника від нормального значення [10], хоча були роботи, в яких використовувалися вже встановлені попередньо прогностичні рівні, як наприклад, в роботі німецьких дослідників Eggers et al (2023), оцінювався рівень $\text{CRP} > 50 \text{ мг/л}$, визнаний як прогностичний щодо несприятливого перебігу ТЕЛА в попередніх дослідженнях [112, 228].

Для вивчення впливу рівня біомаркера запалення на клінічний перебіг ТЕЛА для подальшого ретроспективного аналізу сформовані загальні групи були поділені за медіаною значення показника: медіана СРП становила 26 мг/л, медіана НЛС – 3,4.

Порівняння отриманих груп показало взаємозв'язок між ступенем ризику ранньої смерті від ТЕЛА та рівнем біомаркеру. В групі НЛС з рівнем вище медіани гемодинамічно нестабільних пацієнтів достовірно було в 2,7 разів більше, хворих V класу за PESI в 3,3 рази більше та з достовірно вищим балом за PESI. В групі СРП з рівнем нижче медіани достовірно майже вдвічі переважали пацієнти низького ризику та з більш низьким балом за PESI.

Клінічний картина в хворих з вищими рівнями СРП та НЛС також виявилась тяжче ніж в хворих з показником вище медіани. Спостерігалось достовірне зниження сатурації $\leq 87\%$, тенденція до прискорення ЧСС (на $8,7\%$ в групі СРП та $4,8\%$ в групі НЛС), а також на $7,4\%$ достовірно нижчий АТ в групі НЛС при поступленні.

За результатами аналізу лабораторних даних у групах з підвищеними показниками СРП та НЛС відзначено достовірне підвищення рівня інших запальних показників клінічного аналізу крові: у групі з підвищеним СРП – лейкоцитів, ШОЕ та нейтрофілів, у групі з підвищеним НЛС – лейкоцитів. А також, підвищення рівня показників пошкодження міокарда: КФК МВ в групі СРП та тенденцію до зростання рівня тропоніну I в групі НЛС.

За даними ЕХОКГ в групі з показником СРП вище медіани спостерігалось достовірне зниження ФВ та тенденція до збільшення ПШ, в групі НЛС – тенденція до зростання середнього тиску в ЛА та зниження ФВ.

Отримані результати підтверджуються та доповнюються даними кореляційного аналізу. Визначено, що підвищення рівня СРП достовірно корелює з підвищенням рівня КФК МВ, розміру ПП, тенденцію до збільшення розміру ПШ та значення ПШ/ЛШ, а також зниженням SpO_2 . Підвищення рівня НЛС достовірно корелює з прискоренням ЧСС, збільшенням ПП, КСР ЛШ, підвищенням РсерЛА, рівня тропоніну I та лейкоцитів, а також зниженням рівня САТ, SpO_2 та ФВ ЛШ.

Проаналізовано вплив біомаркерів на смертність у гострий період ТЕЛА. У групі з вищим рівнем НЛС летальність була вдвічі більшою, ніж у групі з рівнем НЛС нижчим за медіану. Рівень НЛС у померлих хворих був достовірно у 1,3 рази вищим порівняно з пацієнтами, виписаними зі стаціонару. За результатами ROC-аналізу визначено граничний рівень НЛС, що асоціюється з несприятливим прогнозом у хворих на ТЕЛА, який склав $>6,75$. Через обмежену кількість померлих пацієнтів із визначеним рівнем СРП, прогностична значущість цього маркера в ретроспективному аналізі оцінена не була.

Для перевірки отриманих закономірностей ретроспективного аналізу, розширення спектру оцінюваних параметрів та можливості спостереження за хворими в довгостроковому періоді був проведений проспективний аналіз.

Початковий аналіз Іл-6 був проведений при наборі 56 хворих. Були створені групи порівняння з нормальним рівнем Іл-6 ($\leq 5,9$ пг/мл), куди увійшло 12 чоловік, та з підвищеним рівнем Іл-6 ($> 5,9$ пг/мл), в яку увійшло 44 пацієнти [181]. Проведений аналіз показав, що в групі з нормальним рівнем Іл-6 більше ніж половина (58%) хворих були хворі помірного низького ризику, а гемодинамічно нестабільних хворих взагалі не було. До того ж при поділі пацієнтів за градаціями ризику отримали групу низьких градацій (помірно низького та низького ризику), що на 91,7% була створена пацієнтами з нормальним рівнем Іл-6. В групі ж з підвищеним рівнем Іл-6 хворі мали більш низький САТ та вищу ЧСС при поступленні, вищі рівні запальних показників крові (лейкоцитів, нейтрофілів, СРП), рівня Д-димеру та КФК МВ. До того ж виявлено значуще збільшення розміру ПШ, значення ПШ/ЛШ, тенденцію до більш високих цифр СТЛА та розміру ПП в хворих з підвищеним рівнем Іл-6. Отримані дані знайшли своє відображення в кореляційному аналізі. Був встановлений прямий зв'язок рівня Іл-6 із ЧСС, рівнем лейкоцитів, нейтрофілів, Д-димеру, тропоніну І, тенденція до прямого зв'язку з рівнем КФК МВ, також прямий зв'язок із значенням ПШ/ЛШ та тенденцію до прямого зв'язку з розміром ПШ.

В подальше проспективне дослідження увійшло 167 хворих. З них 154 хворих утворили групу СРП, 89 хворих – групу Іл-6 та 167 хворих – групу НЛС. Як і в ретроспективному дослідженні, кожна з отриманих груп була поділена за медіаною аналізуемого біомаркера: для СРП вона склала 26,9 мг/л, для Іл-6 – 17,4 пг/мл та для НЛС – 3,42 [182].

За даними літератури, рівні медіани СРП, наведені в інших дослідженнях, коливалися в межах 22 – 34 мг/л [10, 229, 230], Іл-6 – від 17,73 до 76,47 пг/л [230, 226], а НЛС – від 4,29 до 5,2 [29, 227, 231]. Така різниця медіанних показників можуть бути пов'язані обмеженнями при включенні пацієнтів із коморбідними

станами в інших дослідженнях. В нашому дослідженні виключень по супутнім захворюванням не було.

Далі ми оцінювали рівень запальних показників в хворих різного ступеня ризику ранньої смерті від ТЕЛА. Подібні дослідження проводились і іншими дослідниками, але результати були неоднозначними. В 2025 році в Туреччині Özdemir et al. було проведене дослідження по вивченню можливості використання системних маркерів запалення для стратифікації ризику ТЕЛА [193]. НЛС та СРП були значно нижчими в групі низького ризику порівняно з групами середнього та високого ризику, а також було виявлено, що рівні запальних біомаркерів, серед яких був НЛС, є значущими для прогнозування ТЕЛА високого ризику. Був доведений зв'язок НЛС з градаціями ризику командою румунських колег Babes et al (2025): в хворих високого ризику в порівнянні з середнім та з низьким виявлене підвищення НЛС в 1,4 та 2,3 рази відповідно [27], подібні результати отримані у Elshahaat et al (2023): в 1,3 та 2,0 рази [136]. Naba et al. (2025) виявили підвищення НЛС та СРП в групах високого ризику в 1,4 рази [26]. Також доведений зв'язок між підвищеним НЛС та вищими балами PESI та sPESI і в роботі Teodoru et al. (2024) [127]. Bontekoe et al (2021) при вивченні Іл-6 встановили достовірне підвищення його рівня у хворих з масивною ТЕЛА та хворих низького ризику в 20 разів, у хворих з масивною та субмасивною ТЕЛА – в 11 разів [226].

В той же час, в дослідженні Siddiqui et al [224] на підставі аналізу даних реєстру Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbólica (RIETE), який збирав дані про пацієнтів з тромбозом глибоких вен (ТГВ) або ТЕЛА з понад 278 центрів по всій Європі, Азії та Америці, а також даних з Медичного центру Університету Лойоли, було показано високу прогностичну точність НЛС для виявлення пацієнтів з ТЕЛА низького ризику, однак у пацієнтів із високим ризиком прогностична цінність НЛС зменшувалась. Не було доведено зв'язку між рівнем НЛС та ризиком і командою Phan et al (2020) [29]. В роботі Demelo-Rodríguez (Іспанія 586 хворих) (2020) не було виявлено значущих відмінностей у рівнях СРП у пацієнтів групи проміжного високого ризику порівняно з групою низького

(4,7 проти 5,2, $p=0,499$). Аналогічно, не було виявлено відмінностей у рівнях СРП в групі високого ризику порівняно з групою низького ризику за шкалою sPESI [109].

В нашому ж дослідженні рівні НЛС, Іл-6 та СРП достовірно відрізнялися як в хворих низького, так і в хворих високого ризику. Ми отримали достовірне підвищення рівня показників запалення майже вдвічі в гемодинамічно нестабільних хворих в порівнянні зі стабільними: СРП в 2,2 рази, Іл-6 в 1,8 рази, НЛС в 1,6 рази.

Крім того, в хворих з підвищеними рівнями біомаркерів спостерігалась тяжче клінічна картина: в усіх групах достовірно нижча сатурація (в середньому 86%), прискорена ЧСС (в середньому 102 за хв) та нижчий САТ (в середньому 108 мм рт. ст.), тільки в групі Іл-6 зниження САТ не досягло статистичної значущості.

В літературі ж більшість досліджень порівнювала клінічну картину та лабораторні показники в групах високого та невисокого ризику, в групах виживших та померлих хворих, де було показано достовірно більш низький рівні САТ, сатурації, прискорене ЧСС та достовірно вищі рівні запальних показників крові, в тому числі СРП, Іл-6, НЛС, лейкоцитів, нейтрофілів, фібріногену, D-димеру [26, 35, 136, 223].

Невелика кількість досліджень проводила порівняння клінічної картини в хворих з різними рівнями показників запалення. В роботах присвячених оцінці прогностичного значення НЛС в хворих на гостру ТЕЛА, було також отримано зниження сатурації, САТ, прискорення ЧСС в групі з вищим за медіану рівнем НЛС, тільки з різним ступенем достовірності [127, 227, 231, 232]. Треба відмітити, що були і інші результати. За даними Najarro et al (2024) не було виявлено достовірної залежності клінічної картини із рівнем СРП [10], що суперечить нашим даним, але може бути наслідком виключення з дослідження хворих високого ризику.

Також в групах з підвищеним рівнем запального біомаркеру в крові ми отримали значуще підвищення рівня інших показників запалення: лейкоцитів,

нейтрофілів, Іл-6, НЛС, СРП, а також в групі СРП достовірно підвищені ШОЕ та фібриногену. Крім того в тих же групах були достовірно підвищені рівні тропоніну І та D-димеру.

Кореляція рівнів всіх запальних біомаркерів та клітинних індексів крові (в тому числі Іл-6, СРП, НЛС) були отримані і в роботі Kantarcioglu et al (2022) [135], і в роботі Naba et al. (2025) (кореляція рівня НЛС та лейкоцитів з рівнем СРП) [26], і в роботі Soylu et al (2018) (кореляція підвищеного НЛС з вищими рівнями лейкоцитів, СРП та тропоніну І) [231]. А командою Yglesias et al (2006) була виявлена асоціація підвищеного рівня Іл-6 лише з концентраціями фібриногену, а решта маркерів запалення СРП, ШОЕ та D-димер мали подібні середні концентрації в обох групах [126].

Не було однозначності і в результатах вивчення впливу рівня СРП, Іл-6 та НЛС на показники ЕХОКГ. Зв'язок між підвищеним рівнем СРП та дисфункцією ПШ був показаний і в дослідженні Najarro et al (2024) [10]. Американські вчені Narhay et al (2013) виявили зв'язок підвищеного рівня СРП та Іл-6 з масою ПШ, КДО та КСО ПШ, та УО ПШ [243]. Naehling et al (2010) також спостерігав значну кореляцію між дисфункцією ПШ, оціненою за допомогою магнітно-резонансної томографії, з рівнем Іл-6 та високочутливого СРП, однак у пацієнтів з ХТЛГ [233]. Є також роботи, що підтверджують зв'язок підвищеного рівня НЛС та дисфункції ПШ [97, 231].

На відміну від цих досліджень американські колеги Kline et al (2008) не зайшли підтвердження зв'язку рівня СРП з дисфункцією ПШ та смертністю [30], як і турецьки дослідники Büyükkşirin et al (2021) [225], а в іншому американському дослідженні Phan et al (2020) не було знайдено зв'язку між НЛС та ПШ/ЛШ, одного з показників дисфункції ПШ [29].

За нашими результатами в групах зі значенням біомаркеру вище медіани за даними ЕХОКГ та МСКТ ангіографії ЛА отримано збільшення правих відділів серця: достовірно збільшені розміри ПП в усіх групах, іОПП, однак достовірності досягла тільки в групі НЛС, збільшення розміру ПШ достовірно в групі СРП та з тенденцією до збільшення в групі Іл-6 та НЛС, значуще збільшення показника

ПШ/ЛШ в групі Іл-6, НЛС та з тенденцію до збільшення в групі СРП. Крім того пацієнти з підвищеним Іл-6 та НЛС мали достовірно нижчий TAPSE, що свідчить про зниження систолічної функції ПШ.

Далі ми досліджували зв'язок рівня біомаркерів та госпітальної летальності. Аналіз рівня маркерів запалення в померлих хворих показав достовірне підвищення рівня СРП в 2,5 рази, Іл-6 в 5,5 разів, НЛС – в 1,6 разів в порівнянні з хворими, що були виписані зі стаціонару. При оцінці летальності в групах з вищими значеннями показників було встановлено підвищення рівня смертності в групі СРП в 16 разів, групі Іл-6 – в 6,7 разів (в групі з нижчим за медіану рівнем летальних випадків зареєстровано взагалі не було), групі НЛС – в 4,2 рази. Зважаючи на незначну кількість померлих хворих ($n=3$), яким встигли визначити Іл-6, отриманий результат потребує подальшого вивчення та підтвердження, з тієї ж причини цей показник не був внесений в подальший регресійний аналіз.

Дані щодо підвищення рівня смертності в групах з підвищеними рівнями показників запалення в літературі неоднозначні. В дослідженні Abul et al (2011) рівень смертності був вищим у пацієнтів з підвищеним рівнем СРП, але відмінності не досягли клінічної значущості [112]. Теж саме простежується і в роботі Najarro et al (2024) щодо 30-денної смертності від усіх причин і з досягненням значущості тільки при оцінці смерті від специфічних для ТЕЛА причин [10]. Однак систематичний огляд Arbănași et al (2022) показав достовірний зв'язок НЛС з госпітальною смертністю, рівень якої в різних дослідженнях був в 4-15 разів вище [52], та в 1,5 рази вище за даними Teodoru et al (2024) [127], в 15 разів вище в дослідженні Soylu et al (2016) та Phan et al (2020) [29, 231]. В роботі Kasapoğlu et al (2019) також рівень НЛС достовірно підвищений в групі померлих протягом 30 діб в 1,1 рази [139].

Різними були і підвищення рівнів запальних показників в померлих хворих в порівнянні з вижившими. За даними Arbănași et al рівень НЛС в п'ятьох різних роботах підвищувався з 1,7 до 2,25 разів [52], роботі Alsubhi et al (2023) – в 2,6 разів [249]. За результатами Yglesias et al (2006) рівень СРП в групі померлих був

в 2,4 р вищим [126], в роботі Demelo-Rodríguez (2020) в 1,9 разів [228], в групі ізраїльських колег (2024) – в 1,3 р вище, однак не досяг статистичної значимості [35]. За результатами Duman et al (2021) середні СРП та НЛС в 2,6 разів були вище у тих, хто не вижив [6], та в 2,5 разів за даними Büyüksirin (2021). Враховуючи такі значні відмінності в різних дослідженнях важливим було вивчення даного питання серед хворих нашого регіону.

Для визначення незалежних чинників, які впливають на смертність в госпітальний період у хворих на ТЕЛА, були проведені уні- та мультиваріантний логістичний регресійний аналіз. Такими факторами були визначені рівень СРП, НЛС та ФВ ЛШ. За допомогою ROC аналізу були встановлені граничні рівні отриманих факторів, що свідчитимуть про несприятливий прогноз ТЕЛА, для СРП цей рівень становить $>7,28$ мг/л, для НЛС $>4,4$, для ФВ ЛШ значення $\leq 48\%$.

Наші результати перекликаються і з даними літератури. СРП визначений як незалежний фактор в роботі Meng et al (2022), але 30 денної смертності [234]. Подібний висновок зробили і Pablo Demelo-Rodríguez et al (2020) з граничним рівнем СРП, що пов'язаний з несприятливим прогнозом >50 мг/л [228]. Схожий результат отриманий і в роботі Yasin Abul et al (2011) – СРП >48 мг/л [112], а також в дослідженні Ann-Sophie Eggers et al (2023), які підтвердили зв'язок внутрішньогоспітальної летальності з підвищеним рівнем СРП >50 мг/л [229], який був визначений з минулих досліджень [228, 112]. За даними Duman et al (2021) точки відсікання для СРП для прогнозування 30 денної летальності дорівнювали 41,5 мг/л, однак при проведенні багатофакторного аналізу СРП не був визначений як незалежний фактор короткострокової летальності [6].

Схожі з нашими результати наведено у метааналізі Shanshan Tang та Yanhua Hu (2024), який охопив 15 ретроспективних робіт, основна частина яких проведена в Туреччині, а поодинокі — в Ізраїлі, Китаї та США, що оцінювали взаємозв'язок між підвищеним рівнем НЛС та прогнозом ТЕЛА [53]. Вони встановили, що НЛС є значущим предиктором госпітальної смертності. У більшості досліджень порогові значення показника варіювали від 4 до 6 [235, 236, 237]. В інших дослідженнях граничні рівні НЛС коливались від 5 до 9 [6, 26,

97, 139, 141, 224, 235, 236, 237, 250], і така різниця в значеннях може бути пов'язана з етнічними особливостями, бо представлені роботи були проведені в Туреччині, Ізраїлі та Китаї [6, 97, 127, 139, 141], окремі в США та Румунії (і рівень НЛС був ближчий до встановленого нами – 5,46 та 5,49) [27, 134], деякі оцінювали зв'язок з 30 денною смертністю [6, 139, 146], або меншою кількістю вибірки, якщо порівнювати з дослідженням Fakiha Siddiqui, яке включало 10 085 пацієнтів з реєстру RIETE та 700 пацієнтів з бази даних Медичного центру Університету Лойоли [224]. Враховуючи такі значні відмінності в різних дослідженнях важливим було вивчення даного питання серед хворих нашого регіону.

Крім того, базуючись на результатах мультиваріантного логістичного регресійного аналізу була запропонована формула індивідуального ризику госпітальної летальності: $Y = \exp(0,297 + 0,123 \times \text{НЛС} + 0,013 \times \text{СРП} - 0,07 \times \text{ФВЛШ}) / (1 + \exp(0,297 + 0,123 \times \text{НЛС} + 0,013 \times \text{СРП} - 0,07 \times \text{ФВЛШ}))$, де Y – ймовірність летального наслідку і при значенні $Y > 0,1$ вказує на підвищений ризик смерті. Подібної формули, що об'єднувала дані запальні біомаркери в літературі ми не знайшли.

Далі вплив запальних біомаркерів оцінювався через 3 та 12 місяців після гострої ТЕЛА. Аналізувався взаємозв'язок вихідних рівнів досліджуваного показника зі структурними змінами правих камер серця та показниками летальності після виписки зі стаціонару [184].

За даними обстеження 68 пацієнтів через 3 місяців не було виявлено значимої динаміки в параметрах ЕХОКГ правих камер серця та впливу на смертність для жодного маркерів запалення, що вивчалися. Це може бути пояснено малою кількістю хворих в групі спостереження та померлих за цей час (1 пацієнт). В літературі ми знайшли данні впливу підвищеного рівня НЛС на 3 місячну летальність в дослідженнях з розміром вибірки 82 та 4487 хворих, що значно перевищує нашу [232, 238].

Через 12 міс були обстежені 69 хворих, з яких були сформовані групи: СРП – 64 хворих, Іл-6 – 42 хворих, НЛС – 69 хворих, і далі кожна група була поділена

по медіані гострого періоду. Була простежена достовірна позитивна динаміка, а саме зниження рівня СТЛА, розміру ПШ, ПП та зростання значення TAPSE в групі пацієнтів із рівнем СРП нижче медіани. Достовірне зменшення розмірів ПП та ПШ було відмічено і в групі НЛС з рівнем НЛС нижче медіани. В групах з підвищеним рівнем цих показників достовірної динаміки даних ЕХОКГ виявлено не було. Це може свідчити про відсутність або уповільнення позитивної динаміки структурних та функціональних показників правих відділів серця в групах з рівнем СРП та НЛС вище медіани. Значимих відмінностей в групі Іл-6 виявлено не було. Ті ж данні отримані і в регресійному аналізі. Показаний незалежний вплив підвищеного рівня СРП на динаміку розміру ПП, та в уніваріантному аналізі вплив НЛС на розмір ПП (однак при мультиваріантному аналізі вплив НЛС статистичної значимості не досяг та до остаточної моделі не увійшов). Крім того виявлена тенденція до зв'язку рівня СРП та НЛС з динамікою розміру ПШ. Однак, статистична значущість отриманих результатів може бути більш значимою при перевірці отриманих даних на більшій вибірці.

Достовірного зв'язку досліджуваних запальних біомаркерів з летальністю у віддаленому періоді отримано не було, що може бути пов'язано з незначною кількістю вибірки та померлих та потребує подальшого спостереження.

Так, Efros et al (2021) у своєму аналізі, який включав 2072 пацієнта, продемонстрували чіткий взаємозв'язок між рівнем НЛС та смертністю у віддалений період після ТЕЛА [70]. І в роботі Duman et al (2021), з кількістю включених пацієнтів 828, визначено НЛС як незалежний фактор ризику довгострокової (1 рік) смертності, однак відсутність зв'язку з довгостроковою смертністю для СРП [6]. За результатами метааналізу Shanshan Tang та Yanhua Hu (2024) НЛС також є значущим предиктором річної смертності, на підставі досліджень, що включали від 100 до декілька сотень хворих [53]. Yglesias et al (2006) виявив достовірний зв'язок Іл-6 та річної смертності включив 100 пацієнтів з ТЕЛА [126]. В усіх дослідженнях розмір вибірки був значно більшим за наш.

Крім вивчення ролі запальних біомаркерів в перебігу ТЕЛА, нами була проведена оцінка ефективності ранолазину в лікуванні хворих на ТЕЛА. Аналіз проводився на групі з 70 хворих, послідовно включених у дослідження. З них 29 пацієнтів отримували ранолазин додатково до стандартної схеми (антикоагулянтної та симптоматичної терапії), 41 пацієнт отримував лише стандартну терапію. Всім хворим була проведена ЕХОКГ в перші дні та через 8-10 діб лікування [183, 185].

Між групами не було статистично значущих відмінностей за основними клініко-анамнестичними показниками, окрім розподілу пацієнтів за ризиком ранньої смерті: у групу, що отримувала ранолазин, потрапило 44,8% гемодинамічно нестабільних хворих, що було в 2,3 рази більше порівняно з групою стандартної терапії 19,5%. Не було також значимих відмінностей в призначеній терапії та вихідних показників ЕХОКГ у пацієнтів обох груп.

В обох групах через 8-10 діб лікування визначалось достовірне зменшення розміру ПП, іОПП, зниження рівня РсерЛА та СТЛА. Однак саме в групі пацієнтів, які отримували ранолазин зменшення розміру ПП було статистично значущим.

Ефективність ранолазину оцінювали по динаміці показників, аналізували дельту всіх параметрів ЕХОКГ (різницю між значеннями в 1-й та 8–10-й день лікування) в обох групах. На підставі чого визначили, що у групі ранолазина порівняно з групою стандартної терапії спостерігалось достовірно більш виражене зниження СТЛА.

Даних про подібні дослідження в сучасній літературі ми не знайшли, тому порівняти отримані нами результати з даними інших наукових джерел не було можливості.

Таким чином, результати нашого дослідження свідчать про статистично значущий зв'язок рівнів запальних біомаркерів, а саме СРП, Іл-6 та НЛС, із тяжкістю клінічної картини та летальністю у гострий період ТЕЛА, а також про їх ймовірний вплив на відновлення структурних і функціональних показників правого шлуночка у віддаленому періоді. Крім того, наші дані демонструють

позитивний ефект додаткового призначення ранолазину до стандартної терапії ТЕЛА.

Це вказує на перспективу включення визначення рівня зазначених маркерів у схеми стратифікації ризику ТЕЛА з метою підвищення точності прогнозу, а також обґрунтовує необхідність розробки нових терапевтичних підходів із застосуванням протизапальних засобів та подальшого вивчення ефекту додаткового призначення ранолазину у пацієнтів із гострою ТЕЛА.

До обмежень проведеного дослідження можна віднести відсутність рандомізації пацієнтів при оцінці доцільності призначення ранолазину через соціальні причини. Крім того, протягом періоду спостереження частина хворих виїхала в інші області або за кордон, тому достовірної інформації про їх стан отримати не вдалося, та вони були виключені з аналізу через рік.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі було досліджено клінічне та прогностичне значення маркерів запалення, а саме СРП, Іл-6, НЛС, та обґрунтовано доцільність їх включення до систем стратифікації ризику у пацієнтів з гострою ТЕЛА з метою підвищення їх прогностичної цінності, що сприятиме оптимізації вибору лікувальної тактики та покращенню клінічних результатів. Окремо проаналізовано шляхи удосконалення терапевтичних підходів для поліпшення перебігу ТЕЛА та підвищення ефективності лікування.

1. Доведено зв'язок маркерів системного запалення з клінічним перебігом ТЕЛА в госпітальний період та динамікою показників структури та функції серця протягом року після події та опрацьовані терапевтичні підходи, які поліпшують клініко-інструментальні показники.
2. Встановлено, що рівень СРП асоційований з підвищенням інших маркерів запалення (лейкоцитів, фібриногену, НЛС, Іл-6) та є не тільки незалежним чинником, який пов'язаний з більш тяжким перебігом в гострий період (зниженням САТ, сатурації та прискоренням ЧСС, зростанням ризику смерті, збільшенням правих відділів серця), але й істотно впливає на відновлення показників ЕХОКГ через рік.
3. Показано, що у хворі з ТЕЛА на тлі більш високого рівня Іл-6, характеризуються більш значними ознаками ремоделювання правих камер серця, визначений межовий рівень Іл-6 (за результатами ROC аналізу) – 14,5 пг/мл, який достовірно пов'язаний з дилатацією ПШ (чутливість – 70,4%, специфічність – 67,6%). Проте рівень Іл-6 в гострий період не впливає на відновлення структури та функцій серця протягом року.
4. Існує зв'язок між рівнем НЛС та клінічними проявами (зниженням САТ, сатурації та прискоренням ЧСС), вираженістю ремоделювання та функції правого серця (розміром ПП, ПШ, значенням іОПП, ПШ/ЛШ, TAPSE, СТЛА) та несприятливим перебігом захворювання, при цьому межовий рівень НЛС склав 4,4.

5. На підставі логістичного регресійного аналізу виділені незалежні чинники, пов'язані з внутрішньолікарняною смертністю: СРП, НЛС та ФВ ЛШ. Розроблена формула індивідуального ризику госпітальної летальності (чутливість формули – 75%, специфічність – 79,6%). Визначені порогові значення отриманих факторів ризику: $\text{СРП} > 27,28 \text{ мг/л}$, $\text{НЛС} > 4,4$, $\text{ФВ} \leq 48\%$.
6. Доповнення стандартної терапії ТЕЛА ранолозином забезпечує статистично значуще зниження систолічного тиску в ЛА у пацієнтів, які отримували препарат, що може бути пов'язане з покращенням легеневого кровообігу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Обов'язковим етапом у веденні пацієнтів з гострою ТЕЛА є стратифікація ризику ранньої смерті за допомогою загальноприйнятих шкал, таких як PESI, sPESI та Hestia. Для підвищення точності прогнозування доцільно використовувати СРП та НЛС як додаткові прогностичні біомаркери. Підвищені рівні цих показників асоціюються з тяжчим перебігом захворювання. Встановлені критичні значення: для СРП >27,28 мг/л, для НЛС >4,4. Їх слід враховувати при прийнятті рішень щодо госпіталізації, а також про необхідність розміщення пацієнта у відділення інтенсивної терапії.
2. Для прогнозування вираженості ремоделювання серця після ТЕЛА слід оцінювати маркери запалення. Значення Іл-6 >14,54 пг/мл свідчить про високу ймовірність дилатації правого шлуночка в гострий період, тоді як СРП ≥26,9 мг/л та НЛС ≥3,45 асоціюються з ризиком несприятливого відновлення його функції через рік. Пацієнтів з такими показниками слід розглядати як групу підвищеного ризику розвитку дисфункції правого шлуночка, що обґрунтовує необхідність динамічного нагляду, персоналізованої терапії та тривалого диспансерного спостереження.
3. Доцільним є впровадження формули індивідуального ризику госпітальної летальності, що враховує рівні запальних біомаркерів: $Y = \exp(0,297 + 0,123 \times \text{НЛС} + 0,013 \times \text{СРП} - 0,07 \times \text{ФВЛШ}) / (1 + \exp(0,297 + 0,123 \times \text{НЛС} + 0,013 \times \text{СРП} - 0,07 \times \text{ФВЛШ}))$, де $Y > 0,1$ вказує на підвищений ризик смерті. Врахування результату даної формули знизить ймовірність недооцінки тяжкості стану пацієнта та сприятиме оптимальному вибору лікувальної тактики.
4. Додатково до основної антикоагулянтної терапії пацієнтів з гострою ТЕЛА, з метою покращення легеневого кровообігу, за рахунок більш швидкого зниження СТЛА, доцільно додавати ранолазин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Cuomo JR, Arora V, Wilkins T. Management of Acute Pulmonary Embolism With a Pulmonary Embolism Response Team. *J Am Board Fam Med*. 2021;34(2):402-408. doi:[10.3122/jabfm.2021.02.200308](https://doi.org/10.3122/jabfm.2021.02.200308).
2. Aghajani H, Hashemi S, Karimi A, Yadangi S, Jalali A, Jenab Y. Predictors and mortality of patients with delayed pulmonary embolism diagnosis: A cohort study. *Caspian J Intern Med*. 2022;13(4):757-764. doi:[10.22088/cjim.13.4.757](https://doi.org/10.22088/cjim.13.4.757).
3. Glazier CR, Jr FAB. Epidemiology, Etiology, and Pathophysiology of Pulmonary Embolism. *International Journal of Angiology*. 2024;33:76-81. doi:[10.1055/s-0044-1785487](https://doi.org/10.1055/s-0044-1785487).
4. Keller K, Hobohm L, Ebner M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J*. 2020;41(4):522-529. doi:[10.1093/eurheartj/ehz236](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz236).
5. Liu P, Ren Y. Prognostic value of SAPS II score for 28-day mortality in ICU patients with acute pulmonary embolism. *Int J Cardiol*. 2025;430:133201. doi:[10.1016/j.ijcard.2025.133201](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2025.133201) 1.
6. Duman D, Sonkaya E, Yıldırım E, et al. Association of Inflammatory Markers with Mortality in Patients Hospitalized with Non-massive Pulmonary Embolism. *Turk Thorac J*. 2021;22(1):24-30. doi:[10.5152/TurkThoracJ.2021.190076](https://doi.org/10.5152/TurkThoracJ.2021.190076) 1.
7. Calé R, Ascensão R, Bulhosa C, et al. In-hospital mortality of high-risk pulmonary embolism: a nationwide population-based cohort study in Portugal from 2010 to 2018. *Pulmonology*. 2025;31(1):2416830. doi:[10.1016/j.pulmoe.2023.11.002](https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2023.11.002) 1.
8. Gupta R, Ammari Z, Dasa O, et al. Long-term mortality after massive, submassive, and low-risk pulmonary embolism. *Vasc Med*. 2020;25(2):141-149. doi:[10.1177/1358863X19886374](https://doi.org/10.1177/1358863X19886374).
9. Calé R, Ascensão R, Bulhosa C, et al. In-hospital mortality of high-risk pulmonary embolism: a nationwide population-based cohort study in Portugal from 2010 to 2018. *Pulmonology*. 2025;31(1):2416830. doi:[10.1016/j.pulmoe.2023.11.002](https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2023.11.002).
10. Najarro M, Rodríguez C, Morillo R, et al. C-reactive Protein and Risk of Right Ventricular Dysfunction and Mortality in Patients With Acute Symptomatic

- Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol*. 2024;60(6):344-349. doi:[10.1016/j.arbres.2024.03.024](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2024.03.024).
11. Zhao S, Friedman O. Management of Right Ventricular Failure in Pulmonary Embolism. *Crit Care Clin*. 2020;36(3):505-515. doi:[10.1016/j.ccc.2020.02.006](https://doi.org/10.1016/j.ccc.2020.02.006).
 12. Bowers T, Goldstein JA. Hemodynamic compromise in pulmonary embolism: “A tale of two ventricles.” *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97(2):299-300. doi:[10.1002/ccd.29497](https://doi.org/10.1002/ccd.29497).
 13. Ajah ON. Pulmonary Embolism and Right Ventricular Dysfunction: Mechanism and Management. *Cureus*. 2024;16(9):e70561. doi:[10.7759/cureus.70561](https://doi.org/10.7759/cureus.70561) 1.
 14. Imiela AM, Mikołajczyk TP, Guzik TJ, Pruszczyk P. Acute Pulmonary Embolism and Immunity in Animal Models. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2024;72(1). doi:[10.2478/aite-2024-0003](https://doi.org/10.2478/aite-2024-0003).
 15. Long A, Liu X, Sun S, et al. A novel transgenic miniature pig model of human PSGL-1 reveals critical roles in thrombosis, inflammation, and immune perturbation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2025;1871(6):167917. doi:[10.1016/j.bbadis.2025.167917](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2025.167917).
 16. Imiela AM, Mikołajczyk TP, Pruszczyk P. Novel Insight into Inflammatory Pathways in Acute Pulmonary Embolism in Humans. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2024;72(1). doi:[10.2478/aite-2024-0021](https://doi.org/10.2478/aite-2024-0021).
 17. Lentz SR. Thrombosis in the setting of obesity or inflammatory bowel disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):180-187. doi:[10.1182/asheducation-2016.1.180](https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.180).
 18. Ding J, Yue X, Tian X, Liao Z, Meng R, Zou M. Association between inflammatory biomarkers and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2023;21(1):82. doi:[10.1186/s12959-023-00526-Y](https://doi.org/10.1186/s12959-023-00526-Y).
 19. Lv X, Gao X, Liu J, et al. Immune-mediated inflammatory diseases and risk of venous thromboembolism: A Mendelian randomization study. *Front Immunol*. 2022;13:1042751. doi:[10.3389/fimmu.2022.1042751](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1042751).

20. Jimenez D, Nieto R, Corres J, et al. Diclofenac for reversal of right ventricular dysfunction in acute normotensive pulmonary embolism: A pilot study. *Thromb Res.* 2018;162:1-6. doi:[10.1016/j.thromres.2017.12.002](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.12.002).
21. Iwadate K, Tanno K, Doi M, Takatori T, Ito Y. Two cases of right ventricular ischemic injury due to massive pulmonary embolism. *Forensic Sci Int.* 2001;116(2-3):189-195. doi:[10.1016/s0379-0738\(00\)00367-4](https://doi.org/10.1016/s0379-0738(00)00367-4).
22. Imiela AM, Mikołajczyk TP, Guzik TJ, Pruszczyk P. Acute Pulmonary Embolism and Immunity in Animal Models. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis.* 2024;72(1). doi:[10.2478/aite-2024-0003](https://doi.org/10.2478/aite-2024-0003).
23. Sydykov A, Mamazhakypov A, Petrovic A, et al. Inflammatory Mediators Drive Adverse Right Ventricular Remodeling and Dysfunction and Serve as Potential Biomarkers. *Front Physiol.* 2018;9:609. doi:[10.3389/fphys.2018.00609](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00609).
24. Ding J, Yue X, Tian X, Liao Z, Meng R, Zou M. Association between inflammatory biomarkers and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J.* 2023;21:82. doi:[10.1186/s12959-023-00526-y](https://doi.org/10.1186/s12959-023-00526-y).
25. Özdemir L, Özdemir B, Gegin S, Aksu EA, Pazarlı AC. Can Systemic Inflammatory Markers Be Used in Pulmonary Embolism Risk Assessment in Patients with Acute Pulmonary Thromboembolism? *J Inflamm Res.* 2025;18:5969-5977. doi:[10.2147/JIR.S514111](https://doi.org/10.2147/JIR.S514111).
26. Haba M Ștefan C, Manole OM, Buburuz AM, Tudorancea I, Costache-Enache II, Onofrei V. The Prognostic Value of Inflammatory Indices in Acute Pulmonary Embolism. *Diagnostics (Basel).* 2025;15(3):312. doi:[10.3390/diagnostics15030312](https://doi.org/10.3390/diagnostics15030312).
27. Babes EE, Radu AF, Babeș VV, et al. The Prognostic Role of Hematological Markers in Acute Pulmonary Embolism: Enhancing Risk Stratification. *Medicina (Kaunas).* 2025;61(6):1095. doi:[10.3390/medicina61061095](https://doi.org/10.3390/medicina61061095).
28. Musil D. [Acute infections, venous thrombosis, and recommended thromboprophylaxis]. *Vnitr Lek.* 2020;66(8):17-23.
29. Phan T, Brailovsky Y, Fareed J, Hoppensteadt D, Iqbal O, Darki A. Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios Predict All-Cause Mortality in Acute Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029619900549. doi:[10.1177/1076029619900549](https://doi.org/10.1177/1076029619900549).

30. Kline JA, Zeitouni R, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Comparison of 8 biomarkers for prediction of right ventricular hypokinesis 6 months after submassive pulmonary embolism. *Am Heart J*. 2008;156(2):308-314. doi:[10.1016/j.ahj.2008.03.026](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.03.026).
31. Branchford BR, Carpenter SL. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. *Front Pediatr*. 2018;6:142. doi:[10.3389/fped.2018.00142](https://doi.org/10.3389/fped.2018.00142).
32. Galeano-Valle F, Ordieres-Ortega L, Oblitas CM, Del-Toro-Cervera J, Alvarez-Sala-Walther L, Demelo-Rodríguez P. Inflammatory Biomarkers in the Short-Term Prognosis of Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2627. doi:[10.3390/ijms22052627](https://doi.org/10.3390/ijms22052627).
33. Kantarcioglu B, Darki A, Siddiqui F, et al. Predictive Role of Blood Cellular Indices and Their Relationship with Endogenous Glycosaminoglycans as Determinants of Inflammatory Biomarkers in Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296221104801. doi:[10.1177/10760296221104801](https://doi.org/10.1177/10760296221104801).
34. Omar HR, Mirsaeidi M, Rashad R, et al. Association of Serum Albumin and Severity of Pulmonary Embolism. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(1):26. doi:[10.3390/medicina56010026](https://doi.org/10.3390/medicina56010026).
35. Chijik A, Jerdev M, Dahoud WA, Sela Y, Blum A. RV size may predict death in unstable patients with PE. *Ir J Med Sci*. 2024;193(2):671-675. doi:[10.1007/s11845-023-03508-1](https://doi.org/10.1007/s11845-023-03508-1).
36. Lanspa MJ, Cirulis MM, Wiley BM, et al. Right Ventricular Dysfunction in Early Sepsis and Septic Shock. *CHEST*. 2021;159(3):1055-1063. doi:[10.1016/j.chest.2020.09.274](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.274).
37. Glazier CR, Jr FAB. Epidemiology, Etiology, and Pathophysiology of Pulmonary Embolism. *International Journal of Angiology*. 2024;33:76-81. doi:[10.1055/s-0044-1785487](https://doi.org/10.1055/s-0044-1785487).
38. Mahani S, DiCaro MV, Tak N, Hartnett S, Cyrus T, Tak T. Venous Thromboembolism: Current Insights and Future Directions. *Int J Angiol*. 2024;33(4):250-261. doi:[10.1055/s-0044-1787652](https://doi.org/10.1055/s-0044-1787652) 1.
39. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, et al. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3169. doi:[10.3390/ijms24043169](https://doi.org/10.3390/ijms24043169).

40. Barco S, Valerio L, Ageno W, et al. Age-sex specific pulmonary embolism-related mortality in the USA and Canada, 2000-18: an analysis of the WHO Mortality Database and of the CDC Multiple Cause of Death database. *Lancet Respir Med*. 2021;9(1):33-42. doi:[10.1016/S2213-2600\(20\)30417-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30417-3).
41. Shahidi P, Mentzel L, Blazek S, Sulimov D, Thiele H, Fengler K. From Pulmonary Embolism to Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Pathophysiological Approach. *RCM*. 2024;25(11):402. doi:[10.31083/j.rcm2511402](https://doi.org/10.31083/j.rcm2511402).
42. Zhang J, Zou H, Tang Y, et al. Impact of chest pain on mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Sci Rep*. 2024;14(1):30038. doi:[10.1038/s41598-024-81520-w](https://doi.org/10.1038/s41598-024-81520-w).
43. Freund Y, Cohen-Aubart F, Bloom B. Acute Pulmonary Embolism: A Review. *JAMA*. 2022;328(13):1336-1345. doi:[10.1001/jama.2022.16815](https://doi.org/10.1001/jama.2022.16815).
44. Kaptein FHJ, Kroft LJM, Hammerschlag G, et al. Pulmonary infarction in acute pulmonary embolism. *Thrombosis Research*. 2021;202:162-169. doi:[10.1016/j.thromres.2021.03.022](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.03.022).
45. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *The Lancet*. 2021;398(10294):64-77. doi:[10.1016/S0140-6736\(20\)32658-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32658-1).
46. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2017;117(1):57-65. doi:[10.1160/TH15-08-0686](https://doi.org/10.1160/TH15-08-0686).
47. Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000–15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(3):277-287. doi:[10.1016/S2213-2600\(19\)30354-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30354-6).
48. Nemtut DM, Ulmeanu R, Németh N, et al. Impact of Natriuretic Peptide on the Evolution of Patients With Pulmonary Embolism and Neoplasm. *Cureus*. 2024;16(11):e73853. doi:[10.7759/cureus.73853](https://doi.org/10.7759/cureus.73853).
49. 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*. 2020;41(4):543-603. doi:[10.1093/eurheartj/ehz405](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405).

50. Bikdeli B, Wang Y, Jimenez D, et al. Pulmonary Embolism Hospitalization, Readmission, and Mortality Rates in US Older Adults, 1999-2015. *JAMA*. 2019;322(6):574-576. doi:[10.1001/jama.2019.8594](https://doi.org/10.1001/jama.2019.8594).
51. Turetz M, Sideris AT, Friedman OA, Tripathi N, Horowitz JM. Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Semin Intervent Radiol*. 2018;35(2):92-98. doi:[10.1055/s-0038-1642036](https://doi.org/10.1055/s-0038-1642036).
52. Arbănași EM, Mureșan AV, Arbănași EM, et al. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio's Predictive Utility in Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review. *Journal of Cardiovascular Emergencies*. 2022;8(2):25-30. doi:[10.2478/jce-2022-0005](https://doi.org/10.2478/jce-2022-0005).
53. Tang S, Hu Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as predictors of mortality in acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Pak J Med Sci*. 2024;40(6):1274-1279. doi:[10.12669/pjms.40.6.8802](https://doi.org/10.12669/pjms.40.6.8802).
54. Baran C, Kayan A, Baran CS. Algorithm of High-Risk Massive Pulmonary Thromboembolism with Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Clin Med*. 2024;13(22):6822. doi:[10.3390/jcm13226822](https://doi.org/10.3390/jcm13226822).
55. Ajah ON. Pulmonary Embolism and Right Ventricular Dysfunction: Mechanism and Management. *Cureus*. 2024;16(9):e70561. doi:[10.7759/cureus.70561](https://doi.org/10.7759/cureus.70561).
56. Chopard R, Behr J, Vidoni C, Ecarot F, Meneveau N. An Update on the Management of Acute High-Risk Pulmonary Embolism. *J Clin Med*. 2022;11(16):4807. doi:[10.3390/jcm11164807](https://doi.org/10.3390/jcm11164807).
57. Triantafyllou GA, O'Corragain O, Rivera-Lebron B, Rali P. Risk Stratification in Acute Pulmonary Embolism: The Latest Algorithms. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;42:183-198. doi:[10.1055/s-0041-1722898](https://doi.org/10.1055/s-0041-1722898).
58. Wang D, Fan G, Zhang X, et al. Prevalence of long-term right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2023;62:102153. doi:[10.1016/j.eclinm.2023.102153](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102153) 1.
59. Klok FA, Ageno W, Ay C, et al. Optimal follow-up after acute pulmonary embolism: a position paper of the European Society of Cardiology Working

- Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, endorsed by the European Respiratory Society. *Eur Heart J*. 2022;43(3):183-189. doi:[10.1093/eurheartj/ehab816](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab816).
60. Houston BA, Brittain EL, Tedford RJ. Right Ventricular Failure. *N Engl J Med*. 2023;388(12):1111-1125. doi:[10.1056/NEJMra2207410](https://doi.org/10.1056/NEJMra2207410) 1.
 61. Chornenki NLJ, Poorzargar K, Shanjer M, et al. Detection of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism by computed tomography or echocardiography: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2021;19(10):2504-2513. doi:[10.1111/jth.15453](https://doi.org/10.1111/jth.15453).
 62. Lu MJ, Zhang JQ, Nie ZY, et al. Monocyte/macrophage-mediated venous thrombus resolution. *Front Immunol*. 2024;15:1429523. doi:[10.3389/fimmu.2024.1429523](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1429523).
 63. Венозний тромбоемболізм: сучасні підходи до діагностики тромбоемболії легеневої артерії. Accessed December 8, 2024. <https://health-ua.com/cardiology/tromboz/63695-venoznij-tromboembolizm-suchasn-pdhodi-dodagnostiki-tromboembol-legenevo-art1>.
 64. Liu L, Li Y, Liu N, et al. Establishment of machine learning-based tool for early detection of pulmonary embolism. *Comput Methods Programs Biomed*. 2024;244:107977. doi:[10.1016/j.cmpb.2023.107977](https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2023.107977).
 65. Vazquez-Garza E, Jerjes-Sanchez C, Navarrete A, Joya-Harrison J, Rodriguez D. Venous thromboembolism: thrombosis, inflammation, and immunothrombosis for clinicians. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;44(3):377-385. doi:[10.1007/s11239-017-1528-7](https://doi.org/10.1007/s11239-017-1528-7).
 66. Ding WY, Protty MB, Davies IG, Lip GYH. Relationship between lipoproteins, thrombosis, and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2022;118(3):716-731. doi:[10.1093/cvr/cvab017](https://doi.org/10.1093/cvr/cvab017).
 67. Najem MY, Couturaud F, Lemarié CA. Cytokine and chemokine regulation of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(5):1009-1019. doi:[10.1111/jth.14759](https://doi.org/10.1111/jth.14759).
 68. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense

- mechanisms. *Blood*. 2019;133(9):906-918. doi:[10.1182/blood-2018-11-882993](https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-882993).
69. Ding J, Yue X, Tian X, Liao Z, Meng R, Zou M. Association between inflammatory biomarkers and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2023;21(1):82. doi:[10.1186/s12959-023-00526-y](https://doi.org/10.1186/s12959-023-00526-y).
 70. Efros O, Beit Halevi T, Meisel E, et al. The Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients Hospitalized with Acute Pulmonary Embolism. *J Clin Med*. 2021;10(18):4058. doi:[10.3390/jcm10184058](https://doi.org/10.3390/jcm10184058).
 71. Li D, Yuan M, Yang H. Blood Cell Parameters Combined with Inflammatory Markers in the Early Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2022;68(5):177-185. doi:[10.14715/cmb/2022.68.5.24](https://doi.org/10.14715/cmb/2022.68.5.24).
 72. Okano M, Hara T, Nishimori M, et al. In Vivo Imaging of Venous Thrombus and Pulmonary Embolism Using Novel Murine Venous Thromboembolism Model. *JACC: Basic to Translational Science*. 2020;5(4):344-356. doi:[10.1016/j.jacbts.2020.01.010](https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.01.010).
 73. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(5):319-329. doi:[10.1038/s41577-021-00536-9](https://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9).
 74. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(1):34-45. doi:[10.1038/nri3345](https://doi.org/10.1038/nri3345).
 75. Colling ME, Tourdot BE, Kanthi Y. Inflammation, Infection and Venous Thromboembolism. *Circ Res*. 2021;128(12):2017-2036. doi:[10.1161/CIRCRESAHA.121.318225](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318225).
 76. Gauchel N, Krauel K, Hamad MA, Bode C, Duerschmied D. Thromboinflammation as a Driver of Venous Thromboembolism. *Hamostaseologie*. 2021;41(6):428-432. doi:[10.1055/a-1661-0257](https://doi.org/10.1055/a-1661-0257).
 77. Mandel J, Casari M, Stepanyan M, Martyanov A, Deppermann C. Beyond Hemostasis: Platelet Innate Immune Interactions and Thromboinflammation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3868. doi:[10.3390/ijms23073868](https://doi.org/10.3390/ijms23073868).
 78. Martinod K, Deppermann C. Immunothrombosis and thromboinflammation in host defense and disease. *Platelets*. 2021;32(3):314-324. doi:[10.1080/09537104.2020.1817360](https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1817360).

79. von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med*. 2012;209(4):819-835. doi:[10.1084/jem.20112322](https://doi.org/10.1084/jem.20112322).
80. Moon MJ, McFadyen JD, Peter K. Caught at the Scene of the Crime: Platelets and Neutrophils Are Conspirators in Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(1):63-66. doi:[10.1161/ATVBAHA.121.317187](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.317187).
81. Eagleton MJ, Henke PK, Luke CE, et al. Southern Association for Vascular Surgery William J. von Leibig Award. Inflammation and intimal hyperplasia associated with experimental pulmonary embolism. *J Vasc Surg*. 2002;36(3):581-588. doi:[10.1067/mva.2002.126556](https://doi.org/10.1067/mva.2002.126556).
82. Conti P, Pang X, Boucher W, et al. Monocyte chemotactic protein-1 is a proinflammatory chemokine in rat skin injection sites and chemoattracts basophilic granular cells. *Int Immunol*. 1997;9(10):1563-1570. doi:[10.1093/intimm/9.10.1563](https://doi.org/10.1093/intimm/9.10.1563).
83. Zagorski J, Debelak J, Gellar M, Watts JA, Kline JA. Chemokines accumulate in the lungs of rats with severe pulmonary embolism induced by polystyrene microspheres. *J Immunol*. 2003;171(10):5529-5536. doi:[10.4049/jimmunol.171.10.5529](https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.10.5529).
84. Watts JA, Zagorski J, Gellar MA, Stevinson BG, Kline JA. Cardiac inflammation contributes to right ventricular dysfunction following experimental pulmonary embolism in rats. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;41(2):296-307. doi:[10.1016/j.yjmcc.2006.05.011](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2006.05.011).
85. Zagorski J, Gellar MA, Obraztsova M, Kline JA, Watts JA. Inhibition of CINC-1 decreases right ventricular damage caused by experimental pulmonary embolism in rats. *J Immunol*. 2007;179(11):7820-7826. doi:[10.4049/jimmunol.179.11.7820](https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.11.7820).
86. Zagorski J, Kline JA. Differential effect of mild and severe pulmonary embolism on the rat lung transcriptome. *Respir Res*. 2016;17(1):86. doi:[10.1186/s12931-016-0405-9](https://doi.org/10.1186/s12931-016-0405-9).
87. Mikolajczyk TP, Szczepaniak P, Vidler F, Maffia P, Graham GJ, Guzik TJ. Role of inflammatory chemokines in hypertension. *Pharmacol Ther*. 2021;223:107799. doi:[10.1016/j.pharmthera.2020.107799](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107799).

88. Sreejit G, Johnson J, Jaggars RM, et al. Neutrophils in cardiovascular disease: warmongers, peacemakers, or both? *Cardiovasc Res*. 2022;118(12):2596-2609. doi:[10.1093/cvr/cvab302](https://doi.org/10.1093/cvr/cvab302).
89. Anghel L, Sascău R, Radu R, Stătescu C. From Classical Laboratory Parameters to Novel Biomarkers for the Diagnosis of Venous Thrombosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(6):1920. doi:[10.3390/ijms21061920](https://doi.org/10.3390/ijms21061920).
90. Mahemuti A, Abudurehman K, Aihemaiti X, et al. Association of interleukin-6 and C-reactive protein genetic polymorphisms levels with venous thromboembolism. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(22):3997-4002.
91. Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost*. 2005;94(2):362-365. doi:[10.1160/TH05-04-0266](https://doi.org/10.1160/TH05-04-0266) 1.
92. Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Cushman M. C-reactive protein and venous thromboembolism. A prospective investigation in the ARIC cohort. *Thromb Haemost*. 2009;102(4):615-619. doi:[10.1160/TH09-04-0274](https://doi.org/10.1160/TH09-04-0274).
93. Dix C, Zeller J, Stevens H, et al. C-reactive protein, immunothrombosis and venous thromboembolism. *Front Immunol*. 2022;13:1002652. doi:[10.3389/fimmu.2022.1002652](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1002652).
94. Arbănași EM, Mureșan AV, Arbănași EM, et al. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio's Predictive Utility in Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review. *Journal of Cardiovascular Emergencies*. 2022;8(2):25-30. doi:[10.2478/jce-2022-0005](https://doi.org/10.2478/jce-2022-0005).
95. Mouliou DS. C-Reactive Protein: Pathophysiology, Diagnosis, False Test Results and a Novel Diagnostic Algorithm for Clinicians. *Diseases*. 2023;11(4):132. doi:[10.3390/diseases11040132](https://doi.org/10.3390/diseases11040132).
96. Gewurz H, Mold C, Siegel J, Fiedel B. C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med*. 1982;27:345-372 1.
97. Ali S, Zehra A, Khalid MU, Hassan M, Shah SIA. Role of C-reactive protein in disease progression, diagnosis and management. *Discoveries (Craiova)*. 11(4):e179. doi:[10.15190/d.2023.18](https://doi.org/10.15190/d.2023.18).
98. McFadyen JD, Zeller J, Potempa LA, Pietersz GA, Eisenhardt SU, Peter K. C-Reactive Protein and Its Structural Isoforms: An Evolutionary Conserved

- Marker and Central Player in Inflammatory Diseases and Beyond. *Subcell Biochem.* 2020;94:499-520. doi:[10.1007/978-3-030-41769-7_20](https://doi.org/10.1007/978-3-030-41769-7_20).
99. Zhou HH, Tang YL, Xu TH, Cheng B. C-reactive protein: structure, function, regulation, and role in clinical diseases. *Front Immunol.* 2024;15:1425168. doi:[10.3389/fimmu.2024.1425168](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1425168).
 100. VanDevanter DR, Heltshe SL, Skalland M, et al. C-reactive protein (CRP) as a biomarker of pulmonary exacerbation presentation and treatment response. *J Cyst Fibros.* 2022;21(4):588-593. doi:10.1016/j.jcf.2021.12.003.
 101. Ji SR, Zhang SH, Chang Y, et al. C-Reactive Protein: The Most Familiar Stranger. *J Immunol.* 2023;210(6):699-707. doi:10.4049/jimmunol.2200831.
 102. Plebani M. Why C-reactive protein is one of the most requested tests in clinical laboratories? *Clin Chem Lab Med.* 2023;61(9):1540-1545. doi:[10.1515/cclm-2023-0086](https://doi.org/10.1515/cclm-2023-0086).
 103. Gaboriaud C, Juanhuix J, Gruez A, et al. The crystal structure of the globular head of complement protein C1q provides a basis for its versatile recognition properties. *J Biol Chem.* 2003;278(47):46974-46982. doi:[10.1074/jbc.M307764200](https://doi.org/10.1074/jbc.M307764200).
 104. Wang G, Wu BF, Zhao WJ, Hu WP, Wang JY, Gao HZ. C-reactive protein is a predictor for lower-extremity deep venous thrombosis in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Eur J Med Res.* 2024;29(1):311. doi:[10.1186/s40001-024-01842-3](https://doi.org/10.1186/s40001-024-01842-3).
 105. Nordenholz KE, Mitchell AM, Kline JA. Direct Comparison of the Diagnostic Accuracy of Fifty Protein Biological Markers of Pulmonary Embolism for Use in the Emergency Department. *Academic Emergency Medicine.* 2008;15(9):795-799. doi:[10.1111/j.1553-2712.2008.00203.x](https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2008.00203.x).
 106. Mitchell AM, Nordenholz KE, Kline JA. Tandem Measurement of D-dimer and Myeloperoxidase or C-reactive Protein to Effectively Screen for Pulmonary Embolism in the Emergency Department. *Academic Emergency Medicine.* 2008;15(9):800-805. doi:[10.1111/j.1553-2712.2008.00204.x](https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2008.00204.x).
 107. Kline JA, Zeitouni R, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Comparison of 8 biomarkers for prediction of right ventricular hypokinesis 6 months after submassive pulmonary embolism. *Am Heart J.* 2008;156(2):308-314. doi:[10.1016/j.ahj.2008.03.026](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.03.026).

108. Hogg K, Hinchliffe E, Haslam S, Sethi B, Carrier M, Lecky F. Predicting short term mortality after investigation for venous thromboembolism. *Thrombosis Research*. 2013;131(4):e141-e146. doi:[10.1016/j.thromres.2013.01.030](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.01.030).
109. Demelo-Rodríguez P, Galeano-Valle F, Marcelo-Ayala A, et al. C-reactive protein level predicts 30-day mortality and bleeding in patients with venous thromboembolism: A prospective single-center study. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(2):51-56. doi:[10.1016/j.medcli.2019.09.024](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.09.024).
110. Gok M, Kurtul A. A novel marker for predicting severity of acute pulmonary embolism: systemic immune-inflammation index. *Scand Cardiovasc J*. 2021;55(2):91-96. doi:[10.1080/14017431.2020.1846774](https://doi.org/10.1080/14017431.2020.1846774).
111. Omar HR, Mirsaeidi M, Rashad R, et al. Association of Serum Albumin and Severity of Pulmonary Embolism. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(1):26. doi:[10.3390/medicina56010026](https://doi.org/10.3390/medicina56010026).
112. Abul Y, Karakurt S, Ozben B, Toprak A, Celikel T. C-Reactive Protein in Acute Pulmonary Embolism. *Journal of Investigative Medicine*. 2011;59(1):8-14. doi:[10.2310/JIM.0b013e31820017f2](https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e31820017f2).
113. Karadeniz G, Çil E. What are the mortality markers in elderly patients with acute pulmonary embolism? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(1):159-165. doi:[10.26355/eurev_202301_30867](https://doi.org/10.26355/eurev_202301_30867).
114. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):a016295. doi:[10.1101/cshperspect.a016295](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295).
115. Li A, Mo X, Lu Y, et al. Digital SERS immunoassay of Interleukin-6 based on Au@Ag-Au nanotags. *Biosens Bioelectron*. 2025;270:116973. doi:[10.1016/j.bios.2024.116973](https://doi.org/10.1016/j.bios.2024.116973).
116. Rose-John S. The Biology of Interleukin-6: A Major Target in Anti-Inflammatory Therapies. In: *Reference Module in Life Sciences*. Elsevier; 2024. doi:[10.1016/B978-0-128-24465-4.00103-4](https://doi.org/10.1016/B978-0-128-24465-4.00103-4).
117. Tanaka T, Kishimoto T. The biology and medical implications of interleukin-6. *Cancer Immunol Res*. 2014;2(4):288-294. doi:[10.1158/2326-6066.CIR-14-0022](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0022).

118. Ding J, Su S, You T, et al. Serum interleukin-6 level is correlated with the disease activity of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:e1801. doi:[10.6061/clinics/2020/e1801](https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1801).
119. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity*. 2019;50(4):1007-1023. doi:[10.1016/j.immuni.2019.03.026](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.026).
120. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) Immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(8):a028456. doi:[10.1101/cshperspect.a028456](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028456).
121. Tanaka T, Narazaki M, Masuda K, Kishimoto T. Regulation of IL-6 in Immunity and Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2016;941:79-88. doi:[10.1007/978-94-024-0921-5_4](https://doi.org/10.1007/978-94-024-0921-5_4).
122. Steppich, Hassenpflug, Braun, et al. Circulating tissue factor and microparticles are not increased in patients with deep vein thrombosis. *Vasa*. 2011;40(2):117-122. doi:[10.1024/0301-1526/a000081](https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000081).
123. Vormittag R, Hsieh K, Kaider A, et al. Interleukin-6 and interleukin-6 promoter polymorphism (−174) G>C in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;95:802-806. doi:[10.1160/TH05-12-0816](https://doi.org/10.1160/TH05-12-0816).
124. Elmoamly S, Mattar M, Yacoub MF, Afif A. Can Biomarkers of Coagulation, Platelet Activation, and Inflammation Predict Venous Thromboembolism in Patients with Haematological Malignancies? *Acta Haematologica*. 2019;141(4):245-253. doi:[10.1159/000496914](https://doi.org/10.1159/000496914).
125. Reitsma PH, Rosendaal FR. Activation of innate immunity in patients with venous thrombosis: the Leiden Thrombophilia Study. *J Thromb Haemost*. 2004;2(4):619-622. doi:[10.1111/j.1538-7836.2004.00689.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.00689.x).
126. Marchena Yglesias PJ, Nieto Rodríguez JA, Serrano Martínez S, et al. [Acute-phase reactants and markers of inflammation in venous thromboembolic disease: correlation with clinical and evolution parameters]. *An Med Interna*. 2006;23(3):105-110. doi:[10.4321/s0212-71992006000300002](https://doi.org/10.4321/s0212-71992006000300002).
127. Teodoru M, Negrea MO, Cozgarea A, Cozma D, Boicean A. Enhancing Pulmonary Embolism Mortality Risk Stratification Using Machine Learning:

- The Role of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio. *J Clin Med*. 2024;13(5):1191. doi:[10.3390/jcm13051191](https://doi.org/10.3390/jcm13051191).
128. Song M, Graubard BI, Rabkin CS, Engels EA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep*. 2021;11:464. doi:[10.1038/s41598-020-79431-7](https://doi.org/10.1038/s41598-020-79431-7).
 129. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3636. doi:[10.3390/ijms23073636](https://doi.org/10.3390/ijms23073636).
 130. Kayrak M, Erdoğan Hİ, Solak Y, et al. Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients with Acute Pulmonary Embolism: A Restrospective Study. *Heart, Lung and Circulation*. 2014;23(1):56-62. doi:[10.1016/j.hlc.2013.06.004](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2013.06.004).
 131. Kim S, Eliot M, Koestler DC, Wu WC, Kelsey KT. Association of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio With Mortality and Cardiovascular Disease in the Jackson Heart Study and Modification by the Duffy Antigen Variant. *JAMA Cardiol*. 2018;3(6):455-462. doi:[10.1001/jamacardio.2018.1042](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.1042).
 132. Farah R, Nseir W, Kagansky D, Khamisy-Farah R. The role of neutrophil-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in detecting patients with acute venous thromboembolism. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(1):e23010. doi:[10.1002/jcla.23010](https://doi.org/10.1002/jcla.23010).
 133. Xue J, Ma D, Jiang J, Liu Y. Diagnostic and Prognostic Value of Immune/Inflammation Biomarkers for Venous Thromboembolism: Is It Reliable for Clinical Practice? *J Inflamm Res*. 2021;14:5059-5077. doi:[10.2147/JIR.S327014](https://doi.org/10.2147/JIR.S327014).
 134. Köse N, Yıldırım T, Akın F, Yıldırım SE, Altun İ. Prognostic role of NLR, PLR, and LMR in patients with pulmonary embolism. *Bosn J Basic Med Sci*. 2020;20(2):248-253. doi:[10.17305/bjbms.2019.4445](https://doi.org/10.17305/bjbms.2019.4445).
 135. Kantarcioglu B, Darki A, Siddiqui F, et al. Predictive Role of Blood Cellular Indices and Their Relationship with Endogenous Glycosaminoglycans as Determinants of Inflammatory Biomarkers in Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296221104801. doi:[10.1177/10760296221104801](https://doi.org/10.1177/10760296221104801).

136. Elshahaat HA, Zayed NE, Ateya MAM, Safwat M, El Hawary AT, Abozaid MN. Role of serum biomarkers in predicting management strategies for acute pulmonary embolism. *Heliyon*. 2023;9(11):e21068. doi:[10.1016/j.heliyon.2023.e21068](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21068).
137. Telo S, Kuluöztürk M, Deveci F, Kirkil G. The relationship between platelet-to-lymphocyte ratio and pulmonary embolism severity in acute pulmonary embolism. *Int Angiol*. 2019;38(1):4-9. doi:[10.23736/S0392-9590.18.04028-2](https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.04028-2).
138. Ates H, Ates I, Kundi H, Yilmaz FM. Diagnostic validity of hematologic parameters in evaluation of massive pulmonary embolism. *J Clin Lab Anal*. 2017;31(5):e22072. doi:[10.1002/jcla.22072](https://doi.org/10.1002/jcla.22072).
139. Kasapoğlu US, Olgun Yıldızeli Ş, Arıkan H, et al. Comparison of neutrophil to lymphocyte ratio with other prognostic markers affecting 30 day mortality in acute pulmonary embolism. *Tuberk Toraks*. 2019;67(3):179-189. doi:[10.5578/tt.68519](https://doi.org/10.5578/tt.68519).
140. Bi W, Liang S, He Z, et al. The Prognostic Value of the Serum Levels of Brain Natriuretic Peptide, Troponin I, and D-Dimer, in Addition to the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, for the Disease Evaluation of Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Int J Gen Med*. 2021;14:303-308. doi:[10.2147/IJGM.S288975](https://doi.org/10.2147/IJGM.S288975).
141. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Ming L. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Int Angiol*. 2018;37(1):4-11. doi:[10.23736/S0392-9590.17.03848-2](https://doi.org/10.23736/S0392-9590.17.03848-2).
142. Duman D, Sonkaya E, Yıldırım E, et al. Association of Inflammatory Markers with Mortality in Patients Hospitalized with Non-massive Pulmonary Embolism. *Turk Thorac J*. 2021;22(1):24-30. doi:[10.5152/TurkThoracJ.2021.190076](https://doi.org/10.5152/TurkThoracJ.2021.190076).
143. Bahloul M, Dlela M, Bouchaala K, et al. Post-traumatic pulmonary embolism: incidence, physiopathology, risk factors of early occurrence, and impact outcome. A narrative review. *Am J Cardiovasc Dis*. 2020;10(4):432-443.
144. Siddiqui F, Tafur A, Hussain M, et al. The prognostic value of blood cellular indices in pulmonary embolism. *Am J Hematol*. 2024;99(9):1704-1711. doi:[10.1002/ajh.27379](https://doi.org/10.1002/ajh.27379) 1.

145. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Ming L. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Int Angiol.* 2018;37(1):4-11. doi:[10.23736/S0392-9590.17.03848-2](https://doi.org/10.23736/S0392-9590.17.03848-2).
146. Liu C, Zhan HL, Huang ZH, et al. Prognostic role of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and albumin for 30-day mortality in patients with postoperative acute pulmonary embolism. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):180. doi:[10.1186/s12890-020-01216-5](https://doi.org/10.1186/s12890-020-01216-5).
147. Montagnana M, Favaloro EJ, Franchini M, Guidi GC, Lippi G. The role of ethnicity, age and gender in venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2010;29(4):489-496. doi:[10.1007/s11239-009-0365-8](https://doi.org/10.1007/s11239-009-0365-8).
148. Zhao Y, Cheng Y, Yao Q, et al. Optimal initial duration of low molecular weight heparin lead-in before direct oral anticoagulants for short-term outcomes of hospitalized patients with non-high-risk acute pulmonary embolism. *QJM: An International Journal of Medicine.* 2024;117(11):781-788. doi:[10.1093/qjmed/hcae123](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcae123).
149. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021;160(6):e545-e608. doi:[10.1016/j.chest.2021.07.055](https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.055).
150. Chen AC, Rao AS, Oropallo A, et al. Comparing U.S. and Canadian treatment patterns on venous thromboembolism outcomes in the GARFIELD-VTE registry. *Thrombosis Research.* 2023;232:123-132. doi:[10.1016/j.thromres.2023.11.008](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2023.11.008).
151. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Blood Advances.* 2020;4(19):4693-4738. doi:[10.1182/bloodadvances.2020001830](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001830).
152. Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv.* 2021;5(4):927-974. doi:[10.1182/bloodadvances.2020003442](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003442).
153. Freund Y, Cohen-Aubart F, Bloom B. Acute Pulmonary Embolism: A Review. *JAMA.* 2022;328(13):1336-1345. doi:[10.1001/jama.2022.16815](https://doi.org/10.1001/jama.2022.16815).

154. Han QJ, Forfia P, Vaidya A, et al. Effects of ranolazine on right ventricular function, fluid dynamics, and metabolism in patients with precapillary pulmonary hypertension: insights from a longitudinal, randomized, double-blinded, placebo controlled, multicenter study. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1118796. doi:[10.3389/fcvm.2023.1118796](https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1118796).
155. Ghosh GC, Ghosh RK, Bandyopadhyay D, Chatterjee K, Aneja A. Ranolazine: Multifaceted Role beyond Coronary Artery Disease, a Recent Perspective. *Heart Views*. 2018;19(3):88-98. doi:[10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_18_18](https://doi.org/10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_18_18).
156. Banerjee K, Ghosh RK, Kamatam S, Banerjee A, Gupta A. Role of Ranolazine in cardiovascular disease and diabetes: Exploring beyond angina. *International Journal of Cardiology*. 2017;227:556-564. doi:[10.1016/j.ijcard.2016.10.102](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.102).
157. Lee JC, Kim KC, Choe SY, Hong YM. Reduced immunoreactivities of B-type natriuretic peptide in pulmonary arterial hypertension rats after ranolazine treatment. *Anat Cell Biol*. 2016;49(1):7-14. doi:[10.5115/acb.2016.49.1.7](https://doi.org/10.5115/acb.2016.49.1.7).
158. Virsolvy A, Farah C, Pertuit N, et al. Antagonism of Nav channels and $\alpha 1$ -adrenergic receptors contributes to vascular smooth muscle effects of ranolazine. *Sci Rep*. 2015;5:17969. doi:[10.1038/srep17969](https://doi.org/10.1038/srep17969).
159. Manolis A, Kallistratos M, Poulimenos L, Thomopoulos C. Anti-ischemic and pleiotropic effects of ranolazine in chronic coronary syndromes. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2024;367(3):155-159. doi:[10.1016/j.amjms.2023.12.001](https://doi.org/10.1016/j.amjms.2023.12.001).
160. Nieminen T, Tavares CAM, Pegler JRM, Belardinelli L, Verrier RL. Ranolazine injection into coronary or femoral arteries exerts marked, transient regional vasodilation without systemic hypotension in an intact porcine model. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(5):481-487. doi:[10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962852](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962852).
161. Deshmukh SH, Patel SR, Pinassi E, et al. Ranolazine improves endothelial function in patients with stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2009;20(5):343-347. doi:[10.1097/MCA.0b013e32832a198b](https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e32832a198b).
162. Virsolvy A, Farah C, Pertuit N, et al. Antagonism of Nav channels and $\alpha 1$ -adrenergic receptors contributes to vascular smooth muscle effects of ranolazine. *Sci Rep*. 2015;5:17969. doi:[10.1038/srep17969](https://doi.org/10.1038/srep17969).

163. De Santis GA, De Ferrari T, Parisi F, et al. Ranolazine Unveiled: Rediscovering an Old Solution in a New Light. *J Clin Med*. 2024;13(17):4985. doi:[10.3390/jcm13174985](https://doi.org/10.3390/jcm13174985).
164. Ratte A, Wiedmann F, Kraft M, Katus HA, Schmidt C. Antiarrhythmic Properties of Ranolazine: Inhibition of Atrial Fibrillation Associated TASK-1 Potassium Channels. *Front Pharmacol*. 2019;10. doi:[10.3389/fphar.2019.01367](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01367).
165. Murai K, Vasigh A, Alexy T, Tóth K, Czopf L. The Role of Ranolazine in the Treatment of Ventricular Tachycardia and Atrial Fibrillation: A Narrative Review of the Clinical Evidence. *Biomedicines*. 2024;12(8):1669. doi:[10.3390/biomedicines12081669](https://doi.org/10.3390/biomedicines12081669).
166. Coleman JA, Doste R, Beltrami M, et al. Effects of ranolazine on the arrhythmic substrate in hypertrophic cardiomyopathy. *Front Pharmacol*. 2024;15:1379236. doi:[10.3389/fphar.2024.1379236](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1379236).
167. Dhalla AK, Yang M, Ning Y, et al. Blockade of Na⁺ channels in pancreatic α -cells has antidiabetic effects. *Diabetes*. 2014;63(10):3545-3556. doi:[10.2337/db13-1562](https://doi.org/10.2337/db13-1562).
168. Ning Y, Zhen W, Fu Z, et al. Ranolazine increases β -cell survival and improves glucose homeostasis in low-dose streptozotocin-induced diabetes in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;337(1):50-58. doi:[10.1124/jpet.110.176396](https://doi.org/10.1124/jpet.110.176396).
169. Djamgoz MBA. Ranolazine: a potential anti-metastatic drug targeting voltage-gated sodium channels. *Br J Cancer*. 2024;130(9):1415-1419. doi:[10.1038/s41416-024-02622-w](https://doi.org/10.1038/s41416-024-02622-w).
170. Kourampi I, Katsioupa M, Oikonomou E, et al. The Role of Ranolazine in Heart Failure-Current Concepts. *Am J Cardiol*. 2023;209:92-103. doi:[10.1016/j.amjcard.2023.09.066](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.09.066).
171. Piano I, Votta A, Colucci P, et al. Anti-inflammatory reprogramming of microglia cells by metabolic modulators to counteract neurodegeneration; a new role for Ranolazine. *Sci Rep*. 2023;13(1):20138. doi:[10.1038/s41598-023-47540-8](https://doi.org/10.1038/s41598-023-47540-8).
172. Yusuf J, Prakash G, Safal S, Mehta V, Mukhopadhyay S. Efficacy of nicorandil and ranolazine in prevention of contrast-induced nephropathy in patients with

- mild-to-moderate renal dysfunction: a randomized controlled trial. *Coron Artery Dis.* 2024;35(3):186-192. doi:[10.1097/MCA.0000000000001347](https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000001347).
173. Han QJ, Forfia P, Vaidya A, et al. Effects of ranolazine on right ventricular function, fluid dynamics, and metabolism in patients with precapillary pulmonary hypertension: insights from a longitudinal, randomized, double-blinded, placebo controlled, multicenter study. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1118796. doi:[10.3389/fcvm.2023.1118796](https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1118796).
 174. Fang YH, Piao L, Hong Z, et al. Therapeutic inhibition of fatty acid oxidation in right ventricular hypertrophy: exploiting Randle's cycle. *J Mol Med (Berl).* 2012;90(1):31-43. doi:[10.1007/s00109-011-0804-9](https://doi.org/10.1007/s00109-011-0804-9).
 175. Gomberg-Maitland M, Schilz R, Mediratta A, et al. Phase I safety study of ranolazine in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2015;5(4):691-700. doi:[10.1086/683813](https://doi.org/10.1086/683813).
 176. Khan SS, Cuttica MJ, Beussink-Nelson L, et al. Effects of ranolazine on exercise capacity, right ventricular indices, and hemodynamic characteristics in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Pulm Circ.* 2015;5(3):547-556. doi:[10.1086/682427](https://doi.org/10.1086/682427).
 177. Klok FA, Huisman MV. How I assess and manage the risk of bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Blood.* 2020;135(10):724-734. doi:[10.1182/blood.2019001605](https://doi.org/10.1182/blood.2019001605).
 178. Klok FA, Ageno W, Ay C, et al. Optimal follow-up after acute pulmonary embolism: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, endorsed by the European Respiratory Society. *Eur Heart J.* 2022;43(3):183-189. doi:[10.1093/eurheartj/ehab816](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab816).
 179. Zhao Y, Cheng Y, Yao Q, et al. Optimal initial duration of low molecular weight heparin lead-in before direct oral anticoagulants for short-term outcomes of hospitalized patients with non-high-risk acute pulmonary embolism. *QJM: An International Journal of Medicine.* 2024;117(11):781-788. doi:[10.1093/qjmed/hcae123](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcae123).
 180. Курінна МВ, Целуйко ВЙ, Радченко ОВ. Клінічне і прогностичне значення рівня нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення у хворих

- на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2024;31(3):36-49. doi:[10.31928/2664-4479-2024.3.3649](https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.3.3649).
181. Курінна МВ, Целуйко ВЙ. Зв'язок рівня інтерлейкіну-6 з клінічним перебігом гострої тромбоемболії легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2024;31(1):46-58. doi:[10.31928/2664-4479-2024.1.4658](https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.4658).
 182. Курінна МВ, Целуйко ВЙ. Роль запальних біомаркерів в перебігу тромбоемболії легеневої артерії. Матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України. *Український кардіологічний журнал*. 2025;32(додаток1):44-45. https://cardiohub.org.ua/wp-content/uploads/2025/10/Tezy_2025-Konhres.pdf
 183. Курінна МВ, Целуйко ВЙ, Кіношенко ЄІ. Вплив ранолазину на ремоделювання серця та тиск в легеневій артерії у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ*. 2024;20(8):735-743. doi:[10.22141/2224-0586.20.8.2024.1810](https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.8.2024.1810).
 184. Курінна МВ, Целуйко ВЙ. Маркери запалення та ремоделювання серця в гострому та віддаленому періоді після ТЕЛА. Доповідь на XXV конгресі кардіологів 24-27 вересня 2024, м. Київ.
 185. Курінна М.В., Целуйко В.Й., Кіношенко Є.І. Протекторна дія ранолазину у хворих на ТЕЛА. Матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України. *Український кардіологічний журнал*. 2025;32(додаток 1):45. https://cardiohub.org.ua/wp-content/uploads/2025/10/Tezy_2025-Konhres.pdf
 186. Chornenki NLJ, Poorzargar K, Shanjer M, et al. Detection of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism by computed tomography or echocardiography: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2021;19(10):2504-2513. doi:[10.1111/jth.15453](https://doi.org/10.1111/jth.15453).
 187. Nonaka H, Rätsep I, Obonyo NG, Suen JY, Fraser JF, Chan J. Current trends and latest developments in echocardiographic assessment of right ventricular function: load dependency perspective. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1365798. doi:[10.3389/fcvm.2024.1365798](https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1365798).
 188. Gerhardy B, Sivapathan S, Bowcock E, Orde S, Morgan L. Right Ventricular Dysfunction on Transthoracic Echocardiography and Long-Term Mortality in

- the Critically Unwell: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med.* 2024;39(3):203-216. doi:[10.1177/08850666231218713](https://doi.org/10.1177/08850666231218713).
189. Needleman L, Feld R. Peripheral Venous Ultrasound. *Radiologic Clinics of North America.* 2025;63(1):165-178. doi:[10.1016/j.rcl.2024.08.001](https://doi.org/10.1016/j.rcl.2024.08.001).
 190. Chrusch MJ, Phan P, Fischer EA. Vascular Point-of-Care Ultrasound. *Medical Clinics of North America.* 2025;109(1):105-120. doi:[10.1016/j.mcna.2024.08.007](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2024.08.007).
 191. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, et al. Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Multidisciplinary Recommendations From the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Circulation.* 2018;137(14):1505-1515. doi:[10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030687](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030687).
 192. Baker M, Anjum F, dela Cruz J. Deep Venous Thrombosis Ultrasound Evaluation. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2025. Accessed February 6, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470453/>.
 193. AIUM Practice Parameter for the Performance of a Peripheral Venous Ultrasound Examination. *J Ultrasound Med.* 2020;39(5):E49-E56. doi:[10.1002/jum.15263](https://doi.org/10.1002/jum.15263).
 194. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2021;61(1):9-82. doi:[10.1016/j.ejvs.2020.09.023](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.023).
 195. Kim TS, M.D, Ph.D. Guidelines for Ultrasound Examination in Varicose Vein Diagnosis and Treatment Planning. *Annals of Phlebology.* 2024;22(2):61-65. doi:[10.37923/phle.2024.22.2.61](https://doi.org/10.37923/phle.2024.22.2.61).
 196. Цехмістер Я. *Посібник з Біостатистики Аналіз Результатів Медичних Досліджень у Пакеті EZR (R-STATISTICS).*; 2018.
 197. Бабаджан ВД, Бакуменко НС, Кадикова ОІ, et al. Методологія наукових досліджень в медицині: навчальний посібник. Published online 2020. Accessed February 9, 2025. <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/26906>.
 198. Liu X, Wang C, Bai Y, et al. Development of a double antibody sandwich ELISA method for the quantitative detection of serum C-reactive protein based

- on nanobody. *Microb Pathog.* 2024;190:106615. doi:[10.1016/j.micpath.2024.106615](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.106615).
199. Zhao X, Liu TG, Chen H, et al. From bioinformatics to clinical application: A new strategy in CRP detection with peptide aptamer. *J Pharm Biomed Anal.* 2025;261:116820. doi:[10.1016/j.jpba.2025.116820](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2025.116820).
 200. Курінна МВ, Целуйко ВЙ, Яковлева ЛМ. Рівень С-реактивного протеїну у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ.* 2023;19(5):322-331. doi:[10.22141/2224-0586.19.5.2023.1607](https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1607).
 201. Wei H, An J, Yin H, et al. Efficacy and influencing factors of thrombolytic therapy in patients with pulmonary embolism complicated by pulmonary arterial hypertension. *Am J Transl Res.* 2025;17(4):2654-2664. doi:[10.62347/RJDR4749](https://doi.org/10.62347/RJDR4749).
 202. Håkansson L, Dunér P, Broströmer E, et al. A New IL-6-Inducing Mechanism in Cancer with New Therapeutic Possibilities. *Cancers (Basel).* 2024;16(21):3588. doi:[10.3390/cancers16213588](https://doi.org/10.3390/cancers16213588).
 203. Yu R, Miao M, Li S, Li X, Yao H, Jia Y. The clinical characteristics and significance of novel inflammatory biomarkers in patients with polymyalgia rheumatica: A single-center study from China. *Cytokine.* 2025;192:156953. doi:[10.1016/j.cyto.2025.156953](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2025.156953).
 204. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol.* 2021;33(3):127-148. doi:[10.1093/intimm/dxaa078](https://doi.org/10.1093/intimm/dxaa078).
 205. Arneth B. Molecular Mechanisms of Immune Regulation: A Review. *Cells.* 2025;14(4):283. doi:[10.3390/cells14040283](https://doi.org/10.3390/cells14040283).
 206. Aliyu M, Zohora FT, Anka AU, et al. Interleukin-6 cytokine: An overview of the immune regulation, immune dysregulation, and therapeutic approach. *Int Immunopharmacol.* 2022;111:109130. doi:[10.1016/j.intimp.2022.109130](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109130).
 207. Villar-Fincheira P, Sanhueza-Olivares F, Norambuena-Soto I, et al. Role of Interleukin-6 in Vascular Health and Disease. *Front Mol Biosci.* 2021;8:641734. doi:[10.3389/fmolb.2021.641734](https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.641734).
 208. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy.* 2021;122(7):474-488. doi:[10.4149/BLL_2021_078](https://doi.org/10.4149/BLL_2021_078).

209. Firment J, Hulin I. Zahorec index or Neutrophil-to-lymphocyte ratio, valid biomarker of inflammation and immune response to infection, cancer and surgery. *Bratisl Lek Listy*. 2024;125(2):75-83. doi:[10.4149/BLL_2024_012](https://doi.org/10.4149/BLL_2024_012).
210. Bhadade R, Naik I, Harde M, de Souza R. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio as a Marker for Diagnosis and Prognostication of Sepsis. *J Assoc Physicians India*. 2024;72(6):33-38. doi:[10.59556/japi.72.0552](https://doi.org/10.59556/japi.72.0552).
211. Kourilovitch M, Galarza-Maldonado C. Could a simple biomarker as neutrophil-to-lymphocyte ratio reflect complex processes orchestrated by neutrophils? *J Transl Autoimmun*. 2023;6:100159. doi:[10.1016/j.jtauto.2022.100159](https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2022.100159).
212. Wu H, Cao T, Ji T, Luo Y, Huang J, Ma K. Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in the prognosis and risk of death for adult sepsis patients: a meta-analysis. *Front Immunol*. 2024;15:1336456. doi:[10.3389/fimmu.2024.1336456](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1336456).
213. Li T, Wei D, Zhang H, Aihemaitiniyazi A, Liu C. Clinical utility of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) for epileptic seizures: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2025;256:108996. doi:[10.1016/j.clineuro.2025.108996](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2025.108996).
214. Guo F, Chen J, Zhang H. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio for the clinical outcomes of acquired immune deficiency syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1503614. doi:[10.3389/fmed.2025.1503614](https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1503614).
215. Zhang G, Wang T, An L, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio levels over time correlate to all-cause hospital mortality in sepsis. *Heliyon*. 2024;10(16):e36195. doi:[10.1016/j.heliyon.2024.e36195](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e36195).
216. Zhang X, Wei R, Wang X, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with all-cause and cardiovascular mortality among individuals with hypertension. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):117. doi:[10.1186/s12933-024-02191-5](https://doi.org/10.1186/s12933-024-02191-5).
217. Kaleli MF, Sahin AT, Alsancak Y. Evaluation of the Effect of Thrombolytic Therapy on Inflammatory Markers in Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Cureus*. 16(12):e74926. doi:[10.7759/cureus.74926](https://doi.org/10.7759/cureus.74926).

218. Gao X, Chen H, Huang Z, Lin J, Huang J, Chen Q. Correlation Between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio with Risk Stratification Indicators and Thrombus Burden in Patients with Moderate-to-High Risk Acute Pulmonary Embolism, and Changes After Treatment. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2024;30:10760296241285446. doi:[10.1177/10760296241285446](https://doi.org/10.1177/10760296241285446).
219. Kumar S, Seth N, Ward P, Collignon TE, Hadar A. Managing Chemotherapy-Associated Cardiotoxicity: A Case of 5-Fluorouracil and Mitomycin-Induced Chest Pain. *Cureus.* 17(5):e84101. doi:[10.7759/cureus.84101](https://doi.org/10.7759/cureus.84101).
220. Raman S, Rutherford P, Presslie C, Thomas H, Bandali A, Das M. Ranolazine in Persistent Atrial Fibrillation: Evidence From a Case Series of Cardioversions. *JACC Case Rep.* 2025;30(15):103755. doi:[10.1016/j.jaccas.2025.103755](https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2025.103755).
221. Khandkar C, Rehan R, Ravindran J, Yong A. An updated review on therapeutic strategies in coronary microvascular dysfunction. *Int J Cardiol.* 2025;428:133128. doi:[10.1016/j.ijcard.2025.133128](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2025.133128).
222. Mohyadini M, Fahimi A, Bathaie SZ, Yaghooti H. Ranolazine as a therapeutic agent for diabetic cardiomyopathy: reducing endoplasmic reticulum stress and inflammation in type 2 diabetic rat model. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2025;26(1):111. doi:[10.1186/s40360-025-00945-9](https://doi.org/10.1186/s40360-025-00945-9).
223. Complement activation is associated with right ventricular dysfunction and the severity of pulmonary embolism: links with prothrombotic state - PubMed. Accessed September 21, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38883666/#full-view-affiliation-1>.
224. Siddiqui F, Tafur A, Hussain M, et al. The prognostic value of blood cellular indices in pulmonary embolism. *Am J Hematol.* 2024;99(9):1704-1711. doi:[10.1002/ajh.27379](https://doi.org/10.1002/ajh.27379).
225. Büyüksirin M, Anar C, Polat G, Karadeniz G. Can the Level of CRP in Acute Pulmonary Embolism Determine Early Mortality? *Turk Thorac J.* 2021;22(1):4-10. doi:[10.5152/TurkThoracJ.2020.19048](https://doi.org/10.5152/TurkThoracJ.2020.19048).
226. Upregulation of Inflammatory Cytokines in Pulmonary Embolism Using Biochip-Array Profiling - PubMed. Accessed September 17, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33969714/#full-view-affiliation-1>.

227. Efros O, Beit Halevi T, Meisel E, et al. The Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients Hospitalized with Acute Pulmonary Embolism. *J Clin Med*. 2021;10(18):4058. doi:[10.3390/jcm10184058](https://doi.org/10.3390/jcm10184058).
228. Demelo-Rodríguez P, Galeano-Valle F, Marcelo-Ayala A, et al. C-reactive protein level predicts 30-day mortality and bleeding in patients with venous thromboembolism: A prospective single-center study. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(2):51-56. doi:[10.1016/j.medcli.2019.09.024](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.09.024).
229. Eggers AS, Hafian A, Lerchbaumer MH, et al. Acute Infections and Inflammatory Biomarkers in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *J Clin Med*. 2023;12(10):3546. doi:[10.3390/jcm12103546](https://doi.org/10.3390/jcm12103546).
230. Glycemic Control and Plasma Levels of Pro-Inflammatory and Pro-Thrombotic Biomarkers in Diabetic Patients Presenting with Acute Pulmonary Embolism - PubMed. Accessed September 17, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36941804/>.
231. Soylu K, Gedikli Ö, Ekşi A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for the assessment of hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Arch Med Sci*. 2016;12(1):95-100. doi:[10.5114/aoms.2016.57585](https://doi.org/10.5114/aoms.2016.57585).
232. Siddiqui F, García-Ortega A, Kantarcioglu B, et al. Cellular Indices and Outcome in Patients with Acute Venous Thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296221113346. doi:[10.1177/10760296221113346](https://doi.org/10.1177/10760296221113346).
233. Inflammation in right ventricular dysfunction due to thromboembolic pulmonary hypertension - PubMed. Accessed September 21, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19411119/#full-view-affiliation-1>.
234. Effects of Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide in Patients with Acute Pulmonary Embolism Complicated with Right Ventricular Dysfunction Who Underwent Catheter-Directed Therapy - PubMed. Accessed September 21, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35095081/>.
235. Gürgey A, Mesci L. The prevalence of factor V Leiden (1691 G-->A) mutation in Turkey. *Turk J Pediatr*. 1997;39(3):313-315.PMID: 9339109.
236. Peters MJL, Ghouri N, McKeigue P, Forouhi NG, Sattar N. Circulating IL-6 concentrations and associated anthropometric and metabolic parameters in South Asian men and women in comparison to European whites. *Cytokine*. 2013;61(1):29-32. doi:[10.1016/j.cyto.2012.09.002](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.09.002).

237. Hoffmann SC, Stanley EM, Cox ED, et al. Ethnicity greatly influences cytokine gene polymorphism distribution. *Am J Transplant.* 2002;2(6):560-567. doi:[10.1034/j.1600-6143.2002.20611.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2002.20611.x).
238. Telo S, Kuluöztürk M, Deveci F, Kirkil G. The relationship between platelet-to-lymphocyte ratio and pulmonary embolism severity in acute pulmonary embolism. *Int Angiol.* 2019;38(1):4-9. doi:[10.23736/S0392-9590.18.04028-2](https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.04028-2).
239. Zaidi A, Knight DS, Augustine DX, et al. Echocardiographic assessment of the right heart in adults: a practical guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract.* 2020;7(1):G19-G41. doi:[10.1530/ERP-19-0051](https://doi.org/10.1530/ERP-19-0051).
240. Robinson S, Rana B, Oxborough D, et al. A practical guideline for performing a comprehensive transthoracic echocardiogram in adults: the British Society of Echocardiography minimum dataset. *Echo Res Pract.* 2020;7(4):G59-G93. doi:[10.1530/ERP-20-0026](https://doi.org/10.1530/ERP-20-0026).
241. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(1):1-64. doi:[10.1016/j.echo.2018.06.004](https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.06.004).
242. Hagendorff A, Fehske W, Flachskampf FA, et al. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologe.* 2020;14(5):396-431. doi:[10.1007/s12181-020-00402-3](https://doi.org/10.1007/s12181-020-00402-3).
243. Harhay MO, Tracy RP, Bagiella E, et al. Relationship of CRP, IL-6, and fibrinogen with right ventricular structure and function: the MESA-Right Ventricle Study. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3818-3824. doi:[10.1016/j.ijcard.2013.06.028](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.06.028).
244. Cocoi AF, Pop D, Cocoi M, Serban AM, Vida-Simiti LA. Involvement of inflammatory markers in pathogenesis of venous thromboembolism. *Revista Romana de Medicina de Laborator.* 2017;25(3):227-236. doi:[10.1515/rrlm-2017-0019](https://doi.org/10.1515/rrlm-2017-0019).
245. Xue J, Ma D, Jiang J, Liu Y. Diagnostic and Prognostic Value of Immune/Inflammation Biomarkers for Venous Thromboembolism: Is It

- Reliable for Clinical Practice? *J Inflamm Res.* 2021;14:5059-5077. doi:[10.2147/JIR.S327014](https://doi.org/10.2147/JIR.S327014).
246. Li R, Shen S, Jiang J, Liu Y. Prognostic Value of Neutrophil/Lymphocyte Ratio for Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis and External Validation. *Ann Vasc Surg.* 2024;105:48-59. doi:[10.1016/j.avsg.2024.01.019](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2024.01.019).
 247. Yang P, Li H, Zhang J, Xu X. Research progress on biomarkers of pulmonary embolism. *The Clinical Respiratory Journal.* 2021;15(10):1046-1055. doi:[10.1111/crj.13414](https://doi.org/10.1111/crj.13414).
 248. Yousuf M, Reza S, Zafar S, et al. Role of Serum Markers in Combination as a Diagnostic Tool for Acute Pulmonary Embolism: Cross-Sectional Study. *Cureus.* 2020;12(9):e10584. doi:[10.7759/cureus.10584](https://doi.org/10.7759/cureus.10584).
 249. Alsubhi YM, Alhadi AH, Hammudah AM, et al. Comparison of laboratory biomarkers for the prediction of in-hospital mortality and severity of acute pulmonary embolism: A multi-center study. *Saudi Med J.* 2023;44(9):898-903. doi:[10.15537/smj.2023.44.9.20230441](https://doi.org/10.15537/smj.2023.44.9.20230441).
 250. Slajus B, Brailovsky Y, Darwish I, Fareed J, Darki A. Utility of Blood Cellular Indices in the Risk Stratification of Patients Presenting with Acute Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021;27:10760296211052292. doi:[10.1177/10760296211052292](https://doi.org/10.1177/10760296211052292).

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:

1. **Курінна М.В.,** Целуйко В.Й., Яковлева Л.М. Рівень С-реактивного протеїну у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *Медицина невідкладних станів*. 2023. Т.19, №5. С.322-331. **Scopus** DOI:[10.22141/2224-0586.19.5.2023.1607](https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1607).
2. Целуйко В.Й., **Курінна М.В.** Зв'язок рівня інтерлейкіну-6 з клінічним перебігом гострої тромбоемболії легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2024. Т.31, №1. С. 46-58. **Scopus** DOI:[10.31928/2664-4479-2024.1.4658](https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.4658).
3. Целуйко В.Й., **Курінна М.В.,** Радченко О.В. Клінічне і прогностичне значення рівня нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2024. Т.31, №3. С. 36-49. **Scopus** DOI:[10.31928/2664-4479-2024.3.3649](https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.3.3649).
4. Целуйко В.Й., **Курінна М.В.,** Кіношенко Є.І. Вплив ранолазину на ремоделювання серця та тиск в легеневій артерії у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *Медицина невідкладних станів*. 2024. Т.20, №8. С. 735-743. **Scopus** DOI:[10.22141/2224-0586.20.8.2024.1810](https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.8.2024.1810).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. **Курінна М.В.,** Целуйко В.Й. Маркери запалення та ремоделювання серця в гострому та віддаленому періоді після ТЕІА. *XXV національний конгрес кардіологів України*, 24-27 вересня 2024, м. Київ. Усна доповідь.
2. **Курінна М.В.,** Целуйко В.Й. Роль запальних біомаркерів в перебігу тромбоемболії легеневої артерії. Матеріали XXVI Національного конгресу

кардіологів України. *Український кардіологічний журнал*. 2025. Т.32, додаток 1. С. 44-45.

URL: https://cardiohub.org.ua/wp-content/uploads/2025/10/Tezy_2025-Konhres.pdf.

3. **Курінна М.В.**, Целуйко В.Й., Кіношенко Є.І. Протекторна дія ранолазину у хворих на ТЕЛА. Матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України. *Український кардіологічний журнал*. 2025. Т.32, додаток 1. С.45.
URL: https://cardiohub.org.ua/wp-content/uploads/2025/10/Tezy_2025-Konhres.pdf.
4. Tseluyko V.Y., **Kurinna M.V.**, Yakovleva L.Y., Askierov R.M., Kharchenko L.O., Shylo N.M., Mishchuk N.V. Improving risk stratification for patients with high-risk pulmonary embolism. *Abstract Book of EuroThrombosis & EuroVessels 2024*; 2024 Oct 10–12; Bologna, Italy. Bologna: European Society of Cardiology; 2024. P. 31.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Целуйко В.Й., Яковлева Л.М., Аскеров Р.Н., **Курінна М.В.**, Харченко Л.В., Шило Н.Г. Стратифікація ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих з тромбоемболією легеневої артерії високого ризику. *Медицина невідкладних станів*. 2023. Т.19, №5. С.361-369. **Scopus** DOI:[10.22141/2224-0586.19.5.2023.1612](https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1612).
2. Целуйко В.Й., Яковлева Л.М., Міщук Н.Є., **Курінна М.В.**, Харченко Л.В. Оптимізація стратифікації ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих із високим ризиком тромбоемболії легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2024. Т.31, №4. С.61–67. **Scopus** DOI:[10.31928/2664-4479-2024.4.6167](https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.4.6167).
3. Tseluyko V.I., Yakovleva L.M., Mishchuk N.E., **Kurinna M.V.**, Kharchenko L.V., Askierov R.N., Shylo N.G. Risk stratification of in-hospital mortality in

patients with high-risk pulmonary embolism. *Health Sciences in Eastern Europe*. 2024. Vol.34, No8. P.89–95. DOI:[10.35988/sm-hs.2024.381](https://doi.org/10.35988/sm-hs.2024.381).

Відомості про апробацію результатів дисертаційного дослідження

1. **Курінна М.В.,** Целуйко В.Й. Маркери запалення та ремоделювання серця в гострому та віддаленому періоді після ТЕЛА. *XXV національний конгрес кардіологів України*, 24-27 вересня 2024, м. Київ. Усна доповідь.
2. **Курінна М.В.,** Целуйко В.Й. Роль запальних біомаркерів в перебігу тромбоемболії легеневої артерії. Матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України. *Український кардіологічний журнал*. 2025. Т.32, додаток 1. С. 44-45.
URL: https://cardiohub.org.ua/wp-content/uploads/2025/10/Tezy_2025-Konhres.pdf.
3. **Курінна М.В.,** Целуйко В.Й., Кіношенко С.І. Протекторна дія ранолазину у хворих на ТЕЛА. Матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України. *Український кардіологічний журнал*. 2025. Т.32, додаток 1. С.45.
URL: https://cardiohub.org.ua/wp-content/uploads/2025/10/Tezy_2025-Konhres.pdf.
4. Tseluyko V.Y., **Kurinna M.V.**, Yakovleva L.Y., Askierov R.M., Kharchenko L.O., Shylo N.M., Mishchuk N.V. Improving risk stratification for patients with high-risk pulmonary embolism. *Abstract Book of EuroThrombosis & EuroVessels 2024*; 2024 Oct 10–12; Bologna, Italy. Bologna: European Society of Cardiology; 2024. P. 31.

Акти про впровадження результатів дослідження у клінічну практику і навчальний процес

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Декан медичного факультету
Харківського національного університету
імені В. Н. Каразіна
Медик медичних наук, професор
Тетяна Лядова
« 8 жовтня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** вдосконалення стратифікації ризику ранньої смерті хворих на ТЕЛА, шляхом додаткового визначення рівнів С-реактивного протеїну ($>27,28$ мг/л) та нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення ($>4,4$), а також розрахунку індивідуального ризику госпітальної летальності за формулою $Y = \exp(0,297 + 0,123 \times \text{НЛС} + 0,013 \times \text{СРП} - 0,07 \times \text{ФВЛШ}) / [1 + \exp(0,297 + 0,123 \times \text{НЛС} + 0,013 \times \text{СРП} - 0,07 \times \text{ФВЛШ})]$ ($Y > 0,1$).
2. **Установа-розробник:** кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Курінна М.В.
3. **Джерело інформації:**
 - матеріали кандидатської дисертації Курінної М.В. на тему: «Клінічне та прогностичне значення запалення у хворих на тромбоемболію легеневої артерії та можливості терапевтичного впливу»;
 - Курінна МВ, Целуйко ВЙ, Яковлева ЛМ. Рівень С-реактивного протеїну у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ*. 2023;19(5):322-331. doi:10.22141/2224-0586.19.5.2023.1607 ;
 - Курінна МВ, Целуйко ВЙ, Радченко ОВ. Клінічне і прогностичне значення рівня нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2024;31(3):36-49. doi:10.31928/2664-4479-2024.3.3649 ;
 - Роль запальних біомаркерів в перебігу ТЕЛА. XXVI національний конгрес кардіологів України, 23-26 вересня 2025, м. Київ. Стендова доповідь.
4. **Установа, в якій здійснено впровадження:** впровадження в навчально-педагогічний процес на заняттях на кафедрі кардіології, лабораторної та функціональної діагностики.
5. **Термін впровадження:** з лютого 2025 рік
6. **Результати впровадження:** Застосування результатів наукової роботи Курінної М.В. у навчально-педагогічний процес дозволяє покращити та розширити знання курсантів щодо ролі запалення в патогенезі ТЕЛА та можливих шляхів вдосконалення стратифікації ризику хворих на ТЕЛА.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауважень не має

Відповідальний за впровадження:

М.В. Лядова О.І.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник Військово-медичного клінічного
 центру Північного регіону
 полковник м/с Едуард Хорошун
 «02» лютого 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: використання ранолазину в схемі лікування хворих на ТЕЛА
2. Установа-розробник: кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, Курінна Марина Віталіївна.
3. Джерело інформації:
 - матеріали кандидатської дисертації Курінної МВ на тему: «Клінічне та прогностичне значення запалення у хворих на тромбоемболію легеневої артерії та можливості терапевтичного впливу»;
 - Курінна МВ, Целуйко ВЙ, Кіношенко ЄІ. Вплив ранолазину на ремоделювання серця та тиск в легеневій артерії у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ. 2024;20(8):735-743. doi:10.22141/2224-0586.20.8.2024.1810
4. Установа, в якій здійснено впровадження: Військово-медичний клінічний центр Північного регіону.
5. Термін впровадження: з лютого 2025 рік.
6. Результати впровадження: впровадження дозволяє покращити результати лікування.
7. Зауваження, пропозиції: зауважень не має, рекомендується впровадити у практичну діяльність Військово-медичного клінічного центру Північного регіону.

Відповідальний за впровадження:

Начальник загальнотерапевтичної клініки

Військово-медичного клінічного центру Північного регіону

полковник м/с

В. Коханівський

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник Військово-медичного клінічного
центру Північного регіону

полковник м/с _____ Едуард Хорошун

« 02 » ~~серпня~~ 2025р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** вдосконалення стратифікації ризику ранньої смерті хворих на ТЕЛА, шляхом додаткового визначення рівнів С-реактивного протеїну ($>27,28$ мг/л) та нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення ($>4,4$), а також розрахунку індивідуального ризику госпітальної летальності за формулою $Y = \exp(0,297 + 0,123 \times \text{НЛС} + 0,013 \times \text{СРП} - 0,07 \times \text{ФВЛШ}) / [1 + \exp(0,297 + 0,123 \times \text{НЛС} + 0,013 \times \text{СРП} - 0,07 \times \text{ФВЛШ})]$ ($Y > 0,1$).
2. **Установа-розробник:** кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Курінна Марина Віталіївна.
3. **Джерело інформації:**
 - матеріали кандидатської дисертації Курінної М.В. на тему: «Клінічне та прогностичне значення запалення у хворих на тромбоемболію легеневої артерії та можливості терапевтичного впливу»;
 - Курінна МВ, Целуйко ВЙ, Яковлева ЛМ. Рівень С-реактивного протеїну у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ*. 2023;19(5):322-331. doi:10.22141/2224-0586.19.5.2023.1607 ;
 - Курінна МВ, Целуйко ВЙ, Радченко ОВ. Клінічне і прогностичне значення рівня нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2024;31(3):36-49. doi:10.31928/2664-4479-2024.3.3649 ;
 - Роль запальних біомаркерів в перебігу ТЕЛА. XXVI національний конгрес кардіологів України, 23-26 вересня 2025, м. Київ. Стендова доповідь.

4. **Установа, в якій здійснено впровадження:** Військово-медичний клінічний центр Північного регіону.
5. **Термін впровадження:** з лютого 2025 року.
6. **Результати впровадження:** Застосування результатів наукової роботи Курінної М.В. дозволяє покращити результати лікування.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає, рекомендується впровадити у практичну діяльність Військово-медичного клінічного центру Північного регіону.

Відповідальний за впровадження:

Начальник загальнотерапевтичної клініки

Військово-медичного клінічного центру Північного регіону

полковник м/с



В. Коханівський

Додаткова інформація:

- матеріали кандидатської дисертації Курінної М.В. на тему «Клінічне та прогностичне значення клітинних у клітинних проліферативних лінійках: аналіз та можливість практичного застосування»
- Курінна М.В., Зарубин І.В., Яковлєва Л.М., Різняк І.В. «Клінічне та прогностичне значення клітинних проліферативних лінійок при лінійній трансформованій лейкозній групі» *Медичні науки* 2023-2024, № 10, с. 10-15. URL: <https://doi.org/10.26907/2542-0479.2023.10.10-15>
- Курінна М.В., Цир В.В., Біл П.В., Різняк І.В. «Клінічне та прогностичне значення клітинних проліферативних лінійок при лінійній трансформованій лейкозній групі» *Медичні науки* 2023-2024, № 10, с. 10-15. URL: <https://doi.org/10.26907/2542-0479.2023.10.10-15>
- Різняк І.В., Курінна М.В., Цир В.В., Біл П.В. «Клінічне та прогностичне значення клітинних проліферативних лінійок при лінійній трансформованій лейкозній групі» *Медичні науки* 2023-2024, № 10, с. 10-15. URL: <https://doi.org/10.26907/2542-0479.2023.10.10-15>



УКРАЇНА
ДЕПАРТАМЕНТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ХАРКІВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ

КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«МІСЬКА КЛІНІЧНА БАГАТОПРОФІЛЬНА ЛІКАРНЯ № 17»
ХАРКІВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ

просп. Героїв Харкова, 195, м. Харків, 61037, тел. (057) 725-24-20, факс (057) 725-24-21
E-mail: likar17@ukr.net, код ЄДРПОУ 02003787

№ _____

ЗАТВЕРДЖЕНО
Директор КНП «Міська клінічна багатопрофільна лікарня № 17» ХМР
Митро ЧЕРЕПОВ
« 6 » жовтня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: використання ранолазину в схемі лікування хворих на ТЕЛА
2. Установа-розробник: кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, Курінна Марина Віталіївна.
3. Джерело інформації:
 - матеріали кандидатської дисертації Курінної МВ на тему: «Клінічне та прогностичне значення запалення у хворих на тромбоемболію легеневої артерії та можливості терапевтичного впливу»;
 - Курінна МВ, Целуйко ВЙ, Кіношенко СІ. Вплив ранолазину на ремоделювання серця та тиск в легеневій артерії у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ*. 2024;20(8):735-743. doi:10.22141/2224-0586.20.8.2024.1810
4. Установа, в якій здійснено впровадження: КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО «МІСЬКА КЛІНІЧНА БАГАТОПРОФІЛЬНА ЛІКАРНЯ № 17» ХАРКІВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ
5. Термін впровадження: з лютого 2025 рік.
6. Результати впровадження: впровадження дозволяє покращити результати лікування.
7. Зауваження, пропозиції: зауважень немає, рекомендується впровадити у практичну діяльність КОМУНАЛЬНОГО НЕКОМЕРЦІЙНОГО ПІДПРИЄМСТВА «МІСЬКА КЛІНІЧНА БАГАТОПРОФІЛЬНА ЛІКАРНЯ № 17» ХАРКІВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ

Відповідальний за впровадження:

Завідувач
терапевтичним відділенням

Світлана ЯВТУШЕНКО



УКРАЇНА
ДЕПАРТАМЕНТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ХАРКІВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ

КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«МІСЬКА КЛІНІЧНА БАГАТОПРОФІЛЬНА ЛІКАРНЯ № 17»
ХАРКІВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ

просп. Героїв Харкова, 195, м. Харків, 61037, тел. (057) 725-24-20, факс (057) 725-24-21
E-mail: likar17@ukr.net, код ЄДРПОУ 02003787

№ _____

«ЗАТВЕРДЖЕНО»
Директор КНП «МІСЬКА КЛІНІЧНА БАГАТОПРОФІЛЬНА ЛІКАРНЯ № 17»
ХАРКІВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ
Микола Черепов 20.05.2024

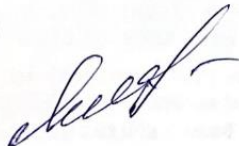
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** вдосконалення стратифікації ризику ранньої смерті хворих на ТЕЛА, шляхом додаткового визначення рівнів С-реактивного протеїну ($>27,28$ мг/л) та нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення ($>4,4$), а також розрахунку індивідуального ризику госпітальної летальності за формулою $Y = \exp(0,297 + 0,123 \times \text{НЛС} + 0,013 \times \text{СРП} - 0,07 \times \text{ФВЛШ}) / [1 + \exp(0,297 + 0,123 \times \text{НЛС} + 0,013 \times \text{СРП} - 0,07 \times \text{ФВЛШ})]$ ($Y > 0,1$).
2. **Установа-розробник:** кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Курінна Марина Віталіївна.
3. **Джерело інформації:**
 - матеріали кандидатської дисертації Курінної М.В. на тему: «Клінічне та прогностичне значення запалення у хворих на тромбоемболію легеневої артерії та можливості терапевтичного впливу»;
 - Курінна МВ, Целуйко ВЙ, Яковлева ЛМ. Рівень С-реактивного протеїну у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ*. 2023;19(5):322-331. doi:10.22141/2224-0586.19.5.2023.1607 ;
 - Курінна МВ, Целуйко ВЙ, Радченко ОВ. Клінічне і прогностичне значення рівня нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2024;31(3):36-49. doi:10.31928/2664-4479-2024.3.3649 ;
 - Роль запальних біомаркерів в перебігу ТЕЛА. XXVI національний конгрес кардіологів України. 23-26 вересня 2025, м. Київ. Стендова доповідь.
4. **Установа, в якій здійснено впровадження:** КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО «МІСЬКА КЛІНІЧНА БАГАТОПРОФІЛЬНА ЛІКАРНЯ № 17» ХАРКІВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ.
5. **Термін впровадження:** з лютого 2025 року.

6. **Результати впровадження:** Застосування результатів наукової роботи Курінної М.В. дозволяє покращити результати лікування.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає, рекомендується впровадити у практичну діяльність КОМУНАЛЬНОГО НЕКОМЕРЦІЙНОГО ПІДПРИЄМСТВА «МІСЬКА КЛІНІЧНА БАГАТОПРОФІЛЬНА ЛІКАРНЯ № 17» ХАРКІВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач
терапевтичним відділенням



Світлана ЯВТУШЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Міська клінічна багатoproфільна лікарня №25» ХМР

Кирило ПАРХОМЕНКО

« 14 » вересня 2025 р.

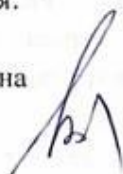
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** вдосконалення стратифікації ризику ранньої смерті хворих на ТЕЛА, шляхом додаткового визначення рівнів С-реактивного протеїну ($>27,28$ мг/л) та нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення ($>4,4$), а також розрахунку індивідуального ризику госпітальної летальності за формулою $Y = \exp(0,297 + 0,123 \times \text{НЛС} + 0,013 \times \text{СРП} - 0,07 \times \text{ФВЛШ}) / [1 + \exp(0,297 + 0,123 \times \text{НЛС} + 0,013 \times \text{СРП} - 0,07 \times \text{ФВЛШ})]$ ($Y > 0,1$).
2. **Установа-розробник:** кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Курінна Марина Віталіївна.
3. **Джерело інформації:**
 - матеріали кандидатської дисертації Курінної М.В. на тему: «Клінічне та прогностичне значення запалення у хворих на тромбоемболію легеневої артерії та можливості терапевтичного впливу»;
 - Курінна МВ, Целуйко ВЙ, Яковлева ЛМ. Рівень С-реактивного протеїну у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ*. 2023;19(5):322-331. doi:10.22141/2224-0586.19.5.2023.1607 ;
 - Курінна МВ, Целуйко ВЙ, Радченко ОВ. Клінічне і прогностичне значення рівня нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2024;31(3):36-49. doi:10.31928/2664-4479-2024.3.3649 ;
 - Роль запальних біомаркерів в перебігу ТЕЛА. XXVI національний конгрес кардіологів України, 23-26 вересня 2025, м. Київ. Стендова доповідь.

4. **Установа, в якій здійснено впровадження:** КНП «Міська клінічна багатoproфільна лікарня №25» ХМР.
5. **Термін впровадження:** з лютого 2025 року.
6. **Результати впровадження:** Застосування результатів наукової роботи Курінної М.В. дозволяє покращити результати лікування.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає, рекомендується впровадити у практичну діяльність у КНП «Міська клінічна багатoproфільна лікарня №25» ХМР.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор КНП
«Міська клінічна багатoproфільна
лікарня №25» ХМР



Максим СУПЛІЧЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «Міська клінічна багатoproфільна
 лікарня №25» ХМР
 Кирило ПАРХОМЕНКО
 « 11 » вересня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: використання ранолазину в схемі лікування хворих на ТЕЛА
2. Установа-розробник: кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, Курінна Марина Віталіївна.
3. Джерело інформації:
 - матеріали кандидатської дисертації Курінної МВ на тему: «Клінічне та прогностичне значення запалення у хворих на тромбоемболію легеневої артерії та можливості терапевтичного впливу»;
 - Курінна МВ, Целуйко ВЙ, Кіношенко СІ. Вплив ранолазину на ремоделювання серця та тиск в легеневій артерії у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ*. 2024;20(8):735-743. doi:10.22141/2224-0586.20.8.2024.1810
4. Установа, в якій здійснено впровадження Комунальне неприбуткове підприємство «Міська клінічна багатoproфільна лікарня №25» Харківської міської ради.
5. Термін впровадження: з лютого 2025 рік.
6. Результати впровадження: впровадження дозволяє покращити результати лікування.
7. Зауваження, пропозиції: зауважень немає, рекомендується впровадити у практичну діяльність у КНП «Міська клінічна багатoproфільна лікарня №25» ХМР.

Відповідальний за впровадження:
 Медичний директор КНП
 «Міська клінічна багатoproфільна
 лікарня №25» ХМР



Максим СУПЛІЧЕНКО

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 09:06:40 27.01.2026

Назва файлу з підписом: Курінна дисертація_перев. 26.01.26 (1).pdf.p7s
Розмір файлу з підписом: 17.2 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Курінна дисертація_перев. 26.01.26 (1).pdf
Розмір файлу без підпису: 3.8 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: КУРІННА МАРИНА ВІТАЛІЇВНА

П.І.Б.: КУРІННА МАРИНА ВІТАЛІЇВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 2966815884

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 09:06:39 27.01.2026

Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"

Серійний номер: 5E984D526F82F38F0400000006854901BF30F905

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в окремих файлах (CAAdES detached)

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.08.25 13:00