



УДК 616-005.755

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4-29-42

## ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

А.А. Карпов<sup>1</sup>, М.А. Симакова<sup>1</sup>, П.М. Докшин<sup>1</sup>, Ю.И. Жиленкова<sup>1</sup>, Л.А. Шиленко<sup>1</sup>,  
Е.А. Золотова<sup>1</sup>, И.А. Зелинская<sup>1</sup>, Ж.И. Ионова<sup>2</sup>, М.М. Галагудза<sup>1</sup>, О.М. Моисеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341; <sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Льва Толстого, 6-8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

### Основные положения

• ИЛ-8 и МСР-1 играют существенную роль в патогенезе хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, что указывает на важное значение неспецифического иммунитета в формировании и прогрессировании данного заболевания. Определена связь цитокинов с показателями гемодинамики, структурными изменениями сердца и биохимическими показателями плазмы крови.

ORIGINAL STUDIES

<b>Актуальность</b>	Патогенез хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) сложен и до конца не изучен. Особое внимание в генезе микрососудистого поражения при ХТЭЛГ уделяют асептическому воспалению, которое в свою очередь может быть опосредовано различными молекулярными механизмами. Учитывая противоречивые и неполные данные об изменении профиля факторов, контролирующих воспаление при ХТЭЛГ, исследования в этой области позволят определить новые терапевтические мишени для профилактики и лечения ХТЭЛГ.
<b>Цель</b>	Изучить профиль провоспалительных цитокинов в плазме крови у пациентов с ХТЭЛГ и оценить связь этих цитокинов с основными морфофункциональными и лабораторными показателями тяжести течения заболевания.
<b>Материалы и методы</b>	В исследование включены 34 пациента с верифицированным диагнозом ХТЭЛГ. Для характеристики группы использованы эхокардиографическое исследование и катетеризация правых камер сердца. У всех больных оценены биомаркеры сердечной недостаточности, системного воспаления, а также эритропоэза и обмена железа. В группу контроля вошли 10 человек-доноров. Для изучения профиля провоспалительных цитокинов в плазме крови определены интерлейкины (ИЛ) 6, 8, 18, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МСР-1) и матриксная металлопротеиназа 9 с помощью стандартных наборов для иммуноферментного анализа.
<b>Результаты</b>	По данным катетеризации правых камер сердца и эхокардиографии определены гемодинамические и морфофункциональные изменения малого круга кровообращения, характерные для легочной гипертензии. При анализе уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови в группе ХТЭЛГ по сравнению с группой контроля отмечено значимое повышение ИЛ-8 ( $p = 0,030$ ) и МСР-1 ( $p = 0,031$ ). По другим проанализированным маркерам значимых различий не получено. В результате корреляционного анализа выявлены умеренные обратные взаимосвязи провоспалительных маркеров с гемодинамическими параметрами, характеризующими тяжесть ХТЭЛГ, а также положительные корреляционные связи с показателями ремоделирования правых камер сердца и обмена железа.
<b>Заключение</b>	Установленное в настоящем исследовании повышение уровней ИЛ-8 и МСР-1 у пациентов с ХТЭЛГ указывает на значительную роль неспецифического иммунитета в формировании и прогрессировании ХТЭЛГ. Определены

**Для корреспонденции:** Юлия Исмаиловна Жиленкова, [yuliaismailovna@mail.ru](mailto:yuliaismailovna@mail.ru); адрес: ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

**Corresponding author:** Yuliya I. Zhilenkova, [yuliaismailovna@mail.ru](mailto:yuliaismailovna@mail.ru); address: 2, Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197341

взаимосвязи цитокинов с показателями гемодинамики, структурными изменениями сердца и биохимическими показателями плазмы крови. На основе полученных данных возможна разработка новых лекарственных субстанций, мишенями для которых будут провоспалительные цитокины, их рецепторы и сигнальные пути.

**Ключевые слова** Хроническая тромбоземболическая легочная гипертензия • Цитокины • Воспаление • Эритропоэз • Обмен железа

*Поступила в редакцию: 28.09.2023; поступила после доработки: 25.10.2023; принята к печати: 21.11.2023*

## INCREASED LEVELS OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN BLOOD PLASMA IN PATIENTS WITH CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

A.A. Karpov<sup>1</sup>, M.A. Simakova<sup>1</sup>, P.M. Docshin<sup>1</sup>, Yu.I. Zhilenkova<sup>1</sup>, L.A. Shilenko<sup>1</sup>,  
E.A. Zolotova<sup>1</sup>, I.A. Zelinskaya<sup>1</sup>, Zh.I. Ionova<sup>2</sup>, M.M. Galagudza<sup>1</sup>, O.M. Moiseeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution "V. A. Almazov National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197341; <sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197022

### Highlights

- IL-8 and MCP-1 have a significant role in the chronic thromboembolic pulmonary hypertension pathogenesis, which indicates the importance of nonspecific immunity in the formation and progression of CTEPH. The coupling between cytokines and hemodynamic parameters, cardiac structural changes and plasma biochemical parameters were determined.

### Background

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) pathogenesis is complex and not fully understood. Particular attention to the microvascular damage genesis in CTEPH is given to aseptic inflammation, which in turn could be mediated through various molecular mechanisms. According to the conflicting and incomplete data on changes in the profile of factors controlling inflammation in CTEPH, research in this field would identify new therapeutic targets for the prevention and treatment of CTEPH.

### Aim

To study the profile of plasma proinflammatory cytokines in patients with CTEPH and evaluate the coupling of these cytokines with the main morphofunctional and laboratory values of the disease severity.

### Methods

34 patients with CTEPH were included in this study. To characterize the group, the following methods were used: echocardiographic examination, catheterization of the right cardiac chambers. Biomarkers of heart failure, systemic inflammation, as well as erythropoiesis and iron metabolism were assessed in all patients. The control group included 10 donors. To study the proinflammatory cytokine profile in plasma, interleukins (IL) 6, 8, 18, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and matrix metalloproteinase 9 were determined using standard enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits.

### Results

Hemodynamic and morphofunctional changes in the pulmonary circulation specific to pulmonary hypertension were determined with catheterization of the right cardiac chambers and echocardiography. During plasma proinflammatory cytokines analysis, a significant increase in the level of IL-8 ( $p = 0.030$ ) and MCP-1 ( $p = 0.031$ ) in CTEPH group compared to the control group was observed. No significant differences for other analyzed markers were found. In the elaboration of the correlation analysis, moderate inverse coupling between proinflammatory markers and hemodynamic parameters characterizing the CTEPH severity were revealed, as well as positive correlations with parameters of remodeling of the right cardiac chambers and iron metabolism.

**Conclusion**

The increased levels of IL-8 and MCP-1 in patients with CTEPH identified in the present study indicate a significant role of nonspecific immunity in the formation and progression of CTEPH. The coupling between cytokines and hemodynamic parameters, structural cardiac changes and plasma biochemical parameters were determined. Based on the obtained data, it is possible to develop new medicinal substances, targeting towards proinflammatory cytokines, their receptors and signaling pathways.

**Keywords**

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension • Cytokines • Inflammation • Erythropoiesis • Iron metabolism

*Received: 28.09.2023; received in revised form: 25.10.2023; accepted: 21.11.2023*

**Список сокращений**

ИЛ	– интерлейкин	ЭхоКГ	– эхокардиографическое исследование
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации	MCP-1	– моноцитарный хемоаттрактантный белок 1
СРБ	– С-реактивный белок	MMP-9	– матриксная металлопротеиназа 9
ТШХ	– тест 6-минутной ходьбы	NT-proBNP	– N-концевой пропептид натрийуретического гормона
ХТЭЛГ	– хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия		

**Введение**

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – одно из наиболее тяжелых осложнений тромбоэмболии легочной артерии, для которого характерны наличие резидуального тромбоза, ремоделирование сосудистой стенки и стойкое повышение давления в легочной артерии [1]. В основе патогенеза ХТЭЛГ лежат два ключевых процесса: редукция сосудистого русла из-за обструкции крупных ветвей легочной артерии и микроангиопатия дистальных ветвей [2, 3]. Основные проявления микроангиопатии схожи с таковыми при идиопатической легочной артериальной гипертензии: утолщение интимы, ремоделирование легочных резистивных сосудов, эксцентрический интимальный фиброз, интимальная фибромускулярная пролиферация и плексиформные поражения [2, 4, 5].

Причины развития изменений как в проксимальных, так и дистальных артериях малого круга кровообращения окончательно не установлены [6]. Изучена роль эндотелиальной дисфункции [7], нарушений в системах коагуляции и фибринолиза [8], а также нарушений неоангиогенеза [9]. Кроме того, ранее у пациентов с ХТЭЛГ установлено развитие асептического воспаления сосудистой стенки ветвей легочной артерии [9–11]. Так, по данным R. Quarcq и соавт. [10], при гистологическом исследовании легочной артерии, полученной в ходе легочной тромбэндартерэктомии, определялось большое количество макрофагов, нейтрофилов и Т-лимфоцитов, в то время как количество В-лимфоцитов было незначительно. Более того, в ряде исследований определено повышение уровня различных провоспалительных факторов в плазме

крови пациентов с ХТЭЛГ [12–14]. Однако следует отметить, что профиль и направленность изменений уровня цитокинов, влияющих на воспаление, значительно различались в указанных исследованиях. D. Zabini и коллегами [12] в плазме крови пациентов с ХТЭЛГ показано повышение таких провоспалительных цитокинов, как макрофагальный воспалительный белок 1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ), монокин, индуцированный  $\gamma$ -интерфероном (MIG или CXCL9), интерферон- $\gamma$ -индуцируемый белок 10 (IP-10 или CXCL10), интерлейкин 6 (ИЛ-6) и ИЛ-8. Повышение уровня MIG также зарегистрировано в работе T. Koudstaal и соавт. [13]. С другой стороны, уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 в этой работе значимо не отличались между пациентами групп ХТЭЛГ и контроля. R. Quarcq с коллегами [10] продемонстрировали повышение уровней противовоспалительного ИЛ-10 и матриксной металлопротеиназы 9 (MMP-9). Противоречивые данные также получены для моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) [10, 12, 15]. Кроме того, в указанных работах обнаружена связь цитокинов с прогнозом течения ХТЭЛГ и эффектами от проведенного лечения. По данным D. Zabini и соавт. [12], через 6 мес. после баллонной ангиопластики легочной артерии отмечено значимое снижение уровня ИЛ-6 и ИЛ-8, а также уровня эндотелина 1. В работе T. Koudstaal и коллег [13] показана отрицательная корреляционная связь высоких уровней ИЛ-8 и MIG с выживаемостью пациентов с ХТЭЛГ. В этой же работе установлено снижение уровня трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), являющегося классическим противовоспалительным цитокином, в плазме крови больных ХТЭЛГ через год наблюдения.

Учитывая противоречивые и неполные данные об изменении профиля факторов, контролирующих воспаление при ХТЭЛГ, а также принимая во внимание перспективы использования этих факторов в качестве биомаркеров прогноза течения заболевания и терапевтических мишеней для разработки новых лекарственных препаратов, запланировано настоящее исследование.

**Цель исследования** – изучить профиль провоспалительных цитокинов в плазме крови у пациентов с ХТЭЛГ и оценить связь этих цитокинов с основными морфофункциональными и лабораторными показателями тяжести течения заболевания. Выбор анализируемых цитокинов сделан на основе ранее опубликованных работ, а также известных данных о патогенезе ХТЭЛГ.

### Материалы и методы

В исследование включены 34 пациента с впервые поставленным диагнозом ХТЭЛГ, которые проходили обследование в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в 2021–2022 гг. Из них 19 мужчин и 15 женщин (таблица). Диагноз ХТЭЛГ верифицировали согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ по диагностике и ведению пациентов с легочной гипертензией от 2020 г. [16]. Все включенные в исследование больные на момент забора биоматериала получали антикоагулянтную терапию эноксапарином натрия в дозе 1 мг/кг подкожно дважды в день. Исследования выполнены до назначения ЛАГ-специфической терапии и проведения хирургического/эндоваскулярного лечения.

Морфофункциональная оценка сердца проведена с помощью эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) на аппарате VIVID 7 Dimension (General Electric, США) в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии [17]. Для оценки гемодинамических показателей малого круга кровообращения выполнена катетеризация правых камер сердца с использованием термодилуционного баллонного катетера 7F Свана – Ганца (В. Braun Melsungen AG, Германия). Для оценки толерантности к физической нагрузке проведен тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) согласно рекомендациям Американского торакального общества [18]. У всех пациентов с ХТЭЛГ определены ключевые лабораторные параметры крови, отражающие активность эритропоэза (гемоглобин) и обмен железа (железо сыворотки, ферритин), функцию почек (креатинин, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанную по формуле СКД-ЕРІ [19]) и печени (общий билирубин). В качестве лабораторного маркера сердечной недостаточности использован N-концевой пропептид натрийуретического гормона (NT-proBNP).

В группу контроля включены 10 человек-доноров, из них 8 женщин и 2 мужчин без легочной гипертензии, ишемической болезни сердца, аутоиммунных, воспалительных заболеваний, эпизодов кровотечений и венозных тромбоэмболических событий в анамнезе. Полный перечень критериев включения и исключения приведен в Приложении<sup>1</sup>. Для оценки морфофункциональных параметров сердца в этой группе использовано ЭхоКГ-исследование. Кроме того, проанализирован ряд ключевых параметров крови: креатинин с расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ, общий билирубин и гемоглобин.

Для определения биохимических параметров в обеих группах произведен забор крови путем пункции локтевой вены в вакуумные пробирки с К2ЭДТА в качестве антикоагулянта. Для определения уровня С-реактивного белка (СРБ), NT-proBNP, маркеров обмена железа, печени и почек кровь забирали в вакуумные пробирки с диоксидом кремния. В обоих случаях кровь центрифугировали при 3 000 об/мин в течение 15 мин, после чего полученную сыворотку и плазму замораживали при –80 °С. Определение концентрации ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, МСР-1 и ММР-9 проведено с помощью стандартных коммерческих наборов (Abscam, Кембридж, Великобритания) для иммуноферментного анализа. Полученные результаты анализировали спектрофотометрически (Chem Well 2910 Combi, Awareness Technology, США). Маркеры обмена железа, почек и печени определяли на биохимическом автоматическом анализаторе BS-200E (Mindray, Китай), СРБ – на иммунохемилюминесцентном автоматическом анализаторе CL-1200i (Mindray, Китай), NT-proBNP – на автоматическом анализаторе Cobas 2000 (Roche Diagnostics, Швейцария).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (выписка № 0603-21 от 15 марта 2021 г.) и выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

### Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью программного пакета Statistica v10.0 (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Ме [Q1; Q3]). Учитывая небольшие размеры выборки и ненормальное распределение, различия проанализированы с использованием непараметрических тестов. Критерий Краскела – Уоллиса использован для определения общих различий между группами по всем протестированным конечным точкам. Парные сравнения между группами выполнены с

<sup>1</sup> Приложение см. по адресу: <https://www.nii-kpssz.com/jour/article/view/1376>

использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Для оценки взаимосвязи количественных переменных применен коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Демографические и клинические показатели пациентов представлены в *таблице*. На момент включения в исследование 19 пациентов (56%) имели III–IV функциональный класс ХТЭЛГ, что в сочетании с показателями гемодинамики малого круга, признаками выраженного ремоделирования правых камер сердца и низкой дистанцией в ТШХ указывало на тяжесть основного заболевания.

При анализе показателей крови выявлено значимое повышение уровня креатинина в группе ХТЭЛГ по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,0289$ ), однако различий по уровню СКФ между группами не обнаружено ( $p = 0,5442$ ). Значимых различий в уровнях гемоглобина и общего билирубина также не определено. Толерантность к физической нагрузке, оцененная с помощью ТШХ, соответствовала промежуточному риску неблагоприятного исхода согласно европейским (ESC/ERS) рекомендациям по диагностике и лечению легочной гипертензии [20].

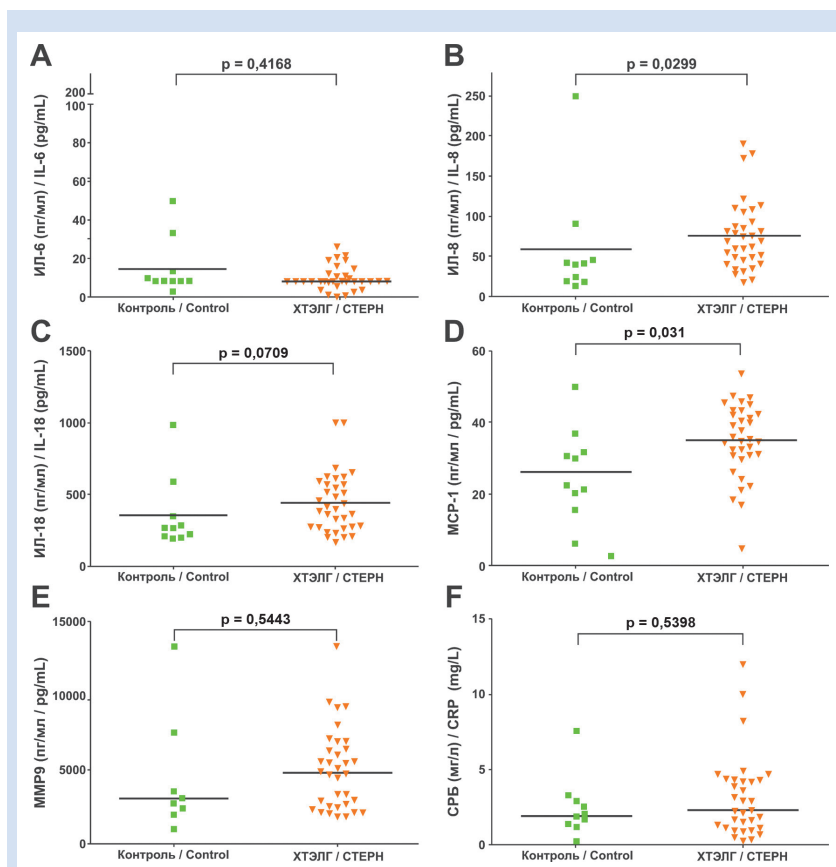
По данным катетеризации правых камер сердца отмечено повышение показателей давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления, а также снижение сердечного индекса и процента насыщения кислородом смешанной венозной крови ( $SvO_2$ ) по сравнению с нормальными значениями [20]. Катетеризацию правых камер сердца в контрольной группе не выполняли.

При анализе данных ЭхоКГ в группе ХТЭЛГ выявлено снижение систолической функции правого желудочка и увеличение расчетного систолического давления в легочной артерии. Отмечено увеличение размеров правого желудочка, правого предсердия и легочного ствола (см. *таблицу*).

По данным иммуноферментного анализа уровня цитокинов в плазме крови (рис. 1) в группе ХТЭЛГ по сравнению с группой контроля установлено значимое повышение

ИЛ-8 (69,5 [45,0; 93,8] и 40,3 [18,5; 45,8] пг/мл;  $p = 0,030$ ) и MCP-1 (34,9 [30,7; 42,3] и 26,1 [20,1; 31,6] соответственно;  $p = 0,031$ ). По другим проанализированным маркерам значимых различий не получено. Не определено значимых различий между группами и по уровню СРБ ( $p = 0,54$ ).

В результате проведенного корреляционного анализа (рис. 2) выявлены умеренные обратные взаимосвязи провоспалительных цитокинов с гемодинамическими параметрами (ИЛ-18 и сердечный выброс, MCP-1 и сердечный индекс, MCP-1 и  $SvO_2$ ), положительные корреляции со структурными изменениями правых камер сердца (MCP-1 и СРБ с площадью правого предсердия), а также положительные – с показателями обмена железа (ИЛ-8 и гемоглобин, ИЛ-8 и железо сыворотки, MCP-1 и ферритин). Выявлена умеренная обратная корреляция СРБ и дистанции ТШХ, а также умеренная прямая корреляция СРБ и NT-proBNP. Кроме того, значимая взаимосвязь определена между уровнем ИЛ-8 и функцией почек: положительная с уровнем креатинина в плазме и отрицательная с СКФ.



**Рисунок 1.** Содержание биомаркеров в плазме крови: A–E – уровень цитокинов плазмы крови; F – уровень СРБ в плазме крови

**Примечание:** ИЛ – интерлейкин; СРБ – С-реактивный белок; ХТЭЛГ – хроническая тромбозмобилическая легочная гипертензия; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1; MMP-9 – матриксная металлопротеиназа 9.

**Figure 1.** Content of biomarkers in plasma: A–E – plasma cytokine level; F – level of CRP in plasma

**Note:** CRP – C-reactive protein; CTEPH – chronic thromboembolic pulmonary hypertension; IL – interleukin; MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1; MMP-9 – matrix metalloproteinase 9.

Характеристика исследуемых групп  
Characteristics of the study groups

Показатель / Parameter	Группа ХТЭЛГ / СТЕРН group, n = 34	Группа контроля / Control group, n = 10
Возраст, лет / Age, years	56 [44,5; 67]	58 [39; 64]
Пол (мужской/женский) / Gender (male/female), n	19/15	2/8
ППТ, м <sup>2</sup> / BSA, m <sup>2</sup>	1,98 [1,75; 2,11]	1,85 [1,58; 1,95]
<b>Лабораторные показатели / Laboratory parameters</b>		
NT-proBNP, пг/мл / NT-proBNP, pg/mL	691,5 [116,7; 2 040,7]	–
Креатинин, ммоль/л / Creatinine, mmol/L	87 [78; 107]*	72 [66; 75]
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> / GFR to CKD-EPI, mL/min/1,73m <sup>2</sup>	73,9 [59,7; 92,8]	81,9 [69,4; 86,1]
Общий билирубин, ммоль/л / Total bilirubin, mmol/L	16,5 [12; 29]	11,1 [9,3; 16,1]
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	145,8 [132,5; 160]	141 [134; 146]
Ферритин, мкг/л / Ferritin, µg/L	76 [30,7; 127,9]	–
Железо сыворотки, мкмоль/л / Serum iron, µmol/L	16,3 [12; 29]	–
<b>Тест 6-минутной ходьбы / Six-minute walk test</b>		
Дистанция ТШХ, м / 6MWT distance, m	320,5 [258; 430]	–
<b>Катетеризация правых камер / Catheterization of the right chambers</b>		
СДЛА, мм рт. ст. / sPAP, mmHg	92 [65; 104] <sup>#</sup>	–
ср. ДЛА, мм рт. ст. / mPAP, mmHg	55,5 [42; 63] <sup>#</sup>	–
ДДЛА, мм рт. ст. / dPAP, mmHg	33,5 [24; 38] <sup>#</sup>	–
ДЗЛА, мм рт. ст. / PAWP, mmHg	13 [12; 14]	–
ЦВД, мм рт. ст. / CVP, mmHg	14 [10; 18] <sup>#</sup>	–
СВ, л/мин / CO, L/min	4 [3,3; 5,3]	–
СИ, л/мин × м <sup>2</sup> / CI, L/min × m <sup>2</sup>	1,98 [1,7; 2,63] <sup>#</sup>	–
ЛСС, дин/с/см <sup>-5</sup> / PVR, din/sec/cm <sup>-5</sup>	935 [500; 1 280] <sup>#</sup>	–
SvO <sub>2</sub> , %	59,2 [55; 68] <sup>#</sup>	–
<b>Эхокардиографическое исследование / Echocardiographic examination</b>		
КДР, мм / EDS, mm	44,5 [40; 49]	45 [43; 50]
ФВ ЛЖ / LV EF, %	62 [58; 67]	63 [58,5; 63]
Диаметр ЛС, мм / PTD, mm	30 [25; 33]*	23 [20; 26]
ПЖ пар., мм / RV par., mm	37 [35; 40]	32 [28,5; 36]
ПЖ базал., мм / RV basal, mm	48 [42; 54]*	36 [34,5; 38]
ПЖ/ЛЖ / RV/LV	1,09 [0,88; 1,32]	–
Площадь ПП, см <sup>2</sup> / RA area, cm <sup>2</sup>	24,5 [20; 31]*	19,9 [17; 20,2]
TAPSE, мм / TAPSE, mm	17 [14; 20]*	23,5 [18; 28]
TAV'S, см/с / TAV'S, cm/sec	10 [9; 12]*	13,5 [10,5; 15,5]
ФАС, %	31 [25; 38]	–
РСДЛА, мм рт. ст. / ePASP, mmHg	84 [60; 97]*	28 [24,5; 31]

Примечание: \* значимые различия с группой контроля ( $p < 0,05$ ); <sup>#</sup> значения, отличные от нормальных [20]. Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [Q1; Q3]). ДДЛА – диастолическое давление в легочной артерии; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; КДР – конечный диастолический размер; ЛС – легочный ствол; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ПЖ базал. – линейный размер правого желудочка в апикальной четырехкамерной позиции на уровне базального сегмента; ПЖ пар. – линейный размер правого желудочка в длинной парастеральной позиции; ПЖ/ЛЖ – соотношение поперечных размеров правого желудочка к левому желудочку в апикальной позиции; ПП – правое предсердие; ППТ – площадь поверхности тела; РСДЛА – расчетное систолическое давление в легочной артерии; СВ – сердечный выброс; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; СИ – сердечный индекс; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ср. ДЛА – среднее давление в легочной артерии; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХТЭЛГ – хроническая тромбоземболическая легочная гипертензия; ЦВД – центральное венозное давление; ФАС – фракция изменения площади; NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона; SvO<sub>2</sub> – насыщение кислородом смешанной венозной крови; TAPSE – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана; TAV'S – скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана.

Note: \* – significant differences compared with the control group ( $p < 0.05$ ). <sup>#</sup> – values other than normal [20]. Data are presented as median, 25th and 75th percentiles (Me [Q1; Q3]). 6MWT – six-minute walk test; BSA – body surface area; CI – cardiac index; CO – cardiac output; СТЕРН – chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CVP – central venous pressure; dPAP – diastolic pulmonary artery pressure; EDS – end diastolic size; ePASP – estimated pulmonary artery systolic pressure; ФАС – fraction of area change; GFR – glomerular filtration rate; LV EF – left ventricular ejection fraction; mPAP – mean pulmonary artery pressure; NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PAWP – pulmonary artery wedge pressure; PTD – pulmonary trunk diameter; PVR – pulmonary vascular resistance; RA – right atrium; RV basal – linear size of the right ventricle in the apical four-chamber position at the level of the basal segment; RV par. – linear size of the right ventricle in the long parasternal position; RV/LV – ratio of the transverse dimensions of the right ventricle to the left ventricle in the apical position; sPAP – systolic pulmonary artery pressure; SvO<sub>2</sub> – mixed venous oxygen saturation; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion; TAV'S – tricuspid annular valve speed.

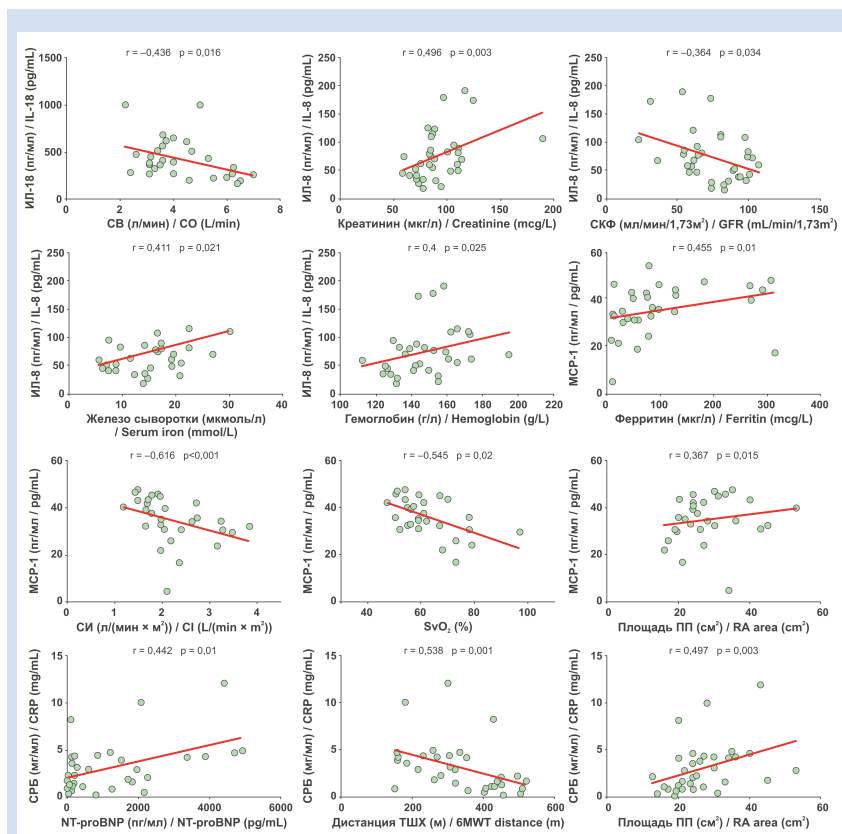
## Обсуждение

По результатам проведенного исследования продемонстрировано повышение уровня ИЛ-8 и МСР-1 в плазме крови пациентов с ХТЭЛГ по сравнению с контрольной группой. Более того, определены связи ряда провоспалительных цитокинов с гемодинамическими параметрами малого круга кровообращения, толерантностью к физической нагрузке, показателями обмена железа и функции почек. Полученные данные свидетельствуют о возможном участии провоспалительных цитокинов в патогенезе ХТЭЛГ. ИЛ-8 является классическим хемокином и провоспалительным цитокином, стимулирующим хемотаксис фагоцитов в очаг воспаления. Так, ИЛ-8 активирует эндотелиоциты, что сопровождается экспрессией адгезионных молекул, обеспечивающих обратимую и плотную адгезию моноцитов и нейтрофилов с их последующей миграцией в ткань. Этот цитокин активно синтезируется макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и другими клетками [21]. Повышение уровня ИЛ-8 в плазме крови у пациентов с ХТЭЛГ также отмечено в работе D. Zabini и соавт. [12].

МСР-1, или CCL2, относится к группе СС-хемокинов, выступая при этом мощным фактором хемотаксиса моноцитов. Таким образом, МСР-1 следует считать одним из ключевых цитокинов, ответственных за регуляцию макрофагального компонента в процессе воспаления. МСР-1 синтезируется различными типами клеток, в том числе эндотелиоцитами, фибробластами, моноцитами и макрофагами [22]. По данным Н. Kimura и коллег [23], уровень МСР-1 в плазме крови пациентов с ХТЭЛГ напрямую коррелировал с легочным сосудистым сопротивлением. Кроме того, в том же исследовании иммунореактивность к МСР-1 по данным иммуногистохимического исследования материала после легочной тромбэндартерэктомии продемонстрирована не только в эндотелиальных клетках, но также в мононуклеарных клетках и гладкомышечных клетках неинтими. В настоящем исследовании прямой взаимосвязи МСР-1 и легочного сосудистого сопротивления не обнаружено, но выявлена обратная корреляция с сердечным индексом. Повышение уровня МСР-1 в плазме крови у больных ХТЭЛГ также зарегистрировано в работах R. Quarck и соавт. [10]

и М. Yang и соавт. [15]. Авторами установлена корреляционная связь уровня ИЛ-8 и МСР-1 с характером клеточного состава воспалительного инфильтрата стенки легочной артерии по результатам гистологического исследования материала, полученного при легочной тромбэндартерэктомии, в котором основными клетками были фагоциты [10]. Еще одним подтверждением роли этих цитокинов служит работа V.F.E.D. Smolders и коллег [24], в которой продемонстрировано увеличение экспрессии ИЛ-8 и МСР-1 эндотелием легочных артерий у пациентов с ХТЭЛГ. Следует отметить, что транскрипция обоих цитокинов в клетках опосредована единым сигнальным путем NF-κB [25]. Повышенная активность NF-κB сигнального пути при ХТЭЛГ также подтверждена в экспериментальном исследовании на крысах [26].

Однако существуют исследования, в которых не удалось определить повышение ИЛ-8 и МСР-1 в плазме крови у больных ХТЭЛГ. Так, отсутствие значимого изменения уровня ИЛ-8 отмечено в работе T. Koudstaal и соавт. [13], а МСР-1 – в исследо-



**Рисунок 2.** Корреляционный анализ уровня биомаркеров с морфофункциональными и лабораторными показателями у пациентов с ХТЭЛГ

**Примечание:** ИЛ – интерлейкин; ПП – правое предсердие; СВ – сердечный выброс; СИ – сердечный индекс; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы; МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1; NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона; SvO<sub>2</sub> – насыщение кислородом смешанной венозной крови.

**Figure 2.** Correlation analysis of the level of biomarkers with morphofunctional and laboratory parameters in patients with CTEPH

**Note:** 6MWT – six-minute walk test; CI – cardiac index; CO – cardiac output; CRP – C-reactive protein; GFR – glomerular filtration rate; IL – interleukin; MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1; NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; RA – right atrium; SvO<sub>2</sub> – mixed venous oxygen saturation.

вании под руководством D. Zabini [12]. В настоящей работе не получено значимых различий для ИЛ-6, ИЛ-18, ММР-9. Однако в исследовании R. Quarck и коллег [10] зарегистрировано повышение уровня ММР-9, а в работе D. Zabini и соавт. [12] – повышение уровня ИЛ-6. Указанные выявленные различия требуют дальнейшего изучения и уточнения.

Уровень СРБ, отражающий выраженность системного воспаления, в настоящем исследовании не различался между группами ХТЭЛГ и контроля. Схожие результаты получены в исследованиях M. Åberg и соавт. [27] и W. Magoń и соавт. [28]. При этом в ряде работ отмечены значимое повышение этого фактора и ассоциация с прогнозом ХТЭЛГ [10, 15].

При анализе ранее опубликованных работ, посвященных оценке цитокинового профиля у пациентов с ХТЭЛГ [10, 12, 13, 15, 28], следует отметить сопоставимый размер исследуемых групп, а также спектр выполненного обследования больных. Обращают на себя внимание более высокие значения легочного сосудистого сопротивления и среднего давления в легочной артерии у больных, включенных в настоящее исследование, по сравнению с данными ранее опубликованных работ, что указывает на продвинутую стадию заболевания у этих лиц. Несмотря на схожесть характеристик исследуемых групп в вышеуказанных работах, результаты анализа цитокинового профиля в плазме крови значительно различаются. Эти различия могут быть связаны со сложным патогенезом ХТЭЛГ, а также отличиями в сопутствующей патологии и превалирующих факторах риска развития ХТЭЛГ у включенных больных.

Проведенный нами корреляционный анализ показал связь уровня некоторых цитокинов с гемодинамическими, лабораторными и функциональными показателями тяжести течения ХТЭЛГ. Так, продемонстрированы умеренные обратные корреляции между ИЛ-18 и сердечным выбросом, МСР-1 и сердечным индексом, а также МСР-1 и SvO<sub>2</sub>. Интересно, что у пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией уровень МСР-1 не коррелировал ни с одним из гемодинамических параметров [29]. Прямая умеренная корреляция определена между структурным ремоделированием сердца (площадью правого предсердия по ЭхоКГ) и уровнями СРБ и МСР-1. Следует отметить, что в недавнем метаанализе [30] площадь правого предсердия коррелировала с плохим прогнозом у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Отдельного внимания заслуживают корреляции между уровнем СРБ и дистанцией ТШХ (умеренная обратная), а также уровнем NT-proBNP (умеренная прямая). СРБ является хорошо известным биомаркером воспаления, широко признанным предиктором различных сердечно-сосудистых заболеваний [31]. Ранее в исследовании

*in vitro* на культурах эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток от пациентов с ХТЭЛГ показано, что добавление СРБ приводит к эндотелиальной дисфункции, повышению тромбогенности эндотелия и изменению фенотипа гладкомышечных клеток. Экстраполяция этих результатов на ситуацию *in vivo* указывает на то, что СРБ может способствовать ремоделированию сосудов и формированию стойкой посттромботической обструкции [32]. В работах R. Quarck и соавт. [10, 33] установлено повышение уровня этого биомаркера у пациентов с ХТЭЛГ. Уровень СРБ также снижался после выполнения тромбартерэктомии. Более того, ранее продемонстрирована прямая связь уровня СРБ с прогнозом жизни больных ХТЭЛГ [34]. Таким образом, оценка данных биомаркеров в перспективе может быть использована для определения тяжести течения заболевания.

К ограничениям данного исследования следует отнести отсутствие у контрольной группы данных катетеризации правых камер сердца и ТШХ, а также ряда показателей крови и ЭхоКГ. Однако отсутствие этих данных не может значимо сказаться на ценности и точности полученного результата.

## Заключение

В настоящем исследовании проанализирована связь провоспалительных цитокинов с показателями эритропоеза и обмена железа. При этом установлена умеренная прямая связь ИЛ-8 с гемоглобином и железом сыворотки и умеренная прямая взаимосвязь МСР-1 и ферритина. Следует отметить, что в рамках концепции анемии хронического заболевания хорошо известно об относительном дефиците железа вследствие его секвестрации в клетках ретикулоэндотелиальной системы при хроническом воспалении различной этиологии, сопровождающимся умеренной гиперцитокинемией [35]. Ключевой молекулой, определяющей взаимосвязь метаболизма железа и воспаления, считается пептид – гепсидин, продуцируемый в первую очередь печенью. Гепсидин выступает железорегулирующим белком: он подавляет абсорбцию железа в кишечнике и выход железа из депо, что снижает системную биодоступность железа и приводит к его перераспределению в условиях воспаления, в том числе к повышению уровня ферритина сыворотки [36]. Продукция гепсидина напрямую связана с уровнем провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6 [37] и ИЛ-1β [38]. Гепсидин также продуцируется клетками иммунной системы (например, макрофагами и нейтрофилами) в процессе врожденного иммунного ответа посредством активации толл-подобного рецептора 4 (TLR-4) [39]. Помимо этого, показано, что при легочной гипертензии системное или локальное воспаление индуцирует экспрессию гепсидина, нарушая тем самым гомеостаз железа в



гладкомышечных клетках легочных артерий [40]. Кроме того, в работе L. Valenti и коллег [41] продемонстрирована прямая взаимосвязь уровня MCP-1 и уровнем гепсидина в плазме крови у пациентов с атеросклерозом на фоне метаболического синдрома. Эти данные объясняют выявленную нами прямую корреляцию уровня MCP-1 и ферритина. С другой стороны, в проведенном исследовании не удалось показать взаимосвязь ИЛ-6, как одного из ключевых стимуляторов синтеза гепсидина, с показателями обмена железа.

Неожиданной находкой настоящей работы стала выявленная умеренная прямая взаимосвязь уровнем ИЛ-8 и креатинина в плазме крови у пациентов с ХТЭЛГ. Эти данные требуют уточнения и дальнейшего изучения.

Дальнейшее детальное изучение механизмов асептического воспаления при ХТЭЛГ, в том числе цитокинового профиля, позволит точнее понять патогенез этого заболевания, разработать подходы к скринингу и прогнозированию течения ХТЭЛГ. На основе полученных данных возможна разработка новых лекарственных субстанций, мишенями для

которых будут провоспалительные цитокины, их рецепторы и сигнальные пути.

### Конфликт интересов

А.А. Карпов заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.А. Симакова заявляет об отсутствии конфликта интересов. П.М. Докшин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.И. Жиленкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.А. Шиленко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Золотова заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Зелинская заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ж.И. Ионова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.М. Галагудза заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.М. Моисеева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-75-01057, <https://rscf.ru/project/23-75-01057/>.

### Информация об авторах

*Карпов Андрей Александрович*, кандидат медицинских наук заведующий научно-исследовательской лабораторией патологии малого круга кровообращения, доцент кафедры патологии института медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0114-5896

*Симакова Мария Александровна*, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской группы кардиоонкологии научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9478-1941

*Докшин Павел Михайлович*, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории заболеваний с избыточной кальцификацией научно-исследовательского центра неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0182-009X

*Жиленкова Юлия Исмаиловна*, кандидат медицинских наук доцент кафедры лабораторной медицины с клиникой федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2756-0334

### Author Information Form

*Karpov Andrei A.*, PhD, Head of the Laboratory of Pulmonary Vascular Disease, Associate Professor at the Department of Pathology, Federal State Budgetary Institution “V. A. Almazov National Medical Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0114-5896

*Simakova Maria A.*, PhD, MD, Head, Senior Researcher, Research Group of Cardio-Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Federal State Budgetary Institution “V. A. Almazov National Medical Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9478-1941

*Docshin Pavel M.*, Junior Research Fellow, Research Laboratory of Excessive Calcification Diseases, Research Centre of Unknown, Rare and Genetically Determined Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Federal State Budgetary Institution “V. A. Almazov National Medical Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0182-009X

*Zhilenkova Yuliya I.*, PhD, MD, Associate Professor, Department of Laboratory Medicine, Federal State Budgetary Institution “V. A. Almazov National Medical Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2756-0334

*Шиленко Леонид Алексеевич*, ординатор 1-го года кафедры факультетской терапии с клиникой, лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории патологии малого круга кровообращения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1002-9419

*Золотова Екатерина Алексеевна*, младший научный сотрудник научно-исследовательской группы кардиоонкологии научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7399-2811

*Зелинская Ирина Александровна*, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории биопротезирования и кардиопротекции, ассистент кафедры патологической физиологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1971-3444

*Ионова Жанна Игоревна*, кандидат медицинских наук ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, научный сотрудник лаборатории ишемической болезни сердца научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5795-4006

*Галагудза Михаил Михайлович*, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор директор института экспериментальной медицины, заведующий кафедрой патологии института медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5129-9944

*Моисеева Ольга Михайловна*, доктор медицинских наук, профессор директор института сердца и сосудов, руководитель и главный научный сотрудник отдела некоронарогенных заболеваний сердца федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7817-3847

*Shilenko Leonid A.*, First-year Resident at the Department of Faculty Therapy, Laboratory Assistant at the Laboratory of Pulmonary Vascular Disease, Federal State Budgetary Institution “V. A. Almazov National Medical Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1002-9419

*Zolotova Ekaterina A.*, MD, Junior Researcher, Research Group of Cardio-Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Federal State Budgetary Institution “V. A. Almazov National Medical Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7399-2811

*Zelinskaya Irina A.*, Researcher in Bioprosthetics and Cardioprotection SRL, Assistant at the Pathological Physiology Department, Federal State Budgetary Institution “V. A. Almazov National Medical Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1971-3444

*Ionova Zhanna I.*, PhD, Assistant at the Department of Advanced Therapy with the course of Endocrinology and Cardiology with the clinic named after Academician G.F. Langa, Researcher at the Laboratory of Coronary Heart Disease, Research Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Research Center of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5795-4006

*Galagudza Michael M.*, PhD, MD, Professor and Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Director of the Institute of Experimental Medicine, Head of the Department of Pathology, Institute of Medical Education, Federal State Budgetary Institution “V. A. Almazov National Medical Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5129-9944

*Moiseeva Olga M.*, PhD, MD, Professor, Director of the Institute of Heart and Vessels, Head and Leading Researcher at the Department of Non-Coronary Heart Diseases, Federal State Budgetary Institution “V. A. Almazov National Medical Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7817-3847

#### Вклад авторов в статью

*КАА* – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*СМА* – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

#### Author Contribution Statement

*CAA* – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*SMA* – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*ДПМ* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ЖЮИ* – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ШЛА* – анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ЗЕА* – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ЗИА* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ИЖИ* – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ГММ* – интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*МОМ* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*DPM* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*ZhYuI* – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*ShLA* – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*ZEA* – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*ZIA* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*IZhI* – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*GMM* – data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*MOM* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P., Huisman M.V., Humbert M., Jennings C.S., Jiménez D., Kucher N., Lang I.M., Lankeit M., Lorusso R., Mazzolai L., Meneveau N., Ni Ainle F., Prandoni P., Pruszczyk P., Righini M., Torbicki A., Van Belle E., Zamorano J.L.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J*. 2019; 40(42):3453-3455. doi:10.1093/eurheartj/ehz726
- Moser K.M., Bloor C.M. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1993; 103(3):685-692. doi:10.1378/chest.103.3.685
- Simonneau G., Torbicki A., Dorfmüller P., Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017; 26(143):160112. doi:10.1183/16000617.0112-2016
- Pietra G.G., Capron F., Stewart S., Leone O., Humbert M., Robbins I.M., Reid L.M., Tuder R.M. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(12 Suppl S):25S-32S. doi: 10.1016/j.jacc.2004.02.033
- Lang I.M., Dorfmüller P., Vonk Noordegraaf A. The Pathobiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13 Suppl 3:S215-S221. doi: 10.1513/AnnalsATS.201509-620AS
- Otani N., Watanabe R., Tomoe T., Toyoda S., Yasu T., Nakamoto T. Pathophysiology and Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(4):3979. doi: 10.3390/ijms24043979
- Simonneau G., Dorfmüller P., Guignabert C., Mercier O., Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the magic of pathophysiology. *Ann Cardiothorac Surg*. 2022; 11(2):106-119. doi: 10.21037/acs-2021-pte-10
- Vrigkou E., Tsantes A., Konstantonis D., Rapti E., Maratou E., Pappas A., Halvatsiotis P., Tsangaris I. Platelet, Fibrinolytic and Other Coagulation Abnormalities in Newly-Diagnosed Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(5):1238. doi: 10.3390/diagnostics12051238
- Yan L., Li X., Liu Z., Zhao Z., Luo Q., Zhao Q., Jin Q., Yu X., Zhang Y. Research progress on the pathogenesis of CTEPH. *Heart Fail Rev*. 2019; 24(6):1031-1040. doi: 10.1007/s10741-019-09802-4
- Quarck R., Wynants M., Verbeke E., Meys B., Delcroix M. Contribution of inflammation and impaired angiogenesis to the pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015; 46(2):431-443. doi: 10.1183/09031936.00009914
- Koudstaal T., Boomars K.A., Kool M. Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: An Immunological Perspective. *J Clin Med*. 2020; 9(2):561. doi: 10.3390/jcm9020561
- Zabini D., Heinemann A., Foris V., Nagaraj C., Nierlich P., Bálint Z., Kwapiszewska G., Lang I.M., Klepetko W., Olschewski H., Olschewski A. Comprehensive analysis of inflammatory markers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J*. 2014; 44(4):951-962. doi: 10.1183/09031936.00145013
- Koudstaal T., van Uden D., van Hulst J.A.C., Heukels P., Bergen I.M., Geenen L.W., Baggen V.J.M., van den Bosch A.E., van den Toorn L.M., Chandoesing P.P., Kool M., Boersma E., Hendriks R.W., Boomars K.A. Plasma markers in pulmonary hypertension subgroups correlate with patient survival. *Respir Res*. 2021; 22(1):137. doi: 10.1186/s12931-021-01716-w
- Reesink H.J., Meijer R.C., Lutter R., Boomsma F., Jansen H.M., Kloek J.J., Bresser P. Hemodynamic and clinical correlates of endothelin-1 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2006; 70(8):1058-1063. doi: 10.1253/circj.70.1058
- Yang M., Deng C., Wu D., Zhong Z., Lv X., Huang Z., Lian N., Liu K., Zhang Q. The role of mononuclear cell tissue factor and inflammatory cytokines in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 42(1):38-45. doi: 10.1007/s11239-015-1323-2
- Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е., Волков А.В., Веселова Т.Н., Галявич А.С., Гончарова Н.С., Горбачевский С.В., Данилов Н.М., Еременко А.А., Мартынюк Т.В., Моисеева О.М., Саидова М.А., Сергиенко В.Б., Симакова М.А., Стукалова О.В., Чазова И.Е., Чернявский А.М., Шалаев С.В., Шмальц А.А., Царева Н.А. Легочная

гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(12):4683. doi:10.15829/1560-4071-2021-4683

17. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J., Hua L., Handschumacher M.D., Chandrasekaran K., Solomon S.D., Louie E.K., Schiller N.B. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23(7):685-788. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010

18. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166(1):111-117. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102

19. White C.A., Akbari A., Doucette S., Fergusson D., Knoll G.A. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: is the new chronic kidney disease epidemiology collaboration equation any better? *Clin Chem.* 2010; 56(3):474-477. doi: 10.1373/clinchem.2009.135111

20. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M., Badagliacca R., Berger R.M.F., Brida M., Carlsen J., Coats A.J.S., Escribano-Subias P., Ferrari P., Ferreira D.S., Ghofrani H.A., Giannakoulas G., Kiely D.G., Mayer E., Meszaros G., Nagavci B., Olsson K.M., Pepke-Zaba J., Quint J.K., Rådegran G., Simonneau G., Sitbon O., Tonia T., Toshner M., Vachiery J.L., Vonk Noordegraaf A., Delcroix M., Rosenkranz S.; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022; 43(38):3618-3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237

21. Mukaida N. Pathophysiological roles of interleukin-8/CXCL8 in pulmonary diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2003; 284(4):L566-L577. doi: 10.1152/ajplung.00233.2002

22. Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol.* 2021; 101(Pt B):107598. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107598

23. Kimura H., Okada O., Tanabe N., Tanaka Y., Terai M., Takiguchi Y., Masuda M., Nakajima N., Hiroshima K., Inadera H., Matsushima K., Kuriyama T. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 and pulmonary vascular resistance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164(2):319-324. doi: 10.1164/ajrccm.164.2.2006154

24. Smolders V.F.E.D., Lodder K., Rodríguez C., Tura-Ceide O., Barberà J.A., Jukema J.W., Quax P.H.A., Goumans M.J., Kurakula K. The Inflammatory Profile of CTEPH-Derived Endothelial Cells Is a Possible Driver of Disease Progression. *Cells.* 2021; 10(4):737. doi: 10.3390/cells10040737

25. Xiao L., Liu Y., Wang N. New paradigms in inflammatory signaling in vascular endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014; 306(3):H317-H325. doi: 10.1152/ajpheart.00182.2013

26. Wu D., Chen Y., Wang W., Li H., Yang M., Ding H., Lv X., Lian N., Zhao J., Deng C. The role of inflammation in a rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension induced by carrageenan. *Ann Transl Med.* 2020; 8(7):492. doi: 10.21037/atm.2020.02.86

27. Åberg M., Björklund E., Wikström G., Christersson C. Platelet-leukocyte aggregate formation and inflammation in patients with pulmonary arterial hypertension and CTEPH. *Platelets.* 2022; 33(8):1199-1207. doi: 10.1080/09537104.2022.2087867

28. Magoń W., Stepniowski J., Waligóra M., Jonas K.,

Przybylski R., Podolec P., Kopeć G. Changes in Inflammatory Markers in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Treated with Balloon Pulmonary Angioplasty. *Cells.* 2022; 11(9):1491. doi: 10.3390/cells11091491

29. Itoh T., Nagaya N., Ishibashi-Ueda H., Kyotani S., Oya H., Sakamaki F., Kimura H., Nakanishi N. Increased plasma monocyte chemoattractant protein-1 level in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Respirology.* 2006; 11(2):158-163. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00821.x

30. Liu K., Zhang C., Chen B., Li M., Zhang P. Association between right atrial area measured by echocardiography and prognosis among pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020; 10(9):e031316. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031316

31. Zhang M., Zhang Y., Pang W., Zhai Z., Wang C. Circulating biomarkers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2019; 9(2):2045894019844480. doi: 10.1177/2045894019844480

32. Wynants M., Quarck R., Ronisz A., Alfaro-Moreno E., Van Raemdonck D., Meyns B., Delcroix M. Effects of C-reactive protein on human pulmonary vascular cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2012; 40(4):886-894. doi: 10.1183/09031936.00197511

33. Quarck R., Nawrot T., Meyns B., Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(14):1211-1218. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.038

34. Skoro-Sajer N., Gerges C., Gerges M., Panzenböck A., Jakowitsch J., Kurz A., Taghavi S., Sadushi-Kolici R., Campean I., Klepetko W., Celermajer D.S., Lang I.M. Usefulness of thrombosis and inflammation biomarkers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension-sampling plasma and surgical specimens. *J Heart Lung Transplant.* 2018; 37(9):1067-1074. doi: 10.1016/j.healun.2018.04.003

35. Wessling-Resnick M. Iron homeostasis and the inflammatory response. *Annu Rev Nutr.* 2010; 30:105-122. doi: 10.1146/annurev.nutr.012809.104804

36. Anand I.S., Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation.* 2018; 138(1):80-98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099

37. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V., Keller C., Taudorf S., Pedersen B.K., Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004; 113(9):1271-1276. doi: 10.1172/JCI20945

38. Lee P., Peng H., Gelbart T., Wang L., Beutler E. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102(6):1906-1910. doi: 10.1073/pnas.0409808102

39. Sow F.B., Florence W.C., Sato A.R., Schlesinger L.S., Zwilling B.S., Lafuse W.P. Expression and localization of hepcidin in macrophages: a role in host defense against tuberculosis. *J Leukoc Biol.* 2007; 82(4):934-945. doi: 10.1189/jlb.0407216

40. Quatrederieners M., Mendes-Ferreira P., Santos-Ribeiro D., Nakhleh M.K., Ghigna M.R., Cohen-Kaminsky S., Perros F. Iron Deficiency in Pulmonary Arterial Hypertension: A Deep Dive into the Mechanisms. *Cells.* 2021; 10(2):477. doi: 10.3390/cells10020477

41. Valenti L., Dongiovanni P., Motta B.M., Swinkels D.W., Bonara P., Rametta R., Burdick L., Frugoni C., Fracanzani A.L., Fargion S. Serum hepcidin and macrophage iron correlate with MCP-1 release and vascular damage in patients with metabolic syndrome alterations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31(3):683-690. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.214858

## REFERENCES

1. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P., Huisman M.V., Humbert M., Jennings

C.S., Jiménez D., Kucher N., Lang I.M., Lankeit M., Lorusso R., Mazzolai L., Meneveau N., Ní Áinle F., Prandoni P., Pruszczyk

- P., Righini M., Torbicki A., Van Belle E., Zamorano J.L.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J*. 2019; 40(42):3453-3455. doi:10.1093/eurheartj/ehz726
2. Moser K.M., Bloor C.M. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1993; 103(3):685-692. doi:10.1378/chest.103.3.685
  3. Simonneau G., Torbicki A., Dorfmüller P., Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017; 26(143):160112. doi:10.1183/16000617.0112-2016
  4. Pietra G.G., Capron F., Stewart S., Leone O., Humbert M., Robbins I.M., Reid L.M., Tuder R.M. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(12 Suppl S):25S-32S. doi: 10.1016/j.jacc.2004.02.033
  5. Lang I.M., Dorfmüller P., Vonk Noordegraaf A. The Pathobiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13 Suppl 3:S215-S221. doi: 10.1513/AnnalsATS.201509-620AS
  6. Otani N., Watanabe R., Tomoe T., Toyoda S., Yasu T., Nakamoto T. Pathophysiology and Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(4):3979. doi: 10.3390/ijms24043979
  7. Simonneau G., Dorfmüller P., Guignabert C., Mercier O., Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the magic of pathophysiology. *Ann Cardiothorac Surg*. 2022; 11(2):106-119. doi: 10.21037/acs-2021-pte-10
  8. Vrigkou E., Tsantes A., Konstantonis D., Rapti E., Maratou E., Pappas A., Halvatsiotis P., Tsangaris I. Platelet, Fibrinolytic and Other Coagulation Abnormalities in Newly-Diagnosed Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(5):1238. doi: 10.3390/diagnostics12051238
  9. Yan L., Li X., Liu Z., Zhao Z., Luo Q., Zhao Q., Jin Q., Yu X., Zhang Y. Research progress on the pathogenesis of CTEPH. *Heart Fail Rev*. 2019; 24(6):1031-1040. doi: 10.1007/s10741-019-09802-4
  10. Quarck R., Wynants M., Verbeke E., Meys B., Delcroix M. Contribution of inflammation and impaired angiogenesis to the pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015; 46(2):431-443. doi: 10.1183/09031936.00009914
  11. Koudstaal T., Boomars K.A., Kool M. Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: An Immunological Perspective. *J Clin Med*. 2020; 9(2):561. doi: 10.3390/jcm9020561
  12. Zabini D., Heinemann A., Foris V., Nagaraj C., Nierlich P., Bálint Z., Kwapiszewska G., Lang I.M., Klepetko W., Olschewski H., Olschewski A. Comprehensive analysis of inflammatory markers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J*. 2014; 44(4):951-962. doi: 10.1183/09031936.00145013
  13. Koudstaal T., van Uden D., van Hulst J.A.C., Heukels P., Bergen I.M., Geenen L.W., Baggen V.J.M., van den Bosch A.E., van den Toorn L.M., Chandoesing P.P., Kool M., Boersma E., Hendriks R.W., Boomars K.A. Plasma markers in pulmonary hypertension subgroups correlate with patient survival. *Respir Res*. 2021; 22(1):137. doi: 10.1186/s12931-021-01716-w
  14. Reesink H.J., Meijer R.C., Lutter R., Boomsma F., Jansen H.M., Kloek J.J., Bresser P. Hemodynamic and clinical correlates of endothelin-1 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2006; 70(8):1058-1063. doi: 10.1253/circj.70.1058
  15. Yang M., Deng C., Wu D., Zhong Z., Lv X., Huang Z., Lian N., Liu K., Zhang Q. The role of mononuclear cell tissue factor and inflammatory cytokines in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 42(1):38-45. doi: 10.1007/s11239-015-1323-2
  16. Avdeev S.N., Barbarash O.L., Bautin A.E., Volkov A.V., Veselova T.N., Galyavich A.S., Goncharova N.S., Gorbachevsky S.V., Danilov N.M., Eremenko A.A., Martynyuk T.V., Moiseeva O.M., Saidova M.A., Sergienko V.B., Simakova M.A., Stukalova O.V., Chazova I.E., Chernyavsky A.M., Shalaev S.V., Shmalts A.A., Tsareva N.A. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(12):4683. doi:10.15829/1560-4071-2021-4683 (In Russian)
  17. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J., Hua L., Handschumacher M.D., Chandrasekaran K., Solomon S.D., Louie E.K., Schiller N.B. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23(7):685-788. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010
  18. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(1):111-117. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
  19. White C.A., Akbari A., Doucette S., Fergusson D., Knoll G.A. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: is the new chronic kidney disease epidemiology collaboration equation any better? *Clin Chem*. 2010; 56(3):474-477. doi: 10.1373/clinchem.2009.135111
  20. Humbert M., Kovacs G., Hoepfer M.M., Badagliacca R., Berger R.M.F., Brida M., Carlsen J., Coats A.J.S., Escribano-Subias P., Ferrari P., Ferreira D.S., Ghofrani H.A., Giannakoulas G., Kiely D.G., Mayer E., Meszaros G., Nagavci B., Olsson K.M., Pepke-Zaba J., Quint J.K., Rådegran G., Simonneau G., Sitbon O., Tonia T., Toshner M., Vachiery J.L., Vonk Noordegraaf A., Delcroix M., Rosenkranz S.; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022; 43(38):3618-3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237
  21. Mukaida N. Pathophysiological roles of interleukin-8/CXCL8 in pulmonary diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003; 284(4):L566-L577. doi: 10.1152/ajplung.00233.2002
  22. Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol*. 2021; 101(Pt B):107598. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107598
  23. Kimura H., Okada O., Tanabe N., Tanaka Y., Terai M., Takiguchi Y., Masuda M., Nakajima N., Hiroshima K., Inadera H., Matsushima K., Kuriyama T. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 and pulmonary vascular resistance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(2):319-324. doi: 10.1164/ajrccm.164.2.2006154
  24. Smolders V.F.E.D., Lodder K., Rodríguez C., Tura-Ceide O., Barberà J.A., Jukema J.W., Quax P.H.A., Goumans M.J., Kurakula K. The Inflammatory Profile of CTEPH-Derived Endothelial Cells Is a Possible Driver of Disease Progression. *Cells*. 2021; 10(4):737. doi: 10.3390/cells10040737
  25. Xiao L., Liu Y., Wang N. New paradigms in inflammatory signaling in vascular endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014; 306(3):H317-H325. doi: 10.1152/ajpheart.00182.2013
  26. Wu D., Chen Y., Wang W., Li H., Yang M., Ding H., Lv X., Lian N., Zhao J., Deng C. The role of inflammation in a rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension induced by carrageenan. *Ann Transl Med*. 2020; 8(7):492. doi: 10.21037/atm.2020.02.86
  27. Åberg M., Björklund E., Wikström G., Christersson C. Platelet-leukocyte aggregate formation and inflammation in patients with pulmonary arterial hypertension and CTEPH. *Platelets*. 2022; 33(8):1199-1207. doi: 10.1080/09537104.2022.2087867
  28. Magoń W., Stepniowski J., Waligóra M., Jonas K.,

- Przybylski R., Podolec P., Kopeć G. Changes in Inflammatory Markers in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Treated with Balloon Pulmonary Angioplasty. *Cells*. 2022; 11(9):1491. doi: 10.3390/cells11091491
29. Itoh T., Nagaya N., Ishibashi-Ueda H., Kyotani S., Oya H., Sakamaki F., Kimura H., Nakanishi N. Increased plasma monocyte chemoattractant protein-1 level in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Respirology*. 2006; 11(2):158-163. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00821.x
30. Liu K., Zhang C., Chen B., Li M., Zhang P. Association between right atrial area measured by echocardiography and prognosis among pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020; 10(9):e031316. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031316
31. Zhang M., Zhang Y., Pang W., Zhai Z., Wang C. Circulating biomarkers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2019; 9(2):2045894019844480. doi: 10.1177/2045894019844480
32. Wynants M., Quarck R., Ronisz A., Alfaro-Moreno E., Van Raemdonck D., Meyns B., Delcroix M. Effects of C-reactive protein on human pulmonary vascular cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2012; 40(4):886-894. doi: 10.1183/09031936.00197511
33. Quarck R., Nawrot T., Meyns B., Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(14):1211-1218. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.038
34. Skoro-Sajer N., Gerges C., Gerges M., Panzenböck A., Jakowitsch J., Kurz A., Taghavi S., Sadushi-Kolici R., Campean I., Klepetko W., Celermajer D.S., Lang I.M. Usefulness of thrombosis and inflammation biomarkers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension-sampling plasma and surgical specimens. *J Heart Lung Transplant*. 2018; 37(9):1067-1074. doi: 10.1016/j.healun.2018.04.003
35. Wessling-Resnick M. Iron homeostasis and the inflammatory response. *Annu Rev Nutr*. 2010; 30:105-122. doi: 10.1146/annurev.nutr.012809.104804
36. Anand I.S., Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018; 138(1):80-98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099
37. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V., Keller C., Taudorf S., Pedersen B.K., Ganz T. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004; 113(9):1271-1276. doi: 10.1172/JCI20945
38. Lee P., Peng H., Gelbart T., Wang L., Beutler E. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102(6):1906-1910. doi: 10.1073/pnas.0409808102
39. Sow F.B., Florence W.C., Satoskar A.R., Schlesinger L.S., Zwilling B.S., Lafuse W.P. Expression and localization of hepcidin in macrophages: a role in host defense against tuberculosis. *J Leukoc Biol*. 2007; 82(4):934-945. doi: 10.1189/jlb.0407216
40. Quatrederieners M., Mendes-Ferreira P., Santos-Ribeiro D., Nakhleh M.K., Ghigna M.R., Cohen-Kaminsky S., Perros F. Iron Deficiency in Pulmonary Arterial Hypertension: A Deep Dive into the Mechanisms. *Cells*. 2021; 10(2):477. doi: 10.3390/cells10020477
41. Valenti L., Dongiovanni P., Motta B.M., Swinkels D.W., Bonara P., Rametta R., Burdick L., Frugoni C., Fracanzani A.L., Fargion S. Serum hepcidin and macrophage iron correlate with MCP-1 release and vascular damage in patients with metabolic syndrome alterations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31(3):683-690. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.214858

---

**Для цитирования:** Карпов А.А., Симакова М.А., Докшин П.М., Жиленкова Ю.И., Шиленко Л.А., Золотова Е.А., Зелинская И.А., Ионова Ж.И., Галагудза М.М., Моисеева О.М. Повышение уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови у пациентов с хронической тромбоземболической легочной гипертензией. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2023;12(4): 29-42. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4-29-42

**To cite:** Karpov A.A., Simakova M.A., Docshin P.M., Zhilenkova Yu.I., Shilenko L.A., Zolotova E.A., Zelinskaya I.A., Ionova Zh.I., Galagudza M.M., Moiseeva O.M. Increased levels of proinflammatory cytokines in blood plasma in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(4): 29-42. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4-29-42

---

## ПРИЛОЖЕНИЕ

к статье «Повышение уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной заголовк: Уровень провоспалительных цитокинов при ХТЭЛГ (А.А. Карпов, М.А. Симакова, П.М. Докшин, Ю.И. Жиленкова, Л.А. Шиленко, Е.А. Золотова, И.А. Зелинская, Ж.И. Ионова, М.М. Галагудза, О.М. Моисеева)

### Критерии исключения пациентов из группы контроля:

1. Возраст старше 75 и младше 18 лет.
2. Сопутствующая аутоиммунная патология (включая диффузные заболевания соединительной ткани).
3. Наличие верифицированного диагноза ишемической болезни сердца в анамнезе.
4. Активное злокачественное новообразование.
5. Наличие анемии любой степени тяжести.
6. Острое или хроническое инфекционное заболевание.
7. Курение на момент включения.
8. Ожирение 2-й степени и более.
9. Нарушение тиреоидного статуса.
10. Гормональная терапия на момент забора крови, в том числе заместительная гормональная терапия.
11. Антитромботическая терапия на момент забора крови.
12. Бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких.
13. Венозные тромбоэмболические события в анамнезе.