

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.24:616-005.755



Оценка взаимосвязи активации коагулофибринолитической системы и асептического воспаления у пациентов с длительно существующей хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

М. А. Симакова, Е. А. Золотова, Ю. И. Жиленкова,
О. С. Мельничникова, А. А. Карпов, Т. В. Вавилова,
О. М. Моисеева

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Симакова Мария Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: maria.simakova@gmail.com

Статья поступила в редакцию
25.07.23 и принята к печати 02.08.23.

Резюме

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является редким заболеванием с неблагоприятным прогнозом. Показана роль моноцитарно-макрофагального воспаления в неполной реканализации острого тромботического поражения легочной артерии и формировании ХТЭЛГ. Остается противоречивой роль коагулофибринолитической системы в патогенезе ХТЭЛГ. **Цель исследования** — оценить активность коагулофибринолитической системы и ее взаимосвязь с уровнем моноцитарного хемотаксического фактора 1 (MCP-1), а также тяжестью течения заболевания у пациентов с длительно существующей ХТЭЛГ. **Материалы и методы.** В исследование вошло 44 пациента с диагнозом ХТЭЛГ: 21 мужчина (средний возраст $57,0 \pm 11,9$ года) и 23 женщины (средний возраст $53,8 \pm 14,7$ года). Диагноз ХТЭЛГ верифицирован согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по диагностике и ведению пациентов с легочной гипертензией от 2020 года. Контрольную группу составили здоровые доноры ($n = 19$, средний возраст $51,0 \pm 11,9$ года, 10 мужчин, 9 женщин). Все пациенты находились на антикоагулянтной терапии эноксапарином натрия в терапевтической дозе 1 мг/кг подкожно дважды в день. Исследование маркеров системы фибринолиза и воспаления проводилось методом иммуноферментного анализа: активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (TAFI), тканевой активатор плазминогена (t-PA), ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1), моноцитарный хемотаксический фактор 1 (MCP-1). **Результаты.** В группе ХТЭЛГ продемонстрировано увеличение уровня t-PA — 6,06 [4,502; 8,03] нг/мл в сравнении с 2,95 [2,75; 3,56] нг/мл у доноров ($p = 0,00001$). Значимой разницы в уровне PAI-1 и TAFI у больных (34,40 [22,47; 46,43] и 94,67 [90,03; 102,80] нг/мл соответственно) и доноров (24,93 [21,41; 43,88] и 92,68 [87,99; 98,29] нг/мл соответственно) ($p = 0,0970$ и $p = 0,233$) не было найдено. Выявлено значимое повышение уровня MCP-1 у больных с ХТЭЛГ относительно доноров (34,95 [31,00; 42,08] против 26,05 [20,40; 31,33] пг/мл соответственно, $p = 0,016$). Была отмечена корреляция между MCP-1 и показателями фибринолиза t-PA (0,402, $p = 0,046$), PAI-1 (0,437, $p = 0,029$). Также показаны корреляции MCP-1 и маркеров фибринолиза с показателями гемодинамики и физической работоспособности: MCP-1

и SvO₂ (−0,574, p = 0,002), MCP-1 и сердечный индекс (−0,614, p = 0,001), дистанция в тесте шестиминутной ходьбы и t-PA (−0,435, p = 0,006). **Заключение.** В результате исследования продемонстрирована взаимосвязь MCP-1 с показателями активности коагулофибринолитической системы и тяжестью течения ХТЭЛГ. Полученные данные могут быть использованы для дальнейшего изучения патогенеза посттромбоэмболического синдрома и разработки критериев оценки прогноза у пациентов с ХТЭЛГ.

Ключевые слова: моноцитарный хемотаксический фактор 1, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, коагуляционный каскад, система фибринолиза, маркеры воспаления

Для цитирования: Симакова М. А., Золотова Е. А., Жиленкова Ю. И., Мельничникова О. С., Карпов А. А., Вавилова Т. В., Моисеева О. М. Оценка взаимосвязи активации коагулофибринолитической системы и асептического воспаления у пациентов с длительно существующей хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2023;29(5):493–504. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-5-493-504. EDN: ATVHGS

The relationship between activation of the coagulo-fibrinolytic system and aseptic inflammation in patients with long-term chronic thromboembolic pulmonary hypertension

M. A. Simakova, E. A. Zolotova, Yu. I. Zhilenkova,
O. S. Melnichnikova, A. A. Karpov, T. V. Vavilova,
O. M. Moiseeva
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Maria A. Simakova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: maria.simakova@gmail.com

Received 25 July 2023;
accepted 2 August 2023.

Abstract

Background. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a rare disease with a poor prognosis. The role of monocytic-macrophage inflammation in the incomplete recanalization of acute thromboembolic pulmonary artery disease and the formation of CTEPH was shown. The role of the coagulo-fibrinolytic system in the pathogenesis of CTEPH remains controversial. **Objective.** To assess the activity of the coagulo-fibrinolytic system and its relationship with the level of monocytic chemotactic factor 1 (MCP-1), as well as the severity of the disease in patients with long-term CTEPH. **Design and methods.** The study included 44 patients diagnosed with CTEPH: 21 men (mean age 57,0 ± 11,9 years) and 23 women (mean age 53,8 ± 14,7 years). The diagnosis of CTEPH was verified according to the clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation for the diagnosis and management of patients with pulmonary hypertension from 2020. The control group consisted of healthy donors (n = 19, mean age 51,0 ± 11,9 years, 10 men, 9 women). All patients were on anticoagulant therapy with enoxaparin sodium at a therapeutic dose of 1 mg/kg subcutaneously twice a day. The study of markers of the fibrinolysis and inflammation system was carried out by enzyme immunoassay: thrombin-activated fibrinolysis inhibitor (TAFI), tissue plasminogen activator (t-PA), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), monocytic chemotactic factor 1 (MCP-1). **Results.** In the CTEPH group, an increase in the level of t-PA was demonstrated — 6,06 [4,502; 8,03] vs 2,95 [2,75; 3,56] ng/ml in donors (p = 0,00001). The levels of PAI-1 and TAFI did not differ in patients (34,40 [22,47; 46,43] and 94,67 [90,03; 102,80] ng/mL,

respectively) and donors (24,93 [21,41; 43,88] and 92,68 [87,99; 98,29] ng/ml, respectively) ($p = 0,0970$ and $p = 0,233$). A significant increase in the level of MCP-1 was found in patients with CTEPH compared to donors (34,95 [31,00; 42,08] vs 26,05 [20,40; 31,33] pg/ml, $p = 0,016$, respectively). A correlation was noted between MCP-1 and fibrinolysis indices t-PA (0,402, $p = 0,046$), PAI-1 (0,437, $p = 0,029$). Correlations of MCP-1 and fibrinolysis markers with hemodynamic and physical performance indicators are also shown: MCP-1 and SvO₂ (-0,574, $p = 0,002$), MCP-1 and cardiac index (CI) (-0,614, $p = 0,001$), distance in the six-minute walk test (6MWT) and t-PA (-0,435, $p = 0,006$). **Conclusions.** As a result of the study, the relationship between MCP-1 and the activity of the coagulo-fibrinolytic system and the severity of CTEPH was demonstrated. The data obtained can be used to further study the pathogenesis of postthromboembolic syndrome and develop criteria for assessing prognosis in patients with CTEPH.

Key words: monocytic chemotactic factor 1, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, coagulation cascade, fibrinolysis system, inflammatory markers

For citation: Simakova MA, Zolotova EA, Zhilenkova Yul, Melnichnikova OS, Karpov AA, Vavilova TV, Moiseeva OM. The relationship between activation of the coagulo-fibrinolytic system and aseptic inflammation in patients with long-term chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(5):493–504. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-5-493-504. EDN: ATVHGS

Введение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) — это редкое прогрессирующее заболевание с поражением легочных сосудов с неблагоприятным исходом при отсутствии лечения [1]. В основе заболевания лежит тромботическая обструкция легочной артерии, чаще протекающая в виде эпизода симптомной острой тромбоэмболии. При этом патогенез процесса трансформации острого тромбоза в ХТЭЛГ остается не до конца изученным [2]. Показано, что у большинства пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) происходит полная реканализация тромбозов с последующим восстановлением тока крови и нормализацией гемодинамических параметров [3], но у небольшой группы больных тромбы организуются (фибрируются) в ветвях легочной артерии, вызывая стойкую обструкцию с перераспределением кровотока и повреждением ранее не пораженных тромбоэмболами сосудов. Вторичная микроваскулопатия, впервые описанная Moser и Bloog [4], проявляется утолщением и эксцентричным фиброзом интимы, пролиферацией гладкомышечных клеток сосудистой стенки ветвей легочной артерии малого диаметра (0,1–0,5 мм). Несколько позже было показано, что подобные изменения возникают также дистальнее посттромботической окклюзии и не могут объясняться только гемодинамическим ударом вследствие перераспределения кровотока. P. Dorfmueller и соавторы (2014) в серии экспериментов продемонстрировали роль системно-легочного шунтирования в формировании подобной дистальной васкулопатии [5]. Вторично по отношению ко всем этим изменениям происходят повышение жесткости легочной артерии и увеличение сопротивления легочных сосудов с развитием легочной гипертензии [6].

Несмотря на то, что в основе формирования ХТЭЛГ несомненно лежит тромботическая окклюзия, следует отметить, что имеются противоречивые данные о влиянии «классических» факторов венозной тромбоэмболии на развитие ХТЭЛГ. Так, было продемонстрировано, что распространенность Лейденской мутации фактора V, мутации гена протромбина 20210 G/A, гипергомоцистеинемии, дефицита протеина С, протеина S и антипротромбина у пациентов с ХТЭЛГ не отличается от такового у больных с острой легочной эмболией без развития ХТЭЛГ [7]. D. Vonderman с соавторами (2003) показали, что многие, но далеко не все пациенты с ХТЭЛГ имеют высокие уровни фактора свертывания VIII, а причинно-следственная связь между его повышением и ХТЭЛГ остается до сих пор неясной [8, 9]. Наличие волчаночного антикоагулянта или высокого титра антител к кардиолипину встречается у небольшого числа пациентов с ХТЭЛГ [10]. Однако остается неясным, играют ли в трансформации в ХТЭЛГ ключевую роль механизмы, связанные с самим тромбозом/тромболизисом, или механизмы, связанные с воспалением/реканализацией сосудов.

На данный момент имеется не так много исследований системы фибринолиза у пациентов с ХТЭЛГ, при этом их результаты довольно противоречивы: так, в отдельных публикациях была показана взаимосвязь фибринолитических дефектов, связанных с высоким уровнем ингибиторов плазминогена (активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (ТАФИ), ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1)) с развитием ХТЭЛГ [11, 12]. В то же время существуют работы, не выявившие связи нарушений в работе фибринолитических ферментов с развитием ХТЭЛГ: среди многочисленной группы пациентов, перенесших ТЭЛА, не было аномальных уровней

плазминогена или α 2-антиплазмина в плазме, а также не было выявлено высокого уровня PAI-1 и t-PA в ответ на венозный окклюзирующий тромбоз [1, 13, 14].

Асептическое воспаление является одним из ключевых механизмов развития ХТЭЛГ. Так, при исследовании гистологического материала легочных артерий были, полученного при легочной тромбэндартерэктомии, выявлены периваскулярные и интрамуральные скопления воспалительных клеток, таких как макрофаги, лимфоциты и нейтрофилы [15]. При этом следует отметить, что наибольший процент от всех воспалительных клеток составляли макрофаги. Еще одной яркой демонстрацией роли воспаления в патогенезе ХТЭЛГ является стабильное повышение уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови пациентов с этим заболеванием. Так, по данным D. Zabini и коллег (2014) [15], отмечалось повышение уровня интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8), хемокиновых лигандов (CXCL9, CXCL10) и макрофагального воспалительного пептида 1 α (MIP-1 α). По данным R. Quarck и соавторов (2015), в плазме крови пациентов с ХТЭЛГ были повышены уровни ИЛ-10, матриксной металлопротеиназы 9 (MMP9) и MIP-1 α [16]. Противоречивые данные в этих исследованиях были получены для моноцитарного хемотаксического фактора (MCP-1), являющегося одним из ключевых цитокинов, ответственных за регуляцию макрофагального компонента в процессе воспаления. MCP-1 (второе название CCL2) относится к группе CC-хемокинов и является мощным фактором хемотаксиса моноцитов. Синтезируется широким рядом клеток, в том числе фибробластами, эндотелиоцитами, моноцитами и макрофагами [17]. Раскрытие роли этого цитокина в формировании ХТЭЛГ, а также установление взаимосвязи уровня MCP-1 и изменений в функционировании коагуляционной и фибринолитической систем позволит точнее понять патогенез данного заболевания и определит возможность использования данного цитокина в качестве маркера тяжести течения ХТЭЛГ.

Таким образом, **целью** настоящего **исследования** было изучение взаимосвязи уровня MCP-1 с активностью коагулофибринолитической системы и тяжестью течения ХТЭЛГ.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 44 пациента с впервые поставленным диагнозом ХТЭЛГ, прошедшие обследование в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в 2021–2022 годах: 21 мужчина (средний возраст $57,0 \pm 11,9$ года) и 23 женщины (средний возраст $53,8 \pm 14,7$ года). Диагноз ХТЭЛГ верифицировался согласно клиническим

рекомендациям Минздрава России по диагностике и ведению пациентов с легочной гипертензией от 2020 года [18]. Эхокардиографическое исследование выполняли на аппарате VIVID 7 Dimension (General Electric, США), оценку морфофункциональных показателей сердца проводили в соответствии с рекомендациями по эхокардиографии от 2015 года [19]. Гемодинамические показатели оценивали в ходе катетеризации правых камер сердца с использованием термодилуционного баллонного катетера 7F Свана–Ганца (B. Braun Melsungen AG, Германия) путем измерения среднего давления в правом предсердии, систолического, диастолического и среднего давления в легочной артерии; давления заклинивания легочной артерии и сердечного выброса (СВ). Легочное сосудистое сопротивление и сердечный индекс рассчитывали по стандартным формулам [18]. Для оценки физической работоспособности выполнялся тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) согласно рекомендациям Американского торакального общества [20].

Контрольную группу составили здоровые доноры крови без сердечно-сосудистых, аутоиммунных, воспалительных заболеваний, эпизодов кровотечений и венозных тромбозных осложнений в анамнезе ($n = 19$, средний возраст $51,0 \pm 11,9$ года, 10 мужчин, 9 женщин).

Все пациенты и доноры подписали добровольное информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (выписка № 0603–21 от 15 марта 2021 года) в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Взятие крови осуществлялось до выполнения кардиохирургического лечения и до начала ЛАГ-специфической терапии. Все пациенты на момент включения в исследование находились на антикоагулянтной терапии эноксапарином натрия в терапевтической дозе 1 мг/кг подкожно дважды в день. Для лабораторных исследований кровь получали путем пункции кубитальной вены в вакуумные пробирки типа Granat Acti-fine с 3,2% цитрата натрия (для исследования системы фибринолиза: TAFI, t-PA, PAI-1) и K_2 ЭДТА (для оценки уровня MCP-1) в качестве антикоагулянта. При включении в исследование пациентам было выполнено тестирование на тромбофилию (мутации FV Leiden, FII G20210A); измерялся уровень D-димера (STA — Liatest D-Di), антитромбина (STA — Stachrom AT III 3), антиген фактора Виллебранда (STA — Liatest VWF: Ag) и активность фактора VIII (STA — Deficient VIII) на анализаторе STA Compact Max (Stago, Франция). С учетом необходимости приема антикоагулянтов обследование на антифосфолипидный синдром включало только оценку уровня критериаль-

ных антител к кардиолипину (IgM, IgG) и антител к b2-гликопротеину-I-типа с интервалом 12 недель. Определение С-реактивного белка (СРБ) проводилось на анализаторе иммунохемилюминесцентном автоматическом CL-1200i (Mindray, Китай), уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) измерялся электрохемилюминесцентным методом с помощью стандартного набора Elecsys (Roche Diagnostic GmbH, Германия) на анализаторе Cobas (Cobas 2000, Roche Diagnostics, США).

Исследование маркеров системы фибринолиза и воспаления проводилось методом иммуноферментного анализа: активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI) (Imuclone, Канада), тканевого активатора плазминогена (t-PA) (Technoclonе, Австрия), ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) (Technoclonе, Австрия), моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1) (Abcam, США) на микропланшетном фотометре MultiskanFC (ThermoFisher, США). Полиморфизм гена PAI-1 (SERPINE 1: -675 5G>4G) изучался методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью набора «Кардиогенетика тромбофилия» (ДНК-технологии, Россия).

Статистическая обработка результатов проводилась в программе SPSS v.21. Проверка нормальности распределения оценивалась с помощью теста Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [Q1; Q3]). Для сравнения двух независимых групп применялся тест Манна–Уитни. Для оценки взаимосвязи между количественными переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Среднее время от появления симптомов до постановки диагноза ХТЭЛГ составило 2,4 [1,7; 3,1] года. Следует отметить низкое значение сердечного индекса обследованной группы (1,9 [1,7; 2,7] л/мин \times м²) и большое число пациентов с III функциональным классом ХТЭЛГ (61 %, $n = 27$), что свидетельствует о тяжести включенных в исследование больных (табл. 1). Указание на верифицированный эпизод ТЭЛА в анамнезе встречалось у 82 % ($n = 36$), при этом в половине случаев ($n = 18$) тромбоцитическое поражение включало главные ветви легочной артерии (так называемая «массивная ТЭЛА»), дисфункция правого желудочка встречалась у 19 % ($n = 7$) пациентов. Источник тромбоза не выявлен у 28 % ($n = 10$) больных. На протромботические состояния обследовано 86 % больных ($n = 38$): у 13 % верифицирован диагноз антифосфолипидного син-

Таблица 1
**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ**

Показатель	ХТЭЛГ ($n = 44$) Me [Q1; Q3]
Возраст, годы	56,0 [46,0; 67,0]
Женский пол, %	52,3
I/II/III/IV ФК	2/14/27/1
Дистанция в ТШХ, м	314,0 [256,5; 386,25]
Данные лабораторного обследования	
NT-proBNP, пг/мл	852,0 [175,0; 2064,5]
Креатинин, мкмоль/л	85,0 [73,0; 98,0]
Билирубин, мкмоль/л	20,0 [12,0; 28,5]
Эхокардиографические данные	
Площадь ПП, см ²	26 [22; 33,0]
ПЖ, базальный размер, мм	50 [44; 55,3]
ПЖ/ЛЖ	1,1 [0,9; 1,3]
TAPSE, мм	16 [14; 20]
TAV'S, см/сек	10 [9; 11]
FAC, %	30 [25; 36]
GLS RV _{aver} , %	-14 [-17; -11]
РСДЛА, мм рт. ст.	85 [70; 97]
Данные катетеризации правых камер сердца	
срДЛА, мм рт. ст.	52 [44; 63]
СВ, л/мин	4,3 [3,3; 5,3]
СИ, л/мин \times м ²	1,9 [1,7; 2,7]
ЛСС, дин \times с \times см ⁻⁵	860 [500; 1100]
SvO ₂ , %	62 [55; 67]

Примечание: ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ФК — функциональный класс; ТШХ — тест шестиминутной ходьбы; NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; ПП — правое предсердие; ПЖ — правый желудочек; ЛЖ — левый желудочек; ПЖ/ЛЖ — отношение базальных размеров правого и левого желудочков; TAPSE — амплитуда движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана; TAV'S — скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана; FAC — процент изменения площади правого желудочка в одном сердечном цикле; GLS RV_{aver} — глобальная продольная деформация правого желудочка; РСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии; срДЛА — среднее давление в легочной артерии; СВ — сердечный выброс; СИ — сердечный индекс; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; SvO₂ — насыщение кислородом смешанной венозной крови. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3].

**ПОКАЗАТЕЛИ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ**

Показатель	Доноры (n = 19) Me [Q1; Q3]	ХТЭЛГ (n = 44) Me [Q1; Q3]	P
D-димер, мкг/мл FEU	0,27 [0,27; 0,31]	0,31 [0,27; 0,48]	0,08
Фибриноген, г/л	2,40 [2,20; 2,53]	3,250 [2,85; 3,73]	0,002
Антитромбин, %	92,00 [77,00; 99,00]	92,00 [86,00; 97,00]	0,492
Антиген фактора Виллебранда, %	84,00 [71,00; 99,00]	189,00 [132,50; 248,00]	0,00001
Активность фактора VIII, %	89,00 [76,25; 115,00]	163,00 [98,50; 225,00]	0,0002
РАI-1, нг/мл	24,93 [21,41; 43,88]	34,40 [22,47; 46,43]	0,097
t-РА, нг/мл	2,95 [2,75; 3,56]	6,06 [4,50; 8,30]	0,00001
TAFI, %	92,68 [87,99; 98,29]	94,67 [90,03; 102,80]	0,233

Примечание: ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; FEU — фибриноген-эквивалентные единицы; РАI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1; t-РА — тканевой активатор плазминогена; TAFI — активируемый тромбином ингибитор фибринолиза. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3].

дрома (n = 5), у 18% — наследственная тромбофилия (n = 7) (гетерозиготное носительство мутации FV Leiden — 6 пациентов, гетерозиготное носительство мутации FII G20210A — 1 пациент). Гетерозиготное носительство полиморфного варианта гена РАI-1 (SERPINE 1: -675 5G>4G) выявлено у 26% (n = 10), гомозиготное носительство — у 32% (n = 12). У 4,5% (n = 2) пациентов с ХТЭЛГ отмечался дефицит антитромбина (менее 70%). Среди других факторов риска трансформации ТЭЛА в ХТЭЛГ встречались следующие состояния: спленэктомия в анамнезе (n = 1), хронические воспалительные заболевания кишечника (n = 1), инфицированные внутрисердечные устройства (n = 2), аутоиммунные заболевания (n = 2), у двух пациентов прослеживалась отчетливая временная связь перенесенной коронавирусной инфекции с дебютом одышки.

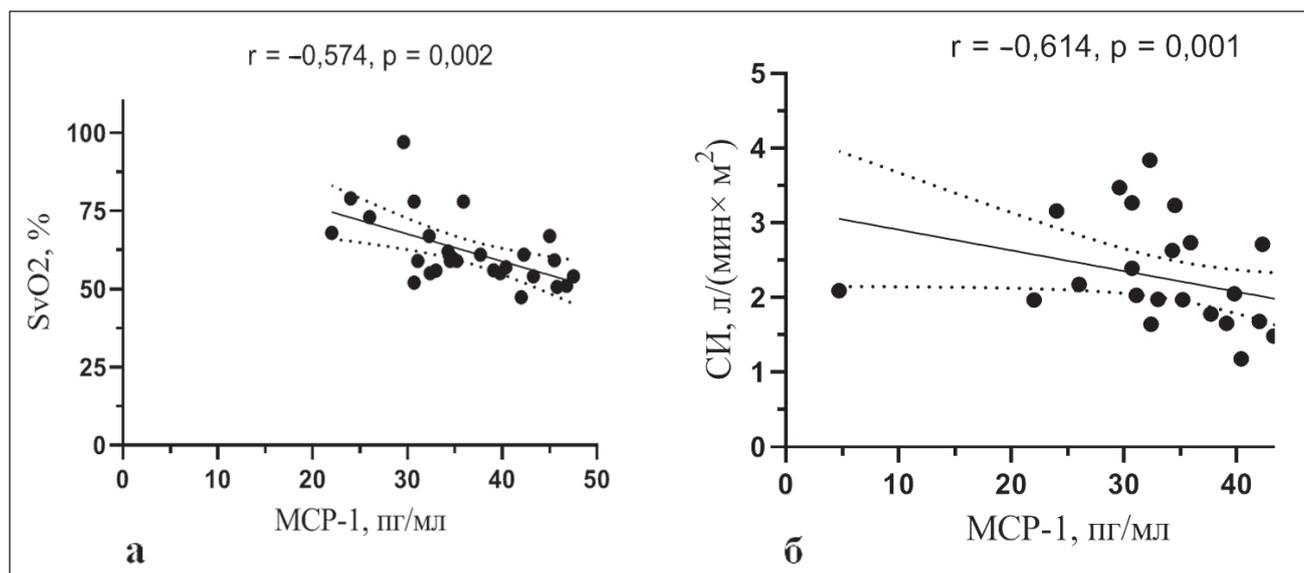
При исследовании показателей состояния системы гемостаза (табл. 2) показано увеличение уровня фибриногена относительно доноров (3,25 [2,85; 3,73] и 2,40 [2,20; 2,53] г/л соответственно, p = 0,002). Уровни антигена фактора Виллебранда и активности фактора VIII были значительно выше у пациентов по сравнению с контрольной группой: 189 [133; 248]% против 84 [71; 99]%, p = 0,00001 и 163 [98; 225]% против 89,00 [76; 115]%, p = 0,0002 соответственно. При оценке показателей фибринолитической системы крови продемонстрировано увеличение уровня тканевого активатора плазминогена (t-РА) в группе ХТЭЛГ: 6,06 [4,50; 8,03] нг/мл в сравнении с 2,95 [2,75; 3,56] нг/мл у доноров

(p = 0,00001), а также ингибитора активатора плазминогена (РАI-1) — различия на уровне тенденции (p = 0,097). При этом при сравнении пациентов с гомозиготным носительством полиморфного варианта гена (генотип 4G/4G) и больных с нормальным вариантом генотипа (генотип 5G/5G) отличий по уровню РАI-1 получено не было (p = 0,776). Различий в уровне TAFI в сравниваемых группах выявлено не было. Отмечена слабая корреляция уровня t-РА с антигеном фактора Виллебранда (0,340, p = 0,012) и с активностью фактора VIII (0,29, p = 0,03).

Выявлено значимое повышение уровня МСР-1 у больных с ХТЭЛГ, при этом уровень СРБ значительно не отличался. Были отмечены следующие корреляции между уровнем МСР-1 и молекулами системы фибринолиза: МСР-1 и t-РА (0,402, p = 0,046), МСР-1 и РАI-1 (0,437, p = 0,029), фибриноген и t-РА (0,453, p = 0,006), фибриноген и РАI-1 (0,406, p = 0,014).

При делении пациентов с ХТЭЛГ по степени тяжести на основании значений сердечного индекса было выявлено, что уровень МСР-1 значительно выше в группе пациентов с сердечным индексом < 2 л/мин × м² по сравнению с пациентами с сердечным индексом > 2 л/мин × м² (42,0 [35,2; 45,5] и 30,9 [25,5; 34,9] пг/мл соответственно, p = 0,0007). Дополнительно о связи с тяжестью течения ХТЭЛГ свидетельствуют полученные ассоциации уровня МСР-1 и маркеров фибринолиза с показателями гемодинамики малого круга кровообращения и физической работоспособности, определяющими прогноз больного: МСР-1 и SvO₂ (-0,574, p = 0,002)

Рисунок 1. Корреляции уровня МСР-1 с насыщенностью смешанной венозной крови (а) и сердечным индексом (б)



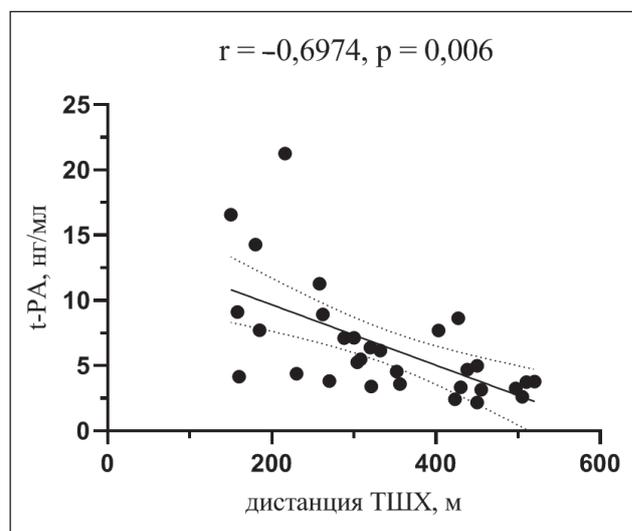
Примечание: SvO₂ — насыщение кислородом смешанной венозной крови; СИ — сердечный индекс.

(рис. 1а), МСР-1 и сердечный индекс ($-0,614$, $p = 0,001$) (рис. 1б), МСР-1 и TAPSE ($-0,444$, $p = 0,018$), дистанция в ТШХ и t-РА ($-0,435$, $p = 0,006$) (рис. 2).

Обсуждение

Одной из трудностей в ведении пациентов с ХТЭЛГ является поздняя диагностика в силу появления симптомов сердечной недостаточности только на поздних стадиях заболевания. При сравнении данных больных, включенных в настоящее исследование, с результатами последнего международного регистра пациентов с ХТЭЛГ ($n = 1010$, период наблюдения с 2015 по 2019 год) следует отметить более позднюю постановку диагноза в нашей группе: время от симптомов до верификации ХТЭЛГ составило 2,4 [1,7; 3,1] против 1,25 [0,6; 2,7] года соответственно. С фактом поздней постановки диагноза связаны более тяжелые изменения гемодинамики малого круга кровообращения, отмеченные в настоящем исследовании, прежде всего значение сердечного индекса, определяющего прогноз заболевания, который составил в нашей группе 1,9 [1,7; 2,7] против 2,2 [1,8–2,7] л/мин \times м² по данным международного регистра. При этом большинство пациентов в обоих исследованиях на момент верификации диагноза находилось в III функциональном классе (61 % для обоих исследований), что подчеркивает важность оптимизации существующего диагностического алгоритма ХТЭЛГ, прежде всего за счет выделения группы риска среди пациентов с острой ТЭЛА, лежащей в основе формирования ХТЭЛГ. В нашем исследовании верифицированный эпизод ТЭЛА встречался чаще при сравнении с дан-

Рисунок 2. Связь уровня t-РА с дистанцией в тесте шестиминутной ходьбы



Примечание: t-РА — тканевой активатор плазминогена; ТШХ — тест шестиминутной ходьбы.

ными международного регистра больных с ХТЭЛГ: 82 % случаев против 65,6 % соответственно [21]. При этом массивный тромбоз легочной артерии на момент исходной ТЭЛА ретроспективно нами был зарегистрирован у 50 % пациентов, что соответствует данным Ф.А. Клок и соавторов (2016), подтвердившим роль тромбоза крупных ветвей и дисфункции правого желудочка при ТЭЛА как независимых факторов риска трансформации в ХТЭЛГ [22]. При сравнении распространенности протромботических состояний в нашей группе с данными европейского регистра ХТЭЛГ ($n = 679$) было продемон-

стрировано меньшее число таковых: 37% ($n = 14$ при выполненном обследовании на протромботические состояния у 38 пациентов из 44) против 86% ($n = 585$, без приведения частот выявления конкретных нозологий) [23]. При сопоставлении полученных нами результатов с данными американского регистра пациентов с ХТЭЛГ, опубликованного в 2021 году, отмечалось полное соответствие — протромботические состояния описаны у 37,9% из 552 обследованных больных. Гетерозиготное носительство мутации FV Leiden в нашей группе встречалось у 16% пациентов, дефицит антитромбина у 4,1%, что также согласуется с данными американского регистра, где частота дефицита антитромбина составила 4,9%, а мутации FV Leiden — 9,9% [24]. Следует отметить, что до сих пор спорным остается вопрос о том, что стоит относить к протромботическим состояниям, ассоциированным с трансформацией острого тромбоза в ХТЭЛГ. Так, в ряде исследований было показано, что классические наследственные факторы риска развития ТЭЛА, такие как дефицит протеина С, протеина S и анти-тромбина, а также мутации факторов свертывания крови V и II встречаются у пациентов с ХТЭЛГ не чаще, чем в остальной популяции [10, 25–27]. Среди протромботических состояний особое место занимает антифосфолипидный синдром, являющийся фактором риска как артериальных, так и венозных тромбозов. В ряде исследований с включением пациентов с ХТЭЛГ, идиопатической легочной артериальной гипертензией и здоровых добровольцев показана ассоциация наличия антифосфолипидных антител и волчаночного антикоагулянта с развитием ХТЭЛГ [10]. Частота детекции стойкого диагностического титра антифосфолипидных антител в нашей группе составила 13%, что значимо меньше, чем зафиксировано американскими коллегами, — 23% [24]. Вероятно, различия в частоте выявления протромботических состояний (особенно антифосфолипидного синдрома) у пациентов с ХТЭЛГ по данным различных регистров могут быть связаны с необходимостью приема антикоагулянтов этими больными, а следовательно, серьезными ограничениями в правилах взятия крови и трудностями трактовки результатов при их несоблюдении. Так, в нашем исследовании скрининг на антифосфолипидный синдром осуществлялся на фоне применения низкомолекулярного гепарина и не включал оценку волчаночного антикоагулянта, что может объяснять более низкую встречаемость данного синдрома. Важно отметить, что самостоятельная прогностическая значимость в отношении трансформации в ХТЭЛГ для критериальных антифосфолипидных антител весьма спорна, при этом несомненна важность их

выявления в ходе обследования пациента для выбора антикоагулянта.

Говоря о патогенезе ХТЭЛГ, следует отметить, что сегодня существует представление о том, что в основе развития заболевания лежит несколько патогенетических компонентов (обструктивная васкулопатия на уровне долевых и сегментарных ветвей легочной артерии, вторичная микроваскулопатия сосудов малого круга кровообращения; рецидивирующее течение ТЭЛА; тромбоз *in situ*), степень вклада которых определяет темпы развития и тяжесть ХТЭЛГ у каждого конкретного пациента. При этом ведущее значение имеют асептическое воспаление и нарушения в коагулофибринолитической системе, тесно связанные между собой на молекулярном уровне. Подчеркивая важную роль нарушений гемостаза, следует уделить особое внимание оси vWF-FVIII-ADAMTS-13. Фактор Виллебранда (vWF) — гликопротеин, синтезируемый преимущественно эндотелиоцитами, имеет протромботический потенциал действия за счет непосредственной активации тромбоцитов и кофакторного протективного действия в отношении фактора свертывания крови VIII. Показано, что у пациентов с ненулевой группой крови по системе АВО уровень антигена vWF повышен в среднем на 25% за счет влияния на посттрансляционный этап синтеза белка. Фрагментация гликопротеина с уменьшением его протромботической активности осуществляется металлопротеиназой ADAMTS-13, дисфункция/дефицит которой также повышает уровень vWF в крови и потенциал его действия [28, 29]. В ряде исследований показана ассоциация повышенного уровня антигена фактора Виллебранда и фактора VIII с ХТЭЛГ, а ненулевая группа крови АВО является давно известным фактором риска развития ХТЭЛГ [8, 30, 31]. В настоящем исследовании большинство пациентов имели ненулевую группу крови АВО (86%; $n = 38$), а уровень антигена vWF и активность фактора VIII были значительно повышены у пациентов при сравнении с контрольной группой. Полученные данные согласуются с результатами других исследователей и свидетельствуют о том, что повышенный уровень антигена vWF и активность FVIII могут рассматриваться в качестве маркеров хронического повреждения эндотелия, в том числе при ХТЭЛГ [32–34]. Кроме того, на примере пациентов с ХТЭЛГ показано, что как гипоксия, так и субклиническое воспаление через активацию транскрипционных факторов (прежде всего NFκB) увеличивают уровень антигена фактора Виллебранда, реализуя механизм иммунопосредованного тромбоза *in situ* [35]. Также на модели экспериментальных животных с ХТЭЛГ было показано, что воспаление способствует сниже-

нию апоптоза эндотелиальных клеток и увеличению экспрессии фактора VIII, приводя к повышению пролиферативной активности гладкомышечных клеток и ремоделированию сосудов малого круга кровообращения [36, 37]. Взаимосвязь протромботических и провоспалительных маркеров также подтверждена в работе N. Skoro-Sajer и соавторов (2018), где уровень антигена vWF положительно коррелировал с уровнем СРБ [38]. Кроме того, в серии исследований бельгийской группы ученых на эндотелиальных клетках пациентов с проксимальным вариантом ХТЭЛГ продемонстрировано значительное повышение экспрессии vWF, адгезивных молекул (ICAM-1) и ИЛ-6 под действием СРБ через сигнальный путь NF-κB, что свидетельствует о роли воспаления в развитии гиперкоагуляционных нарушений [39, 40]. В нашей работе не получено значимых отличий в уровне СРБ в сравниваемых группах, однако концентрация фибриногена была значимо выше в группе пациентов с ХТЭЛГ ($p = 0,002$). Эти данные согласуются с результатом J. K. Hennigs и соавторов (2014), продемонстрировавших ассоциацию повышенного уровня фибриногена в популяции ХТЭЛГ с большинством показателей тяжести заболевания. Кроме того, при мультифакторном регрессионном анализе уровень фибриногена проявил себя как независимый предиктор уровня давления в правом предсердии ($R^2 = 0,269$, $p = 0,008$) и сердечного индекса ($R^2 = 0,362$, $p = 0,076$), определяющих прогноз пациента [41]. В группе пациентов с ХТЭЛГ нами продемонстрировано значимое увеличение уровня моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), обеспечивающего миграцию макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов в очаг воспаления, что согласуется с результатами других авторов [15, 42, 43]. При этом уровень MCP-1 был значимо выше в группе пациентов с более тяжелым течением, характеризующимся низким значением сердечного индекса менее 2 л/мин/м².

Эндотелий играет ведущую роль в активации фибринолитической системы за счет секреции t-PA, урокиназного активатора плазминогена (u-PA) и их ингибитора PAI-1. При этом в условиях венозного тромбоза и дисфункции эндотелия показано резкое увеличение секреции t-PA [44]. В нашей работе продемонстрировано значимое повышение уровня активатора плазминогена тканевого типа (t-PA) у пациентов с ХТЭЛГ при сравнении с контрольной группой, что согласуется с данными других авторов [14]. Нами выявлены положительная корреляция между уровнем MCP-1 и t-PA (0,401, $p = 0,046$), а также слабая положительная связь t-PA с уровнем антигена vWF (0,340, $p = 0,012$) и активностью FVIII (0,291, $p = 0,03$), что говорит в пользу

взаимосвязи персистирующего субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции и активации фибринолитической системы. Обнаружена также обратная связь повышения t-PA со снижением толерантности к нагрузке, определяемой дистанцией в тесте шестиминутной ходьбы, что, вероятно, свидетельствует о связи степени дисфункции/активации эндотелия с тяжестью ХТЭЛГ (рис. 2). Вслед за повышением уровня в крови активатора плазминогена клетками эндотелия, фибробластами и макрофагами осуществляется синтез ингибитора фибринолиза (ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, PAI-1), для которого показан эффект стабилизации тромба за счет стимуляции отложения в нем коллагена и других белков внеклеточного матрикса [45–47]. В настоящем исследовании обнаружена лишь тенденция повышения уровня PAI-1 в группе ХТЭЛГ (34,40 [22,47; 46,43] нг/мл) при сравнении с донорами (24,93 [21,41; 43,88] нг/мл), $p = 0,092$. При делении пациентов в зависимости от встречаемости 4G-аллеля полиморфизма гена PAI-1 SERPINE 1 (–675 5G>4G), снижающего фибринолитическую активность PAI-1 (у 16,7% пациентов — гетерозиготное носительство полиморфизма, у 14,3% пациентов — гомозиготное), также не было получено отличий в уровне PAI-1. Эти результаты согласуются с данными I. Lang и соавторов (1994), полученными в серии экспериментов с эндотелиальными клетками, взятыми в ходе легочной тромбэндартерэктомии из участка стенки легочной артерии вне посттромботического поражения у больных с ХТЭЛГ и у пациентов с ортотопической трансплантацией в качестве группы сравнения. Не выявлено также отличий в уровне секреции t-PA и активности PAI-1 при совместном культивировании лизата клеток эндотелия от пациентов ХТЭЛГ и группы сравнения с культурой гладкомышечных клеток [48]. Кроме того, в клинической работе N. Yaoita и коллег (2016) на пациентах с ХТЭЛГ и легочной артериальной гипертензией не показано отличий уровня PAI-1 в группе пациентов и контрольной группе, а также ассоциации уровня PAI-1 с выживаемостью больных [11]. Также в настоящем исследовании уровни общего тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза (Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI), синтезируемого преимущественно клетками печени в группе ХТЭЛГ и контроля, не различались. В ряде экспериментальных работ ранее было продемонстрировано влияние активированного TAFI на увеличение пролиферации гладкомышечных клеток и моноцит-макрофагальную активацию [49]. При этом в экспериментальной работе T. Satoh с соавторами (2017) также не было получено отличий в уровне общего TAFI (активи-

рованный (ТАFІа) плюс неактивированный) в плазме между пациентами с ХТЭЛГ, пациентами с легочной артериальной гипертензией и контрольной группы, при этом уровни ТАFІа в плазме показали 10-кратное увеличение у пациентов с ХТЭЛГ по сравнению с пациентами с легочной артериальной гипертензией и контрольной группы [12]. Эти результаты в целом могут указывать на то, что у пациентов с ХТЭЛГ фибринолитическая система не повреждена и нормально функционирует в ответ на персистенцию тромба. Выявленные нарушения в большей степени определяются резистентностью фибрина к литическому действию плазмина [50–52]. В условиях ремоделирования и фиброзной трансформации острого тромба сохраняющееся повышение уровня t-РА ассоциировано прежде всего с активацией и дисфункцией эндотелия, характерных для посттромбоэмболического синдрома в целом и ХТЭЛГ в частности.

Заключение

В результате исследования продемонстрирована взаимосвязь МСР-1 с показателями активности коагулофибринолитической системы и тяжестью течения ХТЭЛГ. Полученные данные подчеркивают роль асептического воспаления в активации эндотелия, а также вероятный вторичный характер индукции коагулофибринолитической системы у пациентов с длительно существующей ХТЭЛГ. Результаты могут быть использованы для дальнейшего изучения патогенеза посттромбоэмболического синдрома и разработки критериев оценки прогноза у пациентов с ХТЭЛГ.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22–25–20132, <https://rscf.ru/project/22-25-20132>; гранта Санкт-Петербургского научного фонда (соглашение № 41/2022 от 14.04.2022). / The research was carried out at the expense of the grant of the Russian Science Foundation No. 22–25–20132, <https://rscf.ru/project/22-25-20132>; grant of St Petersburg Science Foundation (Agreement No. 41/2022 от 14.04.2022).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Lang IM, Dorfmueller P, Noordegraaf AV. The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Annals ATS*. 2016;13(Suppl.3): S215–S221. doi:10.1513/AnnalsATS.201509-620AS
- Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(12):1605–1613. doi:10.1164/rccm.201011-1854CI
- Banks DA, Pretorius GVD, Kerr KM, Manecke GR. Pulmonary endarterectomy: part I. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;18(4):319–330. doi:10.1177/1089253214536621
- Moser KM, Bioor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1993;103(3):685–692.
- Dorfmueller P, Günther S, Ghigna MR, Thomas De Montpréville V, Boulate D, Paul JF et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1275–1288.
- Simonneau G, Torbicki A, Dorfmueller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160112. doi:10.1183/16000617.0112-2016
- Morris TA. Why acute pulmonary embolism becomes chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical and genetic insights. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(5):422–429.
- Bonderman D, Turecek P, Jakowitsch J, Weltermann A, Adlbrecht C, Schneider B et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*. 2003;90(3):372–376. doi:10.1160/TH03-02-0067
- Yan L, Li X, Liu Z, Zhao Z, Luo Q, Zhao Q et al. Research progress on the pathogenesis of CTEPH. *Heart Fail Rev*. 2019;24(6):1031–1040. doi:10.1007/s10741-019-09802-4
- Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, Jaillet H, Meyer D et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2000;15(2):395.
- Yaoita N, Satoh K, Satoh T, Sugimura K, Tatebe S, Yamamoto S et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(6):1293–1301. doi:10.1161/ATVBAHA.115.306845
- Satoh T, Satoh K, Yaoita N, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R et al. Activated TAFI promotes the development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a possible novel therapeutic target. *Circ Res*. 2017;120(8):1246–1262. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310640
- Lang IM, Marsh JJ, Olman MA, Moser KM, Schleef RR. Parallel analysis of tissue-type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor in plasma and endothelial cells derived from patients with chronic pulmonary thromboemboli. *Circulation*. 1994;90(2):706–712. doi:10.1161/01.CIR.90.2.706
- Olman MA, Marsh JJ, Lang IM, Moser KM, Binder BR, Schleef RR. Endogenous fibrinolytic system in chronic large-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 1992;86(4):1241–1248. doi:10.1161/01.CIR.86.4.1241
- Zabini D, Heinemann A, Foris V, Nagaraj C, Nierlich P, Bálint Z et al. Comprehensive analysis of inflammatory markers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J*. 2014;44(4):951–962. doi:10.1183/09031936.001450132.
- Quarck R, Wynants M, Verbeke E, Meyns 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.

17. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol*. 2021;101(PtB):107598.
18. Avdeev SN, Barbarash OL, Bautin AE, Volkov AV, Veselova TN, Galyavich AS et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russ J Cardiol*. 2021;26(12):4683.
19. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233–271.
20. ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111–117.
21. Guth S, D'Armini AM, Delcroix M, Nakayama K, Fadel E, Hoole SP et al. Current strategies for managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the worldwide prospective CTEPH Registry. *ERJ Open Res*. 2021;7(3):00850–02020.
22. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, Vliegen HW, Pruszczyk P, Hasenfuß G et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb and Haemost*. 2016;14(1):121–128.
23. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation*. 2016;133(9):859–871.
24. Kerr KM, Elliott CG, Chin K, Benza RL, Channick RN, Davis RD et al. Results from the United States chronic thromboembolic pulmonary hypertension registry. *Chest*. 2021;160(5):1822–1831.
25. Wong CL, Szydlo R, Gibbs S, Laffan M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21(3):201–206.
26. Dodson MW, Cirulis MM, Li H, Yue Z, Brown LM, Elliott CG. Frequency of thrombotic risk factors in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and acute pulmonary embolism: a case-control study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:107602962110732.
27. Lian TY, Liu JZ, Guo F, Zhou YP, Wu T, Wang H et al. Prevalence, genetic background, and clinical phenotype of congenital thrombophilia in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *JACC: Asia*. 2022;2(3):247–255.
28. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2008;33(2):325–331. doi:10.1183/09031936.00087608
29. Ward SE, O'Sullivan JM, O'Donnell JS. The relationship between ABO blood group, von Willebrand factor, and primary hemostasis. *Blood*. 2020;136(25):2864–2874.
30. Newnham M, South K, Bleda M, Auger WR, Barberà JA, Bogaard H et al. The ADAMTS 13-VWF axis is dysregulated in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(3):1801805.
31. Fauché A, Presles E, Sanchez O, Jaïs X, Le Mao R, Robin P et al. Frequency and predictors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first unprovoked pulmonary embolism: Results from PADIS studies. *J Thromb Haemost*. 2022;20(12):2850–2861.
32. Vrigkou E, Tsantes A, Konstantonis D, Rapti E, Maratou E, Pappas A et al. Platelet, fibrinolytic and other coagulation abnormalities in newly-diagnosed patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Diagnostics*. 2022;12(5):1238.
33. Manz XD, Szulcek R, Pan X, Symersky P, Dickhoff C, Majolée J et al. Epigenetic modification of the von willebrand factor promoter drives platelet aggregation on the pulmonary endothelium in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(7):806–818. doi:10.1164/rccm.202109-2075OC
34. Remková A, Šimková I, Valkovičová T. Platelet abnormalities in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(6):9700–9707.
35. Mojiri A, Alavi P, Lorenzana Carrillo MA, Nakhaei-Nejad M, Sergi CM, Thebaud B et al. Endothelial cells of different organs exhibit heterogeneity in von Willebrand factor expression in response to hypoxia. *Atherosclerosis*. 2019;282:1–10.
36. Deng C, Zhong Z, Wu D, Chen Y, Lian N, Ding H et al. Role of FoxO1 and apoptosis in pulmonary vascular remodeling in a rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Sci Rep*. 2017;7(1):2270.
37. Wu D, Chen Y, Wang W, Li H, Yang M, Ding H et al. The role of inflammation in a rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension induced by carrageenan. *Ann Transl Med*. 2020;8(7):492.
38. Skoro-Sajer N, Gerges C, Gerges M, Panzenböck A, Jakowitsch J, Kurz A et al. 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.
39. Wynants M, Quarck R, Ronisz A, Alfaro-Moreno E, Van Raemdonck D, Meyns B et al. Effects of C-reactive protein on human pulmonary vascular cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2012;40(4):886–894.
40. Wynants M, Vengethasamy L, Ronisz A, Meyns B, Delcroix M, Quarck R. NF- κ B pathway is involved in CRP-induced effects on pulmonary arterial endothelial cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013;305(12):L934-L942.
41. Hennigs JK, Baumann HJ, Lüneburg N, Quast G, Harbaum L, Heyckendorf J et al. Fibrinogen plasma concentration is an independent marker of haemodynamic impairment in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Sci Rep*. 2014;4(1):4808.
42. Magoń W, Stępniewski J, Waligóra M, Jonas K, Przybylski R, Podolec P et al. Changes in inflammatory markers in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with balloon pulmonary angioplasty. *Cells*. 2022;11(9):1491.
43. Zhang M, Zhang Y, Pang W, Zhai Z, Wang C. Circulating biomarkers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2019;9(2):1–13.
44. Chia S, Ludlam CA, Fox KAA, Newby DE. Acute systemic inflammation enhances endothelium-dependent tissue plasminogen activator release in men. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(2):333–339.
45. Ghosh AK, Vaughan DE. PAI-1 in tissue fibrosis. *J Cell Physiol*. 2012;227(2):493–507.
46. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, Kneeshaw J, Tsui S, Dunning J et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9800):1379–1387.
47. Yan L, Li X, Liu Z, Zhao Z, Luo Q, Zhao Q et al. Research progress on the pathogenesis of CTEPH. *Heart Fail Rev*. 2019;24(6):1031–1040.
48. Lang IM, Marsh JJ, Olman MA, Moser KM, Schleef RR. Parallel analysis of tissue-type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor in plasma and endothelial cells derived from patients with chronic pulmonary thromboemboli. *Circulation*. 1994;90(2):706–712.
49. Satoh K, Satoh T, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Suzuki K et al. Basigin mediates pulmonary hypertension by promoting

inflammation and vascular smooth muscle cell proliferation. *Circ Res.* 2014;115(8):738–750.

50. Marsh JJ, Chiles PG, Liang NC, Morris TA. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension-associated dysfibrinogenemias exhibit disorganized fibrin structure. *Thrombosis Research.* 2013;132(6):729–734.

51. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Auger WR, Fedullo PF, Woods VL. Fibrin derived from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension is resistant to lysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(11):1270–1275. doi:10.1164/rccm.200506-916OC

52. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Magaña MM, Liang NC, Soler X et al. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood.* 2009;114(9):1929–1936.

Информация об авторах

Симакова Мария Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской группы кардиоонкологии научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–9478–1941, e-mail: Simakova_MA@almazovcentre.ru;

Золотова Екатерина Алексеевна — младший научный сотрудник научно-исследовательской группы кардиоонкологии научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID:0000–0001–7399–2811, e-mail: Zolotova_EA@almazovcentre.ru

Жиленкова Юлия Исмаиловна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID:0000–0003–2756–0334, e-mail: Zhilenkova_YuI@almazovcentre.ru

Мельничникова Ольга Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской группы кардиоонкологии научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID:0000–0001–6972–6377, e-mail: Melnichnikova_OS@almazovcentre.ru

Карпов Андрей Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией патологии малого круга кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–0114–5896, e-mail: Karpov_AA@almazovcentre.ru

Вавилова Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–8537–3639, e-mail: Vavilova_TV@almazovcentre.ru

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–7817–3847, e-mail: Moiseeva_OM@almazovcentre.ru.

Author information

Maria A. Simakova, MD, PhD, Head, Senior Researcher, National Research Institute of Cardio-Oncology, World-Class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0001–9478–1941, e-mail: Simakova_MA@almazovcentre.ru;

Ekaterina A. Zolotova, MD, Junior Researcher, National Research Institute of Cardio-Oncology, World-Class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National

Medical Research Centre, ORCID: 0000–0001–7399–2811, e-mail: Zolotova_EA@almazovcentre.ru

Yuliya I. Zhilenkova, MD, PhD, Associate Professor of Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0003–2756–0334, e-mail: Zhilenkova_YuI@almazovcentre.ru;

Olga S. Melnichnikova, MD, PhD, Senior Researcher, National Research Institute of Cardio-Oncology, World-Class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0001–6972–6377, e-mail: Melnichnikova_OS@almazovcentre.ru;

Andrey A. Karpov, PhD, MD, Head, Laboratory of Pulmonary vascular Disease, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0003–0114–5896, e-mail: Karpov_AA@almazovcentre.ru;

Tatyana V. Vavilova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0001–8537–3639, e-mail: Vavilova_TV@almazovcentre.ru;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Non-Coronary Heart Disease Research Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–7817–3847, e-mail: Moiseeva_OM@almazovcentre.ru.