

УДК 616.131-005.6-08:571.27

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.4658>

Зв'язок рівня інтерлейкіну-6 з клінічним перебігом гострої тромбоемболії легеневої артерії

В.Й. Целуйко¹, М.В. Курінна²¹ Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна² КНП «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради

Мета роботи – дослідити можливий вплив рівня інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) на клінічний перебіг та ремоделювання правого шлуночка (ПШ) у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА).

Матеріали і методи. Обстежено 56 хворих з діагнозом гостра ТЕЛА, підтвердженим результатами мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангіографії (МСКТ) легеневої артерії (ЛА), з визначеним рівнем ІЛ-6. Хворих розділили на дві групи: група 1 – з нормальним рівнем ІЛ-6 (менше ніж 5,9 пг/мл), група 2 – з підвищеним рівнем ІЛ-6 (більше ніж 5,9 пг/мл). Проаналізовано клініко-анамнестичні та лабораторно-інструментальні дані, проведено статистичний аналіз отриманих показників.

Результати та обговорення. Зіставивши групи залежно від рівня ІЛ-6, виявили, що в групі 1 не зафіксовано жодного випадку з високим ризиком ТЕЛА ($p=0,052$), водночас спостерігали значно більшу частку хворих з помірно низьким ризиком ТЕЛА ($p<0,05$). Хворі групи 2 мали вищу частоту скорочень серця (ЧСС) ($p=0,0006$), нижчий систолічний артеріальний тиск ($p=0,04$) при госпіталізації, а також тенденцію до збільшення індексу маси тіла (ІМТ) ($p=0,089$). Крім того, в групі 2 середні рівні лейкоцитів ($p=0,046$), D-димеру ($p=0,007$), С-реактивного протеїну (СРП) ($p=0,004$) були вищими, а рівень лімфоцитів ($p=0,008$) нижчим, ніж у групі 1, та спостерігали тенденцію до підвищення рівнів нейтрофілів ($p=0,07$) та креатинфосфокінази МВ-фракції (КФК МВ) ($p=0,89$) у групі 2. За даними ультразвукового дослідження в групі 2 спостерігали більшу частоту тромбозу вен нижніх кінцівок ($p=0,003$), статистично значущо більший розмір ПШ ($p=0,02$), тенденцію до збільшення розміру правого передсердя (ПП) та рівня систолічного тиску в ЛА ($p=0,068$). Аналіз даних МСКТ ЛА показав більшу дилатацію лівої ЛА ($p=0,0297$) та зростання показника ПШ/ЛШ ($p=0,0072$) у групі 2. Кореляційний аналіз виявив зворотний зв'язок рівня ІЛ-6 із рівнем сатурації (SpO_2) ($p=0,03$) та лімфоцитів ($p=0,0065$), прямий зв'язок із ЧСС ($p<0,001$), величиною ПШ/ЛШ ($p=0,046$), рівнем тропоніну I ($p=0,014$), D-димеру ($p=0,026$), лейкоцитів ($p=0,026$), нейтрофілів ($p=0,038$) та глюкози ($p=0,016$), а також тенденцію до зв'язку рівня ІЛ-6 з розміром ПШ за даними ехокардіографії (ЕхоКГ) ($p=0,07$) та рівнем КФК МВ ($p=0,086$). За даними ROC-аналізу дилатація ПШ пов'язана з рівнем ІЛ-6 понад 7,65 пг/мл, з чутливістю 90 %, специфічністю 50 %.

Висновки. Підвищення ІЛ-6 частіше трапляється у хворих похилого віку, хворих із тромбозом вен нижніх кінцівок, тахікардією, гіпотензією та з більшим ризиком несприятливого перебігу в госпітальному періоді. В групі 2 спостерігають вищий рівень інших маркерів запалення (лейкоцитів, СРП), більші розміри ПШ, вищий рівень тиску в ЛА за даними ЕхоКГ та більше відношення розмірів ПШ/ЛШ згідно з результатами МСКТ. Встановлено прямий зв'язок між рівнем ІЛ-6 та ЧСС, рівнем тропоніну I, D-димера, відношенням ПШ/ЛШ та зворотний – із сатурацією та рівнем лімфоцитів за даними кореляційного аналізу. Багатофакторний регресійний аналіз встановив незалежний зв'язок рівня ІЛ-6 з деякими лабораторними (КФК МВ, глюкоза крові) та ехокардіографічними показниками (ПП, кінцевосистолічний розмір лівого шлуночка, кінцевосистолічний і кінцеводіастолічний об'єми лівого шлуночка, фракція викиду лівого шлуночка). Визначений межовий рівень ІЛ-6, що супроводжується дилатацією ПШ, за даними ROC-аналізу.

Ключові слова: тромбоемболія легеневої артерії, запалення, інтерлейкін-6, ремоделювання правого шлуночка.

Курінна Марина Віталіївна, аспірантка кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0278-4832>
E-mail: mrsq1008@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 29 січня 2024 року

© В.Й. Целуйко, М.В. Курінна, 2024

Kurinna Maryna, V.N. Karazin Kharkiv National University
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0278-4832>

E-mail: mrsq1008@gmail.com

Received 29.01.2024

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) є однією з провідних причин смерті від серцево-судинних захворювань [1–4]. Навіть за умови своєчасного та адекватного лікування смертність від легеневої емболії становить 15 % та зростає за наявності гемодинамічної нестабільності або дисфункції правого шлуночка (ПШ) [2, 4]. Захворюваність на ТЕЛА становить від 70 до 113 випадків на 100 000 осіб на рік з частотою рецидиву близько 30 % протягом перших восьми років після початку захворювання [5].

ТЕЛА – це порушення легеневого кровообігу, зумовлене блокадою тромбами кровоплину в легеневій артерії (ЛА) та її гілках [1, 3]. Протягом понад ста років утворення тромбу пов'язували з трьома основними факторами, а саме венозним стазом, пошкодженням ендотелію та станом гіперкоагуляції, які разом відомі як триада Вірхова [6]. Незважаючи на те, що триада стала величезним внеском у розуміння венозної тромбоемболії (ВТЕ), за останнє десятиліття зросла кількість доказів, що свідчать про значну роль запалення в патофізіології цього стану [5, 7–9]. Класичною парадигмою коагулопатії, викликаной запаленням, є бактеріальний сепсис, при якому гостра системна запальна відповідь на інфекцію призводить до пошкодження ендотелію та експресії тканинного фактора, потужного ініціатора коагуляції. Гостра фульмінантна коагулопатія також може бути спровокована запальними процесами, викликаними неінфекційними захворюваннями, такими як рак, травма, важкі опіки або ускладнення вагітності [10]. Збільшення частоти тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями, такими як запальні захворювання кишківника, системний червоний вовчак, хвороба Бехчета та системні васкуліти, також підкреслює роль запалення в розвитку ВТЕ [5, 8, 11].

Крім того, за даними літератури запальна відповідь, пов'язана з розвитком ТЕЛА, сприяє патогенезу несприятливого ремоделювання та дисфункції ПШ [7, 12]. Було показано, що накопичення запальних клітин, таких як макрофаги та опасисті клітини, у ПШ пов'язане з його дезадаптивним ремоделюванням [13].

Існує багато досліджень про зв'язок рівня маркерів запалення та ВТЕ, але прицільно щодо ТЕЛА таких досліджень значно менше і результати досить суперечливі [8, 14, 15]. Крім того, більшість досліджень розглядають запалення як фактор ризику, тобто одну з причин тромбозу [6, 8, 11, 16], але недостатньо вивчений зв'язок між маркерами

запалення та тяжкістю та/або прогнозом гострої ТЕЛА [17–19].

Одним із медіаторів запалення, що активно досліджується, є інтерлейкін-6 (ІЛ-6). Завдяки різним джерелам синтезу та мішеням біологічної дії ІЛ-6 вважають одним із головних цитокінів, що відповідають за реалізацію імунної відповіді та запалення. ІЛ-6 є основним регулятором для більшості позитивних білків гострої фази та стимулює вироблення сироваткового амілоїду А, С-реактивного протеїну (СРП), α 1-кислого глікопротеїну, α 1-антихімотрипсину, гаптоглобіну, α 1-антитрипсину, фібриногену, компонента комплемента С3 та церулоплазміну [20]. Він швидко та тимчасово виробляється у відповідь на інфекції, гіпоксію та пошкодження тканин, сприяє захисту організму через стимуляцію реакцій гострої фази, кровотворення та імунних реакцій [21]. Крім того, ІЛ-6 є одним із прозапальних біомаркерів, який має прокоагуляційні властивості: активує систему згортання крові шляхом індукції тканинного фактора на клітинній поверхні моноцитів та посилення синтезу фібриногену в печінці [8, 17].

Найвні наукові дослідження свідчать про значуще підвищення рівня ІЛ-6 у крові у хворих із ТЕЛА, однак даних про його зв'язок із тяжкістю ТЕЛА, розвитку дисфункції та ремоделювання ПШ як значущого фактора несприятливого перебігу ТЕЛА на сьогодні вивчено недостатньо.

Мета роботи – дослідити можливий вплив рівня інтерлейкіну-6 на клінічний перебіг та ремоделювання правого шлуночка у хворих із гострою тромбоемболією легеневої артерії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проводилось на базі КНП «МКЛ № 8» ХМР у період з 01.02.2023 до 01.01.2024. Обстежено всіх пацієнтів, госпіталізованих із діагнозом гостра ТЕЛА. Критеріями залучення в дослідження були випадки ТЕЛА, підтверджені результатами мультиспіральної комп'ютерної томографічної (МСКТ) ангіографії ЛА або автопсії, та наявність результатів визначення рівня ІЛ-6 в перші дні надходження в стаціонар. Критерієм виключення було пізнє звернення пацієнта (більше ніж через 14 діб від розвитку перших симптомів). У аналіз увійшло 56 хворих.

Стандартне обстеження пацієнтів містило збір скарг, анамнезу, фізикальне, лабораторне та інструментальне обстеження. Усім хворим оцінювали

фактори ризику ТЕЛА та ризику ранньої смерті згідно з рекомендаціями ESC 2019 [22].

Лабораторне обстеження додатково до загальноклінічних методів містило кількісне визначення маркерів пошкодження міокарда – тропонін I та креатинфосфокінази МВ-фракції (КФК МВ), тромбоутворення та фібринолізу – D-димеру, запалення – ІЛ-6 та СРП. Усім хворим проводили електрокардіографію, ехокардіографію (ЕхоКГ), доплерівське ультразвукове дослідження (ДУЗД) вен нижніх кінцівок та МСКТ ангіографію ЛА.

Серед залучених у дослідження хворих було 29 (51,8 %) чоловіків та 27 (48,2 %) жінок. У 26 (46,4 %) хворих за даними ДУЗД був виявлений тромбоз вен нижніх кінцівок. Найпоширенішими факторами ризику ТЕЛА виявилися артеріальна гіпертензія (38 (67,9 %) хворих), похилий вік (36 (64,3 %) хворих), ожиріння (30 (53,6 %) хворих), а також ВТЕ в анамнезі (13 (23,2 %) хворих) та онкологія (12 (21,4 %) хворих). За даними МСКТ ангіографії найчастіше тромби виявляли на рівні головних гілок ЛА – в 20 (35,7 %) випадках. З помірно низьким ризиком ранньої смерті було 19 (33,9 %) хворих, з низьким – 17 (30,4 %) хворих, 14 (31,1 %) хворих мали II клас PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) і 14 (31,1 %) хворих – III клас PESI. Загальну характеристику хворих наведено в *табл. 1*.

Усі хворі отримували терапію згідно з рекомендаціями ESC (2019) [22].

Визначення у крові маркера пошкодження міокарда КФК МВ проводили колориметричним методом за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора ABX Pentra 400, (Horiba ABX, Франція). Оцінку рівня D-димера та тропоніну I проводили імунофлуоресцентним методом за допомогою кількісного імунологічного аналізатора FA 50 (Genrui Biotech Inc, Китай). Рівень ІЛ-6 визначали електрохемілюмінесцентним методом на автоматичному аналізаторі закритого типу Cobas e 411 (Швейцарія). Рівень СРП визначали імунотурбідиметричним методом із латексним посиленням за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора ABX Pentra 400 (Horiba ABX, Франція). Всі лабораторні показники визначали у 1–2-гу добу після госпіталізації.

ЕхоКГ проводили на апараті Acuson X300 US-PE (Siemens, Німеччина) з використанням датчика з частотою ультразвуку 3,5 МГц, за стандартним протоколом у 1–2-гу добу після госпіталізації. Оцінювали розміри лівого (ЛП) та правого передсердя, кінцевий систолічний (КСР ЛШ) та діастолічний (КДР ЛШ) розмір лівого шлуночка (ЛШ),

розміри ПШ, фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Сімпсоном. Також оцінювали: ознаки перевантаження ПШ, а саме розмір ПШ більший за 30 мм у парастернальній позиції або відношення діаметра ПШ до ЛШ більше ніж 1; та/або наявність систолічного згладжування міжшлуночкової перегородки (МШП); та/або час прискорення менше ніж 90 мс або градієнт тиску недостатності тристулкового клапана (ТК) більший ніж 30 мм рт. ст. за відсутності гіпертрофії ЛШ; та/або наявність ознаки «60/60» – час прискорення в ЛА менший ніж 60 мс, та градієнт тиску на ТК менший ніж 60, але більший ніж 30 мм рт. ст.; та/або наявність ознаки МакКонела – нормо- або гіперкінезія апікального сегмента ПШ за наявності гіпо- або акінезії середніх та базальних сегментів ПШ, а також визначали середній тиск у ЛА за відношенням часу прискорення кровоплину у вихідному тракті ПШ до часу вигнання з ПШ [23]. ДУЗД вен виконували на апараті S20Pro.

МСКТ ангіографію ЛА проводили на комплексі SOMATOM Definition AS 64 (Siemens, Німеччина), за стандартним протоколом, із використанням внутрішньовенного контрастування томогексомом 350, 50 мл. ТЕЛА діагностували за наявності дефектів контрастування хоча б однієї з гілок ЛА. За даними МСКТ ангіографії аналізували діаметри головних гілок ЛА, ознаки перевантаження ПШ (відношення розмірів ПШ до ЛШ більш ніж 0,95) та рівень ураження ЛА. Дослідження проводили при надходженні хворого в стаціонар.

Статистичну обробку проводили за допомогою пакета статистичних програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel 2013. Кількісні ознаки представлені як середнє \pm стандартне відхилення ($M \pm \sigma$). Порівняння середніх двох вибірок проводили за допомогою критерію Стьюдента. Аналіз якісних ознак проводили з використанням критерію χ^2 Пірсона. Статистично значущими відмінності вважалися при $p < 0,05$. Для виявлення зв'язку між досліджуваними показниками використовували метод рангової кореляції (метод Спірмена). Коефіцієнти кореляції вважалися статистично значущими при $p < 0,05$. Для аналізу взаємозв'язку між вивченими показниками використовували багатфакторний регресійний аналіз, де були обчислені стандартизовані регресійні коефіцієнти бета (β^*) та звичайні регресійні коефіцієнти бета (β). Коефіцієнти регресії вважали статистично значущими за умови $p < 0,05$. За допомогою ROC-аналізу визначали поріг або точки відсікання (cut-off value) взаємозв'язку між ІЛ-6 та ПШ.

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика хворих із діагнозом гостра тромбоемболія легеневої артерії (n=56)

Показник	Загальна група
Вік (M±σ), роки	61,92±13,63
Чоловіки, n (%)	29 (51,8)
Жінки, n (%)	27 (48,2)
Тромбоз вен нижніх кінцівок, n (%)	26 (46,4)
Ускладнення, n (%)	
Інфаркт-пневмонія	21 (37,5)
Фактори високого ризику ТЕЛА (ВШ > 10 %), n (%)	
Переломи нижніх кінцівок	1 (1,8)
Протезування колінного чи стегнового суглобів	1 (1,8)
Політравми	0
Госпіталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс)	0
ІМ (до 3 міс)	1 (1,8)
ВТЕ в анамнезі	13 (23,2)
Фактори помірного ризику ТЕЛА (ВШ 2–9 %), n (%)	
Артроскопічні операції на колінному суглобі	1 (1,8)
Автоімунні захворювання	2 (3,6)
Центральний венозний катетер	0
Хіміотерапія	8 (14,3)
Застійна СН та ДН	10 (17,9)
Гормонозамісна терапія	0
Екстракорпоральне запліднення	0
Інфекції	6 (10,7)
Запальні захворювання кишківника	0
Онкологія	12 (21,4)
Тромбоз поверхневих вен	1(1,8)

Фактори низького ризику ТЕЛА (ВШ < 2 %), n (%)	
Тромбофілія	1 (1,8)
Ліжковий режим > 3 діб	2 (3,6)
Цукровий діабет	7 (12,5)
Артеріальна гіпертензія	38 (67,9)
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	2 (3,6)
Похилий вік ¹	36 (64,3)
Лапароскопічні операції	0
Ожиріння ²	30 (53,6)
Варикозне розширення вен	13 (23,2)
Ризик ранньої смерті від ТЕЛА ³, n (%)	
Високий	11 (19,6)
Помірно високий	9 (16,1)
Помірно низький	19 (33,9)
Низький	17 (30,4)
Клас PESI (n=45), n (%)	
Клас I	6 (13,3)
Клас II	14 (31,1)
Клас III	14 (31,1)
Клас IV	11 (24,5)
Клас V	0
Ризик за sPESI (n=45), n (%)	
Низький	15 (33,3)
Високий	30 (66,7)

¹ Вік понад 60 років; ² індекс маси тіла > 30 кг/м²; ³ за класифікацією тяжкості ТЕЛА та ризику ранньої (госпітальної або протягом 30 діб) смертності на підставі рекомендацій ESC (2019). ВШ – відношення шансів; СН – серцева недостатність; ФП – фібриляція передсердь; ІМ – інфаркт міокарда; ВТЕ – венозна тромбоемболія; ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії; ДН – дихальна недостатність; PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів); sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – спрощений індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів).

РЕЗУЛЬТАТИ

Для досягнення поставленої мети досліджуваних пацієнтів було поділено на дві групи. В групу 1 увійшло 12 пацієнтів з нормальним рівнем ІЛ-6 (менше ніж 5,9 пг/мл), групу 2 становили 44 пацієнти з підвищеним рівнем ІЛ-6 (більше ніж 5,9 пг/мл).

За віком, статтю, наявністю інфаркт-пневмонії групи були статистично зіставними (табл. 2).

При оцінці поширеності факторів ризику в обох групах виявлено, що в групі 2 осіб похилого віку було більше (p<0,05), за іншими показниками статистично значущої різниці не виявлено.

Проаналізувавши результати розподілу хворих за ризиком ранньої смерті від ТЕЛА, виявили,

Таблиця 2

Клініко-анамнестична характеристика хворих із діагнозом гостра тромбоемболія легеневої артерії

Показник	Група 1	Група 2	p
Вік	58,00±12,89	63,86±13,78	0,194
Чоловіки	8 (66,7)	21 (47,7)	0,245
Жінки	4 (33,3)	23 (52,3)	
Ускладнення, n (%)			
Інфаркт-пневмонія	4 (33,3)	17 (38,6)	0,507
Фактори високого ризику ТЕЛА (ВШ > 10 %), n (%)			
Переломи нижніх кінцівок	0	1 (2,3)	0,786
Протезування колінного чи стегнового суглобів	0	1 (2,3)	0,786
Артроскопічні операції на колінному суглобі	0	1 (2,3)	0,786
Автоімунні захворювання	1 (8,3)	1 (2,3)	0,386
Центральний венозний катетер	0	0	
Хіміотерапія	3 (25,0)	5 (11,4)	0,224
Застійна СН та ДН	3 (25,0)	9 (20,5)	0,504
Гормонозамісна терапія	0	0	
Екстракорпоральне запліднення	0	0	
ІМ (до 3 міс)	0	1 (2,3)	0,786
Інфекції	2 (16,7)	4 (9,1)	0,381
Запальні захворювання кишківника	0	0	
Онкологія	5 (41,7)	7 (15,9)	0,068
Тромбоз поверхневих вен	0	1 (2,3)	0,786
ВТЕ в анамнезі	2 (16,7)	12 (27,3)	0,367
Фактори низького ризику (ВШ < 2 %), n (%)			
Тромбофілія	0	1 (2,3)	0,786
Ліжковий режим > 3 діб	1 (8,3)	1 (2,3)	0,386
Цукровий діабет	0	7 (15,9)	0,165
Артеріальна гіпертензія	7 (58,3)	31 (70,5)	0,426
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	0	2 (4,5)	0,614
Похилий вік	6 (50,0)	30 (68,2)	0,0128
Лапароскопічні операції	0	0	
Ожиріння	5 (41,6)	25 (56,8)	0,272
Варикозне розширення вен	3 (25,0)	10 (22,7)	0,571
Супутній тромбоз вен нижніх кінцівок, n (%)			
Тромбоз вен нижніх кінцівок	1 (8,3)	25 (56,8)	0,003

Ризик ранньої смерті від ТЕЛА³, n (%)

Таблиця 2. Продовження

Показник	Група 1	Група 2	p
Високий	0	11 (25,0)	0,052
Помірно високий	1 (8,3)	8 (18,2)	0,374
Помірно низький	7 (58,3)	12 (27,2)	0,0497
Низький	4 (33,3)	13 (29,5)	0,529
Високий + помірно високий	1 (8,3)	19 (43,2)	0,024
Низький + помірно низький	11 (91,7)	25 (56,8)	
Клас за PESI, n (%)			
Клас I	2 (16,7)	4 (9,1)	0,514
Клас II	3 (25,0)	11 (25,0)	0,442
Клас III	4 (33,3)	10 (22,7)	0,558
Клас IV	3 (25,0)	8 (18,2)	0,621
Клас V	0	0	
Ризик за sPESI (n=45), n (%)			
Низький	3 (25,0)	12 (27,3)	0,368
Високий	9 (75,0)	21 (47,7)	

¹ Вік понад 60 років; ² індекс маси тіла > 30 кг/м²; ³ за класифікацією тяжкості ТЕЛА та ризику ранньої (госпітальної або протягом 30 діб) смертності на підставі рекомендацій ESC (2019). ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії; ВШ – відношення шансів; СН – серцева недостатність; ДН – дихальна недостатність; ІМ – інфаркт міокарда; ВТЕ – венозна тромбоемболія; PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів); sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – спрощений індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів).

що, на відміну від групи 2, в групі 1 не зафіксовано жодного випадку високого ризику ТЕЛА ($p=0,052$), водночас хворих з помірно низьким ризиком було значно більше ($p<0,05$). Якщо розділити хворих на групи з високими градаціями ризику (високий та помірно високий ризик) та з низькими градаціями (помірно низький та низький ризик), то майже всі хворі з нормальним рівнем ІЛ-6 увійшли до групи з низькими градаціями ризику (91,7 %, $p=0,024$). За стратифікацією тяжкості ТЕЛА за PESI та sPESI статистично значущої різниці не виявлено.

За результатами порівняння даних об'єктивного обстеження хворі групи 2 мають вищу частоту серцевих скорочень (ЧСС) ($p=0,0006$) та нижчий систолічний артеріальний тиск (САТ) ($p=0,04$) при госпіталізації, а також виявлено тенденцію до вищого індексу маси тіла (ІМТ) ($p=0,089$) у групі 2 (рис. 1).

При порівнянні результатів лабораторних показників (табл. 3) встановлено, що в групі 2 середні рівні лейкоцитів ($p=0,046$), D-димеру ($p=0,007$), СРП ($p=0,004$) та калію ($p=0,04$) були

статистично значущо вищими, а рівень лімфоцитів ($p=0,008$) – нижчим, ніж у групі 1. Крім того, прослідковується тенденція до виявлення вищого рівня нейтрофілів ($p=0,07$) та КФК МВ ($p=0,89$) в групі 2.

За даними ДУЗД частота виявлення тромбозу вен нижніх кінцівок значно вища в групі з підвищеним рівнем ІЛ-6 (56,8 % у групі 2 та 8,3 % у групі 1, $p=0,003$).

Порівняльний аналіз показників ЕхоКГ обох груп виявив статистично значущо більший розмір ПШ ($p=0,02$), а також тенденцію більшого розміру ПП ($p=0,94$) та вищого систолічного тиску в ЛА (СТЛА) ($p=0,068$) в групі з підвищеним рівнем ІЛ-6 (табл. 4).

При аналізі даних МСКТ ангіографії ЛА (табл. 5) виявлено статистично значущо більшу дилатацію лівої ЛА ($p=0,0297$) та зростання показника перевантаження ПШ (ПШ/ЛШ) ($p=0,0072$) у групі 2.

За рівнем ураження в групі 1 значущо частіше тромбоз ЛА обмежувався сегментарними гілками (рис. 2).

Таблиця 3

Порівняльна оцінка результатів лабораторного обстеження в пацієнтів із діагнозом гостра тромбоемболія легеневої артерії

Показник	Група 1	Група 2	p
Лейкоцити, · 10 ⁹ /л (M±σ)	6,95±2,79	9,17±3,55	0,0463
Лімфоцити, % (M±σ)	30,25±12,50	21,76±8,03	0,0075
Нейтрофіли, % (M±σ)	60,08±15,28	67,63±11,32	0,0697
Д-димер, мкг/мл (M±σ)	3,62±2,46	6,55±2,96	0,0068
СРП, мг/л (M±σ)	7,82±9,32	49,49±44,50	0,0043
КФК МВ, Од/л (M±σ)	14,93±6,04	22,52±14,07	0,0888
Калій, ммоль/л (M±σ)	4,93±0,70	4,45±0,81	0,0436

СРП – С-реактивний протеїн; КФК МВ – креатинфосфокіназа МВ-фракції.

Таблиця 4

Результати порівняння даних ехокардіографії в пацієнтів із діагнозом гостра тромбоемболія легеневої артерії

Показник	Група 1	Група 2	p
ПШ, мм (M±σ)	28,67±7,14	33,93±6,06	0,0186
СТЛА, мм рт. ст. (M±σ)	39,90±23,69	52,14±21,16	0,0679
ПП, мм (M±σ)	41,25±6,84	44,66±5,92	0,0942

ПШ – правий шлуночок; СТЛА – систолічний тиск у легеневій артерії; ПП – праве передсердя.

Для виявлення факторів, пов'язаних з підвищенням ІЛ-6, проведений кореляційний аналіз методом рангової кореляції (метод Спірмена) (табл. 6). Виявлений статистично значущий зворотний зв'язок з рівнем SpO₂ (p=0,03) та лімфоци-

тів (p=0,0065), прямий зв'язок з ЧСС (p<0,001), відношенням розмірів ПШ до ЛШ за результатами МСКТ ангіографії ЛА (p=0,046), рівнем тропоніну I (p=0,014), D-димеру (p=0,026), лейкоцитів (p=0,026), нейтрофілів (0,038) та глюкози (0,016).

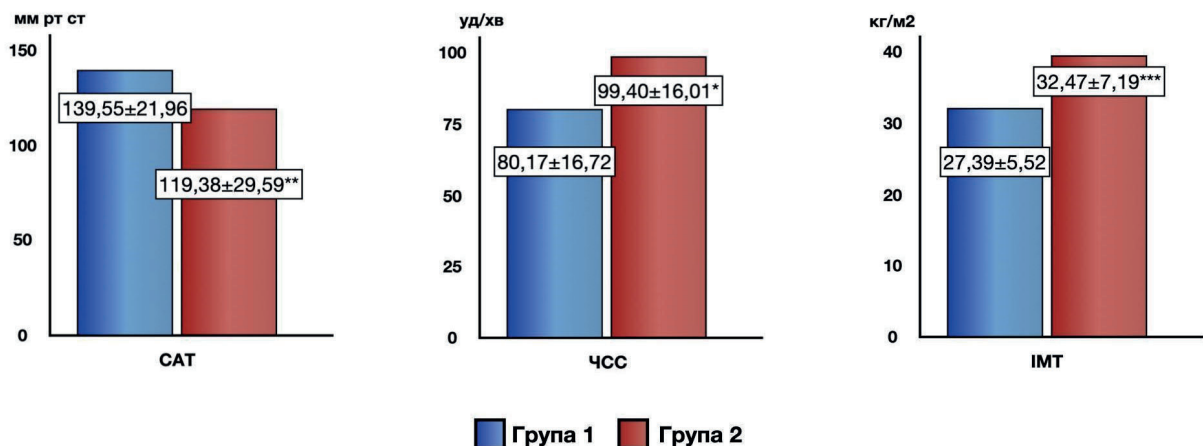


Рис. 1. Порівняльна оцінка результатів об'єктивного обстеження пацієнтів із діагнозом гостра тромбоемболія легеневої артерії. Дані представлені у вигляді M±σ; * – p<0,001; ** – p<0,05; *** – p=0,089. САТ – систолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота серцевих скорочень за 1 хв; ІМТ – індекс маси тіла.

Таблиця 5

Результати МСКТ ангіографії ЛА в пацієнтів з діагнозом гостра тромбоемболія легеневої артерії

Показник	Група 1	Група 2	p
Діаметр судин (M±σ)			
ЛЛА, мм	22,44±3,40	25,00±3,01	0,0297
ПЛА, мм	24,00±3,75	25,53±2,99	0,3067
ЛС, мм	29,41±3,65	31,17±4,03	0,1789
Показник перевантаження ПШ (M±σ)			
ПШ/ЛШ (0,95)	0,84±0,09	1,62±0,52	0,0072

ЛЛА – ліва легенева артерія; ПЛА – права легенева артерія; ЛС – легеневий стовбур; ПШ/ЛШ – відношення діаметрів правого та лівого шлуночків.

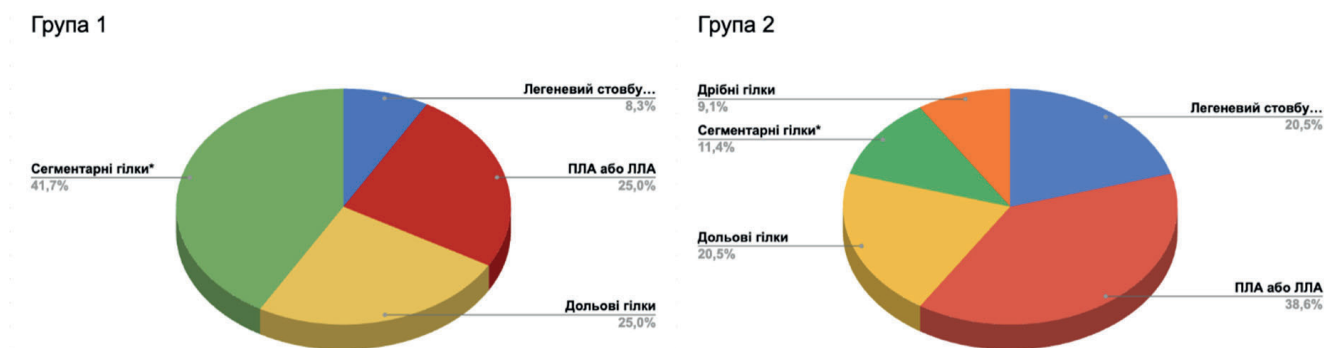


Рис. 2. Порівняльна оцінка рівня ураження легеневої артерії в пацієнтів із діагнозом гостра тромбоемболія легеневої артерії. * – $p < 0,05$. ПЛА – права легенева артерія; ЛЛА – ліва легенева артерія; ЛС – легеневий стовбур.

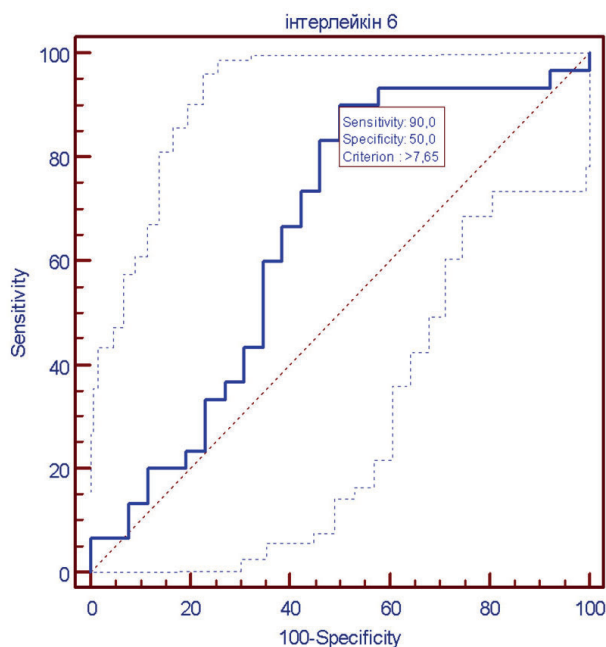


Рис. 3. ROC-крива залежності розміру правого шлуночка від рівня інтерлейкіну-6.

Також є тенденція щодо зв'язку рівня ІЛ-6 з розміром ПШ за даними ЕхоКГ ($p=0,07$) та рівнем КФК МВ ($p=0,086$).

За результатами ROC-аналізу (рис. 3) залежності розміру ПШ (передньо-задній розмір у парастернальній позиції > 33 мм) від рівня ІЛ-6 побудована ROC-крива ($AUC=0,654$ ($0,515-0,776$), $p=0,0456$), чутливість становила 90 %, специфічність – 50 %, вона показала, що дилатацію ПШ можна спостерігати вже за умов підвищення рівня ІЛ-6 $> 7,65$ пг/мл.

Проведення багатофакторного регресійного аналізу дало змогу виділити незалежні фактори, що впливають на рівень ІЛ-6 (табл. 7).

ОБГОВОРЕННЯ

Тоді як діагностика ТЕЛА стала рутинною клінічною практикою, стратифікація ризику захворювання досі залишається складною. Прогнозування клінічного перебігу ТЕЛА активно вивчається та

Таблиця 6

Фактори, асоційовані з рівнем інтерлекіну-6, за даними кореляційного аналізу в пацієнтів із діагнозом гостра тромбоемболія легеневої артерії

Показник	n	Spearman R	T (N-2)	p
SpO ₂ , %	55	-0,291995	-2,22262	0,031
ЧСС за 1 хв	55	0,459675	3,76819	0,000415
ПШ/ЛШ	33	0,349331	2,07577	0,046299
Лейкоцити, · 10 ⁹ /л	56	0,297983	2,29393	0,025711
Нейтрофіли, %	56	0,277694	2,12417	0,038251
Лімфоцити, %	56	-0,35944	-2,83051	0,0065
Глюкоза, ммоль/л	55	0,324765	2,49983	0,015556
Д-димер, мкг/мл	45	0,332676	2,31326	0,025557
СРП, мг/л	54	0,638992	5,990325	0,0000002
Тропонін I, нг/мл	42	0,375782	2,564619	0,014188
КФК МВ, Од/л	46	0,255628	1,75391	0,086409
ПШ, мм	56	0,243372	1,84385	0,070695

SpO₂ – сатурація або насиченість артеріальної крові киснем; ЧСС – частота серцевих скорочень за хвилину; ПШ/ЛШ – відношення діаметрів правого та лівого шлуночків за даними мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангіографії легеневої артерії; СРП – С-реактивний протеїн; КФК МВ – креатинфосфокіназа МВ-фракції; ПШ – правий шлуночок.

Таблиця 7

Зв'язок лабораторно-інструментальних показників з рівнем інтерлейкіну-6 в пацієнтів із діагнозом гостра тромбоемболія легеневої артерії

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

R²=0,73926336.

змінюється під впливом нових знань. Однією з таких нових активно досліджуваних тем є запалення та його роль у розвитку та перебігу ТЕЛА [10, 18].

Гістологічні дослідження показали, що одним із наслідків гострої ТЕЛА є розвиток запальної реакції, а саме наявність запальної клітинної інфільтрації тканин ПШ у хворих, померлих від ТЕЛА [12], посилення запальної клітинної інфільтрації судинної стінки, посилення її інтерстиційно-

го набряку, підвищення експресії прозапальних факторів (тромбоксану А₂, фактора некрозу пухлини α (TNF-α), ІЛ-1β та ІЛ-6) у легеневій тканині в експериментальних моделях на кроликах із штучно викликанною гострою ТЕЛА [24]. Також під час аналізу показників запалення, визначених лабораторним шляхом, було продемонстровано вірогідний зв'язок ВТЕ з деякими маркерами запалення, такими як СРП, ІЛ-6, ІЛ-8 і TNF-α [8, 16, 25]. Ці проза-

пальні цитокіни відіграють важливу роль у ВТЕ, маючи прокоагулянтні властивості насамперед шляхом індукції експресії тканинного фактора.

Результати нашого дослідження підтверджують наявність неспецифічної запальної реакції практично у всіх хворих у гострий період ТЕЛА, про що свідчить підвищений рівень ІЛ-6 та інших запальних біомаркерів (лейкоцитів, нейтрофілів, СРП). Також ми отримали позитивну кореляцію між рівнем ІЛ-6 та запальними елементами крові (лейкоцитами, нейтрофілами, СРП). Подібні результати були отримані в роботі В. Kantarcioglu та співавторів (2022) при вивченні прогностичної ролі клітинних елементів крові та їхнього зв'язку з ендогенними глікозаміногліканами як детермінантами запальних біомаркерів при ТЕЛА [18].

У нашій роботі підвищення рівня ІЛ-6 не залежало від статі, до того ж статистично значущо частіше траплялося у хворих похилого віку та хворих з тромбозом вен нижніх кінцівок. Крім того, у хворих з підвищеним рівнем ІЛ-6 статистично значущо більшим виявився ІМТ. Це корелює з даними огляду J.C. Purdy та співавторів (2021), присвяченому вивченню гематологічних змін, пов'язаних з ожирінням, в якому частина проаналізованих досліджень свідчать про підвищення рівня ІЛ-6 у хворих з ожирінням та розглядають його як системне запалення низького ступеня [10, 20], а також як фактор ризику першої та повторної ВТЕ [10]. Крім того, ожиріння може бути пов'язане з гіршим короткостроковим прогнозом ТЕЛА [26].

Наявність дисфункції ПШ є незалежним предиктором несприятливого прогнозу та підвищення смертності, за деякими джерелами майже вдвічі [13, 23, 27]. Дослідження зразків тканини ПШ після автопсії пацієнтів, які померли від гострої ТЕЛА, показало підвищене накопичення нейтрофільних гранулоцитів, лімфоцитів і макрофагів у стінці ПШ, що свідчить про те, що гостра запальна реакція, викликана перевантаженням тиском, може сприяти недостатності ПШ після ТЕЛА [7, 13]. Експериментальні моделі гострого перевантаження ПШ тиском, спричиненого ТЕЛА або перев'язуванням ЛА, підтвердили, що запалення є однією з найбільш ранніх подій після перевантаження тиском [13]. Дисфункцію ПШ можна визначити якісно чи кількісно за допомогою різних методів візуалізації (ЕхоКГ, МСКТ, МРТ) або за підвищеною концентрацією серцевих біомаркерів у плазмі крові (тропонін І, КФК МВ, NT pro BNP) [22, 27].

У нашій роботі встановлено, що підвищення рівня ІЛ-6 асоціюється з підвищенням рівня тро-

поніну І та має тенденцію до зв'язку із КФК МВ – лабораторними показниками, що визначають дисфункцію ПШ. Серед інструментальних показників виявлено асоціацію з величиною відношення ПШ/ЛШ за даними МСКТ ангіографії ЛА та тенденцію до позитивного зв'язку з розміром ПШ – показниками перевантаження та ремоделювання ПШ. А також доведений зв'язок рівня цього маркера запалення з дилатацією ПП та рівнем ФВ ЛШ. ROC-аналіз показав зв'язок дилатації ПШ та підвищення рівня ІЛ-6.

Свідчення про вплив системного запалення на функцію ПШ були отримані в роботі К.В. Prins та співавторів (2018), які показали, що пацієнти з вищим рівнем ІЛ-6 у сироватці мали гіршу функцію ПШ, однак аналізувалися хворі на легеневу артеріальну гіпертензію. Функцію ПШ кількісно оцінювали за допомогою зміни фракційної площі ПШ та/або систолічної екскурсії тристулкового кільця (TAPSE) [28].

Однак, попри численні дослідження впливу рівня ІЛ-6 на функцію ПШ, зв'язок ІЛ-6 з відношенням ЛШ/ПШ за даними МСКТ як показником перевантаження ПШ не аналізували, крім того досі не було визначено межовий рівень ІЛ-6, за якого спостерігається дилатація ПШ.

Нами також виявлено позитивний зв'язок рівня ІЛ-6 зі збільшенням ЧСС, зворотний – із SpO₂ та САТ, що вказує на клінічно важчий перебіг гострого періоду ТЕЛА у хворих групи 2. У доступній літературі ми не знайшли досліджень, в яких отримано подібні результати.

Отже, аналіз даних нашого дослідження дає змогу стверджувати, що підвищення рівня ІЛ-6 пов'язане з важчим клінічним перебігом гострого періоду ТЕЛА та погіршенням функції ПШ у хворих із ТЕЛА.

ВИСНОВКИ

1. Серед хворих із гострою тромбоемболією легеневої артерії підвищення інтерлейкіну-6 частіше трапляється у хворих похилого віку, у хворих з тромбозом вен нижніх кінцівок, тахікардією, гіпотензією та з більшим ризиком несприятливого перебігу протягом госпітального періоду.

2. Встановлено, що серед хворих із підвищеним рівнем інтерлейкіну-6 спостерігають вищий рівень інших маркерів запального процесу (лейкоцити, С-реактивний протеїн), більш виражене збільшення правого шлуночка (p=0,02) та більший систолічний

тиск у легеневій артерії ($p=0,068$) за даними ехокардіографії, більше відношення правого/лівого шлуночків ($p=0,007$) за результатами комп'ютерної томографії.

3. Результати кореляційного аналізу (метод Спірмена) свідчать про наявність прямого зв'язку рівня інтерлейкіну-6 з частотою серцевих скорочень, рівнем тропоніну, D-димеру, відношенням розмірів правого/лівого шлуночків, та зворотного – з насиченням крові киснем (SpO_2) та рівнем лімфоцитів.

4. На підставі багатофакторного регресійного аналізу встановлено незалежний зв'язок між рів-

нем інтерлейкіну-6 і деякими лабораторними (креатинфосфокіназа МВ-фракції, глюкоза крові) та ехокардіографічними (праве передсердя, кінцево-сistolічний розмір лівого шлуночка, кінцево-сistolічний і кінцеводіастолічний об'єми лівого шлуночка, фракція викиду лівого шлуночка) показниками.

5. Проведення ROC-аналізу дало змогу визначити межовий рівень інтерлейкіну-6, який супроводжується збільшенням розміру правого шлуночка – понад 7,65 пг/мл (чутливість – 90 %, специфічність – 50 %).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження – В.Ц.; збір та опрацювання матеріалу, написання статті – М.К.; статистичний аналіз даних – В.Ц., М.К.; редагування статті – В.Ц.

Література

- Liu L, Li Y, Liu N, Luo J, Deng J, Peng W, Bai Y, Zhang G, Zhao G, Yan N, Li C, Long X. Establishment of machine learning-based tool for early detection of pulmonary embolism. *Comput Methods Programs Biomed.* 2024;244:107977. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2023.107977>.
- Falster C, Hellfritsch M, Gaist TA, Brabrand M, Bhatnagar R, Nybo M, Andersen NH, Egholm G. Comparison of international guideline recommendations for the diagnosis of pulmonary embolism. *The Lancet Haematology.* 2023;10(11):e922-e935. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00181-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00181-3).
- Janga C, Maligireddy AR, Aggarwal V, Klein AJ. Known Unknowns in the Contemporary Management of High-Risk Pulmonary Embolism: What Do the Guidelines Tell Us. *Interventional Cardiology Clinics.* Published online October 11, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2023.08.003>.
- Cuomo JR, Arora V, Wilkins T. Management of Acute Pulmonary Embolism With a Pulmonary Embolism Response Team. *J Am Board Fam Med.* 2021;34(2):402-8. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2021.02.200308>.
- Saghazadeh A, Hafizi S, Rezaei N. Inflammation in venous thromboembolism: Cause or consequence? *International Immunopharmacology.* 2015;28(1):655-65. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.07.044>.
- Branchford BR, Carpenter SL. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. *Front Pediatr.* 2018;6:142. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00142>.
- Jimenez D, Nieto R, Corres J, Fernandez-Golfín C, Barrios D, Morillo R, Quezada CA, Huisman M, Yusen RD, Kline J. Diclofenac for reversal of right ventricular dysfunction in acute normotensive pulmonary embolism: A pilot study. *Thrombosis Research.* 2018;162:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.12.002>.
- Ding J, Yue X, Tian X, Liao Z, Meng R, Zou M. Association between inflammatory biomarkers and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis J.* 2023;21(1):82. <https://doi.org/10.1186/s12959-023-00526-y>.
- Mukhopadhyay S, Johnson TA, Duru N, Buzza MS, Pawar NR, Sarkar R, Antalis TM. Fibrinolysis and Inflammation in Venous Thrombus Resolution. *Front Immunol.* 2019;10:1348. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01348>.
- Lentz SR. Thrombosis in the setting of obesity or inflammatory bowel disease. *Blood.* 2016;128(20):2388-94. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-716720>.
- Lv X, Gao X, Liu J, Deng Y, Nie Q, Fan X, Ye Z, Liu P, Wen J. Immune-mediated inflammatory diseases and risk of venous thromboembolism: A Mendelian randomization study. *Front Immunol.* 2022;13:1042751. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1042751>.
- Iwadate K, Tanno K, Doi M, Takatori T, Ito Y. Two cases of right ventricular ischemic injury due to massive pulmonary embolism. *Forensic Sci Int.* 2001;116(2-3):189-95. [https://doi.org/10.1016/s0379-0738\(00\)00367-4](https://doi.org/10.1016/s0379-0738(00)00367-4).
- Sydykov A, Mamazhakypov A, Petrovic A, Kosanovic D, Sarybaev AS, Weissmann N, Ghofrani HA, Schermuly RT. Inflammatory Mediators Drive Adverse Right Ventricular Remodeling and Dysfunction and Serve as Potential Biomarkers. *Front Physiol.* 2018;9:609. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00609>.
- Van Aken BE, den Heijer M, Bos GM, van Deventer SJ, Reitsma PH. Recurrent venous thrombosis and markers of inflammation. *Thromb Haemost.* 2000;83(4):536-9.
- Musil D. Acute infections, venous thrombosis, and recommended thromboprophylaxis. *Vnitř Lek.* 2020;66(8):17-23.
- Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Cushman M. C-reactive protein and venous thromboembolism. A prospective investigation in the ARIC cohort. *Thromb Haemost.* 2009;102(4):615-9. <https://doi.org/10.1160/TH09-04-0274>.
- Galeano-Valle F, Ordieres-Ortega L, Oblitas CM, Del-Toro-Cervera J, Alvarez-Sala-Walther L, Demelo-Rodríguez P. Inflammatory Biomarkers in the Short-Term Prognosis of Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2627. <https://doi.org/10.3390/ijms22052627>.
- Kantarcioglu B, Darki A, Siddiqui F, Krupa E, Vural M, Kacmaz M, Hoppensteadt D, Iqbal O, Jeske W, Walenga J, Adiguzel C, Fareed J. Predictive Role of Blood Cellular Indices and Their Relationship with Endogenous Glycosaminoglycans as Determinants of Inflammatory Biomarkers in Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022;28:10760296221104800. <https://doi.org/10.1177/10760296221104801>.

19. Omar HR, Mirsaeidi M, Rashad R, Hassaballa H, Enten G, Helal E, Mangar D, Camporesi EM. Association of Serum Albumin and Severity of Pulmonary Embolism. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(1):26. <https://doi.org/10.3390/medicina56010026>.
20. Purdy JC, Shatzel JJ. The Hematologic Consequences of Obesity. *Eur J Haematol*. 2021;106(3):306-19. <https://doi.org/10.1111/ejh.13560>.
21. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>.
22. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Нн Áinle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
23. Bickdeli B, Lobo JL, Jiménez D, Green P, Fernández-Capitán C, Bura-Riviere A, Otero R, DiTullio MR, Galindo S, Ellis M, Parikh SA, Monreal M. Early Use of Echocardiography in Patients With Acute Pulmonary Embolism: Findings From the RIETE Registry. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(17):e009042. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009042>.
24. Wang Y, Yu D, Yu Y, Liu X, Hu L, Gu Y. Association Between Inflammatory Mediators and Pulmonary Blood Flow in a Rabbit Model of Acute Pulmonary Embolism Combined With Shock. *Front Physiol*. 2020;11:1051. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01051>.
25. Mahemuti A, Abudurehman K, Aihemaiti X, Hu XM, Xia YN, Tang BP, Upur H. Association of interleukin-6 and C-reactive protein genetic polymorphisms levels with venous thromboembolism. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(22):3997-4002.
26. Tseluyko VY, Yakovleva IM, Sukhova SM. The short - term prognosis and gender characteristics of clinical manifestation of the pulmonary embolism. *Emergency Medicine*. 2016;(6.77):102-10. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.6.77.2016.82175>. Ukrainian.
27. Chen YL, Wright C, Pietropaoli AP, Elbadawi A, Delehanty J, Barrus B, Gosev I, Trawick D, Patel D, Cameron SJ. Right ventricular dysfunction is superior and sufficient for risk stratification by a pulmonary embolism response team. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(1):34-41. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01922-w>.
28. Prins KW, Archer SL, Pritzker M, Rose L, Weir EK, Sharma A, Thenappan T. Interleukin-6 is independently associated with right ventricular function in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(3):376-84. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.08.011>.

The connection between the level of interleukin-6 and the clinical course of acute pulmonary embolism

V.Y. Tseluyko ¹, M.V. Kurinna ²

¹ V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

² MNPE «City Clinical Hospital 8» of KhCC, Kharkiv, Ukraine

The aim – to investigate the possible influence of the level of interleukin-6 (IL-6) on the clinical course and remodeling of the right ventricle (RV) in patients with acute pulmonary embolism (PE).

Materials and methods. 56 patients with a diagnosis of acute PE, confirmed by computed tomographic pulmonary angiography (CTPA), and in whom the level of IL-6 was determined, were studied. The patients were divided into two groups: 1 group with a normal IL-6 level (less than 5.9 pg/ml), 2 group with an elevated IL-6 level (more than 5.9 pg/ml). Clinical and anamnestic and laboratory-instrumental data were analyzed, statistical analysis of the resulting figures was carried out.

Results and discussion. When comparing the groups depending on the level of IL-6, it was found that in group 1, not a single case of high-risk PE was recorded ($p=0.052$), while there was a significantly higher percentage of moderate-low-risk patients, $p<0.05$. Patients in group 2 had a higher heart rate ($p=0.0006$), lower SBP ($p=0.04$) at admission, and a tendency to increase body mass index ($p=0.089$). In addition, in group 2, the average levels of leukocytes ($p=0.046$), d-dimer ($p=0.007$), CRP ($p=0.004$) were higher, and the level of lymphocytes ($p=0.008$) was lower than in group 1, and the trend was determined to an increase in neutrophils ($p=0.07$) and CPK MB ($p=0.89$) in the 2nd group. According to the ultrasound data, in group 2 there was more often the detection of thrombosis of the veins of the lower extremities ($p=0.003$), a significantly larger size of the RV ($p=0.02$), a tendency to increase the size of the right atrium (RA) and a higher level of systolic pulmonary pressure ($p=0.068$). Analysis of the CTPA showed a greater dilatation of the left LA ($p=0.0297$) and an increase in the LV/LV index ($p=0.0072$) in the 2nd group. Correlation analysis revealed an inverse connection with the level of SpO₂ ($p=0.03$) and lymphocytes ($p=0.0065$), a direct connection with heart rate ($p<0.001$), the ratio of LV/LV index ($p=0.046$), with the level of troponin I ($p=0.014$), D-dimer ($p=0.026$), leukocytes ($p=0.026$), neutrophils (0.038) and glucose (0.016), as well as the trend regarding the connection between the IL-6 level and the size of the RV according to echocardiography ($p=0.07$) and CPK MB level ($p=0.086$). The data of ROC analysis showed the connection of dilatation of the RV and IL-6 from the level of more than 7.65 pg/ml, with a sensitivity of the indicator of 90 %, specificity of 50 %.

Conclusions. An IL-6 level increase is more common in elderly patients, patients with venous thrombosis of the lower extremities, tachycardia, hypotension, and with a greater risk of an adverse course during the hospital period. In 2 groups, a higher level of other markers of inflammation (leukocytes, CRP), larger sizes of the RV, a higher level of pulmonary artery pressure according to echocardiography and values of RV/LV according to CTPA results are observed. A direct connection between IL-6 level and heart rate, troponin level, D-dimer level, LV/LV ratio and inverse connection with saturation

and lymphocyte level was established according to correlation analysis. Multivariate regression analysis established an independent connection between the IL-6 level and some laboratory (CPK MB, blood glucose) and echocardiographic parameters (RA, LV ESD, LV EDV, LV ESV, LV EF). The threshold level of IL-6, which is accompanied by dilatation of the RV according to Roc-analysis data, was determined.

Key words: pulmonary embolism, inflammation, interleukin-6, right ventricle remodeling.