

УДК 616.131-005.755-002

DOI: 10.37987/1997-9894.2026.4(300).364632

М. В. КУРІННА (<https://orcid.org/0009-0006-0278-4832>)Т. І. ЛЯДОВА (<https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>)

/Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна/

## Тромбоемболія легеневої артерії та запалення

### Резюме

У статті узагальнено сучасні дані щодо ролі запалення та імунотромбозу в патогенезі тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). Розглянуто основні механізми взаємодії системи гемостазу та вродженого імунітету, зокрема роль нейтрофільних позаклітинних пасток, цитокінів і клітинних компонентів запальної відповіді у формуванні венозного тромбозу. Проаналізовано клінічне значення основних запальних біомаркерів, включаючи С-реактивний протеїн, інтерлейкін-6 та нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення, у стратифікації ризику та прогнозуванні перебігу гострої ТЕЛА. Наведені дані свідчать про перспективність використання запальних біомаркерів як додаткових інструментів оцінки ризику та прогнозу у пацієнтів із ТЕЛА.

**Ключові слова:** тромбоемболія легеневої артерії, венозна тромбоемболія, запалення, імунотромбоз, С-реактивний протеїн, інтерлейкін-6, нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) залишається однією із провідних причин серцево-судинної смертності та асоціюється зі значним ризиком розвитку гострої правшлуночкової недостатності, гемодинамічної нестабільності й ранньої смерті [1–3]. Незважаючи на вдосконалення методів діагностики та лікування, ТЕЛА й надалі характеризується високою частотою несприятливих наслідків, особливо у пацієнтів проміжного та високого ризику [2, 3]. Важливою клінічною проблемою залишається своєчасне виявлення хворих із підвищеним ризиком декомпенсації та несприятливого перебігу захворювання.

Упродовж останніх років значно зросла увага до ролі імунотромбозу та розвитку та прогресуванні венозних тромбоемболічних ускладнень [3, 4]. Сучасні дослідження свідчать, що тромбоз і запалення є тісно взаємопов'язаними процесами, які потенціюють один одного через складні механізми взаємодії між ендотелієм, клітинами крові, системою гемостазу та прозапальними цитокінами [4, 5]. У зв'язку з цим дедалі ширше використовується концепція «thromboinflammation», яка розглядає тромбоутворення не лише як порушення коагуляції, а й як компонент системної запальної відповіді [5].

При ТЕЛА активація запальних механізмів супроводжується ушкодженням ендотелію, підвищенням продукції прозапальних медіаторів, активацією нейтрофілів, моноцитів і тромбоцитів, а також формуванням нейтрофільних позаклітинних пасток (neutrophil extracellular traps, NETs), які беруть участь у підтриманні тромботичного процесу [6]. Вираженість системної запальної відповіді може бути пов'язана з тяжкістю перебігу захворювання, ступенем дисфункції правого шлуночка та ризиком ранньої смертності [7, 8].

Особливий інтерес викликає вивчення запальних біомаркерів, зокрема С-реактивного білка (СРБ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (NLR) та інших показників, які можуть мати не лише діагностичне, а й прогностичне значення [8, 9]. Накопичені дані свідчать про потенційну можливість викори-

стання цих маркерів для уточнення стратифікації ризику у пацієнтів із ТЕЛА та оптимізації лікувальної тактики.

Метою даного огляду є узагальнення сучасних даних літератури щодо ролі запалення у патогенезі тромбоемболії легеневої артерії, а також аналіз прогностичного значення основних запальних біомаркерів і перспектив їх клінічного застосування.

### Імунотромбоз: сучасні уявлення про роль у патогенезі ТЕЛА

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) є порушенням легеневого кровообігу, зумовленим оклюзією легеневої артерії або її гілок тромботичними масами, що формуються переважно в венах великого кола кровообігу чи правих відділах серця та мігрують із кровотоком у мале коло кровообігу [10–12].

Формування венозного тромбу є складним багатоконпонентним процесом, що реалізується внаслідок взаємодії коагуляційних, гемодинамічних, клітинних та запальних механізмів. Протягом понад століття патофізіологічною основою тромбоутворення вважалася триада Вірхова, яка включає гіперкоагуляцію, ендотеліальну дисфункцію та гемодинамічні порушення у вигляді стази крові або турбулентного потоку [13–16]. Саме ці механізми традиційно розглядалися як ключові у розвитку як артеріального, так і венозного тромбозу.

Однак сучасні дослідження суттєво розширили уявлення про патогенез венозної тромбоемболії, продемонструвавши тісний взаємозв'язок між системою гемостазу та вродженим імунітетом. Установлено, що активація коагуляційного каскаду здатна ініціювати імунотромбозні реакції, тоді як клітини вродженого імунітету, своєю чергою, активно беруть участь у формуванні та стабілізації тромбу. Ця взаємодія отримала назву «імунотромбоз» [13, 17–20].

Концепція імунотромбозу була запропонована Engelmann та Massberg як механізм вродженого імунного захисту, що реалізу-

ється через локальне утворення тромбів у просвіті судин, переважно мікроциркуляторного русла [21]. На сьогодні імунотромбоз розглядається як самостійна захисна система організму, що забезпечує локалізацію патогенів, обмеження їх поширення та елімінацію пошкоджених клітин шляхом активації специфічних клітинних і молекулярних механізмів [22, 23].

Фізіологічний імунотромбоз має локальний і контрольований характер, виникаючи лише в обмеженій кількості мікросудин, що дозволяє уникати суттєвого порушення тканинної перфузії. Водночас дисрегуляція цього процесу супроводжується надмірною активацією коагуляційних та запальних шляхів і розглядається як один із ключових механізмів розвитку патологічного тромбоутворення, у тому числі венозної тромбоемболії та ТЕЛА [21, 22].

## Імунозапальні механізми тромбоутворення

Експериментальні дослідження продемонстрували, що ключову роль у розвитку венозного тромбозу відіграє взаємодія клітин вродженого імунітету, тромбоцитів та ендотелію судинної стінки. Моноцити, нейтрофіли й тромбоцити у співпраці з ендотеліальними клітинами формують складну мережу клітинних і молекулярних реакцій, які забезпечують ініціацію та підтримання імунотромбозу [23–25].

Різноманітні патологічні стимули, зокрема ішемія, інфекційні агенти, ендотоксини та тканинне пошкодження, здатні викликати ендотеліальну дисфункцію, що супроводжується втратою антикоагулянтних властивостей ендотелію та переходом його до прозапального і протромботичного фенотипу. Одним із механізмів такої активації є посилення експресії молекул адгезії та Toll-подібних рецепторів. Так, при ендотоксемії активація ендотелію асоціюється з підвищенням експресії ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) та TLR-1 (Toll-like receptor-1), що сприяє посиленню тромбоутворення [23]. Встановлено, що навіть локальне запалення судинної стінки може індукувати тромбоз інтактної вени без попереднього механічного ушкодження судини [21].

Важливим тригером ендотеліальної дисфункції є гіпоксія, яка супроводжується підвищенням проникності судинної стінки, активацією прозапальних сигнальних шляхів та зниженням антикоагулянтної активності ендотелію. За умов гіпоксії посилюється вивільнення фактора фон Віллебранда, що відіграє центральну роль у забезпеченні адгезії та активації тромбоцитів. Додатково активація ендотелію сприяють мастоцити венозної стінки, які реагують на зниження кровотоку вивільненням біологічно активних медіаторів. Це стимулює екзоцитоз тілець Вейбеля–Палада з подальшим вивільненням фактора фон Віллебранда та формуванням умов для адгезії тромбоцитів до ендотелію.

Активация та адгезія тромбоцитів не лише запускає коагуляційний каскад, а й сприяє рекрутингу лейкоцитів до судинної стінки, активуючи механізми вродженого імунітету. Водночас тромбоцити здатні безпосередньо реагувати на патогени та їх компоненти, що дозволяє розглядати їх як активних учасників імунозапальної відповіді. У відповідь на активацію тромбоцити формують агрегати, стимулюють коагуляцію та залучають нейтрофіли і моноцити, обмежуючи поширення патогенів та підтримуючи процес тромбоінфламации [23, 24].

Залучення лейкоцитів є критично важливим етапом формування венозного тромбу. Основним ініціатором активації зовнішнього коагуляційного шляху є тканинний фактор (ТФ), що переважно експресується активованими моноцитами. Особливе значення в розвитку імунотромбозу мають нейтрофільні позаклітинні пастки (neutrophil extracellular traps, NETs), які являють собою мережу позаклітинного хроматину, гістонів, протеаз та інших протромботичних білків. NETs формують своєрідний каркас для фіксації тромбоцитів і клітин крові, посилюючи локальне тромбоутворення за механізмом позитивного зворотного зв'язку.

Вивільнення NETs може індукуватися безпосередньою взаємодією нейтрофілів із патогенами, компонентами комплементу, цитокінами або активованими тромбоцитами. Важливо, що саме взаємодія нейтрофілів із тромбоцитами значно посилює процес NET-утворення, створюючи тісний функціональний зв'язок між коагуляцією та вродженим імунітетом. Таким чином, клітини вродженого імунітету є центральними клітинними ефекторами імунотромбозу [23, 25].

На молекулярному рівні імунотромбоз регулюється складною взаємодією між коагуляційним каскадом, системою комплементу та цитокиновою мережею. Активация системи комплементу може реалізовуватися кількома шляхами та супроводжується активацією тромбоцитів і нейтрофілів, стимуляцією вивільнення фактора фон Віллебранда ендотелієм і розвитком ендотеліального ушкодження. Кінцевим етапом активації комплементу є утворення мембраноатакувального комплексу C5b-9, який формує трансмембранні канали та спричиняє лізис клітин. За умов надмірної активації ці захисні механізми можуть набувати патологічного характеру, підтримуючи ендотеліальне ушкодження та формуючи осередок тромбоутворення.

Окремі компоненти системи комплементу мають безпосередні протромботичні властивості. Зокрема, компонент C5a здатний підвищувати експресію тканинного фактора та інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1), а також стимулювати активацію нейтрофілів і утворення NETs.

Важливу роль у підтриманні тромбоінфламации відіграють цитокіни. Інтерлейкін-6 (IL-6) посилює продукцію та активацію тромбоцитів, підвищує експресію тканинного фактора на моноцитах і ендотеліальних клітинах та сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції. Інтерферон-γ також здатний посилювати протромботичний потенціал шляхом активації тромбоцитів і порушення функції ендотелію. Інтерлейкін-2 підвищує активність інгібітора активатора плазміногену-1, пригнічуючи фібриноліз та підтримуючи стабільність тромбу.

Таким чином, у розвитку тромбоінфламации можна виділити три ключові взаємопов'язані механізми. Перший пов'язаний із раннім залученням нейтрофілів та утворенням NETs, які активують фактор XII, взаємодіють із фактором фон Віллебранда, стимулюють рекрутинг тромбоцитів і запускають внутрішній коагуляційний шлях. Другий механізм реалізується через активацію моноцитів, які вивільняють мікрочастинки з активованим тканинним фактором та ініціюють зовнішній коагуляційний шлях. Третій механізм включає дію прозапальних цитокінів та молекул адгезії, зокрема P-селектину й E-селектину, що забезпечують міграцію лейкоцитів, посилення NET-утворення та подальшу активацію коагуляції [14, 16, 19, 23, 26].

Водночас роль лейкоцитів не обмежується лише формуванням тромбу. На етапі його організації та розсмоктування нейтрофіли й моноцити інфільтрують тромботичні маси, модулюючи деградацію колагену та фібрину шляхом секреції матриксних металопротеїнази і активаторів плазміногену. Таким чином, процес резолюції тромбу значною мірою нагадує механізми загоєння тканинної рани [8, 27, 16].

Отже, сучасні уявлення про патогенез венозного тромбозу ґрунтуються на концепції тісного двостороннього зв'язку між запаленням і коагуляцією: запалення здатне ініціювати тромбоз, тоді як сам тромбоз підтримує та посилює системну запальну відповідь [23].

## Роль імунної відповіді в патогенезі ТЕЛА

Одними з перших робіт, що продемонстрували роль імунозапальних механізмів у розвитку ТЕЛА, стали експериментальні дослідження Eagleton et al. (2002). У моделі ТЕЛА, індукованої тромбозом нижньої порожнистої вени у щурів, автори виявили ранню інфільтрацію поліморфноядерних клітин та підвищення концентрації моноцитарного хемоатрактантного білка-1 (MCP-1) у стінці легеневої артерії [28]. Підвищення кількості нейтрофілів розпочиналося вже через 3 години після епізоду ТЕЛА, досягало максимуму через 2 доби та локалізувалося переважно в стінці легеневої артерії. Макрофагальна інфільтрація була найбільш вираженою через 1 добу після розвитку ТЕЛА і домінувала в легеневій паренхімі з подальшим поверненням до вихідного рівня протягом 4 днів [28].

Концентрація MCP-1 в експериментальній моделі ТЕЛА була значно вищою, порівняно з контрольною групою, з піковими значеннями в першу добу після емболізації. Відомо, що MCP-1 є потужним хемоатрактантом моноцитів і продукується різними типами клітин у відповідь на запалення та тканинне ушкодження [29]. Після формування тромбу підвищення його концентрації спостерігалось у стінці судини, тромбі та системному кровотоці. Водночас моноцити продукували не лише інгібітори фібринолізу, але й урокіназу та тканинний активатор плазміногену, що свідчить про їхню участь як у підтриманні тромбоутворення, так і в процесах резолюції тромбу. Ймовірно, MCP-1 сприяв розсмоктуванню тромботичних мас через активацію фібринолітичної функції макрофагів. Крім того, надмірна продукція MCP-1 асоціювалася з розвитком гіперплазії інтими судин [28]. Таким чином, уже ранні експериментальні дослідження продемонстрували, що гостра ТЕЛА супроводжується вираженим рекрутингом лейкоцитів до стінки легеневої артерії та легеневої паренхіми, особливо в перші 24 години після епізоду емболії [13, 28].

Подальші дослідження Zagorski et al. (2003) підтвердили важливу роль локального запалення у патогенезі ТЕЛА. У моделі гострої ТЕЛА, індукованої полістирольними мікросферами, автори виявили накопичення хемокінів у легеневій тканині та значне посилення нейтрофільного запалення [30]. При тяжкому перебігу ТЕЛА, що супроводжувався вираженим підвищенням систолічного тиску в легеневій артерії (СТАА близько 50 мм рт. ст.) та артеріальною гіпоксемією, спостерігалось масивне накопичення нейтрофілів в альвеолах, порівняно з помірною ТЕЛА та контроль-

ною групою. За фізіологічних умов нейтрофіли становлять лише незначну частину клітинної популяції альвеолярного простору, тому їх масивна інфільтрація розглядалася як прояв вираженої запальної відповіді [30].

Дослідження хемотаксису нейтрофілів *in vitro* показали, що через 18 годин після розвитку ТЕЛА хемотаксична активність бронхоальвеолярного лаважу у щурів із тяжким перебігом захворювання була майже у 100 разів вищою, ніж у контрольних тварин [30]. Отримані результати підтвердили, що навіть на ранніх етапах ТЕЛА формується потужна локальна імунозапальна реакція із залученням нейтрофілів та інших клітин вродженого імунітету [13].

Подальші аутопсійні та експериментальні дослідження продемонстрували, що імунозапальні зміни при ТЕЛА не обмежуються лише легеневою тканиною. У тканині правого шлуночка (ПШ) також було виявлено виражену моноцитарну та макрофагальну інфільтрацію [13, 1]. В роботах Watts et al. (2006), виконаних на щурячих моделях полістирол-індукованої ТЕЛА, що супроводжувалася гострою дисфункцією ПШ, у тварин із тяжкою легеневою гіпертензією (СТАА близько 50 мм рт. ст.) активність мієлопероксидази в тканині ПШ була у 95 разів вищою, порівняно з тваринами з помірною легеневою гіпертензією або контрольною групою [31]. Одночасно відзначалося підвищення рівня MCP-1 у плазмі крові та масивне накопичення нейтрофілів і макрофагів у міокарді ПШ. Запальна інфільтрація переважала в ділянках некротизованої тканини, що свідчило про формування стійкої локальної імунної відповіді та розвиток пошкодження ПШ після епізоду ТЕЛА. Важливо, що аналогічних змін у тканині лівого шлуночка не виявляли [31].

Для уточнення механізмів рекрутингу нейтрофілів у міокард ПШ Zagorski et al. (2007) досліджували експресію хемокінів у моделі експериментальної ТЕЛА. Було встановлено, що між 6 та 18 годинами після розвитку емболії значно підвищувалася експресія цитокін-індукованого хемоатрактанту нейтрофілів-1 та -2 [32]. Інтенсивне накопичення нейтрофілів через 18 годин асоціювалося з розвитком недостатності ПШ. Водночас введення антихемокінових антитіл призводило до зменшення нейтрофільної інфільтрації та супроводжувалося покращенням функції ПШ [32].

У подальшому Zagorski та Kline (2016) продемонстрували, що легенева тканина є більш чутливою до тромбоемболічно-індукованого ушкодження, ніж міокард. Автори також показали, що навіть ТЕЛА без вираженої легеневої гіпертензії може супроводжуватися суттєвими запальними змінами в легеневій паренхімі [33]. Це свідчить про те, що локальна імунозапальна відповідь є невід'ємною складовою патогенезу ТЕЛА та може формуватися навіть за відносно помірних гемодинамічних порушень.

## Запальні медіатори при венозному тромбозі

Хемокіни та цитокіни є ключовими медіаторами міжклітинної взаємодії, що беруть участь у регуляції вродженої та адаптивної імунної відповіді, а також процесів гострого запалення [13, 34, 35]. Упродовж останніх років їх розглядають як важливі ланки патогенезу венозної тромбоемболії (ВТЕ), оскільки вони здатні впливати як на процеси тромбоутворення, так і на механізми резолюції тромбу [36].

В огляді Maria Y. Najem et al. (2020), присвяченому цитокиновій та хемокіновій регуляції ВТЕ, було узагальнено експериментальні дані щодо ролі окремих прозапальних медіаторів у формуванні та ремоделюванні венозного тромбу [16]. Автори показали, що низка цитокинів, зокрема інтерферон- $\gamma$ , інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-17А, інтерлейкін-9, інтерлейкін-1 $\beta$  та трансформуючий фактор росту  $\beta$ , мають виражені протромботичні властивості. Водночас інші медіатори, такі як інтерлейкін-10, фактор некрозу пухлини- $\alpha$  та інтерлейкін-8, імовірно, беруть участь у процесах організації та розщеплення тромбу на пізніх стадіях ВТЕ [16].

Накопичені експериментальні та клінічні дані свідчать про те, що ТЕЛА супроводжується вираженою запальною дисрегуляцією, яка може бути відображена змінами рівнів циркулюючих біомаркерів запалення. Особливу увагу привертають С-реактивний протеїн (СРП) та ІЛ-6, які розглядаються не лише як маркери системного запалення, але й як потенційні учасники патогенезу венозного тромбозу. Впливаючи на експресію тканинного фактора, прозапальні цитокіни здатні ініціювати активацію коагуляційного каскаду та формувати протромботичний стан [37].

У мета-аналізі Jiayue Ding et al. (2023) було показано, що підвищення рівнів запальних біомаркерів асоціюється не лише зі зростанням ризику розвитку ВТЕ, але й може мати потенційне діагностичне та прогностичне значення [8]. Серед великої кількості досліджуваних біомаркерів найбільший інтерес викликають С-реактивний протеїн, ІЛ-6 та нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (НЛС), які продемонстрували найбільш стабільний зв'язок із тяжкістю перебігу, гемодинамічними порушеннями та прогнозом у пацієнтів із ВТЕ та ТЕЛА [17, 8, 7, 38, 20, 39, 40].

## С-реактивний протеїн як біомаркер при гострій ТЕЛА

С-реактивний протеїн (СРП) уперше був описаний Tillet і Francis у 1930 році під час дослідження сироватки крові пацієнтів із пневмококовою інфекцією. Дослідники виявили небілкову соматичну фракцію, названу «С-фракцією», яка випадала в осад у високих титрах після виділення із сироватки та біохімічно відрізнялася від відомих на той час капсулярних полісахаридних і нуклеопротеїнових фракцій, що визначалися за допомогою специфічних антитіл [41]. Подальші дослідження продемонстрували підвищення концентрації цієї речовини в сироватці крові при різних запальних процесах, а також, що лігандом СРП у складі С-полісахариду пневмокока є фосфохолін, похідний тейхоевої кислоти клітинної стінки бактерії, що й стало підґрунтям для появи терміна «С-реактивний протеїн» [41].

На сьогодні СРП розглядається як один із ключових реактантів гострої фази та широко використовується у клінічній практиці як високочутливий неспецифічний маркер запалення й тканинного ушкодження. Його концентрація в плазмі крові може зростати у тисячі разів у відповідь на інфекцію, ішемію або інші ушкоджувальні стимули [39, 41].

Основним місцем синтезу СРП є гепатоцити, однак його продукція також можлива в макрофагах, лімфоцитах, гладком'язових клітинах та адипоцитах. Провідним індуктором синтезу СРП є

інтерлейкін-6 (ІЛ-6), тоді як ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-17 та фактор некрозу пухлини- $\alpha$  мають додатковий стимулювальний вплив [41, 42]. Після дії запального стимулу концентрація СРП у плазмі починає зростати через 6–12 годин, досягаючи максимальних значень протягом 24–72 годин, а після припинення дії ушкоджувального чинника його рівень швидко повертається до базових значень [41–43]. Завдяки тісному зв'язку між концентрацією СРП та інтенсивністю системного запалення цей білок став одним із найбільш досліджуваних біомаркерів у клінічній медицині [42, 44].

Інтерес до ролі СРП при венозній тромбоемболії значною мірою пов'язаний із тим, що ризик ВТЕ, включаючи ТЕЛА, суттєво підвищується при станах, асоційованих із хронічним або системним запаленням, зокрема після хірургічних втручань, при ожирінні, сепсисі, онкологічних захворюваннях, запальних захворюваннях кишечника та COVID-19 [39]. Усі ці стани супроводжуються підвищенням рівня СРП, що стало підґрунтям для вивчення його потенційного зв'язку з ризиком розвитку ВТЕ.

Перші великі популяційні дослідження продемонстрували суперечливі результати, а виявлені асоціації між рівнем СРП та ризиком ВТЕ були зазвичай скромними. Проте подальші роботи підтвердили існування такого взаємозв'язку, в тому числі й ТЕЛА [8, 45]. У мета-аналізі Jiayue Ding et al. (2023) було показано, що підвищений рівень СРП асоціюється зі збільшенням ризику розвитку ВТЕ, що дозволило авторам розглядати СРП як потенційний фактор ризику венозного тромбозу [8].

Окремі дослідження також оцінювали діагностичне та прогностичне значення СРП при гострій ТЕЛА. Було показано, що підвищення рівня СРП при госпіталізації асоціюється з підвищеним ризиком 30-денної смертності та кровотеч у пацієнтів із ВТЕ [7, 46]. Murat Gok et al. (2021) встановили незалежний зв'язок між рівнем СРП та масивною ТЕЛА [47]. Крім того, повідомлялося про асоціацію підвищеного СРП із дисфункцією ПШ, яка є одним із ключових предикторів несприятливого перебігу ТЕЛА [48]. У пацієнтів із низьким рівнем СРП відзначалося краще 36-місячне виживання, порівняно з хворими з високими концентраціями цього маркера, а серед літніх пацієнтів СРП був незалежним предиктором смертності [49].

Накопичені дані свідчать про існування зв'язку між підвищеним рівнем СРП, ризиком розвитку ВТЕ та його прогнозом, включаючи гостру ТЕЛА [8, 12, 45].

## Інтерлейкін-6 як біомаркер при ТЕЛА

Інтерлейкін-6 (ІЛ-6) є одним із ключових прозапальних цитокінів, що бере участь у регуляції імунної відповіді, гемопоезу та реакцій гострої фази запалення [50, 51]. Завдяки своїй плейотропній дії ІЛ-6 координує взаємодію між вродженим та адаптивним імунітетом, впливаючи на проліферацію, диференціацію та функціональну активність різних імунокомпетентних клітин. Основними джерелами ІЛ-6 є ендотеліальні клітини, макрофаги, лімфоцити, дендритні клітини та фібробласти [50, 52].

На ранніх етапах запалення ІЛ-6 синтезується в осередку ушкодження та через системний кровотік надходить до печінки, де стимулює продукцію білків гострої фази, зокрема С-реактивного протеїну, фібриногену, компонентів комплексу,

сироваткового амілоїду А, тромбопоетину та гепсидину [50]. Водночас ІЛ-6 пригнічує синтез альбуміну, трансферину та фібринектину. Через індукцію гепсидину ІЛ-6 також бере участь у регуляції метаболізму заліза, сприяючи розвитку гіпоферемії та анемії хронічного запалення.

Важливою властивістю ІЛ-6 є його вплив на гемопоєз та тромбоутворення. У кістковому мозку ІЛ-6 стимулює диференціацію гемопоетичних стовбурових клітин і дозрівання мегакаріоцитів, що супроводжується підвищенням утворенням тромбоцитів. Крім того, ІЛ-6 бере участь у диференціюванні В-лімфоцитів у плазматичні клітини та регуляції CD4+ Т-клітинної відповіді через сигнальні шляхи ІЛ-2/ІЛ-2R [14, 50, 52]. Таким чином, ІЛ-6 є одним із центральних медіаторів, що забезпечує інтеграцію запалення, коагуляції та імунної відповіді.

Окрім системних ефектів, ІЛ-6 чинить безпосередній вплив на судинну стінку та міокард. Було показано, що ІЛ-6 активує ендотеліальні клітини, підвищує продукцію судинного ендотеліального фактора росту та посилює проникність судинної стінки [44]. ІЛ-6 також збільшує експресію рецептора до комплекменту С5а на ендотеліоцитах, підвищуючи їх чутливість до дії анафілатоксину С5а, що супроводжується подальшим посиленням судинної проникності та запальної реакції. Крім того, описано негативний вплив ІЛ-6 на скоротливість папілярних м'язів, що потенційно може сприяти розвитку міокардіальної дисфункції [44].

Особливий інтерес становлять прокоагулянтні властивості ІЛ-6. Цей цитокін не лише стимулює синтез фібриногену та продукцію тромбоцитів, але й безпосередньо активує коагуляційний каскад. Зокрема, ІЛ-6 індукує експресію тканинного фактора на поверхні моноцитів, що запускає зовнішній шлях згортання крові та сприяє генерації тромбіну [8, 37]. У сукупності ці механізми формують протромботичний та гіперкоагуляційний стан, що пояснює інтерес до ІЛ-6 як потенційного біомаркера при ВТЕ та ТЕЛА.

Низка досліджень підтвердила зв'язок ІЛ-6 із венозним тромбозом та ВТЕ. Було показано, що підвищені рівні ІЛ-6 та інших прозапальних цитокінів асоціюються з підвищеним ризиком ВТЕ та можуть розглядатися як детермінанти тромботичного ризику [8]. Підвищення концентрації ІЛ-6 також описано у пацієнтів з ідіопатичним венозним тромбозом [37].

Останніми роками все більше уваги приділяється потенційній прогностичній ролі ІЛ-6. Galeano-Valle et al. (2021) продемонстрували, що високі рівні ІЛ-6 можуть незалежно прогнозувати ризик рецидиву після тромбозу глибоких вен та асоціюються з розвитком ускладнень ВТЕ, зокрема посттромботичного синдрому, хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії та інфекційних ускладнень [7]. Крім того, повідомлялося про зв'язок підвищених рівнів ІЛ-6 із вищою смертністю у пацієнтів із ВТЕ, а також зі скороченням виживаності онкологічних хворих [7].

Отже, сукупність сучасних даних свідчить, що ІЛ-6 є одним із ключових медіаторів тромбоінфламации при ВТЕ та ТЕЛА. Завдяки здатності поєднувати запалення, ендотеліальну дисфункцію та активацію коагуляції, ІЛ-6 розглядається як перспективний біомаркер для оцінки активності патологічного процесу, стратифікації ризику та прогнозування перебігу гострої ТЕЛА.

## Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення як біомаркер при гострій ТЕЛА

Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (НЛС) є інтегральним показником системної запальної відповіді, що розраховується як співвідношення кількості нейтрофілів до лімфоцитів периферичної крові [38, 53–55]. Цей показник відображає баланс між активацією вродженого імунітету та адаптивною імунною відповіддю, а також ступінь системного запалення. Підвищення НЛС формується внаслідок збільшення кількості нейтрофілів та/або зниження рівня лімфоцитів.

Нейтрофіли відіграють центральну роль у розвитку запалення та імунотромбозу, зокрема через утворення нейтрофільних позаклітинних пасток, активацію коагуляції та взаємодію з тромбоцитами. Лімфоцити, своєю чергою, забезпечують адаптивну імунну відповідь, а зниження їх кількості часто розглядається як прояв системного стресу та дисрегуляції імунної системи. Встановлено, що хронічне запалення може супроводжуватися активацією гранулоцитарних мієлоїдних клітин-супресорів, які одночасно стимулюють нейтрофільну відповідь і пригнічують функцію лімфоцитів [54]. Таким чином, НЛС розглядається як доступний маркер тромбоінфламации та системної імунної активації.

Останніми роками НЛС активно вивчається як незалежний прогностичний фактор при серцево-судинних, інфекційних, онкологічних та запальних захворюваннях [54, 55, 56]. З огляду на важливу роль запалення, зокрема, нейтрофілів у патогенезі ТЕЛА, НЛС почали розглядати як потенційний діагностичний і прогностичний біомаркер при цьому захворюванні. У своєму аналізі Xue J et al. (2021) дійшли до висновку, що НЛС може використовуватися як перспективний інструмент для діагностики та прогнозування перебігу ВТЕ [57].

Діагностичне значення НЛС було продемонстроване в низці досліджень. Farah R et al. (2020) виявили достовірно вищі рівні НЛС у пацієнтів із гострою ВТЕ, порівняно з контрольною групою; і був визначений, як незалежний предиктор ВТЕ [56]. У роботі Köse N. et al. (2020) НЛС показаний, як незалежний предиктор ТЕЛА [58]. Подібні результати отримали Kantarcioglu B et al. (2022), які продемонстрували значне підвищення рівнів НЛС, СРП та ІЛ-6 у пацієнтів із ТЕЛА, порівняно зі здоровими особами контролю [59].

Підвищення НЛС також асоціювалося з тяжкістю перебігу ТЕЛА. В роботах Telo S. et al. (2019) та Elshahaat H. A. et al. (2023) достовірно вищі значення НЛС спостерігалися у пацієнтів із високим та середньо-високим ризиком ранньої смерті від ТЕЛА, порівняно з групами низького та середньо-низького ризику [60, 61]. Köse N. et al. (2020) показали, що НЛС є незалежним прогностичним фактором у пацієнтів із ТЕЛА низького та помірно-низького ризику [58].

Висока прогностична цінність НЛС була продемонстрована й щодо масивної ТЕЛА. Ates H. et al. (2017) визначили НЛС як незалежний предиктор масивної ТЕЛА у 639 пацієнтів, а ROC-аналіз показав високу діагностичну ефективність показника [62]. Низка досліджень підтвердила зв'язок підвищеного НЛС із несприятливими клінічними наслідками при ТЕЛА. Kasapo lu US et al. (2019) показали, що рівні НЛС у пацієнтів, які померли під час госпіталі-

зації, були достовірно вищими, порівняно з групою виживання [63]. Подібні результати отримали Ві W. et al. (2021), де НЛС продемонстрував високу прогностичну точність щодо смертності [64]. Kayrak M. et al. (2014) встановили, що НЛС є предиктором 30-денної смертності у пацієнтів із гострою ТЕЛА [65], а Wang Q. et al. (2018) підтвердили його зв'язок як із короткостроковим, так і з довгостроковим прогнозом [66].

Асоціація НЛС із внутрішньолікарняною, 30-денною та загальною смертністю, а також із несприятливим довгостроковим прогнозом у пацієнтів із ТЕЛА була підтверджена і в інших роботах [67, 38, 57, 68]. Сукупність сучасних даних свідчить, що НЛС є доступним та інформативним біомаркером, який може використовуватися для оцінки активності тромбоемболії, стратифікації ризику та прогнозування перебігу гострої ТЕЛА.

## Висновки

Сучасні дані свідчать, що запалення та імунотромбоз є важливими складовими патогенезу ТЕЛА та пов'язані з тяжкістю перебігу захворювання і розвитком несприятливих наслідків.

Сукупність сучасних експериментальних і клінічних даних свідчить про перспективність використання запальних біомаркерів як додаткових інструментів стратифікації ризику та прогнозування перебігу гострої ТЕЛА. Їх інтеграція з традиційними клінічними, лабораторними та інструментальними показниками потенційно може сприяти більш точній оцінці ризику, персоналізації ведення пацієнтів та подальшому вдосконаленню сучасних підходів до лікування ТЕЛА.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

- 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) / Konstantinides S. V., Meyer G., Becattini C. et al. *Eur Heart J*. 2020. No. 41 (4). P. 543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405
- Goldhaber S. Z., Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012. No. 379 (9828). P. 1835–1846. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61904-1
- Тромбоемболія дрібних гілок легеневої артерії внаслідок бойової травми: огляд літератури та аналіз клінічного випадку / Селюк М., Бичкова С., Козачок М. та ін. *Сімейна Медицина Європейської практики*. 2024. No. 2. P. 62–67. DOI: 10.30841/2786-720X.2.2024.307536
- Riva N., Donadini M. P., Ageno W. Epidemiology and pathophysiology of venous thromboembolism: similarities with atherothrombosis and the role of inflammation. *Thromb Haemost*. 2015. No. 113 (6). P. 1176–1183. DOI: 10.1160/TH14-06-0563
- Inflammasome Signaling, Thromboinflammation, and Venous Thromboembolism / Potere N., Abbate A., Kanthi Y. et al. *JACC Basic Transl Sci*. 2023. No. 8 (9). P. 1245–1261. DOI: 10.1016/j.jacbs.2023.03.017
- P-selectin promotes neutrophil extracellular trap formation in mice / Etulain J., Martinod K., Wong S.L. et al. *Blood*. 2015. No. 126 (2). P. 242–246. DOI: 10.1182/blood-2015-01-624023
- Inflammatory Biomarkers in the Short-Term Prognosis of Venous Thromboembolism: A Narrative Review / Galeano-Valle F., Ordieres-Ortega L., Oblitas C.M. et al. *Int J Mol Sci*. 2021. No. 22 (5). P. 2627. DOI: 10.3390/ijms22052627
- Association between inflammatory biomarkers and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis / Ding J., Yue X., Tian X. et al. *Thromb J*. 2023. No. 21(1). P. 82. DOI: 10.1186/s12959-023-00526-y
- Imiela A. M., Mikołajczyk T. P., Pruszczyk P. Novel Insight into Inflammatory Pathways in Acute Pulmonary Embolism in Humans. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2024. No. 72 (1). DOI: 10.2478/aite-2024-0021
- Freund Y., Cohen-Aubart F., Bloom B. Acute Pulmonary Embolism: A Review. *JAMA*. 2022. No. 328 (13). P. 1336–1345. DOI: 10.1001/jama.2022.16815
- Венозний тромбоемболізм: сучасні підходи до діагностики тромбоемболії легеневої артерії [Internet]. [cited 2026 May 31]. Available from: <https://health-ua.com/cardiology/tromboz/63695-venoznij-tromboembolizm-suchasn-pdhodi-dodagnostiki-tromboembol-legenevo-art>
- Establishment of machine learning-based tool for early detection of pulmonary embolism / Liu L., Li Y., Liu N. et al. *Comput Methods Programs Biomed*. 2024. No. 244 P. 107977. DOI: 10.1016/j.cmpb.2023.107977
- Acute Pulmonary Embolism and Immunity in Animal Models / Imiela A. M., Mikołajczyk T. P., Guzik T. J., Pruszczyk P. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2024. No. 72(1). DOI: 10.2478/aite-2024-0003
- A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology / Pastori D., Cormaci V. M., Marucci S. et al. *Int J Mol Sci*. 2023. No. 24(4). P. 3169. DOI: 10.3390/ijms24043169
- Relationship between lipoproteins, thrombosis, and atrial fibrillation / Ding W. Y., Proty M. B., Davies I. G., Lip G. Y. H. *Cardiovasc Res*. 2022. No. 118 (3). P. 716–31. DOI: 10.1093/cvr/cvab017
- Najem M. Y., Couturaud F., Lemarié C. A. Cytokine and chemokine regulation of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2020. No. 18 (5). P. 1009–1019. DOI: 10.1111/jth.14759
- Immune-mediated inflammatory diseases and risk of venous thromboembolism: A Mendelian randomization study / Lv X., Gao X., Liu J. et al. *Front Immunol*. 2022. No. 13. P. 1042751. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1042751
- Venous thromboembolism / Khan F., Tritschler T., Kahn S. R., Rodger M. A. *Lancet*. 2021. No. 398(10294). P. 64–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32658-1
- Association between inflammatory biomarkers and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis / Ding J., Yue X., Tian X. et al. *Thromb J*. 2023. No. 21(1). P. 82. DOI: 10.1186/s12959-023-00526-y
- Li D., Yuan M., Yang H. Blood Cell Parameters Combined with Inflammatory Markers in the Early Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2022. No. 68 (5). P. 177–185. DOI: 10.14715/cmb/2022.68.5.24
- Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013. No. 13 (1). P. 34–45. DOI: 10.1038/nri33345
- Colling M. E., Tourdot B. E., Kanthi Y. Inflammation, Infection and Venous Thromboembolism. *Circ Res*. 2021. No. 128 (12). P. 2017–2036. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318225
- Thromboinflammation as a Driver of Venous Thromboembolism / Gauchel N., Krauel K., Hamad M. A. et al. *Hamostaseologie*. 2021. No. 41 (6). P. 428–432. DOI: 10.1055/a-1661-0257
- Beyond Hemostasis: Platelet Innate Immune Interactions and Thromboinflammation / Mandel J., Casari M., Stepanyan M. et al. *Int J Mol Sci*. 2022. No. 23(7). P. 3868. DOI: 10.3390/ijms23073868
- Martinod K., Deppermann C. Immunothrombosis and thromboinflammation in host defense and disease. *Platelets*. 2021. No. 32 (3). P. 314–24. DOI: 10.1080/09537104.2020.1817360
- Moon M. J., McFadyen J. D., Peter K. Caught at the Scene of the Crime: Platelets and Neutrophils Are Conspirators in Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022. No. 42 (1). P. 63–66. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.317187
- Monocyte/macrophage-mediated venous thrombus resolution / Lu M. J., Zhang J. Q., Nie Z. Y. et al. *Front Immunol*. 2024. No. 15. P. 1429523. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1429523
- Southern Association for Vascular Surgery William J. von Leibig Award. Inflammation and intimal hyperplasia associated with experimental pulmonary embolism / Eagleton M. J., Henke P. K., Luke C. E. et al. *J Vasc Surg*. 2002. No. 36(3). P. 581–8. DOI: 10.1067/jvma.2002.126556
- Monocyte chemotactic protein-1 is a proinflammatory chemokine in rat skin injection sites and chemoattracts basophilic granular cells / Conti P., Pang X., Boucher W. et al. *Int Immunol*. 1997. No. 9(10). P. 1563–70. DOI: 10.1093/intimm/9.10.1563
- Chemokines accumulate in the lungs of rats with severe pulmonary embolism induced by polystyrene microspheres / Zagorski J., Debelak J., Gellar M. et al. *J Immunol*. 2003. No. 171 (10). P. 5529–5536. DOI: 10.1049/jimmunol.171.10.5529
- Cardiac inflammation contributes to right ventricular dysfunction following experimental pulmonary embolism in rats / Watts J. A., Zagorski J., Gellar M. A. et al. *J Mol Cell Cardiol*. 2006. No. 41 (2). P. 296–307. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2006.05.011
- Inhibition of CINC-1 decreases right ventricular damage caused by experimental pulmonary embolism in rats / Zagorski J., Gellar M. A., Obratsova M. et al. *J Immunol*. 2007. No. 179 (11). P. 7820–6. DOI: 10.4049/jimmunol.179.11.7820
- Zagorski J., Kline J. A. Differential effect of mild and severe pulmonary embolism on the rat lung transcriptome. *Respir Res*. 2016. No. 17 (1). P. 86. DOI: 10.1186/s12931-016-0405-9
- Role of inflammatory chemokines in hypertension / Mikołajczyk T. P., Szczepaniak P., Vidler F. et al. *Pharmacol Ther*. 2021. No. 223. P. 107799. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107799
- Neutrophils in cardiovascular disease: warmongers, peacemakers, or both? / Sreejit G., Johnson J., Jagers R. M. et al. *Cardiovasc Res*. 2022. No. 118 (12). P. 2596–2609. DOI: 10.1093/cvr/cvab302

36. Тромбоз глибоких вен і легенева емболія: схожі, але різні. Специфічність проявів за COVID-19 [Internet]. [cited 2026 May 31]. Available from: <https://health-ua.com/diagnostics/covid-19/69902-tromboz-glibokih-ven-legeneva-embolya-shozh-ale-rzn-spetsifichnst-proyavv-za>
37. From Classical Laboratory Parameters to Novel Biomarkers for the Diagnosis of Venous Thrombosis / Anghel L., Sascău R., Radu R. Stătescu C. *Int J Mol Sci.* 2020. No. 21(6). P. 1920. DOI: 10.3390/ijms21061920
38. The Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients Hospitalized with Acute Pulmonary Embolism / Efras O., Beit Halevi T., Meisel E. et al. *J Clin Med.* 2021. No. 10(18). P. 4058. DOI: 10.3390/jcm10184058
39. C-reactive protein, immunothrombosis and venous thromboembolism / Dix C., Zeller J., Stevens H. et al. *Front Immunol.* 2022. No. 13. P. 1002652. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1002652
40. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio's Predictive Utility in Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review / Arbănași E. M., Mureșan A. V., Arbănași E. M. et al. *JCE.* 2022. No. 8(2). P. 25–30. DOI: 10.2478/jce-2022-0005
41. Mouliou D. S. C-Reactive Protein: Pathophysiology, Diagnosis, False Test Results and a Novel Diagnostic Algorithm for Clinicians. *Diseases.* 2023. No. 11(4). P. 132. DOI: 10.3390/diseases11040132
42. C-reactive protein: structure, function, regulation, and role in clinical diseases / Zhou H. H., Tang Y. L., Xu T. H., Cheng B. *Front Immunol.* 2024. No. 15. P. 1425168. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1425168
43. C-reactive protein (CRP) as a biomarker of pulmonary exacerbation presentation and treatment response / VanDevanter D. R., Hellshe S. L., Skalland M. et al. *J Cyst Fibros.* 2022. No. 21 (4). P. 588–593. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.12.003
44. Plebani M. Why C-reactive protein is one of the most requested tests in clinical laboratories? *Clin Chem Lab Med.* 2023. No. 61 (9). P. 1540–1545. DOI: 10.1515/cclm-2023-0086
45. C-reactive protein is a predictor for lower-extremity deep venous thrombosis in patients with primary intracerebral hemorrhage / Wang G., Wu B. F., Zhao W. J. et al. *C Eur J Med Res.* 2024. No. 29 (1). P. 311. DOI: 10.1186/s40001-024-01842-3
46. C-reactive protein level predicts 30-day mortality and bleeding in patients with venous thromboembolism: A prospective single-center study / Demelo-Rodríguez P., Galeano-Valle F., Marcelo-Ayala A. et al. *Med Clin (Barc).* 2020. No. 155 (2). P. 51–56. DOI: 10.1016/j.medcli.2019.09.024
47. Gok M., Kurtul A. A novel marker for predicting severity of acute pulmonary embolism: systemic immune-inflammation index. *Scand Cardiovasc J.* 2021. No. 55 (2). P. 91–96. DOI: 10.1080/14017431.2020.1846774
48. Association of Serum Albumin and Severity of Pulmonary Embolism / Omar H. R., Mirsaeidi M., Rashad R. et al. *Medicina (Kaunas).* 2020. No. 56 (1). P. 26. DOI: 10.3390/medicina56010026
49. Karadeniz G., İl E. What are the mortality markers in elderly patients with acute pulmonary embolism? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023. No. 27 (1). P. 159–65. DOI: 10.26355/eurrev\_202301\_30867
50. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014. No. 6 (10). P. a016295. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295
51. Digital SERS immunoassay of Interleukin-6 based on Au@Ag-Au nanotags / Li A., Mo X., Lu Y. et al. *Biosens Bioelectron.* 2025. No. 270. P. 116973. DOI: 10.1016/j.bios.2024.116973
52. Serum interleukin-6 level is correlated with the disease activity of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis / Ding J., Su S., You T. et al. *Clinics (Sao Paulo).* 2020. No. 75. P. e1801. DOI: 10.6061/clinics/2020/e1801
53. Enhancing Pulmonary Embolism Mortality Risk Stratification Using Machine Learning: The Role of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio / Teodoru M., Negrea M.O., Cozgarca A. et al. *J Clin Med.* 2024. No. 13 (5). P. 1191. DOI: 10.3390/jcm13051191
54. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population / Song M., Graubard B. I., Rabkin C. S., Engels E. A. *Sci Rep.* 2021. No. 11(1). P. 464. DOI: 10.1038/s41598-020-79431-7
55. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases / Buonacera A., Stancanelli B., Colaci M., Malatino L. *Int J Mol Sci.* 2022. No. 23(7). P. 3636. DOI: 10.3390/ijms23073636
56. The role of neutrophil-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in detecting patients with acute venous thromboembolism / Farah R., Nseir W., Kagansky D., Khamisy-Farah R. *J Clin Lab Anal.* 2020. No. 34 (1). P. e23010. DOI: 10.1002/jcla.23010
57. Diagnostic and Prognostic Value of Immune/Inflammation Biomarkers for Venous Thromboembolism: Is It Reliable for Clinical Practice? / Xue J., Ma D., Jiang J., Liu Y. *J Inflamm Res.* 2021. No. 14. P. 5059–5077. DOI: 10.2147/JIR.S327014
58. Prognostic role of NLR, PLR, and LMR in patients with pulmonary embolism / Köse N., Yıldırım T., Akin F. et al. *Bosn J Basic Med Sci.* 2020. No. 20(2). P. 248–53. DOI: 10.17305/bjbm.2019.4445
59. Predictive Role of Blood Cellular Indices and Their Relationship with Endogenous Glycosaminoglycans as Determinants of Inflammatory Biomarkers in Pulmonary Embolism / Kantarcioglu B., Darki A., Siddiqui F. et al. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022. No. 28. P. 10760296221104801. DOI: 10.1177/10760296221104801
60. Role of serum biomarkers in predicting management strategies for acute pulmonary embolism / Elshahaat H. A., Zayed N.E., Ateya M. A. M. et al. *Heliyon.* 2023. No. 9 (11). P. e21068. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e21068
61. The relationship between platelet-to-lymphocyte ratio and pulmonary embolism severity in acute pulmonary embolism / Telo S., Kuluöztürk M., Devenci F., Kırkil G. *Int Angiol.* 2019. No. 38 (1). P. 4–9. DOI: 10.23736/S0392-9590.18.04028-2
62. Diagnostic validity of hematologic parameters in evaluation of massive pulmonary embolism / Ates H., Ates I., Kundi H., Yılmaz F. M. *J Clin Lab Anal.* 2017. No. 31(5). P. e22072. DOI: 10.1002/jcla.22072
63. Comparison of neutrophil to lymphocyte ratio with other prognostic markers affecting 30 day mortality in acute pulmonary embolism / Kasapoğlu U. S., Olgun Yıldızeli Ş., Arıkan H. et al. *Tuberk Toraks.* 2019. No. 67(3). P. 179–89. DOI: 10.5578/ft.68519
64. The Prognostic Value of the Serum Levels of Brain Natriuretic Peptide, Troponin I, and D-Dimer, in Addition to the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, for the Disease Evaluation of Patients with Acute Pulmonary Embolism / Bi W., Liang S., He Z. et al. *Int J Gen Med.* 2021. No. 14. P. 303–308. DOI: 10.2147/IJGM.S288975
65. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute pulmonary embolism: a retrospective study / Kayrak M., Erdo an H.I., Solak Y. et al. *Heart Lung Circ.* 2014. No. 23(1). P. 56–62. DOI: 10.1016/j.hlc.2013.06.004
66. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis / Wang Q., Ma J., Jiang Z., Ming L. *Int Angiol.* 2018. No. 37(1). P. 4–11. DOI: 10.23736/S0392-9590.17.03848-2
67. Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios Predict All-Cause Mortality in Acute Pulmonary Embolism / Phan T., Brailovsky Y., Fareed J. et al. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020. No. 26. P. 1076029619900549. DOI: 10.1177/1076029619900549
68. The prognostic value of blood cellular indices in pulmonary embolism / Siddiqui F., Tafur A., Hussain M. et al. *Am J Hematol.* 2024. No. 99(9). P. 1704–1711. DOI: 10.1002/ajh.27379

## Summary

### Pulmonary Embolism and Inflammation

M. V. Kurinina, T. I. Liadova

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

This review summarizes current evidence on the role of inflammation and immunothrombosis in the pathogenesis of pulmonary embolism (PE). The main mechanisms underlying the interplay between the hemostatic system and innate immunity are discussed, with particular emphasis on the role of neutrophil extracellular traps, cytokines, and cellular components of the inflammatory response in venous thrombus formation. The clinical significance of major inflammatory biomarkers, including C-reactive protein, interleukin-6, and the neutrophil-to-lymphocyte ratio, for risk stratification and prognostic assessment in acute PE is reviewed. Current evidence suggests that inflammatory biomarkers may serve as promising adjunctive tools for risk assessment and outcome prediction in patients with PE.

**Key words:** pulmonary embolism, venous thromboembolism, inflammation, immunothrombosis, C-reactive protein, interleukin-6, neutrophil-to-lymphocyte ratio

# Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 3/2026

**Фах:** кардіологія

**Модератор:** кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

**Термін відправлення відповідей:** протягом одного місяця з дати отримання журналу

Надсилати лише оригінали тестів

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗИНА

## Анкета учасника проекту «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

1. ПІБ \_\_\_\_\_  
Прізвище, ім'я, по батькові

2. Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) \_\_\_\_\_

### 3. Професійні дані

Спеціальність \_\_\_\_\_ Звання \_\_\_\_\_ Посада \_\_\_\_\_

Останнє удосконалення (вид) \_\_\_\_\_ Останнє удосконалення (років) \_\_\_\_\_

### 4. Місце роботи

Повна назва закладу \_\_\_\_\_

Повна адреса закладу \_\_\_\_\_

**Відомча належність** (підкреслити): МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, АМН, ЛОО або ін. \_\_\_\_\_

### 5. Домашня адреса

Індекс \_\_\_\_\_ Область \_\_\_\_\_ Район \_\_\_\_\_ Місто \_\_\_\_\_

Вулиця \_\_\_\_\_ Будинок \_\_\_\_\_ Корпус \_\_\_\_\_ Квартира \_\_\_\_\_

### 6. Контактні телефони

Домашній \_\_\_\_\_ Робочий \_\_\_\_\_ Мобільний \_\_\_\_\_

7. E-mail \_\_\_\_\_

Особистий підпис \_\_\_\_\_

Я, \_\_\_\_\_ (П.І.Б.), даю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті (учасника проекту) мети

\_\_\_\_\_ Ваш підпис

### Правила відповідей на тести:

Позначайте правильну відповідь на запитання.

Ви можете вказати один або декілька правильних варіантів відповідей.

### Журнал «Ліки України» Ви і Ваші колеги можуть придбати:

1. Шляхом передплати через Укрпошту (передплатний індекс 40543).

2. На медичних заходах, де представлено журнал «Ліки України».

3. За сприяння представників фармацевтичних компаній, з якими Ви співпрацюєте.

## Тестові питання для самоконтролю

### 1. Що лежить в основі концепції імунотромбозу?

- a) виключно активація тромбоцитів;
- b) взаємодія системи коагуляції та вродженого імунітету;
- c) порушення ліпідного обміну.

### 2. Які клітини відіграють ключову роль у формуванні нейтрофільних позаклітинних пасток (NETs)?

- a) лімфоцити;
- b) макрофаги;
- c) нейтрофіли.

### 3. Який цитокін є одним із головних індукторів синтезу С-реактивного протеїну?

- a) інтерлейкін-6;
- b) інтерлейкін-2;
- c) інтерферон-γ.

### 4. Який із наведених біомаркерів є інтегральним показником системного запалення та імунної відповіді?

- a) D-димер;
- b) нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення;
- c) фібриноген.

### 5. Який із механізмів лежить в основі прокоагулянтної дії ІЛ-6?

- a) пригнічення фібриногенезу;
- b) підвищення експресії тканинного фактора та активація зовнішнього шляху коагуляції;
- c) зменшення активації тромбоцитів.

### 6. Який біомаркер асоціюється з дисфункцією правого шлуночка та несприятливим перебігом ТЕЛА?

- a) С-реактивний протеїн;
- b) фібриноген;
- c) D-димер.

### 7. Що найхарактерніше для нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення при гострій ТЕЛА?

- a) зниження у пацієнтів високого ризику;
- b) відсутність зв'язку з прогнозом;
- c) асоціація з тяжкістю перебігу та смертністю.

### 8. Яке потенційне клінічне значення мають запальні біомаркери при ТЕЛА?

- a) виключно підтвердження інфекції;
- b) стратифікація ризику та прогнозування перебігу захворювання;
- c) оцінка дихальної недостатності.