

ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Чаулин А.М.^{1,2}, Свечков Н.А.^{1,2}, Григорьева Ю.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;

²ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Дисфункция правого желудочка часто встречается у тяжелобольных пациентов, страдающих тромбоэмболией легочной артерии, легочной артериальной гипертензией, сепсисом и острым респираторным дистресс-синдромом, и обуславливает неблагоприятный прогноз. Поэтому раннее выявление дисфункции правого желудочка (и, соответственно, более раннее начало оптимальной терапии) является одной из ключевых задач лечащих врачей. Важное место в выявлении и оценке прогноза пациентов, страдающих дисфункцией правого желудочка, занимает лабораторная диагностика. В данной статье кратко рассматриваются патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития дисфункции правого желудочка. Подробно обсуждаются лабораторные биомаркеры, имеющие диагностическую/прогностическую ценность у пациентов, страдающих дисфункцией правого желудочка. По данным проведенного обзора литературы выявлено, что наибольшую прогностическую ценность при дисфункции правого желудочка имеют следующие лабораторные биомаркеры: сердечные тропонины, мозговой натрийуретический пептид, сердечный белок, связывающий жирные кислоты. Ряд других новых биомаркеров, в частности копеппин, ростовой фактор дифференцировки-15, липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, и цистатин С, по данным нескольких исследований, также являются предикторами неблагоприятных исходов у пациентов с дисфункцией правого желудочка, однако в связи с недостаточной изученностью они пока не получили широко использования в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: лабораторная диагностика, дисфункция правого желудочка, сердечные тропонины, мозговой натрийуретический пептид, сердечный белок, связывающий жирные кислоты, тромбоэмболия легочной артерии, легочная артериальная гипертензия.

LABORATORY BIOMARKERS OF RIGHT VENTRICULAR DYSFUNCTION

Chaulin A.M.^{1,2}, Svechkov N.A.^{1,2}, Grigoreva Y.V.¹

¹FGBOU HE «Samara state medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;

²GBUZ «Samara regional clinical cardiology dispensary», Samara, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Right ventricular dysfunction is common in critically ill patients suffering from pulmonary embolism, pulmonary arterial hypertension, sepsis, and acute respiratory distress syndrome and is associated with an unfavorable prognosis. Therefore, early detection of right ventricular dysfunction and, accordingly, earlier initiation of optimal therapy is one of the key tasks of attending physicians. Laboratory diagnostics plays an important role in identifying and evaluating the prognosis of patients suffering from right ventricular dysfunction. This article briefly discusses the pathophysiological mechanisms underlying the development of right ventricular dysfunction. Laboratory biomarkers of diagnostic/prognostic value in patients suffering from right ventricular dysfunction are discussed in detail. According to the literature review, the following laboratory biomarkers have the greatest prognostic value in right ventricular dysfunction: cardiac troponins, brain natriuretic peptide, cardiac fatty acid binding protein. A number of other new biomarkers, in particular copeptin, growth differentiation factor-15, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C, according to several studies, are also predictors of adverse outcomes in patients with right ventricular dysfunction, however, due to insufficient research, they have not yet found widespread use in routine clinical practice.

Keywords: laboratory diagnosis, right ventricular dysfunction, cardiac troponins, brain natriuretic peptide, cardiac fatty acid binding protein, pulmonary embolism, pulmonary arterial hypertension.

Правожелудочковая недостаточность определяется как неспособность правого желудочка сердца поддерживать адекватный сердечный выброс при наличии достаточной

преднагрузки [1]. Дисфункция правого желудочка может быть результатом увеличения постнагрузки правого желудочка, снижения сократительной способности правого желудочка или их комбинации. Недостаточность правого желудочка нередко встречается у тяжелобольных пациентов, поскольку она часто является результатом тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) или легочной артериальной гипертензии, и часто осложняет распространенные критические заболевания, такие как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и сепсис. Острая ТЭЛА увеличивает постнагрузку правого желудочка и является распространенной причиной дисфункции правого желудочка, которая, по оценкам исследователей, затрагивает до 900 000 человек и приводит к более чем 60 000 летальных исходов в год в Соединенных Штатах Америки [2]. Легочная артериальная гипертензия, хотя и встречается редко по сравнению с ТЭЛА, но также может привести к развитию правожелудочковой недостаточности, кардиогенному шоку и смерти. Как при острой ТЭЛА, так и при легочной артериальной гипертензии функция правого желудочка является наиболее важным фактором выживаемости [2, 3]. Гипоксемическая дыхательная недостаточность, особенно ОРДС, может привести к легочной артериальной гипертензии и дисфункции правого желудочка. При этом эхокардиографические признаки дисфункции правого желудочка наблюдаются у 22–50% пациентов с умеренной ОРДС и ассоциируются с повышенной смертностью [4, 5]. Повышение циркулирующих цитокинов при сепсисе может вызвать депрессию миокарда и повышение легочного сосудистого сопротивления, что приводит к дисфункции правого желудочка, которая в конечном итоге ассоциируется с повышенным риском смерти [6–8]. Ишемия правого желудочка, кардиомиопатия или миокардит могут привести к снижению сократительной способности правого желудочка и первичной недостаточности правого желудочка, часто при нормальном импедансе легочных сосудов. Хотя это встречается реже, важно грамотно провести дифференциальную диагностику, поскольку существуют критические отличия в ведении пациентов с дисфункцией правого желудочка, возникающей в результате увеличения постнагрузки правого желудочка и снижения сократительной способности правого желудочка [1].

Учитывая неблагоприятные исходы и проблемы с ведением пациентов, страдающих дисфункцией правого желудочка, лечащий врач должен уметь распознать дисфункцию правого желудочка, определить лежащую в ее основе патофизиологию и выполнить необходимый объем лечебных вмешательств. Эхокардиография, расширенная визуализация сердца, такая как магнитно-резонансная томография сердца, и выявление инвазивных внутрисердечных гемодинамических измерений часто используются для диагностики и лечения дисфункции правого желудочка; однако они являются дорогостоящими, трудоемкими, сложными процедурами и могут потребовать специальных навыков для

выполнения и интерпретации. Лабораторные биомаркеры представляют собой быстрые, неинвазивные, точные, относительно недорогие диагностические инструменты и поэтому широко используются для диагностики различной сердечно-сосудистой патологии [9–11], в частности для выявления дисфункции правого желудочка.

Цель настоящей статьи: рассмотреть основные лабораторные биомаркеры для выявления дисфункции правого желудочка.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели нами проведен анализ 157 литературных источников, индексируемых в отечественных (РИНЦ/elibrary) и зарубежных (PubMed, Embase) базах данных. Перед обсуждением лабораторных биомаркеров мы также кратко рассмотрим патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития правожелудочковой дисфункции.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития дисфункции правого желудочка

Значительное увеличение постнагрузки правого желудочка или значительное снижение сократительной способности правого желудочка, часто усугубляемое чрезмерной преднагрузкой правого желудочка, являются важнейшими патогенетическими звеньями, ведущими к развитию правожелудочковой недостаточности. Хотя нормальный правый желудочек способен приспосабливаться к увеличению преднагрузки, он крайне плохо адаптируется к значительному увеличению постнагрузки правого желудочка, особенно когда это увеличение происходит остро [12–14]. При острой перегрузке давлением правый желудочек расширяется и поддерживает свой ударный объем по механизму Франка–Старлинга [15, 16]. Как только эта компенсаторная способность превышена, дезадаптивная дилатация приводит к дальнейшему ухудшению работы правого желудочка и резкому падению сердечного выброса правого желудочка [17]. Поскольку правый и левый желудочки расположены последовательно, падение сердечного выброса правого желудочка снижает предварительную нагрузку на левый желудочек и, следовательно, сердечный выброс левого желудочка. Расширение камеры правого желудочка распространяется на трикуспидальное кольцо, вызывая функциональную трикуспидальную регургитацию, увеличивая преднагрузку и способствуя растяжению правого желудочка. Прогрессивно возрастающее конечное диастолическое давление и объем правого желудочка вызывают истончение миокарда правого желудочка и увеличивают напряжение стенки правого желудочка [18, 19]. Более высокое напряжение стенки увеличивает потребность миокарда в кислороде, а также снижает гемоперфузию миокарда правого желудочка, поскольку миокард перфузируется только во время диастолы [20–22]. Это несоответствие между потребностью в кислороде и его доставкой к миокарду правого желудочка приводит к ишемии правого желудочка,

некрозу миоцитов и нарушению сократительной способности правого желудочка. Поскольку ограничение со стороны перикарда препятствует расширению свободной стенки правого желудочка наружу, прогрессирующая дилатация правого желудочка смещает межжелудочковую перегородку, что приводит к уменьшению размера полости левого желудочка в диастолу и деформации левого желудочка в систолу [23, 24]. Уменьшение размера полости левого желудочка в диастолу снижает преднагрузку левого желудочка, а деформация левого желудочка в систолу ухудшает сократительную способность левого желудочка, что приводит к снижению сердечного выброса левого желудочка [24–26].

Основные биомаркеры дисфункции правого желудочка

Лабораторные биомаркеры – это связанные с болезнью молекулярные изменения в тканях и жидкостях организма, которые могут служить стандартизированными, воспроизводимыми, неинвазивными и объективными мерами, помогающими в диагностике, оценке прогноза и мониторинге ответа на терапию при конкретных болезненных состояниях [10, 11, 27]. Лабораторные биомаркеры служат чувствительными, но не специфичными индикаторами дисфункции правого желудочка и помогают в стратификации риска, прогнозировании и лечении различных критических заболеваний [28]. Лабораторные биомаркеры часто используются в сочетании с клинической оценкой, оценками риска и методами визуализации, такими как эхокардиография и компьютерная томография. Многие из биомаркеров связаны с лежащими в основе патофизиологическими изменениями, возникающими при недостаточности правого желудочка.

Сердечные тропонины

Сердечные тропонины чаще всего используются для выявления ишемии и инфаркта миокарда, который поражает преимущественно левый желудочек [10, 29]. Однако сердечные тропонины I и T также высвобождаются в системный кровоток при повреждении миокарда вследствие ишемии правого желудочка [30, 31]. Тропонины I и T в значительной степени структурно связаны с миофиламентами, с небольшим растворимым несвязанным цитоплазматическим пулом (3% и 6% соответственно) [10, 20, 32]. Считается, что этот цитоплазматический пул высвобождается из-за повреждения миокарда при ишемии правого желудочка и может объяснить отчетливую картину высвобождения тропонина, наблюдаемую при ТЭЛА, по сравнению с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST [33]. При инфаркте миокарда обширный некроз сердечной мышцы приводит к тому, что тропонин T появляется уже через 3 ч после появления симптомов, достигает пика через 24 ч и остается обнаруживаемым в течение 10–14 дней. Однако при ТЭЛА тропонин T достигает максимума уже через 10 ч после появления симптомов и остается обнаруживаемым только в течение 40 ч. Пик концентрации тропонина T при ТЭЛА ниже, чем при инфаркте миокарда,

и тропонин Т остается обнаруживаемым в течение более короткого периода времени [21, 34]. Так, например, у пациентов, поступивших более чем через 72 ч после появления симптомов ТЭЛА, сердечный тропонин I не обнаруживается, несмотря на наличие дисфункции правого желудочка на эхокардиограмме [35]. Понимание кинетики высвобождения тропонина имеет важное значение для определения оптимального времени взятия пробы крови для точной стратификации риска.

Мозговой натрийуретический пептид

Секреция мозгового натрийуретического пептида (BNP) стимулируется увеличением напряжения стенки от перегрузки давлением при дисфункции правого и левого желудочка. Желудочковые кардиомиоциты секретируют неактивный прогормон pro-BNP, который расщепляется на биологически активный гормон BNP и неактивный N-концевой фрагмент pro-BNP (NT-proBNP). Оба гормона измеряются в плазме и могут служить биомаркерами дисфункции правого желудочка [10, 36]. Сроки измерения, механизм секреции, период полувыведения и клиренс влияют на уровни в плазме крови и служат важными факторами при интерпретации уровней BNP и NT-proBNP. В отличие от тропонина, который является нормальным компонентом кардиомиоцита, в физиологических условиях в клетке сохраняются лишь небольшие количества BNP и NT-proBNP. Вместо этого секреция BNP и NT-proBNP стимулируется конститутивным механизмом в ответ на растяжение и может длиться несколько часов до появления BNP и NT-proBNP в крови [36]. BNP имеет период полураспада 20 мин, в то время как NT-proBNP имеет период полураспада от 60 до 120 мин. Уровни BNP и NT-proBNP обратно связаны со скоростью клубочковой фильтрации, поэтому эти пептиды могут накапливаться у пациентов с нарушением функции почек [37].

Сердечный белок, связывающий жирные кислоты

Белок, связывающий жирные кислоты сердечного типа, представляет собой цитоплазматический белок (молекулярная масса 15 килодальтон), высокоэкспрессируемый в клетках с активным липидным обменом (в клетках сердца и печени). Небольшой размер его молекул позволяет этому белку высвобождаться в кровоток уже через 2 ч после повреждения миокарда, достигая пика в течение 6–8 ч и возвращаться к норме через 24–36 ч. Он стал общепризнанным ранним, чувствительным и специфическим маркером повреждения миокарда, причем до сих пор лучше всего изучался для ранней стратификации риска ТЭЛА [38].

Некоторые новые лабораторные биомаркеры

Для диагностики и оценки прогноза ТЭЛА было изучено несколько новых биомаркеров, включая ростовой фактор дифференцировки-15 (GDF-15), копептин, липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), цистатин С. GDF-15 –

это цитокин, который вырабатывается в кардиомиоцитах в условиях ишемии или перегрузки давлением. Повышенный уровень GDF-15 является независимым предиктором неблагоприятных исходов при острой ТЭЛА в течение 30 дней [39]. Повышенные уровни копептина, стабильного белка – предшественника вазопрессина, также были связаны с повышенным риском 30-дневного неблагоприятного исхода у нормотензивных пациентов с ТЭЛА [40, 41]. Различные маркеры нарушения функции почек имеют прогностическое значение при острой ТЭЛА. У нормотензивных пациентов с острой ТЭЛА скорость клубочковой фильтрации менее 35 мл/мин была независимым предиктором 30-дневной смертности и улучшала стратификацию риска при комбинации вместе с сердечными тропонинами [42]. NGAL вырабатывается почками и, как было показано, быстро накапливается при остром повреждении почек. Аналогичным образом цистатин С также является маркером почечной дисфункции, он был использован для диагностики острого повреждения почек у критически больных пациентов за 24–48 ч до повышения уровня креатинина. Было показано, что повышенные уровни NGAL и цистатина С предсказывают 30-дневную смертность от всех причин у пациентов с острой ТЭЛА [43].

Биомаркеры дисфункции правого желудочка при острой тромбоэмболии легочной артерии: результаты клинических исследований

Острая ТЭЛА является одной из наиболее распространенных причин дисфункции правого желудочка в отделении неотложной помощи и реанимации. Некоторые биомаркеры хорошо зарекомендовали себя в качестве предикторов смертности и заболеваемости при острой ТЭЛА и играют важную роль в прогнозировании и стратификации риска у пациентов с острой ТЭЛА [44]. Сердечные тропонины высвобождается в системный кровоток в ответ на ишемию миокарда правого желудочка при острой ТЭЛА. В подгруппе нормотензивных пациентов с острой ТЭЛА повышенные уровни тропонина (более 99-го перцентиля здоровых лиц), измеренные при поступлении и/или до 24 ч после поступления, были связаны с более высоким риском госпитальной или 30-дневной смертности (отношение шансов 5,90; 95%-ный доверительный интервал 2,68–12,95) и потребностью в сердечно-легочной реанимации, вазопрессорах, искусственной вентиляции легких и тромболизисе. Хотя большая доля пациентов с положительным тропонином имела дисфункцию правого желудочка при эхокардиографии, как тропонин, так и эхокардиографическая дисфункция правого желудочка имели независимую аддитивную прогностическую ценность без существенной взаимосвязи [45]. Прогностическая ценность тропонина также была подтверждена последующими клиническими исследованиями и метаанализами [46–48].

Усовершенствованные методы определения сердечных тропонинов – высокочувствительные тропонины расширили диагностические возможности сердечных

тропонинов [10, 30, 32]. Высокочувствительный тропонин Т (hs-TnT) также имеет прогностическую ценность при острой ТЭЛА и может быть более точным, чем умеренно чувствительный тропонин Т [47]. В одном исследовании hs-TnT более 14 пг/мл у нормотензивных пациентов с острой ТЭЛА предсказывал 30-дневную смертность и неблагоприятные исходы с большей точностью, чем умеренно чувствительный тропонин Т. В отличие от умеренно чувствительного тропонина Т, который, как было показано, не коррелирует с долгосрочным прогнозом, пациенты с острой ТЭЛА с уровнем hs-TnT более 14 пг/мл имели сниженную вероятность долгосрочной выживаемости в течение медианного периода 965 дней [47, 48]. Хотя это перспективный вариант оптимизации стратификации риска при острой ПЭ, количество исследований невелико, а широкое применение hs-TnT все еще ограничено.

BNP высвобождается в результате повышенного напряжения стенки миокарда в условиях дисфункции правого желудочка вследствие ПЭ. Как и следовало ожидать, было показано, что повышенные уровни BNP или NT-proBNP у пациентов с острой ТЭЛА связаны с дисфункцией правого желудочка. В метаанализе 1132 пациентов с острой ТЭЛА повышенный BNP и NT-proBNP были связаны с повышенным риском 30-дневной смертности (отношение шансов 6,5; 95%-ный доверительный интервал 2,0–21,0) и неблагоприятными клиническими исходами в стационаре, включая смерть, сердечно-легочную реанимацию, искусственную вентиляцию легких, применение вазопрессоров, тромболизис, хирургическую эмболэктомию или поступление в отделение интенсивной терапии (отношение шансов 8,7; 95%-ный доверительный интервал 2,8–27,0) [49]. Однако этот метаанализ также включал гемодинамически нестабильных пациентов, у которых дисфункция правого желудочка, вероятно, клинически очевидна и у которых стратификация риска с помощью лабораторных биомаркеров может быть ненужной. В другом исследовании, включавшем только нормотензивных пациентов с острой ТЭЛА, уровни BNP и NT-proBNP аналогично предсказывали краткосрочную смертность [47]. Поскольку их значения могут быть повышены и при других состояниях, таких как дисфункция левого желудочка, почечная недостаточность, хронические респираторные заболевания и пожилой возраст, повышение уровня BNP и NT-proBNP неспецифично и имеет низкую положительную прогностическую ценность для выявления дисфункции правого желудочка [10, 36, 49].

Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, является ранним маркером повреждения миокарда, и, поскольку он одновременно чувствителен и специфичен, он был использован для ранней идентификации пациентов низкого риска с острой ТЭЛА [38, 47]. В исследовании 126 нормотензивных пациентов с острой ТЭЛА уровни сердечного белка,

связывающего жирные кислоты, более 6 нг/мл предсказывали смерть или осложнения через 30 дней с чувствительностью 0,89 и специфичностью 0,82 [50]. Все пациенты, у которых развились осложнения, имели повышенный уровень сердечного белка, связывающего жирные кислоты, в то время как уровни тропонина T и NT-proBNP достоверно не различались [50], что говорит о том, что hFABP может быть более полезным биомаркером при острой ТЭЛА, однако, учитывая немногочисленность подобных данных, необходимы дополнительные исследования этого биомаркера.

Заключение

Таким образом, оценка функции правого желудочка имеет жизненно важное значение в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии для лечения основных состояний, являющихся причинными факторами формирования правожелудочковой дисфункции – острой тромбоэмболии легочной артерии, легочной гипертензии, острого респираторного дистресс-синдрома и сепсиса. Лабораторные биомаркеры, используемые для оценки дисфункции правого желудочка, имеют преимущественно сердечное происхождение и высвобождаются в кровоток в результате растяжения стенки правого желудочка и/или ишемии, которые являются центральными в патофизиологии дисфункции правого желудочка. Эти биомаркеры, а именно сердечные тропонины, мозговой натрийуретический пептид и сердечный белок, связывающий жирные кислоты, играют важную роль в стратификации риска и оценке прогноза пациентов с дисфункцией правого желудочка, особенно возникающей на фоне острой ТЭЛА.

Список литературы

1. Konstam M.A., Kiernan M.S., Bernstein D., Bozkurt B., Jacob M., Kapur N.K., Kociol R.D., Lewis E.F., Mehra M.R., Pagani F.D., Raval A.N., Ward C; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018. vol. 137(20). P. e578-e622.
2. Beckman M.G., Hooper W.C., Critchley S.E., Ortel T.L. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med*. 2010. vol. 38(4). P. S495-501.
3. Vonk Noordegraaf A., Chin K.M., Haddad F., Hassoun P.M., Hemnes A.R., Hopkins S.R., Kawut S.M., Langleben D., Lumens J., Naeije R. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur. Respir. J*. 2019. vol. 53(1). P. 1801900.

4. Zochios V., Parhar K., Tunnicliffe W., Roscoe A., Gao F. The Right Ventricle in ARDS. *Chest*. 2017. vol. 152 (1). P. 181-193.
5. Zapol W.M., Snider M.T. Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 1977. vol. 296 (9). P. 476-480.
6. Main A.B., Braham R., Campbell D., Inglis A.J., McLean A., Orde S. Subcostal TAPSE: a retrospective analysis of a novel right ventricle function assessment method from the subcostal position in patients with sepsis. *Ultrasound J.* 2019. vol. 11 (1). P. 19.
7. Furian T., Aguiar C., Prado K., Ribeiro R.V., Becker L., Martinelli N., Clausell N., Rohde L.E., Biolo A. Ventricular dysfunction and dilation in severe sepsis and septic shock: relation to endothelial function and mortality. *J. Crit. Care.* 2012. vol. 27 (3). P. 319.e9-15.
8. Vallabhajosyula S., Kumar M., Pandompatam G., Sakhuja A., Kashyap R., Kashani K., Gajic O., Geske J.B., Jentzer J.C. Prognostic impact of isolated right ventricular dysfunction in sepsis and septic shock: an 8-year historical cohort study. *Ann Intensive Care.* 2017. vol. 7 (1). P. 94.
9. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека // *Кардиология*. 2019. Т. 59. № 11. С. 66-75.
10. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 1 (обзор литературы) // *Клиническая практика*. 2020. Т. 11. № 3. С. 75-84.
11. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. MicroRNAs in Atrial Fibrillation: Pathophysiological Aspects and Potential Biomarkers. *International Journal of Biomedicine*. 2020. vol. 10. no. 3. P. 198-205.
12. Greyson C.R. Right heart failure in the intensive care unit. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2012. vol. 18 (5). P. 424-431.
13. Greyson C.R. Pathophysiology of right ventricular failure. *Crit. Care Med.* 2008. vol. 36 (1). P. S57-65.
14. Greyson C.R. The right ventricle and pulmonary circulation: basic concepts. *Rev. Esp. Cardiol.* 2010. vol. 63 (1). P. 81-95.
15. Chemla D., Berthelot E., Assayag P., Attal P., Hervé P. Physiopathologie hémodynamique du ventricule droit [Pathophysiology of right ventricular hemodynamics]. *Rev. Mal. Respir.* 2018. vol. 35 (10). P. 1050-1062.
16. Hon J.K., Steendijk P., Khan H., Wong K., Yacoub M. Acute effects of pulmonary artery banding in sheep on right ventricle pressure-volume relations: relevance to the arterial switch operation. *Acta Physiol. Scand.* 2001. vol. 172 (2). P. 97-106.

17. Ren X., Johns R.A., Gao W.D. EXPRESS: Right Heart in Pulmonary Hypertension: From Adaptation to Failure. *Pulm. Circ.* 2019. vol. 9 (3). P. 2045894019845611.
18. Inampudi C., Tedford R.J., Hemnes A.R., Hansmann G., Bogaard H.J., Koestenberger M., Lang I.M., Brittain E.L. Treatment of right ventricular dysfunction and heart failure in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2020. vol. 10 (5). P. 1659-1674.
19. Poor H.D., Ventetuolo C.E. Pulmonary hypertension in the intensive care unit. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2012. vol. 55 (2). P. 187-198.
20. Katus H.A., Remppis A., Scheffold T., Diederich K.W., Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1991. vol. 67 (16). P. 1360-1367.
21. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7. № 2. С. 13-23.
22. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 2 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7. № 2. С. 24–35.
23. Gibbons Kroeker C.A., Adeeb S., Shrive N.G., Tyberg J.V. Compression induced by RV pressure overload decreases regional coronary blood flow in anesthetized dogs. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. vol. 290 (6). P. H2432-2438.
24. Gan C., Lankhaar J.W., Marcus J.T., Westerhof N., Marques K.M., Bronzwaer J.G., Boonstra A., Postmus P.E., Vonk-Noordegraaf A. Impaired left ventricular filling due to right-to-left ventricular interaction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. vol. 290 (4). P. H1528-1533.
25. Mahmud E., Raisinghani A., Hassankhani A., Sadeghi H.M., Strachan G.M., Auger W., DeMaria A.N., Blanchard D.G. Correlation of left ventricular diastolic filling characteristics with right ventricular overload and pulmonary artery pressure in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. vol. 40 (2). P. 318-324.
26. Brookes C., Ravn H., White P., Moeldrup U., Oldershaw P., Redington A. Acute right ventricular dilatation in response to ischemia significantly impairs left ventricular systolic performance. *Circulation.* 1999. vol. 100 (7). P. 761-767.
27. Chaulin A.M., Abashina O.E., Duplyakov D.V. Pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity in chemotherapeutic agents. *Russian Open Medical Journal.* 2020. vol. 9. P. e0305.
28. Poste G. Bring on the biomarkers. *Nature.* 2011. vol. 469 (7329). P. 156-157.
29. Hallén J., Jensen J.K., Fagerland M.W., Jaffe A.S., Atar D. Cardiac troponin I for the prediction of functional recovery and left ventricular remodelling following primary percutaneous

coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Heart*. 2010. vol. 96 (23). P. 1892-1897.

30. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Особенности метаболизма сердечных тропонинов (обзор литературы) // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019. Т. 8. № 4. С. 103-115.

31. Чаулин А.М., Свечков Н.А., Волкова С.Л., Григорьева Ю.В. Диагностическая ценность сердечных тропонинов у пожилых пациентов, не страдающих инфарктом миокарда // *Современные проблемы науки и образования*. 2020. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=30302> (дата обращения: 18.12.2020).

32. Чаулин А.М., Дуплякова П.Д., Дупляков Д.В. Циркадные ритмы сердечных тропонинов: механизмы и клиническое значение // *Российский кардиологический журнал*. 2020. № 25. С. 4061. [Электронный ресурс]. URL: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/4061> (дата обращения: 18.12.2020).

33. Coma-Canella I., Gamallo C., Martinez Onsurbe P., Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 1988. vol. 9 (5). P. 534-540.

34. Müller-Bardorff M., Weidtmann B., Giannitsis E., Kurowski V., Katus H.A. Release kinetics of cardiac troponin T in survivors of confirmed severe pulmonary embolism. *Clin. Chem*. 2002. vol. 48 (4). P. 673-675.

35. Punekollu G., Khan I.A., Gowda R.M., Lakhanpal G., Vasavada B.C., Sacchi T.J. Cardiac troponin I release in acute pulmonary embolism in relation to the duration of symptoms. *Int. J. Cardiol*. 2005. vol. 99 (2). P. 207-211.

36. Lyu T., Zhao Y., Zhang T., Zhou W., Yang F., Ge H., Ding S., Pu J., He B. Natriuretic peptides as an adjunctive treatment for acute myocardial infarction: insights from the meta-analysis of 1,389 patients from 20 trials. *Int. Heart J*. 2014. vol. 55 (1). P. 8-16.

37. van Kimmenade R.R., Januzzi J.L. Jr, Bakker J.A., Houben A.J., Rennenberg R., Kroon A.A., Crijns H.J., van Dieijen-Visser M.P., de Leeuw P.W., Pinto Y.M. Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type natriuretic peptide a mechanistic study in hypertensive subjects. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009. vol. 53 (10). P. 884-890.

38. Kaczyńska A., Pelsers M.M., Bochowicz A., Kostrubiec M., Glatz J.F., Pruszczyk P. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clin. Chim. Acta*. 2006. vol. 371 (1-2). P. 117-123.

39. Lankeit M., Kempf T., Dellas C., Cuny M., Tapken H., Peter T., Olschewski M., Konstantinides S., Wollert K.C. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008. vol. 177 (9). P. 1018-1025.

40. Bolignano D., Cabassi A., Fiaccadori E., Ghigo E., Pasquali R., Peracino A., Peri A., Plebani M., Santoro A., Settanni F., Zoccali C. Copeptin (CTproAVP), a new tool for understanding the role of vasopressin in pathophysiology. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2014. vol. 52 (10). P. 1447-1456.
41. Hellenkamp K., Schwung J., Rossmann H., Kaeberich A., Wachter R., Hasenfuß G., Konstantinides S., Lankeit M. Risk stratification of normotensive pulmonary embolism: prognostic impact of copeptin. *Eur. Respir. J.* 2015. vol. 46 (6) .P. 1701-1710.
42. Kostrubiec M., Łabyk A., Pedowska-Włoszek J., Pacho S., Wojciechowski A., Jankowski K., Ciużyński M., Pruszczyk P. Assessment of renal dysfunction improves troponin-based short-term prognosis in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2010. vol. 8 (4). P. 651-658.
43. Kostrubiec M., Łabyk A., Pedowska-Włoszek J., Dzikowska-Diduch O., Wojciechowski A., Garlińska M., Ciużyński M., Pruszczyk P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart.* 2012. vol. 98 (16). P. 1221-1228.
44. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N., Fitzmaurice D., Galiè N., Gibbs J.S., Huisman M.V., Humbert M., Kucher N., Lang I., Lankeit M., Lekakis J., Maack C., Mayer E., Meneveau N., Perrier A., Pruszczyk P., Rasmussen L.H., Schindler T.H., Svitil P., Vonk Noordegraaf A., Zamorano J.L., Zompatori M. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart. J.* 2014. vol. 35 (43). P. 3033-3069.
45. Becattini C., Vedovati M.C., Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2007. vol. 116 (4). P. 427-433.
46. Choi H.S., Kim K.H., Yoon H.J., Hong Y.J., Kim J.H., Ahn Y., Jeong M.H., Cho J.G., Park J.C., Kang J.C. Usefulness of cardiac biomarkers in the prediction of right ventricular dysfunction before echocardiography in acute pulmonary embolism. *J. Cardiol.* 2012. vol. 60 (6). P. 508-513.
47. Bajaj A., Rathor P., Sehgal V., Kabak B., Shetty A., Al Masalmeh O., Hosur S. Prognostic Value of Biomarkers in Acute Non-massive Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lung.* 2015. vol. 193 (5). P. 639-651.
48. Lankeit M., Friesen D., Aschoff J., Dellas C., Hasenfuss G., Katus H., Konstantinides S., Giannitsis E. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2010. vol. 31 (15). P. 1836-1844.
49. Klok F.A., Mos I.C., Huisman M.V. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. vol. 178 (4). P. 425-430.

50. Dellas C., Puls M., Lankeit M., Schäfer K., Cuny M., Berner M., Hasenfuss G., Konstantinides S. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. vol. 55 (19). P. 2150-2157.