

КЛІНІКО-ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ЗАГАЛЬНОГО ФІБРИНОГЕНУ І ЙОГО РОЛЬ В УРАЖЕННІ СЕРЦЯ ПРИ РІЗНИХ СТАНАХ ЖОВЧНОГО МІХУРА

Л.М. Стрільчук

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

Ключові слова:

загальний фібриноген, запалення, ішемічна хвороба серця, жовчний міхур.

Буковинський медичний вісник. Т.23, № 4 (92). С. 129-135.

DOI:

10.24061/2413-0737.XXIV.4.92.2019.100

E-mail: larysa.stril4uk@ukr.net

Резюме. Загальний фібриноген (ЗФ) з часів Гіппократа знаходиться у полі уваги науковців та клініцистів. Волокнисту складову тромбу вперше виявлено в кінці XVII ст. Термін «фібрин» впроваджено в 1801 р., «фібриноген» — у 1847 р., хоча останній було відкрито пізніше — у 1859 р. У наш час ЗФ визнано не тільки критерієм вираженості запалення, але й маркером кардіоваскулярного ризику.

Мета дослідження — оцінка сучасного стану проблеми визначення та використання ЗФ за даними літератури та власними клінічними спостереженнями.

Матеріал і методи. Проведено огляд літератури у базі даних Pubmed та вітчизняних джерелах. У 489 пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), геморагічним васкулітом (ГВ) та ревматичною гарячкою (РГ) з різним станом жовчного міхура (ЖМ) визначено концентрацію фібриногену гравіметричним методом за Р. А. Рутберг; вміст розчинного фібрин-мономерного комплексу (РФМК) (Технологія-Стандарт, Росія) та D-димерів (TECHNOZYM D-dimer ELISA, Австрія). Результати опрацьовано методами варіаційної статистики, за граничний ступінь істотності прийнято 0,05.

Результати. Фібриноген є гексамерним глікопротеїном плазми крові, що виступає ключовим регулятором запалення, відіграє ключову роль у каскаді гемостазу, загоюванні ран та ангіогенезі. Серед хворих на гострі та хронічні форми ІХС, ГВ та РГ його кількість коливалась від 2,20 до 8,05 г/л. Найвищі значення спостерігались за умов нестабільної стенокардії ($4,23 \pm 0,16$ г/л, $p < 0,05$ порівняно з групами ГВ та РГ, де вміст був мінімальним ($3,31 \pm 0,14$ г/л).

Висновки. Рівень загального фібриногену залежав від стану жовчного міхура: мінімальні рівні спостерігались за умов інтактного міхура (3,67 г/л), а максимальні — за умов перегину тіла міхура (4,04 г/л), ознак перенесеного хронічного холецистититу та деформацій у ділянці шийки міхура. Простежувалася асоціація вмісту загального фібриногену з показниками запалення, ліпідного метаболізму, функціонального стану печінки, гіпертрофією лівого шлуночка, що може вказувати на його прогностичне значення. За умов змін жовчного міхура також зростала концентрація розчинного фібрин-мономерного комплексу та D-димерів, що підтверджує активацію тромбоутворення і є несприятливим прогностичним фактором щодо судинних подій.

Ключевые слова:

общий фибриноген, воспаление, ишемическая болезнь сердца, желчный пузырь.

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ОБЩЕГО ФИБРИНОГЕНА И ЕГО РОЛЬ В ПОРАЖЕНИИ СЕРДЦА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СОСТОЯНИЯХ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Л.Н. Стрільчук

Резюме. Общй фибриноген (ОФ) со времен Гиппократa находится в поле внимания ученых и клиницистов. Волокнистая составляющая тромба была впервые выявлена в конце XVII ст. Термин «фибрин» был внедрен в 1801 г., «фибриноген» — в 1847 г., хотя последний был открыт в 1859 г. В наше время ОФ признан не только критерием выраженности воспаления,

Оригінальні дослідження

Буковинський медичний
вісник. Т.23, № 4
(92). С. 129-135.

но и маркером кардиоваскулярного риска.

Цель исследования — оценка современного состояния проблемы определения и применения ОФ по данным литературы и собственным клиническим наблюдениям.

Материал и методы. Проведен обзор литературы в базе данных Pubmed и отечественных источниках. У 489 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), геморрагическим васкулитом (ГВ) и ревматической лихорадкой (РЛ) с разным состоянием желчного пузыря (ЖП) было определено содержание ОФ (гравиметрический метод по Р. А. Рутберг), растворимого фибрин-мономерного комплекса (РФМК) (Технология-Стандарт, Россия) и D-димеров (TECHNOZYM D-dimer ELISA, Австрия). Результаты обработаны методами вариационной статистики, за граничную степень достоверности принято 0,05.

Результаты. Фибриноген является гексамерным гликопротеином плазмы крови, который выступает одним из ключевых регуляторов воспаления, играет ключевую роль в каскаде гемостаза, заживлении ран и ангиогенезе. Среди больных с ИБС, ГВ и РЛ его количество колебалось от 2,20 до 8,05 г/л. Наивысшие значения наблюдались при нестабильной стенокардии ($4,23 \pm 0,16$ г/л, $p < 0,05$ сравнительно с группами ГВ и РЛ, где содержание было минимальным, $3,31 \pm 0,14$ г/л).

Выводы. Уровень общего фибриногена зависел от состояния желчного пузыря: минимальные уровни наблюдались при интактном пузыре (3,67 г/л, а максимальные — при перегибе тела пузыря (4,04 г/л), признаках перенесенного хронического холецистита и деформаций в области шейки пузыря. Прослеживалась ассоциация содержания общего фибриногена с показателями воспаления, липидного метаболизма, функционального состояния печени, гипертрофией левого желудочка, что может указывать на прогностическое значение его определения. При условии изменений желчного пузыря возрастала также концентрация растворимого фибрин-мономерного комплекса и D-димеров, что подтверждает активацию тромбообразования и является предиктором неблагоприятных сосудистых событий.

Keywords: total
fibrinogen, inflammation,
ischemic heart disease,
gallbladder.

Bukovinian Medical
Herald. V.23, № 4 (92).
P. 129-135.

**CLINICAL AND PROGNOSTIC VALUE OF TOTAL FIBRINOGEN
LEVEL AND ITS ROLE IN HEART DISORDERS ON THE
BACKGROUND OF DIFFERENT GALLBLADDER CONDITIONS**
Strilchuk L.M.

Abstract. Total fibrinogen (TF) is in the focus of attention of scientists and doctors since Hippocrates' time. Fibrous component of thrombus was for the first revealed in the end of XVII century. Term "fibrin" was introduced in 1801, "fibrinogen" – in 1847, despite the latter was discovered in 1859. Nowadays TF is considered to be not only criterion of inflammation activity, but also a marker of cardiovascular risk.

The aim of this study: estimation of the modern condition of the problem of TF analysis and usage according to literature data and own clinical results.

Material and methods. We organized a literature search in PubMed database and domestic sources. Fibrinogen concentration (gravimetric method of R.A. Rutberg), level of soluble fibrin-monomer complex (SFMC) (Tehnologiya-Standart, Russia) and D-dimers (TECHNOZYM D-dimer ELISA, Austria) were estimated in 489 patients with ischemic heart disease (IHD), hemorrhagic vasculitis (HV), and rheumatic fever (RF) in patients with different gallbladder (GB) conditions. Results were analyzed with the help of variational statistics. Data was considered significant if $p < 0.05$.

Results. Fibrinogen is a hexamer glycoprotein of plasma, which acts as a key regulator of inflammation, plays an important role in hemostasis, wound healing and angiogenesis. In patients with IHD, HV and RF its amount varied from 2.20 to 8.05 g/L. The highest levels were revealed in case of unstable angina pectoris (4.23 ± 0.16 g/L, $p < 0.05$ in comparison with groups of HV and RF, where we observed the minimal concentration: 3.31 ± 0.14 g/L).

Conclusions. TF level was dependent on GB condition: minimal levels were observed in case of intact GB (3.67 g/L, the lowest ones – in patients with RF: 3.02 ± 0.20 g/L), and maximal – in case of bent GB body (4.04 g/L). Correlational analysis revealed the association of TF with parameters of inflammation, lipid metabolism, liver function, left ventricle hypertrophy, which can be a sign of TF prognostic. In case of GB changes we observed also increase of SFMC and D-dimers. This fact proves the activation of thromboproduction and is a unfavourable prognostic value factor of vascular events.

Вступ. Незважаючи на впровадження нових чутливих лабораторних критеріїв перебігу хвороб, у фокусі науковців та клініцистів залишаються традиційні критерії, до яких відноситься загальний фібриноген (ЗФ). Ще у 5–4 ст. до н. е. лікарі часів Гіппократа відзначили наявність невідомих волокон у циркулюючій крові. Однак лише наприкінці XVII століття італійський біолог та лікар Марчелло Мальпігі (1628, Крвалькоре–1694, Рим) під однолінзовим мікроскопом виявив у тромбі волокнисту складову, що утримувала клітини крові [1]. Термін «фібрин» був впроваджений Antoine François de Fourcroy (1755–1809, Париж) у 1801 р. Цей французький науковець продемонстрував, що плазма містить певні розчинні речовини і повідомив, що ймовірний попередник фібрину наявний у плазмі, але відсутній у сироватці крові. Кількома декадами пізніше, у 1847 р. відомий німецький патолог та біолог Rudolf Virchow (1821–1902) запропонував для попередника фібрину назву «фібриноген» [2]. Деякі дослідники вважають, що Virchow скомпонував слово «фібриноген» зі слів «фібрин» та «оксиген», оскільки, на його думку, фібрин являв собою гомогенну масу, що формується з розчинного попередника фібрину після контакту крові чи ексудату з киснем [3], у той час як інші стверджують, що склад «-ген» свідчить про те, що названа речовина є попередником фібрину. Оскільки Virchow працював переважно з ексудатами, а не з цільною кров'ю, відкрита ним речовина не була справжнім фібриногеном. Відкриття цієї речовини зробив Prosper Sylvain Denis у 1859 р. Цей французький вчений встановив, що плазма містить відмінну від власне фібрину речовину, здатну згортатися, і зробив перші спроби виділити та охарактеризувати цей білок. Denis запропонував термін «фібриноген» незалежно від Virchow: «Я маю на увазі не рідкий фібрин чи фібрин плазми, а ту речовину, яка не є волокнистою взагалі, а тільки виступає джерелом походження фібрину, своєрідну лімфу з можливістю згортання, яку я б хотів назвати серофібрином чи фібриногеном» [4]. Однак пройшло ще 20 років до виділення чистого фібриногену, яке зміг провести Olaf Hammarsten (1841–1932) у 1879 р., преципітувавши цей білок із плазми коней за допомогою реакції висо-

лювання за участю натрію хлориду [3, 5].

Останні роки суттєво збільшився інтерес науковців до визначення ЗФ, який визнано не тільки критерієм вираженості запалення, але й маркером кардіоваскулярного ризику. Однак на практиці клінічне значення рівня ЗФ часто зводиться лише до констатації факту наявності запалення, що значно зменшує цінність цього показника і зумовлює актуальність нашого дослідження.

Мета дослідження. Оцінити сучасний стан проблеми оцінки та використання рівня ЗФ за даними літератури та власними клінічними спостереженнями.

Матеріал і методи. Огляд літератури проведено в базі даних Pubmed та у вітчизняних джерелах за ключовими словами «рівень ЗФ»; «ЗФ+запалення»; «ЗФ+кардіоваскулярний», «фібриноген», де було знайдено близько 3 тисяч джерел.

Концентрацію фібриногену гравіметричним методом за Р. А. Рутберг (1961) визначено у 489 пацієнтів: 98 хворих на гострі форми ішемічної хвороби серця (ІХС), яким проведено аортокоронарне шунтування (АКШ), 142 пацієнти з гострим інфарктом міокарда (ГІМ), які лікувались лише медикаментозно, 116 пацієнтів з нестабільною стенокардією (НС), які лікувались медикаментозно, 75 пацієнтів з геморагічним васкулітом (ГВ), 58 пацієнтів з ревматичною гарячкою (РГ). У подальшому ми оцінили не лише вміст ЗФ, а й розчинного фібрин-мономерного комплексу (РФМК, ортофенантроліновим тестом, реактиви Технологія-Стандарт, Росія) та D-димерів (імуноферментним методом, реактиви TECHNOZYM D-dimer ELISA, Австрія) окремо у 73 хворих на ІХС з інтактним станом ЖМ (n=40, 1-ша група) та в осіб зі змінами ЖМ (n=33, 2-га група): сладж, застій чи згущення жовчі (14%); ознаки холециститу, потовщення стінки, деформації шийки чи перегини тіла міхура (16%); жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) чи раніше видалений міхур з приводу ЖКХ (15%). Результати опрацьовано методами варіаційної статистики (Statistica 5.0, США), після перевірки на нормальність розподілу застосовані параметричні методи, за граничний ступінь істотності прийнято 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. За даними літератури, фібриноген є великим гексамерним

Оригінальні дослідження

глікопротеїном плазми крові (молекулярна маса — 340 кДа), що синтезується у печінці і виступає одним із ключових регуляторів запалення при різних хворобах [6]. Крім того, ЗФ відіграє ключову роль у каскаді гемостазу, виступаючи субстратом для утворення фібринових згустків та каркасом для агрегації тромбоцитів [7, 8, 9], бере участь у загоєванні ран та ангиогенезі [6, 10, 11].

Фібриноген зв'язується з різними рецепторами-інтегринами, експресованими на лейкоцитах, макрофагах, мононуклеарах, тромбоцитах тощо, та активує клітинні сигнальні шляхи за участю ядерного фактора κВ та мітоген-активованої протеїнкінази, що стимулюють синтез і активацію трансформуючого фактора росту β, відповідно, посилюючи запалення [12, 13]. У руслі кровообігу фібриноген перетворюється на фібрин за допомогою тромбіну, що відщеплює від першого фібринопептиди А та В. Надалі фібрин спонтанно полімеризується, формує дволанцюгові протофібрили, що утворюють волокна та, у подальшому, фібриновий згусток [14]. У гепатоцитах молекула фібриногену швидко вбудовується в ендоплазматичний ретикулум, а далі секретується у вигляді гексамера з двох комплектів по три гомологічних поліпептидних ланцюги [15, 16, 17, 18].

Фібринопептиди А та В, що вивільняються при розщепленні фібриногену, є потужними хемоатрактантами для нейтрофілів, моноцитів та макрофагів [19, 20]. Фібрин та продукти його деградації активують запальні клітини шляхом зв'язування тол-подібних рецепторів-4

[21], а також регулюють міграцію гладком'язових клітин шляхом зв'язування α5β3 інтегрину [22]. D-димери фібрину — біомаркери гіперфібринолітичних захворювань на кшталт синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання — стимулюють підвищене вироблення цитокінів моноцитами периферичної крові [23, 24]. Е-фрагмент фібрину індукує експресію цитокінів та міграцію лейкоцитів шляхом зв'язування васкулярного ендотеліального кадгерину, а також міграцію моноцитів та нейтрофілів шляхом зв'язування інтегрину α-X, відомого також як CD11c [25]. Один із малих продуктів деградації фібрину (Вβ15–42) є потужним хемоатрактантом для нейтрофілів та фібробластів, а також індукує експресію цитокінів у клітинах сквамозноклітинної карциноми [26]. Однак Вβ15–42 володіє і протизапальними та імуносупресивними властивостями [27, 28].

Власні результати. Визначення ЗФ у 489 пацієнтів показало, що серед хворих на гострі та хронічні форми ІХС, геморагічний васкуліт та ревматичну гарячку його кількість коливалась від 2,20 до 8,05 г/л. Найвищі значення спостерігались за умов гострої форми ІХС — нестабільної стенокардії (4,23±0,16 г/л, p<0,05 порівняно з групами васкулітів та ревматичної гарячки, де вміст був мінімальним, 3,31±0,14 г/л).

Крім того, рівень ЗФ залежав від стану ЖМ: мінімальні рівні спостерігались за умов інтактного ЖМ (3,67 г/л, найнижчі — у пацієнтів з ревматичною гарячкою, 3,02±0,20 г/л), а максимальні — за умов перегину тіла міхура (4,04 г/л), ознак перенесеного хронічного

Таблиця 1

Рівні загального фібриногену (г/л, M±m) у 489 хворих залежно від стану жовчного міхура

Нозологія	Група (0) з інтактним ЖМ	Група (1) зі сладжем	Група (2) з перегином тіла	Група (3) з деформаціями шийки	Група (4) з холелітазом	Група (5) з ХЕ в анамнезі	M±m
Гострі форми ІХС, АКШ (n=98)	3,79±0,11 p0-5<0,05	4,05±0,30	4,30±0,34	3,77±0,14 p3-5=0,06	3,82±0,14	4,18±0,16 p0-5<0,05 p3-5=0,06	3,91±0,08
ІХС, ГІМ, медикаментозне лікування (n=142)	3,84±0,14	3,82±0,11	3,89±0,13	4,37±0,27	4,02±0,11	3,82±0,18	3,91±0,12
ІХС, нестабільна стенокардія (n=116)	3,93±0,14	4,45±0,41	4,20±0,86	4,56±0,45	4,44±0,30	4,03±0,36	4,23±0,16* **
Геморагічний васкуліт (n=75)	3,90±0,11	3,82±0,34	3,75±0,17	3,68±0,29	3,94±0,41	3,30	3,81±0,11*
Ревматична гарячка (n=58)	3,02±0,20	3,09±0,20	4,07±0,58	3,51±0,32	3,26±0,30	-	3,31±0,14 **
Сумарно (n=489)	3,67	3,85	4,04	3,98	3,90	3,83	

Примітка. ЖМ – жовчний міхур, ХЕ – холецистектомія, ІХС – ішемічна хвороба серця, АКШ – аортокоронарне шунтування, ГІМ – гострий інфаркт міокарда.

холецистити та деформацій у ділянці шийки міхура (найвищі — в осіб з гострими формами ІХС, що підлягали АКШ — $4,30 \pm 0,34$ г/л) (табл. 1).

Проведений кореляційний аналіз показав, що рівень ЗФ є не простим гострофазовим показником, а скоріше інтегративним критерієм гостроти синдрому запалення та активації інших патогенетичних механізмів виникнення хвороб, зокрема, порушень імунної реактивності, дисліпідемій, що призводили до структурно-функціональних змін серця і залежали від стану ЖМ та печінки. Так, за умов ІХС, гострого інфаркту міокарда істотні кореляції були виявлені лише в пацієнтів, які лікувались тільки медикаментозними засобами при інтактному ЖМ та холелітіазі, за умов ІХС, нестабільної стенокардії — при інтактному ЖМ, сладжі, деформаціях тіла, ознаках перенесеного холецистити, холелітіазі та ХЕ в анамнезі; за умов ревматичної гарячки — при інтактному ЖМ, сладжі, деформаціях тіла та ознаках перенесеного холецистити; за умов геморагічного васкуліту — при інтактному ЖМ, сладжі, перенесеному холециститі та холелітіазі.

За умов інтактного ЖМ, коли вміст ЗФ був мінімальним, його зростання буде асоціюватись з тахікардією у пацієнтів з ГІМ ($r=0,69$, $p<0,05$), зі зростанням інших факторів запалення (ГІМ: з ШОЕ $r=0,65$; НС: з лейкоцитами крові $r=0,38$; РГ: з ШОЕ $r=0,65$, з моноцитами крові $r=0,65$), погіршенням функціонального стану печінки (ГІМ: з білірубінном $r=0,58$; НС: з білірубінном $r=-0,40$; з АСТ $r=-0,40$; з індексом де Рітиса $r=-0,38$; ГВ: з білірубінном $r=0,51$), а також певними структурно-функціональними параметрами серця — з виникненням концентричної гіпертрофії (НС: з міжшлуночковою перегородкою $r=0,61$), збільшенням розміру лівого передсердя (НС: $r=0,35$) та розтягненням аорти (РГ: $r=0,67$).

У пацієнтів із сладжем та холестерозом ЖМ проявились кореляції ЗФ не тільки з гострофазовим значенням паличкоядерних нейтрофілів (ГВ: $r=-0,66$), а й з параметрами ліпідного метаболізму (НС: із загальним холестеринном $r=-0,87$; із ХС-ЛПДНЦ $r=-0,97$; із ТГ $r=-0,97$), а також із показником цитолізу АСТ (РГ: $r=0,71$). Подібні асоціації ЗФ з антропометричними та ліпідними параметрами описані у дівчат із полікістозом яєчників [29].

За умов деформацій тіла ЖМ кількість істотних кореляцій рівня ЗФ була також невеликою і вони були між тими ж патогенетичними ланками: зростання ЗФ буде асоціюватись з іншими лабораторними проявами запалення (НС: з лейкоцитами крові $r=0,95$), погіршенням жирового метаболізму (РГ: з БЛП $r=0,74$), із вмістом загального білірубину (РГ: $r=0,91$).

Набагато більше істотних кореляцій виявлено у пацієнтів із сонографічними ознаками хронічного холецистити та деформаціями шийки міхура, які переважно є його наслідком, коли вміст ЗФ був високим. Зокрема, рівень ЗФ достовірно корелював (1) із параметрами неспецифічного та специфічного запалення — (НС: із лейкоцитами $r=0,44$ та сегментоядерними нейтрофілами $r=0,58$; ШОЕ $r=0,78$ та серомукоїдами $r=0,79$; ГВ: із лейкоцитами $r=0,67$ та лімфоцитами $r=-0,67$), (2) масою тіла (ГВ: з ІМТ $r=0,86$) та показниками ліпідного спектра (НС: із ЗХС $r=-0,51$ та із ХСЛПНЦ $r=-0,49$; ГВ: із ЗХС $r=0,76$), (3) вуглеводним метаболізмом (НС: із глюкозою натще $r=0,69$), що відбувалось паралельно (4) із синдромом цитолізу (РГ: з АСТ $r=0,78$) та призводило до гіпертрофії лівого шлуночка (РГ: із товщиною задньої стінки лівого шлуночка $r=0,98$).

За умов холелітіазу, крім зв'язків із запальними та ліпідними критеріями, що вже реєструвались (ГІМ: із ЗХС $r=-0,32$ та НС: із ШОЕ $r=0,69$), з'явилися нові кореляції, які не траплялися в інших групах. Так, вміст ЗФ істотно асоціювався з гематокритом (ГІМ: $r=-0,60$), із калієм крові (ГІМ: $r=0,30$), з еозинофілами крові (ГІМ: $r=0,42$) та $\alpha 2$ -глобулінами (ГВ: $r=0,98$). У пацієнтів із холецистектомією в анамнезі виявлена пряма асоціація вмісту ЗФ із лімфоцитами крові (НС: $r=0,82$), що може вказувати на активну участь імунного компонента при запаленні. Це дозволяє висунути думку про участь адекватного обігу жовчних кислот та жовчі в реалізації клітинного імунного захисту, що, ймовірно, здійснюється лімфоцитарною системою пейєрових пляшок у кишках.

Тобто, простежується асоціація вмісту ЗФ із показниками запалення, ліпідного метаболізму, функціонального стану печінки, гіпертрофією лівого шлуночка, що може вказувати на прогностичне значення його визначення.

Оскільки найвищі рівні ЗФ визначались серед

Таблиця 2

Показники коагуляції хворих на ішемічну хворобу серця з інтактним та змінним жовчним міхуром

Показники	Група 1 (ІХС без патології ЖМ)	Група 2 (ІХС та зміни ЖМ)	P
Фібриноген, г/л	3,5 [3,0-4,2]	3,9 [3,5-4,8]	0,04
РФМК, мг/дл	3,4 [3,4-4,0]	4,0 [3,4-8,0]	0,0001
D-димер, нг/мл	32,5 [20,0-80,0]	206,0 [75,0-285,0]	0,006

Примітка. ІХС – ішемічна хвороба серця, ЖМ – жовчний міхур, РФМК – розчинні фібрин-мономерні комплекси.

Оригінальні дослідження

пацієнтів із гострими формами ІХС (табл. 1), тому на другому етапі ми визначили вміст ЗФ, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) та D-димеру у хворих на хронічні форми ІХС, які лікувались амбулаторно з урахуванням стану ЖМ — інтактний (n=40, 1-ша група) та зі змінами (n=33, 2-га група). Встановлено, що пацієнти з ураженнями ЖМ характеризувались істотно вищими рівнями усіх вивчених параметрів, що найбільш яскраво проявлялось за вмістом D-димеру, який за умов змін ЖМ у 6,3 раза перевищував значення групи з інтактним ЖМ (табл. 2).

Висновки

1. Визначення вмісту загального фібриногену в 489 пацієнтів показало, що його вміст коливався від 2,20 до 8,05 г/л і залежав від нозології та стану жовчного міхура: найвище значення спостерігалось за умов нестабільної стенокардії (4,23±0,16 г/л), найнижче — при ревматичній гарячці (3,31±0,14 г/л, p<0,05); максимальне — при ознаках перенесеного хронічного холециститу та деформацій у ділянці шийки міхура (4,30 г/л), мінімальне — за умов інтактного жовчного міхура (3,67 г/л).

2. Хоча кореляції загального фібриногену також залежали від нозології та стану жовчного міхура, простежується чітка асоціація його вмісту з показниками запалення, ліпідного метаболізму, функціонального стану печінки, гіпертрофією лівого шлуночка, що може вказувати на прогностичне значення його визначення.

3. За умов змін жовчного міхура зростає не лише рівень загального фібриногену, а й вміст розчинних фібрин-мономерних комплексів та, особливо, D-димерів (більше ніж у 6 разів), що підтверджує активацію процесів тромбоутворення і є несприятливим прогностичним фактором щодо судинних подій у кардіологічних пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень: з'ясування кореляційних зв'язків ЗФ при інших нозологічних станах, детальне вивчення коливань ЗФ на тлі фармакологічного та інвазивного лікування ІХС, аналіз кореляції ЗФ та розвитку судинних подій при тривалому спостереженні.

Список літератури

- Douglas S. Coagulation history, Oxford 1951-53. Br J Haematol. 1999;107(1):22-32.
- Virchow R. Faserstoffarten und fibrinogene Substanz. Virchows Archiv. 1847;1(3):572-83.
- Rosenfeld L. The fibrinogen to fibrin transformation In: Origins of Clinical Chemistry: The Evolution of Protein Analysis. New York, NY: Academic Press; 1982:366.
- Beck EA. Historical development of the prothrombin concept In: Hemker HC, Veltkamp JJ, editors. Prothrombin Related Coagulation Factors. Leiden: Leiden University Press; 1975:15-24.
- 350-th anniversary of the discovery of fibrin [Інтернет]. [Цитовано 2019 черв 16] Доступно: <https://www.fibrinogen.org/blog/350th-anniversary-of-the-discovery-of-fibrin-1666-2016-history>
- Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. Seminars in immunopathology. Springer. 2012:43-62.
- Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. J. Thromb. Haemost. 2005;3:1894-1904. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01365.x.
- Weisel JW, Litvinov RI. Mechanisms of fibrin polymerization and clinical implications. Blood. 2013;121:1712-19. doi: 10.1182/blood-2012-09-306639.
- Podolnikova NP, Yakovlev S, Yakubenko VP, Wang X, Gorkun OV, Ugarova TP. The interaction of integrin α IIb β 3 with fibrin occurs through multiple binding sites in the α IIb β -propeller domain. J. Biol. Chem. 2014;289:2371-83. doi: 10.1074/jbc.M113.518126.
- Chester D, Brown AC. The role of biophysical properties of provisional matrix proteins in wound repair. Matrix Biol. 2017;60-61:124-40. doi: 10.1016/j.matbio.2016.08.004.
- Feng X, Tonnesen MG, Mousa SA, Clark RA. Fibrin and collagen differentially but synergistically regulate sprout angiogenesis of human dermal microvascular endothelial cells in 3-dimensional matrix. Int. J. Cell Biol. 2013;2013:231-79. doi: 10.1155/2013/231-279.
- Schachtrup C, Ryu JK, Helmrick MJ, Vagena E, Galanakis DK, Degen JL, et al. Fibrinogen triggers astrocyte scar formation by promoting the availability of active TGF-beta after vascular damage. J Neurosci. 2010;30:5843-54. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0137-10.2010>
- Vidal B, Serrano AL, Tjwa M, Suelves M, Ardite E, De Mori R, et al. Fibrinogen drives dystrophic muscle fibrosis via a TGFbeta/alternative macrophage activation pathway. Genes Dev. 2008;22:1747-52. <https://doi.org/10.1101/gad.465908>
- Weisel JW. Fibrinogen and fibrin. Adv. Protein Chem. 2005;70:247-99. doi: 10.1016/S0065-323370008-5.
- Roy S, Sun A, Redman C. In vitro assembly of the component chains of fibrinogen requires endoplasmic reticulum factors. J. Biol. Chem. 1996;271:24544-50. doi: 10.1074/jbc.271.40.24544.
- Xu WF, Chung DW, Davie EW. The assembly of human fibrinogen. The role of the amino-terminal and coiled-coil regions of the three chains in the formation of the alphasigma and betagamma heterodimers and alphasigma-beta half-molecules. J. Biol. Chem. 1996;271:27948-53. doi: 10.1074/jbc.271.44.27948.
- Medved L, Weisel JW. Fibrinogen and Factor XIII Subcommittee of Scientific Standardization Committee of International Society on Thrombosis and Haemostasis. Recommendations for nomenclature on fibrinogen and fibrin. J. Thromb. Haemost. 2009;7:355-59. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03242.x.
- Weisel JW, Litvinov RI. Fibrin Formation, Structure and Properties. Subcell. Biochem. 2017;82:405-56. doi: 10.1007/978-3-319-49674-0_13.
- Senior RM, Skogen WF, Griffin GL, Wilner GD. Effects of fibrinogen derivatives upon the inflammatory response. Studies with human fibrinopeptide B. The Journal of Clinical Investigation. 1986;77(3):1014-19. doi: 10.1172/jci112353.
- Richardson DL, Pepper DS, Kay AB. Chemotaxis for human monocytes by fibrinogen derived peptides. British Journal of Haematology. 1976;32(4):507-13. doi: 10.1111/j.1365-2141.1976.tb00953.x.
- Millien VO, Lu W, Shaw J, et al. Cleavage of fibrinogen by proteinases elicits allergic responses through toll-like receptor 4. Science. 2013;341(6147):792-96. doi: 10.1126/science.1240342.
- Naito M, Stirk CM, Smith EB, Thompson WD. Smooth muscle cell outgrowth stimulated by fibrin degradation products: the potential role of fibrin fragment E in restenosis and atherogenesis. Thrombosis Research. 2000;98(2):165-74. doi: 10.1016/S0049-3848(99)00202-9.
- Robson SC, Shephard EG, Kirsch RE. Fibrin degradation product D-dimer induces the synthesis and release of biologically active IL-1 β , IL-6 and plasminogen activator inhibitors from monocytes in vitro. British Journal of Haematology. 1994;86(2):322-26. doi: 10.1111/j.1365-2141.1994.tb04733.x.
- Hamaguchi M, Morishita Y, Takahashi I, Ogura M, Takamatsu J, Saito H. FDP D-dimer induces the secretion of interleukin-1,

- urokinase-type plasminogen activator, and plasminogen activator inhibitor-2 in a human promonocytic leukemia cell line. *Blood*. 1991;77(1):94–100.
25. Jennewein C, Tran N, Paulus P, Ellinghaus P, Eble JA, Zacharowski K. Novel aspects of fibrin(ogen) fragments during inflammation. *Molecular Medicine*. 2011;17(5-6):568–73. doi: 10.2119/molmed.2010.00146.
26. Lalla RV, Tanzer ML, Kreutzer DL. Identification of a region of the fibrin molecule involved in upregulation of interleukin-8 expression from human oral squamous cell carcinoma cells. *Archives of Oral Biology*. 2003;48(4):263–71. doi: 10.1016/s0003-9969(03)00005-0.
27. Gröger M, Pasteriner W, Ignatyev G, et al. Peptide B β 15-42 preserves endothelial barrier function in shock. *PLoS ONE*. 2009;4(4) doi: 10.1371/journal.pone.0005391.e5391.
28. Roesner JP, Petzelbauer P, Koch A, et al. B β 15-42 (FX06) reduces pulmonary, myocardial, liver, and small intestine damage in a pig model of hemorrhagic shock and reperfusion. *Critical Care Medicine*. 2009;37(2):598–605. doi: 10.1097/ccm.0b013e3181959a12.
29. Mažibrada I, Djukić T, Perović S, Plješa-Ercegovac M, Plavšić L, Bojanin D, et al. The association of hs-CRP and fibrinogen with anthropometric and lipid parameters in non-obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018 Nov 27;31(11):1213-20. doi: 10.1515/jpem-2017-0511.

Відомості про автора

Стрільчук Лариса Миколаївна — к. мед. н., ас. кафедри терапії № 1 та медичної діагностики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Сведения об авторе

Стрільчук Лариса Николаевна — к. мед. н., ас. кафедры терапии № 1 и медицинской диагностики Львовского национального медицинского университета им. Даниила Галицкого, г. Львов, Украина.

Information about the author

Strilchuk Larysa Mykolaivna — Ph. D., Assistant Professor of the Department of Therapy № 1 and Medical Diagnostics, Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky, Lviv, Ukraine.

Надійшла до редакції 19.09.2019

Рецензент — проф. Федів О.І.

© Л.М. Стрільчук, 2019