

наростаючих явищ інтоксикаційного синдрому та дихальної недостатності, але й негативною динамікою лабораторних показників, а саме: прогресуючим підвищенням рівня С-реактивного білка понад 50 Од, прогресуючою абсолютною лімфопенією, підвищенням рівня ферритину та інтерлейкіну 6 (ІЛ-6). У таких хворих рекомендовано застосування моноклональних антитіл. При цьому підвищення рівня такого лабораторного показника як прокальцитонін більш, ніж в 2 рази, є протипоказанням до застосування таких препаратів.

Таким чином, визначення цілого ряду лабораторних показників (ШКФ, АЛТ, С-реактивний білок, прокальцитонін тощо) дозволяє не тільки визначити тяжкість перебігу корона вірусної хвороби, але і визначити можливість або обмежити призначення різних лікарських засобів для фармакотерапії COVID-19.

## **АНОМАЛЬНИЙ РІВЕНЬ ФІБРИНОГЕНУ ЯК ПРОГНОСТИЧНИЙ ПОКАЗНИК У ПАЦІЄНТІВ З КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ**

Цвіріна І.А.

*Науковий керівник: Козар В. В.*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Коронавірусна хвороба (COVID-19), спричинена важким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (SARS-CoV-2), вперше була зареєстрована в Ухані (Китай) у грудні 2019 року, і з тих пір дуже швидко розвинулася до масштабу пандемії.

За останні десятиліття коронавіруси спричинили дві серйозні епідемії, а саме важкий гострий респіраторний синдром (SARS) і близькосхідний респіраторний синдром (MERS). SARS-CoV-2 гомологічний збудникам SARS і MERS, й існує схожість між патофізіологією та клінічними проявами COVID-19, SARS, MERS, зокрема, з розвитком атипових пневмоній та серйозних розладах у системі згортання крові, які були одними із ускладнень тяжкого перебігу хвороби, що спостерігається і при перебігу COVID-19.

Пандемія COVID-19 до цього часу становить глобальну загрозу, являючись причиною смерті великої кількості людей в усьому світі. Тому визначення прогностичних біомаркерів пацієнтів із COVID-19 продовжує залишатися актуальним завданням медицини. Оскільки саме порушення в системі гемостазу пов'язані з високою летальністю пацієнтів із COVID-19, продовжується пошук як нових маркерів, так і оцінка ролі в розвитку ускладнень уже відомих показників. Одним із таких показників є фібриноген.

**Мета роботи.** Оцінка наявних у літературі даних щодо прогностичної ролі фібриногену в гемокоагуляційних розладах у пацієнтів із COVID-19.

**Матеріали і методи.** Проведено пошук та аналіз тез, статей, книг, коротких актуальних повідомлень у відкритій мережі системи інтернету (PubMed, Medline, emed.org.ua, booksonchemistry.com та ін.) стосовно сучасного уявлення про клініко-діагностичне значення дослідження фібриногену при COVID-19.

**Результати і висновки.** Перебіг COVID-19 супроводжується схильністю пацієнтів до тромботичних та тромбофілічних ускладнень, в основі яких лежать запалення, активація ендотеліальної дисфункції, тромбоцитів, порушення функціонування системи фібринолізу тощо. Особливо тяжкі стани пов'язані з розвитком дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ), тромбозом глибоких вен і емболії легеневої артерії та іншими

коагулопатіями. У той же час тромботичний ризик є високим і у пацієнтів із середнім ступенем тяжкості.

В ході численних досліджень було запропоновано багато нових біомаркерів для оцінки ризику тромбозів, включаючи маркери активації тромбоцитів, агрегації тромбоцитів, активації або пошкодження ендотеліальних клітин, коагуляції та фібринолізу. Наприклад, було продемонстровано діагностичну значимість прокальцитоніну, Р-селектину тромбоцитів, 11-дегідротромбоксану В 2, інгібітора тромбін-активованого фібринолізу (також відомого як карбоксипептидаза В 2), кальпротектину, програнуліну тощо (Diana A. Gorog et al., 2022).

У той же час не втратили своєї значимості і ті методи оцінки різних ланок гемостазу, які вважають рутинними, а саме визначення кількості тромбоцитів, протромбінового часу, активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), концентрації фібриногену, рівня Д-димеру. Ще на початкових етапах пандемії було встановлено високу ступінь кореляції із COVID-19-асоційованою коагулопатією підвищеного рівня фібриногену та Д-димеру.

Фібриноген – це глікопротеїн плазми довжиною 45 нм з молекулярною масою 340 кДа. Синтезується, в основному, в печінці і має концентрацію в плазмі крові до 4,0 г/л. Окрім цього, міститься в альфа-гранулах тромбоцитів і секретується із гранул при активації тромбоцитів.

Саме те, що фібриноген синтезується не лише в печінці, а і в тромбоцитах, пояснюють різну роль даного білка в процесі підтримки гомеостазу, а не лише як компоненту системи гемостазу.

Фібриноген відноситься до білків гострої фази, які, в основному, теж синтезуються печінкою, і роль яких при запаленні, в першу чергу, обумовлена зменшенням ризику генералізації процесу та захисту організму. Так, було продемонстровано (Flick M.J. et al, 2004), що фібриноген є фізіологічним, біологічно значущим, лігандом інтегринового рецептора лейкоцитів  $\alpha\text{M}\beta 2$  /Mac-1, який має вирішальне значення для функції різних видів лейкоцитів та вродженого імунітету *in vivo*. Відсутність фібриногену викликає неможливість повної реалізації антимікробних функцій лейкоцитів. В даній роботі було показано, що біологічне значення фібриногену в регуляції запальної реакції безпосередньо не пов'язане із системою тромбоутворення, тобто відбувається за межами будь-яких змін у функції згортання крові.

Як відомо, бактерії продукують ряд факторів, які призначені підвищити ефективність інвазії патогену в організм людини. Так, експресія стрептокінази (фібринолізину) і гіалуронідази зумовлюють високу інвазивність стафілокока, плазмокоагулаза перетворює протромбін на тромбін, який спричинює зсідання фібриногену, завдяки чому стафілококи вкриваються білковою плівкою, яка захищає їх від фагоцитозу (Мінухін В.В. та ін., 2014). Таким чином, продукція білків, які сприяють посиленню фібринолізу, зменшує концентрацію біологічно активного фібриногену і не дає йому ефективно виконувати функцію ліганда у реалізації механізму очищення лейкоцитами організму від патогенів. Також була встановлена здатність секреції мікроорганізмами білків, структурно подібних до субодиниці  $\alpha\text{M}\beta 2$ , наприклад, GAS-Mac, які здатні порушувати функцію  $\alpha\text{M}\beta 2$ -

фібринозалежних інтегринових рецепторів, що підвищує вірулентність мікроорганізмів шляхом інгібування функції фагоцитів.

Є припущення, що, оскільки, Мас-1 є поверхневим рецептором РНК-вірусів (зокрема і SARS-CoV-2), фібриноген як ліганд блокує Мас-1 рецептор, послаблюючи таким чином шкідливі ефекти вірусів.

Тому гіперфібриногенемія не завжди є відображення активації прокоагулянтних процесів, проте корелює з інтенсивністю запалення. Активація ж тромбоцитів, які, як вже було сказано, містять гранули з фібриногеном, корелює із надмірним запаленням та гіперкоагуляцією, і у таких пацієнтів частіше спостерігається зменшення кількості тромбоцитів у крові, наприклад, при розвитку ДВЗ-синдрому.

Печінка в умовах COVID-19 намагається значно посилити продукцію білків гострої фази, щоб зменшити ураження організму патогеном, що призводить до її функціонального перевантаження. Також на сьогодні є встановленим той факт, що печінка має велику кількість рецепторів ангіотензин перетворюючого ферменту 2 (АПФ2), через які вірус SARS-CoV-2 проникає всередину клітин. Ураження печінки при COVID-19 пов'язують як із безпосереднім інфікуванням гепатоцитів, так і застосуванням препаратів для лікування хвороби, багато з яких являються гепатотоксичними (наприклад, антибіотики). Усе це при тривалому перебігу хвороби призводить до порушення функції печінки, в тому числі синтезу нею білків, зокрема, і фібриногену.

Зниження концентрації фібриногену спостерігається також при гіперфібринолізі, який асоціюється з підвищеним рівнем D-димеру та підвищеним ризиком тромбозу, що є характерною ознакою COVID-19. Виснаження фібриногену і вторинний гіперфібриноліз можуть пояснити поганий прогноз у пацієнтів із низьким рівнем фібриногену.

Фібриноген і продукт деградації фібриногену Д-димер підвищені при багатьох захворюваннях. Д-димер являється показником протромботичного стану, і використовується як біомаркер коагуляції та фібринолізу. Ще раніше (Kucher N. et al., 2004) встановили, що при обстеженні хворих із гострою тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА) та підозрою на ТЕЛА пацієнти тільки тоді мали високий ризик тромботичних ускладнень, коли порушувалося співвідношення між Д-димером і фібриногеном. Пацієнти із інструментально підтвердженою ТЕЛА мали нижчі показники фібриногену, ніж пацієнти з підозрюваною, але виключеною ТЕЛА. Співвідношення  $D/F > 10^3$  є високоспецифічним щодо наявності гострої ТЕЛА і викликає подвоєння діагностичної частоти порівняно з лише тестуванням на Д-димер.

За даними ряду досліджень, результати яких були наведені в статті (Marcel Levi et al., 2020) стосовно зміни маркерів гемостазу було зазначено, що середні концентрації фібриногену у багатьох пацієнтів з COVID-19 знаходилися на верхніх межах норми, ймовірно, як відповідь гострої фази. Проте раптове зниження фібриногену в плазмі крові до концентрацій менше 1,0 г/л спостерігалось незадовго до смерті у ряду пацієнтів з COVID-19. Найбільш типовою ознакою у пацієнтів із COVID-19 і коагулопатією була підвищена концентрація D-димеру. В одному із досліджень виявили, що у пацієнтів, які були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії, середня концентрація D-димеру була значно вищою (2,4 мг/л, IQR 0,6–14,4), ніж у пацієнтів, які не отримували допомоги у відділенні реанімації (0,5 мг/л, 0,3–0,8). В іншому дослідженні було показано, що в момент

госпіталізації при рівні D-димеру більше 1 мг/л реєстрували 18-кратне збільшення ризику смерті.

Тому і у хворих із COVID-19 рекомендовано визначати і концентрацію фібриногену, і рівень D-димеру, а також їх співвідношення.

**Висновок.** Таким чином, фібриноген залишається важливим інформативним маркером при COVID-19, який необхідно співставляти із продуктом деградації фібриногену D-димером. Такий підхід є важливим як для оцінки стану пацієнта, так і визначенні прогнозу пацієнтів з COVID-19.

## **ЛІПОКАЛІН-2 У ХВОРИХ З ПОЧАТКОВИМИ СТАДІЯМИ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК НА ТЛІ ОЖИРІННЯ**

Губіна Н.В., Купновицька І.Г., Вівчаренко М.П.

Івано-Франківський національний медичний університет,  
м. Івано-Франківськ, Україна

Сьогодні використовуються різні маркери ранньої діагностики ураження нирок, зокрема, й ті, що не залежать від їх фільтраційної функції, та вказують на тубулоінтерстиціальне пошкодження. Одним з таких маркерів є ліпокалін-2, або нейтрофіль-желатиназо асоційований ліпокалін (NGAL).

**Мета дослідження:** оцінити рівень ліпокаліну-2 як маркера ранньої діагностики пошкодження каналцевого апарату, його взаємозв'язок з показником ендотеліальної дисфункції - ендотеліном-1 у хворих з початковими стадіями ХХН на тлі ожиріння.

**Матеріали та методи:** обстежено 70 хворих з I та 88 – з II стадією ХХН на тлі різних ступенів ожиріння. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою СКД-EPI на основі рівня креатиніну, цистатину С та їх поєднання (СКД-EPI<sub>cysC</sub>/cr). Методом імуноферментного аналізу в крові визначали рівень цистатину С, ендотеліну-1. Рівень зв'язаного з нейтрофільною желатиназою асоційованого ліпокаліну (NGAL) (нг/мл) визначали «сендвіч» імуноферментним методом у сечі (у здорових – 0,16 – 10 нг/мл) за допомогою набору «HUMAN NGAL ELISA Kit» (США). Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою пакета статистичних програм Statistica 6,0 з використанням t-критерію Стьюдента та коефіцієнта рангової кореляції Спірмена.

**Результати і висновки.** За результатами наших досліджень екскреція ліпокаліну-2 з сечею у пацієнтів I та II груп перевищувала показники у здорових відповідно в 3,6 та 6,3 рази ( $p_{1,2} < 0,001$ ). Зростання екскреції NGAL із сечею було більшим у пацієнтів II групи, у яких був більш індекс маси тіла. Так, порівнюючи показники u-NGAL у пацієнтів обох груп, встановлено, що у хворих з ХХН II ст. на тлі ожиріння він був в 1,8 разу вищим ( $p < 0,05$ ), ніж при I ст. ХХН на тлі ожиріння. Рівень цистатину С також перевищував показники здорових в обох групах, відповідно, в 1,8 та 2,29 разу ( $p_{1,2} < 0,001$ ). У пацієнтів II групи вміст цистатину С був вищим у 1,25 разу, ніж у обстежених I групи ( $p > 0,05$ ). Зростання рівня цистатину С в сироватці крові відображає стан клубочкової фільтрації та ступінь зниження функції нирок (Kravchun P.G., Mikhailova Y.A., 2014). Розрахована по формулі СКД-EPI<sub>cysC</sub>/cr ШКФ свідчить про зниження в 1,5 разу ( $p < 0,001$ ) даного показника у хворих II групи у порівнянні з I-ю, що підтверджує порушення функції нирок, незважаючи на нормальні значення креатиніну. Встановлено позитивний середній кореляційний зв'язок