



**С. М. Чуклін¹, Б. Я. Підгірний²,
Р. В. Баріляк²**

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

Розчинні фібрин-мономерні комплекси та D-димери як показники тяжкості гострого панкреатиту

Вступ. Гострий панкреатит (ГП), який зазвичай асоційований із жовчаними каменями та надмірним вживанням алкоголю, частіше перебігає у легкій формі. Проте у деяких хворих спостерігається помірно тяжкий і тяжкий ГП із місцевими (скупчення перипанкреатичної рідини, псевдокісти, панкрео- або перипанкреонекроз) і системними (дихальна, серцево-судинна, ниркова недостатність) ускладненнями.

Завдяки значним досягненням у галузі фундаментальних досліджень за крайніх десяти років, отримано більше відомостей про патофізіологічні процеси у хворих на ГП. Цитокіни, вільні радикали кисню та нітрогену, Ca^{2+} , стрес ендоплазматичного ретикулуму, нейтрофіли, автофагія, DAMP (damage-associated molecular pattern), металопротеїнази, адипокіни, NF- κ B (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), молекули адгезії, мітохондріальна дисфункція, ішемія підшлункової залози (ПЗ) були визначені важливими чинниками патогенезу ГП та його системних ускладнень [1]. Гостре запалення ПЗ викликає синдром системної запальної відповіді, який ініціює коагуляцію, знижує антикоагулянтну активність і порушує фібринолітичну систему.

Гемодинамічні порушення виникають на ранніх стадіях ГП і супроводжують усі його періоди. Ішемія ПЗ з вазоспазмом, яка передують некрозним змінам ПЗ на ранній стадії ГП, венозний застій, інтерстиційний набряк, системне запалення і посилене згортання крові, мікротромбози, які супроводжують тяжкий ГП, можуть зіграти ключову роль у виникненні панкреонекрозу й органної дисфункції, порушеннях спланхнічного кровообігу [2]. Локальне й системне запалення, розлади в системі гемостазу є одними з ключових компонентів патогенезу ГП на ранніх його стадіях і тромбогеморагічних ускладнень у подальшому.

Ступінь системних порушень гемостазу у хворих на ГП варіює від субклінічної активації коагуляції, яку можна виявити лише за допомогою чутливих

маркерів активації чинників згортання, до блискавичного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ), що характеризується множинними системними мікросудинними тромбозами і профузними кровотечами з різних ділянок. Синдром поліорганної дисфункції і ДВЗ є важкими ускладненнями і головними чинниками високої смертності хворих на ГП [3]. Ці ускладнення є результатом мікроциркуляторних порушень і мікросудинного тромбозу, спричинених ушкодженнями ендотеліальних клітин судин і гіперкоагуляцією [4]. Ранній пік смертності від ГП провокує системна запальна відповідь; система кровообігу перебуває у стані гіперкоагуляції, що може призвести до тромбозу та посилення ГП через ішемію тканин. Тому важливо якомога раніше визначити гіперкоагуляційні процеси у хворих на ГП. Доведено, що цінними маркерами активації коагуляції та фібринолізу є D-димери [5] і розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК) [6], що і зумовило напрям цього дослідження.

Мета дослідження. Дослідити динаміку D-димерів і розчинних фібрин-мономерних комплексів у крові хворих на гострий панкреатит залежно від його тяжкості.

Матеріали й методи дослідження. Проведено проспективне дослідження 206 хворих на ГП (61 жінка, 145 чоловіків віком від 18 до 78 років), які лікувалися у КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня». Критерії виключення з дослідження: злоякісні новотвори; перенесені інфаркт міокарда, порушення мозкового кровообігу; перенесені операції на ПЗ; вагітність; тяжкі супровідні ураження легень, печінки, нирок; застосування антикоагулянтів або дезагрегантів упродовж трьох місяців до шпиталізації; гіпертригліцеридемійний панкреатит; фульмінантні форми ГП.

Діагноз ГП ґрунтувався на підставі анамнестичних даних, об'єктивного обстеження, результатів лабораторного, рентгенологічного, ультрасонографічного (УСГ) обстежень, комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ). Згідно з

міжнародними рекомендаціями, критеріями діагнозу були дві з трьох позитивних ознак: сильний біль у животі; активність сироваткової амілази і/або ліпази щонайменше утричі вище за верхню межу норми; характерні ознаки ГП за результатами трансабдомінальної УСГ, КТ або МРТ. У формулюванні діагнозу використовували сучасні Міжнародні класифікації ГП, прийняті у 2012 р. [7, 8].

Легкий перебіг фіксували за відсутності органної дисфункції, місцевих або системних ускладнень. ГП середньої тяжкості визначали за наявності органної недостатності, яку ліквідували за 48 год (транзитна), або/і локальних чи системних ускладнень без транзитної дисфункції. Критеріями діагностики важкого ГП вважали наявність органної або поліорганної дисфункції, яка тривала понад 48 год (персистивна). Зазвичай у хворих із тяжким і середньої тяжкості панкреатитом діагностували некрозну форму, із легким – інтерстиційну набрякову. За критеріями Міжнародної класифікації, легкий панкреатит верифіковано у 51 (24,75 %) хворого, середньої тяжкості – у 98 (47,58 %), важкий – у 57 (27,67 %) хворих. Спираючись на результати об'єктивного обстеження і лабораторні показники, упродовж перших двох діб від моменту шпиталізації тяжкість панкреатиту визначали за критеріями J. H. Ranson [9]. Для оцінки тяжкості стану хворого використовували пунктову шкалу APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) [10]. Для ідентифікації пацієнтів із підвищеним ризиком смерті застосовували шкалу BISAP (bedside index for severity in acute pancreatitis) [11]. Органну дисфункцію оцінювали за шкалою SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [12]. Метаболічна дисфункція виявлялася гіперглікемією, яку діагностували за умов концентрації глюкози в крові $>8,0$ ммоль/л. Ці розлади виникли у 79 ушпиталених. Легеневу дисфункцію верифіковано у 60 хворих, серцево-судинну недостатність – у 75 хворих. Розлади функції нирок були у 48 хворих. ГП, ускладнений печінковою дисфункцією, діагностовано у 78 пацієнтів. Для визначення тяжкості ураження ПЗ методом КТ використовували критерії E. Balthazar [13].

Під час обстеження у 66 хворих на ГП визначали тривалість активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ), тромбінового часу (ТЧ), ХІа-залежного фібринолізу, міжнародне нормоване відношення (МНВ), концентрацію фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), D-димерів, активність антитромбіну ІІІ (АТ ІІІ). Гематологічні дослідження проводили з використанням діагностичних наборів фірми «Технологія-Стандарт» (Росія), для часу ХІа-залежного фібринолізу – «Ренам» (Росія), для D-димерів – «Siemens» (Німеччина) на напівавтоматичному коагулометрі Sysmex 560 (Росія). Референтні значення були визначені під час дослідження 11 практично здорових осіб аналогічних статі й віку. Лабораторні показники визначали в динаміці на 1-шу, 3-тю, 7-му і 14-ту добу базисного консервативного лікування.

Протокол дослідження схвалено комісією з біоетики відповідно до норм Гельсінкської декларації; дослідження виконано з інформованої згоди пацієнтів.

Статистичне обчислення проводили непараметричними методами за допомогою стандартних комп'ютерних програм (Statistica Version 6, StatSoft, Inc.; SPSS Statistics 17.0, IBM) з визначенням середнього арифметичного (M-mean), стандартного відхилення (SD-standard deviation). Різницю між незалежними групами обчислювали за Н. В. Mann – D. R. Whitney, між залежними – за F. Wilcoxon. Використовували також критерій χ^2 Е. С. Pearson. Різницю вважали істотною за $p < 0,05$. Проводили також кореляційний аналіз С. Spearman з обчисленням R, Е. С. Pearson з визначенням коефіцієнта кореляції r, дисперсійний (ANOVA - Analysis of Variance) і дискримінантний аналіз.

Результати дослідження та їх обговорення. За інформацією з літератури, РФМК є високомолекулярними комплексами фібрину з фібриногеном, а також продуктами його розпаду, виникнення яких характерне для активування системи згортання крові. Досить часто вони є перехідними формами між фібрином і фібриногеном. Мономери фібрину утворюються, коли тромбін розщеплює один чи обидва А або В пептиди фібриногену. На ранніх стадіях тромбозу мономери фібрину досягають стабільності в плазмі крові формуванням розчинних комплексів із фібриногеном і продуктами розпаду фібриногену. Коли процес тромбозу триває, утворюється більше мономерів фібрину і формується більше комплексів. Гранична концентрація в кінцевому підсумку досягається створенням полімерів фібрину, які взаємодіють із фактором ХІІІ із утворенням стабільних згустків. РФМК включають розчинний фібрин і складаються з однієї молекули мономера фібрину і двох молекул фібриногену, продуктів деградації фібрину та фібриногену. Оскільки РФМК можна виявити до появи власне «згустку» крові, вони можуть бути використані як маркер ризику тромбоутворення. Цей біомаркер є ефективнішим індикатором ДВЗ, ніж продукт розпаду фібрину D-димер [14].

У хворих на ГП, яким визначали специфічні показники згортально-протизгортальної системи, концентрація РФМК у плазмі крові була значно підвищена. Якщо у пацієнтів із легким ГП вона на момент шпиталізації перевищувала референтні показники в середньому у 2,59 разу, то у подальшому поступово зростала до 7-ї доби і поверталась до початкових значень до кінця другого тижня (табл. 1). У хворих на ГП середньої тяжкості концентрація РФМК у плазмі крові на час шпиталізації була близькою до концентрації у хворих із легким ГП, потім вона поступово підвищувалася до 7-ї доби і перевищувала початкові показники в 1,36 разу, а на 14-ту добу знижувалася майже до значень у пацієнтів із легким ГП (табл. 1). Концентрація РФМК у хворих із тяжким ГП від моменту шпиталізації була найвищою і залишалася сталою до кінця другого тижня (табл. 1).

Таблиця 1

Концентрація розчинних фібрин-мономерних комплексів (мг/л) (M ± SD) у плазмі крові хворих на гострий панкреатит

Термін обстеження	Групи обстежених			
	контроль (n = 11)	легкий ГП (n = 10)	ГП середньої тяжкості (n = 10)	тяжкий ГП (n = 13)
1-ша доба	32,09 ± 4,61	83,20 ± 24,31*	98,60 ± 15,52* [△]	167,69 ± 27,20**
3-тя доба		91,70 ± 7,47*	119,60 ± 11,69** [△]	166,08 ± 43,18**
7-ма доба		119,60 ± 21,99 [#] Δ*	134,30 ± 5,36 [#] Δ*	157,30 ± 36,30**
14-та доба		101,70 ± 26,60*	120,70 ± 7,54 [#] △	161,08 ± 38,01**

Примітки: * – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$); # – істотність різниці порівняно з 1-ю добою ($p < 0,05$); Δ – істотність різниці порівняно з 3-ю добою ($p < 0,05$); △ – істотність різниці порівняно з 7-ю добою ($p < 0,05$); ♦ – істотність різниці порівняно з легким ГП ($p < 0,05$); ◇ – істотність різниці порівняно з тяжким ГП ($p < 0,05$).

Концентрація РФМК вірогідно прямо корелювала з тяжкістю перебігу ГП, визначеною за шкалами J. H. Ranson ($R = 0,796, p < 0,000001; r = 0,773, p = 0,00004$) і BISAP ($R = 0,628, p < 0,000001; r = 0,654712, p = 0,001279$), тяжкістю стану хворих за шкалою APACHE II ($R = 0,623, p < 0,0000001; r = 0,627, p < 0,000001$) і ступенем ушкодження ПЗ за критеріями E. Balthazar ($R = 0,643, p = 0,0017; r = 0,688, p = 0,0006$) (рис. 1).

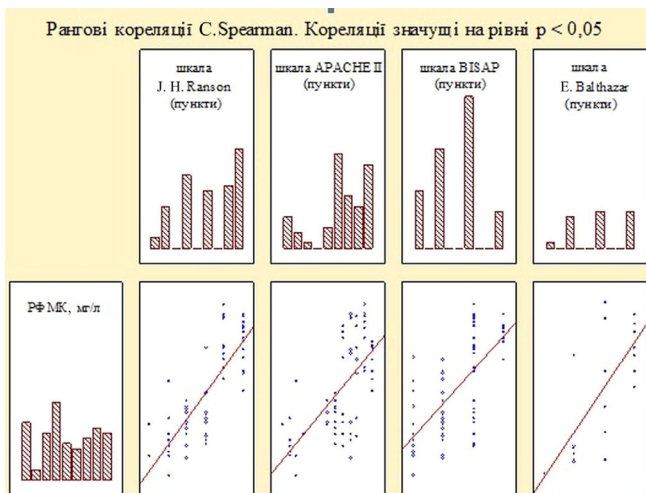


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між концентрацією розчинних фібрин-мономерних комплексів і тяжкістю перебігу гострого панкреатиту (J. H. Ranson, BISAP), стану хворих (APACHE II) й ураження підшлункової залози (E. Balthazar).

Постійно підвищена концентрація у плазмі крові РФМК підтверджує наявність внутрішньосудинного фібрину або мікротромбоутворення у хворих на ГП, що є одним із чинників виникнення органної дисфункції.

Концентрація у плазмі крові РФМК вірогідно зростала в разі виникнення респіраторної ($F = 46,64, p < 0,00001$), серцево-судинної ($F = 17,37, p = 0,00009$), ниркової ($F = 34,01, p < 0,00001$), метаболічної ($F = 8,44, p = 0,005$) дисфункції та поліорганної недостатності ($F = 31,49, p = 0,00009$).

Визначено вірогідний прямий кореляційний зв'язок між кількістю РФМК і концентрацією креатиніну ($R = 0,291, p = 0,018; r = 0,345, p = 0,004$) та глюкози ($R = 0,297, p = 0,015; r = 0,297, p = 0,015$) в сироватці крові хворих на ГП.

Кількість РФМК у крові хворих на ГП також значно збільшувалася з посиленням органної і поліорганної дисфункції, визначеної за шкалою SOFA ($R = 0,801, p < 0,000001; r = 0,822, p < 0,000001$).

Іншим маркером активації згортання крові є D-димери – специфічні продукти деградації фібрину, що входять до складу тромбу. Вони утворюються під час лізису згустку крові під впливом плазміну і деяких неспецифічних фібринолітиків. Концентрація D-димерів у сироватці крові пропорційна активності фібринолізу та кількості фібрину, що лізується. Цей тест дає змогу зробити висновок про інтенсивність утворення і руйнування фібринових згустків. D-димери і РФМК різняться клінічними значеннями: РФМК вказують на дуже ранню стадію тромбоутворення, тоді як D-димери відображають вторинний фібриноліз після утворення згустку. D-димери є одним із кількох фрагментів, які утворюються, коли плазмін, фермент, що активується внаслідок фібринолізу, розщеплює фібрин для розщеплення згустків. Він складається з двох ковалентно зв'язаних доменів фібрину D, які були зшиті фактором XIII під час утворення згустку. Цей фрагмент утворює унікальні епітопи, на які можуть бути спрямовані моноклональні антитіла в аналізах на D-димер, щоб підтвердити, що каскад коагуляції генерує тромбін [15].

У всіх хворих на ГП від початку шпиталізації відзначено збільшення вмісту D-димерів у плазмі крові. У хворих із легким ГП початкова концентрація D-димерів перевищувала показники здорових осіб у середньому в 38,39 разу і була стабільно високою упродовж двох тижнів (табл. 2). Водночас у хворих із ГП середньої тяжкості показник D-димерів достовірно перевищував концентрацію у здорових осіб і хворих із легким ГП, поступово зростаючи до 14-ї доби (табл. 2). Найвищу концентрацію D-димерів фіксували у хворих із тяжким ГП, що значно перевищувала показники інших груп хворих на ГП і була майже однаковою упродовж двох тижнів (табл. 2).

Таблиця 2
Концентрація D-димерів у плазмі крові хворих на гострий панкреатит, нг/мл (M ± SD)

Термін обстеження	Групи обстежених			
	контроль (n = 11)	легкий ГП (n = 10)	ГП середньої тяжкості (n = 10)	тяжкий ГП (n = 13)
1-ша доба	90,55 ± 50,37	3476,30 ± 718,68*	5612,10 ± 337,67* ^Δ	10849,00 ± 4251,17**
3-тя доба		3644,50 ± 376,39*	5960,50 ± 485,87* ^Δ	10486,62 ± 5131,49**
7-ма доба		4153,80 ± 250,90 ^Δ *	6425,00 ± 605,81* ^Δ **	11148,77 ± 4101,20**
14-та доба		3341,69 ± 1529,39*	6839,90 ± 649,13 ^Δ **	11183,63 ± 5142,50**

Примітки: * – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$); # – істотність різниці порівняно з 1-ю добою ($p < 0,05$); Δ – істотність різниці порівняно з 3-ю добою ($p < 0,05$); ◊ – істотність різниці порівняно з 7-ю добою ($p < 0,05$); ◆ – істотність різниці порівняно з легким ГП ($p < 0,05$); ◀ – істотність різниці порівняно з тяжким ГП ($p < 0,05$).

Гіперкоагуляційні процеси у хворих на ГП активуються з наростанням тяжкості патологічного процесу і стану хворого. Концентрація D-димерів вірогідно прямо корелювала з тяжкістю перебігу ГП, визначеною за шкалами J. H. Ranson ($R = 0,804, p < 0,000001; r = 0,745, p = 0,000106$) і BISAP ($R = 0,553, p = 0,000001; r = 0,524, p = 0,015$), тяжкістю стану хворих за шкалою APACHE II ($R = 0,723, p < 0,000001; r = 0,675, p < 0,000001$) і ступенем ушкодження ПЗ за критеріями E. Balthazar ($R = 0,618, p = 0,003; r = 0,668, p = 0,0009$) (рис. 2).

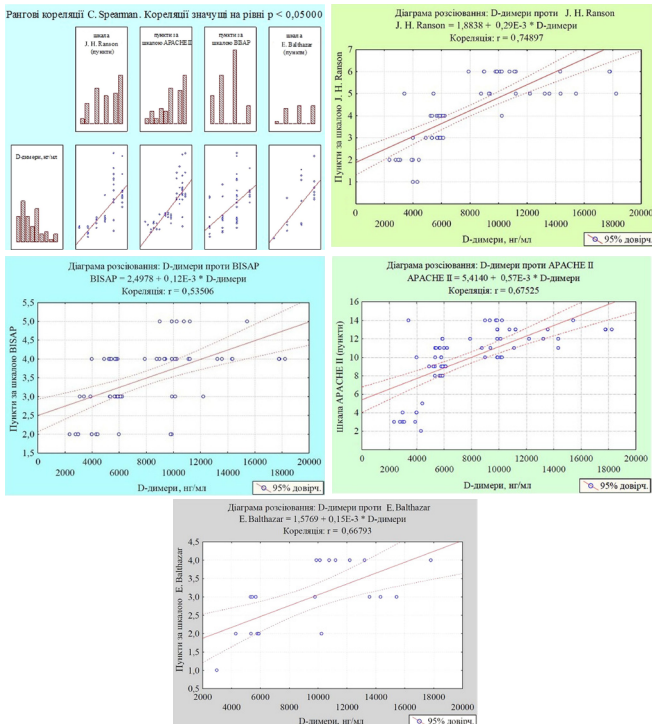


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між концентрацією D-димерів і тяжкістю перебігу гострого панкреатиту (J. H. Ranson, BISAP), стану хворих (APACHE II) і ураження підшлункової залози (E. Balthazar).

Тяжкість стану хворих на ГП у багатьох випадках спричинена виникненням уже у перші дні органної і поліорганної дисфункції, спровокованої некротичним панкреатитом. Одним із чинників виникнення органної недостатності є мікроциркуляційні порушення із мікротромбоутворенням. Тому D-димери можуть також бути маркером ураження віддалених органів, зокрема серця, легень, нирок, у хворих на ГП.

Концентрація D-димерів у крові хворих на ГП також значно зростала з посиленням органної і поліорганної дисфункції, визначеної за шкалою SOFA ($R = 0,797, p < 0,000001; r = 0,732, p < 0,000001$). Концентрація D-димерів вірогідно зростала за умов виникнення легеневої ($F = 24,27, p = 0,00001$), серцево-судинної ($F = 20,34, p = 0,00003$), ниркової ($F = 28,46, p < 0,00001$), метаболічної ($F = 6,03, p = 0,017$) дисфункцій, що відображалось у поліорганній недостатності ($F = 24,79, p = 0,00001$) (рис. 3).

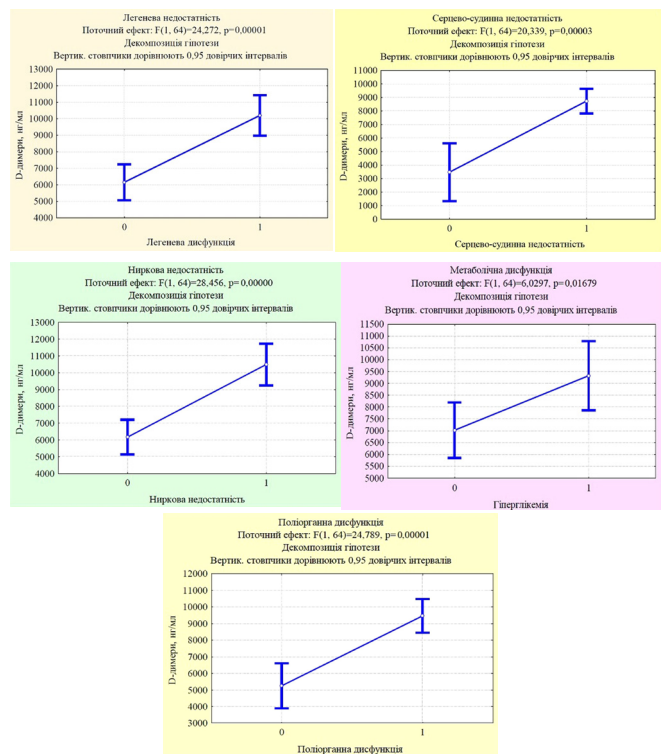


Рис. 3. Залежність концентрації D-димерів від органної дисфункції у хворих на гострий панкреатит.

Збільшення вмісту D-димерів у хворих на ГП достовірно прямо корелювало з концентрацією креатиніну в сироватці крові ($R = 0,322, p = 0,008456$). Кореляційні зв'язки між концентрацією у плазмі крові РФМК і D-димерів з порушенням функціональної здатності нирок, визначені у хворих на ГП, підтверджують, що в патогенезі гострого ушкодження нирок у хворих на тяжкий ГП важливу роль відіграє пролонгована гіперкоагуляція [16].

Отже, зміни гемостазу у хворих на ГП є одним із чинників тяжкості його перебігу, що зумовлюється мікроциркуляційними порушеннями з мікротромбоутворенням і з подальшим виникненням органної

дисфункції. Вторинна активація фібринолізу щодо активованого згортання призводить до підвищення концентрації продуктів розпаду фібрину/фібриногену, включаючи D-димер, що корелює з тяжкістю ГП. Це підтверджує результати попередніх досліджень [17–19]. Коли фібрин відкладається в мікросудинному руслі, посилюється місцеве й системне запалення за допомогою експресії прозапальних медіаторів. Фібриноген збільшує концентрацію мРНК (матрична рибонуклеїнова кислота) й індукує синтез прозапальних цитокінів ІЛ-6 (інтерлейкін-6) і ФНП- α (фактор некрозу пухлин α) в моноцитах і макрофагах [20]. Такі продукти розпаду фібрину, як D-димери, стимулюють моноцити до вивільнення ІЛ-1 (інтерлейкін-1), ІЛ-6. D-димери і РФМК також можуть індукувати продукцію С-реактивного білка [20].

За допомогою дискримінантного аналізу здійснено спробу визначити параметри гемостазу, які можуть впливати на виникнення органної дисфункції у хворих на ГП. При цьому ці чинники впливають зазвичай комплексно, а не поодиночі. Визначено, що висока концентрація РФМК у плазмі крові відіграє значну роль у виникненні легеневої дисфункції, а крива ROC (receiver operating characteristic) показала добру точність для прогнозування респіраторної недостатності (рис. 4) з пороговим значенням (cut-off value) 137,50 нг/л. Отже, ці результати також підтверджують, що динамічні зміни гемостазу, зокрема підвищення концентрації РФМК у сироватці крові, можуть бути чинником ризику гострого ушкодження легень у хворих на тяжкий ГП [21]. Чутливість визначення РФМК для прогнозування легеневої дисфункції становила 86,20%, а специфічність – 83,80%, із позитивною і негативною прогностичною цінністю 80,65 і 88,57%.

Навіть за відсутності клінічно значущих тромботичних ускладнень лабораторні дослідження виявляють активацію коагуляції та фібринолізу, пов'язану зі ступенем тяжкості ГП. У разі легкого панкреатиту тромбоз може бути обмежений мікроциркуляцією підшлункової залози. При тяжкому системному запаленні виникає схильність до синдрому ДВЗ з органною недостатністю. Активація фібринолізу внаслідок активованої коагуляції призводить до зростання концентрації продуктів розпаду фібрину/фібриногену, включаючи D-димер, що значно корелює з тяжкістю ушкодження підшлункової залози, нирковою, дихальною, серцево-судинною і метаболічною дисфункцією. Визначення розчинних фібрин-мономерних комплексів у хворих

на гострий панкреатит також можна використовувати для прогнозування легеневої недостатності.

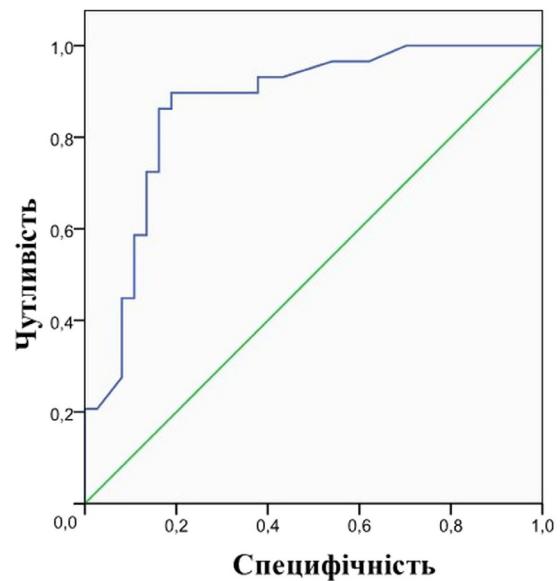


Рис. 4. ROC (receiver operating characteristic) – крива оцінки концентрації у плазмі крові розчинних фібрин-мономерних комплексів у прогнозуванні легеневої недостатності у хворих на гострий панкреатит.

Висновки. Перебіг гострого панкреатиту супроводжується локальним і системним запаленням зі станом гіперкоагуляції у системі гемостазу, вираженість яких асоціюється з тяжкістю патологічного процесу. Для хворих на тяжкий гострий панкреатит характерним є поєднання органної дисфункції з прокоагуляційними змінами (високий вміст розчинних фібрин-мономерних комплексів і D-димерів). Тяжкість перебігу гострого панкреатиту, визначеного за шкалами J. H. Ranson і BISAP, стану хворого (APACHE II) і органної дисфункції (за шкалою SOFA), а також ураження підшлункової залози (за шкалою E. Balthazar) асоціюється зі збільшенням продуктів деградації фібрину. Чутливість визначення розчинних фібрин-мономерних комплексів (порогове значення 137,50 мг/л) для прогнозування легеневої дисфункції становила 86,20%, а специфічність – 83,80%, з позитивною і негативною прогностичною цінністю 80,65 і 88,57% відповідно. Вимагають подальшого з'ясування зв'язки між запаленням, кровоплином підшлункової залози, системою згортання крові, ураженням ендотелію та перебігом гострого панкреатиту.

Список літератури

- Zheng Z, Ding Y-X, Qu Y-X, Cao F, Li F. A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management. *Ann Transl Med.* 2021;9(1):69. <https://doi.org/10.21037/atm-20-4802>
- Zhou J, Ke L, Yang D, Chen Y, Li G, Tong Z et al. Predicting the clinical manifestations in necrotizing acute pancreatitis patients with splanchnic vein thrombosis. *Pancreatol.* 2016;16(6):973-978. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.10.001>
- Yano T, Taniguchi M, Shirasaka T, Tsuneyoshi I. Effectiveness of soluble recombinant human thrombomodulin in patients with severe acute pancreatitis complicated by disseminated intravascular coagulation. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2019;47(4):320-326. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2019.42709>
- Tomkötter L, Erbes J, Trepte C, Hinsch A, Dupree A, Bockhorn M et al. The effects of pancreatic microcirculatory disturbances on histopathologic tissue damage and the outcome in severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 2016;45(2):248-253. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000440>

5. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A test in context: D-dimer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(19):2411-2420. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.024>
6. Ieko M, Nakabayashi T, Tarumi T, Naito S, Yoshida M, Kanazawa K, Mizukami K, Koike T. Soluble fibrin monomer degradation products as a potentially useful marker for hypercoagulable states with accelerated fibrinolysis. *Clin Chim Acta* 2007;386:38-45. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.07.023>
7. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62:102-111. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>
8. Dellinger EP, Forsmark CE, Luyer P, Lévy P, Maravi-Poma E, Petrov MS et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg.* 2012;256:875-880. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318256f778>
9. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1974;139(1):69-81.
10. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-829. <https://doi.org/10.1097/00003246-198510000-00009>
11. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut.* 2008;57(12):1698-1703. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.152702>
12. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the working group on sepsis-related problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-710. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>
13. Balthazar E, Robinson D, Megibow A, Ranson J. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* 1990;174(2):331-336. <https://doi.org/10.1148/radiology.174.2.2296641>
14. Singh N, Pati HP, Tyagi S, Upadhyay AD, Saxena R. Evaluation of the diagnostic performance of fibrin monomer in comparison to d-dimer in patients with overt and nonovert disseminated intravascular coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(5):460-465. <https://doi.org/10.1177/1076029615615959>
15. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad and Ugly. *Int J Lab Hematol.* 2017;39(Suppl 1):98-103. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12665>
16. Ruan Q, Lu H, Zhu H, Guo Y, Bai Y. A network-regulative pattern in the pathogenesis of kidney injury following severe acute pancreatitis. *Biomed Pharmacother.* 2020;125:109978. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109978>
17. Akbal E, Demirci S, Koçak E, Köklü S, Başar O, Tuna Y. Alterations of platelet function and coagulation parameters during acute pancreatitis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24(3):243-246. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e32835aef51>
18. Ke L, Ni HB, Tong ZH, Li WQ, Li N, Li JS. D-dimer as a marker of severity in patients with severe acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19(3):259-265. <https://doi.org/10.1007/s00534-011-0414-5>
19. Liu C, Zhou X, Ling L, Chen S, Zhou J. Prediction of mortality and organ failure based on coagulation and fibrinolysis markers in patients with acute pancreatitis: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(21):e15648. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015648>
20. Jennewein C, Tran N, Paulus P, Ellinghaus P, Eble JA, Zacharowski K. Novel aspects of fibrin(ogen) fragments during inflammation. *Mol Med.* 2011;17(5-6):568-573. <https://doi.org/10.2119/molmed.2010.00146>
21. Ding N, Guo C, Song K, Li C, Zhou Y, Yang G, Chai X. Nomogram for the prediction of in-hospital incidence of acute respiratory distress syndrome in patients with acute pancreatitis. *Am J Med Sci.* 2022;363(4):322-332. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2021.08.009>

Стаття надійшла до редакції журналу 14.01.2022 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Розчинні фібрин-мономерні комплекси та D-димери як показники тяжкості гострого панкреатиту

С. М. Чуклін, Б. Я. Підгірний, Р. В. Баріляк

Вступ. Розлади в системі гемостазу є одним із ключових компонентів патогенезу гострого панкреатиту (ГП) уже на ранніх його стадіях, а в подальшому – і тромбогеморагічних ускладнень. Доведено, що цінними маркерами активації коагуляції і фібринолізу є D-димери та розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК).

Мета. Дослідити динаміку D-димерів, розчинних фібрин-мономерних комплексів у крові хворих на гострий панкреатит залежно від тяжкості захворювання.

Матеріали й методи. Проведено проспективне дослідження 206 хворих на ГП. Легкий панкреатит верифіковано у 51 хворого, середньої тяжкості – у 98, тяжкий – у 57. Під час обстеження 66 хворих на ГП у динаміці визначали концентрацію РФМК, D-димерів. Референтні значення фіксували під час дослідження 11 практично здорових осіб.

Результати. У всіх обстежених хворих на ГП збільшувалася концентрація РФМК і D-димерів у крові, особливо за тяжкого перебігу. Вміст РФМК і D-димерів вірогідно прямо корелював із тяжкістю перебігу ГП, тяжкістю стану хворих і органної дисфункції, ступенем ушкодження підшлункової залози. Концентрація

РФМК і D-димерів вірогідно збільшувалася у разі виникнення респіраторної, серцево-судинної, ниркової, метаболічної дисфункції. Чутливість визначення РФМК (порогове значення 137,50 нг/л) для прогнозування легеневої дисфункції становила 86,20 %, специфічність – 83,80 %, із позитивною і негативною прогностичною цінністю 80,65 і 88,57 % відповідно.

Висновки. Перебіг ГП супроводжується збільшенням продуктів деградації фібрину, вираженість яких асоціюється з тяжкістю захворювання, стану хворого та органної дисфункції, а також ураження підшлункової залози. Показник концентрації РФМК можна застосувати для прогнозування легеневої дисфункції у хворих на ГП.

Ключові слова: гострий панкреатит, РФМК, D-димери, органна дисфункція.

Soluble Fibrin-Monomeric Complexes and D-Dimers as Indicators of Acute Pancreatitis Severity

S. Chooklin, B. Pidhirnyi, R. Barylyak

Introduction. Local and systemic inflammation, disorders in the hemostatic system are among the key components of acute pancreatitis (AP) pathogenesis already in its early stages, and in future development of thrombohemorrhagic complications. The degree of systemic hemostatic disorders in AP varies from subclinical activation of coagulation, which can only be detected using sensitive markers of activation of coagulation factors, to fulminant disseminated intravascular coagulation syndrome, characterized by multiple systemic microvascular thrombosis and profuse bleeding from different sites. It has been proven that D-dimers and soluble fibrin-monomeric complexes (SFMK) are valuable markers of coagulation and fibrinolysis activation.

The aim of the study. To study the dynamics of D-dimers, soluble fibrin-monomeric complexes in the blood of patients with acute pancreatitis, depending on the severity of the disease.

Materials and methods. A prospective examination of 206 patients with AP was carried out. According to the criteria of the International Classification, mild pancreatitis was verified in 51 patients, moderate - in 98, severe - in 57. The concentration of SFMK, D-dimers was determined in 66 patients with AP on the first, third, seventh and fourteenth days of conservative treatment. The reference values were estimated in 11 healthy individuals.

Results. The enhanced concentration of SFMK and D-dimers were detected in the blood of all patients under examination. Their content directly correlated with the severity of AP course as determined by the Ranson and BISAP score, the severity of the patient's condition by the APACHE II score and organ dysfunction by the SOFA score, and the degree of damage to the pancreas by the Balthazar criteria. The concentration of SFMK and D-dimers significantly increased with the occurrence of respiratory, cardiovascular, renal, and metabolic dysfunction. A reliable direct correlation was determined between the amount of SFMK and the concentration of creatinine and glucose in the blood of patients with AP. The increase in the level of D-dimers significantly directly correlated with the concentration of creatinine in the blood serum. The sensitivity of SFMK determination (cut-of value 137.50 ng/L) for predicting pulmonary dysfunction was 86.20 %, and the specificity was 83.80 %, with positive and negative predictive values of 80.65 and 88.57 % respectively.

Conclusions. The course of acute pancreatitis is accompanied by local or systemic inflammation, changes in the hemostatic system, severity of which correlating with the severity of the disease. Characteristic feature for patients with severe acute pancreatitis is the combination of systemic inflammation with procoagulant changes. The severity of acute pancreatitis, the severity of patient's condition and organ dysfunction, the severity of pancreatic lesions are associated with an increase of fibrin degradation products. The concentration of soluble fibrin-monomeric complexes can be used to predict pulmonary dysfunction in patients with acute pancreatitis.

Keywords: acute pancreatitis, SFMK, D-dimers, organ dysfunction.

Відомості про авторів

1. Чуклін Сергій Миколайович; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра хірургії № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69); доктор медичних наук, професор; +38(050)989-25-59, chooklin_serge@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3503-8450>
2. Підгірний Богдан Ярославович; КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», хірургічне відділення № 2 (79010, м. Львів, вул. Юрія Руфа, 4); кандидат медичних наук; +38(067)708-52-82, pidhirnyib@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6926-9257>
3. Бариляк Роман Володимирович; КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», відділення анестезіології і інтенсивної терапії № 1 (79010, м. Львів, вул. Чернігівська, 7); доктор філософії; +38(067)726-54-45, barylyakroman@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8311-4382>