

УДК 616-005.1-08:[616.12-008.331.1+616-056.527+616.36-003.826

В.І. Маценко,

Ю.М. Яринич,

Л.П. Сидорчук,

А.А. Соколенко,

О.І. Боднарашек

Вищий державний навчальний заклад  
України "Буковинський державний  
медичний університет", м. ЧернівціСТАН ТРОМБОЦИТАРНО-СУДИННОГО  
ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА  
АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ,  
ОЖИРІННЯ ТА НЕАЛКОГОЛЬНУ  
ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

**Ключові слова:** неалкогольна  
жирова хвороба печінки, арте-  
ріальна гіпертензія, ожиріння,

**Резюме.** Вивчена асоціація неалкогольного стеатогепатиту і стеатогепатозу у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ), абдомінальне ожиріння (АО) і метаболічний синдром (МС) із показниками тромбоцитарно-судинного гемостазу залежно від ступенів ожиріння.

**Дизайн/підхід.** У проспективному дослідженні взяло участь 96 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), ЕАГ II стадії, I-2 ступеня, високого і дуже високого ризику із супутнім АО, МС: чоловіків - 41,67% (40), жінок - 58,33% (56), середній вік становив 53,70±5,34 років. Скорочену коагулограму крові вивчали за показниками активованого часу рекальцифікації плазми (АЧР), часу рекальцифікації (ЧР), протромбінового індексу (ПТИ), вмісту фібриногену А (ФБГ); густоту крові - за показником гематокриту (Ht). Функцію печінки вивчали за активністю органоспецифічних ферментів.

**Результати.** Ожиріння (ОЖ) I ступеня встановили у 27,08% (26) осіб, ОЖ II ступеня - у 58,33% (56), ОЖ III - у 14,58% (14) пацієнтів; у 16,67% (16) осіб - стеатогепатит із мінімальною активністю мезенхімально-запального процесу, у решти хворих 83,33% (80) - стеатогепатоз. У пацієнтів із ЕАГ та ОЖ I ступеня встановили вірогідно вищий ПТИ, ЧР та ФБГ А, ніж у таких із ОЖ III на 9,94% ( $p=0,048$ ), 13,88% ( $p=0,029$ ) і у 2,31 рази ( $p=0,003$ ), відповідно. Отримані дані засвідчують сповільнення процесів згортання крові одразу у двох ланках: подовження періоду генерації активного тромбіну за зовнішнім механізмом при компенсаторній активації процесів фібриногенезу (фактора Па і фібриногену). Зростання плазматичного вмісту ФБГ А у пацієнтів із ОЖ I ступеня на тлі вищого вмісту лейкоцитів периферійної крові на 25,92% ( $p=0,002$ ), показники останнього не перевищують референтні значення, додатково засвідчує ще і можливу наявність малоактивного запального процесу. Зміна показників первинного гемостазу з урахуванням виду НАЖХП засвідчила у хворих на стеатогепатит вищий рівень ФБГ А на 56,71% ( $p=0,008$ ) та лейкоцитів - на 20,25% ( $p=0,021$ ), ніж у пацієнтів зі стеатогепатозом

**Обмеження дослідження/наслідки.** Обмеження зумовлені відсутністю пункційної біопсії печінки / наслідки - точність діагностики НАЖХП базується на клінічно-лабораторних та УЗД даних.  
**Оригінальність / значення.** Оригінальне дослідження, надає дані для оцінки змін первинного гемостазу у хворих на НАЖХП, ЕАГ та АО з урахуванням виду НАЖХП та ступенів ожиріння.

**Вступ**

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є важливою медичною проблемою сьогодення. На думку експертів, НАЖХП є додатковим незалежним чинником ризику серцево-

судинних захворювань, предиктором кардіоваскулярних ускладнень. Частота виявлення жирового гепатозу в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями сягає 90% [1-5]. Відповідно до МКХ-10 НАЖХП (K76.0) включає стеатоз

печінки (НАСП) і стеатогепатит (НАСГ), які можуть прогресувати в 1-12% випадків до цирозу печінки (ЦП). Приблизно в 30% пацієнтів зі стеатозом розвивається НАСГ, який у 10% випадків може трансформуватися в ЦП [6]. Останніми роками в Україні захворюваність на стеатогепатит зросла на 76,6% [2]. Беручи до уваги той факт, що більшість плазмових факторів згортання крові утворюється в печінці (фібриноген (I фактор згортання), вітамін К-залежні фактори - протромбін (II), проконвертин (VII), а також Стюарт Прауер-фактор (X), вітамін К-незалежні - акцелератор-глобулін (V фактор), що активується тромбіном, антигемофільний глобулін А (VIII), Крістмас-фактор - антигемофільний глобулін В (IX), плазмовий попередник тромбопластину (XI), фібринстабілізуючий фактор (XIII) - фібриназа, тощо), будь-яка дисфункція гепатоцитів, процесів жовчутворення та жовчевідтоку може супроводжуватися, у т.ч. клінічно значимими, змінами гемостазу [9].

У зв'язку з цим виникла необхідність провести дослідження стану гемокоагуляції у хворих на НАЖХП, обтяжену абдомінальним ожирінням (АО), артеріальною гіпертензією (АГ) та метаболічним синдромом (МС).

#### Мета дослідження

Вивчити асоціацію НАСП і НАСГ у хворих на есенційну АГ (ЕАГ), АО і МС із показниками тромбоцитарно-судинного гемостазу залежно від ступенів ожиріння.

#### Матеріал і методи

Проспективне дослідження проводили із дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи виконання наукових медичних досліджень за участю людини, із підписанням інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженнях. Клінічний матеріал збирали з вересня 2013 року по квітень 2015 року на базі комунальних медичних установ міських поліклінік №1 та №3 м. Чернівці, а також амбулаторій загальної практики - сімейної медицини Вишницького району Чернівецької області. У проспективному дослідженні взяло участь 105 хворих на есенційну АГ (ЕАГ) II стадії, 1-2 ступеня, високого і дуже високого ризику із супутнім АО, МС та НАЖХП. Етап скринінгу пройшло 96 пацієнтів, серед яких 41,67% (40) - чоловіків, 58,33% (56) - жінок; середній вік становив  $53,70 \pm 5,34$  років.

Клінічний діагноз ЕАГ та НАЖХП вистав-

ляли відповідно до Наказу №384 МОЗ України від 24.05.2012 року та Наказу №826 МОЗ України від 06.11.2014 року [5, 6]. АО визначали за обводом талії (ОТ) для чоловіків  $>94$  см, для жінок  $>80$  см [5, 11]. Абдомінальний тип ожиріння підтверджували за співвідношенням ОТ/обводу стегон (ОС): у чоловіків  $>1,0$ , у жінок  $>0,85$ . За індексом маси тіла (ІМТ) (співвідношення маси тіла до зросту, піднесеного до квадрату)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, виставляли ожиріння (ОЖ) [5, 11].

Обстежені заперечували зловживання алкоголем: для чоловіків -  $>50$  г етанолу/тиждень, для жінок -  $>30$  г етанолу/тиждень протягом останнього року. Критеріями невиключення були: ЕАГ I і III стадій; хронічний вірусний гепатит (HBV, HCV, HDV); автоімунний та медикаментозний гепатити, ідіопатичний гемохроматоз; вроджена недостатність  $\alpha 1$ -антитрипсину, хвороба Конової-Вільсона; хронічна хвороба нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації  $<89$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup> (II-V стадії); гостре, чи загострення хронічного запалення будь-якої локалізації упродовж останніх 3-х місяців; активна фаза перебігу автоімунних захворювань; гіпотиреоз; онкопатологія; психічні розлади, що унеможлилювали контакт із пацієнтом. Математично розраховували тести на фіброзоутворення в печінці (FIB-4, APRI) та циротичні зміни (HALT-C тест). У випадку позитивних тестів хворих вилучали із дослідження.

Функцію печінки вивчали за активністю ферментів аланінамінотрансферази (АлАТ), аспаргатамінотрансферази (АсАТ), гамаглутамілтранс-пептидази (ГГТП), лактатадегідрогенази (ЛДГ), лужної фосфатази (ЛФ), загальним білірубіном та його фракціями, тимоловою пробою. Усім пацієнтам, котрі пройшли скринінг, виконали також ультразвукове обстеження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП) і нирок [10].

Скорочену коагулограму крові вивчали за показниками активованого часу рекальцифікації плазми (АЧР), час рекальцифікації (ЧР), протромбінового індексу (ПТІ), вмісту фібриногену А (ФБГ), густоту крові - за показником гематокриту (Ht).

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™, Primer of Biostatistics® 6.05 та Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Різницю вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

#### Обговорення результатів дослідження

Серед обстежених 27,08% (26) осіб мали ОЖ I ступеня, 58,33% (56) осіб - ОЖ II ступеня, 14,58% (14) пацієнтів - ОЖ III ступеня. У 16,67% (16) осіб реєстрували стеатогепатит із міні-

мальною активністю мезенхімально-запального процесу [6], у решти хворих 83,33% (80) - стеатогепатоз.

Показники тромбоцитарно-судинного гемостазу у хворих на НАЖХП залежно від ступенів ожиріння наведено в таблиці 1. У пацієнтів із ЕАГ та ОЖ I ступеня встановили вірогідно вищий ПТІ, ЧР та ФБГ А, ніж у таких із ОЖ III на 9,94% ( $p=0,048$ ), 13,88% ( $p=0,029$ ) і у 2,31 рази ( $p=0,003$ ), відповідно. Отримані дані засвідчують сповільнення процесів згортання крові одразу у двох ланках: подовження періоду генерації активного тромбіну за зовнішнім механізмом при компенсаторній активації процесів фібриногенезу (фактора Па і фібрину). Рівень ФБГ А у осіб із

ОЖ I ступеня перевищував також такий у хворих на ОЖ II на 53,75% ( $p=0,013$ ). Окрім того, зростання плазмового вмісту ФБГ А у пацієнтів із ОЖ I ступеня на тлі вищого вмісту лейкоцитів периферійної крові на 25,92% ( $p=0,002$ ), показники останнього не перевищують референтні значення, додатково засвідчує ще і можливу наявність малоактивного запального процесу.

Зміна показників первинного гемостазу з урахуванням виду НАЖХП засвідчила у хворих на стеатогепатит вищий рівень ФБГ А на 56,71% ( $p=0,008$ ) та лейкоцитів - на 20,25% ( $p=0,021$ ), ніж у пацієнтів зі стеатогепатозом (табл. 2). Посилений синтез фібриногену з появою продуктів його деградації, що потребує додаткових досліджень,

Таблиця 1

**Окремі показники тромбоцитарно-судинного гемостазу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від ступенів ожиріння**

Показники	ОЖ I, n=26	ОЖ II, n=56	ОЖ III, n=14
АЧР, сек	65,0±4,56	64,6±2,46	63,5±1,78
ЧР, сек	83,7±4,35	82,1±3,32	73,5±1,06 $p=0,029$ $p_1=0,01$
ПТІ, %	96,2±3,88	89,7±1,86	87,5±1,77 $p=0,048$
ФБГ А, г/л	6,15±0,62	4,0±0,56 $p=0,013$	2,66±0,41 $p=0,003$
Ht, %	40,7±0,38	41,6±0,65	42,0±1,41
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	310,7±37,4	258,9±26,4	260,0±33,6
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	7,19±0,42	5,71±0,21 $p=0,002$	6,07±0,54

Примітки: 1. ОЖ - ожиріння; АЧР - активований час рекальцифікації плазми; ЧР - час рекальцифікації ПТІ - протромбіновий індекс; ФБГ - фібриноген А; Ht - гематокрит; ОЖ I-III - ожиріння I-III ступенів. 2.  $p$  - вірогідність різниць показників із ОЖ I ступеня;  $p_1$  - вірогідність різниць показників ОЖ II ступеня

Таблиця 2

**Показники гемокоагуляції у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки**

Показники	Стеатогепатит, n=16	Стеатогепатоз, n=80
АЧР, сек	68,0±3,93	64,95±3,08
ЧР, сек	85,22±4,0	81,28±2,77
ПТІ, %	97,91±3,88	91,14±2,25
ФБГ А, г/л	6,77±0,57	4,32±0,69 $p=0,008$
Ht, %	40,91±0,95	42,0±0,58
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	331,60±31,90	268,53±30,47
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	7,60±0,35	6,32±0,41 $p=0,021$

Примітки: 1. АЧР - активований час рекальцифікації плазми; ЧР - час рекальцифікації; ПТІ - протромбіновий індекс; ФБГ - фібриноген А; Ht - гематокрит. 2.  $p$  - вірогідність різниць показників із ОЖ ступеня;  $p_1$  - вірогідність різниць показників ОЖ II ступеня

може бути наслідком різних причин: запальних процесів будь-якої локалізації, початком дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром), септичних станів із поліорганною недостатністю, активних аутоімунних процесів, важких форм гіпотиреозу, зневоднення організму,

онкопатології тощо [9], котрі були виключені у процесі скринінгу. З часом запаси фібриногену виснажуються, що потенційно тягне за собою критичне зниження його концентрації в крові і проявляється поширеними профузними кровоточками. Отримані нами дані за підвищенням рівня ФБГ А, лей-

коцитів та, на додаток, підвищення тимолової проби (>5 Од) і гама-глобуліну (>25%, чи >16 г/л), засвідчують опосередковано наявність лабораторно-значимого мезенхімально-запального процесу в печінці у хворих на стеатогепатит. Решта аналізованих показників гемокоагуляції між групами вірогідно не відрізнялись і знаходились у межах референтних значень.

На нашу думку, отримані результати тромбоцитарно-судинного гемостазу у хворих на НАЖХП засвідчили незначні неспецифічні відхилення і є результатом реалізації комплексної взаємодії коморбідних станів та індивідуальних чинників ризику у впливі на функціональний стан гепатоцитів.

### Висновки

1. Зміни прокоагуляційного потенціалу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) та абдомінальне ожиріння (АО) супроводжуються подовженням періодів тромбіногенезу на 9,94%, фібриногенезу у 2,31 раза (особливо у пацієнтів із ожирінням I ступеня), зменшенням згортувальної здатності крові на 2-й і компенсаторним зростанням на 3-й фазах гемокоагуляції, без вагомих відхилень в утворенні протромбіназного комплексу на рівні першої фази тромбоцитарно-судинного гемостазу.

2. Зміни показників первинного гемостазу у хворих на стеатогепатит, ЕАГ та АО асоціюють із підсиленням фібриногенезу та наявністю мезенхімально-запального синдрому у печінці.

### Перспективи подальших досліджень

Будуть вивчатися маркери функціонування гепатоцитів та індексів НАЖХП у хворих на ЕАГ та АО.

**Література.** 1. Бабак О. Я. Вплив тиреоїдної дисфункції на перебіг артеріальної гіпертензії у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / О. Я. Бабак, С. М. Тельнова // Сучас. Гастроентерол. - 2015. - №2 (82). - С. 97-101. 2. Бабак О. Я. Современная гепатология: достижения, проблемы и перспективы / О. Я. Бабак // Сучас. гастроентерол. - 2013. - № 2 (70). - С. 2-19. 3. Драпкина О. М. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового исследования-наблюдения DIREGL 01903) / О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин // Рос. ж. гастроентерол., гепатол., колонопроктол. - 2014. - № 4. - С. 32-38. 4. Коваленко В. Н. Метаболический синдром: механизмы развития, значения как фактора сердечно-сосудинного риска, принципы диагностики та лікування / В. Н. Коваленко, Т. В. Талаева, А. С. Козлюк // Укр. кардіол. ж. - 2013. - №5. - С. 80-87. 5. Наказ МОЗ України від 06.11.2014 № 826 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах". "Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит", "Неалкогольна жирова хвороба печінки", "Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах". - Київ: МОЗ, 2014. - с. 29 - 55 [1] - Режим

доступу [http://www.dec.gov.ua/mtd/\\_nealk\\_steagepatyt.html](http://www.dec.gov.ua/mtd/_nealk_steagepatyt.html) 6. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія". Наказ МОЗ України від 24.05.2012 №384 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії" / Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. - Київ: МОЗ., 2012. - 108 [1] с. 7. Хухліна О. С. Неалкогольна жирова хвороба печінки: етіологія, епідеміологія, особливості перебігу, діагностика, прогноз / О. С. Хухліна // Укр. часопис. - 2006. - № 1(51). - С. 89-95. 8. Діагностичні маркери фіброзування печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки поєднану з гіпертонічною хворобою та ожирінням / О. С. Хухліна, О. С. Мандрик, А. А. Антонів, Ж. А. Нечипай // Вісн. пробл. біол. і мед. - 2013. - Вип. 3. - Т. 1(102). - С. 250-253. 9. Michael W. King. Introduction to Blood Coagulation [Електронний ресурс] / W. Michael King / Med. Biochemistry Page. - 2014. - Режим доступу: <http://themedicalbiochemistrypage.org/blood-coagulation.php> 10. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis / B. Palmentieri, I. de Sio, V. La Mura [ et al. ] // Dig. Liver Dis. - 2006. - Vol. 38. - P. 485-489. 11. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A report of the American College of Cardiology American Heart Association Task force on Practice Guidelines and The Obesity Society / M. D. Jensen, D. N. Ryan, C. M. Arovian [ et al. ] // Circulation. - 2013. - Online Version: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437739.71477.ee.citation>

### СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНО-СОСУДИСТОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ОЖИРЕНИЕМ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

*В.И. Маценко, Ю.Н. Яринич, Л.П. Сидорчук, А.А. Соколенко, О.И. Боднаршек*

**Резюме.** Изучена ассоциация неалкогольного стеатогепатита и стеатогепатоза у больных эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ), абдоминальным ожирением (АО) и метаболический синдром (МС) с показателями тромбоцитарно-сосудистого гемостаза в зависимости от степени ожирения. Изменения коагуляционного потенциала у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖХП), ЭАГ и АО сопровождаются удлинением периодов тромбиногенеза на 9,94%, фибриногенеза в 2,31 раза (особенно у пациентов с ожирением I степени), уменьшением свертывающей способности крови на 2-й компенсаторным ростом на 3-й фазах гемокоагуляции, без веских отклонений в образовании протромбиназного комплекса на уровне первой фазы тромбоцитарно-сосудистого гемостаза. У больных со стеатогепатитом, ЭАГ и АО более высокие показатели фибриногеназа, чем при стеатогепатозе, и присутствует мезинхимально-воспалительный синдром.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени артериальная гипертензия, ожирение, гемостаз.

### PLATELET-VESSEL HEMOSTASIS STATE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION, OBESITY AND NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

*V.I. Macenko, Yu.M. Yarynych, L.P. Sydorshuk, A. A. Sokolenko, O.I. Bodnarshuk*

**Purpose.** To study the association of nonalcoholic steatohepatitis and steatohepatosis in patients with essential arterial hypertension (EAH), abdominal obesity (AO) and metabolic syndrome (MS) with platelet-vascular hemostasis indicators depending on the obesity degree.

**Design/approach.** A prospective study involved 96 patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), EAH stage II, 1-2 degree, high and very high cardiovascular risk, with con-

comitant AO, MS: men - 41,67% (40), women 58,33% (56), the average age - 53,70±5,34 years. Blood coagulation parameters were studied by activated plasma recalcification time (APRT), recalcification time (RT), prothrombin index (PTI), the content of fibrinogen A (FB A), the density of blood - by hematocrit (Ht). The function of the liver was studied after the activity of organspecific enzymes.

**Findings.** First degree obesity (OB) was found in 27,08% (26) persons, OB of the second degree - in 58,33% (56), OB III - in 14,58% (14) patients; 16,67% (16) subjects had steatohepatitis with minimal activity of mesenchymal-inflammatory process, 83,33% (80) patients had steatohepatosis. In patients with EAH and OB 1st degree reliably higher PTI, the RT and FB A than in those with OB 3rd by 9,94% ( $p=0,048$ ), 13,88% ( $p=0,029$ ) and 2,31 times ( $p=0,003$ ), were determined respectively. The data indicate a slowing down blood clotting processes in two levels: extension of active thrombin generation period according to the external activation with compensatory fibrynogenesis activation (factor IIa and fibrin). Growth of FB A plasma content in the patients with OB 1st degree against a background of higher content of leukocytes in peripheral blood by 25,92% ( $p=0,002$ ), the latest indicators do not exceed the refer-

ence value, further confirming possible presence of active inflammatory process. The primary hemostasis indices change depending on NAFLD types demonstrated in patients with steatohepatitis higher level of FB A by 56,71% ( $p=0,008$ ) and white blood cells - by 20,25% ( $p=0,021$ ) than in patients with steatohepatosis.

**Research limitations/implications.** The study is limited due to the absence of liver biopsy / implications - NAFLD diagnosis accuracy based on clinical, laboratory and ultrasound data.

**Originality/value.** The original study provides data to assess changes in primary hemostasis in patients with NAFLD, EAH and AO, depending on NAFLD types and obesity degree.

**Key words:** Nonalcoholic fatty liver disease, arterial hypertension, obesity, hemostasis.

**Higher State Educational Establishment of Ukraine  
"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi**

*Clin. and experim. pathol.* - 2016. - Vol.15, №1 (55). - P.78-82.

Надійшла до редакції 18.02.2016

Рецензент – проф. О.І. Федів

© В.І. Маценко, Ю.М. Яринич, Л.П. Сидорчук, А.А. Соколенко,

О.І. Боднарашек, 2016