

УДК 616.12-008.331.1:616.36-003.826:616.151.5

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2526936>

**СТАН П ЛАЗМОВОГО ГЕМОСТАЗУ У ПАЦІЄНТІВ З
ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ, ПОЄДНАНОЮ З
НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ ТА
ОЖИРІННЯМ**

Баженова Н.М.

1 Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

2 Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті №2 Філії «Центр охорони здоров'я» Публічного акціонерного товариства «Українська залізниця», м. Київ, dr.bazhenova@gmail.com

**СОСТОЯНИЕ ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С СОПУТСВУЮЩЕЙ
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ И
ОЖИРЕНИЕМ**

Баженова Н.М.

1 Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

2 Киевская клиническая больница на железнодорожном транспорте №2 Филиала «Центр здравоохранения» Публичного акционерного общества «Украинская железная дорога», г. Киев, dr.bazhenova@gmail.com

**PLASMA HEMOSTASIS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH
CONCOMITANT NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND
OBESITY**

Bazhenova N.M.

1 Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

2 Kyiv Railway Clinical Hospital #2 of branch "Health center" of the Public Joint Stock Company "Ukrainian Railway", Kyiv, dr.bazhenova@gmail.com

Резюме (Summary)

Актуальність. Ожиріння, гіпертонічна хвороба (ГХ), атеросклероз і цукровий діабет сприяють формуванню розвитку несприятливих цереброваскулярних подій. З розповсюдженістю ожиріння тісно пов'язана поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). *Мета.* Визначити стан плазмового гемостазу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, поєднаною з неалкогольною жировою хворобою печінки та ожирінням. *Матеріали і методи.* Проведено обстеження 150 пацієнтів. Групи пацієнтів: I - 50 хворих на ГХ II стадії, II - 48 пацієнт з НАЖХП без ГХ, III група – 52 пацієнт, у яких виявлена ГХ II стадії з супутньою НАЖХП. *Результати.* При порівнянні груп хворих з контрольною когортою значення ПТЧ виявлені лише в групі пацієнтів з НАЖХП – зниження на 12,2% ($p < 0,01$). АЧТЧ знижується при поєднанні НАЖХП з ГХ на 13,6% ($p < 0,05$). Кількість фібриногену зростає в групі НАЖХП, поєднаній з ГХ – на 39,8% ($p < 0,001$). Рівні РФМК значно зростають

в усіх групах пацієнтів: у пацієнтів з ГХ – в 4,9 рази ($p < 0,001$), з НАЖХП – в 3 рази ($p < 0,001$), в групі НАЖХП+ГХ – в 5,3 рази ($p < 0,001$). Час утворення згустку при проведенні ехітоксового тесту вкорочується при НАЖХП на 13,6% ($p < 0,001$). Час коагуляції при проведенні лебетоксового тесту зменшується в усіх групах хворих: у пацієнтів з ГХ – на 11,9% ($p < 0,001$), у пацієнтів з НАЖХП – на 11,6% ($p < 0,01$), при НАЖХП, поєднаній з ГХ – на 20% ($p < 0,001$). Анцистроновий тест прискорюється при поєднанні НАЖХП та ГХ – на 20,6% ($p < 0,001$). Спостерігається достовірне зниження рівня АТІІІ на 12,5% ($p < 0,05$). Рівень ПС в групі НАЖХП+ГХ знижується на 15,7% ($p < 0,01$). Подовження часу ХЗФ в усіх групах порівняно з контролем: в групі ГХ – на 58% ($p < 0,001$), в групі НАЖХП – на 75% ($p < 0,001$), в групі НАЖХП+ГХ – в 2,3 рази ($p < 0,001$). Рівень ПГ знижується при НАЖХП+ГХ – на 15,5% ($p < 0,001$). Висновки. У пацієнтів з ГХ, поєднаною з НАЖХП виснаження антикоагулянтного та фібринолітичного потенціалу на фоні активації коагулянтної ланки гемостазу, свідчать про наявність протромбогенних змін, тому коморбідний перебіг ГХ та НАЖХП можна вважати фактором тромбофілічних змін гемостазу.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП); плазмовий гемостаз; фібриноліз; коагуляційний гемостаз; гіпертонічна хвороба; ожиріння.

Актуальность. Ожирение, гипертоническая болезнь (ГБ), атеросклероз и сахарный диабет способствуют формированию развития неблагоприятных цереброваскулярных событий. С распространенностью ожирения тесно связана распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖЮП). Цель. Определить состояние плазменного гемостаза у пациентов с гипертонической болезнью с сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени и ожирением. *Материалы и методы.* Проведено обследование 150 пациентов. Группы пациентов: I - 50 больных ГБ II стадии, II - 48 пациент с НАЖБП без ГБ, III группа - 52 пациента, у которых обнаружена ГБ II стадии с сопутствующей НАЖХП. *Результаты.* При сравнении групп больных с контрольной когортой значение ПТВ обнаружены только в группе пациентов с НАЖБП - снижение на 12,2% ($p < 0,01$). АЧТВ снижается при сочетании НАЖБП с ГБ на 13,6% ($p < 0,05$). Количество фибриногена растет в группе НАЖБП, сочетанной с ГБ - на 39,8% ($p < 0,001$). Уровни РФМК значительно возрастают во всех группах пациентов: у пациентов с ГБ - в 4,9 раза ($p < 0,001$), с НАЖБП - в 3 раза ($p < 0,001$), в группе НАЖБП + ГБ - в 5,3 раза ($p < 0,001$). Время образования сгустка при проведении эхитоксового теста укорачивается при НАЖБП на 13,6% ($p < 0,001$). Время коагуляции при проведении лебетоксового теста уменьшается во всех группах больных: у пациентов с ГБ - на 11,9% ($p < 0,001$), у пациентов с НАЖБП - на 11,6% ($p < 0,01$), при НАЖБП, сочетанной с ГБ - на 20% ($p < 0,001$). Анцистроновий тест ускоряется при сочетании НАЖБП и ГБ - на 20,6% ($p < 0,001$). Наблюдается достоверное снижение уровня АТ ІІІ на 12,5% ($p < 0,05$). Уровень ПС в группе НАЖХП + ГБ снижается на 15,7% ($p < 0,01$). Удлинение времени ХЗФ во всех группах по сравнению с контролем: в группе ГБ - на 58% ($p < 0,001$), в группе НАЖБП - на 75% ($p < 0,001$), в группе НАЖХП + ГБ - в 2,3 раза ($p < 0,001$). Уровень ПГ снижается при НАЖБП + ГБ - на 15,5% ($p < 0,001$). Выводы. У пациентов с ГБ с сопутствующей НАЖБП истощение антикоагулянтного и фибринолитического потенциала на фоне активации коагулянтного звена гемостаза, свидетельствует о наличии протромбогенных изменений, поэтому коморбидное течение ГБ и НАЖБП можно считать фактором

тромбофилических изменений гемостаза.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) плазменный гемостаз; фибринолиз; коагуляционный гемостаз; гипертоническая болезнь; ожирение.

Background. Obesity, hypertension (HT), atherosclerosis, and diabetes mellitus contribute to the development of adverse cerebrovascular events. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease is closely related to the prevalence of obesity. *Aim.* To determine the state of plasma hemostasis in patients with hypertension and concomitant non-alcoholic fatty liver disease and obesity. *Materials and methods.* 150 patients were examined. *Groups of patients:* I - 50 patients with stage II HT, II - 48 patients with NAFLD without HT, group III - 52 patients who have stage II HT and concomitant NAFLD. *Results.* Comparing groups of patients with the control cohort demonstrate decrease of PTT value of 12.2% ($p < 0.01$) in the group of patients with NAFLD. APTT decreases with a combination of NAFLD and HT by 13.6% ($p < 0.05$). The amount of fibrinogen grows in the NAFLD group combined with HT — by 39.8% ($p < 0.001$). SFMC levels significantly increase in all groups of patients: in patients with HT - 4.9 times ($p < 0.001$), with NAFLD - 3 times ($p < 0.001$), in the NAFLD + HT group - 5.3 times ($p < 0.001$). The time of the formation of a clot during the Echitox test is shortened with NAFLD by 13.6% ($p < 0.001$). The coagulation time during the Lebetox test is reduced in all groups of patients: in patients with hypertension - by 11.9% ($p < 0.001$), in patients with NAFLD - by 11.6% ($p < 0.01$), with NAFLD, combined with HT - by 20% ($p < 0.001$). The Ancistronium test is accelerated with a combination of NAFLD and HT - by 20.6% ($p < 0.001$). There is a significant decrease in the level of AT III by 12.5% ($p < 0.05$). The level of PC in the NAFLD + HT group is reduced by 15.7% ($p < 0.01$). The lengthening of the HDF time in all groups compared with the control: in the HT group - by 58% ($p < 0.001$), in the NAFLD group - by 75% ($p < 0.001$), in the NAFLD + HT group - 2.3 times ($p < 0.001$). The plasminogen level decreases with NAFLD + HT - by 15.5% ($p < 0.001$). *Conclusion.* In patients with hypertension with concomitant NAFLD, depletion of anticoagulant and fibrinolytic potential against the background of activation of coagulant hemostasis, indicates the presence of prothrombogenic changes, therefore, comorbid course of hypertension and NAFLD can be considered as a factor of thrombophilic changes of hemostasis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD); plasma hemostasis; fibrinolysis; coagulation; hypertension; obesity.

Вступ

Ожиріння, гіпертонічна хвороба (ГХ), атеросклероз і цукровий діабет (ЦД) сприяють формуванню судинної дисфункції з наступним розвитком несприятливих цереброваскулярних подій в подальшому [1], враховуючи, що глобальні показники поширення ожиріння майже потроїлися з 1975 року [2], актуальність даної проблеми не залишає сумнівів. Найбільш поширеними супутніми захворюваннями ожиріння серед

чоловіків є НАЖХП, дисліпідемія і ГХ і, тоді як у жінок – дисліпідемія, НАЖХП і біль в суглобах [3]. Ожиріння асоціюється з більш високим артеріальним тиском та з підвищеним рівнем ангіотензину II. Ожиріння погіршує перебіг ГХ та збільшує ризик серцево-судинних захворювань, одним із механізмів такого впливу є дисбаланс в ренін-ангіотензиновій системі [4].

З розповсюдженістю ожиріння

тісно пов'язана поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), так як дані захворювання мають спільні механізми ініціювання патогенетичних процесів, включаючи неспецифічне запалення, яке призводить до збільшення експресії прозапальних цитокінів, посилення окислювального стресу як за рахунок збільшення виробництва активних форм кисню, так і за рахунок зниження активності поглинаючих ферментів.

На сьогодні НАЖХП є основною причиною захворювань печінки у всьому світі. В 2016 році Younossi Z. з співавт. була оцінена глобальна поширеність НАЖХП у світі, яка становила 25,24% [5]. НАЖХП включає широкий спектр захворювань печінки: від простого стеатозу до безалкогольного стеатогепатиту і розширеного фіброзу печінки. НАЖХП визнана печінковим проявом метаболічного синдрому, пов'язаного з резистентністю до інсуліну [8]. Метаболічні супутні захворювання, пов'язані з НАЖХП, включають ожиріння 51,34%, цукровий діабет 2 типу 22,51%, гіперліпідемію 69,16%, метаболічний синдром 42,54% та гіпертонічну хворобу 39,34% [5]. В 2017 році проводилося порівняльне дослідження алкогольної та неалкогольної жирової хвороби печінки, так як вони мають подібні гістологічні особливості [6]. У цьому дослідженні порівнювали зв'язок двох типів жирової хвороби печінки з ГХ, ЦД і дисліпідемією. Виявлено, що старший вік і вищий індекс маси тіла є значущими факторами, пов'язаними з ГХ, тоді як з ЦД та дисліпідемією сильніший зв'язок прослідковується при неалкогольному ураженні печінки, ніж при алкогольному, що підтверджує спільні метаболічні механізми НАЖХП, ЦД та дисліпідемії. У 2018 році Oikonomou D. з співавт. проаналізували зв'язок НАЖХП з ГХ незалежно від інших компонентів метаболічного синдрому, таких як ожиріння і цукровий діабет [7]. Виявлено, що

НАЖХП асоціюється з вперше виявленою ГХ, водночас підвищений АТ пов'язаний з розвитком жирової хвороби печінки і подальшою прогресією фіброзу. Інсулінорезистентність і активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи можуть забезпечувати потенційні патофізіологічні зв'язки між цими клінічними одиницями. Інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи було досліджені при НАЖХП, їх використання створювало сприятливий профіль, зменшуючи резистентність інсуліну і прогресію фіброзу [7]. Результати даного дослідження підтверджують наявність кардіометаболічних зв'язків між НАЖХП та ГХ.

Тому НАЖХП слід розглядати не тільки як захворювання печінки, а й як ранній медіатор серцево-судинних захворювань, ЦД 2 типу, ожиріння і дисліпідемії. НАЖХП широко поширена серед населення в цілому і пов'язана зі збільшенням серцево-судинної захворюваності та смертності [8]. Основні механізми і патогенез зростання кардіоваскулярної захворюваності і смертності при НАЖХП ще не до кінця зрозумілі. Тому ми звертаємо нашу увагу на вивчення наявності тромбогенних передумов в крові при поєднанні НАЖХП з одним з найбільш розповсюджених захворювань серцево-судинної системи – ГХ.

Обґрунтування

Ampuero J. з співавт. визначили вплив метаболічного статусу при ожирінні на наслідки, пов'язані з НАЖХП. Метаболічно «нездоровий» статус (несприятливий метаболічний стан) при ожирінні мав більший вплив на розвиток неалкогольного стеатогепатиту, фіброзу печінки, дисфункцію нирок та на атерогенний профіль ліпідного складу крові, ніж ожиріння без ознак метаболічних порушень. Однак метаболічно «здорове» ожиріння не було повним здоровим станом у таких хворих, що

вимагає зосередження уваги на додаткових обстеження пацієнтів з ожирінням [9].

І надмірна вага, і ожиріння пов'язані з високою серцево-судинною захворюваністю та смертністю. Orenes-Pinero E. з співавт. досліджували вплив ожиріння на процеси запалення, фібринолізу та коагуляції, визначаючи рівень фібриногену, D-димеру, фактору Вілебранда, тканинного інгібітору активатора плазміногену та С-реактивного білку. Виявлено, що високий індекс маси тіла (ІМТ) є загальним проявом у групах з високим ризиком серцево-судинних захворювань, а пацієнти з підвищеним показником ІМТ продемонстрували проатерогенний ліпідний профіль, а також прозапальний і протромботичний стан та патологічні фібринолітичні показники [10]. Але безпосередньо вплив поєданого перебігу НАЖХП та ГХ на фоні ожиріння на стан коагуляційної ланки гемостазу не вивчався.

Мета

Визначити стан плазмового гемостазу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, поєднаною з неалкогольною жировою хворобою печінки та ожирінням

Матеріали і методи

Проведено обстеження 150 пацієнтів (64 чоловіків і 86 жінок) на базі Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №2 Філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Українська залізниця» в період з 2015-2018 рр.. Середній вік пацієнтів $58,7 \pm 8,6$ років. Було виділено три групи пацієнтів: I - 50 хворих на ГХ II стадії, II - 48 пацієнт з НАЖХП без ГХ, III група – 52 пацієнт, у яких виявлена ГХ II стадії з супутньою НАЖХП. Всі пацієнти мали I-III ступінь ожиріння. Групу контролю склали 15 практично здорових осіб співставних за віком і статтю. Хворим проводили загальноклінічні дослідження; для верифікації НАЖХП - ультразвукове дослід-

ження органів черевної порожнини, комп'ютерну томографію.

Для досягнення поставленої мети проводилося вивчення антикоагулянтної, фібринолітичної та коагуляційної ланок плазмового гемостазу спеціальними лабораторними дослідженнями.

Вивчали коагуляційну активність крові за допомогою визначення протромбінового часу (ПТЧ), міжнародного нормалізаційного відношення (МНВ), тромбінового часу (ТЧ), активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), фібриногену (ФГ) та розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), а також за допомогою високоспецифічних отрут змій – ехітоксовий тест, лебетоксовий тест, анцистроновий тест. Вивчали фібринолітичну активність крові шляхом визначення Хагеман (XII-a)-залежного фібринолізу (ХЗФ) і плазміногену (ПГ), та стан антикоагулянтної ланки гемостазу за допомогою аналізу протеїну С (ПС) та антитромбіну III (АТ III). Статистична обробка даних проводилася з використанням статистичного пакета Portable Statistica 10, StatSoft, Inc., США. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймався рівним 0,05. Для аналізу показників антикоагулянтної та фібринолітичної ланки гемостазу використовувалися непараметричні методи статистики: критерій U-Манна-Уїтні, критерій Краскела-Уолліса (Kruskal-Wallis H-test), так як використовувалися малі обсяги вибірок, а значення в групах не підпорядковувалися закону нормального розподілу.

Результати

При порівнянні груп хворих з контрольною когортою достовірні відмінності значення ПТЧ виявлені лише в групі пацієнтів з НАЖХП – зниження рівня показника на 12,2% ($p < 0,01$). При міжгруповому аналізі встановлено, що в групі НАЖХП, поєднаній з ГХ рівень

ПТЧ нижчий на 10,8% ($p < 0,01$), у разі ізольованої НАЖХП - на 13,1% ($p < 0,001$), порівняно з групою ГХ. Значення стандартизованого показника МНВ має вірогідну різницю порівняно з групою контролю тільки в групі НАЖХП - нижче на 8,4% ($p < 0,01$). Співставленням з показниками пацієнтів групи ГХ виявлено достовірну різницю в групі хворих на НАЖХП – зменшення на 11,6% ($p < 0,001$), та в групі НАЖХП+ГХ – нижче на 9,3% ($p < 0,01$). Рівень ТЧ достовірно знижується в групі пацієнтів з НАЖХП – на 16,2% ($p < 0,001$), порівняно з контролем, та має суттєві відмінності між групою ГХ та НАЖХП – на 12,1% менше у хворих на НАЖХП ($p < 0,001$). На 13,8% ($p < 0,001$) рівень ТЧ менший в групі ізольованої НАЖХП, ніж при поєднаному перебігу з ГХ. АЧТЧ знижується в у пацієнтів з НАЖХП на 13,3% ($p < 0,001$) та при поєднанні НАЖХП з ГХ на 13,6% ($p < 0,05$) при співставленні з контрольним вимірюванням. Від показників групи ГХ достовірно відрізняються значення АЧТЧ групи НАЖХП – на 21,8% ($p < 0,001$) менше, та групи НАЖХП+ГХ – на 22,1% ($p < 0,001$) нижче. Кількість фібриногену при співставленні з контрольними значеннями зростає в групах ГХ на 31,5% ($p < 0,001$), та в групі НАЖХП, поєднаній з ГХ – на 39,8% ($p < 0,001$). Значення ФГ нижчі у пацієнтів з НАЖХП, порівняно з групою ГХ на 14,5% ($p < 0,001$), та на 19,6% ($p < 0,001$), порівняно з значеннями при поєднаній патології. Рівні РФМК значно зростають в усіх групах пацієнтів: у пацієнтів з ГХ – в 4,9 рази ($p < 0,001$), з НАЖХП – в 3 рази ($p < 0,001$), в групі НАЖХП+ГХ – в 5,3 рази ($p < 0,001$). Міжгруповим порівнянням виявлено збільшення РФМК у пацієнтів з ГХ на 62% ($p < 0,001$), у хворих з поєднаним перебігом ГХ та НАЖХП – на 77% ($p < 0,001$) щодо хворих з ізольованою НАЖХП. В групі НАЖХП+ГХ рівень РФМК вищий на 9,6%

($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з ГХ (табл.1).

Час утворення згустку при проведенні ехітоксогового тесту зростає у пацієнтів з ГХ на 7,5% ($p < 0,001$), в той час як при НАЖХП вкорочується на 13,6% ($p < 0,001$) щодо групи контролю. Поєднання цих захворювань призводить до подовження часу тесту відносно групи з НАЖХП на 12,6% ($p < 0,001$) та вкорочення при порівнянні з групою ГХ – на 9,5% ($p < 0,001$). Лебетоксовий тест характеризує активність зовнішнього шляху згортання крові, час коагуляції при проведенні лебетоксового тесту зменшується в усіх групах хворих: у пацієнтів з ГХ – на 11,9% ($p < 0,001$), у пацієнтів з НАЖХП – на 11,6% ($p < 0,01$), при НАЖХП, поєднаній з ГХ – на 20% ($p < 0,001$). Міжгруповим аналізом виявлено достовірну різницю між групою ГХ та НАЖХП+ГХ – зменшення часу на 9,2% ($p < 0,001$) при поєднаній патології, та між групою НАЖХП та НАЖХП+ГХ – на 9,5% ($p < 0,01$) швидше утворюється згусток при приєднанні ГХ. Анцистронновий тест демонструє активність кінцевої фази коагуляції. ГХ прискорює процес ретракції згустка на 11,3% ($p < 0,001$), поєднання НАЖХП та ГХ – на 20,6% ($p < 0,001$) при виконанні цього тесу. Коморбідний перебіг має суттєву різницю в часі утворення тромбу як при порівнянні з групою ГХ – швидше на 10% ($p < 0,001$), так і з групою НАЖХП – на 16,8% ($p < 0,001$).

За результатами власних досліджень при порівнянні з групою контролю спостерігається достовірне зниження рівня АТІІІ на 18,2% як в групі ГХ ($p < 0,001$), так і в групі НАЖХП на 14,6% ($p < 0,01$), поєднана патологія призводить до більш значного пригнічення АТІІІ – на 12,5% ($p < 0,05$). Достовірні відмінності рівнів ПС при порівнянні з контрольною когортою знайдено в групі ГХ - значення знижуються на 23,1% ($p < 0,001$), в групі НАЖХП+ГХ – на 15,7% ($p < 0,01$). При співставленні з групою ГХ

Таблиця 1

Показники плазмового гемостазу в різних групах пацієнтів

Показник	Контроль	ГХ (1)	НАЖХП (2)	НАЖХП+ГХ (3)	P(1-2)	P(1-3)	P(2-3)
ПТЧ, с	19,3 σ=0,67	19,5 σ=1,92	16,95 σ=2,93**	17,4 σ=3,5	p<0,001	p<0,01	p=0,512
МНВ	0,83 σ=0,57	0,86 σ=0,09	0,76 σ=0,12**	0,78 σ=0,14	p<0,001	p<0,01	p=0,468
ТЧ, с	10,6 σ=0,85	10,1 σ=1,58	8,88 σ=1,83***	10,3 σ=1,21	p<0,001	p=0,767	p<0,001
АЧТЧ, с	30,2 σ=3,21	33,5 σ=6,1	26,2 σ=2,83***	26,1 σ=9,29*	p<0,001	p<0,001	p=0,235
Фібриноген, г/л	2,89 σ=0,6	3,8 σ=0,47***	3,25 σ=0,8	4,04 σ=0,8***	p<0,001	p=0,089	p<0,001
РФМК 10 ⁻² г/л	4,1 σ=0,6	19,9 σ=3,75***	12,3 σ=5,2***	21,8 σ=4,16***	p<0,001	p<0,05	p<0,001
Ехітоковий тест, с	71,54 σ=3,3	76,9 σ=10,7***	61,8 σ=10,1***	69,6 σ=9,03	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Лебетоксовий тест, с	38,7 σ=2,32	34,1 σ=2,1***	34,2 σ=5,3**	30,96 σ=7,9***	P=0,845	p<0,001	p<0,01
Анцистроновий тест, с	31,1 σ=2,0	27,6 σ=3,5***	29,7 σ=4,6	24,7 σ=4,4***	p<0,01	p<0,001	p<0,001
АТ III, %	94,4 σ=16,8	77,2 σ=7,96***	80,6 σ=7,61**	82,6 σ=11,6*	p<0,05	p<0,05	p=0,629
ПС, %	100 σ=18,5	76,9 σ=10,7***	90,3 σ=21,3	84,3 σ=17,01**	p<0,01	p<0,05	p=0,126
ХЗФ, хв	8,7 σ=2,35	13,7 σ=3,06***	15,2 σ=4,7***	19,6 σ=6,04***	p=0,163	p<0,001	p<0,001
ПГ, %	90,6 σ=7,2	76,4 σ=4,1***	71,6 σ=16,2***	76,6 σ=12,8***	p=0,055	p=0,445	p=0,075

Примітки: 1. ПТЧ – протромбіновий час; МНВ – міжнародне нормалізаційне відношення; ТЧ – тромбіновий час; АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час; РФМК – розчинні фібрин-мономерні комплекси; АТ III – антитромбін III; ПС – протейн С; ХЗФ – Хагеман-залежний фібриноліз; ПГ – плазміноген; ГХ – гіпертонічна хвороба; НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки; 2. * – достовірність змін за критерієм Mann-Whitney (U Test) порівняно з групою контролю; * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

– рівень ПС вищий на 17,4% (p<0,05), а у пацієнтів з НАЖХП та на 9,6% (p<0,05) з НАЖХП+ГХ. Ми спостерігаємо подовження часу ХЗФ в усіх групах порівняно з контролем: в групі ГХ – на 58% (p<0,001), в групі НАЖХП – на 75% (p<0,001), в групі НАЖХП+ГХ – в 2,3 рази (p<0,001). На відміну від пацієнтів з ГХ тривалість ХЗФ на 43% довша при НАЖХП+ГХ (p<0,001). Співставлення груп з ураженням печінки демонструє більш триваліший час лізису згустку у разі поєднаної патології – на 29% (p<0,001).

Згідно проведених нами досліджень, рівень ПГ достовірно знижується при ГХ – на 15,7% (p<0,001), при НАЖХП – на 21% (p<0,001), НАЖХП+ГХ – на 15,5% (p<0,001) щодо групи контролю, та не має суттєвих відмінностей при міжгруповому порівнянні.

Висновки

1. У пацієнтів з ГХ та хворих на НАЖХП та супутнім ожирінням пригнічення антикоагулянтної ланки гемостазу спостерігається за рахунок зниження активності АТ III та ПС. Зменшення фібринолітичної активності крові у пацієнтів з ГХ, НАЖХП та їх поєднанням проявляється у подовженні часу розчинення фібринового згустку та пригніченням плазміногену. При цьому подовження часу Хагеман-залежного

фібринолізу більш значне в групі ГХ, поєднаній з НАЖХП, тоді як рівень плазміногену зменшується однаковою мірою в усіх групах хворих.

2. У пацієнтів з НАЖХП на фоні ожиріння спостерігається пришвидшення коагуляції на всіх етапах тромбоутворення, в той час як поєднання ГХ та НАЖХП супроводжується зростанням тромбогенного потенціалу переважно на кінцевому етапі згортання крові.

3. При ожирінні для хворих на НАЖХП та пацієнтів з ГХ, поєднаною з НАЖХП характерна активація внутрішнього шляху згортання, про що свідчить вкорочення АЧТЧ. Дані зміни відображають наявність тромбофілічних змін, що створює додаткову небезпеку тромботичних ускладнень у цієї категорії

пацієнтів.

4. Для пацієнтів з НАЖХП, ГХ так і їх поєднанням, характерна активація процесу коагуляції на рівні X фактору згортання крові (за зовнішнім механізмом згортання крові), що відображається вкороченням часу лебетоксового тесту, при цьому найбільших змін зазнає коагуляційна здатність крові у пацієнтів при коморбідній патології

5. НАЖХП як самосійна нозологічна одиниця, на відміну від ГХ та поєднання ГХ з НАЖХП, впливає на перетворення протромбіну в тромбін, прискорюючи час утворення згустку, що виявляється у вкороченні як протромбінового часу так і ехітоксового тесту.

6. Ізольована ГХ, як і поєднаний перебіг НАЖХП з ГХ прискорюють утворення тромбу в останній фазі формування згустку, на етапі перетворення молекули фібриногену на фібрин, що опосередковано свідчить про зростання активності I та XIII факторів та відображено в часі анцистронового тесту.

7. У пацієнтів з ГХ, поєднаною з НАЖХП на фоні ожиріння виснаження антикоагулянтного та фібринолітичного потенціалу на фоні активації коагулянтної ланки гемостазу, свідчать про наявність протромбогенних змін, тому коморбідний перебіг ГХ та НАЖХП можна вважати фактором тромбофілічних змін гемостазу.

References

1. Balla Abdalla T. H. Occupational physical activity in young adults and stroke: was it due to my job? / T. H. Balla Abdalla, I. H. Rutkofsky, J. N. Syeda[et al.] // Cureus. — 2018. — Vol. 10, No. 8. — P. e3217.
2. Lubbers E. R. Arrhythmogenic substrates for atrial fibrillation in obesity / E. R. Lubbers, M. V. Price, P. J. Mohler // Frontiers in Physiology. — 2018. — Vol. 9. — P. 1482.
3. Borgeraas H. Association of time of obesity onset with comorbidities in treatment-seeking men and women with severe obesity / H. Borgeraas, L. H. Barstad, R. Sturdal Lund[et al.] // Obesity Science & Practice. — 2018. — Vol. 4, No. 5. — P. 427–436.
4. South A. M. Obesity is associated with higher blood pressure and higher levels of angiotensin ii but lower angiotensin-(1-7) in adolescents born preterm / A. M. South, P. A. Nixon, M. C. Chappell[et al.] // The Journal of Pediatrics. — 2018.
5. Younossi Z. M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes / Z. M. Younossi, A. B. Koenig, D. Abdelatif[et al.] // Hepatology. — 2016. — Vol. 64, No. 1. — P. 73–84.
6. Toshikuni N. Associations of fatty liver disease with hypertension, diabetes, and dyslipidemia: comparison between alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. / N. Toshikuni, M. Tsuchishima, A. Fukumura[et al.] // Gastroenterology research and practice. — 2017. — Vol. 2017. — P. 9127847.
7. Oikonomou D. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension / D. Oikonomou, G. Georgiopoulos, V. Katsi[et al.] // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. — 2018. — Vol. 30, No. 9. — P. 979–985.
8. Fotbolcu H. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease. / H. Fotbolcu, E. Zorlu // World journal of gastroenterology. — 2016. — Vol. 22, No. 16. — P. 4079–90.
9. Ampuero J. The effects of metabolic status on non-alcoholic fatty liver disease-related outcomes, beyond the presence of obesity / J. Ampuero, R. Aller, R. Gallego-Durón[et al.] // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. — 2018.
10. Orenes-Picero E. Effects of body mass index on the lipid profile and biomarkers of inflammation and a fibrinolytic and prothrombotic state / E. Orenes-Picero, J. Pineda, V. Roldán[et al.] // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. — 2015. — Vol. 22, No. 6. — P. 610–617.

*Впервые поступила в редакцию 12.11.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*