

DOI: 10.26693/jmbs03.01.099

УДК 616.36+616-005.1-08+616.127-004

Вакалюк І. І., Вірстюк Н. Г.

## ВПЛИВ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ НА СТАН ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

ivakal5@gmail.com

Неалкогольна жирова хвороба печінки пов'язана з атеросклерозом та ендотеліальною дисфункцією, котрі, в свою чергу, асоціюються з протромботичним станом. Метою роботи було оцінити особливості змін тромбоцитарної ланки гемостазу та ендотеліальної функції у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця залежно від наявності та перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки.

Об'єктом дослідження стали 300 хворих на стабільну ішемічну хворобу серця ФК II-III: 160 осіб без неалкогольної жирової хвороби печінки (I група); 140 осіб із неалкогольною жировою хворобою печінки (II група). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Проводили загально-клінічне обстеження, електрокардіографію, ехокардіографію, коронарографію, оцінку тромбоцитарної ланки гемостазу, визначення рівня sVCAM-1 у крові.

У всіх обстежених хворих на стабільну ішемічну хворобу серця виявляли вкорочення часу початку агрегації. У ІІБ групі цей показник був нижчим на 42,2% порівняно з I групою та на 27,2% – порівняно з ІІА групою ( $p < 0,05$ ). Швидкість агрегації поступово наростала в міру прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки. При неалкогольному стеатогепатиті цей показник перевищував його значення як у контролі на 73,6%, так і I та ІІА груп на 51,1% та 27,0% відповідно ( $p < 0,05$ ). Відзначено збільшення кількості тромбоцитів у всіх обстежених хворих. Проте, на тлі неалкогольної жирової хвороби печінки наростання рівня тромбоцитів було більш значимим. Встановлено наявність ендотеліальної дисфункції за величиною sVCAM-1 у крові, поглиблення якої відбувалось у міру прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки та наростання гіперагрегації.

Наявність високої агрегаційної активності тромбоцитів та ендотеліальної дисфункції у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки слід розцінювати як маркер хронічної атеротромбогенності та тромбінемії, що є чинником високого серцево-судинного ризику у даної категорії хворих.

**Ключові слова:** тромбоцитарний гемостаз, ендотеліальна функція, неалкогольна жирова хвороба печінки, стабільна ішемічна хвороба серця.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами.** Робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини стоматологічного факультету імені професора М. М. Бережницького ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» на тему: «Захворювання внутрішніх органів у сучасних умовах, за поєднаної патології та ураження органів-мішеней: особливості перебігу, діагностики та лікування», № держ. реєстрації 0115U000995.

**Вступ.** Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) вважається найпоширенішим хронічним захворюванням печінки, яке перебуває у тісному взаємозв'язку з ожирінням, дисліпідемією та інсулінорезистентністю [12]. Будучи одним із компонентів метаболічного синдрому, НАЖХП пов'язана з атеросклерозом та ендотеліальною дисфункцією, котрі, в свою чергу, асоціюються з протромботичним станом [10, 16]. Такий взаємозв'язок пояснюється тим, що печінка відіграє безпосередню роль у гемостазі, оскільки більшість коагуляційних факторів, антикоагулянтні білки та компоненти фібринолітичної системи синтезуються печінковими паренхіматозними клітинами [14]. У сукупності, це обумовлює формування високого серцево-судинного ризику за умов прогресування хронічного захворювання печінки, а також збільшення ризику розвитку тромбозів [15].

У свою чергу, стабільна ішемічна хвороба серця (ІХС) також асоціюється з активацією системи зсідання крові [4, 5]. Зокрема, у проспективному дослідженні NPHS (Northwick Park Heart Study, 1993) з вивчення ролі коагуляційних факторів у розвитку атеросклерозу та таких його ускладнень, як інсульт і інфаркт міокарда, було встановлено, що впродовж п'яти років спостереження рівень фібриногену тісно та незалежно пов'язаний зі

смертністю від серцево-судинних захворювань, серед яких найчастішою була саме ІХС [13, 18]. Більше того, встановлено, що характерна для ІХС, дисліпідемія асоціюється зі станом гіперкоагуляції та системного запалення [8, 12]. Згідно з літературними даними, підвищений рівень ліпопротеїдів низької щільності сприяє утворенню тромбіну, шляхом гіперсекреції тромбоксану  $A_2$  із підвищенням агрегаційної активності тромбоцитів [15]. У свою чергу, активація тромбоцитів пов'язана з ендотеліальною дисфункцією та в подальшому – з ремоделюванням судинної стінки [2]. Зокрема, збільшення рівня молекул адгезії сприяє проникненню лейкоцитів у судинну стінку та накопиченню в ній ліпідів, що відображає ступінь пошкодження ендотеліальних клітин і порушення мікроциркуляції в тканинах [9, 17]. Це викликає розвиток ендотеліальної дисфункції, яка вважається одним із чинників розвитку ІХС. З іншого боку, порушення регіонарного кровообігу внаслідок ішемії чи венозного застою теж призводить до дисфункції ендотелію [2, 15].

Таким чином, порушення в системі гемостазу та дисфункція ендотелію посідають провідне місце в патогенезі утворення тромбів. Проте, недостатньо вивченим залишається вплив НАЖХП на стан тромбоцитарного гемостазу та ендотелію в умовах коморбідності з ІХС.

**Мета дослідження** – оцінити особливості змін тромбоцитарної ланки гемостазу та ендотеліальної функції у хворих на стабільну ІХС залежно від наявності та перебігу НАЖХП.

**Матеріал і методи дослідження.** Об'єктом дослідження стали 300 хворих (середній вік  $54,2 \pm 5,7$  років) на стабільну ІХС ФК II-III, які перенесли гострий коронарний синдром більше 3 місяців тому. За даними детального клініко-діагностичного обстеження хворі були розподілені за наявністю НАЖХП. Зокрема, серед них було виділено 160 осіб без НАЖХП (I група) та 140 осіб із НАЖХП (II група). Серед хворих на НАЖХП у 89 пацієнтів виявляли неалкогольний жировий гепатоз (НАЖГ); у 51 пацієнта – неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Діагноз стабільної ІХС був верифікований за даними електрокардіографії, результатами коронарографії та наявності в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Стабільна ішемічна хвороба серця» (Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 року) [7]. Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Неалкогольний стеатогепатит» (Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 року) [6]. Адаптованої клінічної постанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки»

[1], згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [11].

Усім хворим проводили загальноклінічне обстеження (аналіз скарг, анамнезу хвороби, анамнезу життя, об'єктивного статусу), електрокардіографію, ехокардіографію, коронарографію, ультразвукове дослідження печінки, оцінку функціонального стану печінки, тромбоцитарної ланки гемостазу, визначення рівня судинних розчинних молекул адгезії (sVCAM-1) у крові.

Тромбоцитарний гемостаз оцінювали за показниками агрегаційної активності тромбоцитів (ступінь агрегації, швидкість агрегації, час агрегації, кількість тромбоцитів, фактор Віллебрандта) за допомогою агрегометра AP 2110 «Солар» (Білорусія) з використанням аденозиндифосфату 2,5 мкмоль/л за загальноовизнаною методикою [3].

Величину sVCAM-1 у крові визначали методом імуноферментного аналізу на імуноферментному аналізаторі PR 2100 (SANOFI DIAGNOSTIC PASTEUR, France) методом ELISA (фірми «Diacclone», Франція).

Від кожного пацієнта отримано письмову згоду на проведення дослідження, згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавства України про охорону здоров'я та Гельсінської декларації 2000 р., директиви Європейського товариства 86/609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення – табличного процесора «Microsoft Excel» та пакета прикладних програм «Statistica» v. 10.0 StatSoft, USA. Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили за допомогою парного t-критерію Стьюдента. Середні величини подані у вигляді ( $M \pm m$ ), де  $M$  – середнє значення показника,  $m$  – стандартна похибка середнього. Результати вважали статистично достовірними при значенні  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз показників агрегаційної активності тромбоцитів виявив порушення процесу дезагрегації у вигляді зменшення часу початку агрегації, збільшення ступеня та швидкості агрегації в різній мірі залежно від наявності та перебігу НАЖХП (**табл. 1**). Зокрема, вкорочення часу початку агрегації спостерігали у всіх обстежених хворих на стабільну ІХС. Проте, якщо у хворих I групи час агрегації був вкорочений порівняно з контролем на 14,1%, то у пацієнтів IIA та IIB груп – на 31,7% та 50,3% відповідно ( $p < 0,05$ ). Більше того, у хворих IIB групи цей показник був нижчим на 42,2%

**Таблиця 1** – Показники тромбоцитарної ланки гемостазу та ендотеліальної функції у хворих на стабільну ІХС залежно від перебігу НАЖХП, (M ± m)

Показник, одиниці виміру	Контрольна група (n = 20)	I група (n = 160)	II група (n = 140)		
			хворі на НАЖГ (n = 89)	хворі на НАСГ (n = 51)	
АДФ- індукована агрегація тромбоцитів	Час агрегації, сек	15,70 ± 1,84	13,49 ± 1,83*	10,72 ± 0,73*§	7,80 ± 0,24*§¶
	Швидкість агрегації, %/сек	14,13 ± 0,30	16,23 ± 0,42*	19,31 ± 0,38*§	24,53 ± 0,36*§¶
	Ступінь агрегації,%	21,08 ± 0,68	24,26 ± 0,34*	28,89 ± 0,58*§	35,84 ± 0,81*§¶
	Кількість тромбоцитів, тис/мкл	268,25 ± 10,56	305,81 ± 12,61*	359,94 ± 14,35*§	442,73 ± 17,72*§¶
	Фактор Віллебрандта,%	189,26 ± 7,19	218,89 ± 11,28*	259,49 ± 10,57*§	324,27 ± 12,37*§¶
sVCAM-1, нг/мл	579,82 ± 15,45	665,53 ± 17,38*	784,03 ± 16,32*§	978,12 ± 19,26*§¶	

**Примітки:**\* – достовірність різниці порівняно з контрольною групою (p < 0,05); § – достовірність різниці порівняно з хворими I групи (p < 0,05); ¶ – достовірність різниці порівняно з хворими на НАЖГ (p < 0,05).

порівняно з його значення в I групі та на 27,2% – порівняно з ІІА групою (p < 0,05) відповідно.

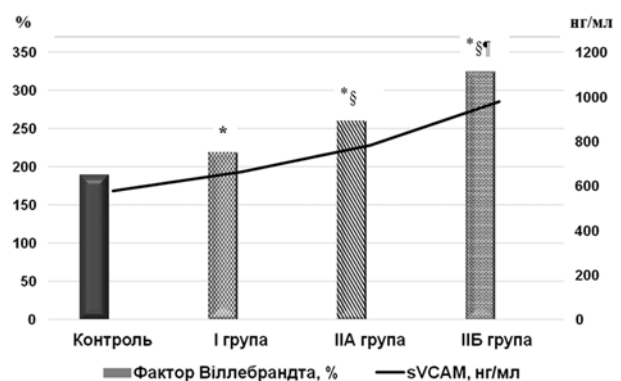
У свою чергу, швидкість агрегації поступово наростала в міру прогресування НАЖХП. Зокрема, у хворих з НАЖГ ІІА групи швидкість агрегації була більшою на 36,7% порівняно з контролем та на 18,9% – порівняно з I групою (p < 0,05). При НАСГ цей показник достовірно перевищував його значення як у осіб контрольної групи на 73,6%, так і I та ІІА груп на 51,1% та 27,0% відповідно (p < 0,05). При цьому, ступінь агрегації вірогідно наростав, досягнувши найвищого значення в ІІБ групі. Зокрема, у хворих ІІА групи ступінь агрегації був вищим на 37,0% порівняно з контролем та на 19,1% – порівняно з I групою (p < 0,05). У свою чергу, в ІІБ групі величина ступеня агрегації була більшою на 70,0% порівняно з контролем, на 47,7% – порівняно з хворими I групи та на 24,1% – порівняно з ІІА групою (p < 0,05) відповідно.

Відзначено збільшення кількості тромбоцитів у всіх обстежених хворих із постінфарктним кардіосклерозом. Проте, на тлі НАЖХП наростання рівня тромбоцитів було більш значимим. Зокрема, якщо у хворих I групи кількість тромбоцитів була на 14,0% вищою рівня контролю, то у хворих ІІА та ІІБ груп цей показник перевищував його значення у контрольній групі на 34,2% та 65,0% (p < 0,05) відповідно. При цьому у хворих ІІБ групи рівень тромбоцитів був більшим на 44,8% порівняно з I групою та на 23,0% – порівняно з ІІА групою (p < 0,05). Збільшення кількості тромбоцитів в умовах формування НАЖХП обумовило характерне наростання рівня фактора Віллебрандта. Зокрема, у хворих I групи цей показник був на 15,7% вищим порівняно з контролем; при НАЖГ – на 18,5% перевищував його величину в I групі; при НАСГ – був більшим на 48,1% порівняно з хворими I групи та на 24,9% порівняно з ІІА групою (p < 0,05) відповідно. У сукупності, описані зміни тромбоцитарного гемостазу

свідчать про формування стану гіперагрегації тромбоцитів на тлі НАЖХП у хворих на стабільну ІХС.

Встановлено наявність ендотеліальної дисфункції за величиною sVCAM-1 у крові, поглиблення якої відбувалось у міру прогресування НАЖХП та наростання гіперагрегації (рис. 1). Зокрема, якщо у хворих I групи рівень sVCAM-1 був на 14,7% вищим за їхнє значення у контролі, то в ІІА групі хворих цей показник достовірно перевищував як його рівень у контрольній групі на 35,2%, так і в I групі – на 17,8% (p < 0,05) відповідно. У хворих ІІБ групи величина sVCAM-1 була найвищою, складаючи при цьому (978,12 ± 19,26) нг/мл, що було на 46,9% більшим порівняно з хворими I групи та на 24,7% – порівняно з ІІА групою (p < 0,05).

Встановлено наявність прямих кореляційних взаємозв'язків між рівнем фактора Віллебрандта та sVCAM-1 у крові, сила яких, залежала від



**Рис. 1.** Динаміка величини фактора Віллебрандта та sVCAM-1 у крові залежно від наявності та прогресування НАЖХП

**Примітки:**\* – достовірність різниці порівняно з контролем (p < 0,05); § – достовірність різниці порівняно з хворими I групи (p < 0,05); ¶ – достовірність різниці порівняно з хворими на НАЖГ (p < 0,05).

наявності та варіанту перебігу НАЖХП у хворих на стабільну ІХС: при відсутності НАЖХП – ( $r = 0,4380$ ;  $p = 0,0001$ ); при НАЖГ – ( $r = 0,4970$ ;  $p = 0,0002$ ); при НАСГ – ( $r = 0,5319$ ;  $p = 0,0001$ ).

Отримані нами дані підтверджуються результатами інших наукових досліджень. Зокрема, у дослідженні Tataru M. C. і співавторів було встановлено, що дилатація лівих камер серця та перенавантаження їх об'ємом, а також дистрофічні зміни ендокарда внаслідок його фіброзу у хворих на ІХС призводять до пошкодження ендокардіальної поверхні. Це, в свою чергу, обумовлює виникнення ендотеліальної дисфункції, яка разом зі сповільненням кровотоку збільшує продукцію тромбіну й активує тромбоутворення, адгезію та агрегацію тромбоцитів [4].

Окрім цього, відомо, що на гемостаз суттєво впливає субендотелій, котрий містить колаген, а також кількість та активність клітин гладеньких м'язів, які його продукують. У разі загибелі ендотеліальних клітин, що має місце у хворих на ІХС, оголюється субендотелій, внаслідок чого відбувається активація системи згортання крові. Цей процес реалізується за участі великомолекулярних глікопротеїнів, насамперед фактора Віллебранда та фібриногену [12]. Цим пояснюються отримані нами результати обстеження хворих на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХП, а саме тісна кореляція між маркером ендотеліальної дисфункції sVCAM-1 та фактором Віллебранда.

Більше того, відомо, що НАЖХП, будучи одним із компонентів метаболічного синдрому, асоціюється з дисбалансом між чинниками згортання крові та фібринолізу, підвищеною здатністю тромбоцитів до агрегації, ендотеліальною дисфункцією та хронічним запаленням низького ступеня активності

[10, 15]. Ці дані тісно переплітаються із отриманими нами результатами. Адже, порушення тромбоцитарного гемостазу у бік посилення агрегації тромбоцитів і формування ендотеліальної дисфункції, що в сукупності слугують передумовою тромботичного стану на тлі прогресування НАЖХП, мали місце у обстежених нами хворих на стабільну ІХС.

#### Висновки

1. Для хворих на стабільну ішемічну хворобу серця характерним є порушення тромбоцитарної ланки гемостазу, що виявляється у посиленні агрегації тромбоцитів та збільшенні величини фактора Віллебранда на тлі прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки.
2. Наявність високої агрегаційної активності тромбоцитів та ендотеліальної дисфункції у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки слід розцінювати як маркер хронічної атеротромбогенності та тромбінемії, що є чинником високого серцево-судинного ризику у даній категорії хворих.
3. Виявлені прямі кореляції між рівнем фактора Віллебранда та sVCAM-1 у крові вказує на взаємозв'язок між порушенням тромбоцитарного гемостазу та ендотеліальної функції у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, що збільшується за наявності неалкогольної жирової хвороби печінки та в сукупності сприяє формуванню тромботичних станів і, відповідно, прогресуванню такої коморбідної патології.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження необхідно спрямувати на розробку нових диференційованих підходів до антитромботичного лікування хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із врахуванням ступеня пошкодження печінки на тлі неалкогольної жирової хвороби печінки.

#### References

1. Kharchenko NV, Lishchyshyna OM, Anokhina HA, et al. *Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh «Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky»* [Internet]. 2014 [cited 2017 Nov 26]. Available from: [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod\\_akn\\_dn\\_20140616\\_2.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf). [Ukrainian].
2. Vozna KhI, Moskalyuk VD, Sorokhan VD. Endoteliy: funktsional'ni vlastyvoli ta yoho dysfunktsiya (ohlyad literatury z materialamy vlasnykh doslidzhen'). *Klinichna ta eksperymental'na patolohiya*. 2015; 1 (51): 209-14. [Ukrainian].
3. Detektorskaja LN, Zolotnickaja RP. *Laboratornye issledovaniya v klinike*. Moskva; 1987. 368 s. [Russian].
4. Kovaleva ON, Ambrosova TN. *Patogenez i lechenie trombotichnykh narushenij v kardiologii*. Har'kov; 2013. 80 s. [Russian].
5. Tashchuk VK, Ilashchuk TO, Shylov MV. Statevi ta vikovi osoblyvosti hemostaziolohichnoyi lanky hostrykh form ishemichnoyi khvoroby sertsya. *Halyts'kyi likars'kyi visnyk*. 2010; 17 (3): 107-9. [Ukrainian]
6. Khobzey MK, Kharchenko NV, Lishchyshyna OM, et al. Unifikovanyy klinichnyy protokol «Nealkohol'nyy steatohepatyt». *Nakaz MOZ Ukrainy № 826 vid 06.11.2014*. Available from: [http://moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20141106\\_0826\\_dod\\_ukp\\_nsg.pdf](http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukp_nsg.pdf). [Ukrainian].
7. Kravchenko VV, Sokolov MYu, Talayeva TV. Unifikovanyy klinichnyy protokol «Stabil'na ishemichna khvoroba sertsya». *Nakaz MOZ Ukrainy № 152 vid 02.03.2016*. Available from: [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20150716\\_1dod.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150716_1dod.pdf). [Ukrainian].
8. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10: 330-44. PMID: 23507799. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.41.



9. Syed SS, Balluz RS, Kabagambe EK, Meyer WiA III, Lukas S, Wilson CM, Kapogiannis BG, Nachman ShA, Sleasman JW. Assessment of biomarkers of cardiovascular risk among HIV type 1-infected adolescents: role of soluble vascular cell adhesion molecule as an early indicator of endothelial inflammation. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013; 29 (3): 493-500. PMID: 23062187. PMCID: PMC3581064. <https://doi.org/10.1089/aid.2012.0086>.
10. Barrera F, George J. Prothrombotic Factors and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Additional Link to Cardiovascular Risk? *Hepatology*. 2014; 59 (1): 16-8. PMID: 23787943. DOI 10.1002/hep.26588.
11. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64 (6): 1388-402. PMID: 27062661. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
12. Francque SM, Graaff VD, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *J of Hepatol*. 2016; 65: 425-43. PMID: 27091791. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.005.
13. Friberg L, Rosenqvist M, Lip G. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish Atrial Fibrillation Cohort Study. *Circulation*. 2012; 125: 2298-307. PMID: 22514252. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055079.
14. Potze W, Siddiqui MS, Boyett SL, Adelmeijer J, Daita K, Sanyal AJ, Lisman T. Preserved hemostatic status in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 65 (5): 980-7. PMID: 27302378. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.06.001.
15. Tripodi A, Fracanzani AL, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Mannucci PM, Peyvandi F, Bertelli C, Valenti L, Fargion S. Procoagulant imbalance in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2014; 61 (1): 148-54. PMID: 24657400. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.03.013.
16. Verrijken FS, Francque S, Mertens I, Prawitt J, Caron S, Hubens G, Van Marck E, Staels B, Michielsen P, Van Gaal L. Prothrombotic factors in histologically proven NAFLD and NASH. *J of Hepatol*. 2014; 59: 121-9. PMID: 24375485. DOI: 10.1002/hep.26510.
17. Lefere S, Van de Velde F, Devisscher L, Bekaert M, Raevens S, Verhelst X, Van Nieuwenhove Y, Praet M, et al. Serum vascular cell adhesion molecule-1 predicts significant liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Obes*. 2017; 41 (8): 1207-13. PMID: 28461687. DOI: 10.1038/ijo.2017.102.
18. Hansen ML, Jepsen RM, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH, Hansen J, Køber L, Husted S, Torp-Pedersen C. Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Eur J EHRA*. 2015; 17: 18-23. PMID: 25231909. DOI: 10.1093/europace/euu189.

УДК 616.36+616-005.1-08+616.127-004

### ВЛИЯНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ НА СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

**Вакалюк И. И., Вирстюк Н. Г.**

**Резюме.** Неалкогольная жировая болезнь печени связана с атеросклерозом и эндотелиальной дисфункцией, которые, в свою очередь, ассоциируются с протромботическим состоянием.

Целью работы было оценить особенности изменений тромбоцитарного гемостаза и эндотелиальной функции у больных со стабильной ишемической болезнью сердца независимо от наличия и течения НАЖБП.

Объектом исследования стали 300 больных со стабильной ишемической болезнью сердца ФК II-III: 160 больных без неалкогольной жировой болезни печени (I группа); 140 больных с неалкогольной жировой болезнью печени (II группа). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Проводили общее клиническое обследование, электрокардиографию, эхокардиографию, коронарографию, оценку тромбоцитарного гемостаза, определение уровня sVCAM-1 в крови.

У всех обследованных больных со стабильной ишемической болезнью сердца определяли укорачивание времени начала агрегации. Во IIБ группе этот показатель был ниже на 42,2% в сравнении с I группой и на 27,2% – в сравнении с IIA группой ( $p < 0,05$ ). Скорость агрегации постепенно нарастала по мере прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени. При неалкогольном стеатогепатите этот показатель превышал его значение как в контроле на 73,6%, так и в I и IIA группах на 51,1% и 27,0% соответственно ( $p < 0,05$ ). Отмечено увеличение количества тромбоцитов у всех обследованных больных. Однако, на фоне неалкогольной жировой болезни печени нарастание уровня тромбоцитов было более значимым. Установлено наличие эндотелиальной дисфункции по величине sVCAM-1 в крови, углубления которой происходило по мере прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени и нарастанию гиперагрегации.

Наличие высокой агрегационной активности тромбоцитов и эндотелиальной дисфункции у больных со стабильной ишемической болезнью сердца, совмещенной с неалкогольной жировой болезнью печени следует расценивать как маркер хронической атеротромбогенности и тромбинемии, что является фактором высокого сердечно-сосудистого риска у данной категории больных.

**Ключевые слова:** тромбоцитарный гемостаз, эндотелиальная функция, неалкогольная жировая болезнь печени, стабильная ишемическая болезнь сердца.

UDC 616.36+616-005.1-08+616.127-004

**The Influence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease  
on the Platelet Hemostasis and Endothelial Function State  
in Patients with Stable Coronary Heart Disease**

**Vakalyuk I. I., Virstyuk N. G.**

**Abstract.** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with atherosclerosis and endothelial dysfunction, which, in turn, are associated with the prothrombotic state.

*The purpose of the study* was to evaluate the peculiarities of changes in the platelet hemostasis and endothelial function in patients with stable coronary heart disease (CHD), depending on the presence and course of NAFLD.

*Material and methods.* We examined 300 patients with stable CHD II-III classes: 160 patients without NAFLD (Group I); 140 patients with NAFLD (Group II). The control group consisted of 20 practically healthy people. All patients underwent general-clinical examination, electrocardiography, echocardiography, coronary angiography, evaluation of thrombocyte hemostasis and determination of plasma sVCAM-1 level were conducted.

*Results.* Shortened time to start aggregation was revealed in all examined patients with stable CHD. In Group IIB this parameter was lower by 42.2% vs. Group I and by 27.2% vs. Group IIA ( $p < 0.05$ ). The speed of aggregation gradually increased as NAFLD progressed. In the case of non-alcoholic steatohepatitis this indicator exceeded its value in the control group by 73.6%, and in Group I and Group IIA by 51.1% and 27.0% respectively ( $p < 0.05$ ). An increase of platelets levels was revealed in all examined patients. However, on the background of NAFLD, an increase in platelet levels was more significant. It was established that the endothelial dysfunction by the plasma sVCAM-1 levels deepens with NAFLD progression and increased hyperaggregation.

*Conclusion.* The presence of high platelets aggregation activity and endothelial dysfunction in patients with stable CHD combined with NAFLD should be considered as a marker of chronic atherothrombogenicity and thrombinemia, which is a factor of high cardiovascular risk in this category of patients.

**Keywords:** platelet hemostasis, endothelial function, nonalcoholic fatty liver disease, stable coronary heart disease.

Стаття надійшла 27.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування