

DOI: 10.26693/jmbs04.06.217

УДК 616.36-003.826-06:616.12-005.4]-036.1:612.015:612.115

Хухліна О. С., Кузьмінська О. Б., Антофійчук Т. М.,
Коцюбійчук З. Я., Гринюк О. Є., Кропива В. В.

СТАН СИСТЕМИ ФІБРИНОЛІЗУ ТА ПРОТЕОЛІЗУ, ГОМЕОСТАЗУ МОНООКСИДУ НІТРОГЕНУ, ПЛАЗМОВОГО ТА ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ПРИ КОМОРБІДНОСТІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

olhakuzminska@ukr.net

Мета дослідження – вивчити стан системи фібринолізу та протеолізу, гомеостазу монооксиду нітрогену, плазмового та тромбоцитарного гемостазу у хворих на неалкогольний стеатогепатит в залежності від наявності коморбідної ішемічної хвороби серця.

Обстежено 120 хворих на неалкогольний стеатогепатит: 30 хворих на неалкогольний стеатогепатит із ожирінням I-II ступеня (1 група), 90 хворих на неалкогольний стеатогепатит із коморбідним ожирінням I-II ступеня та ішемічну хворобу серця (стабільна стенокардія напруження I-II ФК) (2 група). Середній вік обстежених хворих склав $56,81 \pm 8,38$ роки. В 1 групі чоловіків було 16 (53,37 %), жінок – 14 (46,63 %). В 2 групі чоловіків було 48 (53,35 %), жінок – 42 (46,65 %). Групу контролю склали 30 практично здорових осіб віком від 40 до 60 років.

У переважної більшості хворих з неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння за коморбідності з ішемічною хворобою серця встановлено зниження фібринолітичного потенціалу плазми крові (сумарної ($p < 0,05$), ферментативної фібринолітичної активності ($p < 0,05$), посилення процесів згортання крові (достовірне зниження протромбінового часу ($p < 0,05$) та підвищення вмісту фібриногену ($p < 0,05$) в крові), дефіцит вмісту NO ($p < 0,05$), посилення агрегаційної здатності тромбоцитів (вірогідне зростання спонтанної ($p < 0,05$) та індукованої агрегації тромбоцитів ($p < 0,05$)).

Причиною виявлених порушень реології та зсідання крові при неалкогольному стеатогепатиті є накопичення в системному кровообігу токсичних субстанцій, які створюють високий рівень ендотоксикозу, сприяють вивільненню біологічно активних речовин, цитокінів, активації калікреїн-кінінової системи, утворенню плазміну та тромбіну з подальшим порушенням рівноваги між ними, розвит-

ку стазу, сладж-феномену, еритроцитарних агрегатів у розширеній порталній системі з низькою швидкістю кровотоку. Сповільнення кровообігу в печінці за рахунок утворення мікротромбів у мікроциркуляторному руслі сприяє поглибленню гіпоксії органа, процесів перекисного окиснення ліпідів з подальшим ушкодженням клітинних мембран і замиканню порочного кола патогенезу прогресування неалкогольного стеатогепатиту та ішемічної хвороби серця.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, ішемічна хвороба серця, фібриноліз, протеоліз, агрегація тромбоцитів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» «Особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів: чинники ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, фармакотерапія», № державної реєстрації 0114U002475.

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) в наш час визнана у всьому світі розповсюдженим хронічним захворюванням печінки [1-4]. У зв'язку з метаболічними факторами ризику, спільними для НАЖХП і кардіоваскулярних захворювань, у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) підвищений ризик розвитку і печінкової енцефалопатії, і кардіоваскулярної смерті [5-8]. НАЖХП є маркером патологічного накопичення ектопічного жиру в поєднанні з хронічним запаленням, що супроводжується низкою патофізіологічних процесів, включаючи аномальний обмін глюкози, жирних кислот та ліпопротеїнів, підвищення інтенсивності оксидативного стресу, порушення адипокінового профілю, гіперкоагуляцію, дисфункцію ендотелію

та прискорення прогресування атеросклерозу [1-3, 5, 7]. Незважаючи на значну кількість досліджень [2, 4, 9-13], присвячених вивченню ролі метаболічної інтоксикації, активації процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, стану систем фібринолізу та протеолізу, ендотеліальної дисфункції у патогенезі НАСГ, не до кінця залишаються з'ясованими механізми їх взаємозв'язку за коморбідності з ішемічною хворобою серця (ІХС).

Мета дослідження: вивчити стан системи фібринолізу та протеолізу, гомеостазу монооксиду нітрогену, плазмового та тромбоцитарного гемостазу у хворих на НАСГ в залежності від наявності коморбідної ІХС.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 120 хворих на НАСГ: 30 хворих на НАСГ із ожирінням I-II ступеня (1 група), 90 хворих на НАСГ із коморбідним ожирінням I-II ступеня та ІХС (стабільна стенокардія напруження I-II ФК) (2 група). Середній вік обстежених хворих склав $56,81 \pm 8,38$ роки. В 1 групі чоловіків було 16 (53,37 %), жінок – 14 (46,63 %). В 2 групі чоловіків було 48 (53,35 %), жінок – 42 (46,65 %). Групу контролю склали 30 практично здорових осіб (ПЗО) віком від 40 до 60 років.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO), за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, аутоімунного чи медикаментозного ґенезу, а також результатів ультрасонографічного дослідження (УСГ). Діагностику ІХС здійснювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Стабільна ішемічна хвороба серця» (Наказ МОЗ України №152 від 02.03.2016 р.).

Стан системи фібринолізу вивчали шляхом визначення сумарної (СФА), ферментативної (ФФА) та неферментативної (НФА) фібринолітичної активності плазми; протеолітичну активність плазми крові (інтенсивність лізису азоальбуміну (ІЛАА), азоказеїну (ІЛАК), азоколу (ІЛК)) вивчали за Н. Тіцом (1978).

Агрегаційну здатність тромбоцитів (Тр) вивчали на аналізаторі агрегації тромбоцитів AP 2110 (ЗАО СОЛАР, Беларусь) турбідиметричним методом. Визначали ступінь спонтанної (САТ) та індукованої агрегації Тр (ІАТ) із використанням у якості індуктора АДФ в кінцевій концентрації 1,25 мкмоль/л, час розвитку повної агрегації, швидкість агрегації, кількість Тр, поріг чутливості Тр до індуктора та частоту випадків дезагрегації (А.Таскола et al., 1980). Вміст у крові монооксиду нітрогену (NO) вивчали за L.C. Green (1982).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою параметричних (t-критерію Стюдента, F-критерію Фішера) та непараметричних методів (U-критерій Манна-Уїтні, T-критерій Уїлкоксона) варіаційної статистики. Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз отриманих результатів показав, що для хворих на НАСГ як з ізольованим перебігом, так і за коморбідності з ІХС, характерне підвищення реакцій протеолізу. У хворих досліджуваних груп встановлено статистично достовірне підвищення ІЛАА та ІЛАК ($p < 0,05$) (табл. 1). Так, ІЛАА у хворих 1 групи у 1,5 рази ($p < 0,05$) перевищувала таку в ПЗО, у хворих 2 групи – у 1,65 рази ($p < 0,05$) відповідно із вірогідною міжгруповою різницею ($p < 0,05$). Щодо ІЛАК спостерігалася подібна тенденція: у пацієнтів 1 групи даний показник у 1,4 рази ($p < 0,05$) перевищував такий у ПЗО, у пацієнтів 2 групи – у 1,55 рази ($p < 0,05$) із статистично достовірною міжгруповою різницею показника ($p < 0,05$). При цьому типовим було зниження ІЛК хворих обох груп ($p < 0,05$): у пацієнтів 1 групи даний показник у 1,28 рази ($p < 0,05$) був нижчим від ПЗО, у пацієнтів 2 групи – у 1,6 рази ($p < 0,05$) відповідно з наявною вірогідною різницею показника між 1 та 2 групами ($p < 0,05$).

Як видно з отриманих результатів, більш вираженими зміни в системі протеолізу, зокрема підвищення ІЛАА та ІЛАК, були характерні для хворих з НАСГ та коморбідною ІХС. Це пов'язано з тим, що однією із патогенетичних ланок стресового ушкодження серця є порушення цілісності лізосомальних мембран з вивільненням з лізосом протеолітичних ферментів, які в сукупності з ефектами ліпідної тріади спричиняють ушкодження сарколеми, що в свою чергу призводить до больових відчуттів, характерних для ІХС (стенокардії) [10, 11, 13]. Зниження протеолітичної активності за колагеном у обох групах обстежених хворих є свідченням активного формування сполучної тканини у паренхімі

печінки та міокарді. Більш виражене зниження ІЛК в хворих з коморбідною ІХС свідчить про порушення обміну в сполучній тканині, що утворює сполучно-тканинну матрицю серця [11].

Аналіз результатів проведених досліджень свідчить, що для хворих на НАСГ на тлі ожиріння як за ізольованого перебігу, так і за коморбідності з ІХС характерне достовірне зниження СФА ($p < 0,05$) внаслідок зниження функціонування її ферментативної ланки ($p < 0,05$) (табл. 1). Так, показник СФА у пацієнтів 1 групи на 13,3 % ($p < 0,05$) був нижчим від ПЗО, у пацієнтів 2 групи – на 19,7 % ($p < 0,05$). ФФА у хворих 1 групи у 1,48 рази була нижчою від ПЗО ($p < 0,05$), у хворих 2 групи – у 1,78 рази відповідно ($p < 0,05$). При цьому спостерігалось компенсаторне зростання НФА: у 1 групі – у 1,5 рази в порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$), у 2 групі – у 1,6 рази ($p < 0,05$). Виявлене в обстежених хворих на НАСГ зниження СФА, що відбувається переважно за рахунок ФФА, вказує на пригнічення загального фібринолізу плазми крові. Дані зміни є особливо актуальними в контексті коморбідності НАСГ та ІХС, оскільки створюються сприятливі умови для формування мікротромбів з подальшим прогресуванням розладів мікроциркуляції, процесів атерогенезу, ішемії та виникнення дистрофічних змін в органах.

Аналіз коагулограм у пацієнтів з НАСГ виявив найбільш виражені відхилення у показниках фібриногену, ПТЧ, ПТІ. Результати дослідження 2-ї фази коагуляційного гемостазу показав, що ПТЧ був вірогідно знижений ($p < 0,05$) у всіх групах спостереження (табл. 1). При дослідженні ПТІ виявлено вірогідне підвищення даного показника у хворих обох груп у порівнянні з ПЗО: у хворих 1 групи – у 1,4 рази ($p < 0,05$), у хворих 2 групи – 1,45 раз ($p < 0,05$).

Дослідження 3-ї фази коагуляційного гемостазу за вмістом фібриногену в крові, який, крім того, є найважливішим маркером запалення, свідчить про вірогідне підвищення даного показника у всіх групах хворих: так, у 1 групі вміст фібриногену у 1,3 рази ($p < 0,05$) перевищував відповідний показник у ПЗО, з максимальним підвищенням у 2 групі – у 1,5 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p < 0,05$).

При вивченні функціональної активності Тр виявлено статистично достовірне ($p < 0,05$) підвищення САТ у хворих обох груп у порівнянні з ПЗО: у хворих 1 групи – у 2,3 рази ($p < 0,05$), у хворих 2 групи – у 2,5 рази ($p < 0,05$) із статистично вірогід-

Таблиця 1 – Стан системи фібринолізу та протеолізу, гомеостазу монооксиду нітрогену, плазмового та тромбоцитарного гемостазу у хворих на НАСГ в залежності від супутньої ІХС

Показник, од. вимірювання	ПЗО (n=30)	Групи обстежених хворих	
		НАСГ (n=30)	НАСГ + ІХС (n=90)
ІЛКА, мкг/млхгод	2,37±0,06	3,58±0,03*	3,91±0,01*/**
ІЛАК, мкг/млхгод	2,09±0,04	2,95±0,02*	3,24±0,03*/**
ІЛК, мкг/млхгод	0,86±0,01	0,67±0,009*	0,54±0,009*/**
СФА, Е ₄₄₀ /млхгод	1,73±0,03	1,50±0,02*	1,39±0,016*/**
ФФА, Е ₄₄₀ /млхгод	1,24±0,025	0,84±0,01*	0,70±0,027*/**
НФА, Е ₄₄₀ /млхгод	0,49±0,018	0,66±0,004*	0,69±0,007*/**
НО, ммоль/л	17,32±1,23	30,59±1,4*	10,51±1,13*/**
Фібриноген, г/л	2,96±0,085	3,80±0,04*	4,45±0,037*/**
ПТЧ, с	16,5±0,30	14,30±0,27*	13,90±0,13*
ПТІ, %	81,7±2,61	115,4±4,15*	118,7±4,88*
Тромбоцити, ×10 ⁹ /л	271,6±8,39	258,5±7,64	254,1±8,62
Час рекальцифікації плазми, с	77,4±2,46	82,38±2,23	90,16±2,21*
САТ, %	2,14±0,41	4,92±0,08*	5,33±0,07*/**
ІАТ, %	18,1±2,37	56,15±1,96*	64,5±1,83*/**
Швидкість агрегації, %/хв	26,9±1,75	41,4±1,38*	55,6±1,54*/**
Час агрегації, с	137,5±12,61	79,7±7,13*	48,2±5,50*/**

Примітки: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$); ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ($p < 0,05$).

ною міжгруповою різницею ($p < 0,05$). Крім того, виявлено прямий кореляційний зв'язок САТ із віком ($r=0,64$, $p < 0,05$), вмістом глюкози крові ($r=0,58$, $p < 0,05$), загальним ХС ($r=0,53$, $p < 0,05$), зворотний – із вмістом ХС ЛПВЩ ($r=-0,67$, $p < 0,05$), що дає підстави стверджувати, що САТ разом із загальноприйнятими чинниками ризику атеротромбозу (паління, низький рівень ХС ЛПВЩ, підвищення діастолічного АТ, гіперглікемії) виділяють як незалежний чинник серцево-судинного ризику.

При порівнянні ІАТ з додаванням АДФ у концентрації 1,25 мкмоль/л було встановлено підвищений ступінь агрегації Тр у пацієнтів обох груп. Так, у хворих 1 групи даний показник у 3,1 рази ($p < 0,05$) перевищував такий у ПЗО. При цьому спостерігалось збільшення швидкості агрегації Тр у хворих 1 групи – у 1,54 рази у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$), а також зменшення часу агрегації Тр – у 1,73 рази у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$). Ступінь ІАТ у хворих 2 групи у 3,56 рази ($p < 0,05$) перевищував такий у ПЗО. Крім того, у хворих даної групи спостерігалось достовірне збільшення швидкості агрегації Тр у 2,07 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО. При цьому відмічалось скорочення часу агрегації Тр у 2,85 рази ($p < 0,05$).

Вивчення вмісту NO крові обстежених хворих показало різноспрямований характер змін даного показника у осіб з ізольованим перебігом НАСГ та при коморбідності з ІХС. Так, у пацієнтів 1 групи спостерігалось підвищення даного показника у 1,76 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО. При цьому для хворих 2 групи характерним було вірогідне зниження вмісту NO у 1,6 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО.

Така різноспрямованість змін вмісту NO в обстежених хворих пояснюється тим, що при ізольованому перебігу НАСГ на тлі запального процесу в печінковій тканині зростає продукція NO лейкоцитами внаслідок активації NO-синтази. При надлишковій продукції NO в результаті його взаємодії з супероксиданіоном настає його цитотоксичний ефект: активізація ВРОЛ з ушкодженням клітинних мембран, інгібування дихального ланцюга мітхондрій, індукція апоптозу. У хворих 2 групи при коморбідності ІХС та НАСГ відбувається зниження функціональної активності ендотелію, і, відповідно, продукція NO знижується. Дефіцит NO, виявлений у хворих на НАСГ із ІХС, сприяє прогресуванню запальних, гемокоагуляційних, гемодинамічних розладів, що призводять до формування хронічного стану «ішемії-реперфузії» печінки, сприяє посиленню процесів ПОЛ, прогресуванню НАСГ та ІХС [12, 13].

Висновки. Таким чином, аналіз результатів дослідження показав, що у переважної більшості

хворих з НАСГ на тлі ожиріння за коморбідності з ІХС встановлено зниження фібринолітичного потенціалу плазми крові (СФА ($p < 0,05$), ФФА ($p < 0,05$), посилення процесів згортання крові (достовірне зниження ПТЧ ($p < 0,05$) та підвищення вмісту фібриногену ($p < 0,05$) в крові), дефіцит вмісту NO ($p < 0,05$), посилення агрегаційної здатності тромбоцитів (вірогідне зростання САТ ($p < 0,05$) та ІАТ ($p < 0,05$)). Очевидно, причиною виявлених порушень реології та зсідання крові при НАСГ є накопичення в системному кровообігу токсичних субстанцій, які створюють високий рівень ендотоксикозу, сприяють вивільненню біологічно активних речовин, цитокінів, активації калікреїн-кінінової системи, утворенню плазміну та тромбіну з подальшим порушенням рівноваги між ними, розвитку стазу, сладж-феномену, еритроцитарних агрегатів у розширеній портальній системі з низькою швидкістю кровотоку. Сповільнення кровообігу в печінці за рахунок утворення мікротромбів у мікроциркуляторному руслі сприяє поглибленню гіпоксії органа, процесів ВРОЛ з подальшим ушкодженням клітинних мембран і замиканню порочного кола патогенезу прогресування НАСГ та ІХС.

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку є дослідження впливу L-карнітину та мельдонію дигідрату на стан системи фібринолізу та протеолізу, плазмового та тромбоцитарного гемостазу, гомеостазу монооксиду нітрогену за коморбідності НАСГ із ІХС.

Referenses

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol.* 2012; 55(6): 2005-23. PMID: 22488764. doi: 10.1002/hep.25762
2. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med.* 2011; 43(8): 617-49. PMID: 21039302. DOI: 10.3109/07853890.2010.518623
3. Kowdley KV. Advances in the diagnosis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2014; 10(3): 184-6. PMID: 24829546. PMID: PMC4014051
4. Lam B, Younossi ZM. Treatment options for nonalcoholic fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2010; 3(2): 121-37. PMID: 21180596. PMID: PMC3002571. DOI: 10.1177/1756283X09359964
5. Latea L, Negrea S, Bolboaca S. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients. *Australas Med J.* 2013; 6(6): 325-30. PMID: 23837080. PMID: PMC3702137. DOI: 10.4066/AMJ.2013.1648
6. 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
7. Brea A, Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Int J Cardiol.* 2013; 167(4): 1109-17. PMID: 23141876. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.085
8. Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratzliff V, Loria P, et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol.* 2013; 59(4): 859-71. PMID: 23751754. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.044
9. Babak OI. Hlutatyon v norme u pry patolohyy: byolohycheskaia rol y vozmozhnosty klynicheskoho prymerenye [Glutathione in health and disease: the biological role and possibilities of clinical use]. *Zdorovia Ukrainy. Tem nomer Gastroenterolohiia. Hepatolohiia. Koloproktolohiia.* 2015; 1: 1-3. [Russian]
10. Khukhlina OS, Drozd VYu. Optyimizatsiia likuvannia nealkoholnoho steatohepatytu u khvorykh na ozhyrinnia ta ishemichnu khvorobu sertsia [Optimization of treatment of NASH in patients with obesity and coronary heart disease]. *Liky Ukrainy.* 2016; 9: 46-52. [Ukrainian]

11. Polyanskaya OS. Proteoliteskaya aktivnost u bolnyh so stenokardiey. [The proteolytic activity in patients with angina pectoris]. *Kardiologiya: teoriya i praktika. Sbornik materialov mezhdunarodnogo nauchnogo e-simpoziuma. Rossiya, Moskva, 27-30 iyunya 2013.* 2013: 31-6. [Russian]
12. Khukhlina OS, Antoniv AA, Kanovska LV, Matushchak MV, Vivsyannuk VV. The intensity of the antioxidant protection system and oxidative stress factors in patients with non-alcoholic steatohepatitis depending on the form of chronic kidney disease. *Georgian Medical News.* 2018; 3(276): 71-6.
13. Khukhlina OS, Antoniv AA, Mandryk Ole, Smanduch VS. The role of endothelial dysfunction in the progression mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis in patients with obesity and chronic kidney disease. *Wiadomosci Lekarskie.* 2019; 4: 523-7.

УДК 616.36-003.826-06:616.12-005.4]-036.1:612.015:612.115

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ФИБРИНОЛИЗА И ПРОТЕОЛИЗА, ГОМЕОСТАЗА МОНООКСИДА АЗОТА, ПЛАЗМЕННОГО И ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ ПРИ КОМОРБИДНОСТИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Хухлина О. С., Кузминская О. Б., Антофийчук Т. Н., Коцюбийчук З. Я., Гринюк О. Е., Кропива В. В.

Резюме. Цель исследования – изучить состояние системы фибринолиза и протеолиза, гомеостаза монооксида азота, плазменного и тромбоцитарного гемостаза у больных неалкогольным стеатогепатитом в зависимости от наличия коморбидной ишемической болезни сердца.

Обследовано 120 больных неалкогольным стеатогепатитом: 30 больных неалкогольным стеатогепатитом с ожирением I-II степени (1 группа), 90 больных неалкогольным стеатогепатитом с коморбидным ожирением I-II степени и ишемической болезнью сердца (стабильная стенокардия напряжения I-II ФК) (2 группа). Средний возраст обследованных больных составил $56,81 \pm 8,38$ года. В 1 группе мужчин было 16 (53,37%), женщин - 14 (46,63%). В 2 группе мужчин было 48 (53,35%), женщин – 42 (46,65%). Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц в возрасте от 40 до 60 лет.

У подавляющего большинства больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне ожирения при коморбидности с ишемической болезнью сердца установлено снижение фибринолитического потенциала плазмы крови (суммарной ($p < 0,05$), ферментативной фибринолитической активности ($p < 0,05$)), усиление процессов свертывания крови (достоверное снижение протромбинового времени ($p < 0,05$) и повышение содержания фибриногена ($p < 0,05$) в крови), дефицит содержания NO ($p < 0,05$), повышение агрегационной способности тромбоцитов (вероятен рост спонтанной ($p < 0,05$) и индуцированной агрегации тромбоцитов ($p < 0,05$)).

Причиной выявленных нарушений реологии и свертывания крови при неалкогольном стеатогепатите является накопление в системном кровообращении токсических субстанций, которые создают высокий уровень эндотоксикоза, способствуют высвобождению биологически активных веществ, цитокинов, активации калликреин-кининовой системы, образование плазмина и тромбина с последующим нарушением равновесия между ними, развитию стаза, сладж-феномена, эритроцитарных агрегатов в расширенной портальной системе с низкой скоростью кровотока. Замедление кровообращения в печени за счет образования микротромбов в микроциркуляторном русле способствует углублению гипоксии органа, процессов пероксидного окисления липидов с последующим повреждением клеточных мембран и замыканию порочного круга патогенеза прогрессирования неалкогольного стеатогепатита и ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, ишемическая болезнь сердца, фибринолиз, протеолиз, агрегация тромбоцитов.

UDC 616.36-003.826-06:616.12-005.4]-036.1:612.015:612.115

The State of Fibrinolysis and Proteolysis System, Homeostasis of Nitrogen Monoxide, Plasma and Platelet Hemostasis in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis and Comorbid Coronary Heart Disease

Khukhlina O., Kuzminska O., Antofiichuk T., Kotsiubiichuk Z., Hryniuk O., Kropyva V.

Abstract. Non-alcoholic fatty liver disease is now recognized worldwide as a common chronic liver disease. Due to metabolic risk factors common to non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease, patients with non-alcoholic steatohepatitis are at increased risk of developing hepatic encephalopathy and cardiovascular death.

The purpose of the study was to investigate the state of fibrinolysis and proteolysis system, homeostasis of nitrogen monoxide, plasma and platelet hemostasis in patients with non-alcoholic steatohepatitis, depending on the presence of comorbid coronary heart disease.

Material and research methods. We examined 120 patients with non-alcoholic steatohepatitis: 30 patients with non-alcoholic steatohepatitis and obesity of I-II degree (group 1), 90 patients with non-alcoholic steatohepatitis and comorbid obesity of I-II degree and coronary heart disease (stable angina pectoris I-II) (group 2). The average age of the examined patients was 56.81 ± 8.38 years. There were 16 (53,37 %) men and 14 (46,63 %) women in group 1. In the group 2 there were 48 (53,35 %) men and 42 (46,65 %) women. The control group consisted of 30 practically healthy persons aged from 40 to 60 years.

Results and discussion. The vast majority of patients with non-alcoholic steatohepatitis and comorbid coronary heart disease showed a decrease in fibrinolytic potential of blood plasma (total ($p < 0.05$) and enzymatic fibrinolytic activity ($p < 0.05$), increased blood coagulation (a significant decrease of prothrombin time) ($p < 0.05$) and increased fibrinogen content ($p < 0.05$) in the blood, NO deficiency ($p < 0.05$), platelet aggregation capacity (significant increase of spontaneous ($p < 0.05$) and induced platelet aggregation ($p < 0.05$)).

Conclusions. The cause of revealed disorders of rheology and blood clotting at non-alcoholic steatohepatitis is accumulation in the systemic circulation of toxic substances, which create a high level of endotoxemia, contribute to the release of biologically active substances, cytokines, activation of kallikrein-kinin system, the formation of plasmin and thrombin with subsequent disturbance of equilibrium between them, development of stasis, erythrocyte aggregates in an extended portal system with low blood flow velocity. The slowing of blood circulation in the liver due to the formation of microthrombuses in the microcirculatory system contributes to the deepening of organ hypoxia, processes of lipid peroxidation with subsequent damage of cell membranes and closure of the vicious circle of pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis and coronary heart disease progression.

Keywords: nonalcoholic steatohepatitis, coronary heart disease, fibrinolysis, proteolysis, platelet aggregation.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 05.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування