

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ:

навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники: Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України та Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського Національної Академії наук України

№ 1 (63), 2021 р.

Заснований у серпні 2005 р.



DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4681578>

Головний редактор	д.м.н. А.І.Гоженко	The editor-in-chief	A.I.Gozhenko
Науковий редактор	д.м.н. Л.М.Шафран	The scientific editor	L.M.Shafran
Відповідальний секретар	к.б.н. Д.В.Большой	The responsible secretary	D.V.Bolshoy

Редакційна колегія

Д.х.н., акад. НАНУ, С.А. Андронаті (Україна), д.х.н. В.П. Антонович (Україна), PhD П.Бартік (Словакія), PhD Н.С. Бадюк (Україна), д.м.н. Є.П. Белобров (Україна), PhD Е.А. Бормусова (Ізраїль), д.м.н. Л.І. Власик (Україна), д.м.н., чл.-кор. НАМНУ М.Р. Гжеготський (Україна), акад. НАМНУ, д.б.н. М.Я. Головенко (Україна), д.м.н. В.С. Гойдик (Україна), д.м.н. О.В. Горша (Україна), д.м.н. В.Жуков (Польща), д.м.н., чл.-кор. РАМН В.О. Капцов (Росія), д.м.н. Л.А. Ковалевська (Україна), д.м.н., чл.-кор. НАМНУ М.О. Колісник (Україна), д.б.н. І.А. Кравченко (Україна), д.м.н. Б.А. Насібуллін (Україна), Б.В. Панов (Україна), д.б.н. О.Г. Пихтєєва (Україна), д.м.н., чл.-кор. НАМНУ М.Г. Проданчук (Україна), д.б.н. Е.М. Псядло (Україна), д.м.н., акад. РАМН Рахманін Ю.А. (Росія), д.м.н. Р. Мускієта (Польща), д.м.н. А.Рзаєва (Азербайджан), д.м.н. І.В. Сергета (Україна), д.м.н., акад. НАМНУ А.М. Сердюк (Україна), д.м.н. А.В. Скальний (Росія), д.м.н. Л.М. Сосєдова (Росія), д.м.н. Д.Г. Ставрев (Болгарія), PhD А.А. Тінков (Росія), д.м.н., акад. НАМНУ, чл.-кор. НАНУ І.М. Трахтенберг (Україна), д.б.н. Третьякова О.В., д.м.н. К.Ш. Шайсултанов (Казахстан), д.м.н. К.О. Шаріпов (Казахстан), PhD К.Л. Шафран (Великобританія), д.м.н. В.В. Шевляков (Білорусь), д.м.н. В.В. Шухтін (Україна), д.м.н., акад. НАМНУ О.П. Яворовський (Україна)

Editorial board

S.A. Andronati (Ukraine), V.P. Antonovitch (Ukraine), P. Bartik (Slovakia), N.S. Baduk (Ukraine), Ye.P. Belobrov (Ukraine), E.A. Bormusova (Israel), L.I. Vlasik (Ukraine), M.R. Gzhegotzky (Ukraine), N.Ya. Golovenko (Ukraine), V.S. Gojdyk (Ukraine), O.V. Gorsha (Ukraine), V. Zhukov (Poland), V.O. Kaptsov (Russia), L.A. Kovalevskaya (Ukraine), M.O. Kolosnyk (Ukraine), I.A. Kravchenko (Ukraine), B.A. Nasibullin (Ukraine), B.V. Panov (Ukraine), E.G. Pykhtieieva (Ukraine), N.G. Prodanchuk (Ukraine), E.M. Psiadlo (Ukraine), Yu.A. Rachmanin (Russia), R. Muszkietka (Poland), A. Rzaeva (Azerbaijan), I.V. Sergeta (Ukraine), A.M. Serdyuk (Ukraine), A.V. Skalny (Russia), L.M. Sosedova (Russia), D.G. Stavrev (Bulgaria), A.A. Tinkov (Russia), I.M. Trakhtenberg (Ukraine), Tretyakova E.V. (Ukraine), K.Sh. Shaisultanov (Kazakhstan), K.O. Sharipov (Kazakhstan), K.L. Shafran (Great Britain), V.V. Shevlyakov (Belarus), V.V. Shukhtin (Ukraine), O.P. Yavorovsky (Ukraine)

3

Адреса редакції: вул. Канатна, 92, 65039, м. Одеса, Україна Тел.: +380-50-988-98-94, +380-48-753-18-04 E-mail: med_trans@ukr.net	The address of editorial office: Kanatnaya str., 92, 65039, Odessa, Ukraine Phone: +380-50-988-98-94, +380-48-753-18-04 E-mail: med_trans@ukr.net
--	---

Журнал зареєстрований Держкомітетом по телебаченню та радіомовленню України
31 травня 2005 р. Свідоцтво: серія KB № 9901
ISSN 1818-9385 (print.), ISSN 1818-9393 (online)

The Journal is registered by the State Committee on TV and broadcasting of Ukraine
May 31, 2005. The certificate: series KB № 9901
ISSN 1818-9385 (print.), ISSN 1818-9393 (online)

Рукописи не повертаються авторам. Відповідальність за достовірність та інтерпретацію даних несуть автори статей. Редакція залишає за собою право скорочувати матеріали по узгодженню з автором.

Manuscripts are not returned to the authors. Authors bear all responsibilities for correctness and reliability of the presented data. Edition retains the right to reduce the size of the materials in agreement with the author.

Журнал внесений до переліку видань, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт з біології та медицини (Категорія «Б», наказ міністра науки і освіти України № 886 від 02.07.2020)

Журнал зареєстрований в міжнародних наукометричних базах «Російський Індекс Научного Цитування» (РИНЦ, Росія) та Scopus (Польща)

Роботи, що представлені в цьому номері, рекомендовані до друку Редакційною колегією журналу після сліпого рецензування

Періодичність — 4 рази на рік
Передплатний індекс 95316
Адреси електронної версії:

<http://aptm.org.ua/>; <http://www.medtrans.com.ua/>; http://www.nbu.gov.ua/portal/Chem_Biol/Aptm/texts.html

© Науковий журнал „АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ”, 2005 р.

Підписано до друку 26.03.2021 р. Гарнітура Pragmatica. Формат 64x90 / 8. Друк офсетний. Ум. печ. лист. 17,2.
Надруковано з готового макету в друкарні "ART-V". м. Одеса, вул. Комітетська, 24А.

УДК 616.151.5:616.12-008.331.1:616.36-003.826:616-056.52
<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4681615>

**СТАН КОАГУЛЯЦІЙНОЇ ЛАНКИ ПЛАЗМОВОГО ГЕМОСТАЗУ У
ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ У ПОЄДНАННІ З
НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ**

Нетяженко В.З., Баженова Н.М.

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

**СОСТОЯНИЕ КОАГУЛЯЦИОННОГО ЗВЕНА ПЛАЗМЕННОГО
ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В
СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ
ПЕЧЕНИ**

Нетяженко В.З., Баженова Н.М.

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

**THE STATE OF THE COAGULATION LINK OF PLASMA
HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION IN
COMBINATION WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

Netyazhenko V.Z., Bazhenova N.M.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary/Резюме

Background. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common liver diseases in adults and children in developed countries. The main predictors of NAFLD - obesity and metabolic syndrome - are associated with a procoagulant state.

The objective: to increase the efficiency of early diagnosis of thrombophilic changes in blood in patients with essential hypertension combined with non-alcoholic fatty liver disease by determining the state of coagulation hemostasis.

Materials and methods. Examination of 152 patients was carried out. Patient groups: I - 46 patients with stage II hypertension, II - 54 patients with NAFLD without hypertension, group III - 52 patients with stage II hypertension and concomitant NAFLD.

Results. Analyzing the blood coagulation rate by the PTT level, significant differences from the control were observed only in the group of patients with NAFLD - a decrease in the indicator was noted by 18.4% ($p < 0.001$). The INR level decreased by 13.7% ($p < 0.01$) in the NAFLD group. Both groups for NAFLD had a reduced level of APTT when compared with the control measurement: group II - by 14.1% ($p < 0.001$), and in combination with NAFLD with by 18.1% ($p < 0.05$). Fibrinogen levels significantly exceeded control values in patients with hypertension in both group - I (by 29.3% ($p < 0.01$)) and in group III (by 39.7% ($p < 0.001$)). SFMC levels in all groups were significantly higher than the control values: in patients with hypertension - 4.1 times ($p < 0.001$), with NAFLD - 2.8 times ($p < 0.001$), in the NAFLD group with hypertension - 4.5 times ($p < 0.001$). with hypertension had a 12.6% shortening of the clot formation time during the Lebetox test ($p < 0.01$), while patients with NAFLD demonstrated a more significant decrease in the time of the Lebetox test: with isolated NAFLD - by 17, 5%,

patients with NAFLD with hypertension - by 23.8% ($p < 0.001$) Assessing the clotting rate during the Echitox test, we found that all patients with hypertension had a shortening of this indicator. 21.7% ($p < 0.001$), in group III - by 16.6% ($p < 0.001$).

Conclusion. The course of NAFLD is accompanied by the acceleration of coagulation processes at all stages of the coagulation cascade, both along the internal and external pathways. To monitor the prothrombogenic activity of the blood at the level of thrombin activation, the Echitox test is optimal, primarily in clinical situations with a probable increase in the SFMC level.

Key words: *non-alcoholic fatty liver disease; hypertension; plasma hemostasis; coagulation hemostasis; hypertonic disease.*

Актуальність. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є однією з найпоширеніших захворювань печінки у дорослих та дітей у розвинених країнах. Основні предиктори НАЖХП – ожиріння та метаболічний синдром – пов'язані з прокоагулянтним станом.

Мета дослідження: підвищити ефективність ранньої діагностики тромбофілічних змін крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, поєднаною з неалкогольною жировою хворобою печінки шляхом визначення стану коагуляційного гемостазу.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 152 пацієнтів. Групи пацієнтів: I - 46 хворих на ГХ II стадії, II - 54 пацієнт з НАЖХП без ГХ, III група – 52 пацієнт, у яких виявлена ГХ II стадії з супутньою НАЖХП.

Результати. Аналізуючи швидкість згортання крові за рівнем ПТЧ суттєві відмінності від контролю спостерігалися лише в групі пацієнтів з НАЖХП – зниження показника відмічалось на 18,4% ($p < 0,001$). Рівень МНВ знижувався на 13,7% ($p < 0,01$) в групі НАЖХП. Обидві групи з НАЖХП мали знижений рівень АЧТЧ при співставленні з контрольним вимірюванням: II група – на 14,1% ($p < 0,001$), а при поєднанні НАЖХП з ГХ II ст. на 18,1% ($p < 0,05$). Рівні фібриногену суттєво перевищували контрольні значення у пацієнтів з ГХ II ст. як в I (на 29,3% ($p < 0,01$)), так і в III групах (на 39,7% ($p < 0,001$)). Рівні РФМК у всіх групах були суттєво вищими за контрольні значення: у пацієнтів з ГХ II ст. – в 4,1 рази ($p < 0,001$), з НАЖХП – в 2,8 рази ($p < 0,001$), в групі НАЖХП з ГХ II ст. – в 4,5 рази ($p < 0,001$). Пацієнти з ГХ II ст. мали вкорочення часу утворення згустку під час виконання лебетоксового тесту на 12,6% ($p < 0,01$), водночас пацієнти, що мали НАЖХП продемонстрували більш суттєве зменшення часу лебетоксового тесту: з ізольованою НАЖХП – на 17,5%, хворі на НАЖХП з ГХ II ст. – на 23,8% ($p < 0,001$). Оцінюючи швидкість згортання при проведенні ехітоксового тесту нами виявлено, що всі пацієнти з ГХ II ст. мали вкорочення даного показника. В I групі на 21,7% ($p < 0,001$), в III групі – на 16,6% ($p < 0,001$).

Заключення. Перебіг НАЖХП супроводжується пришвидшенням коагуляційних процесів на всіх етапах каскаду згортання, як за внутрішнім, так і за зовнішнім шляхами. Для відстеження протромбогенної активності крові на рівні активації тромбіну оптимальним є ехітоксовий тест, перш за все в клінічних ситуаціях з ймовірним підвищенням рівня РФМК.

Ключові слова: *неалкогольна жирова хвороба печінки; гіпертонічна хвороба; плазмовий гемостаз; коагуляційний гемостаз; гіпертонічна хвороба.*

Актуальность. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является од-

ной из самых распространенных заболеваний печени у взрослых и детей в развитых странах. Основные предикторы НАЖБП - ожирение и метаболический синдром - связанные с прокоагулянтного состоянием.

Цель исследования: повысить эффективность ранней диагностики тромбофилических изменений крови у пациентов с гипертонической болезнью, совмещенной с неалкогольной жировой болезнью печени путем определения состояния коагуляционного гемостаза.

Материалы и методы. Проведено обследование 152 пациентов. Группы пациентов: I - 46 больных ГБ II стадии, II - 54 пациент с НАЖБП без ГБ, III группа - 52 пациент, у которых обнаружена ГБ II стадии с сопутствующей НАЖБП.

Результаты. Анализируя скорость свертывания крови по уровню ПТВ существенные отличия от контроля наблюдались только в группе пациентов с НАЖБП - снижение показателя отмечалось на 18,4% ($p < 0,001$). Уровень МНО снижался на 13,7% ($p < 0,01$) в группе НАЖБП. Обе группы по НАЖБП имели пониженный уровень АЧТВ при сопоставлении с контрольным измерением: II группа - на 14,1% ($p < 0,001$), а при сочетании НАЖБП с ГБ II ст. на 18,1% ($p < 0,05$). Уровни фибриногена существенно превышали контрольные значения у пациентов с ГБ II ст. как в I (на 29,3% ($p < 0,01$)), так и в III группы (на 39,7% ($p < 0,001$)). Уровни РФМК во всех группах были существенно выше контрольных значений: у пациентов с ГБ II ст. - в 4,1 раза ($p < 0,001$), с НАЖБП - в 2,8 раза ($p < 0,001$), в группе НАЖБП с ГБ II ст. - в 4,5 раза ($p < 0,001$). пациенты с ГБ II ст. имели укорочение времени образования сгустка во время выполнения лебетоксового теста на 12,6% ($p < 0,01$), в то же время пациенты, имевшие НАЖБП продемонстрировали более существенное уменьшение времени лебетоксового теста: с изолированной НАЖБП - на 17,5%, больные НАЖБП с ГБ II ст. - на 23,8% ($p < 0,001$). Оценивая скорость свертывания при проведении эхитоксового тетста нами выявлено, что все пациенты с ГБ II ст. имели укорочение данного показателя. В первой группе на 21 7% ($p < 0,001$), в III группы - на 16,6% ($p < 0,001$).

Заключение. Течение НАЖБП сопровождается ускорением коагуляционных процессов на всех этапах каскада свертывания, как по внутреннему, так и по внешнему путями. Для отслеживания протромбогенной активности крови на уровне активации тромбина оптимальным является эхитоксовый тест, прежде всего в клинических ситуациях с вероятным повышением уровня РФМК.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени гипертоническая болезнь; плазменный гемостаз; коагуляционный гемостаз; гипертоническая болезнь.

Вступ

Згідно даних Американського коледжу кардіологів (ACC) ризик розвитку гіпертонічної хвороби (ГХ) для здорової 45-річної людини в наступні 40 років її життя становить: 93% для афро-американців, 92% для латиноамериканців, 84% для жителів Східної Азії та 86 % для європеїдної раси [1]. У осіб віком старше 30 років високий рівень систол-

ічного та діастолічного АТ пов'язаний з підвищенням ризиком виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ), стенокардії, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, інсульту, захворювань периферичних артерій та аневризми черевної аорти [1]. Існують відмінності в середніх показниках артеріального тиску (АТ) у різних країнах, але глобальних тенденцій до змін середніх рівнів АТ

за останні десятиліття не спостерігається [2].

Надмірне збільшення ваги, особливо вісцеральне ожиріння, є основною причиною виникнення артеріальної гіпертензії (АГ), та становить від 65% до 75% ризику первинної АГ [3].

Серед найважливіших факторів ризику для неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) є висока поширеність ожиріння [4]. Хоча НАЖХП асоціюється з ожирінням, резистентністю до інсуліну та цукровим діабетом 2 типу, багато людей з НАЖХП не страждають ожирінням, і багато людей з НАЖХП не мають цукрового діабету 2 типу [5]. В даний час проведено ряд досліджень, які підтверджують наявність взаємозв'язку між АГ і НАЖХП. Доведено, що наявність АГ посилює або провокує розвиток неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Так, у пацієнтів з АГ в >50% випадків виявляють також НАЖХП без інших факторів ризику розвитку захворювань печінки. Найбільша кількість випадків НАЖХП (Н"80%) діагностують у групі non-dippers – осіб з недостатнім нічним зниженням АТ [6].

Кілька великих проспективних досліджень послідовно показали, що поширеність клінічних ССЗ збільшується у пацієнтів з НАЖХП. Так, у когорті обстежених понад 11 000 дорослих НАЖХП була пов'язана з підвищеною частотою ССЗ, незалежно від інших факторів ризику [5, 7].

Targher G. та ін. провели метааналіз 16 унікальних спостережних проспективних і ретроспективних досліджень з 34 043 дорослими особами (36,3% з НАЖХП), щоб визначити величину асоціації з ризиком серцево-судинних подій. Результати цього метааналізу вказують на те, що НАЖХП значно асоціюється з підвищеним ризиком смертельних та нефатальних серцево-судинних подій [8].

Основні предиктори НАЖХП – ожиріння та метаболічний синдром – пов'язані з прокоагулянтним станом, і багато досліджень пов'язують це з порушенням експресії коагуляції з боку печінки [9]. Tripodi A та ін. продемонстрували наявність тромбофілічних змін в крові пацієнтів з НАЖХП, об'єктом їх досліджень були тромбін, фактор VIII та протеїн С [10]. Lallukka S. та ін. виявили прокоагуляційний дисбаланс при НАЖХП через зростання активності факторів IX, XIII та фібриногену [12].

Зважаючи на те, що синтез більшості факторів коагуляційного гемостазу відбувається переважно в печінці, тому зміни згортуючої системи крові при захворюваннях печінки потрапляють під прискіпливе вивчення. Згідно результатів нещодавніх досліджень у осіб, хворих на НАЖХП, існує підвищений ризик активації коагуляції у порівнянні з тими, у яких немає НАЖХП [9, 10]. Проте залишається відкритим питання природи гемостатичних ускладнень у цих хворих та вплив поєданого перебігу НАЖХП та ГХ на стан плазмового гемостазу. Тому нами проведений аналіз впливу НАЖХП на стан показників коагуляційної ланки у хворих з ізольованою НАЖХП та поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ II ст.

Мета роботи

Підвищити ефективність ранньої діагностики тромбофілічних змін крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, поєднаною з неалкогольною жировою хворобою печінки шляхом визначення стану коагуляційної ланки плазмового гемостазу.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №2 Філія

«Центр охорони здоров'я» ПАТ «Українська залізниця». Було обстежено 152 пацієнта: 72 чоловіків і 80 жінок. Пацієнти були поділені на групи: I група – хворі на ГХ II стадії без ознак ураження печінки (46 осіб, медіана та інтерквартильний розмах віку обстежених склали 58,0 [51,0; 63,0] років); II група – пацієнти з НАЖХП без ГХ (54 особи; 54,0 [43,0; 58,0] років,); III група – хворі на ГХ II стадії з НАЖХП (52 особи; 57,50 [48,0; 64,5] років). Групу контролю склали 15 практично здорових осіб співставних за віком і статтю (49,0 [42,0; 55,0] років), які проходили профілактичне обстеження.

Всім хворим проводили загальноклінічні дослідження. Для досягнення поставленої мети вивчали коагуляційну активність крові за допомогою визначення протромбінового часу (ПТЧ), міжнародного нормалізаційного відношення (МНВ), тромбінового часу (ТЧ), активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ), фібриногену (ФГ) та розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), за допомогою високоспецифічних тестів з отрутами змій: анцистронового тесту (АЦТ) з отрутою змії роду *Agkistrodon* (Щитомордник), лебетоксового тесту (ЛБТ) з отрутою гюрзи звичайної (*Vipera lebetina*) та ехітоксового тесту (ЕХТ) з отрутою ефі багатолускової (*Echis multiscutum*). Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймався рівним 0,05. Для аналізу показників тромбоцитарно-плазматичного гемостазу застосовувалися 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 підлягали законам нормального розподілу.

Результати

Нами було проведено визначення стану коагуляційної ланки гемостазу у пацієнтів з ГХ II ст., НАЖХП та їх поєдна-

ним перебігом.

Аналізуючи швидкість згортання крові за рівнем ПТЧ суттєві відмінності від контролю спостерігалися лише в групі пацієнтів з НАЖХП – зниження показника відмічалось на 18,4% ($p < 0,001$). Також цей показник був нижчим щодо групи ГХ II ст. на 18,2% ($p < 0,01$). Незважаючи на те, що зниження ПТЧ не було статистичної значущості у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ II ст. та НАЖХП щодо контрольних значень, проте даний показник наближався до рівнів II групи та продемонстрував відсутність різниці між хворими на НАЖХП та НАЖХП з ГХ II ст.

Значення стандартизованого показника МНВ мало вірогідну різницю порівняно з групою контролю тільки у пацієнтів з НАЖХП. Рівень МНВ знижувався на 13,7% ($p < 0,01$). Співставленням з показниками I групи виявлено достовірну розбіжність щодо обох груп з НАЖХП. В II групі МНВ

зменшувався на 19,2% ($p < 0,001$), та в групі НАЖХП з ГХ II ст. – на 14,5% ($p < 0,001$) щодо самостійної ГХ II ст. Отже, незважаючи на відсутність різниці від показників здорових осіб, відхилення МНВ набувало статистичної значущості при порівнянні I та III груп, що свідчить про посилення коагуляційної активності крові у пацієнтів з ГХ II ст. у разі поєднання з НАЖХП.

Оцінюючи рівень ТЧ достовірною різниця була зафіксована нами лише в групі осіб з НАЖХП. Так, час ТЧ, порівняно з контролем, вкорочувався на 21,4% ($p < 0,001$), та мав суттєві відмінності від показників хворих III групи – був меншим на 13,5% ($p < 0,001$) при самостійній НАЖХП та на 15,7% ($p < 0,001$) щодо значень при ГХ II ст.

Порівняльний аналіз швидкості АЧТЧ не визначив вірогідної розбіжності між хворими на ГХ II ст. та здоровими особами. Натомість, обидві групи з

НАЖХП мали знижений рівень АЧТЧ при співставленні з контрольним вимірюванням: II група – на 14,1% ($p < 0,001$), а при поєднанні НАЖХП з ГХ II ст. на 18,1% ($p < 0,05$). Від показників групи ГХ II ст. достовірно відрізнялися значення АЧТЧ групи НАЖХП, вони були меншими на 22,6% ($p < 0,001$), та групи НАЖХП з ГХ II ст. – рівні були нижчими на 27% ($p < 0,001$).

Звертає на себе увагу, що кількість фібриногену не відрізнялася від контролю у хворих II групи, проте його рівні суттєво перевищували контрольні значення у пацієнтів з ГХ II ст. як в I (на 29,3% ($p < 0,01$)), так і в III групах (на 39,7% ($p < 0,001$)). При цьому достовірної різниці між I та III групами не виявлено. Натомість порівняння показників хворих на НАЖХП, які не мали ГХ з кількістю фібриногену при поєднаній патології продемонструвало достовірне зростання на 22,7% ($p < 0,001$) у разі поєднання з ГХ II ст., та на 13,6% ($p < 0,01$) були вищими значення при стеатозі щодо ГХ II ст.

Рівні РФМК, хоча і не відрізнялись між групами при порівнянні з хворими на ГХ II ст., проте у всіх групах були суттєво вищими за контрольні значення: у пацієнтів з ГХ II ст. – в 4,1 рази ($p < 0,001$), з НАЖХП – в 2,8 рази ($p < 0,001$), в групі НАЖХП з ГХ II ст. – в 4,5 рази ($p < 0,001$). Цікаво, що значне зростання РФМК, на 59,7% ($p < 0,001$),

спостерігалось при поєднанні гіпертонічної хвороби та НАЖХП.

Знайдені нами зміни показників гемокоагуляції у пацієнтів з ГХ та НАЖХП були неоднозначними, а саме, було виявлено активацію кінцевої фази гемокоагуляції, що відображалось в збільшенні вмісту фібриногену та РФМК у пацієнтів з поєднаним перебігом захворювань, а також вкорочення ПТЧ, МНВ, ТЧ та АЧТЧ у хворих на НАЖХП, що свідчило про різнонаправленість впливу стеатогепатозу на коагуляційну систему гемостазу. Тому, з метою доповнення даних про характер змін в системі гемостазу у хворих з коморбідним перебігом ГХ II ст. та НАЖХП нами проводилось вивчення факторів згортання крові за допомогою спеціальних лабораторних досліджень,

Таблиця 1

Показники коагуляційної ланки гемостазу в різних групах пацієнтів, (Ме [25%;75%])

Показник	Контроль	ГХ (I)	НАЖХП (II)	НАЖХП +ГХ (III)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
ПТЧ, с	19,25 [18,6; 19,9]	19,2 [17,3; 20,1]	16,25*** [14,3; 18,7]	17,15 [14,65; 19,75]	p<0,01	p>0,05	p>0,05
МНВ	0,83 [0,79;0,8 9]	0,87 [0,82; 0,9]	0,73** [0,68; 0,83]	0,76 [0,66; 0,89]	p<0,001	p<0,001	p>0,05
ТЧ, с	10,8 [10,1; 11,2]	10,3 [9,5; 11,1]	8,9*** [8,2; 9,9]	10,1 [9,5; 11,25]	p<0,001	p>0,05	p<0,001
АЧТЧ, с	30,0 [26,8; 33,2]	32,25 [29,5; 36,7]	26,3*** [23,9; 28,1]	25,4* [19,5; 29,9]	p<0,001	p<0,001	p>0,05
Фібриноген, г/л	2,9 [2,6; 3,2]	3,75** [3,3; 4,0]	3,3 [2,6; 3,6]	4,05*** [3,55; 4,55]	p<0,01	p>0,05	p<0,001
РФМК, 10 ⁻² г/л	4,0 [3,5; 4,5]	16,2*** [5,5; 20,4]	11,3*** [8,7; 14,0]	18,05*** [15,3; 22,4]	p>0,05	p>0,05	p<0,001

Примітка 1. p₁₋₂ – вірогідність різниці показників між хворими I групи та II групи.

p₁₋₃ – вірогідність різниці показників між хворими I групи та III групи.

p₂₋₃ – вірогідність різниці показників між хворими II групи та III групи.

Ступінь вірогідності показників відносно обстежених групи контролю: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001;

Примітка 2. ПТЧ – протромбіновий час; МНВ – міжнародне нормалізаційне відношення;

ТЧ – тромбіновий час; АЧТЧ – активованій частковий тромбопластиновий;

РФМК – розчинні фібрин-мономерні комплекси.

Таблиця 1 Так, пацієнти з ГХ II

Показники тестів з отрутами змії в різних групах пацієнтів, (Ме [25%;75%])

Показник	Контроль	ГХ (I)	НАЖХП (II)	НАЖХП + ГХ (III)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
АЦТ, с	31,3 [29,7; 32,6]	30,8 [29,3; 33,5]	29,2 [27,1; 31,9]	27,6* [26,2; 30,8]	p>0,05	p<0,01	p>0,05
ЛБТ, с	38,95 [36,9; 40,1]	34,6** [33,2; 36,3]	33,15*** [30,1; 36,7]	31,45*** [26,45; 34,95]	p>0,05	p<0,01	p>0,05
ЕХТ, с	70,95 [69,8; 73,4]	58,3*** [54,5; 61,1]	66,4 [61,3; 75,4]	60,85*** [57,95; 65,45]	p<0,001	p>0,05	p<0,001

Примітка 1. p₁₋₂ – вірогідність різниці показників між хворими I групи та II групи.

p₁₋₃ – вірогідність різниці показників між хворими I групи та III групи.

p₂₋₃ – вірогідність різниці показників між хворими II групи та III групи.

Ступінь вірогідності показників відносно обстежених групи контролю: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001;

Примітка 2. ЛБТ – лебетоксовий тест; ЕХТ – ехітоксовий тест; АЦТ – анцистроновий тест.

ст. мали вкорочення часу утворення згустку під час виконання лебетоксового тесту на 12,6 % (p<0,01), водночас пацієнти, що мали НАЖХП продемонстрували більш суттєве зменшення часу лебетоксового тесту: з ізольованою НАЖХП – на 17,5%, хворі на НАЖХП з ГХ II ст. – на 23,8% (p<0,001). Відповідно суттєвою була різниця між групою ГХ II ст., та ко-

а саме визначення стану коагуляційної ланки гемостазу за допомогою високоспецифічних тестів з отрутами змії: анцистроновго тесту з отрутою змії роду *Agkistrodon* (Щитомордник), лебетоксового тесту з отрутою гюрзи звичайної (*Vipera lebetina*) та ехітоксового тесту з отрутою ефі багатолускової (*Echis multiscutum*), які є більш чутливими у визначенні показників коагуляційної ланки гемостазу.

Під час оцінки АЦТ вірогідних розбіжностей не визначено в жодній з груп, окрім пацієнтів з поєднаним перебігом захворювань. Значення АЦТ були нижчими за контрольні на 13,4% (p<0,05), також виявлено різницю між самостійною ГХ II ст. та поєднаним перебігом з НАЖХП, наявність супутнього стеатогепатозу вкорочувала АЦТ на 11,6% (p<0,01), що свідчило про прискорення процесу фібриноутворення у пацієнтів з НАЖХП та ГХ II ст.

Порівняльним аналізом значення ЛБТ нами було зафіксовано вірогідні розбіжності щодо показників здорових осіб в кожній з обстежених груп. Слід зауважити, що швидкість утворення згустку зростала серед всіх груп хворих.

гортаю поєднаного перебігу. У пацієнтів, що мали НАЖХП на фоні ГХ II ст. час згортання був на 10% (p<0,01) меншим порівняно з хворими на ГХ II ст.

Оцінюючи швидкість згортання при проведенні ЕХТ нами виявлено, що всі пацієнти з ГХ II ст. мали вкорочення даного показника. В I групі на 21,7% (p<0,001), в III групі – на 16,6% (p<0,001). Тимчасом як серед хворих на НАЖХП не було суттєвих відхилень цього показника. За механізмом дії ехітокс активує фактор II (протромбін), в результаті чого утворюється мейзотромбін. Останній, на відміну від звичайного б-тромбіну, здатний згортати не тільки звичайний фібриноген, але і високомолекулярні тромбін-резистентні його похідні, так званий, залишковий або сироватковий фібриноген [11].

Цікавим виявився факт розбіжності з показниками ТЧ, який на противагу ЕХТ продемонстрував вірогідне вкорочення лише в групі пацієнтів з ізольованою НАЖХП. Відомо, що продукти деградації фібриногену та фібрину мають інгібуючий вплив на ТЧ. Натомість, на визначення часу згортання крові за до-

помогою ЕХТ не впливає величина РФМК [11]. Дійсно, проаналізувавши кількість РФМК, нами виявлено, що у хворих на НАЖХП він був найнижчим, тому його вплив на ТЧ не був таким помітним, як в групах ГХ II ст. та НАЖХП з ГХ II ст. Тоді як виконання ЕХТ дозволило виявити приховану протромбогенну активність під час процесу утворення фібриногену.

Для наочності підсумкової оцінки згортання крові на основі отриманих результатів було розраховано індекси тромбофілії (ІТ) за методикою О.І. Грицюка, які було обчислено для кожного показника коагуляційного гемостазу у всіх групах хворих. Це узагальнюючий показник та при його значенні більше 1,0 свідчить про схильність крові до тромбоутворення, менше 1,0 – гіпокоагуляції.

В результаті обрахунку ІТ по кожному з отриманих показників нами було виявлено, що статистично значуще збільшення тромбофілії спостерігається у хворих із поєднаним перебігом ГХ та НАЖХП, переважно через зростання потенціалу кінцевих ланок каскаду коагуляції, та за рахунок активації внутрішнього шляху згортання крові. Слід заува-

жити, що індекс тромбофілії за рівнем фібриногену був помітно вищим у пацієнтів з поєднаним перебігом захворювань порівняно з групою ГХ II ст., та з групою НАЖХП. Водночас, ізольований перебіг НАЖХП справляв найбільш суттєвий вплив на показники зовнішнього шляху згортання крові. Загальний ІТ згортуючої системи крові був підвищеним серед всіх груп обстежених, у пацієнтів з ГХ II ст. – на 36% ($p < 0,001$), в групі НАЖХП – на 31% ($p < 0,01$), та найбільших змін зазнала система коагуляції саме у хворих з поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ II ст. – на 51% ($p < 0,001$). При перевірці відхилення ІТ за частотою виникнення гіперкоагуляції щодо групи контролю, нами було встановлено, що кожна когорта обстежених асоціювалася з підвищеним рівнем ІТ. Так відношення шансів (ВШ) у пацієнтів з ГХ II ст. склало 2,4 (0,52-11,22) ($p < 0,01$) за умов дуже високої чутливості ($Se=92,5\%$), але низької специфічності ($Sp=23,2\%$) даного методу. НАЖХП також асоціювалася з гіперкоагуляцією (ВШ=2,7 (1,23-12,12), $p < 0,001$) за високої специфічності ($Sp=87\%$) та середніх значень чутливості методу ($Se=45,6\%$). Поєднаний перебіг ГХ II ст. та НАЖХП мав найвищий рівень асоціації з гіперкоагуляцією (ВШ=3,9 (1,9-23,11), $p < 0,001$) при високій чутливості методу ($Se=81,2\%$) та середніх значеннях специфічності ($Sp=37,3\%$).

Узагальнюючи отримані дані аналізу коагуляційної ланки гемостазу, слід зазначити, що нами було виявлено зростання протромбогенної активності крові серед всіх груп хворих, проте при ГХ II ст. найсуттєвіший вплив здійснювався саме на кінцеві етапи коагуляції, та, насамперед, зростання фібриногену та РФМК ми спостерігали у разі поєднання ГХ II ст. з НАЖХП. На відміну від ізольо-

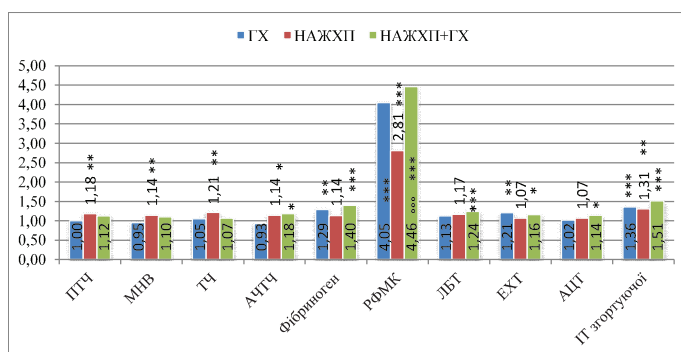


Рис. 1. Індекс тромбофілії показників коагуляційної ланки гемостазу серед обстежених груп пацієнтів

Примітка 1. Ступінь вірогідності показників відносно контролю: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$;

Примітка 2. ІТ – індекс тромбофілії; ПТЧ – протромбіновий час; МНВ – міжнародне нормалізаційне відношення; ТЧ – тромбіновий час; АЧТЧ – активований частковий тромбoplastиновий; РФМК – розчинні фібрин-мономерні комплекси; ЛБТ – лебетоксовий тест; ЕХТ – ехітоксовий тест; АЦТ – анцистроновий тест.

ваного стеатогепатозу, при якому найбільших змін зазнали початкові етапи каскаду згортання як за зовнішнім, так і за внутрішнім механізмом коагуляції. Також нами було показано, доцільність застосування високоспецифічних тестів з отрутами змій, так як з числа наявних у лабораторному арсеналі методів дослідження тромбіновий час має широку доступність та загальноживаність, але він значною мірою залежить від активності фібринолітичних реакцій та кількості РФМК [11]. Отже, для відстеження протромбогенної активності крові оптимальним є ехітоксовий тест, перш за все в клінічних ситуаціях з ймовірним підвищенням рівня РФМК.

Висновки

1. Перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки супроводжується пришвидшенням коагуляційних процесів на всіх етапах каскаду згортання, як за внутрішнім, так і за зовнішнім шляхами.
2. Характерна активація внутрішнього шляху згортання для хворих на НАЖХП та НАЖХП, поєднану з ГХ, про що свідчить вкорочення АЧТЧ. Дані зміни демонструють наявність тромбофілічних змін, що створює додаткову небезпеку тромботичних ускладнень у цієї категорії хворих.
3. В когорті обстежених безпосередній вплив НАЖХП на кінцевий етап тромбоутворення є найбільш вираженим при поєднанні з ГХ II ст., за рахунок зростання кількості фібриногену та рівня РФМК, що також підтверджується прискореним формуванням згустку під час проведення анцистронового тесту.
4. Найбільші зміни у вигляді прискорення коагуляції на рівні X фактору згортання крові спостерігаються у хворих на НАЖХП, поєднану з ГХ II стадії, про що свідчить вкорочення лебетоксового тесту.
5. Для відстеження протромбогенної

активності крові на рівні активації тромбіну оптимальним є ехітоксовий тест, перш за все в клінічних ситуаціях з ймовірним підвищенням рівня РФМК.

6. Узагальнюючий показник коагуляції – індекс тромбофілії, дозволив виявити зростання тромбогенної активності серед всіх обстежених груп, при цьому поєднаний перебіг НАЖХП та ГХ II ст. супроводжується найбільшим зсувом плазмове гемостазу в бік посилення коагуляції, тоді як самостійна НАЖХП викликає активацію згортуючої ланки гемостазу меншою мірою, ніж ізольована ГХ II ст.

Література

1. Lloyd-Jones D. M. 2017 focused update of the 2016 acc expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for ldl-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the american college of cardiology task force / D. M. Lloyd-Jones, P. B. Morris, C. M. Ballantyne[et al.] // Journal of the American College of Cardiology. — 2017. — Vol. 70, No. 14. — P. 1785–1822.
2. Mancia G. 2013 esh/esc guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (esh) and of the european society of cardiology (esc) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz[et al.] // European Heart Journal. — 2013. — Vol. 34, No. 28. — P. 2159–2219.
3. Hall J. E. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms / J. E. Hall, J. M. do Carmo, A. A. da Silva[et al.] // Circulation Research. — 2015. — Vol. 116, No. 6. — P. 991–1006.
4. Doycheva I. Nonalcoholic fatty liver disease in adolescents and young adults: the next frontier in the epidemic / I. Doycheva, K. D. Watt, N. Alkhoury // Hepatology. — 2017. — Vol. 65, No. 6. — P. 2100–2109.
5. Byrne C. D. NAFLD: a multisystem disease / C. D. Byrne, G. Targher // Journal of Hepatology. — 2015. — Vol. 62, No. S1. — P. S47–S64.
6. Колесникова Е. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и артериальная

гипертензия: чего мы достигли в понимании проблемы / Е. В. Колесникова // Український медичний часопис. — 2014. — Vol. № 3 (101).

7. Stepanova M. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the us population / M. Stepanova, Z. M. Younossi // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. — 2012. — Vol. 10, No. 6. — P. 646–650.
8. Targher G. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease / G. Targher, C. P. Day, E. Bonora // *New England Journal of Medicine*. — 2010. — Vol. 363, No. 14. — P. 1341–1350.
9. Коpec A K. Role of hemostatic factors in hepatic injury and disease: animal models deliver. / A K. Коpec, N. Joshi, J. P. Luyendyk // *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. — 2016. — Vol. 14, No. 7. — P. 1337–49.
10. Tripodi A Procoagulant imbalance in patients with non-alcoholic fatty liver disease / A Tripodi, A L. Fracanzani, M. Primignani[et al.] // *Journal of Hepatology*. — 2014. — Vol. 61, No. 1. — P. 148–154.
11. Момот А. П. Проблема тромбофилии в клинической практике / А. П. Момот // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. - 2015. - № 1. - С. 36.
12. Lallukka S. Activity of coagulation factors ix and xiii and fibrinogen are increased in “obese non-alcoholic fatty liver disease” but not in “pnpla3 non-alcoholic fatty liver disease” / S. Lallukka, M. Orho-Melander, N. Lundbom[et al.] // *Journal of Hepatology*. — 2016. — Vol. 64, No. 2. — P. S499.
3. Hall J. E. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms / J. E. Hall, J. M. do Carmo, A A da Silva[et al.] // *Circulation Research*. — 2015. — Vol. 116, No. 6. — P. 991–1006.
4. Doycheva I. Nonalcoholic fatty liver disease in adolescents and young adults: the next frontier in the epidemic / I. Doycheva, K. D. Watt, N. Alkhouri // *Hepatology*. — 2017. — Vol. 65, No. 6. — P. 2100–2109.
5. Byrne C. D. NAFLD: a multisystem disease / C. D. Byrne, G. Targher // *Journal of Hepatology*. — 2015. — Vol. 62, No. S1. — P. S47–S64.
6. Kolesnikova E.V. Non-alcoholic fatty liver disease and arterial hypertension: what we have achieved in understanding the problem / EV Kolesnikova // *Ukrainian Medical Journal*. - 2014 - Vol. No. 3 (101). (Russian)
7. Stepanova M. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the us population / M. Stepanova, Z. M. Younossi // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. — 2012. — Vol. 10, No. 6. — P. 646–650.
8. Targher G. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease / G. Targher, C. P. Day, E. Bonora // *New England Journal of Medicine*. — 2010. — Vol. 363, No. 14. — P. 1341–1350.
9. Коpec A K. Role of hemostatic factors in hepatic injury and disease: animal models deliver. / A K. Коpec, N. Joshi, J. P. Luyendyk // *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. — 2016. — Vol. 14, No. 7. — P. 1337–49.
10. Tripodi A Procoagulant imbalance in patients with non-alcoholic fatty liver disease / A Tripodi, A L. Fracanzani, M. Primignani[et al.] // *Journal of Hepatology*. — 2014. — Vol. 61, No. 1. — P. 148–154.
11. Momot A P. The problem of thrombophilia in clinical practice / A P. Momot // *Russian Journal of Children Hematology and Oncology*. — 2015. — Vol. 2, No. 1. — P. 36. (Russian)
12. Lallukka S. Activity of coagulation factors ix and xiii and fibrinogen are increased in “obese non-alcoholic fatty liver disease” but not in “pnpla3 non-alcoholic fatty liver disease” / S. Lallukka, M. Orho-Melander, N. Lundbom[et al.] // *Journal of Hepatology*. — 2016. — Vol. 64, No. 2. — P. S499.

References

1. Lloyd-Jones D. M. 2017 focused update of the 2016 acc expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for ldl-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the american college of cardiology task fo / D. M. Lloyd-Jones, P. B. Morris, C. M. Ballantyne[et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2017. — Vol. 70, No. 14. — P. 1785–1822.
2. Mancia G. 2013 esh/esc guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (esh) and of the european society of cardiology (esc) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz[et al.] // *European Heart Journal*. — 2013. — Vol. 34, No. 28. — P. 2159–2219.

*Впервые поступила в редакцию 19.12.2020 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*