

Вплив ожиріння на стан тромбоцитарно-плазматичного гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки

В.З. Нетяженко, Н.М. Баженова

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

Ожиріння є одним із головних модифікованих факторів ризику розвитку патології серцево-судинної системи, обумовлює її швидке прогресування, більш важкий перебіг і високу частоту ускладнень. З поширеністю ожиріння зростає частота гіпертонічної хвороби (ГХ), неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), а отже, серцево-судинних подій.

Мета дослідження: підвищення ефективності ранньої діагностики тромбофілічних змін крові у пацієнтів з ГХ та супутнім ожирінням, поєднаним з НАЖХП.

Матеріали та методи. Дослідження проводили 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 чоловіки і 80 жінок. Пацієнти були розподілені на групи: I група – хворі на ГХ II стадії без ознак ураження печінки (46 осіб); II група – пацієнти з НАЖХП без ГХ (54 особи); III група – хворі на ГХ II стадії з НАЖХП (52 особи).

Результати. У групі хворих на НАЖХП без супутньої ГХ вплив ожиріння впливав як на рівень тромбоцитів, так і на їхній середній об'єм. Кількість тромбоцитів мала суттєво вищий показник за наявності ожиріння – була на 16% ($p < 0,05$) більшою, рівні MPV також були більшими у хворих на НАЖХП з ІМТ ≥ 30 кг/м² – на 2% ($p < 0,05$). Ступінь адреналін-індукованої агрегації була суттєво збільшена лише у пацієнтів з ожирінням – на 40% ($p < 0,001$) проти контролю та на 18% щодо пацієнтів без ожиріння. Під час проведення ехітокосового тесту в групі НАЖХП виявлено вкорочення часу утворення згустку на 9,5% ($p < 0,05$) у підгрупі ожиріння. У групі поєданого перебігу НАЖХП та ГХ II ст. розподіл пацієнтів за ІМТ дозволив виявити депресію антикоагулянтної активності: антитромбін III був меншим на 10,5% ($p < 0,01$), а протеїн С – на 23,2% ($p < 0,001$) у хворих з ожирінням.

Заключення. Приєднання ожиріння як до ГХ II ст., так і до коморбідного перебігу ГХ II ст. з НАЖХП посилювало тромбогенну активність крові, впливаючи на різні етапи гемостазу. Проте показники тромбоцитарно-плазматичного гемостазу у пацієнтів із самостійною НАЖХП фактично не відрізнялися у пацієнтів із ожирінням та ІМТ < 30 кг/м², що свідчить про схожі патофізіологічні механізми протромботичних змін при ожирінні та НАЖХП.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння, тромбоцитарно-плазматичний гемостаз.

The effect of obesity on the state of platelet-plasma hemostasis in patients with essential hypertension in combination with non-alcoholic fatty liver disease

V.Z. Netyazhenko, N.M. Bazhenova

Obesity, being one of the main modified risk factors for the development of pathology of the cardiovascular system, determines its rapid progression, more severe course and a high incidence of complications. With the prevalence of obesity, the incidence of hypertension (HT), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and, as a result, cardiovascular events increases.

The objective: To increase the efficiency of early diagnosis of thrombophilic changes in the blood in patients with essential hypertension and concomitant obesity, combined with non-alcoholic fatty liver disease.

Materials and methods. The study was conducted on the clinical base of the Department of Propedeutics of Internal Medicine No. 1 of the Bogomolets National Medical University in Kiev Clinical Hospital on railway transport No. 2 Branch «Center for Health Protection» of PJSC «Ukrainian Railway». 152 patients were examined: 72 men and 80 women. The patients were divided into groups: Group I – patients with stage II hypertension without signs of liver damage (46 people); Group II – patients with NAFLD without HT (54 people); Group III – patients with stage II HD with NAFLD (52 people).

Results. In the group of NAFLD patients without concomitant hypertension, the effect of obesity was observed both on the platelet count and on their mean volume. The platelet count was significantly higher in the presence of obesity – it was 16% ($< 0,05$) more, the MPV levels were also higher in NAFLD patients with a BMI ≥ 30 kg/m² – by 2% ($p < 0,05$). The degree of adrenaline-induced aggregation was significantly increased only in obese patients – by 40% ($p < 0,001$) compared with controls, and by 18% with non-obese patients. During the exitox test in the NAFLD group in the obesity subgroup, a 9.5% shortening of the clot formation time was revealed ($p < 0,05$). In the group of combined course of NAFLD and HT II stage the division of patients by BMI made it possible to reveal the depression of anticoagulant activity of antithrombin III was less by 10.5% ($p < 0,01$), and protein C by 23.2% ($p < 0,001$) in obese patients.

Conclusion. Addition of obesity to hypertension and to the comorbid course of hypertension with NAFLD increased the thrombogenic activity of the blood, affecting various stages of hemostasis. However, the indicators of platelet-plasma hemostasis in patients with independent NAFLD did not actually differ from patients with obesity and BMI < 30 kg/m², which indicates similar pathophysiological mechanisms of prothrombotic changes in obesity and NAFLD.

Keywords: hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, obesity, platelet-plasma hemostasis.

Влияние ожирения на состояние тромбоцитарно-плазменного гемостаза у больных гипертонической болезнью в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени

В.З. Нетяженко, Н.М. Баженова

Ожирение является одним из главных модифицированных факторов риска развития патологии сердечно-сосудистой системы, обуславливает ее быстрое прогрессирование, более тяжелое течение и высокую частоту осложнений. С распространенностью ожирения возрастает частота гипертонической болезни (ГБ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), и, в результате, сердечно-сосудистых событий.

Цель исследования: повышение эффективности ранней диагностики тромбофилических изменений крови у пациентов с гипертонической болезнью и сопутствующим ожирением, совмещенным с неалкогольной жировой болезнью печени.

Материалы и методы. Исследование проводили на клинической базе кафедры пропедевтики внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца Киевской клинической больницы на железнодорожном транспорте № 2 Филиал «Центр охраны здоровья» ПАО «Украинская железная дорога». Было обследовано 152 пациента: 72 мужчин и 80 женщин. Пациенты были разделены на группы: I группа – больные ГБ II стадии без признаков поражения печени (46 человек); II группа – пациенты с НАЖБП без ГБ (54 человека) III группа – больные ГБ II стадии с НАЖБП (52 человека).

Результаты. В группе больных НАЖБП без сопутствующей ГБ влияние ожирения влияло как на уровень тромбоцитов, так и на их средний объем. Количество тромбоцитов имело существенно более высокие значения при наличии ожирения – на 16% ($p < 0,05$) больше, уровни MPV также были большими у больных НАЖБП с ИМТ ≥ 30 кг/м² – на 2% ($p < 0,05$). Степень адреналин-индуцированной агрегации была существенно увеличена только у пациентов с ожирением – на 40% ($p < 0,001$) в сравнении с контролем и на 18% – у пациентов без ожирения. Во время проведения эхитоксового теста в группе НАЖБП в подгруппе ожирения выявлено сокращение времени образования сгустка на 9,5% ($p < 0,05$). В группе сочетанного течения НАЖБП и ГБ II ст. распределение пациентов по ИМТ позволило выявить депрессию антикоагулянтной активности: антитромбин III был меньше на 10,5% ($p < 0,01$), а протеин С – на 23,2% ($p < 0,001$) у больных с ожирением.

Заключение. Присоединение ожирения как к ГБ II ст., так и к коморбидному течению ГБ II ст. с НАЖБП усиливало тромбогенную активность крови, воздействуя на различные этапы гемостаза. Однако показатели тромбоцитарно-плазменного гемостаза у пациентов с самостоятельной НАЖБП фактически не отличались от пациентов с ожирением и ИМТ < 30 кг/м², что свидетельствует о подобных патофизиологических механизмах протромботических изменений при ожирении и НАЖБП.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, тромбоцитарно-плазменный гемостаз.

Поширеність ожиріння різко збільшилася за останні 30 років, створивши глобальну кризу суспільної охорони здоров'я. Глобальні оцінки останніх років дозволяють припустити, що понад 500 млн осіб дорослого віку по всьому світу страждають ожирінням [1].

Ожиріння є одним із головних модифікованих факторів ризику розвитку патології серцево-судинної системи, обумовлює її швидке прогресування, більш важкий перебіг і високу частоту ускладнень.

Збільшення маси тіла за рахунок високої пропорції висцеральної жирової тканини значною мірою пов'язане з розвитком артеріальної гіпертензії (АГ) та цілої низки інших метаболічних факторів ризику ССЗ. Залежність між ожирінням і АГ була документально підтверджена ще у Фрамінгемському дослідженні. Взаємозв'язок серцево-судинної захворюваності (ССЗ) і смертності змінюється залежно від наявності інших супутніх серцево-судинних факторів ризику. Метаболічні фактори ризику при високому артеріальному тиску зустрічаються частіше, ніж при низькому [2]. Як відомо, в останні роки НАЖХП розглядають як один із важливих метаболічних предикторів розвитку ССЗ.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) також зростає з частотою центрального ожиріння. Прогнозується, що її поширеність збільшуватиметься, оскільки ріст епідемії ожиріння залишається незмінним. На сьогодні НАЖХП є найчастішою причиною хронічних захворювань печінки в розвинених країнах і визначається як надмірне накопичення ліпідів у печінці [3, 4]. НАЖХП – це сукупний термін для спектра захворювань, що варіюють від простого стеатозу до неалкогольного стеатогепатиту, який характеризується запаленням та фіброзом. Якщо їх не лікувати, стеатогепатит може перейти в цироз. На сьогодні НАЖХП є другою головною причиною трансплантації печінки в США після вірусного гепатиту С [6]. Паралельно із загостренням епідемії ожиріння очікується, що цироз внаслідок НАЖХП стане найпоширенішою причиною трансплантації печінки до 2025 року; і на сьогодні НАЖХП вже є провідним показанням до трансплантації печінки у жінок [7].

Але основною причиною смерті у пацієнтів з НАЖХП є ССЗ, що головним чином реалізується через артеріальний тромбоз (наприклад, інфаркт міокарда, порушення мозкового кровообігу) та венозний тромбоз (тромбоемболія легенової артерії (ТЕЛА), тромбоз глибоких вен). До ССЗ та їхніх ускладнень призводять гемостатичні зміни крові при НАЖХП [5].

Порушення первинної, вторинної та третинної ланки гемостазу мають тромбогенні відхилення при НАЖХП [5, 8]. Ці зміни пояснюють підвищення частоти клінічно значущих тромботичних подій, включаючи ТЕЛА та тромбоз глибоких вен, які не залежать від ожиріння та інших традиційних факторів ризику венозних тромбоемболій у пацієнтів з НАЖХП [9, 10]. Однак, враховуючи складну взаємодію між ожирінням та НАЖХП, необхідно провести більше досліджень для подальшого визначення ролі кожного в протромботичному стані НАЖХП [5]. Тому був проведений аналіз впливу ожиріння на стан тромбоцитарно-плазмового гемостазу у хворих з НАЖХП та НАЖХП, поєднану з ГХ II ст.

Мета дослідження: підвищення ефективності ранньої діагностики тромбофілічних змін крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) та супутнім ожирінням, поєднаним з НАЖХП, шляхом визначення функціональної активності тромбоцитів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили 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 розподілені на групи:

- I група – хворі на ГХ II стадії без ознак ураження печінки (46 осіб, медіана та інтерквартильний розмах віку обстежених становили 58,00 [51,00; 63,00] років);
- II група – пацієнти з НАЖХП без ГХ (54 особи, медіана та інтерквартильний розмах віку обстежених становили 54,00 [43,00; 58,00] років.);
- III група – хворі на ГХ II стадії з НАЖХП (52 особи, медіана та інтерквартильний розмах віку обстежених становили 57,50 [48,00; 64,50] років).

До групи контролю увійшли 15 практично здорових осіб співставних за віком і статтю (медіана та інтерквартильний розмах віку обстежених становили 49,00 [42,00; 55,00] років, які проходили профілактичне обстеження).

Усім хворим проводили загальноклінічні дослідження. Загальноприйняте лабораторне дослідження включало в себе визначення загального аналізу крові, зокрема загальної кількості тромбоцитів, середнього об'єму тромбоцитів (MPV), ширини розподілу тромбоцитів (PDW) та тромбокрити (PCT), за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора Mindray BC 2800 (Mindray, Китай) з технологією

Стан функціональної активності тромбоцитів в різних групах пацієнтів залежно від наявності ожиріння, Ме [25%;75%]

Група		Спонтанна агрегація, ступінь	АДФ-індукована агрегація, ступінь	АК-індукована агрегація, ступінь	Колаген-індукована агрегація, ступінь	Адреналін-індукована агрегація, ступінь
Пацієнти всіх груп	Пацієнти без ожиріння	2,65*** [1,79; 3,54]	55,1* [42,7; 68,4]	38 [29,51; 50]	19,4 [12,5; 26,1]	32,1** [23,6; 40]
	Пацієнти з ожирінням	2,85*** [2,28; 3,54]	57,9** [47,9; 72,1]	25,12 [19,2; 51,3]	22,3 [11,3; 29,4]	41,4*** [32,4; 52,1]
	p	p>0,05	p>0,05	p=0,0241	p>0,05	p=0,00026
ГХ	Пацієнти без ожиріння	1,31*** [1,01; 1,6]	37,4 [24,8; 64,5]	51,2** [42,1; 63,4]	23,4 [11,43;33,6]	31,3* [21,4; 33,5]
	Пацієнти з ожирінням	2,64*** [1,54; 2,87]	56,9* [42,9; 78,5]	62,1*** [42,1; 75,3]	23,06 [9,75;32,53]	49,9*** [40; 54,7]
	p	p=0,001596	p=0,03047	p>0,05	p>0,05	p=0,000002
НАЖХП	Пацієнти без ожиріння	3,335*** [2,54; 3,77]	60,3*** [50,55;74,4]	23,78** [16,25;32,4]	24,35 [18,55;29,4]	48,6*** [37,2; 55]
	Пацієнти з ожирінням	3,16*** [2,44; 4,28]	65*** [52,2; 69,3]	22,95** [19,1; 33,7]	24,21 [14,4;30,28]	41,25*** [33,12;50,7]
	p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ГХ+НАЖХП	Пацієнти без ожиріння	3,06*** [2,47; 3,68]	56,35** [44,8; 67,1]	37,95 [33,25;45,4]	14,02** [11,8;15,22]	25,85 [22,4;29,6]
	Пацієнти з ожирінням	3,19*** [2,45; 4,08]	55* [48; 62,3]	20,6*** [13,5; 24]	12,37 [10,14;25,1]	31,55*** [29,3; 42,5]
	p	p>0,05	p>0,05	p=0,000001	p>0,05	p=0,0002
Контроль		0,75 [0,47;1,14]	45,0 [36,5;52,6]	36,70 [31,99;42,6]	23,30 [16,18;25,1]	19,00 [16,7;34,8]

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

підрахунку, заснованому на кондуктометричному методі, за якого клітини проходять через апертуру малого розміру.

Для досягнення поставленої мети проводили дослідження спонтанної та індукованої агрегаційної здатності тромбоцитів. Агрегаційну активність тромбоцитів вивчали за допомогою лазерного аналізатора агрегації 230-LA (науково-виробнича фірма «Біола», Росія). Вивчали спонтанну і індуковану агрегацію тромбоцитів з використанням індукторів: аденозин 5-дифосфат (АДФ), арахідонова кислота (АК), колаген, адреналін (фірми «НПО-Ренам», Росія). Також вивчали коагуляційну активність, актикоагулянтний та фібринолітичний потенціал крові в обстежених пацієнтів.

Статистичний аналіз проводили з використанням статистичного пакета Portable Statistica 10, StatSoft, Inc., США. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймався рівним 0,05. Для аналізу показників тромбоцитарно-плазмового гемостазу застосовували непараметричні методи статистики: критерій U-Манна-Уїтні, критерій Краскела-Уолліса (Kruskal-Wallis H-test), позаяк використовували малі обсяги вибірок, а значення в групах не підлягали законам нормального розподілу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

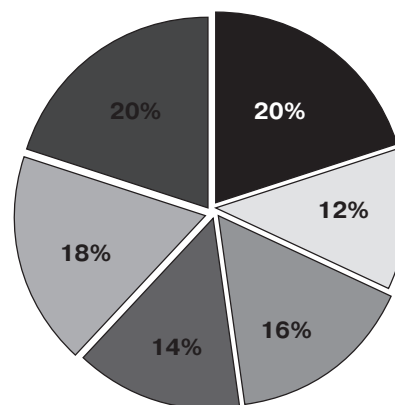
Серед усіх обстежених було 89 (53%) пацієнтів з ожирінням різного ступеня, з них 52 (31%) жінки та 37 (22%) чоловіків; 78 (47%) хворих не мали ожиріння, з них 35 (21%) жінок та 43 (26%) чоловіки.

Для визначення впливу ожиріння на показники тромбоцитарно-плазмового гемостазу обстежені групи були розподілені на дві когорти:

- підгрупу з ожирінням;
- підгрупу без ожиріння.

Так, серед хворих на ГХ 19 (41%) осіб не мали ожиріння, а

у 27 (59%) пацієнтів ІМТ становив ≥ 30 кг/м². У групі НАЖХП хворих з ожирінням було 30 (56%), без ожиріння – 24 (44%) особи. У когорті ГХ з НАЖХП спостерігалась подібна тенденція – 30 (58%) пацієнтів страждали на ожиріння, у 22 (42%) ІМТ становив < 30 кг/м². Отже, превалювання пацієнтів з ожирінням спостерігалось в усіх групах обстежених (рисунок).



- Ожиріння ГХ+НАЖХП
- Ожиріння НАЖХП
- Ожиріння ГХ
- Без ожиріння ГХ+НАЖХП
- Без ожиріння НАЖХП
- Без ожиріння ГХ

Розподіл обстеженої когорти за супутньою патологією та наявністю ожиріння

Показники коагуляційної ланки гемостазу в різних групах пацієнтів залежно від наявності ожиріння, Ме [25%;75%]

Група		ПТЧ, с	МНВ	ТЧ, с	АЧТЧ, с	ФГ, г/л	РФМК, 10 ⁻² г/л
Пацієнти всіх груп	Пацієнти без ожиріння, n=65	16,5 [14,7; 19,1]	0,79** [0,71; 0,88]	10,1 [8,7; 11,3]	27,4 [23,9; 32,2]	3,3* [2,9; 3,8]	12,7*** [5,5; 16,6]
	Пацієнти з ожирінням, n=87	18,4 [14,9; 20,2]	0,81 [0,69; 0,89]	9,6** [8,8; 10,8]	27,3 [24,6; 31,3]	3,8*** [3,4; 4,2]	17,5*** [12,6; 20,4]
	p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p=0,011	p=0,00003
ГХ (I) (n=46)	Пацієнти без ожиріння, n=19	18,1** [14,7; 19,2]	0,86 [0,82; 0,90]	10,59 [10,2; 12,4]	35,1 [29,8; 37,6]	3,1 [2,7; 3,6]	5,0 [4,0; 5,5]
	Пацієнти з ожирінням, n=27	19,7 [18,4; 20,9]	0,87 [0,79; 0,91]	9,8* [8,7; 10,8]	32,1 [29,4; 36,6]	3,9*** [3,8; 4,3]	20,1*** [18,6; 22,3]
	p	p=0,0025	p>0,05	p=0,013	p>0,05	p=0,000002	p=0,0000003
НАЖХП (II) (n=54)	Пацієнти без ожиріння, n=24	15,85*** [14,6; 16,75]	0,72** [0,68; 0,80]	8,7*** [8,2; 9,9]	25,5*** [23,9; 27,9]	3,3 [2,85; 3,6]	11,0*** [8,9; 9,9]
	Пацієнти з ожирінням, n=30	16,6* [14,2; 19,3]	0,77 [0,68; 0,85]	9,25*** [8,3; 9,9]	26,5** [23,9; 28,4]	3,3 [2,6; 3,6]	11,4*** [8,3; 14,3]
	p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
НАЖХП + ГХ (III) (n=52)	Пацієнти без ожиріння, n=22	17,4 [14,8; 21,0]	0,76 [0,71; 0,91]	10,25 [9,5; 11,3]	25,0 [18,8; 34,2]	4,15*** [3,3; 4,6]	19,5*** [15,5; 22,6]
	Пацієнти з ожирінням, n=30	16,85 [14,5; 19,7]	0,72 [0,64; 0,88]	9,75 [9,5; 10,9]	25,4* [22,1; 28,4]	3,95*** [3,7; 4,4]	17,7*** [15,0; 21,9]
	p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Контроль (n=15)		19,25 [18,6; 19,9]	0,83 [0,79; 0,89]	10,8 [10,1; 11,2]	30,0 [26,8; 33,2]	2,9 [2,6; 3,2]	4,0 [3,5; 4,5]

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

ПТЧ – протромбіновий час; МНВ – міжнародне нормалізаційне відношення; ТЧ – тромбіновий час; АЧТЧ – активованій частковий тромбопластиновий;

РФМК – розчинні фібрин-мономерні комплекси.

Вивчаючи вплив ожиріння на стан тромбоцитів, визначено, що в загальній когорті наявність ожиріння впливала на кількість тромбоцитів та відповідно на рівень тромбокрити в крові пацієнтів. У пацієнтів з ІМТ ≥ 30 кг/м² спостерігалось на 12,8% (p<0,001) більше тромбоцитів, ніж у пацієнтів без ожиріння, та відповідно рівень тромбокрити також був вищим у пацієнтів з надмірною масою тіла на 9,3% (p<0,01). Подібні зміни підтверджуються літературними даними, згідно з якими абдомінальне ожиріння пов'язане зі збільшенням кількості тромбоцитів, а суб'єкти з ожирінням демонструють вищу агрегацію і реактивність тромбоцитів [11]. Кількість тромбоцитів вважається маркером запалення і показником активності відновлення судин і ризику серцево-судинних захворювань (табл. 1).

Суттєві відмінності спостерігалися в кількості тромбоцитів та рівні MPV, залежно від наявності ожиріння, серед пацієнтів з ізолюваним перебігом ГХ II ст.. Показники тромбоцитів були вищими на 18% (p<0,05) у хворих на ГХ II ст. з ожирінням, порівняно з особами з нормальною масою тіла, що відображає тенденцію у загальній популяції. Середній об'єм тромбоцитів також був вищим у пацієнтів з ожирінням на 6,4% (p<0,05). Також виявлено різницю між контрольною групою та підгрупою ГХ II ст. з ожирінням: на 6,9% (p<0,01) MPV був вищим за контроль, тоді як у загальній групі ГХ II ст. дана різниця була непомітна.

У групі хворих на НАЖХП без супутньої ГХ ожиріння впливало як на рівень, так і на середній об'єм тромбоцитів. Кількість тромбоцитів була більшою за наявності ожиріння на 16% (p<0,05), рівні MPV також були більшими у хворих на НАЖХП з ІМТ ≥ 30 кг/м² – на 2% (p<0,05).

Наступним кроком було визначено вплив ожиріння на агрегаційну здатність тромбоцитів.

Аналізуючи функціональну активність тромбоцитів серед усіх досліджуваних груп залежно від наявності ожиріння, виявлено суттєві відмінності лише при проведенні індукованої агрегації арахідоною кислотою та адреналіном. Так, рівень АК-індукованої агрегації був на 44% (p<0,05) вищим у хворих без ожиріння, тоді як адреналін-індукована агрегація була на 32% (p<0,001) вищою у пацієнтів з ожирінням. Значення спонтанної агрегації, АДФ-індукованої та колаген-індукованої агрегації не змінювалися під впливом ожиріння в загальній когорті.

Оцінюючи стан агрегації тромбоцитів у пацієнтів з ГХ II ст., було показано, що наявність ожиріння впливає на функціональну активність тромбоцитів. Залишався вищим ступінь спонтанної агрегації, АК-індукованої та адреналін-індукованої агрегації в обох підгрупах хворих на гіпертонію як із ожирінням, так і за його відсутності. Водночас рівні спонтанної та адреналін індукованої агрегації мали суттєві відмінності, пов'язані з ожирінням. У підгрупі з ожирінням ступінь спонтанної агрегації перевищував значення у пацієнтів без ожиріння на 49% (p<0,01). Рівень агрегації, індукованої адреналіном, був вищим за наявного ожиріння на 37,3% (p<0,001). АК-індукована агрегація була підвищена в обох підгрупах і не відрізнялася залежно від наявності чи відсутності ожиріння.

Хоча загальна група ГХ не мала відмінностей від контролю за ступенем АДФ-стимульованої агрегації, проте розподіл за фактом ожиріння виявив підвищення ступеня на 29% (p<0,01) саме серед пацієнтів з ожирінням на тлі артеріаль-

Показники тестів з отрутами змії в різних групах пацієнтів залежно від наявності ожиріння, Ме [25%;75%]

Група		Лебетоксовий тест, с	Ехітоксовий тест, с	Анцистроновий тест, с
Пацієнти всіх груп	Пацієнти без ожиріння, n=65	50,6** [37,2; 54,3]	78,7** [73,2; 82,7]	30,6 [28,5; 33,4]
	Пацієнти з ожирінням, n=87	48,9** [37,1; 53,6]	74,95 [66,1; 79,7]	31,55 [29,2; 34,3]
	p	p>0,05	p=0,0075	p>0,05
ГХ (I) (n=46)	Пацієнти без ожиріння, n=19	34,7* [33,1; 36,3]	78,9** [75,6; 82,3]	30,4 [28,7; 32,6]
	Пацієнти з ожирінням, n=27	34,5*** [33,2; 36,5]	76,85*** [74,3; 80,2]	31,2 [29,3; 33,8]
	p	p>0,05	p>0,05	p>0,05
НАЖХП (II) (n=54)	Пацієнти без ожиріння, n=24	53,15*** [50,45; 54,4]	72,45 [64,2; 78,5]	29,2 [24,1; 32,0]
	Пацієнти з ожирінням, n=30	53,15*** [49,7; 57,8]	66,15*** [59,1; 72,0]	29,2* [27,1; 31,9]
	p	p>0,05	p=0,023	p>0,05
НАЖХП + ГХ (III) (n=52)	Пацієнти без ожиріння, n=22	51,95 *** [42,5; 57,5]	81,95*** [78,6; 86,1]	31,85 [28,5; 36,2]
	Пацієнти з ожирінням, n=30	51,15*** [47,5; 53,6]	79,2* [70,7; 84,3]	33,9** [31,7; 35,7]
	p	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Контроль (n=15)		38,95 [36,9; 40,1]	70,95 [69,8; 73,4]	31,3 [29,7; 32,6]

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

ної гіпертензії щодо групи контролю. Різниця рівня АДФ-індукованої агрегації була суттєвою між хворими на ГХ II ст. з ожирінням та без нього, при ІМТ ≥ 30 кг/м² ступінь був вищим на 44,3% (p<0,05).

Аналіз показників спонтанної та індукованої агрегації у пацієнтів з НАЖХП без супутньої ГХ не виявив суттєвих відмінностей між підгрупою з ожирінням та без нього.

У групі хворих з поєднаною патологією ГХ II стадії та НАЖХП наявність ожиріння не впливала на рівень спонтанної, АДФ-індукованої та колаген-індукованої агрегації. Водночас ступінь АК-індукованої агрегації був зниженим лише у пацієнтів з ожирінням на 43,7% (p<0,001) щодо групи контролю, та не мав суттєвих відмінностей від здорових осіб у пацієнтів без ожиріння. Були нижчими на 45,7% (p<0,001) показники ступеня АК-індукованої агрегації при ожирінні проти нормальної маси тіла у пацієнтів з ГХ II ст. на тлі НАЖХП. Окрім АК-індукованої агрегації ожиріння у цих пацієнтів впливало на ступінь адреналін-індукованої агрегації, яка була суттєво збільшена лише у пацієнтів з ожирінням – на 40% (p<0,001) проти групи контролю та на 18% щодо пацієнтів без ожиріння.

Наступним кроком даного дослідження було визначення впливу ожиріння на активність коагуляційного гемостазу у хворих на ГХ II ст., НАЖХП та їх коморбідний перебіг.

Проаналізувавши показники згортання встановлено, що у пацієнтів з ожирінням, які страждали на ГХ II ст., вони переважно характеризувалися схильністю до прискорення коагуляції. Спостерігали вкорочення часу ТЧ на 8,1% (p<0,05), збільшення кількості фібриногену на 25,8% (p<0,001) та РФМК у 4 рази (p<0,001) при ожирінні. Проте ПТЧ був суттєво нижчим саме у хворих на ГХ II ст. без ожиріння – на 8,8% (p<0,01). Це доводить складність та багатоступеневість впливу ожиріння у пацієнтів з ГХ на різні етапи каскаду коагуляції (табл. 2).

Цікавим виявився той факт, що у пацієнтів з НАЖХП як у II, так і в III групах ожиріння не призводило до істотних розбіжностей показників коагуляції, незважаючи на наяв-

ність суттєвих відмінностей від групи контролю у групах як без ожиріння, так і з ІМТ ≥ 30 кг/м². Водночас порівняльний аналіз всієї когорти обстежених за ознакою ожиріння продемонстрував різницю за рівнем фібриногену та РФМК, що були вищими у хворих з ІМТ ≥ 30 кг/м² на 15,2% (p<0,05) та на 37,8% (p<0,001) відповідно. Отже, безпосередній вплив ожиріння виявився найбільшим на кінцевому етапі тромбоемболоутворення.

Згідно з дизайном даного дослідження, проаналізовано час утворення згустку в безтромбоцитній плазмі за допомогою високоспецифічних отрут змії. Чітко визначена точка прикладання кожного з реагентів характеризує окремі фактори згортання крові та різні етапи процесу згортання крові.

Оцінювання швидкості тромбоемболоутворення під час проведення тестів високоспецифічними отрутами змії продемонструвало відмінність між пацієнтами з ожирінням та з ІМТ <30 кг/м² лише за значенням ехітоксового тесту (табл. 3). Цікаво, що зменшення часу утворення згустку на 9,5% (p<0,05) виявлено в групі НАЖХП у підгрупі ожиріння, хоча оцінювання за загальноприйнятими показниками коагуляції не виявила в цій групі розбіжностей за фактом ожиріння. Дане відхилення маскувалося в загальній когорті НАЖХП, лише розподіл за наявністю ожиріння виявив, що пацієнти з НАЖХП та ІМТ ≥ 30 кг/м² продемонстрували зниження показника, тоді як пацієнти II групи без ожиріння мали такі самі значення, як і здорові особи. Ехітоксовий тест також був вкорочений на 5% (p<0,01) у загальній популяції хворих, що страждали на ожиріння, що корелює з результатами оцінювання ТЧ і також свідчить про пришвидшення фібриноутворення у пацієнтів з ожирінням.

Було проведено вивчення фібринолітичної та протизгортувальної активності крові у пацієнтів досліджуваних груп залежно від наявності ожиріння.

Попри те, що пацієнти I групи мали суттєве зменшення активності як протизгортувальної, так і фібринолітичної ланки гемостазу, додатковий аналіз з розподілом за наявності

Показники фібринолітичної та протизгортувальної активності крові у пацієнтів досліджуваних груп залежно від наявності ожиріння, Ме [25%;75%]

Група		АТ III, %	ПС, %	ХЗФ, хв	ПГ, %
Пацієнти всіх груп	Пацієнти без ожиріння, n=65	93,5 [85,65; 103]	98,0 [84,0; 113,0]	15,5*** [12,0; 22,0]	78,0** [67,0; 82,5]
	Пацієнти з ожирінням, n=87	88,0 [78,0; 98,0]	85,0* [73,0; 104,0]	16,0*** [12,0; 19,0]	76,0** [70,0; 82,0]
	p	p=0,0132	p=0,00035	p>0,05	p>0,05
ГХ (n=46)	Пацієнти без ожиріння, n=19	85,3 [81,0; 90,0]	92,0 [82,0; 98,0]	14,5*** [12,0; 19,0]	79,0* [76,0; 81,0]
	Пацієнти з ожирінням, n=27	77,4** [72,8; 82,0]	74,0*** [67,0; 85,0]	14,0*** [11,0; 17,0]	77,0* [74,0; 82,0]
	p	p=0,0015	p=0,0019	p>0,05	p>0,05
НАЖХП (n=54)	Пацієнти без ожиріння, n=24	92,0 [87,0; 98,5]	104,0 [79,0; 121,0]	14,0*** [12,0; 19,0]	66,0*** [54,0; 78,0]
	Пацієнти з ожирінням, n=30	93,0 [87,0; 102,0]	101,0 [79,0; 113,0]	14,0*** [11,0; 16,0]	75,5** [65,0; 85,0]
	p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
НАЖХП +ГХ (n=52)	Пацієнти без ожиріння, n=22	105,0* [99,0; 121,0]	109,0 [98,0; 118,0]	20,0** [13,0; 26,0]	83,5* [74,0; 86,0]
	Пацієнти з ожирінням, n=30	95,0 [81,0; 103,0]	88,5 [75,0; 104,0]	19,0*** [17,0; 24,0]	75,0** [68,0; 85,0]
	p	p=0,0028	p=0,0006	p>0,05	p>0,05
Контроль (n=15)		90 [80,0; 110,0]	99,5 [87; 120]	8,0 [7,0; 11,0]	90 [80; 105]

Примітки: Ступінь вірогідності показників відносно обстежених групи контролю: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; АТ III – антитромбін III; ПС – протеїн С; ХЗФ – Хагеман-залежний фібриноліз; ПГ – плазміноген.

ожиріння дозволив виявити більш істотне пригнічення антикоагулянтної активності саме у хворих з ІМТ ≥ 30 кг/м². Так, АТ III був меншим на 10,2% (p<0,01), а ПС – на 24,3% (p<0,001) у хворих з ожирінням у групі ГХ II ст.

Пацієнти II групи як з ІМТ ≥ 30 кг/м², так і без ожиріння, продемонстрували пригнічення фібринолізу порівняно із показниками групи контролю, що відображало загальну тенденцію в цій групі, проте ожиріння не мало суттєвого впливу на показники антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу (табл. 4).

У групі поєданого перебігу НАЖХП та ГХ II ст. не було істотних відхилень показників протизгортувальної системи від групи контролю, але поділ пацієнтів за ІМТ, як і в групі ГХ II ст., дозволив виявити депресію антикоагулянтної активності у хворих із ожирінням: АТ III був меншим на 10,5% (p<0,01), ПС – на 23,2% (p<0,001).

Отже, зафіксовано пригнічення антикоагулянтної ланки гемостазу в обох групах з ГХ II ст. – у I та II групах – за умови ІМТ ≥ 30 кг/м², тоді як ожиріння не мало суттєвого впливу на активність протизгортувальної та фібринолітичної систем у хворих на НАЖХП.

ВИСНОВКИ

1. Ожиріння супроводжувалося збільшенням кількості тромбоцитів у периферичній крові загальної популяції хворих та збільшенням середнього об'єму тромбоцитів у пацієнтів з ГХ II ст. Проте у хворих на НАЖХП без ожиріння MPV перевищував показники у пацієнтів з ІМТ ≥ 30 кг/м², що свідчить про більш значний вплив стеатозу печінки на об'єм тромбоцитів.

2. Функціональна активність тромбоцитів найбільш істотно реагувала на ожиріння у пацієнтів з ГХ II ст.: підви-

щенням ступеня спонтанної агрегації, АДФ-індукованої та адреналін-індукованої агрегації. У пацієнтів з коморбідним перебігом також зростав ступінь адреналін-індукованої агрегації з підвищенням індексу маси тіла більше 30 кг/м², що може бути пояснено роллю симпато-адреналової системи в патогенезі ГХ та ожиріння.

3. У загальній когорті обстежених безпосередній вплив ожиріння найбільш виражений на кінцевий етап тромбоутворення за рахунок зростання кількості фібриногену та рівня РФМК. У пацієнтів із ГХ II ст. гемостатичні зміни крові посилювалися також за рахунок прискорення перетворення фібриногену у фібрин.

4. Аналіз коагуляційної ланки гемостазу за допомогою високоспецифічних отрут змії дозволив виявити пришвидшення фібриноутворення у пацієнтів з ожирінням у групі НАЖХП.

5. Антикоагулянтна активність крові суттєво знижувалася у хворих на ГХ II ст. та поєднання ГХ II ст. з НАЖХП під впливом ожиріння. Проте у пацієнтів із самостійним перебігом НАЖХП відмінностей за фактом ожиріння не було, що демонструє однотипний характер змін протизгортувальної системи при НАЖХП та ожирінні.

6. Приєднання ожиріння як до ГХ II ст., так і до коморбідного перебігу ГХ II ст. з НАЖХП посилювало тромбогенну активність крові, виливаючи на різні етапи гемостазу. Хронічне запалення слабкого ступеня, спричинене ожирінням, може бути частково причиною тромбофілічних змін крові. Проте показники тромбоцитарно-плазматичного гемостазу у пацієнтів із самостійною НАЖХП фактично не відрізнялися у пацієнтів з ожирінням та ІМТ < 30 кг/м², що свідчить про схожі патофізіологічні механізми протромботичних змін при ожирінні та НАЖХП.

Сведения об авторах

Нетяженко Василий Захарович – Кафедра пропедевтики внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т. Шевченко, 13. *E-mail: vnetiazhenko@ukr.net*

Баженова Наталия Михайловна – Кафедра пропедевтики внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т. Шевченко, 13. *E-mail: dr.bazhenova@gmail.com*

ID ORCID N.M. Bazhenova – <https://orcid.org/0000-0002-5640-4317>

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Garvey W.T. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity / W.T. Garvey, J.I. Mechanick, E.M. Brett [et al.] // *Endocrine Practice*. – 2016. – Vol. 22, No. Supplement 3. – P. 1–203.
2. Lackland D.T. Global burden of cardiovascular disease and stroke: hypertension at the core / D.T. Lackland, M.A. Weber // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 31, No. 5. – P. 569–571.
3. Jump D.B. Potential for dietary ω -3 fatty acids to prevent nonalcoholic fatty liver disease and reduce the risk of primary liver cancer / D.B. Jump, C.M. Depner, S. Tripathy, K.A. Lytle // *Advances in Nutrition*. – 2015. – Vol. 6, No. 6. – P. 694–702.
4. Friedman S.L. Mechanisms of nafld development and therapeutic strategies / S.L. Friedman, B.A. Neuschwander-Tetri, M. Rinella, A.J. Sanyal. – Nature Publishing Group, 2018.
5. Spinosa M. Nonalcoholic fatty liver disease-evidence for a thrombophilic state? / M. Spinosa, J.G. Stine // *Current Pharmaceutical Design*. – 2020. – Vol. 26, No. 10. – P. 1036–1044.
6. Cholankeril G. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the us: temporal trends and outcomes / G. Cholankeril, R.J. Wong, M. Hu [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2017. – Vol. 62, No. 10. – P. 2915–2922.
7. Nouredin M. NASH leading cause of liver transplant in women: updated analysis of indications for liver transplant and ethnic and gender variances / M. Nouredin, A. Vipani, C. Bresee [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 113, No. 11. – P. 1649–1659.
8. Verrijken A. Prothrombotic factors in histologically proven nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis / A. Verrijken, S. Francque, I. Mertens [et al.] // *Hepatology*. – 2014. – Vol. 59, No. 1. – P. 121–129.
9. Stine J.G. Increased risk of venous thromboembolism in hospitalized patients with cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis original-contribution / J.G. Stine, B.A. Niccum, A.N. Zimmet [et al.] // *Clinical and Translational Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 9, No. 3.
10. Stine J.G. Advanced non-alcoholic steatohepatitis cirrhosis: a high-risk population for pre-liver transplant portal vein thrombosis / J.G. Stine, C.K. Argo, S.J. Pelletier [et al.] // *World Journal of Hepatology*. – 2017. – Vol. 9, No. 3. – P. 139–146.
11. Pergola G. De Platelet number is positively and independently associated with glycated hemoglobin in non-diabetic overweight and obese subjects / G. De Pergola, V.A. Giagulli, E. Guastamacchia [et al.] // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2019. – Vol. 29, No. 3. – P. 254–259.

Статья поступила в редакцию 17.07.2020