

Стан плазмового гемостазу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та неалкогольною жировою хворобою печінки в умовах гіперхолестеринемії та супутньої статинотерапії

В.З. Нетяженко, Н.М. Баженова

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

У сучасному науковому світі доведено, що неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є маркером ризику виникнення серцево-судинних подій, і тому важливу увагу слід приділяти контролю факторів ризику серцево-судинних захворювань. Враховуючи поширеність атерогенних дисліпідемій та їхній доведений вплив на розвиток тромботичних серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з НАЖХП, важливим є розуміння ролі гемостатичної активності крові.

Мета дослідження: підвищення ефективності ранньої діагностики тромбофілічних змін крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ), поєднаною з НАЖХП, шляхом визначення стану плазмового гемостазу в умовах гіперхолестеринемії та супутньої статинотерапії. **Матеріали та методи.** Проведено обстеження 152 пацієнтів, які були розподілені на три групи. До I групи увійшли 46 хворих на ГХ II стадії, до II групи – 54 пацієнт з НАЖХП без ГХ, до III групи – 52 пацієнта, в яких виявлена ГХ II стадії із супутньою НАЖХП.

Результати. Підвищення протромбогенної активності крові фіксували серед усіх груп хворих, проте при ГХ II ст., поєднаній з НАЖХП, найсуттєвіший вплив здійснювався саме на кінцевому етапі коагуляції. Зростання рівня фібриногену спостерігалось у пацієнтів з ГХ II ст. на 29,3% ($p < 0,01$), при поєднанні ГХ II ст. та НАЖХП – на 39,7% ($p < 0,001$). Рівні РФМК у всіх групах були суттєво вищими за контрольні значення: у пацієнтів з ГХ II ст. – у 4,1 разу ($p < 0,001$), з НАЖХП – у 2,8 разу ($p < 0,001$), у групі НАЖХП з ГХ II ст. – у 4,5 рази ($p < 0,001$). Антитромбін III (АТ III) був знижений на 12,3% ($p < 0,01$) щодо контролю лише у хворих на ГХ II ст. Натомість фібринолітичний потенціал був знижений в усіх обстежених хворих.

Визначення впливу ліпідознижувальної терапії виявило прискорення ПТЧ на 19,2% ($p < 0,01$) у пацієнтів з НАЖХП без лікування статинами. У загальній когорті застосування статинів підвищувало активність АТ III на 10,7% ($p < 0,01$), але в групі НАЖХП ця різниця була більш істотною – на 14,3% ($p < 0,001$). У пацієнтів із коморбідним перебігом ГХ II ст. та НАЖХП рівнем холестеринемії < 5 ммоль/л спостерігали подовження ПТЧ на 32,5% ($p < 0,05$), МНВ – на 25,4% ($p < 0,05$), ТЧ – на 23,2% ($p < 0,05$) на фоні статинотерапії. Натомість у підгрупі з гіперхолестеринемією статини підвищували активність антикоагулянтної ланки гемостазу – рівень АТ III зріс на 3,1% ($p < 0,05$). **Заключення.** Виснаження фібринолітичного потенціалу на фоні активації коагулянтної ланки гемостазу спостерігається у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, поєднаною з неалкогольною жировою хворобою печінки. У разі супутньої гіперхолестеринемії зростає прокоагулянтна активність крові, проте на фоні лікування статинами відзначається зменшення коагуляційного потенціалу крові та підвищення активності антикоагулянтної ланки гемостазу.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, плазмовий гемостаз, фібриноліз, коагуляційний гемостаз, гіпертонічна хвороба, дисліпідемія, статинотерапія.

Plasma hemostasis in patients with essential hypertension and non-alcoholic fatty liver disease under conditions of hypercholesterolemia and concomitant statin therapy

V.Z. Netyazhenko, N.M. Bazhenova

In the modern scientific world, it has been proven that non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a marker of the risk of cardiovascular (CV) events, and therefore, attention and control of risk factors for CV diseases is important. Considering the prevalence of atherogenic dyslipidemias and their proven effect on the development of thrombotic CV complications in patients with NAFLD, it is important to understand the role of hemostatic blood activity. **The objective:** To increase the efficiency of early diagnosis of thrombophilic changes in the blood in patients with essential hypertension (HT) combined with non-alcoholic fatty liver disease by determining the state of plasma hemostasis in conditions of hypercholesterolemia and concomitant statin therapy.

Materials and methods. 152 patients were examined. Patient groups: I – 46 patients with stage II hypertension, II – 54 patients with NAFLD without hypertension, group III – 52 patients with stage II hypertension with concomitant NAFLD.

Results. The growth of prothrombotic activity of the blood among all groups of patients, however, with HT II stage, combined with NAFLD, the most significant effect was carried out precisely on the final stages of coagulation. An increase in the level of fibrinogen was observed in patients with grade II hypertension. by 29,3% ($p < 0,01$) and with a combination of HT and NAFLD by 39,7% ($p < 0,001$). The levels of soluble fibrin-monomeric complexes 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 ($p < 0,001$). Antithrombin III (AT III) was reduced by 12,3% ($p < 0,01$) relative to the control only in patients with hypertension. On the other hand, the fibrinolytic potential was reduced among all examined groups.

Determination of the effect of lipid-lowering therapy revealed an acceleration of prothrombin time (PTT) by 19,2% ($p < 0,01$) in patients with NAFLD without statin treatment. In the general cohort, statin use increased the activity of AT III by 10,7% ($p < 0,01$), but in the NAFLD group, this difference was more significant – by 14,3% ($p < 0,001$). In patients with comorbid course of HT and NAFLD with cholesterolemia level < 5 mmol/L, we observed an increase in PTT by 32,5% ($p < 0,05$), INR by 25,4% ($p < 0,05$) and thrombin time by 23,2% ($p < 0,05$) during statin therapy. On the other hand, in the subgroup with hypercholesterolemia, statins increased the activity of the anticoagulant link of hemostasis – the level of ATIII increased by 3,1% ($p < 0,05$).

Conclusions. Depletion of the fibrinolytic potential against the background of activation of the coagulant hemostasis link is observed in patients with hypertension combined with NAFLD. In the case of concomitant hypercholesterolemia, the procoagulant activity of the blood increases, however, against the background of treatment with statins, there is a decrease in the coagulation potential of the blood and an increase in the activity of the anticoagulant link of hemostasis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, plasma hemostasis, fibrinolysis, coagulation hemostasis, arterial hypertension, dyslipidemia, statin therapy.

Состояние плазменного гемостаза у пациентов с гипертонической болезнью и неалкогольной жировой болезнью печени в условиях гиперхолестеринемии и сопутствующей статинотерапии
В.З. Нетяженко, Н.М. Баженова

В современном научном мире доказано, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является маркером риска возникновения сердечно-сосудистых событий, и поэтому важное внимание следует уделять контролю факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Учитывая распространенность атерогенных дислипидемий и их доказанный эффект на развитие тромботических сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НАЖБП, важно понимание роли гемостатической активности крови.

Цель исследования: повышение эффективности ранней диагностики тромбофилических изменений крови у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ), совмещенной с НАЖБП, путем определения состояния плазменного гемостаза в условиях гиперхолестеринемии и сопутствующей статинотерапии.

Материалы и методы. Проведено обследование 152 пациентов, которые были распределены на три группы. В I группу вошли 46 больных ГБ II стадии, во II группу – 54 пациента с НАЖБП без ГБ, в III группу – 52 пациента, у которых выявлена ГБ II стадии с сопутствующей НАЖБП.

Результаты. Рост протромбогенной активности крови выявлен у пациентов всех групп. Однако при ГБ II ст., сочетанной с НАЖБП, наиболее существенное влияние оказывалось именно на конечных этапах коагуляции. Рост уровня фибриногена наблюдали у пациентов с ГБ II ст. на 29,3% ($p < 0,01$) и при сочетании ГБ II ст. и НАЖБП – на 39,7% ($p < 0,001$). Уровни растворимых фибрин-мономерных комплексов (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 ($p < 0,001$). Антитромбин III (АТ III) был снижен на 12,3% ($p < 0,01$) относительно контроля только у больных ГБ II ст. При этом фибринолитический потенциал был снижен среди всех обследованных групп.

Определение влияния липидоснижающей терапии выявило ускорение протромбинового времени (ПТВ) на 19,2% ($p < 0,01$) у пациентов с НАЖБП без лечения статинами. В общей когорте применение статинов повышало активность АТ III на 10,7% ($p < 0,01$), но в группе НАЖБП эта разница была более существенной – на 14,3% ($p < 0,001$). У пациентов с коморбидным течением ГБ II ст. и НАЖБП с уровнем холестерина < 5 ммоль/л мы наблюдали увеличение ПТВ на 32,5% ($p < 0,05$), МНО на 25,4% ($p < 0,05$) и тромбиновое время на 23,2% ($p < 0,05$) на фоне статинотерапии. Зато в подгруппе с гиперхолестеринемией статины повышали активность антикоагулянтной звена гемостаза – уровень АТ III увеличивался на 3,1% ($p < 0,05$).

Заключение. Источение фибринолитического потенциала на фоне активации коагулянтного звена гемостаза наблюдается у пациентов с гипертонической болезнью и неалкогольной жировой болезнью печени. В случае сопутствующей гиперхолестеринемии растет прокоагулянтная активность крови, однако на фоне лечения статинами отмечается уменьшение коагуляционного потенциала крови и рост активности антикоагулянтной звена гемостаза.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, плазменный гемостаз, фибринолиз, коагуляционный гемостаз, гипертоническая болезнь, дислипидемия, статинотерапия.

На сьогодні неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є основною причиною захворювань печінки в усьому світі. У 2016 році Z. Younossi зі співавт. був проведений аналіз глобальної поширеності НАЖХП, яка становила 25,24% [1, 2]. Але НАЖХП слід розглядати не тільки як захворювання печінки, а й як ранній медіатор серцево-судинних захворювань (ССЗ). Метаболічні супутні захворювання, пов'язані з НАЖХП, включають 51% ожиріння, 23% – цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, 43% – метаболічний синдром, 39% – гіпертонічну хворобу (ГХ) та майже 70% становить гіперліпідемія [1].

У 2017 році проводилося порівняльне дослідження алкогольної та НАЖХП, позаяк вони мають подібні гістологічні особливості [3]. Порівнювали зв'язок двох типів жирової хвороби печінки з ГХ, ЦД і дисліпідемією. Виявлено, що старший вік і вищий індекс маси тіла є значущими факторами, пов'язаними з ГХ, тоді як з ЦД та дисліпідемією сильніший зв'язок прослідковується при неалкогольному ураженні печінки, ніж при алкогольному, що підтверджує спільні метаболічні механізми НАЖХП, ЦД та дисліпідемії [3].

У розвитку атерогенної дисліпідемії печінка відіграє важливу роль, оскільки зміни ліпідного метаболізму починаються на рівні гепатоцита. Низкою досліджень доведено існування зв'язку між НАЖХП, різними стадіями атеросклеротичного процесу та структурно-функціональним станом серцево-судинної системи, включаючи ендотеліальну дисфункцію та атерогенну дисліпідемію [2, 4]. Основною групою препаратів, що направлені на корекцію ліпідного обміну, є статини. Усі статини впливають на печінку, пригнічуючи активність ГМГ-КоА-редуктази, яка каталізує синтез холестерину. Інгібування синтезу холестерину в печінці призводить до збільшення щільності рецепторів ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у гепатоцитах і відповідно до збільшення катаболізму ЛПНЩ [5, 6]. Крім того, це призводить до зниження вмісту в печінці внутрішньоклітинного холестерину, що забезпечує ліпідознижуючу дію статинів [5–8].

У сучасному науковому світі тривають дебати щодо причинно-наслідкових зв'язків між НАЖХП та ССЗ; проте НАЖХП

щонайменше є маркером ризику, і тому важлива увага та контроль факторів ризику ССЗ. Враховуючи поширеність атерогенних дисліпідемій та їхній доведений ефект на розвиток тромботичних серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з НАЖХП [9], важливим є розуміння ролі гемостатичної активності крові. Тому ми звертаємо увагу на вивчення наявності тромбогенних передумов у крові при поєднанні НАЖХП з одним із найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи – ГХ.

Мета дослідження: підвищення ефективності ранньої діагностики тромбофілічних змін крові у пацієнтів з ГХ, поєднаною з НАЖХП шляхом визначення стану плазмового гемостаза в умовах гіперхолестеринемії та супутньої статинотерапії.

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 чоловіка і 80 жінок. Пацієнти були розподілені на групи:

- I група – 46 хворих на ГХ II стадії без ознак ураження печінки (медіана та інтерквартильний розмах віку обстежених становили 58,0 [51,0; 63,0] року);
- II група – 54 хворих на НАЖХП без ГХ (вік – 54,0 [43,0; 58,0] року);
- III група – 52 хворих на ГХ II стадії з НАЖХП (вік – 57,5 [48,0; 64,5] року).

До групи контролю увійшли 15 практично здорових осіб, співставних за віком і статтю (вік – 49,0 [42,0; 55,0] року), які проходили профілактичне обстеження.

Для досягнення поставленої мети проводили дослідження коагуляційної активності, антикоагулянтного та фібринолітичного потенціалу крові в обстежених пацієнтів [10, 11]. Статистичне оброблення даних проводили з використанням U-критерію Манна–Уїтні, позаяк розподіл груп не відповідав критеріям нормальності. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез вважали рівним 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Було проведено визначення стану коагуляційної ланки гемостазу у пацієнтів з ГХ I ст., НАЖХП та їх поєднаним перебігом.

Аналізуючи швидкість згортання крові за рівнем протромбінового часу (ПТЧ) суттєві відмінності від контролю спостерігалися лише в групі пацієнтів з НАЖХП – зниження показника відзначалося 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 набуло статистичної значущості у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ II ст. та НАЖХП щодо контрольних значень, даний показник наближався до рівнів II групи та продемонстрував відсутність різниці між хворими на НАЖХП та НАЖХП з ГХ II ст. (таблиця).

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. У II групі МНВ зменшувався на 19,2% (p<0,001), у 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 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, які були меншими на 22,6% (p<0,001), та групи НАЖХП з ГХ II ст. – рівні були нижчими на 27% (p<0,001).

Привертає 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 у I групі (на 29,3%; p<0,01), так і в III групі (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. – у 4,1 разу (p<0,001), з НАЖХП – у 2,8 разу (p<0,001);

- у групі НАЖХП з ГХ II ст. – у 4,5 разу (p<0,001).

Цікаво, що значне зростання РФМК, на 59,7% (p<0,001), спостерігалося при поєднанні ГХ та НАЖХП.

Отже, було виявлено зростання протромбогенної активності крові серед усіх груп хворих, проте при ГХ II ст. найсуттєвіший вплив здійснювався саме на кінцеві етапи коагуляції, та, насамперед, зростання фібриногену та РФМК фіксували

Показники плазмового 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
<i>Коагуляційна ланка гемостазу</i>							
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;0,89]	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
<i>Антикоагулянтна ланка гемостазу</i>							
АТ III, %	90,0 [80; 110,0]	79,8** [74,3; 85,3]	93 [87,0; 101,0]	100 [92,0; 108]	p<0,001	p<0,001	p>0,05
ПС, %	99,5 [87; 120]	82,0** [72,0; 92,0]	101,0 [79,0; 116]	98 [81,0; 109,0]	p<0,001	p<0,01	p>0,05
<i>Фібринолітична ланка гемостазу</i>							
ХЗФ, хв	8,0 [7,0; 11,0]	14,5*** [11,5; 17,5]	14,0*** [12,0; 18,0]	19,0*** [15,5; 25,0]	p>0,05	p<0,001	p<0,001
ПГ, %	90,0 [80; 105]	79,0* [75,0; 81,0]	71,0*** [59,0; 79,0]	80,0** [69,0; 86,0]	p<0,01	p>0,05	p<0,05

Примітки: 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 щодо обстежених групи контролю: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

ПТЧ – протромбіновий час; МНВ – міжнародне нормалізаційне відношення; ТЧ – тромбіновий час; АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час; РФМК – розчинні фібрин-мономерні комплекси; АТ III – антитромбін III; ПС – протеїн С; ХЗФ – Хагеман-залежний фібриноліз; ПГ – плазміноген.

у разі поєднання ГХ II ст. з НАЖХП. На відміну від ізольованого стеатогепатозу, при якому найбільших змін зазнали початкові етапи каскаду згортання як за зовнішнім, так і за внутрішнім механізмом коагуляції.

Наступним кроком було проаналізовано стан антикоагулянтної та фібринолітичної ланок системи гемостазу у пацієнтів з ГХ II ст., НАЖХП та їхнім поєднаним перебігом (див. таблицю).

Аналіз рівня антитромбіну III (АТ III) продемонстрував, що суттєві відмінності від контролю були знайдені лише у хворих I групи, їх показник виявився на 12,3% ($p < 0,01$) меншим за контрольні значення. Пацієнти з НАЖХП не показали статистично значущої різниці від контрольної групи. Однак при порівнянні з хворими на ГХ II ст. було показано, що АТ III був нижчим у цієї когорти пацієнтів, різниця становила 16,5% ($p < 0,001$) проти групи НАЖХП та 25,3% ($p < 0,001$) порівняно з показниками при коморбідному перебігу.

Рівень протейну С (ПС), як і попереднього показника антикоагулянтної ланки, також пригнічувався лише у хворих на ГХ II ст., він виявився на 21,3% ($p < 0,01$) нижчим, ніж у здорових осіб, та не відрізнявся від контрольних значень серед хворих на НАЖХП з II та III групи. Відповідно серед пацієнтів з ГХ II ст. рівень ПС був меншим на 23,2% ($p < 0,001$) порівняно зі значеннями хворих на НАЖХП та на 19,5% ($p < 0,01$) щодо коморбідного перебігу.

Фібринолітична активність крові оцінювалася за допомогою визначення Хагеман-залежного фібринолізу (ХЗФ) та плазміногену (ПГ). Обидва показники мали суттєві протромбогенні відхилення в кожній з обстежених груп порівняно з контролем (див. таблицю).

Оцінюючи зміни ХЗФ, виявлено, що найпотужніший вплив на фібринолітичну активність мав поєднаний перебіг ГХ та НАЖХП, подовжуючи час розчинення згустку у 2,4 рази ($p < 0,001$) проти групи контролю. Водночас ГХ II ст. та НАЖХП фактично з однаковою силою впливали на ХЗФ, збільшуючи тривалість фібринолізу в 1,8 рази ($p < 0,001$). Виявлено суттєві розбіжності між ХЗФ при коморбідному перебігу та показниками пацієнтів з ГХ II ст. та хворих на НАЖХП, час фібринолізу був довшим при поєднанні захворювань відповідно на 31% ($p < 0,001$) та 35,7% ($p < 0,001$). Це свідчить про те, що пригнічення фібринолітичної активності посилюється як при приєднанні НАЖХП до ГХ, так і навпаки.

Аналіз плазміногену виявив його найбільше пригнічення у хворих на НАЖХП на 26,8% ($p < 0,001$) порівняно зі здоровими особами, у пацієнтів з ГХ цей показник був нижчим на 13,9% ($p < 0,05$), поєднання захворювань зменшувало активність ПГ на 12,5% ($p < 0,01$).

Отже, спостерігається пригнічення активності антикоагулянтної системи крові у пацієнтів з ГХ II ст., тим часом як хворі на НАЖХП II та III груп не мали значущих відхилень цієї ланки гемостазу. Натомість фібринолітичний потенціал був знижений у всіх обстежених груп хворих.

Було проаналізовано ліпідний спектр обстежених пацієнтів за показниками загального холестерину (Заг. ХС), рівня тригліцеридів (ТГ). Серед 152 осіб гіперхолестеринемія (загальний холестерин ≥ 5 ммоль/л) була виявлена у 68 (44,7%) осіб, гіпертригліцеридемія (тригліцериди $\geq 1,7$ ммоль/л) – у 40 (26,4%) осіб, більшість склали пацієнти з ГХ II ст. та поєднаним перебігом ГХ II ст. з НАЖХП.

Було встановлено, що в групі пацієнтів з ГХ II ст. рівень загального холестерину був найвищим – 5,9 [5,2; 6,9] ммоль/л, що на 11,3% ($p < 0,05$) більше порівняно з хворими на НАЖХП (5,3 [4,3; 5,8] ммоль/л) та на 7,3% ($p < 0,05$) перевищувало значення при поєднаному перебігу цих захворювань (5,5 [4,7; 6,2]). Найвищі значення тригліцеридів були

виявлені у пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ II ст. та НАЖХП – 2,06 [1,36; 2,69] ммоль/л. Натомість у хворих на ГХ II ст. та в групі НАЖХП вони, на перший погляд, відповідали нормальним рівням тригліцеридемії (1,58 [1,22; 2,28] та 1,17 [0,84; 1,94] відповідно). Отже, тенденція до гіперхолестеринемії була визначена у всіх групах, тоді як гіпертригліцеридемія – лише за наявності поєднаного перебігу стеатозу печінки та ГХ II ст.

Наступним кроком було вирішено дослідити можливий взаємозв'язок між підвищенням рівня загального холестерину, згідно з рекомендаціями по дисліпідеміям ESC 2019 року [12] та станом плазмового гемостазу у досліджуваних пацієнтів (рис. 1).

Під час оцінювання показників плазмового гемостазу у пацієнтів з підвищеним та нормальним рівнем холестерину виявлено, що рівень фібриногену був вищим на 13,5% ($p < 0,05$) саме за умови гіперхолестеринемії (86,5 [78,1; 96,0] та 94,0 [82,0; 108]), водночас відбувалося зниження антитромбіну III на 8,7% ($p < 0,05$) у хворих з підвищеним холестерином (86,5 [78,1; 96,0] та 94,0 [82,0; 108]). Інші показники плазмового гемостазу не продемонстрували суттєвих відмінностей залежно від рівня холестеринемії. Отже, гіперхолестеринемія супроводжувалася зниженням антикоагулянтної активності, одночасно сприяючи коагуляції на кінцевих ланках згортання крові.

Ураховуючи вплив НАЖХП на розвиток атерогенних дисліпідемій, що в подальшому сприяє виникненню серцево-судинних ускладнень, було проаналізовано вплив лікування статинами на стан плазмового гемостазу. Серед 152 обстежених пацієнтів 52 (34,2%) особи отримували лікування статинами. На момент обстеження 21 (40,3%) пацієнту призначали розувастатин, з них 16 (76,2%) особам у дозі 10 мг, а 5 (23,8%) пацієнтам – 20 мг; 27 (51,9%) осіб приймали аторвастатин у дозі 40 мг та 4 (7,7%) особи – симвастатин 80 мг.

Під час оцінювання застосування статинотерапії в кожній з обстежених груп відзначено, що серед обстежених груп ГХ II ст. ліпідознижуючу терапію отримували 17 (35,4%) осіб, у групі НАЖХП спостерігався найменший відсоток хворих, що лікувалися статинами – 14 (25,9%) осіб, найбільше пацієнтів на статинотерапії – 21 (38,9%) особа було серед пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ II ст. та НАЖХП.

Було проведено порівняльний аналіз показників плазмового гемостазу з огляду на використання статинотерапії у схемі лікування обстежених груп хворих.

Аналіз швидкості формування згустку під час проведення ПТЧ продемонстрував, що вона була достовірно вищою за контрольні значення (19,25 [18,6; 19,9]) лише у пацієнтів, які не отримували супутньої терапії статинами та мали стеатоз печінки, тобто у II та III групах. Отже, на 23,4% ($p < 0,001$) (15,6 [14,2; 16,8]) зафіксовано вкорочення часу утворення згустку в групі НАЖХП та на 16,0% ($p < 0,05$) (16,6 [13,6; 19,4]) – у групі поєднаного перебігу ГХ II ст. та НАЖХП. Визначення впливу ліпідознижуючої терапії виявило, що у пацієнтів з НАЖХП без лікування статинами на 19,2% ($p < 0,01$) швидше формувалася згусток, ніж у хворих, що отримували ліпідознижуючу терапію (18,6 [16,3; 20,9] проти 15,6 [14,2; 16,8]). Аналіз результатів ПТЧ усіх обстежених пацієнтів продемонстрував вкорочення часу на 13,3% ($p < 0,01$) у хворих, що не приймали статинотерапію (18,8 [16,3; 21,0] проти 16,6 [14,2; 19,3]). Отже, присутність статинів у схемі лікування сприяла подовженню часу формування згустку на початковому етапі згортання крові за зовнішнім механізмом коагуляції у пацієнтів з НАЖХП та в загальній популяції обстежених.

Визначення різниці у тривалості ТЧ продемонструвало вкорочення часу формування згустку в обох підгрупах групи НАЖХП порівняно з контрольними значеннями (10,8 [10,1; 11,2]). Проте зменшення ТЧ на 12,2% ($p < 0,05$) спостері-

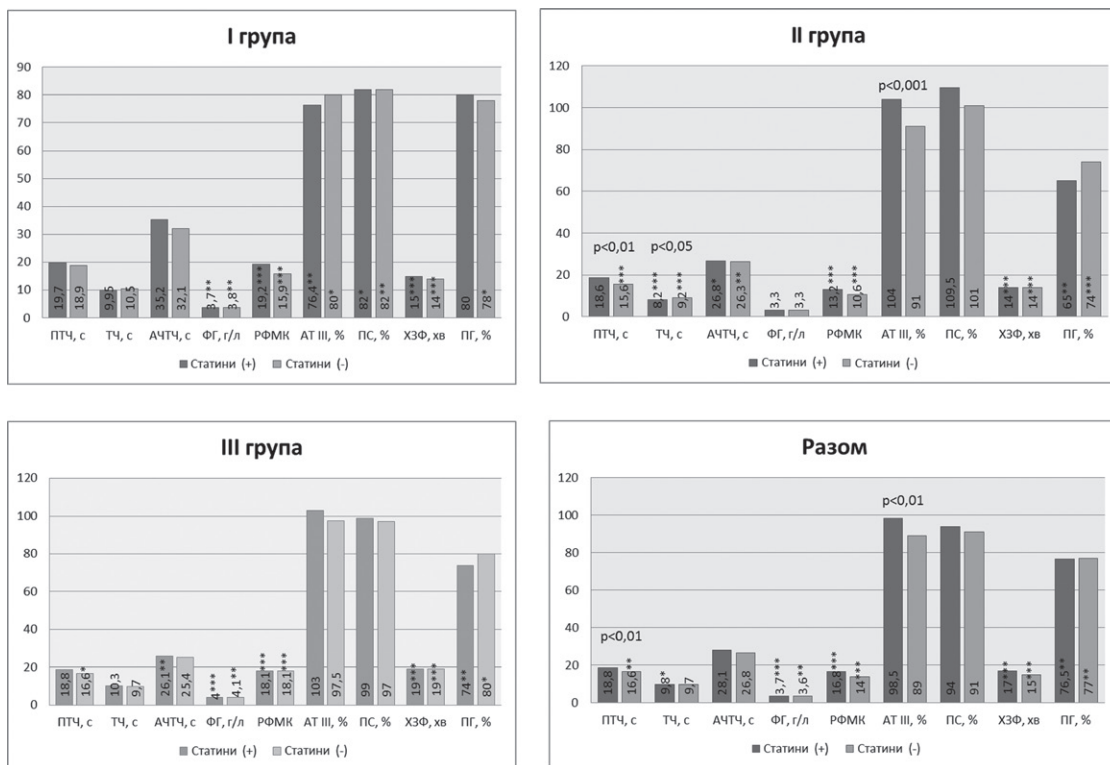


Рис. 1. Порівняння показників плазмового гемостазу пацієнтів залежно від наявності в супутній терапії статинів

Примітки: ступінь вірогідності показників щодо групи контролю: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

ПТЧ – протромбінний час; ТЧ – тромбінний час; АЧТЧ – активований частковий тромбластиновий час; РФМК – розчинні фібрин-мономерні комплекси (10–2 г/л); АТ III – антитромбін III; ПС – протеїн С; ХЗФ – Хагеман-залежний фібриноліз; ПГ – плазміноген.

галося саме в підгрупі, що одержувала статини серед хворих на НАЖХП (8,2 [7,70; 8,60] проти 9,20 [8,40; 10,10]).

Лікування статинами несуттєво впливало на інші показники коагуляційної ланки гемостазу: АЧТЧ, фібриноген, РФМК, хоча спостерігалися суттєві відмінності значень даних показників проти контролю, які відображали загальну тенденцію груп хворих на ГХ II ст., НАЖХП та їх поєднання незалежно від лікування статинами.

Цікаво, що під час аналізу антикоагулянтної ланки гемостазу, незважаючи на відсутність вірогідних розбіжностей з контролем, саме в групі НАЖХП застосування статинів продемонструвало різницю у впливі на АТ III, а також подібна відмінність простежувалася і в загальній популяції пацієнтів обстежуваних груп. Так, у загальній когорті застосування статинів підвищувало активність АТ III на 10,7% (p<0,01) (98,5 [83,6; 106,0] проти 89,0 [81,0; 95,0]), але в групі НАЖХП ця різниця була більш істотною – на 14,3% (p<0,001); АТ III був активнішим у пацієнтів, що отримували ліпідознижуючу терапію (104,0 [102,0; 106,0] проти 91,0 [85,5; 94,0]).

Отже, лікування статинами достовірно підвищувало активність антикоагулянтної ланки гемостазу в загальній популяції обстежених та серед хворих на НАЖХП.

Показники фібринолітичної системи мали достовірні відхилення від контрольних значень у всіх групах, демонструючи зниження активності фібринолізу, але різниця між підгрупами залежно від супутньої статинотерапії не набувала статистичної значущості.

Наступним кроком було виконано порівняння показників плазмового гемостазу безпосередньо в групі поєданого перебігу ГХ II ст. та НАЖХП залежно від рівнів холестерину та присутності статинів у схемі лікування цих пацієнтів (рис. 2).

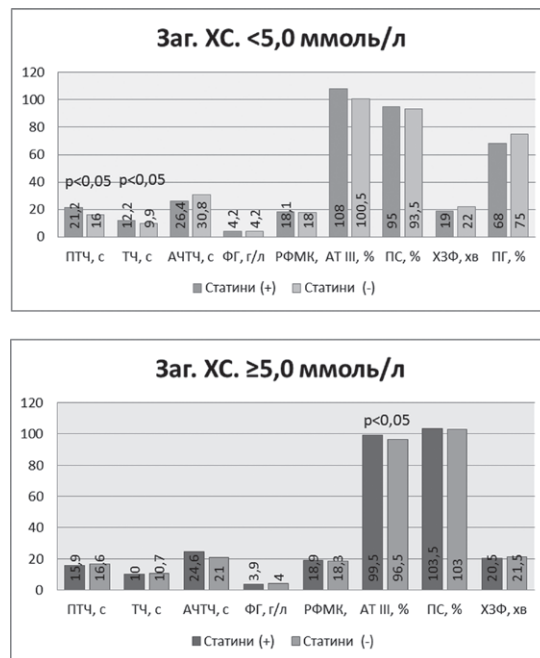


Рис. 2. Порівняння показників плазмового гемостазу пацієнтів з гіпертонічною хворобою II ст. та НАЖХП залежно від супутньої статинотерапії

Примітки: ступінь вірогідності показників щодо групи контролю: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

ПТЧ – протромбінний час; ТЧ – тромбінний час; АЧТЧ – активований частковий тромбластиновий час; РФМК – розчинні фібрин-мономерні комплекси (10⁻² г/л); АТ III – антитромбін III; ПС – протеїн С; ХЗФ – Хагеман-залежний фібриноліз; ПГ – плазміноген.

Проведений аналіз плазмового гемостазу в групі поєданого перебігу ГХ II ст. та НАЖХП продемонстрував, що у разі нормальних рівнів холестеринемії істотно подовжувався час утворення згустку на першому етапі формування тромбу, саме у пацієнтів, які досягли нормальних значень холестерину завдяки статинотерапії, що можна розглядати як антитромбогенний ефект ліпідознижуючої терапії.

Отже, відбувалося подовження ПТЧ на 32,5% ($p < 0,05$) (21,2 [20,5-23,7] проти 16,0 [13,4-18,9]), МНВ – на 25,4% ($p < 0,05$) (0,89 [0,75-0,97] проти 0,71 [0,65-0,79]), ТЧ – на 23,2% ($p < 0,05$) (12,2 [9,8-12,5] проти 9,9 [9,2-10,4]). Натомість у підгрупі з гіперхолестеринемією статини підвищували активність антикоагулянтної ланки гемостазу – рівень АТ III зростав на 3,1% ($p < 0,05$) (108,0% [96,0-126,0] проти 100,5% [90,5-115,0]). Таким чином, у хворих на ГХ II ст., поєдану з НАЖХП, статини зменшували тромбогенний потенціал крові, впливаючи переважно на первинну ланку плазмового гемостазу у разі ефектної терапії, а у випадку недосягнення цільових значень холестерину здебільшого на протизгортувальну систему гемостазу.

Узагальнюючи результати проведеного аналізу, можна констатувати, що поєданий перебіг ГХ II ст. та НАЖХП пов'язаний із протромботичним зсувом крові за рахунок активності коагулянтної ланки гемостазу та пригнічення фібринолітичної. Водночас атерогенний характер змін ліпідограми був діагностований як у пацієнтів з НАЖХП, так і при їхньому поєданому перебігу. При цьому найбільш виражені дисліпідемічні відхилення спостерігали саме при коморбідному перебігу ГХ II ст. та НАЖХП.

Було виявлено, що зростання рівня холестерину може бути розцінене як додатковий фактор ризику підвищеної тромбофілічної активності крові, позаяк зміни в плазмовому гемостазі мали зсув у протромбогенний бік: гіперхолестеринемія супроводжувалася зниженням антикоагулянтної активності та активацією коагуляції на кінцевих ланках згортання крові. Слід зазначити, що зниження антикоагулянтної активності, що було зафіксовано при підвищеному рівні холестерину, не було помітним у загальній когорті пацієнтів з НАЖХП та НАЖХП з ГХ II ст.

Аналіз впливу статинотерапії на стан плазмового гемостазу засвідчив, що застосування статинів у лікуванні дисліпідемій супроводжувалося зменшенням коагуляційної активності гемостазу та посиленням антикоагулянтного потенціалу крові. Отже, результати проведеного аналізу довели, що пацієнти з гіперхолестеринемією мають прокоагулянтну та протромбо-

генну активність крові, проте на фоні лікування статинами відзначається зменшення коагуляційного потенціалу крові та зростання активності антикоагулянтної ланки гемостазу.

ВИСНОВКИ

1. Перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) супроводжується пришвидшенням коагуляційних процесів на всіх етапах каскаду згортання як за внутрішнім, так і за зовнішнім шляхами. Вплив НАЖХП на кінцевий етап тромбоутворення є найбільш вираженим при поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) II ст. за рахунок зростання кількості фібриногену та рівня РФМК.

2. Пригнічення антикоагулянтної ланки гемостазу спостерігається лише у пацієнтів з ГХ II ст. за рахунок зниження активності АТ III та ПС. Зменшення фібринолітичної активності крові у пацієнтів з ГХ, НАЖХП та їхнім поєднанням проявляється у подовженні часу розчинення фібринового згустку та у зменшенні вмісту плазміногену. При цьому коморбідний перебіг ГХ II ст. і НАЖХП пригнічує процеси фібринолізу більш суттєво, ніж ізольований перебіг кожного з них, тому поєднання цих захворювань можна вважати фактором ризику тромбофілічних змін крові.

3. Атерогенний характер змін ліпідограми діагностується як у пацієнтів з ГХ II ст., так і у хворих на НАЖХП та при їхньому поєданому перебігу. При цьому гіперхолестеринемія асоціюється з гіперфібриногенемією, зниженням антикоагулянтного потенціалу крові, тому такі зміни ліпідограми асоціюються з тромбофілічними змінами, що створює додаткову небезпеку тромботичних ускладнень у цієї категорії хворих.

4. Застосування статинів у лікуванні дисліпідемій зменшує коагуляційну активність гемостазу та посилює антикоагулянтний потенціал крові. Більшою мірою цей ефект помітний серед пацієнтів з НАЖХП та у пацієнтів з ГХ II ст., поєднаних з НАЖХП, що пояснює профілактичний ефект статинотерапії у виникненні тромботичних серцево-судинних ускладнень.

5. Лікування статинами у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ II ст. та НАЖХП супроводжується зменшенням активності коагуляційної ланки у разі досягнення рівня холестеринемії < 5 ммоль/л. Проте навіть попри недосягнення у цих хворих цільових значень холестерину статинотерапія підвищує антикоагулянтну активність крові. Отже, включення статинів до схеми лікування хворих на ГХ II ст. та НАЖХП демонструє наявність додаткового антитромботичного ефекту.

Відомості про авторів

Нетяженко Василь Захарович – Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. *E-mail: vnetiazhenko@ukr.net*
ORCID – <https://orcid.org/0000-0001-9697-4421>

Баженова Наталія Михайлівна – Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. *E-mail: dr.bazhenova@gmail.com*
ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-5640-4317>

Information about the author

Netyazhenko Vasyl Z. – Department of Propaedeutics of Internal Medicine № 1 of the Bogomolets National Medical University, 01601, Kyiv, 13 T. Shevchenko Boulevard. *E-mail: vnetiazhenko@ukr.net*

Bazhenova Natalia M. – Department of Propaedeutics of Internal Medicine № 1 of the Bogomolets National Medical University, 01601, Kyiv, 13 T. Shevchenko Boulevard. *E-mail: dr.bazhenova@gmail.com*

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* ORCID - <https://orcid.org/0000-0001-9697-4421>

Баженова Наталья 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*
ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-5640-4317>

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Younossi Z.M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes / Z.M. Younossi, A.B. Koenig, D. Abdelatif [et al.] // *Hepatology*. – 2016. – Vol. 64, No. 1. – P. 73–84.
2. Chalasani N. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the american association for the study of liver diseases / N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine[et al.]// *Hepatology*. – 2018. – Vol. 67, No. 1. – P. 328–357.
3. Toshikuni N. Associations of fatty liver disease with hypertension, diabetes, and dyslipidemia: comparison between alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis / N. Toshikuni, M. Tsuchishima, A. Fukumura[et al.] // *Gastroenterology research and practice*. – 2017. – Vol. 2017: 9127847.
4. Базилевич А.Я. Неалкогольний стеатогепатит як новий фактор розвитку ішемічної хвороби серця / А.Я. Базилевич // *ScienceRise*. – 2015. – Vol. 10, No. 3 (15). – P. 171.
5. Collins R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy / R. Collins, C. Reith, J. Emberson[et al.]. – *Lancet Publishing Group*, 2016.
6. Jose J. Statins and its hepatic effects: newer data, implications, and changing recommendations / J. Jose. – *Medknow Publications*, 2016.
7. Adhyaru V.B. Safety and efficacy of statin therapy / V.B. Adhyaru, T.A. Jacobson. – *Nature Publishing Group*, 2018.
8. Склярів Є.Я. Вплив аторвастатину на функціональний стан печінки у пацієнтів з ІХС у поєднанні з нажжп / Є.Я. Склярів, А.Ф. Файник, Н.В. Курляк // *Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник української медичної стоматологічної академії*. – 2018. – Vol. 15, No. 4 (52). – P. 112–117.
9. Marchesini G. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease / G. Marchesini, C.P. Day, J.F. Dufour [et al.]. – 2016.
10. Под ред. А.И. Карпищенко. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике / Под ред. А.И. Карпищенко. – 2013. – 194–241 р.
11. Мамаев А.Н. Практическая гемостазиология / А.Н. Мамаев. – *Практическая Медицина*, 2014. – 233 р.
12. François M. 2019 esc/eas guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the task force for the management of dyslipidaemias of the european society of cardiology (esc) and european atherosclerosis society (eas) / M. François, B. Colin, L.C. Alberico[et al.] // *European Heart Journal*. – Vol. 41, No. 1. – P. 111–188.

Стаття надійшла до редакції 19.01.2021

Журнал «Сімейна медицина» індексується та/або представлений тут:

- Бібліометрика української науки (Національна бібліотека України ім. В.І. Вернадського);
- Directory of Open Access Journals (DOAJ)
- Science Index (eLIBRARY.RU);
- Crossref;
- Google Scholar/Academia;
- WorldCat;
- OpenAIRE.

