

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

**БАЖЕНОВА НАТАЛІЯ МИХАЙЛІВНА**

УДК: 616.12-008.331.1:616-056.52:616.36-003.826:616.151.5

**СТАН ТРОМБОЦИТАРНО-ПЛАЗМОВОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА  
ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ ТА  
НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України.

**Науковий керівник:**

член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор **Нетяженко Василь Захарович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Андрейчин Сергій Михайлович**, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії;

доктор медичних наук, професор **Ступницька Ганна Ярославівна**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб.

Захист відбудеться «\_\_\_» грудня 2021 р. о 13<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.08 при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України (03057, м. Київ, проспект Перемоги, 34).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (03057, м. Київ, проспект Перемоги, 34).

Автореферат розісланий «\_\_\_» листопада 2021 року.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради Д 26.003.08,  
д.мед.н., професор

Т.Й. Мальчевська

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Домінуючим фактором глобальної захворюваності і смертності в світі є підвищений артеріальний тиск (АТ) (Fuchs D. F. et al., 2020; Bloch M. J. et al., 2020), величина якого, маючи позитивну і континуальну кореляцію з ризиком розвитку тромботичних серцево-судинних (СС) подій, значно впливає на загальну смертність (Poulter N. R. et al., 2015). Розвиток артеріальної гіпертензії тісно пов'язаний не лише з приростом маси тіла, ожирінням (Мартышин О.О., 2017), але й із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) (Chongyang M. et al., 2021), що підтверджується двобічним зв'язком та взаємообтяженістю цих захворювань (Yan-Ci Z. et al., 2019). Неухильне зростання НАЖХП спричинене широким розповсюдженням в популяції осіб з надмірною масою тіла, ожирінням, гіпер- і дисліпидемією, цукровим діабетом 2 типу (Ивашкин В.Т., 2017; Маев И.В., 2020; European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO), 2018). У пацієнтів з НАЖХП найбільш впливовими виявились, з одного боку, прогресування ураження печінки від стеатозу до стеатогепатиту, фіброзу, цирозу, а з іншого боку – зростання кардіометаболічних та кардіоваскулярних ризиків (Golabi P., 2018; Mantovani A. et al., 2021). В оцінці цих додаткових СС ризиків найвагомішою є тромбогенна активність крові. Тим більше, що НАЖХП визнана модифікуючим фактором СС ризику, це знайшло своє відображення в оновленій шкалі Systemic Coronary Risk Evaluation (SCORE) (2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias).

Наявність взаємозв'язку між гемостатичними змінами та АТ була підтверджена результатами багатьох досліджень (Zavalishina S. Yu. et al., 2019; Henry B.M. et al., 2021). Як відомо, у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) зростає активність факторів згортання крові, зменшується рівень інгібіторів коагуляції (антитромбіну III, протеїну С, протеїну S) та уповільнюється фібриноліз (Бобиева Н.Х. та ін., 2020). При цьому фібринолітичний потенціал має негативну кореляцію з систолічним АТ. Також за умов присутності ГХ посилюється синтез тромбіну та пригнічується фібринолітичний потенціал судинної стінки, що нерідко ініціює тромботичні ускладнення, пов'язані з підвищеним АТ (Gavriilaki E. et al., 2014; Braschi A., 2019).

Печінка при поєднанні НАЖХП та ГХ стає органом-мішенню, де запускається каскад запальних реакцій з безпосередньою секрецією прозапальних цитокінів і формуванням системної запальної відповіді (Колесникова Е. В., 2017), тому НАЖХП, подібно ожирінню, розглядається як самостійне хронічне запальне захворювання, яке ініціює протромбогенний стан (Spinosa M., 2020). Останнім часом, рядом авторів продемонстровано наявність тромбофілічних змін у пацієнтів з НАЖХП. Об'єктом досліджень були тромбін, фактор VIII та протеїн С (Mishra A. et al., 2018), з виявленим прокоагулянтним дисбалансом при НАЖХП через зростання активності факторів IX, XIII та фібриногену (Lisman T. et al., 2016; Ciavarella A., 2021). Так, незаперечним доказом єднання цих процесів є фібриноген як гострофазовий білок малоінтенсивного

системного запалення та як I фактор коагуляційного каскаду, що бере участь у фінальних етапах згортання крові. Загальний профіль гемостазу у пацієнтів з НАЖХП має протромбогенні ознаки через гіпофібриноліз та протромботичну структуру фібринового згустку, на думку Potze W., швидше за все обумовлені ожирінням. Фібринолітичний потенціал плазми знижується як при надлишковій масі тіла, так і при НАЖХП (Potze W., 2016, Lisman T. et al., 2018), тому диференційоване визначення впливу ожиріння та НАЖХП на стан тромбоцитарно-плазматичного гемостазу дозволить доповнити існуючі наукові дані. Низкою досліджень, які вивчали зв'язок кількості тромбоцитів зі стадією НАЖХП (Fang K. C. et al., 2017; López-Trujillo M.A. et al., 2019), було показано, що пацієнти з НАЖХП мають більш високі показники середнього об'єму тромбоцитів як непрямий доказ їхньої активності (Abeles R. D. et al., 2019; Tuzer C. et al., 2021; Michalak A. et al., 2021). Хоча безпосередньо агрегаційна здатність тромбоцитів у пацієнтів з НАЖХП та вплив поєднаного перебігу НАЖХП з ГХ на стан гемокоагуляції вивчені недостатньо.

Порушення ліпідного обміну як при ГХ, так і при НАЖХП підвищують СС ризик від помірного до екстремального, особливо при їх поєднанні (Watanabe S. et al., 2018). Статинотерапія введена в ранг лікування групи хворих на ГХ високого ризику в багаточисленних рекомендаціях (ESC 2016, 2018, 2019, 2021). Проте, суперечливість доказів щодо застосування статинів за умов печінкової гіперферментемії стримувала їх призначення у пацієнтів з НАЖХП (Драпкина О.М. та ін., 2017). Донедавна існувала думка про несприятливий вплив статинів на печінку з розвитком статин-індукованого гепатиту, що знижувало прихильність до лікування. З огляду на плейотропні ефекти, притаманні статинам, зокрема вплив на процеси запалення та стримування тромбоутворення, патогенетично обґрунтованим є використання їх у пацієнтів з НАЖХП та поєднанні з ГХ, що й стало предметом дослідження. Тому, аналіз стану тромбоцитарно-плазматичного гемостазу в умовах дисліпідемії та її корекції інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, у хворих на ГХ та ГХ з НАЖХП визначили актуальність нашої роботи.

Враховуючи, що печінка є місцем синтезу більшості факторів згортання крові, компонентів протизгортуючої системи, так і ліпідного обміну в нормі та за умов патології, її участь в ініціації серцево-судинних інцидентів у пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ та НАЖХП привертає увагу та продовжує вивчатись. Таким чином, оцінка тромбогенних ризиків, а також спроба пошуку ключових мішеней патогенетичних механізмів їх формування та прогресування при поєднанні даних захворювань, є актуальною проблемою, вирішення якої дозволить оптимізувати ранню діагностику та підходи до лікування.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця: «Особливості системної гемодинаміки та процесів гемокоагуляції у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця із супутнім ожирінням» (2014 – 2016 рр., № державної реєстрації 0114U001827), «Визначення особливостей системи

гемостазу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та коморбідними станами» (2018 – 2020 рр., № державної реєстрації 0118U001391), «Корекція змін тромбоцитарного та плазматичного гемостазу у пацієнтів з коронарними синдромами та гіпертонічною хворобою з врахуванням коморбідної патології» (2021 – 2023 рр., № державної реєстрації 0121U110275). Здобувачем особисто виконаний підбір хворих, налагоджені лабораторні методи діагностики порушень в системі гемокоагуляції, проведено комплексне обстеження пацієнтів з ГХ II стадії (ГХ II ст.) в поєднанні з НАЖХП на фоні ожиріння.

**Мета дослідження:** підвищити ефективність ранньої діагностики тромбофілічних змін крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки на фоні ожиріння на підставі визначення стану тромбоцитарно-плазматичного гемостазу та особливостей реагування системи гемокоагуляції на застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити особливості змін тромбоцитарної ланки системи гемостазу та порівняти показники агрегаційної здатності тромбоцитів у хворих на ГХ II ст., НАЖХП та їх поєднання.

2. Оцінити стан коагуляційної ланки плазматичного гемостазу у хворих на ГХ II ст. в поєднанні з НАЖХП та дослідити активність основних етапів згортання крові при застосуванні високоспецифічних тестів із отрутами змій.

3. Вивчити та співставити активність антикоагулянтної та фібринолітичної ланок у хворих на ГХ II ст., НАЖХП та їх поєднання.

4. Визначити стан тромбоцитарно-плазматичного гемостазу у хворих на ГХ II ст., НАЖХП та їх поєднаний перебіг залежно від наявності ожиріння.

5. Дослідити особливості реагування згортуючого, протизгортуючого потенціалу крові та тромбоцитарної ланки гемокоагуляції у пацієнтів з ГХ II ст. та НАЖХП і гіперліпідемією на лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази.

*Об'єкт дослідження:* гіпертонічна хвороба II стадії у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки та ожирінням.

*Предмет дослідження:* показники коагуляційної, антикоагулянтної та фібринолітичної активності крові, тромбоцитарного гемостазу та їх зміни під впливом лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, інструментальні, лабораторні, включаючи спеціальні для визначення спонтанної агрегації тромбоцитів та індукованої аденозиндифосфатом (АДФ), адреналіном, арахідоновою кислотою (АК) та колагеном, протромбіновий час (ПТЧ), міжнародне нормалізаційне відношення (МНВ), тромбіновий час (ТЧ), активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), фібриноген, ХІІа-залежний фібриноліз (ХЗФ), плазіноген (ПГ), антитромбін III (АТ III), протеїн С (ПС), розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК), анцистроновий тест (АЦТ), лебетоксовий тест (ЛБТ), ехітоксовий тест (ЕХТ). Методи аналізу: статистичний аналіз даних з використанням параметричних і

непараметричних методів описової статистики, вивчення взаємозв'язку та відношення шансів.

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Вперше досліджені особливості гемокоагуляції у пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ II ст. з НАЖХП шляхом комплексної оцінки активності всіх ланок системи згортання крові, та встановлено зростання тромбофілічного потенціалу крові при поєднанні цих захворювань, порівняно з ізольованим перебігом ГХ II ст. або НАЖХП.

Вперше продемонстрована роль НАЖХП у розвитку тромбофілічних змін, про що свідчить виявлений зв'язок між зростанням середнього об'єму тромбоцитів та їх підвищеною функціональною активністю.

Виражена активація тромбоцитарної ланки у хворих на НАЖХП обумовлена не лише спонтанною агрегацією, а й ростом стимульованої агрегації тромбоцитів. Встановлене зростання відповіді на індукцію адреналіном та АДФ у хворих на НАЖХП і поєднання ГХ II ст. з НАЖХП розкриває існуючі патогенетичні зв'язки цих захворювань, потенційний кардіоваскулярний ризик при такому поєднанні.

Вперше виявлене пригнічення колаген-індукованої агрегації тромбоцитів у пацієнтів з поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ може розглядатись як фактор сенсibiliзації тромбоцитів до колагену – опосередкованого маркера гіперколагенемії, предиктора печінкового фіброзу. Пригнічення тромбоцитарної відповіді на стимуляцію АК опосередковано відображає роль малоінтенсивного хронічного запалення в патогенезі НАЖХП, підтверджуючи існуючі погляди на гіперпродукцію прозапальних ейкозаноїдів при НАЖХП.

Вперше для характеристики коагуляційної активності крові у хворих на ГХ II ст. та НАЖХП застосовано високоспецифічні тести з отрутами змій. Продемонстровано, що у хворих на ГХ II ст. та її поєднання з НАЖХП посилення згортуючого потенціалу відбувається переважно у стадії тромбіноутворення, що підтверджується значним вкороченням часу ЕХТ. Встановлений зв'язок результатів ЕХТ з РФМК засвідчив про можливість їх поєданого визначення для характеристики згортуючої ланки гемостазу як більш чутливого показника, ніж ТЧ в клінічних умовах зі зростанням вмісту продуктів деградації фібрину.

Виявлене при оцінці впливу ожиріння на стан тромбоцитарно-плазматичного гемостазу збільшення кількості тромбоцитів, фібриногену та рівня РФМК в периферичній крові, як ознак гіперкоагуляції на кінцевих етапах каскаду згортання, у пацієнтів з  $IMT \geq 30$   $kg/m^2$  свідчить про збільшення кардіоваскулярного ризику. Натомість, схожість гемостазіологічних змін при ізольованій НАЖХП у пацієнтів з  $IMT < 30$   $kg/m^2$  та  $\geq 30$   $kg/m^2$  розкриває однорідність патофізіологічних механізмів протромботичних змін при ожирінні та НАЖХП.

Вперше встановлене зменшення функціональної активності тромбоцитів, коагуляційної та антикоагулянтної ланок крові на фоні застосування статинів у пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ II ст. та НАЖХП підкріплює сучасні погляди щодо плейотропних ефектів інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази у профілактиці

тромботичних ускладнень, що дозволяє оптимізувати лікування пацієнтів з ГХ II ст., поєднаною з НАЖХП.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Виконана робота дозволяє покращити ранню діагностику тромбофілічних змін при НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. шляхом визначення показника середнього об'єму тромбоцитів (MPV) як легко відтворюваного параметру загального аналізу крові для скринінгового відбору пацієнтів з потенційним ризиком тромбозу.

Продемонстровано розширення діагностичних можливостей застосування параметра сумарного індексу функціональної активності тромбоцитів (СІФАТ) в якості діагностичного маркера, як інтегрального показника реакції тромбоцитів на використання різних індукторів.

У роботі запропонований принципово новий підхід до визначення показників гемокоагуляції у пацієнтів з ГХ II ст. та НАЖХП із застосуванням високоспецифічних тестів з отрутами змій, а саме ехітоксового, лебетоксового та анцистронового тестів, з огляду на їх швидке виконання, легку відтворюваність та інформативність задля оцінки стану коагуляційної ланки системи згортання крові. Обґрунтовано доцільність поєданого визначення ехітоксового тесту з РФМК, як більш чутливого показника при тромбофілічних станах в умовах зі збільшенням вмісту продуктів деградації фібрину.

Розроблено та впроваджено в клінічну практику концепцію підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на ГХ в поєднанні НАЖХП та ожирінням з метою профілактики кардіоваскулярного ризику, яка базується на ранній оцінці тромбогенних змін та призначенні індивідуалізованої ліпідознижуючої терапії.

**Впровадження результатів.** Результати дисертаційної роботи впроваджено у клінічну практику гастроентерологічного, кардіологічного та лікувально-діагностичного відділень Київської клінічної лікарні №2 на залізничному транспорті ПАТ «Укрзалізниця», Київської клінічної лікарні №3 на залізничному транспорті ПАТ «Укрзалізниця», Київського міського центру радіаційного захисту населення м. Києва від наслідків Чорнобильської катастрофи, комунального закладу «Фастівський центр ПМСД», що підтверджено відповідними Актами про впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Особистий внесок дисертанта полягає у проведенні аналізу літературних джерел, розробленні плану та методології дослідження. Здобувач обґрунтував актуальність роботи, вибрав і сформулював мету і завдання проведеного дослідження. Крім того, здобувачем самостійно підбирались і обстежувались хворі у кардіологічному, гастроентерологічному та лікувально-діагностичному відділеннях Київської клінічної лікарні №2 на залізничному транспорті філії ПАТ «Укрзалізниця».

Здобувачем особисто виконано комплексне гемостазіологічне дослідження, здійснено обчислення та статистичну обробку результатів, проведено узагальнення та аналіз отриманих даних, визначено наукову новизну, підготовку наукових праць, висновки і практичні рекомендації сформульовані разом із науковим керівником.

**Апробація результатів дослідження.** Результати дисертаційної роботи доповідались на Конгресі Європейського Товариства Кардіологів 2017 (Барселона, Іспанія, 26-30 серпня 2017); на V ювілейному Євразійському конгресі кардіологів (Бішкек, Киргизстан, 11-12 вересня 2017); на Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя» (Київ, 6-7 жовтня 2017); на 21 Міжнародній конференції клінічної та експериментальної кардіології (Лас-Вегас, США, 6-7 листопада 2017); на 17 Європейському конгресі внутрішньої медицини (Вісбаден, Німеччина, 30 серпня - 01 вересня 2018); на 34 Світовому конгресі внутрішньої медицини (Кейптаун, Південно-Африканська республіка, 18-21 жовтня 2018); на XX Конгресі кардіологів України 2019 (Київ, 27-29 вересня 2019); на Конгресі Європейського Товариства Кардіологів 2020 (Амстердам, Нідерланди, 29 серпня – 01 вересня 2020); на LX Міжнародній науково-практичній інтернет – конференції «Лютневі наукові читання», (01 лютого 2021); на Конгресі Європейського Товариства Кардіологів 2021 (Лондон, Велика Британія, 28 серпня – 31 серпня 2021); на засіданні апробаційної ради «Загальні питання внутрішніх хвороб» Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол №100 від 07.10.2021 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукові роботи, з яких 9 статей у фахових наукових виданнях МОН України, 1 – в журналі з індексацією Scopus, 3 – в журналах країн Євросоюзу (Норвегія, Польща), що входять до міжнародних наукометричних баз, 10 – в матеріалах вітчизняних та закордонних наукових конгресів та конференцій, 12 робіт – без співавторів.

**Обсяг і структура дисертації.** Основний зміст дисертаційної роботи викладений на 165 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, списку публікацій, змісту, переліку скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. В тексті дисертації міститься 24 таблиці та 20 рисунків. Список використаної літератури складається з 220 джерел, зокрема – 56 кирилицею та 144 латиницею.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Клінічна характеристика обстежених пацієнтів та основні методи дослідження.** Робота базується на результатах обстеження 152 пацієнтів, які на момент включення в дослідження знаходились на лікуванні в Київській клінічній лікарні №2 на залізничному транспорті ПАТ «Укрзалізниця» (філія «Центр охорони здоров'я»). Серед хворих більшість склали жінки – 80 осіб (52,6%), чоловіків серед обстежених було 72 особи (47,4%). Вік пацієнтів коливався від 39 до 79 років, у середньому  $54,5 \pm 10,3$  роки. Найбільше хворих було у вікових групах 39-49 та 50-59 років (32,2% та 37,6%, відповідно).

У дослідження включалися пацієнти з ГХ II стадії, НАЖХП та з їх поєднанням після підписання пацієнтами інформованої згоди, схваленої Етичним комітетом при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

Згідно поставлених завдань, пацієнти були розподілені по групах. До I групи увійшли 46 пацієнтів з ГХ II ст. без супутньої НАЖХП (серед них 22 чоловіки та 24 жінки), II групу склали 54 хворих на НАЖХП без супутньої ГХ (відповідно, 26 чоловіків та 28 жінок), до III групи було включено 52 хворих на ГХ із супутньою НАЖХП (серед яких 24 чоловіки та 28 жінок). Групу контролю склали 15 практично здорових осіб (8 чоловіків та 7 жінок), співставних за віком з обстеженими хворими.

У подальшому пацієнти були розподілені на підгрупи, залежно від наявності ожиріння. Відповідно, пацієнти, які мали  $IMT < 30 \text{ кг/м}^2$ , були віднесені до підгрупи без ожиріння, а пацієнти з  $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$  кваліфікувалися як пацієнти з ожирінням. Серед всіх обстежених 53% (n=89) склали пацієнти з ожирінням різного ступеня, з них 31% (n=52) припав на жінок та 22% (n=37) – на чоловіків; 47% (n=78) хворих не мали ожиріння – 21% (n=35) жінок та 26% (n=43) чоловіків.

У процесі спостереження пацієнти були додатково розподілені на підгрупи, в залежності від рівня холестеринемії. Пацієнти, які мали рівень холестерину  $\geq 5,0 \text{ ммоль/л}$ , віднесені до підгрупи гіперхолестеринемії (n=68), а пацієнти з рівнем холестерину  $< 5,0 \text{ ммоль/л}$  – до підгрупи з нормальними значеннями холестеринемії. Додатковий розподіл на підгрупи проводився залежно від прийому статинотерапії: пацієнти, які отримували лікування статинами (n=39), та ті, що не отримували ліпідознижуючу терапію (n=52).

Діагноз ГХ, НАЖХП та ожиріння ґрунтувався на комплексному аналізі скарг, даних фізикального обстеження, результатах лабораторних та інструментальних досліджень, згідно з Національними стандартами (Накази МОЗ України: від 06.11.2014 № 826; від 24.05.2012 р. №384).

Для визначення референтних значень показників, що вивчались як контрольні, використовували дані, отримані у практично здорових осіб, які були співставні за віком і статтю, без захворювань серцево-судинної системи та гострих запальних захворювань.

Тромбоцитарну ланку гемостазу досліджували за допомогою лазерного аналізатора агрегації тромбоцитів «AGGREGATION ANALYSER» НПФ БІОЛА – 230LA (Росія) з комп'ютерною обробкою за програмою AGGR турбідиметричним методом із застосуванням індукторів (АДФ, АК, адреналін і колаген), виробництва «Технологія-стандарт» (Росія). На коагулометрі «Amelung» КС 1А (Німеччина) визначали показники плазмового гемостазу з використанням реактивів «Технологія стандарт» та «НПО-Ренам» (Росія).

Результати дослідження оброблялися за допомогою статистичних методів та програми SPSS-23 з використанням критерію Шапіро-Уїлка для оцінки характеру розподілу ознак. Подальший статистичний аналіз проводили з урахуванням розподілу, відмінного від нормального, застосовуючи медіану (Me) та інтерквартильний розмах (Q25 - Q75), а для порівняльного аналізу - критерії Манна-

Уїтні, Колмогорова-Смірнова. Для оцінки сили та напрямлення кореляційного зв'язку використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію хі-квадрат ( $\chi^2$ ) Пірсона (при малій вибірці – з поправкою Йетса). Для визначення впливу гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії на стан гемостазіологічних показників було розраховано відношення шансів (ВШ), 95 % довірчі інтервали – (confidence interval – 95 % ДІ) та чутливість (Se) і специфічність (Sp).

**Результати досліджень та їх обговорення.** На I-му етапі роботи нами проводилось дослідження тромбоцитарно-плазматичного гемостазу у хворих на ГХ II ст., НАЖХП та їх поєднання.

Аналіз MPV (середній об'єм тромбоцитів) продемонстрував зростання даного показника в групах із стеатозом печінки – на 6% як у хворих на НАЖХП ( $p < 0,001$ ), так і на НАЖХП, поєднану з ГХ II ст. ( $p < 0,01$ ). Додатковий розподіл за частотою виникнення високих значень MPV (більше 9,35 fL) серед обстежених груп пацієнтів підтвердив наявність зв'язку між НАЖХП та зростанням середнього об'єму тромбоцитів: шанс зустріти високі значення MPV серед пацієнтів з НАЖХП був значно вищий, ніж у загальній популяції дослідження (ВШ 10,75 (2,48-46,54),  $p < 0,001$ ; Se=91,5%, Sp=50%).

Оцінка функції тромбоцитів здійснювалась за допомогою визначення спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів. Проаналізувавши отримані дані, було виявлено, що у пацієнтів з ГХ II ст. спонтанна агрегація зростала в 2,2 рази ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи, в той час в обох групах хворих, які страждали на стеатоз печінки, підвищення спонтанної активності тромбоцитів було значно вищим: у пацієнтів з НАЖХП – в 4,3 рази ( $p < 0,001$ ), у пацієнтів з ГХ II ст. і супутньою НАЖХП – в 4,1 рази ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Аналізуючи ступінь АДФ-індукованої агрегації, встановлено збільшення даного показника в обох групах з НАЖХП: у пацієнтів з ізольованою НАЖХП – на 39% ( $p < 0,001$ ), при НАЖХП з ГХ II ст. – на 23% ( $p < 0,01$ ), що свідчить про потенційний кардіоваскулярний ризик при такому поєднанні та вищу активність P2Y<sub>12</sub> рецепторів тромбоцитів.

У групі ГХ II ст. ступінь АК-стимульованої агрегації перевищував контрольні значення на 64% ( $p < 0,001$ ). На противагу, у пацієнтів із стеатозом печінки ступінь АК-індукованої агрегації зменшувався проти групи контролю, як в групі НАЖХП – на 56 % ( $p < 0,01$ ), так і в групі ГХ II ст. з НАЖХП – на 43% ( $p < 0,05$ ). Зниження показників АК-індукованої агрегації у пацієнтів із супутньою НАЖХП, ймовірно, пов'язане із сенсibiliзацією тромбоцитів до арахідонової кислоти, оскільки прозапальні ейкозаноїди, похідні  $\omega$ -6 поліненасичених жирних кислот (зокрема, арахідонової) в надмірній кількості циркулюють в крові у даних груп хворих (Ma D. W. L., 2016).

**Функціональна активність тромбоцитів у різних групах пацієнтів  
(Me [25%;75%])**

Показник	ГХ (I)	НАЖХП (II)	НАЖХП +ГХ (III)	Контроль	p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
Спонтанна агрегація, ступінь,%	1,64 *** [1,25; 2,79]	3,20*** [2,47;3,85]	3,10*** [2,46;3,78]	0,75 [0,47;1,14]	p<0,001	p<0,001	p>0,05
АДФ-індукована агрегація ступінь,%	47,1 [37,3;76,4]	62,45*** [51,4;73,1]	55,15** [46,9;64,7]	45,0 [36,5;52,6]	p<0,05	p>0,05	p<0,05
АК-індукованої агрегація ступінь,%	60,3*** [42,1;70,9]	23,48** [18,4;33,4]	25,66* [19,1;36,9]	36,70 [31,9;42,6]	p<0,001	p<0,001	p>0,05
Колаген – індукована агрегація ступінь,%	23,24 [11,0;32,5]	24,30 [15,2;29,7]	12,76* [11,2;21,4]	23,30 [16,2;25,1]	p>0,05	p>0,05	p<0,001
Адреналін – індукована агрегація ступінь,%	39,7*** [31,5;51,5]	42,9*** [35,9;53,1]	29,8** [23,5;32,9]	19,0 [16,7;34,8]	p>0,05	p<0,001	p<0,001

Примітки: 1. p<sub>1-2</sub> – вірогідність різниці показників між хворими I групи та II групи.  
 p<sub>1-3</sub> – вірогідність різниці показників між хворими I групи та III групи.  
 p<sub>2-3</sub> – вірогідність різниці показників між хворими II групи та III групи.  
 2. Ступінь вірогідності показників відносно обстежених групи контролю:  
 \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001

Нами виявлено, що колаген-індукована агрегація була значно нижчою в групі пацієнтів НАЖХП з ГХ II ст. – на 82% (p<0,05) – порівняно з контролем, але не змінювалася у хворих на ГХ та у хворих на НАЖХП. Враховуючи існування на сьогоднішній день доказів кореляції рівня колагену в периферичній крові зі ступенем фіброзної трансформації НАЖХП та ризиком її виникнення у пацієнтів з НАЖХП на стадії стеатозу печінки (Tadeu J., 2021; Boyle M. et al., 2019), зменшення відповіді тромбоцитів на стимуляцію колагеном, ймовірно, пов'язане з надлишковою циркуляцією колагену при НАЖХП, що є раннім предиктором розвитку фіброзу печінки у таких хворих. Отже, поєднаний перебіг ГХ II ст. та НАЖХП може прискорювати прогресування НАЖХП, а для відстеження ризику виникнення фіброзу оптимальним маркером є визначення зниженої колаген-індукованої агрегації тромбоцитів. Вивчаючи адреналін-індуковану агрегацію, яка моделює реакцію тромбоцитів в умовах стресу, нами виявлено зростання ступеня агрегації в усіх групах порівняно з контролем: у пацієнтів з ГХ II ст. – в 2,1 рази (p<0,001), у пацієнтів з НАЖХП – в 2,3 рази (p<0,001), в групі НАЖХП з ГХ II ст.– в 1,6 рази (p<0,01). Отже,

як пацієнти з ГХ, так і пацієнти з НАЖХП показали підвищену тромбогенну активність у відповідь на стимуляцію адреналіном, що може бути пов'язано з хронічним оксидативним стресом, який має місце в патогенезі даних захворювань.

Таким чином, виникла певна різноспрямованість змін активності тромбоцитів, залежно від застосованих індукторів агрегації. В цих умовах для більш точної характеристики функціонального стану тромбоцитів нами було обраховано сумарний індекс функціональної активності тромбоцитів (СІФАТ) (Грицюк О.Й. та ін., 1994). СІФАТ продемонстрував вірогідне зростання агрегаційної схильності тромбоцитів серед всіх обстежених груп. І хоча значення СІФАТ не мали суттєвої різниці між когортами хворих ГХ II ст. – 1,59 та НАЖХП з ГХ II ст. – 1,64, проте ймовірність зустріти СІФАТ більше 2,0 була в 3,3 рази вищою саме при коморбідному перебігу захворювань (ВШ 3,3 (95% ДІ 1,10-10,04, Sp=89,1%, Se=28,8%)  $p < 0,05$ ), що підвищує діагностичну цінність визначення СІФАТ як інтегрального показника сумарної активності тромбоцитів. Отже, попри маскування підвищеної агрегаційної здатності тромбоцитів за зниженою відповіддю на стимуляцію деякими розчинними індукторами, які в надмірній кількості циркулюють в крові хворих на НАЖХП, визначення СІФАТ дозволило виявити зростання функціональної активності тромбоцитів як у хворих з ізольованою НАЖХП, так і у пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ II ст. та НАЖХП, що дозволяє рекомендувати визначення СІФАТ для інтегральної оцінки змін тромбоцитарної активності.

Наступним етапом нами було проведено оцінку плазмового гемостазу. При аналізі швидкості згортання крові за рівнем ПТЧ, МНВ та ТЧ суттєві відмінності від контролю спостерігалися лише в групі пацієнтів з НАЖХП. Так, ПТЧ знижувався на 18,4% ( $p < 0,001$ ), рівень МНВ – на 13,7% ( $p < 0,01$ ), та найбільшою мірою вкорочувався ТЧ – на 21,4% ( $p < 0,001$ ). Порівняльний аналіз швидкості утворення згустку в тесті АЧТЧ не визначив вірогідної розбіжності між хворими на ГХ II ст. та здоровими особами. Натомість, обидві групи з НАЖХП мали зменшення 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% ( $p < 0,05$ ). Звертає на себе увагу, що вміст фібриногену не відрізнявся від контролю у хворих групи НАЖХП, 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%,  $p < 0,001$ ). 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 ( $p < 0,001$ ). Таким чином, ми спостерігали протромбогенну активність крові серед всіх груп хворих, тоді як при ГХ II ст. найсуттєвіший вплив здійснювався саме на кінцеві етапи коагуляції, а зростання вмісту фібриногену та РФМК відмічалось у разі поєднання ГХ II ст. з НАЖХП, на відміну від ізольованого стеатогепатозу, при якому найбільших змін зазнали початкові етапи каскаду згортання.

З метою доповнення даних про патогенез змін у системі гемостазу хворих з коморбідним перебігом ГХ та НАЖХП нами проводилось вивчення активності

згортання крові за допомогою спеціальних лабораторних досліджень, а саме – високоспецифічних тестів з отрутами змій. Значення АЦТ були нижчими за контрольні на 13,4% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ II ст. та НАЖХП. Пацієнти з ГХ II ст. мали вкорочення часу утворення згустку при виконанні ЛБТ на 12,6% ( $p < 0,01$ ), водночас пацієнти з НАЖХП продемонстрували більш суттєве зменшення часу ЛБТ: з ізольованою НАЖХП – на 17,5%, при її поєднанні з ГХ II ст. – на 23,8% ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

Таблиця 2

**Показники тестів з отрутами змій в різних групах пацієнтів  
(Me [25%;75%])**

Показник	Контроль	ГХ (I)	НАЖХП (II)	НАЖХП + ГХ (III)	p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
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]	33,2*** [30,1; 36,7]	31,45*** [26,5; 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; 65,5]	p<0,001	p>0,05	p<0,001

- Примітки: 1. p<sub>1-2</sub> – вірогідність різниці показників між хворими I групи та II групи.  
 p<sub>1-3</sub> – вірогідність різниці показників між хворими I групи та III групи.  
 p<sub>2-3</sub> – вірогідність різниці показників між хворими II групи та III групи.  
 2. Ступінь вірогідності показників відносно обстежених групи контролю:  
 \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001.

Оцінюючи швидкість згортання при проведенні ЕХТ, нами виявлено вкорочення даного показника в групі ГХ II ст. на 21,7% ( $p < 0,001$ ), в групі ГХ II ст. з НАЖХП – на 16,6% ( $p < 0,001$ ). За механізмом дії ехітокс активує фактор II (протромбін), в результаті чого утворюється мейзотромбін. Останній, на відміну від  $\alpha$ -тромбіну, здатний згортати не тільки звичайний фібриноген, але і високомолекулярні тромбін-резистентні його похідні, так звані, залишковий або сироватковий фібриноген (Момот А. П., 2015). Цікавим виявився факт розбіжності з показниками ТЧ, який, на протигагу ЕХТ, продемонстрував вірогідне вкорочення лише в групі пацієнтів з ізольованою НАЖХП. Відомо, що продукти деградації фібриногену мають інгібуючий вплив на ТЧ. Натомість, на визначення часу згортання крові за допомогою ЕХТ не впливає величина РФМК. Дійсно, проаналізувавши кількість РФМК, нами виявлено, що у хворих на НАЖХП їх вміст найнижчий, тому вплив на ТЧ не був таким помітним, як у групах ГХ II ст. та НАЖХП з ГХ II ст. При цьому шанс зустріти вкорочення ЕХТ при високих рівнях РФМК був суттєво вищим (ВШ 2,5 (95% ДІ 1,28-5,03), Se=73,2% Sp=48,1%,  $p < 0,05$ ), ніж ймовірність вкорочення ТЧ (ВШ 0,54 (95% ДІ 0,26-1,09),  $p > 0,05$ ). Таким чином, виконання ЕХТ дозволило виявити приховану протромбогенну активність у фазі утворення фібрину, що було продемонстровано нами вперше. Отже, для відстеження тромбофілічних змін крові оптимальним є саме

ЕХТ, перш за все, в клінічних ситуаціях з ймовірним підвищенням рівня РФМК (рис. 1).

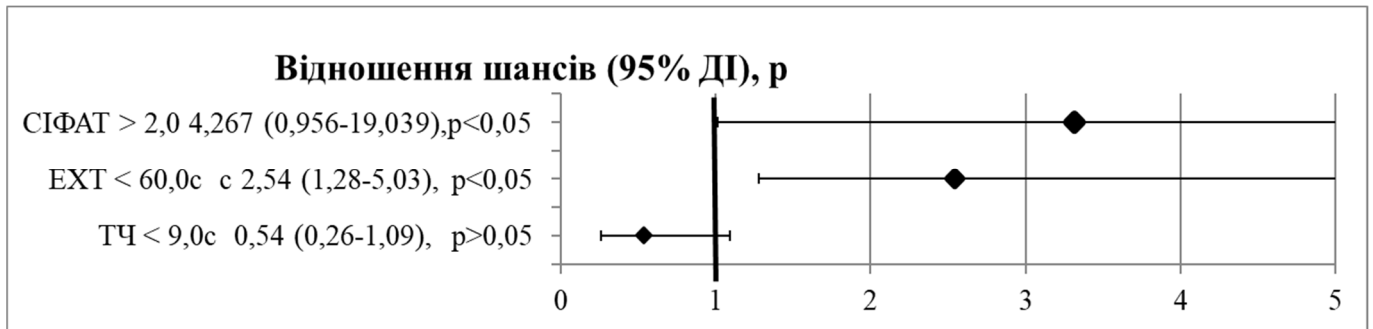


Рис. 1. Чутливість реагування показників тромбоцитарного та плазмового гемостазу у хворих з коморбідним перебігом ГХ II ст. та НАЖХП

При проведенні оцінки протизгортуючого потенціалу, аналіз рівня АТ III показав суттєві відмінності від контролю: у хворих на ГХ II ст., цей показник був на 12,3% ( $p < 0,01$ ) меншим за контрольні значення. Рівень ПС також знижувався лише у хворих на ГХ II ст., він виявився на 21,3% ( $p < 0,01$ ) нижчим, ніж у здорових осіб.

Аналіз фібринолітичного потенціалу, виявив найбільше пригнічення активності ПГ 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% ( $p < 0,01$ ). Оцінюючи зміни ХЗФ, виявлено, що найпотужніший вплив на фібринолітичну активність мав поєднаний перебіг ГХ II ст. та НАЖХП, подовжуючи час розчинення згустку в 2,4 рази ( $p < 0,001$ ) проти групи контролю. Тим часом як ГХ II ст. та НАЖХП фактично з однаковою силою впливали на ХЗФ, збільшуючи тривалість фібринолізу в 1,8 рази ( $p < 0,001$ ). Отже, ми спостерігали пригнічення активності антикоагулянтної системи крові у пацієнтів з ГХ II ст., тоді як хворі з II та III груп, що страждали на НАЖХП, не мали значущих відхилень цієї ланки гемостазу. Натомість, фібринолітичний потенціал знижувався у всіх обстежених груп хворих, але вираженість змін була вищою при коморбідному перебігу.

Наступний етап дисертаційної роботи присвячений вивченню тромбоцитарно-плазмового гемостазу залежно від наявності ожиріння у пацієнтів з ГХ II ст., НАЖХП та їх коморбідним перебігом. Тому обстежені хворі були розподілені на дві когорти: підгрупи з  $ІМТ \geq 30$  кг/м<sup>2</sup> та  $ІМТ < 30$  кг/м<sup>2</sup>.

Оцінюючи стан агрегації тромбоцитів у пацієнтів з ГХ II ст., нами було показано, що в 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% ( $p < 0,001$ ). Розподіл за фактом ожиріння виявив зростання ступеня АДФ-стимульованої агрегації на 29% ( $p < 0,01$ ) щодо групи контролю саме серед пацієнтів з ожирінням на тлі ГХ. Різниця за рівнем АДФ-індукованої агрегації була суттєвою між хворими на ГХ II ст. з ожирінням та без

нього, при  $IMT \geq 30$  кг/м<sup>2</sup> ступінь був вищим на 44,3% ( $p < 0,05$ ). У той час, при стеатозі печінки ожиріння не супроводжувалося суттєвими відмінностями агрегаційної здатності тромбоцитів, що дозволяє розглядати НАЖХП як самостійний незалежний протромбогенний фактор.

Проаналізувавши показники згортання крові, було встановлено, що у пацієнтів з ожирінням, які страждали на ГХ II ст., вони переважно характеризувалися схильністю до прискорення коагуляції. Ми спостерігали вкорочення часу ТЧ на 8,1% ( $p < 0,05$ ), зростання кількості фібриногену на 25,8% ( $p < 0,001$ ) та РФМК в 4 рази ( $p < 0,001$ ) при ожирінні. Проте, ПТЧ був нижчим саме у хворих на ГХ II ст. без ожиріння – на 8,8% ( $p < 0,01$ ), що доводить складність та багатоступеневість впливу ожиріння у пацієнтів з ГХ на різні етапи каскаду коагуляції. Порівняльний аналіз всієї когорти обстежених за ознакою ожиріння продемонстрував наявність різниці за рівнем фібриногену та РФМК, що виявилися вищими у хворих з  $IMT \geq 30$  кг/м<sup>2</sup> на 15,2% ( $p < 0,05$ ) та на 37,8% ( $p < 0,001$ ), відповідно. Таким чином, безпосередній вплив ожиріння в загальній популяції обстежених виявився найбільшим на кінцевий етап тромбоутворення. Цікавим став той факт, що у пацієнтів з НАЖХП, як в II, так і III групах, ожиріння не призводило до істотних розбіжностей показників коагуляції, що доводить наявність спільних патогенетичних механізмів НАЖХП та ожиріння.

Попри те, що пацієнти з ГХ II ст. мали суттєве зменшення активності протизгортуючої та фібринолітичної ланок гемостазу, додатковий аналіз з розподілом за ожирінням дозволив виявити більш істотне пригнічення антикоагулянтної активності саме у хворих з  $IMT \geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Так, АТ III був меншим на 10,2% ( $p < 0,01$ ), а ПС – на 24,3% ( $p < 0,001$ ) у хворих з ожирінням в групі ГХ II ст.

Пацієнти з ізольованою НАЖХП, як з  $IMT \geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, так і без ожиріння, продемонстрували пригнічення фібринолізу, порівняно із контролем, що відображало загальну тенденцію у хворих з НАЖХП. Проте, ожиріння не мало суттєвого впливу на показники антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу в цій групі хворих. Навпаки, в групі поєданого перебігу НАЖХП та ГХ II ст. не було істотних відхилень показників протизгортуючої системи від групи контролю, але поділ пацієнтів за  $IMT$ , як і в групі ГХ II ст., дозволив нам виявити депресію антикоагулянтної активності у хворих з ожирінням: АТ III був меншим на 10,5% ( $p < 0,01$ ), а ПС – на 23,2% ( $p < 0,001$ ). Посилення коагуляційного потенціалу крові та пригнічення антикоагулянтної ланки у пацієнтів з ожирінням були описані раніше (El-Kader S., 2018; Alshammari M., 2018), тобто, деякі аспекти нашого дослідження узгоджуються з результатами раніше опублікованих робіт, але зміни плазмового гемостазу у хворих на ГХ, НАЖХП в поєднанні з ожирінням описані нами вперше.

Наступним етапом власних досліджень став аналіз впливу гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії на стан тромбоцитарно-плазмового гемостазу та оцінка ефективності ліпідознижуючої терапії у хворих на ГХ II ст. у поєднанні з НАЖХП. Звертали на себе увагу зміни ліпідограми у пацієнтів з НАЖХП, які задовольняли критерії атерогенної ліпідної тріади: зростання тригліцеридів та ЛПНЩ за

одночасного зниження ЛПВЩ. При цьому найбільш виражені дисліпідемічні відхилення спостерігали саме при коморбідному перебігу ГХ II ст. та НАЖХП.

При аналізі змін тромбоцитарного гемостазу ступінь спонтанної агрегації виявився на 32,4% ( $p < 0,05$ ) вищим у пацієнтів з гіперхолестеринемією. Гіперхолестеринемія була пов'язана з активацією тромбоцитів: шанс зустріти ступінь спонтанної агрегації більше 1,0% був у 4,3 рази вищим за великих значень холестерину (ВШ 4,3 (95%ДІ 0,96-19,04),  $p < 0,05$ ; Sp=21,1%, Se=94,1%) (рис. 2). Також гіперхолестеринемія асоціювалася з високим ступенем АК-індукованої агрегації тромбоцитів (більше 50%), ВШ сягало 3,2 (95%ДІ 0,99-10,68) ( $p < 0,05$ ).

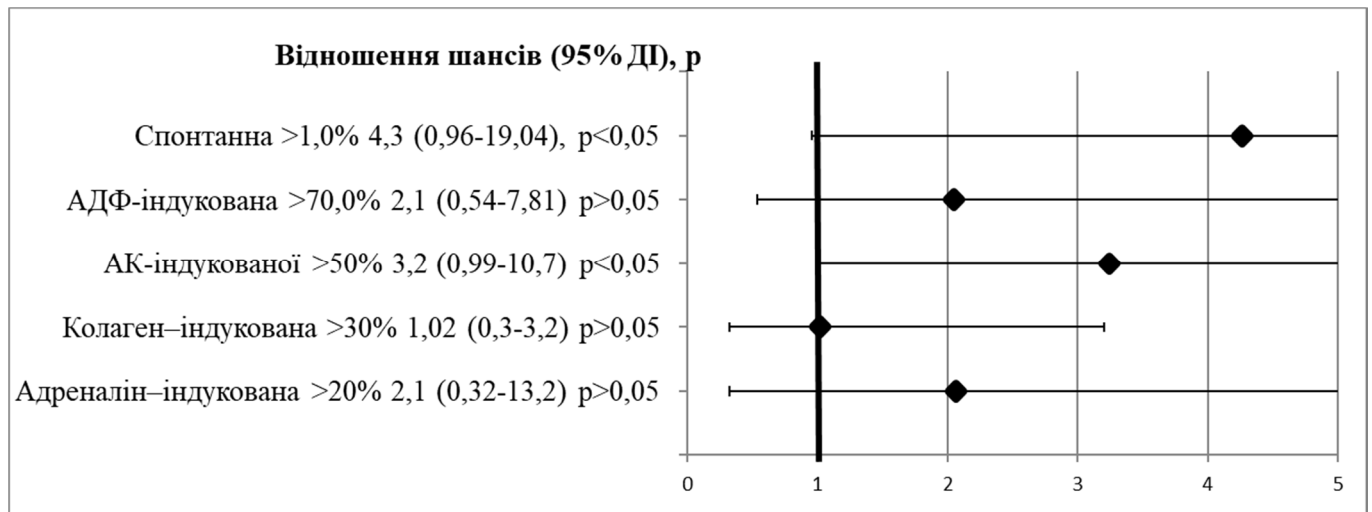


Рис. 2. Відношення шансів виявлення підвищеного ступеня агрегації тромбоцитів при гіперхолестеринемії (ВШ, 95% ДІ)

Таким чином, незважаючи на фактично однакові показники функціональної активності тромбоцитів у підгрупах високої та низької холестеринемії, розподіл за частотою виникнення дуже високих ступенів агрегації виявив тромбофілічні зміни саме у пацієнтів з гіперхолестеринемією. Отримані нами дані узгоджуються з раніше опублікованими результатами Нью-Йоркського університету, які довели, що при підвищеному рівні холестерину відбувається активніша адгезія тромбоцитів до макрофагів, внаслідок чого вивільнюються запальні сигнальні білки (зокрема інтерлейкін-1 $\beta$ ), які сприяють атерогенезу та дестабілізації атеросклеротичних бляшок (Barrett T. J., 2019).

Під час оцінки показників плазмового гемостазу у пацієнтів з підвищеним та нормальним рівнем холестерину виявлено, що вміст фібриногену був вищим на 13,5% ( $p < 0,05$ ) саме за умови гіперхолестеринемії, водночас у цієї групи хворих відбувалося зниження АТ III на 8,7% ( $p < 0,05$ ). Слід відзначити, що гіпертригліцеридемія супроводжувалася зростанням РФМК на 27,5% ( $p < 0,01$ ) та зменшенням рівня ПС на 11,6% ( $p < 0,05$ ). Таким чином, можемо констатувати факт, що і гіперхолестеринемія, і гіпертригліцеридемія асоціюється зі зниженням антикоагулянтної активності, одночасно сприяючи посиленню коагуляції на кінцевих ланках згортання крові.

Враховуючи вплив НАЖХП на розвиток атерогенних дисліпідемій, що в подальшому прискорює виникнення серцево-судинних ускладнень, нами було проаналізовано ефекти лікування статинами на стан тромбоцитарно-плазматичного гемостазу безпосередньо в групі поєданого перебігу ГХ II ст. та НАЖХП, залежно від рівнів холестерину та присутності статинів в схемі лікування цих пацієнтів. Привертало до себе увагу, що ступінь агрегації тромбоцитів у пацієнтів з поєднанням ГХ II ст. та НАЖХП, які досягли цільових значень холестеринемії завдяки призначенню статинів, не відрізнявся від показників хворих, які мали рівень холестерину  $<5,0$  ммоль/л без застосування ліпідознижуючої терапії. Було помічено, що серед хворих з коморбідним перебігом ГХ II ст. та НАЖХП, статини демонстрували вплив саме у пацієнтів з високим рівнем холестеринемії. Так, спонтанна агрегація у них була на 17,1% ( $p<0,05$ ) меншою, ніж у пацієнтів, що не отримували статини та мали високий рівень холестерину, а ступінь колаген-індукованої агрегації зменшувався на 33,7% ( $p<0,05$ ). Таким чином, можемо дійти висновку, що у хворих з гіперхолестеринемією при поєднанні ГХ II ст. з НАЖХП лікування статинами зменшувало спонтанну та колаген-індуковану агрегацію тромбоцитів, навіть при недосягненні цільових значень холестерину, що було показано нами вперше. Водночас, значення спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів не відрізнялися залежно від прийому статинів, якщо рівень холестеринемії не перевищував 5,0 ммоль/л.

Проведений аналіз плазматичного гемостазу в групі поєданого перебігу ГХ II ст. та НАЖХП показав, що у разі нормальних рівнів холестеринемії істотно подовжувався час утворення згустку на першому етапі формування тромбу саме у пацієнтів, які досягли цільових значень холестерину завдяки статинотерапії, що можна розглядати як антитромбогенний ефект ліпідознижуючої терапії. Ми спостерігали подовження ПТЧ на 32,5% ( $p<0,05$ ), МНВ на 25,4% ( $p<0,05$ ) та ТЧ на 23,2% ( $p<0,05$ ). Натомість, у підгрупі з гіперхолестеринемією статини підвищували активність антикоагулянтної ланки гемостазу – рівень АТ III зростав на 3,1% ( $p<0,05$ ).

Таким чином, у хворих на ГХ II ст., поєдану з НАЖХП, статини зменшували тромбогенний потенціал крові, впливаючи переважно на початкові етапи плазматичного гемостазу у разі ефективної терапії, а у випадку недосягнення цільових значень холестерину – здебільшого на протизгортуючої ланки системи гемостазу. Знайдені зміни демонструють, що ліпідознижуюча терапія є обґрунтованим вибором у профілактиці тромбофілічних ускладнень у пацієнтів з ГХ II ст. та НАЖХП.

Отже, результати проведеного аналізу довели, що пацієнти з коморбідним перебігом ГХ II ст. та НАЖХП з гіперхолестеринемією мають протромбогенну активність крові, проте лікування статинами асоціюється зі зменшенням агрегаційної здатності тромбоцитів, коагуляційного потенціалу та зростанням антитромбінової активності.

## ВИСНОВКИ

На тлі стеатозної трансформації печінки збільшується частота асоціації ГХ та НАЖХП (49,5%), яка характеризується підвищенням загальної смертності як внаслідок прогресування патології печінки (8%), так і розвитку тромботичних кардіоваскулярних ускладнень (43%) за умов коморбідності. У дисертаційній роботі здійснено теоретичне узагальнення та отримано підтвердження гемостазіологічних особливостей поєданого перебігу ГХ II ст. з НАЖХП і запропоновано нове вирішення важливого завдання сучасної медицини – удосконалення й підвищення ефективності ранньої діагностики тромбофілічних змін у пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ і НАЖХП на тлі ожиріння та гіперліпідемії за допомогою визначення стану різних ланок тромбоцитарно-плазматичного гемостазу і можливості їх корекції з використанням плейотропних ефектів інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази.

1. Збільшення середнього об'єму тромбоцитів (MPV), як характерної ознаки перебігу НАЖХП та її поєднання з ГХ II ст., асоціюється з вірогідною активацією тромбоцитарної ланки гемостазу відносно контролю зі збільшенням спонтанної агрегації (в 4,3 і 4,1 рази, відповідно), зростанням адреналін- (в 2,3 і 1,6 рази, відповідно) та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (на 39% і 23%, відповідно) на фоні пригніченої реакції на стимуляцію АК. При цьому поєднання НАЖХП з ГХ II ст. призводить до різноспрямованих змін агрегації тромбоцитів відносно пацієнтів з ГХ II ст.: активації спонтанної агрегації в 1,9 рази та зниження АК- та адреналін-індукованої агрегації (в 2,3 рази та на 33%, відповідно), що підвищує діагностичну цінність визначення СІФАТ як інтегрального показника сумарної активності тромбоцитів, високі рівні якого в 3,3 рази частіше зустрічаються при коморбідному перебігу (ВШ 3,3 (95% ДІ 1,10-10,04),  $p < 0,05$ ; Sp=89,1%, Se=28,8%), ніж при ізольованій ГХ II ст.

2. Односпрямовані зміни у системі коагуляції у хворих на ГХ II ст. та поєднання з НАЖХП характеризуються підвищенням згортуючої активності крові у фазі фібриноутворення, на відміну від НАЖХП, при якій найбільших змін зазнають початкові етапи каскаду згортання (зменшення ПТЧ на 18,4%,  $p < 0,001$ ; МНВ на 13,7%,  $p < 0,01$ ; АЧТЧ на 14,1%,  $p < 0,001$ ). За результатами високоспецифічних тестів із отрутами змії активація згортуючого потенціалу плазми крові у хворих на ГХ II ст. та ГХ II ст., поєднану з НАЖХП, відбувається переважно у стадії тромбіноутворення (вкорочення часу ехітоксового тесту на 21,7% і 16,6%, відповідно), при цьому шанс виявити вкорочення ехітоксового тесту при збільшених рівнях РФМК значно вищий (ВШ 2,5 (95% ДІ 1,28-5,03),  $p < 0,05$ ; Se=73,2%, Sp=48,1%), ніж ймовірність вкорочення ТЧ (ВШ 0,54 (95% ДІ 0,26-1,09),  $p > 0,05$ ).

3. Пригнічення фібринолітичної ланки системи гемостазу відмічається при ГХ II ст., НАЖХП та їх коморбідному перебігу, який асоціюється із більш суттєвим гальмуванням фібринолізу, час якого на 31% перевищує значення хворих на ГХ II ст. та на 35,7% – пацієнтів з НАЖХП. Натомість, зниження антикоагулянтного потенціалу характерне виключно за наявності ГХ II ст.: при ізольованому перебігу ГХ

II ст. зменшення АТ III на 16,5% ( $p < 0,001$ ) та ПС на 23,2% ( $p < 0,001$ ), порівняно з групою НАЖХП, в той час як при коморбідному перебігу АТ III зменшується на 25,3% ( $p < 0,001$ ), а ПС – на 19,5% ( $p < 0,01$ ).

4. Ожиріння супроводжується зростанням у загальній когорті обстежених кількості тромбоцитів (на 18%,  $p < 0,05$ ), фібриногену (на 15,2%,  $p < 0,05$ ) та рівня РФМК (на 37,8%,  $p < 0,001$ ) в периферичній крові, порівняно з пацієнтами з ІМТ  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>. У пацієнтів з ГХ II ст. гемостатичні зміни при ожирінні посилюються за рахунок збільшення MPV та функціональної активності тромбоцитів (на 49%,  $p < 0,01$ ), гіперкоагуляції на кінцевих етапах каскаду згортання, водночас із суттєвим зменшенням антикоагулянтної активності крові, як при ГХ II ст., так і її поєднанні з НАЖХП. Натомість, показники гемостазу при ізольованій НАЖХП не відрізняються у пацієнтів з ІМТ  $< 30$  кг/м<sup>2</sup> та  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, що свідчить про подібність патофізіологічних механізмів протромботичних змін при ожирінні та НАЖХП.

5. Гіперхолестеринемія та гіпертригліцеридемія асоціюються зі зниженням антикоагулянтного потенціалу (зменшення АТ III на 8,7% ( $p < 0,05$ ), ПС на 11,6% ( $p < 0,05$ ), відповідно) та активацією коагуляції на кінцевих етапах згортання (збільшення вмісту фібриногену на 13,5% ( $p < 0,05$ ) та РФМК на 27,5% ( $p < 0,01$ ), відповідно), крім того рівень холестерину  $\geq 5$  ммоль/л в 4,3 рази підвищує ймовірність зростання спонтанної агрегації тромбоцитів (ВШ 4,3 (95% ДІ 0,96-19,04); Sp=21,1%, Se=94,1%,  $p < 0,05$ ).

6. Лікування статинами у пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ II ст. та НАЖХП з гіперхолестеринемією супроводжується вірогідним зменшенням протромбогенної активності крові: ступеня спонтанної агрегації тромбоцитів – на 17,1%, колаген-індукованої – на 33,7%, пригніченням коагуляційного потенціалу крові з подовженням ПТЧ на 32,5%, МНВ на 25,4% та ТЧ на 23,2%, зростанням антикоагулянтної активності, що свідчить про наявність додаткового ефекту статинів на систему гемокоагуляції.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В якості діагностичного маркера підвищеної тромбоцитарної активності, особливо при патологічних станах, які супроводжуються різноспрямованою відповіддю тромбоцитів на різні індуктори, рекомендовано використовувати інтегральний параметр СІФАТ (сумарний індекс функціональної активності тромбоцитів).

2. Для контролю протромбогенної активності крові рекомендовано виконання тестів з отрутами змій, зокрема ехітоксового тесту (з отрутою *Echus multiscvamosus carinatus*), який на відміну від ТЧ, не залежить від активності фібринолітичних реакцій та кількості РФМК (Se=73,2%), тому є оптимальним у хворих на ГХ II ст. та її поєднання з НАЖХП.

3. Рекомендовано призначення інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази у хворих на ГХ II ст., поєднану з НАЖХП для додаткової корекції агрегаційної активності

тромбоцитів та антикоагулянтного потенціалу крові, що досягається незалежно від рівня ліпідемії.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Нетяженко ВЗ, Баженова НМ. Вплив ожиріння на стан тромбоцитарно-плазмове гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Сімейна медицина*. 2020;4(90):56-62. *(Здобувачем проведено літературний пошук, підбір хворих, проаналізовано отримані результати, підготовано матеріал до друку).*
2. Netiazhenko V, Bazhenova N. State of anticoagulant and fibrinolytic activity of blood in patients with hypertension disease combined with non-alcoholic fatty liver disease. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2021;54(Vol.2):29-33. *(Здобувачем проведено літературний пошук, підбір хворих, проаналізовано отримані результати, підготовано матеріал до друку).*
3. Нетяженко ВЗ, Баженова НМ. Стан коагуляційної ланки плазмове гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2021;1(63):55-65. *(Здобувачем проведено літературний пошук, підбір хворих, проаналізовано отримані результати, підготовано матеріал до друку).*
4. Нетяженко ВЗ, Баженова НМ. Стан плазмове гемостазу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та неалкогольною жировою хворобою печінки в умовах гіперхолестеринемії та супутньої статинотерапії. *Сімейна медицина*. 2021;1(93):12-18. *(Здобувачем проведено літературний пошук, підбір хворих, проаналізовано отримані результати, підготовано матеріал до друку).*
5. Bazhenova NM. The state of platelet hemostasis in patients with hypertensive disease combined with non-alcoholic fat liver disease. *Медична наука України*. 2021;1(17):47-53.
6. Netiazhenko V, Bazhenova N. The influence of hypercholesterolemia and concomitant statin therapy on the state of platelet-plasma hemostasis in patients with essential hypertension and non-alcoholic fatty liver disease. *Georgian medical news*. 2021;9(318):75-81. *(Здобувачем проведено літературний пошук, підбір хворих, проаналізовано отримані результати, підготовано матеріал до друку).*
7. Bazhenova N. The state of plasma hemostasis in patients with hypertonic disease and non-alcoholic fat-liver disease under conditions of hypercholesterinemia and associated statinotherapy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(11):282-291.
8. Netiazhenko V, Bazhenova N. The functional activity of platelets in patients with hypertension in conjunction with non-alcoholic fatty liver disease. *European Society of Cardiology (ESC) Congress, Barcelona, Spain. European Heart Journal*. 2017;38(Supplement):1364. *(Здобувачем проведено літературний пошук, підбір хворих, проаналізовано отримані результати, підготовано матеріал до друку).*

9. Баженова НМ, Дидковская ЛА. Функциональная активность тромбоцитов у больных гипертонической болезнью в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени. *V юбилейный Евразийский конгресс кардиологов. Евразийский кардиологический журнал: Сборник тезисов V юбилейного Евразийского конгресса кардиологов, Бишкек, Кыргызстан. 2017;3:70. (Здобувачем проведено літературний пошук, підбір хворих, проаналізовано результати, підготовано матеріал до друку).*

10. Баженова НМ. Стан антикоагулянтного гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ожирінням та НАЖХП. *Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя: Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції. – Київ, 2017; С. 20.*

11. Bazhenova NM. State anticoagulant hemostasis in patients with hypertensive disease in combination with obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *21st International Conference on Clinical and Experimental Cardiology. Las Vegas, USA; 2017; P.71.*

12. Netiazhenko V, Bazhenova N. State of plasma coagulation in patients with hypertensive disease in combination with obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *17th European Congress of Internal Medicine. Wiesbaden, Germany, 2018; P. 430. (Здобувачем проведено літературний пошук, підбір хворих, проаналізовано отримані результати, підготовано матеріал до друку).*

13. Bazhenova N. State of Plasma Hemostasis in Patients with Hypertensive Disease in Combination with Obesity and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *34 World Congress of Internal Medicine. Cape Town, South Africa, 2018.*

14. Нетяженко ВЗ, Баженова НМ. Стан антикоагулянтного гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ожирінням та неалкогольною жировою хворобою печінки. *XX Національний конгрес кардіологів України. Український кардіологічний журнал. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України. 2019;6(1):33-34. (Здобувачем проведено літературний пошук, підбір хворих, проаналізовано результати, підготовано матеріал до друку).*

15. Netiazhenko V, Bazhenova N. The state of platelets and their functional activity in patients with arterial hypertension in combination with non-alcoholic fatty liver disease. *European Society of Cardiology (ESC) Congress 2020, The Digital Experience. European Heart Journal. 2020;41(Supplement 2):2735. (Здобувачем проведено літературний пошук, підбір хворих, проаналізовано результати, підготовано матеріал до друку).*

16. Баженова НМ. Стан тромбоцитарно-плазматичного гемостазу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та неалкогольною жировою хворобою печінки в умовах гіперхолестеринемії та супутньої статинотерапії. *LX Міжнародна науково-практична інтернет – конференція «Лютневі наукові читання», (01 лютого 2021 р.). Збірник наукових матеріалів LX міжнародної науково-практичної інтернет – конференції. – Київ, 2021; С.18-20.*

17. Netiazhenko V, Bazhenova N. State of platelet-plasma hemostasis in patients with hypertension and NAFLD in condition of hypercholesterolemia. *European Society of Cardiology (ESC) Congress 2021, The Digital Experience. European Heart Journal.*

2021;42(Supplement 1), October 2021. *(Здобувачем проведено літературний пошук, підбір хворих, проаналізовано результати, підготовано матеріал до друку).*

### АНОТАЦІЯ

**Баженова Н.М. Стан тромбоцитарно-плазмовеого гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ожирінням та неалкогольною жировою хворобою печінки.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена оптимізації ефективності ранньої діагностики тромбофілічних змін крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії з супутнім ожирінням, поєднаним з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП). Результати проведеного дослідження дозволили встановити диференційовані зміни агрегаційної активності тромбоцитів, згортуючої та фібринолітичної ланки гемостазу у хворих з коморбідним перебігом ГХ II ст. та НАЖХП, особливості тромбофілічних порушень під впливом супутнього ожиріння та дисліпідемії, а також їх корекції на фоні лікування статинами. За допомогою комплексного аналізу було оцінено відношення шансів виявлення гіперкоагуляційних зрушень гемостазу, на підставі чого виділені найбільш інформативні показники як стандартної коагулограми, так і специфічних методів оцінки стану гемокоагуляції, рекомендовані для виявлення прихованої протромбогенної активності крові.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння, фібриноліз, коагуляційна ланка, антикоагулянта ланка, агрегація тромбоцитів, дисліпідемія.

### АННОТАЦИЯ

**Баженова Н.М. Состояние тромбоцитарно-плазменного гемостаза у больных гипертонической болезнью в сочетании с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца МЗ Украины, Киев, 2021.

Диссертационная работа посвящена оптимизации эффективности ранней диагностики тромбофилических изменений крови у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии с сопутствующим ожирением, ассоциированным с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Результаты проведенного исследования позволили установить дифференцированные изменения агрегационной активности тромбоцитов, свертывающего и фибринолитического звена гемостаза у

больных с коморбидным течением ГБ II ст. и НАЖБП, особенности тромбофилических нарушений под влиянием сопутствующего ожирения и дислипидемии, а также их коррекции на фоне лечения статинами. С помощью комплексного анализа было оценено отношение шансов выявления гиперкоагуляционных отклонений, на основании чего выделены наиболее информативные показатели как стандартной коагулограммы, так и специфических методов оценки состояния гемостаза, рекомендованные для выявления скрытой протромбогенной активности крови.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, фибринолиз, коагуляционное звено, антикоагулянтный потенциал, агрегация тромбоцитов, дислипидемия.

## SUMMARY

**Bazhenova N.M. The state of platelet-plasma hemostasis in patients with arterial hypertension in combination with obesity and nonalcoholic fatty liver disease. – Manuscript.**

The dissertation for scientific degree of the candidate of medical sciences on a speciality 14.01.02 – "Internal Medicine". Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to optimizing the effectiveness of early diagnosis of thrombophilic blood changes in patients with arterial hypertension (HT), stage II, with concomitant obesity and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) by determining the state of hemocoagulation in these groups of patients. The results of the study confirmed the increase in spontaneous, ADP and adrenaline-induced aggregation in patients with comorbid course of HT and NAFLD, which occurs on the background of an increase in mean platelet volume. Patients with HT and its combination with NAFLD are characterized by changes in the hemostasis system with increasing blood clotting activity due to the final phase – fibrin formation versus to NAFLD, in which the initial stages of the coagulation cascade undergo the greatest changes. According to the results of highly specific tests with snake venom, activation of the coagulation potential of blood plasma in patients with HT and HT, combined with NAFLD, occurs mainly in the stage of thrombin formation. Inhibition of the fibrinolytic part of the hemostasis system is observed in HT, NAFLD and their combined course. The comorbid course of HT and NAFLD is associated with more significant inhibition of fibrinolysis. It was found that obesity is associated with an increase of platelet count and activation of the final stages of the coagulation cascade, compared with patients with body mass index (BMI) $<30$  kg/m<sup>2</sup>. In patients with HT hemostatic changes in obesity are exacerbated by an increase in the average volume of platelets and functional activity of platelets, hypercoagulation in the final stages of the coagulation, while both HT and its combination with NAFLD is characterized by a significant decrease in anticoagulant activity. In contrast, hemostasis in isolated NAFLD did not differ in patients with BMI $<30$  kg/m<sup>2</sup> and  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, indicating a similarity of pathophysiological mechanisms of

prothrombotic changes in obesity and NAFLD. Hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia are associated with decreased anticoagulant potential and activation of coagulation in the final stages of coagulation, in addition, the increase in blood cholesterol is associated with high functional activity of platelets. Patients with comorbid course of HT and NAFLD with hypercholesterolemia have procoagulant and prothrombogenic activity of blood, but statin treatment decreases spontaneous platelet aggregation, blood coagulation potential and increases activity of anticoagulant hemostasis.

**Key words:** arterial hypertension, nonalcoholic fatty liver disease, obesity, fibrinolysis, coagulation, anticoagulant hemostasis, platelet aggregation, dyslipidemia.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АДФ	– аденозиндифосфат
АК	– арахідонова кислота
АТ	– артеріальний тиск
АТ III	– антитромбін III
АЦТ	– анцистроновий тест
АЧТЧ	– активований частковий тромбопластиновий час
ВШ	– відношення шансів
ГМГ-КоА	– 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ДІ	– довірчий інтервал
ЕХТ	– ехітоксовий тест
ІМТ	– індекс маси тіла
ЛБТ	– лебетоксовий тест
ЛПВЩ	– ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	– ліпопротеїди низької щільності
МНВ	– міжнародне нормалізаційне відношення
НАЖХП	– неалкогольна жирова хвороба печінки
ПГ	– плазміноген
ПТЧ	– протромбіновий час
ПС	– протеїн С
РФМК	– розчинні фібрин мономерні комплекси
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
СІФАТ	– сумарний індекс функціональної активності тромбоцитів
ТЧ	– тромбіновий час
ХЗФ	– Хагеман-залежний фібриноліз
Me	– медіана
MPV	– середній об'єм тромбоцитів
Se	– чутливість
Sr	– специфічність



Підписано до друку 25.11.21 р. Гарнітура Times New Roman.  
Папір друкарський. Формат 60x84/16. Обсяг 0,9 авт. арк.  
Наклад – 100 примірників. Замовлення № 155

---

Київ. Друкарня ТОВ РА Ферзь вул. Толбухіна, 43

