УДК 616.36-003.826-005.3-08-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.4.2021.247914>

Діденко В.І. , Меланіч С.Л. , Ягмур В.Б. , Рубан К.А.

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Особливості системи гемостазу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки

For citation: Gastroenterologia. 2021;55(4):235-238. doi: 10.22141/2308-2097.55.4.2021.247914

Резюме. Актуальність. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки. Останнім часом активно вивчаються порушення в системі гемостазу та їх роль у прогресуванні захворювань печінки та розвитку серцево-судинних ускладнень при НАЖХП. **Мета:** вивчити особливості системи гемостазу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. **Матеріали та методи.** Обстежено 36 хворих на НАЖХП (20 жінок та 16 чоловіків) віком 29–73 роки. Усім пацієнтам проводилось антропометричне, загальноклінічне, біохімічне дослідження сироватки крові з визначенням тромбоцитів, протромбінового індексу (ПТІ), міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС), фібриногену, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини з еластометрією з подальшою статистичною обробкою даних. **Результати.** Серед хворих на НАЖХП переважали ожиріння II ступеня та надмірна вага (по 30,6 %), ожиріння I ступеня (27,8 %). При цьому, за даними САР, у 38,9 % спостерігався тяжкий ступінь стеатозу, у 33,3 % — помірний та у 27,8 % — легкий. Серед показників гемостазу в 44,4 % хворих визначалось вірогідне підвищення рівня фібриногену до $(4,9 \pm 0,5)$ г/л; ступінь вираженості порушень вмісту фібриногену мав тенденцію до підвищення зі зростанням ступеня стеатозу печінки. **Висновки.** У 44,4 % хворих на НАЖХП зі збільшенням ступеня стеатозу печінки зростала схильність до гіперкоагуляції з підвищенням вмісту фібриногену в 1,6 раза ($p < 0,001$). Зміни показників МНС, ПТІ та тромбоцитів визначались у поодиноких випадках: більше ніж у 83,3 % хворих на НАЖХП порушень з боку цих показників не встановлено.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки; гемостаз; фібриноген

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки. НАЖХП об'єднує спектр клініко-морфологічних змін печінки, які представлені неалкогольним жировим гепатозом, неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), фіброзом, цирозом печінки (ЦП) та гепатоцелюлярною карциномою, що розвиваються у пацієнтів, які не вживають алкоголь в гепатотоксичних дозах [1].

Згідно з епідеміологічними дослідженнями, захворюваність на НАЖХП у всьому світі варіює від 28,01 до 52,34 на 1000 осіб на рік, поширеність у популяції становить 10–40 %. Приблизно в 20 % пацієнтів із НАЖХП розвивається НАСГ, що в 10 % випадків трансформується у ЦП. Середня швидкість прогресування фіброзу від НАСГ до ЦП дорівнює 0,09 на рік [2]. На жаль, захворюваність на НАЖХП та її поширеність в Україні вивчені недостатньо.

Останнім часом у дослідженнях НАЖХП вчені більш активно вивчають порушення в системі гемостазу та їх роль у прогресуванні захворювань печінки та розвитку серцево-судинних ускладнень при НАЖХП і метаболічному синдромі [3–6]. Оскільки більша частина факторів згортання, зокрема фібриноген, тромбін і фактори V, VII, IX та X, синтезуються саме в печінці, зміни складових системи згортання часто спостерігаються на просунутих стадіях захворювання печінки [3, 7]. Крім того, подальша трансформація факторів згортання крові також проходить в гепатоцитах, і при ураженні останніх з розвитком захворювання печінки їх функція може кількісно та якісно змінюватися [3].

Також є дослідження, в яких показано, що більш високі рівні факторів згортання крові корелювали із вмістом жиру в печінці [8].

Тому **метою** нашого дослідження стало вивчення особливостей системи гемостазу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Меланіч С.Л., ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: gastro@amnu.gov.ua.

For correspondence: S.L. Melanich, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходились 36 пацієнтів з НАЖХП віком від 29 до 73 років, серед них 20 жінок (55,6 %) та 16 чоловіків (44,4 %).

Для встановлення діагнозу НАЖХП проводили антропометричні, загальноклінічні обстеження, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, отримували дані контрольованого параметра затухання ультразвуку (САР) за допомогою апарату FibroScan 502 Touch F 60156 (стеатометрія).

Критеріями виключення були наявність хронічних вірусних гепатитів, хвороб накопичення та алкогольної хвороби печінки.

Оцінку трофологічного статусу проводили згідно з рекомендаціями міжнародної групи з вивчення ожиріння [9] за розрахунком індексу маси тіла (ІМТ). При ІМТ менше 18,5 кг/м² масу тіла вважали недостатньою. ІМТ 18,5–24,9 кг/м² відповідав нормальній вазі. Надлишковою вага вважалась при ІМТ 25,0–29,9 кг/м². Ожиріння I та II ступеня визначали при ІМТ 30,0–34,9 та 35,0–39,9 кг/м² відповідно. ІМТ більше 40,0 кг/м² вказував на патологічне ожиріння III ступеня.

Розподіл хворих за ступенем стеатозу проводили згідно з даними контрольованого параметра затухання ультразвуку з використанням апарата FibroScan 502 Touch F 60156 (Echosens, Франція). Показник САР менше за 232 дБ/м відповідав S0 ступеню стеатозу, при якому менше 10 % гепатоцитів містили жир. Значення САР від 233 до 255 дБ/м вказувало на S1 (легкий) ступінь стеатозу з накопиченням жиру в 11,0–33,0 % гепатоцитів. S2 (помірний) ступінь стеатозу встановлювали при показниках 256–289 дБ/м з ураженням 34,0–66,0 % гепатоцитів, та S3 (тяжкий) ступінь стеатозу характеризувався САР вище 290 дБ/м з пошкодженням більше 67,0 % гепатоцитів [10]. Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб.

Для оцінки системи гемостазу вивчали такі показники, як протромбіновий індекс (ПТІ), міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС), вміст фібриногену, кількість тромбоцитів. ПТІ — розрахункова величина — відношення протромбінового часу (ПТЧ) нормальної плазми до ПТЧ досліджуваної плазми, виражене у відсотках. ПТЧ визначали за Квіком з використанням тромбопластин-кальцієвої суміші [11]. МНС — співвідношення ПТЧ пацієнта та ПТЧ нормальної плазми, зведене у ступінь міжнародного індексу чутливості реагента, вказаного виробником. Вміст

фібриногену досліджували оптичним методом за Клаусом [11]. Кількість тромбоцитів визначали на автоматичному гематологічному аналізаторі MicroCC Plus (НТІ, США).

Для статистичного аналізу даних використовували описативну статистику. Порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричних методів (t-критерію Стюдента) за нормального розподілу даних ознак, що виражені в інтервальній шкалі. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Манна — Уїтні). Для порівняння розподілу часток двох або більше змінних використовували χ^2 -тест.

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалась з використанням методів варіаційної статистики, реалізованих стандартним пакетом прикладних програм Statistica for Windows 6.0. Відмінності вважали вірогідними при вірогідності помилки $p < 0,05$ [12].

Результати

За трофологічним статусом серед хворих на НАЖХП однаково часто (по 30,6 %) зустрічались пацієнти з ожирінням II ступеня та надмірною вагою, трохи рідше — з ожирінням I ступеня (рис. 1).

Нормальна вага визначалась у кожного 12 з обстежених, ожиріння III ступеня — лише в поодиноких випадках.

За даними САР (табл. 1), у обстежених хворих найчастіше спостерігався тяжкий ступінь стеатозу печінки з накопиченням жиру в 67,0–100,0 % гепатоцитів. У третини пацієнтів визначався помірний ступінь стеатозу та більше ніж у четвертій частини — легкий ступінь жирової дистрофії.

Вивчення показників системи гемостазу (рис. 2, табл. 2) — МНС та ПТІ, зміни яких також відображають стан синтетичної функції печінки, показало наявність порушень у поодиноких випадках. Зміни вмісту тромбоцитів також спостерігались рідко.

Більш характерною була схильність до гіперкоагуляції за рахунок підвищення рівня фібриногену в 1,6 раза порівняно з контролем ($p < 0,001$), що спостерігалось дещо менше, ніж у половини хворих.

При цьому ступінь вираженості порушень вмісту фібриногену мав тенденцію до підвищення зі зростанням ступеня стеатозу печінки (рис. 3).

Рисунок 1 — Характеристика хворих на НАЖХП за трофологічним статусом

Таблиця 1 — Характеристика хворих за ступенем стеатозу печінки за даними САР

Ступінь стеатозу	Хворі на НАЖХП (n = 36)	Показник САР
	%	М ± m, дБ/м
S0	0	—
S1	27,8	241,4 ± 12,7
S2	33,3	277,8 ± 11,9
S3	38,9	305,2 ± 9,8

Рисунок 2 — Частота змін показників гемостазу

Рисунок 3 — Зміни рівня фібриногену залежно від ступеня стеатозу

Таблиця 2 — Характеристика показників системи гемостазу

Показники	Контрольна група (n = 10)	Хворі на НАЖХП (n = 36)
	M ± m	M ± m
ПТІ, %	85,6 ± 1,9	91,6 ± 6,9**
знижений		75,7 ± 0,0
підвищений		103,2 ± 0,0*
МНС	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,1
знижене		0
підвищене		1,40 ± 0,01*
Фібриноген, г/л	3,1 ± 0,3	4,1 ± 0,9***
знижений		—
підвищений		4,9 ± 0,5*
Тромбоцити, кл × 10 ⁹	246,4 ± 50,2	229,5 ± 49,4
знижені		150,3 ± 9,6
підвищені		336,0 ± 0,0

Примітки: * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,05$ — вірогідність розбіжностей між показниками хворих і групою контролю.

Обговорення

У нашій роботі вивчалися особливості системи гемостазу в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки. Показники САР-функції підтвердили наявність стеатозу печінки різного ступеня у всіх обстежених хворих. НАЖХП спостерігалась як у людей з надмірною вагою та ожирінням різного ступеня, так і при нормальній масі тіла. Відомо, що порушення ваги та НАЖХП провокують протромботичні стани. Згідно з кількома дослідженнями (Targher G. et al., 2008; Northup P.G. et al., 2008, 2012), НАЖХП незалежно асоціюється з дисфункцією судинного ендотелію та хронічним прозапальним станом, який через порушення у процесах гемостазу, зміни в каскаді згортання, зниження фібринолітичної активності або їх поєднання може призводити до протромботичного стану. A. Verrijken та співавт. (2014) при вивченні НАЖХП відзначали збільшення рівня інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1), фібриногену, фактора VIII, фактора фон Віллебранда (vWF) та зниження антитромбіну III. Декілька інших досліджень (Targher G. et al., 2008; Northup P.G. et al., 2012; Anstee Q.M. et al., 2009; Kotronen A. et al., 2011; Bilgir O. et al., 2014; Yeung E.N. et al., 2015) у пацієнтів з НАЖХП/НАСГ виявили більш високі рівні факторів VII, VIII, IX, XII, vWF і тканинного фактора, а також підвищену агрегацію мікрочастинок прокоагулянтів і

тромбоцитів, імовірно пов'язаних з більш високим рівнем С-реактивного білка, PAI-1 та вмістом фібриногену. Дослідження A. Tripodi et al. (2014) серед хворих з НАЖХП з різними стадіями пошкодження печінки виявило значну схильність до гіперкоагуляції, що посилювалась у пацієнтів з більш тяжкою патологією порівняно з простим стеатозом. Також отримані нами дані узгоджуються з результатами дослідження A. Kotronen та співавт. (2011), в якому було показано, що більш високі рівні факторів згортання крові VIII, XI та XII корелювали із вмістом жиру в печінці, який оцінювали за допомогою протонної магнітно-резонансної спектроскопії.

Висновки

1. У 44,4 % хворих на НАЖХП спостерігалась схильність до гіперкоагуляції з підвищенням вмісту фібриногену в 1,6 раза ($p < 0,001$), яка зростала зі збільшенням ступеня стеатозу печінки.

2. Зміни показників МНС, ПТІ та тромбоцитів визначались у поодиноких випадках: більше ніж у 83,3 % хворих на НАЖХП порушень з боку цих показників не встановлено.

Коливання синтезу печінкових факторів згортання крові потребують подальшого вивчення і можуть частково пояснити схильність до протромботичного стану при ожирінні та НАЖХП.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Внесок авторів: Диденко В.І. — концепція та дизайн дослідження, затвердження тексту; Меланич С.Л. — збір матеріалу, статистична обробка даних, написання тексту; Ягмур В.Б. — проведення досліджень; Рубан К.А. — проведення досліджень.

References

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):328-357. doi:10.1002/hep.29367.
2. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology*. 2016 Mar;150(3):626-637.e7. doi:10.1053/j.gastro.2015.11.048.
3. Virović-Jukić L, Stojasavljević-Shapeski S, Forgač J, Kukla M, Nikolašević I. Non-alcoholic fatty liver disease - a procoagulant condition? *Croat Med J*. 2021 Feb 28;62(1):25-33. doi:10.3325/cmj.2021.62.25.
4. Madan SA, John F, Pitchumoni CS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Mean Platelet Volume: A Systemic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Jan;50(1):69-74. doi:10.1097/MCG.0000000000000340.
5. Verrijken A, Francque S, Mertens I, et al. Prothrombotic factors in histologically proven nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2014 Jan;59(1):121-129. doi:10.1002/hep.26510.

6. Potte W, Siddiqui MS, Sanyal AJ. Vascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Thromb Hemost*. 2015 Jul;41(5):488-493. doi:10.1055/s-0035-1550433.
7. Tripodi A, Fracanzani AL, Primignani M, et al. Procoagulant imbalance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2014 Jul;61(1):148-154. doi:10.1016/j.jhep.2014.03.013.
8. Kotronen A, Joutsu-Korhonen L, Sevastianova K, et al. Increased coagulation factor VIII, IX, XI and XII activities in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2011 Feb;31(2):176-183. doi:10.1111/j.1478-3231.2010.02375.x.
9. Bessesen DG, Kushner RF, authors; Mukhin NA, editor. *Izbytochnyi ves i ozhirenie: profilaktika, diagnostika i lechenie [Overweight and obesity: prevention, diagnosis and treatment]*. Moscow: Binom; 2004. 239 p. (in Russian).
10. Sasso M, Tenger-Barna I, Ziol M, et al. Novel controlled attenuation parameter for noninvasive assessment of steatosis using Fibroscan®: validation in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2012 Apr;19(4):244-253. doi:10.1111/j.1365-2893.2011.01534.x.
11. Kamyshnikov VS. *Spravochnik po kliniko-biokhimeskoi laboratornoi diagnostike. Tom 2 [Handbook of clinical and biochemical laboratory diagnostics. Vol 2]*. Minsk: Belarus'; 2009. 465 p. (in Russian).
12. Basovskaia MT, editor. *Meditinskaya statistika: uchebnoe posobie [Medical statistics: a study guide]*. Rostov-on-Don: Feniks; 2017. 324 p. (in Russian).

Отримано/Received 13.10.2021

Рецензовано/Revised 01.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 08.11.2021 ■

Information about authors

V.I. Didenko, MD, PhD, Deputy Director for Research of the SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8953-396x>
 S.L. Melanich, MD, PhD, Senior Researcher of Liver and Pancreas Diseases Department, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <http://orcid.org/0000-0003-3756-8882>
 V.B. Yahmur, MD, PhD, Senior Researcher of Liver and Pancreas Diseases Department, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <http://orcid.org/0000-0002-1738-4624>
 K.A. Ruban, Biologist of the Research sector, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1305-9936>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.
Contribution of authors: Didenko V.I. — concept and design of research, text approval; Melanich S.L. — collection of material, statistical data processing, writing text; Yahmur V.B. — conducting research; Ruban K.A. — conducting research.

V.I. Didenko, S.L. Melanich, V.B. Yahmur, K.A. Ruban

State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Features of the hemostasis system in patients with non-alcoholic fatty liver disease

Abstract. Background. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease. In recent years, disorders in the hemostasis system, their role in the progression of liver diseases and the development of cardiovascular complications in NAFLD have been actively studied. The purpose was to investigate the features of the hemostasis system in patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Materials and methods.** We examined 36 individuals with NAFLD (20 women and 16 men) aged 29–73 years. All patients underwent an anthropometric, general clinical, biochemical study of blood serum with the determination of platelets, prothrombin time ratio, international normalized ratio, fibrinogen, ultrasound examination of the abdominal cavity organs with elastometry, followed by statistical data processing. **Results.** Among patients with NAFLD, class 2 obesity and overweight

(30.6 % each), class 1 obesity (27.8 %) prevailed. At the same time, according to the controlled attenuation parameter, 38.9 % of people had a severe degree of steatosis, 33.3 % — moderate and 27.8 % — mild. Regarding the indicators of hemostasis, a significant increase in the level of fibrinogen up to (4.9 ± 0.5) g/l was detected in 44.4 % of patients, its severity tended to grow with an increase in the degree of hepatic steatosis. **Conclusions.** In 44.4 % of NAFLD patients, with an increase in the degree of hepatic steatosis, the tendency to hypercoagulability has grown with an increase in fibrinogen content by 1.6 times ($p < 0.001$). Changes in the international normalized ratio, prothrombin time ratio and platelets were determined in isolated cases: more than 83.3 % of patients with NAFLD didn't have violations of these parameters.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease; hemostasis; fibrinogen