

<https://doi.org/10.21518/ms2022-039>

Оригинальная статья / Original article

Показатели системы гемостаза и маркеры повреждения эндотелия у пациентов со стеатозом и фиброзом печени

И.А. Булатова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7802-4796>, bula.1977@mail.ruТ.П. Шевлюкова², <https://orcid.org/0000-0002-7019-6630>, tata21.01@mail.ruИ.Л. Гуляева¹, <https://orcid.org/0000-0001-7521-1732>, pimenova774@yandex.ruА.А. Соболев³, profdobro@gmail.comС.В. Падучева⁴, <https://orcid.org/0000-0001-8255-088X>, paducheva_sv@mail.ru¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26² Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54³ Клиника женского здоровья; 614000, Россия, Пермь, ул. Краснофлотская, д. 31⁴ Городская клиническая больница № 2 имени Федора Христофоровича Граля; 614068, Россия, Пермь, ул. Пермская, д. 230

Резюме

Введение. По анализу показателей системы гемостаза при патологии печени в литературе встречаются разнонаправленные данные, что возможно связано с обследованием пациентов с разной степенью выраженности и этиологии процесса.

Цель. Изучить показатели гемостаза и маркеры повреждения эндотелия у пациентов с неалкогольным стеатозом (НАСП) и фиброзом печени (ФП) вирусной этиологии.

Материалы и методы. Всего обследовано 64 человека, из которых в первую группу вошли 32 пациента с НАСП на фоне ожирения 1–2-й степени, средний возраст $46,3 \pm 4,3$ года (12 мужчин и 20 женщин). Вторую группу составили 22 пациента с ФП на фоне хронического гепатита С (ХГС), средний возраст $36,8 \pm 4,7$ года (12 мужчин и 10 женщин). В группу контроля включили 10 практически здоровых лиц средним возрастом $38,9 \pm 5,3$ года без патологии печени. Определяли количество тромбоцитов, агрегацию тромбоцитов с индукторами АДФ, коллагеном и ристоцетином, функциональную активность фактора Виллебранда (vWF), показатели коагуляционного гемостаза и системы фибринолиза и сывороточную концентрацию васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы «Stat 2015».

Результаты. Индуцированная агрегация тромбоцитов при стеатозе и ФП значимо снижалась с агонистами АДФ и коллагеном на фоне нормального количества тромбоцитов. В обеих исследуемых группах найдены признаки повреждения эндотелия с тенденцией к повышению функциональной активности vWF и гиперпродукцией VEGF. Также было зарегистрировано удлинение тромбинового времени, более значимо у пациентов со стеатозом.

Заключение. Больным с НАСП и ФП на фоне ХГС свойственны нарушения в сосудисто-тромбоцитарном (повреждение эндотелия и тромбоцитопатия в виде гипокоагуляции тромбоцитов) и коагуляционном (гипокоагуляция) звеньях гемостаза.

Ключевые слова: стеатоз печени, фиброз печени, гемостаз, агрегация, дисфункция эндотелия, фактор Виллебранда

Для цитирования: Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Гуляева И.Л., Соболев А.А., Падучева С.В. Показатели системы гемостаза и маркеры повреждения эндотелия у пациентов со стеатозом и фиброзом печени. *Медицинский совет*. 2023;17(8):106–112. <https://doi.org/10.21518/ms2022-039>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Indicators of the hemostasis system and markers of endothelial damage in patients with steatosis and liver fibrosis

Irina A. Bulatova¹, <https://orcid.org/0000-0002-7802-4796>, bula.1977@mail.ruTatyana P. Shevlyukova², <https://orcid.org/0000-0002-7019-6630>, tata21.01@mail.ruInna L. Gulyaeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-7521-1732>, pimenova774@yandex.ruAlexander A. Sobol³, profdobro@gmail.comSvetlana V. Paducheva⁴, <https://orcid.org/0000-0001-8255-088X>, paducheva_sv@mail.ru¹ Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia² Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia³ Clinic of Women's Health; 31, Krasnoflotskaya St., Perm, 614000, Russia⁴ City Clinical Hospital No. 2 named after F.H. Gral; 230, Permskaya St., Perm, 614068, Russia

Abstract

Introduction. According to the analysis of indicators of the hemostasis system in liver pathology, there are multidirectional data in the literature, which may be associated with the examination of patients with varying degrees of severity and etiology of the process.

Aim. The aim of the study was to study the indicators of hemostasis and markers of endothelial damage in patients with non-alcoholic steatosis and liver fibrosis of viral etiology.

Materials and methods. A total of 64 people were examined. The first group included 32 patients with non-alcoholic liver steatosis on the background of obesity of 1–2 degrees, with an average age of 46.3 ± 4.3 years (12 men and 20 women). The second group consisted of 22 patients with liver fibrosis on the background of chronic hepatitis C (HCV) with an average age of 36.8 ± 4.7 years (12 men and 10 women). The control group included 10 practically healthy individuals with an average age of 38.9 ± 5.3 years without liver pathology. The number of platelets, platelet aggregation with ADP inducers, collagen and ristocetin, functional activity of Willebrand factor (vWF), coagulation hemostasis and fibrinolysis system, and serum concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) were determined. Statistical processing of the obtained data was carried out using the program “Stat2015”.

Results. Induced platelet aggregation in steatosis and liver fibrosis significantly decreased with ADP agonists and collagen against the background of a normal platelet count. In both study groups, signs of endothelial damage with a tendency to increase the functional activity of vWF and VEGF hyperproduction were found. An elongation of thrombin time was also recorded, more significantly in patients with steatosis.

Conclusion. Patients with non-alcoholic liver steatosis and liver fibrosis on the background of HCV are characterized by disorders in the vascular-platelet (endothelial damage and thrombocytopathy in the form of platelet hypocoagulation) and coagulation (hypocoagulation) links of hemostasis.

Keywords: liver steatosis, liver fibrosis, hemostasis, aggregation, endothelial dysfunction, Willebrand factor

For citation: Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Gulyaeva I.L., Sobol A.A., Paducheva S.V. Indicators of the hemostasis and markers of endothelial damage in patients with steatosis and liver fibrosis. *Meditinskii Sovet*. 2023;17(8):106–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-039>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре хронических заболеваний печени основная доля приходится на неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) и хронические вирусные гепатиты, главным механизмом прогрессирования которых является процесс фиброгенеза. Неалкогольный стеатоз печени (НАСП) может трансформироваться в 1-ю стадию фиброза примерно через 14 лет, а стеатогепатит – уже через 7 лет [1]. Это является стимулом для более внимательного изучения механизмов стеато- и фиброгенеза. С этих позиций интерес представляет роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) в прогрессировании патологии печени. На клинических моделях было показано, что ЭД приводит к расстройствам портальной гемодинамики при хронических вирусных гепатитах, а также стеатогепатитах алкогольного и неалкогольного генеза [2–4]. Однако при клинической форме НАСП статистически значимое повышение маркеров ЭД подтверждено только в части исследований, в то время как в других исследованиях сообщается об отсутствии различий между пациентами со стеатозом и здоровыми людьми, что служит поводом для дальнейшего изучения этой темы. По одним данным концентрация васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) при НАСП и стеатогепатите была значимо выше относительно контроля, при этом отличий по VEGF между группами больных не было выявлено [5]. В другом исследовании показатели ЭД в группе больных со стеатозом не отличались от контроля, а в крови больных стеатогепатитом превышали показатели пациентов с НАСП [3].

Прогрессирование стеатоза и фиброза печени приводит к нарушению ее функций и развитию осложнений. Известно, что печень является одним из ключевых органов, обеспечивающих стабильную работу системы гемостаза. Есть данные о том, что фиброгенез в печени может поддерживаться чрезмерной активацией гемостаза. Предполагается, что снижение антитромбогенного потенциала сосудистой стенки влечет за собой усиление фиброгенеза, а ЭД может быть триггером активации тромбоцитов [6, 7].

При этом данные литературы по исследованию системы гемостаза при НАЖБП и вирусных поражениях печени достаточно противоречивые. Есть факты, что стеатоз печени сопровождается дисбалансом в системе гемостаза, повышенной активацией тромбоцитов и может способствовать развитию протромботического состояния [8–10]. При этом в других работах сообщается об отсутствии значимых изменений в количестве, активации и агрегации тромбоцитов при НАСП [11, 12]. Также имеются данные, что НАЖБП ассоциирована с развитием тромбоцитопении [13].

При поражении печени вирусного генеза происходит нарушение агрегационной способности тромбоцитов на фоне нормального или пониженного их количества и повышение активности фактора Виллебранда (vWF), D-димера и фактора VIII [14–17]. По мнению ряда исследователей, изменение параметров гемостаза коррелирует с ухудшением течения заболевания и увеличением вирусной нагрузки при хроническом гепатите С (ХГС) [15, 18, 19].

Недавно была предложена концепция, согласно которой у пациентов с патологией печени может наступить

коагуляционное равновесие за счет уменьшения свертывающих и противосвертывающих факторов [20].

Таким образом, вопросы наличия и выраженности нарушений в системе гемостаза и их взаимосвязь с ЭД при стеатозе и фиброзе печени остаются дискуссионными и требуют дальнейшего уточнения.

Цель исследования: изучить показатели гемостаза и маркеры повреждения эндотелия у пациентов с неалкогольным стеатозом и фиброзом печени вирусной этиологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего было обследовано 64 человека. В первую группу вошли 32 пациента с неалкогольным стеатозом печени (НАСП) на фоне ожирения 1–2-й степени, средний возраст которых составлял $46,3 \pm 4,3$ года (12 мужчин и 20 женщин). Вторую группу составили 22 пациента с фиброзом печени (ФП) на фоне ХГС, средний возраст которых $36,8 \pm 4,7$ года (12 мужчин и 10 женщин). В группу контроля включили 10 практически здоровых лиц со средним возрастом $38,9 \pm 5,3$ года без патологии печени. Всеми участниками было подписано информированное согласие на исследование. У пациентов с ФП исследовали вирусологические и серологические маркеры вируса гепатита С, верификацию фиброза проводили методом ультразвуковой эластографии на аппарате Fibroscan 502 (Echosens, Франция). Стеатоз печени определяли на основании УЗИ с использованием аппарата – стационарный ультразвуковой сканер Medison CO. Рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) как отношение массы тела, выраженной в килограммах, к квадрату роста, выраженного в метрах.

Количество тромбоцитов в цельной крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе Medonic M20 (BOULE MEDICAL AB, Швеция). Агрегацию тромбоцитов в плазме крови с индукторами агрегации коллагеном, ристоцетином и АДФ и функциональную активность vWF исследовали на лазерном агрегометре «Биола-230LA» (Россия) фирмы «Технология-Стандарт» (Россия).

Оценку показателей активированного парциального тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ), уровня фибриногена, антитромбина-111, Хагеман-зависимого фибринолиза (ХЗФ) и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) проводили в плазме крови на коагулометре «АПГ-04» (Россия) наборами фирмы «Технология-Стандарт» (Россия).

Концентрацию VEGF в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на планшетном фотометре «Stat-Fax-2100» (США).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (© Microsoft, 2016) и пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) «Stat2015». Для анализа количественных данных применялись средняя арифметическая (M) и ошибка репрезентативности

(стандартная ошибка) средней арифметической (m). При оценке статистической значимости различий (p) в независимых выборках использовалось сравнение средних (M) с помощью двухвыборочного t -критерия. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ [21].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ожирение 1-й степени имели 42% пациентов с НАСП, 2-й степени – 58%. ИМТ пациентов с НАСП составил в среднем $32,6 \pm 4,3$ кг/м² и значительно превышал значения этого показателя у практически здоровых лиц – $20,8 \pm 1,1$ ($p = 0,00001$). Гепатомегалия при объективном обследовании пациентов с НАСП отмечалась у 20% лиц, телеангиэктазии – у 5%. При УЗИ у больных первой группы имелись признаки стеатоза печени: диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхосигнала.

У пациентов с вирусным фиброзом ИМТ в среднем составил $25,8 \pm 2,5$ кг/м², что тоже превышало данные контроля ($p = 0,001$). Большая часть пациентов 2-й группы имели нормальную массу тела, 15% лиц – повышенную без признаков ожирения. Плотность печени по данным эластографии у больных ХГС составила в среднем $6,4 \pm 1,3$ кПа, что соответствует 1–2-й стадии ФП, гепатомегалия наблюдалась у 20% лиц, телеангиэктазии у 8%. Распределение по генотипам вируса в данной группе было следующим: 9 человек (41%) имели 1-й генотип вируса, 5 пациентов (23%) – 2-й генотип и 8 больных (36%) – 3-й генотип.

В группе практически здоровых лиц показатели агрегационной способности тромбоцитов находились в пределах референсных значений производителя НПО «РЕНАМ»: агрегационная активность тромбоцитов с АДФ – 50–80%, с коллагеном – 50–80% и ристоцетином – 55–90%. При анализе показателей тромбоцитарно-сосудистого гемостаза в группах с НАСП и вирусным ФП количество тромбоцитов значительно не отличалось от контроля ($p_{1-2} = 0,272$ и $p_{1-3} = 0,762$). В обеих группах пациентов наблюдалось значимое снижение агрегации тромбоцитов с индукцией коллагеном ($p_{1-2} = 0,001$ и $p_{1-3} = 0,001$) и АДФ ($p_{1-2} = 0,001$ и $p_{1-3} = 0,001$) в сравнении с контролем. Агрегация тромбоцитов с агонистом ристоцетином у больных вирусным ФП была значительно выше, чем у практически здоровых лиц и пациентов с НАСП ($p_{1-2} = 0,001$ и $p_{2-3} = 0,001$), но в пределах референсных значений производителя реагента (табл. 1).

Функциональная активность vWF у пациентов со стеатозом и фиброзом хоть и находилась в пределах референсных значений производителя набора (50–150%), но была значительно выше, чем в контроле ($p_{1-2} = 0,005$ и $p_{1-3} = 0,0003$ соответственно). По результатам ИФА у пациентов обеих исследуемых групп было зарегистрировано повышение сывороточного уровня VEGF в крови, статистически значимо превышающие значения этого показателя в контрольной группе. При этом у пациентов с вирусным ФП наблюдалась более выраженная гиперпродукция VEGF, чем у больных стеатозом ($p_{2-3} = 0,011$) (см. табл. 1).

Таким образом, при НАСП и вирусном ФП зарегистрированы сходные нарушения функции тромбоцитов (гипоагрегация с коллагеном и АДФ) при нормальном их количестве и признаком повреждения эндотелия в виде повышения функциональной активности vWF и гиперпродукции VEGF.

При изучении тестов, характеризующих плазменный гемостаз, в группах со стеатозом и вирусным ФП наблюдалось удлинение АЧТВ в сравнении с контролем ($p_{1-2} = 0,038$ и $p_{1-3} = 0,009$), но при этом оно не выходило за рамки референсных значений набора (24–38 с). Показатель ПВ, характеризующий активацию свертывания по внешнему пути, у больных обеих исследуемых групп не имел значимых отличий от практически здоровых лиц. При этом у пациентов с НАСП и вирусным ФП тест ТВ, отражающий конечный этап свертывания, был значимо удлинен по сравнению с группой контроля ($p_{1-2} = 0,001$ и $p_{1-3} = 0,004$ соответственно), более в группе со стеатозом печени ($p_{2-3} = 0,001$) (табл. 2).

Уровень фибриногена во всех исследуемых группах находился в пределах референсных значений производителя набора (2–4 г/л). Активность антикоагулянта антитромбина-III и маркеров системы фибринолиза (ХЗФ и РФМК) у пациентов с НАСП и вирусным ФП не имели значимых отличий от группы контроля (см. табл. 2).

Таким образом, при стеатозе и ФП отмечается удлинение теста ТВ, свидетельствующего о гипокоагуляции, что возможно обусловлено дисфибриногенемией и снижением синтетической функции печени.

Корреляционный анализ в группе пациентов с НАСП выявил взаимосвязь уровня VEGF с активностью vWF ($r = 0,699$, $p = 0,001$). В группе больных вирусным фиброзом VEGF коррелировал с ТВ ($r = 0,801$, $p < 0,001$) и активностью vWF ($r = 0,789$, $p = 0,001$), что отражает взаимосвязь нарушений гемостаза с ЭД.

ОБСУЖДЕНИЕ

По анализу показателей системы гемостаза при патологии печени в литературе встречаются разнонаправленные данные, что возможно связано с обследованием пациентов с разной степенью выраженности процесса. Одни авторы приводят факты, указывающие на то, что НАСП сопровождается повышенной активацией тромбоцитов и высоким содержанием протромботических факторов в крови, коррелирующих с выраженностью гистологических изменений в печени, что может способствовать развитию протромботического состояния у пациентов [22, 23].

В других исследованиях указывается, что стеатоз ассоциирован с развитием тромбоцитопении [13]. Мы в своем исследовании не нашли изменений количества тромбоцитов у пациентов со стеатозом и ФП, что, на наш взгляд, может быть обусловлено начальными стадиями поражения, т. к. стеатоз является первой стадией НАЖБП, а пациенты с ХГС имели 1–2-ю стадии ФП. В ряде других работ также сообщается об отсутствии значимых

● **Таблица 1.** Состояние системы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и сывороточная концентрация VEGF в исследуемых группах

● **Table 1.** State of the system of vascular-platelet hemostasis and serum concentration of VEGF in the studied groups

Показатели	Группа 1-К	Группа 2-СП	Группа 3-ФП	p
Тромбоциты, $10^9/л$	255,6 ± 27,2	274,7 ± 18,3	265,1 ± 52,1	$p_{1-2} = 0,272$ $p_{1-3} = 0,762$ $p_{2-3} = 0,639$
Агрегация с коллагеном, %	61,6 ± 11,2	45,8 ± 8,2	45,3 ± 16,7	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,952$
Агрегация с ристоцетином, %	69,25 ± 8,3	70,7 ± 5,7	80,8 ± 4,5	$p_{1-2} = 0,288$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$
Агрегация с АДФ, %	59,4 ± 9,8	46,3 ± 11,2	45,6 ± 7,7	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,932$
vWF, %	80,1 ± 8,9	104,6 ± 23,7	95,6 ± 13,4	$p_{1-2} = 0,005$ $p_{1-3} = 0,030$ $p_{2-3} = 0,041$
VEGF, пг/мл	109,7 ± 77,9	235,6 ± 53,4	441,9 ± 132,5	$p_{1-2} = 0,017$ $p_{1-3} = 0,0003$ $p_{2-3} = 0,011$

Примечание. К – контроль, СП – стеатоз печени, ФП – фиброз печени, vWF – фактор Виллебранда, VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста, p_{1-2} – значимость различий в группах контроля и стеатоза печени, p_{1-3} – значимость различий в группах контроля и фиброза печени, p_{2-3} – значимость различий в группах стеатоза и фиброза печени.

● **Таблица 2.** Состояние коагуляционного гемостаза и фибринолиза в исследуемых группах

● **Table 2.** The state of coagulation hemostasis and fibrinolysis in the studied groups

Показатели	Группа 1-К	Группа 2-СП	Группа 3-ФП	p
АЧТВ, с	28,8 ± 1,2	30,7 ± 0,9	33,6 ± 2,7	$p_{1-2} = 0,038$ $p_{1-3} = 0,009$ $p_{2-3} = 0,071$
ПВ, с	13,7 ± 0,6	12,9 ± 1,0	13,9 ± 0,5	$p_{1-2} = 0,199$ $p_{1-3} = 0,681$ $p_{2-3} = 0,072$
ТВ, с	12,4 ± 0,5	26,8 ± 0,8	19,5 ± 1,4	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,004$ $p_{2-3} = 0,001$
Фибриноген, г/л	1,9 ± 0,2	2,5 ± 0,2	3,0 ± 1,0	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,042$ $p_{2-3} = 0,304$
Антитромбин-III, %	89,5 ± 10,1	93,1 ± 11,9	98,6 ± 14,8	$p_{1-2} = 0,362$ $p_{1-3} = 0,281$ $p_{2-3} = 0,350$
ХЗФ, мин	8,1 ± 0,3	8,0 ± 0	9,2 ± 1,9	$p_{1-2} = 0,341$ $p_{1-3} = 0,132$ $p_{2-3} = 0,230$
РФМК, мг/мл	3,1 ± 0,1	3,1 ± 0,1	3,0 ± 0,1	$p_{1-2} = 0,935$ $p_{1-3} = 0,930$ $p_{2-3} = 0,821$

Примечание. К – контроль, СП – стеатоз печени, ФП – фиброз печени, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ – протромбиновое время, ХЗФ – Хагеман-зависимый фибринолиз, РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы, p_{1-2} – значимость различий в группах контроля и стеатоза печени, p_{1-3} – значимость различий в группах контроля и фиброза печени, p_{2-3} – значимость различий в группах стеатоза и фиброза печени.

изменений в количестве тромбоцитов при НАСП и вирусном ФП [11, 12, 14, 24].

Однако при более выраженном фиброзе и циррозе печени характерно значимое снижение количества тромбоцитов, которое может быть обусловлено усиленным распадом тромбоцитов в селезенке на фоне спленомегалии, снижением синтеза печенью тромбопоэтина и разрушением тромбоцитов вследствие иммунопатологических реакций при повышении антитромбоцитарных антител [20, 25].

Индукцированная агрегация тромбоцитов при стеатозе и ФП значимо снижалась с агонистами АДФ и коллагеном, что может свидетельствовать об уменьшении адгезивных свойств тромбоцитов и нарушении их функциональных характеристик (выброса медиатора АДФ из гранул хранения). В обеих исследуемых группах нами найдены признаки дисфункции эндотелия в виде его повреждения с тенденцией к повышению функциональной активности vWF и гиперпродукцией VEGF. Эти данные согласуются с результатами аналогичных исследований, отмечавших признаки нарушения агрегационной способности тромбоцитов на фоне нормального или пониженного их количества при патологии печени и повышение активности vWF и VEGF, что может быть следствием повреждения эндотелия [14, 15, 26, 27].

В развитии стеатоза и фиброза печени важное место отводится системному хроническому воспалению, определяющему развитие метаболических и клинических проявлений на фоне генетической предрасположенности, инициирующих развитие и прогрессирование патологии. Жировая ткань синтезирует большое количество адипоцитокинов, влияющих на процессы ангиогенеза, сосудистый гомеостаз и эндотелиальную вазодилатацию [28–30].

На фоне более выраженного повреждения гепатоцитов при фиброзе печени у больных ХГС по сравнению с пациентами группы НАСП наблюдается значимо большее увеличение концентрации VEGF, свидетельствующее о более существенных нарушениях кровообращения и активации патологического ангиогенеза в печени, а также о дисфункции и повреждении эндотелия. Развитие внутрипеченочного ангиогенеза первоначально можно расценивать как компенсаторный механизм,

способствующий декомпрессии портальной системы. Однако наряду с этим образующиеся сосуды, несущие кровь в обход синусоидам, не обеспечивают питательными веществами и кислородом ткани печени, что приводит к гипоксии и прогрессированию заболевания.

При анализе показателей плазменного гемостаза нами было зарегистрировано удлинение ТВ, более значимо у пациентов со стеатозом, что свидетельствует о наличии признаков гипокоагуляции, связанной в частности с нарушением функциональной активности печеночных клеток, возможной дисфибриногемией, хотя уровень фибриногена в обеих исследуемых группах был в пределах референсных значений. Есть данные об изменении показателей гемостаза в виде удлинения ТВ и увеличения уровня фибриногена у женщин с НАСП и сопутствующим ожирением в периоде менопаузы, который значимо возрастает по мере увеличения степени ожирения [24, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неалкогольный стеатоз печени и фиброз печени на фоне хронического гепатита С сопровождаются однонаправленными нарушениями как в сосудисто-тромбоцитарном, так и в коагуляционном звеньях гемостаза, проявляющимися тромбоцитопатией со снижением адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов, вазопатией и коагулопатией с склонностью к гипокоагуляции.

Дисфункция эндотелия, проявляющаяся увеличением концентрации в крови васкулоэндотелиального фактора роста и активности фактора Виллебранда, характерна как для неалкогольного стеатоза печени, так и для фиброза печени на фоне хронического гепатита С.

У больных фиброзом печени на фоне хронического гепатита С по сравнению с пациентами с неалкогольным стеатозом наблюдается значимо большее увеличение концентрации VEGF, что предположительно обуславливает более существенные нарушения кровообращения и активацию патологического ангиогенеза при вирусиндуцированном фиброзе печени.



Поступила / Received 11.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.08.2022

Принята в печать / Accepted 17.08.2022

Список литературы / References

1. Соломенцева Т.А. Малоинвазивная диагностика неалкогольной жировой болезни печени: какие возможности есть у нас сегодня. *Современная гастроэнтерология*. 2019;4(108):100–105. <https://doi.org/10.30978/MG-2019-4-100>.
Solomentseva T.A. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease: the available opportunities we have today. *Modern Gastroenterology*. 2019;4(108):100–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.30978/MG-2019-4-100>.
2. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Сологуб Т.В., Карев В.Е., Добкес А.Л. Некоторые механизмы нарушений внутрипеченочной микроциркуляции при хронических заболеваниях печени на начальных стадиях фиброза и их коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;150(2):183–191. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/564>.
Ermolova T.V., Ermolov S.Yu., Sologub T.V., Karev V.E., Dobkes A.L. Some mechanisms of intrahepatic hemodynamic disorders and its correction in chronic liver diseases with an initial stage of fibrosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;150(2):183–191. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/564>.
3. Гейвандова Н.И., Нигиян З.В., Бабашева Г.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании неалкогольного стеатогепатита. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015;2(10):183–187. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2015.10043>.
Geyvandova N.I., Nigiyan Z.V., Babasheva G.G. The role of endothelial dysfunction in the formation of non-alcoholic steatohepatitis. *Medical News of North Caucasus*. 2015;2(10):183–187. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2015.10043>.
4. Быкова Г.А., Хлынова О.В., Туев А.В. Особенности функции внешнего дыхания и состояния эндотелия у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Здоровье семьи – 21 век*. 2018;1(1):16–24. Режим доступа: <https://fh-21.perm.ru/download/2018-1/2018-1-16-24.pdf>.
Bykova G.A., Khlynova O.V., Tuev A.V. Characteristics of external respiration and the state of the endothelium in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Family Health – the 21 Century*. 2018;1(1):16–24. (In Russ.) Available at: <https://fh-21.perm.ru/download/2018-1/2018-1-16-24.pdf>.
5. Coulon S., Francque S., Colle I., Verrijken A., Blomme B., Heindryckx F. et al. Evaluation of inflammatory and angiogenic factors in patients with

- non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine*. 2012;59(2):442–449. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2012.05.001>.
6. Vilaseca M., García-Calderó H., Lafoz E., García-Irigoyen O., Avila M.A., Reverter J.C. et al. The anticoagulant rivaroxaban lowers portal hypertension in cirrhotic rats mainly by deactivating hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2017;65(6):2031–2044. <https://doi.org/10.1002/hep.29084>.
 7. Брус Т.В., Васильев А.Г. Современное представление о неалкогольной жировой болезни печени. *Российские биомедицинские исследования*. 2020;1(5):18–25. Режим доступа: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research/article/view/2393/2393>.
 - Brus T.V., Vasiliev A.G. Modern understanding of non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Biomedical Research*. 2020;1(5):18–25. (In Russ.) Available at: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research/article/view/2393/2393>.
 8. Баженова Н.М. Агрегационная способность тромбоцитов у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне ожирения. *Гастроэнтерология*. 2018;52(4):216–221. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.52.4.2018.154141>.
 - Bazhenova N.M. Aggregation ability of platelets in patients with hypertension in combination with non-alcoholic fatty liver disease on the background of obesity. *Gastroenterology*. 2018;52(4):216–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.22141/2308-2097.52.4.2018.154141>.
 9. Решетняк В.И., Маев И.В., Решетняк Т.М., Журавель С.В., Писарев В.М. Заболевания печени и гемостаз. Часть I. Нехолестатические заболевания печени и гемостаз (обзор). *Общая реаниматология*. 2019;5(15):74–87. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-5-74-87>.
 - Reshetnyak V.I., Maev I.V., Reshetnyak T.M., Zhuravel S.V., Pisarev V.M. Liver Diseases and the Hemostasis (Review) Part 1. Non-Cholestatic Diseases of the Liver and Hemostasis. *General Reanimatology*. 2019;15(5):74–87. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-5-74-87>.
 10. Intagliata N.M., Caldwell S.H. Changes in hemostasis in liver disease. *J Hepatol*. 2017;6(67):1332–1333. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.001>.
 11. Malehmir M., Pfister D., Gallage S., Szydłowska M., Inverso D., Kotsiliti E. et al. Platelet GPIIb/IIIa is a mediator and potential interventional target for NASH and subsequent liver cancer. *Nat Med*. 2019;4(25):641–655. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0379-5>.
 12. Potze W., Siddiqui M.S., Boyett S.L., Adelmeijer J., Daita K., Sanyal A.J., Lisman T. Preserved hemostatic status in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;65(5):980–987. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.001>.
 13. Ramadori P., Klag T., Malek N.P., Heikenwalder M. Platelets in chronic liver disease, from bench to bedside. *JHEP Rep*. 2019;1(6):448–459. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.001>.
 14. Гуляева И.Л., Булатова И.А., Пестренин Л.Д. Характеристика показателей системы гемостаза у пациентов с фиброзом и циррозом печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;8(8):21–24. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-156-8-21-24>.
 - Gulyaeva I.L., Bulatova I.A., Pestrenin L.D. Characteristics of indicators of the hemostasis system in patients with fibrosis and cirrhosis of the liver. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;8(8):21–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-156-8-21-24>.
 15. Коновалова Е.Ю., Лаврова А.Е., Преснякова М.В. Нарушения системы гемостаза и их клинико-патогенетическое значение при хроническом вирусном гепатите С у детей. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2019;3(53):53–59. <https://doi.org/10.25555/THR.2019.3.0890>.
 - Konovalova E.Yu., Lavrova A.E., Presnyakova M.V. Disorders of the hemostasis system and their clinical and pathogenetic significance in chronic viral hepatitis C in children. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*. 2019;3(53):53–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.25555/THR.2019.3.0890>.
 16. Гуляева И.Л., Пестренин Л.Д., Логунов А.В., Булатова И.А. Патология гемостаза и эндотелиальная дисфункция при гепатите В: современное состояние вопроса. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2017;4(72):14–19. <https://doi.org/10.25555/THR.2017.4.0804>.
 - Gulyaeva I.L., Pestrenin L.D., Logunov A.V., Bulatova I.A. Patologiya gemostaza i ehndotelialnaya disfunkciya pri gepatite B: sovremennoe sostoyanie voprosa. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*. 2017;4(72):14–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.25555/THR.2017.4.0804>.
 17. Билалова А.Р., Макашова В.В., Астрина О.С., Аleshina Н.И., Флоряну А.И. Клинико-гемостазиологические особенности хронических гепатитов различного генеза. *Терапевтический архив*. 2014;86(11):5054. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/11/030040-36602014119>.
 - Bilalova A.R., Makashova V.V., Astrina O.S., Aleshina N.I., Floryanu A.I. The clinical and hemostasiological features of chronic hepatitis of different genesis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(11):5054. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/11/030040-36602014119>.
 18. Sayyar M., Saidi M., Zapatka S., Deng Y., Ciarleglio M., Garcia-Tsao G. Platelet count increases after viral elimination in chronic HCV, independent of the presence or absence of cirrhosis. *Liver Int*. 2019;39(11):2061–2065. <https://doi.org/10.1111/liv.14203>.
 19. Meer A.J., Maan R., Veldt B.J., Feld J.J., Wedemeyer H., Dufour J.-F. et al. Improvement of platelets after SVR among patients with chronic HCV infection and advanced hepatic fibrosis. *J Gastroenterol Hepatology*. 2015;6(31):1168–1176. <https://doi.org/10.1111/jgh.13252>.
 20. Батырова А.С., Баканов М.И., Сурков А.Н. Современные представления о системе гемостаза при хронических заболеваниях печени (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015;60(8):40–44. Режим доступа: <https://clinlabdia.ru/wp-content/uploads/2023/03/40-44-2.pdf>.
 - Batirova A.S., Bakanov M.I., Surkov A.N. The modern concepts of hemostasis system under chronic diseases of liver: the publications review. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015;60(8):40–44. (In Russ.) Available at: <https://clinlabdia.ru/wp-content/uploads/2023/03/40-44-2.pdf>.
 21. Шелудько В.С., Девяткова Г.И. *Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научных-исследовательских работ)*. Пермь: ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России; Саратов: Амирит; 2019. 96 с.
 - Shelud'ko V.S., Devyatkov G.I. *Theoretical foundations of medical statistics (statistical methods of processing and analysis of research materials)*. Perm: Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner; Saratov: Amirit; 2019. 96 p. (In Russ.)
 22. Intagliata N.M., Caldwell S.H. Changes in hemostasis in liver disease. *J Hepatol*. 2017;67(6):1332–1333. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.001>.
 23. Madan S.A., John F., Pitchumoni C.S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Mean Platelet Volume: A Systemic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(1):69–74. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000340>.
 24. Булатова И.А., Соболев А.А. Характеристика показателей системы гемостаза у женщин с неалкогольным стеатозом печени в зависимости от степени ожирения в период менопаузы. *Университетская медицина Урала*. 2022;3(3):3–5. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_49909703_81173226.pdf.
 - Bulatova I.A., Sobol A.A. Characterization of indicators of the hemostasis system in women with non-alcoholic liver steatosis, depending on the degree of obesity during menopause. *Universitetskaya Meditsina Urala*. 2022;3(3):3–5. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_49909703_81173226.pdf.
 25. Пшеничная Н.Ю., Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Бурнашева Е.В. Тромбоцитарные факторы развития тромбоцитопении у больных хроническим гепатитом С. *Гематология и трансфузиология*. 2014;1(59):58–59. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsitarnye-factory-razvitiya-trombotsitopenii-u-bolnyh-hronicheskim-gepatitom-s/viewer>.
 - Pshenichnaya N.Y., Shatohin Y.V., Snezhko I.V., Burnasheva E.V. Platelet factors in the development of thrombocytopenia in patients with chronic hepatitis C. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2014;1(59):58–59. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsitarnye-factory-razvitiya-trombotsitopenii-u-bolnyh-hronicheskim-gepatitom-s/viewer>.
 26. Мифтахова А.М. Показатели гемостаза при неалкогольном стеатозе печени (экспериментально-клиническое исследование). *Медицинская наука и образование Урала*. 2021;3(107):17–21. <https://doi.org/10.36361/1814-8999-2021-22-3-17-21>.
 - Miftakhova A.M. Indicators of hemostasis in non-alcoholic steatosis of the liver (experimental clinical study). *Meditsinskaya Nauka i Obrazovanie Urala*. 2021;3(107):17–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.36361/1814-8999-2021-22-3-17-21>.
 27. Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Гуляева И.Л., Соболев А.А., Падучева С.В. Особенности течения неалкогольного стеатоза печени у женщин репродуктивного возраста и в менопаузе. *Медицинский совет*. 2022;16(15):62–69. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-62-69>.
 - Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Gulyaeva I.L., Sobol A.A., Paducheva S.V. Features of the course of non-alcoholic liver steatosis in women of reproductive age and menopause. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(15):62–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-62-69>.
 28. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Джадхав С.Н., Ситкин С.И., Селиверстов П.В. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;5(5):29–41. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-165-5-29-41>.
 - Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Dzhadhav S.N., Sitkin S.I., Seliverstov P.V. Systemic inflammation and non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;5(5):29–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-165-5-29-41>.
 29. Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокины: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(1):73–80. <https://doi.org/10.14341/probl12805>.
 - Markova T.N., Mishchenko N.K., Petina D.V. Adipocytokines: a modern view on the definition, classification and role in the body. *Problemy Endokrinologii*. 2022;68(1):73–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12805>.

30. Булатова И.А., Мифтахова А.М., Гуляева И.Л. Выраженность воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции при неалкогольном стеатозе и фиброзе печени вирусного генеза. *Пермский медицинский журнал*. 2021;4(38):54–62. <https://doi.org/10.17816/pmj38454-61>.
 Bulatova I.A., Miftakhova A.M., Gulyaeva I.L. Severity of inflammatory syndrome and endothelial dysfunction in steatosis and liver fibrosis. *Perm Medical Journal*. 2021;4(38):54–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/pmj38454-61>.
31. Сумеркина В.А. Состояние системы гемостаза и маркеры дисфункции эндотелия у женщин с абдоминальным ожирением. *Фундаментальные исследования*. 2015;(7):271–274. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=38684>.
 Sumerkina V.A. The state of the hemostasis system and markers of endothelial dysfunction in women with abdominal obesity. *Fundamental Research*. 2015;(7):271–274. (In Russ.) Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=38684>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – И.А. Булатова, Т.П. Шевлюкова
 Написание текста – И.А. Булатова, Т.П. Шевлюкова, И.Л. Гуляева
 Сбор и обработка материала – И.Л. Гуляева, А.А. Соболев, С.В. Падучева
 Обзор литературы – А.А. Соболев, С.В. Падучева
 Перевод на английский язык – А.А. Соболев
 Анализ материала – И.А. Булатова, Т.П. Шевлюкова, И.Л. Гуляева
 Статистическая обработка – И.А. Булатова, А.А. Соболев, С.В. Падучева
 Редактирование – И.А. Булатова, И.Л. Гуляева
 Утверждение окончательного варианта статьи – И.А. Булатова, Т.П. Шевлюкова

Contribution of authors:

Study concept and design – Irina A. Bulatova, Tatyana P. Shevlyukova
 Text development – Irina A. Bulatova, Tatyana P. Shevlyukova, Inna L. Gulyaeva
 Collection and processing of material – Inna L. Gulyaeva, Alexander A. Sobol, Svetlana V. Paducheva
 Literature review – Alexander A. Sobol, Svetlana V. Paducheva
 Translation into English – Alexander A. Sobol
 Material analysis – Irina A. Bulatova, Tatyana P. Shevlyukova, Inna L. Gulyaeva
 Statistical processing – Irina A. Bulatova, Alexander A. Sobol, Svetlana V. Paducheva
 Editing – Irina A. Bulatova, Inna L. Gulyaeva
 Approval of the final version of the article – Irina A. Bulatova, Tatyana P. Shevlyukova

Информация об авторах:

Булатова Ирина Анатольевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии №2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; bula.1977@mail.ru

Шевлюкова Татьяна Петровна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; tata21.01@mail.ru

Гуляева Инна Леонидовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; pimenova774@yandex.ru

Соболев Александр Андреевич, врач-терапевт, гастроэнтеролог, Клиника женского здоровья; 614000, Россия, Пермь, ул. Краснофлотская, д. 31; profdobro@gmail.com

Падучева Светлана Вячеславовна, к.м.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией, Городская клиническая больница № 2 имени Федора Христофоровича Граля; 614068, Россия, Пермь, ул. Пермская, д. 230; paducheva_sv@mail.ru

Information about the authors:

Irina A. Bulatova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Normal Physiology, Professor of the Department of Faculty Therapy No. 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; bula.1977@mail.ru

Tatyana P. Shevlyukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; tata21.01@mail.ru

Inna L. Gulyaeva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathological Physiology, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; pimenova774@yandex.ru

Alexander A. Sobol, General Practitioner, Ggastroenterologist, Clinic of Women's Health; 31, Krasnoflotskaya St., Perm, 614000, Russia; profdobro@gmail.com

Svetlana V. Paducheva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, City Clinical Hospital No. 2 named after F.H. Gral; 230, Permskaya St., Perm, 614068, Russia; paducheva_sv@mail.ru