

UDC 616.36-004+616.125.2
DOI: 10.32345/USMYJ.1.2021.22-31

ОЦІНКА СТАНУ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ ТА ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ

Байло Аліна, Шипулін Вадим, Чернявський Володимир, Парунян Луїза
Кафедра внутрішньої медицини №1, НМУ імені О.О. Богомольця

Анотація Поєднаний перебіг цирозу печінки та фібриляції передсердь призводить до високого рівня госпіталізації, смертності та частого виникнення ішемічних інсультів. Згідно з сучасними даними, гемостаз хворих на цироз печінки знаходиться у ребалансованому динамічному стані, але немає даних щодо впливу фібриляції передсердь на стан гемостазу у хворих з цирозом печінки. **Мета дослідження.** Оцінити стан тромбоцитарно-судинної, коагуляційної та фібринолітичної ланки гемостазу хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь стандартними лабораторними коагуляційними параметрами та дослідити зміни показників в залежності від стадії цирозу печінки А, В, С за шкалою Чайлд-П'ю. **Матеріали та методи.** Виконано крос-секційне проспективне дослідження з включенням 106 пацієнтів віком від 42 до 83р.: I група (n=70) – з цирозом печінки та фібриляцією передсердь, II (n=36) – з цирозом печінки, які були розподілені залежно від стадії цирозу за шкалою Чайлд-П'ю та 20 здорових осіб. Визначали рівень тромбоцитів, активований частковий тромбoplastиновий час, міжнародне нормалізоване відношення, протромбіновий час, тромбіновий час, фібриногену, D-димеру на коагулометрі Steellex M200. Виконувався статистичний аналіз (IBM SPSS Statistics). **Результати.** Рівень тромбоцитів у хворих I групи був знижений на 37,4% ($200 \pm 8,33$ проти $274,7 \pm 3,4$; $p < 0,001$), подовжений активований частковий тромбoplastиновий час на 38,6% ($44,35 \pm 1,39$ проти $32,01 \pm 0,63$, $p < 0,001$), протромбіновий час на 73,5% ($19,4 \pm 0,87$ проти $11,18 \pm 0,53$, $p < 0,001$), тромбіновий час в 2,07 разів ($25,7 \pm 1,31$ проти $12,4 \pm 0,66$, $p < 0,001$), збільшене міжнародне нормалізоване відношення на 24,3% ($1,38 \pm 0,04$ проти $1,11 \pm 0,01$, $p < 0,001$) порівняно з контролем. Рівень фібриногену був на 20,9% більшим ($4,17 \pm 0,17$ проти $3,45 \pm 0,11$, $p < 0,001$), ніж у групі контролю та на 83,7% більшим ($4,17 \pm 0,17$ проти $2,27 \pm 0,13$, $p < 0,001$), ніж у II групі. Рівень D-димеру був більше на 83% порівняно з контролем ($675 \pm 22,3$ проти $368,8 \pm 21,85$, $p < 0,001$) та на 44% більше ($675 \pm 22,3$ проти $469 \pm 37,18$, $p < 0,001$) порівняно з II групою. **Висновки.** У хворих з поєднаним перебігом цирозу печінки та фібриляцією передсердь спостерігається порушення судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу за рахунок зниження кількості тромбоцитів. На коагуляційному етапі гемостазу визначається подовження показників зовнішнього і внутрішнього механізму згортання, що, найімовірніше, обумовлено зниженим синтезом факторів коагуляції печінкою. Визначається підвищений рівень фібриногену на стадії компенсованого і субкомпенсованого цирозу з поступовим зниженням на стадії декомпенсації. Досліджено високу активність фібринолітичної ланки гемостазу за рахунок підвищення D-димеру, що може свідчити про тенденцію до зміцнення стану гемостазу в бік гіперкоагуляції.

Ключові слова: гемостаз, стандартні тести коагуляції, фібриляція передсердь, цироз печінки.

Актуальність. Цироз печінки (ЦП) та фібриляція передсердь (ФП) – це тяжкі хронічні захворювання, які займають провідні місця серед структури смертності та захворювано-

сті у світі (Sarin & Maiwall, 2020; Roth et al., 2018). За даними ВООЗ поширеність цирозу печінки в світі становить 4,5%-9,5% від загального населення та продовжує збільшуватися.

тись з кожним роком, не зважаючи на удосконалення та поширення програм вакцинації в світі, використання нових методів діагностики та лікування хронічних дифузних хвороб печінки (Asrani & Devarbhavi, 2019). На перебіг, частоту ускладнень та летальності внаслідок цирозу печінки поряд із традиційними факторами ризику значним чином впливають супутні хвороби серцево-судинної системи, серед яких одне з провідних місць займає фібриляція передсердь. ФП зустрічається в 1-2% (33,5 млн) населення і є одним з найбільш поширених порушень ритму серця в світі, яке вражає переважно людей похилого віку (Munger, Wu & Shen, 2014; Chung et al., 2020). В останні роки спостерігається стрімке зростання поширеності ФП в усіх регіонах та вікових групах. Точні причини цієї тенденції невідомі, але вважається, що це може бути пов'язано із збільшенням середньої тривалості життя населення та поширенням відомих факторів ризику ФП – артеріальної гіпертензії, атеросклерозу та інших захворювань судин (Morillo et al., 2017). За даними статистики ФП спостерігається у 5% (95% ВІ: 2,8-8,6) хворих з цирозом печінки, що вище, ніж поширеність ФП у загальній популяції та супроводжується більш високим рівнем госпіталізації, смертності та частішим виникненням таких важких ускладнень, як ішемічний інсульт та гостра ниркова недостатність, в порівнянні з ізольованим перебігом цирозу печінки (Darrat et al., 2020; Chokesuwattanaskul, Thongprayoon & Bathini, 2019).

Причиною такого стану може бути відсутність належного лікування та відсутність або недоступність в клінічній практиці методів оцінки гемостазу, які можуть дати повну картину складних процесів, які мають місце у хворих з цирозом печінки. Традиційно вважається, що усі хворі з цирозом печінки мають схильність до гіпокоагуляції та високий ризик кровотеч за даними міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ), протромбінового часу (ПЧ) та тромбінового часу (ТЧ). Але, усі дослідження проведені з цієї проблематики за останні 10 років стверджують, що стан гемостазу у хворих з цирозом

печінки знаходиться у ребалансованому динамічному стані за рахунок зниження антикоагулянтних та прокоагулянтних факторів (Khoury et al., 2016; Zermatten et al., 2020; Forkin et al., 2018). Цей баланс зміщується в бік гіперкоагуляції або гіпокоагуляції в залежності від супутніх клінічних факторів (ниркова недостатність, інфекція та інш.) (Harrison, 2018). Існують дані щодо високої частоти венозних тромбозів та ТЕЛА у хворих з цирозом печінки, які виявляються навіть частіше при декомпенсації захворювання (Yang, Costa & Smith, 2014). Фібриляція передсердь - це відомий клінічний фактор, який підвищує рівень тромботичних ускладнень та теоретично може зміщувати стан гемостазу у хворих з цирозом печінки у бік гіперкоагуляції (Kaski & Arrebola-Mogeno, 2011). Не зважаючи на те, що ФП одне з найбільш поширених захворювань у світі, на даний час невідомо, яким чином воно може впливати на стан гемостазу у хворих з цирозом печінки та які клінічні наслідки може провокувати.

Мета дослідження: оцінити стан тромбоцитарно-судинної, коагуляційної та фібринолітичної ланки гемостазу хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь стандартними лабораторними коагуляційними параметрами (тромбоцити, АЧТЧ, МНВ, ПЧ, ТЧ, фібриноген, D-димер) та дослідити зміни показників в залежності від стадії цирозу печінки А, В, С за шкалою Чайлд-П'ю.

Матеріали та методи. Відбір та клінічне обстеження хворих відбувались протягом 5 місяців на базі кафедри внутрішньої медицини №1 НМУ ім. О.О.Богомольця, на базі терапевтичних відділень №1, №2, гепатологічного центру КМКЛ №15, відділення гепатології КМКЛ №10 м. Києва. Лабораторні обстеження проводились у клініко-діагностичній лабораторії КНП «Академія здоров'я людини», м. Київ, Україна.

До дослідження було включено 106 пацієнтів віком від 18 до 83р., які були розподілені на 2 групи. І група дослідження включала 70 пацієнтів з поєднаною патологією цирозу печінки та фібриляції передсердь, II група – 36 хворих з ізольованим перебігом цирозу печінки. Діагноз цирозу печінки будь-якої етіології

підтверджували інструментально за даними зсувнохвильової еластографії печінки та УЗД ОЧП, визначали ступінь тяжкості цирозу за шкалою Чайлд-П'ю. Діагноз ФП встановлювали за протоколом лікування «Фібриляція передсердь» (Наказ МОЗ України №597 від 15.06.2016). Не включались у дослідження пацієнти з наявними спадковими або набутими коагулопатіями іншого генезу, з системними захворюваннями сполучної тканини, активними онкологічними захворюваннями. Усім хворим було запропоновано відмовитись від вживання будь-яких антикоагулянтних та антиагрегантних препаратів за 3 дні до виконання обстеження. Було залучено 20 умовно здорових осіб для формування групи контролю, співставних за віком та статтю відносно основних груп дослідження. Усі залучені пацієнти підписали поінформовану згоду на участь у дослідженні.

Коагулологічні дослідження крові проводились на автоматичному коагулометрі Steellex M200 фірми-виробника Steellex Biotech (Китай). Вимірювали стандартні параметри гемостазу – активований частковий тромбoplastиновий час, протромбіновий час, тромбіновий час, МНВ, фібриноген, D-дімер за допомогою реагентів Steellex фірми Steellex Biotech (Китай).

Статистичний аналіз проведено за допомогою пакета програм Excel for Windows та IBM SPSS Statistics. Були використані методи параметричної та непараметричної статистики.

Нормальність розподілу кількісних показників оцінювали за допомогою критерію Колмогорова–Смірнова. Кількісні параметри з нормальним законом розподілу були представлені як середнє значення показника та похибка середнього m (D-дімер I групи, тромбоцити, ПЧ, ТЧ, фібриноген II групи, усі показники групи контролю), з законом розподілу відмінним від нормального як медіана Me та похибка медіани m (АЧТЧ, МНВ, ПЧ, ТЧ, фібриноген I групи та АЧТЧ, МНВ, D-дімер II групи). Для порівняння середніх значень параметрів для 2 незалежних вибірок з нормальним розподілом використовувався t-критерій Стьюдента, з відмінним від нормального розподілом – T-критерій Вілкоксона. Для множинних порівнянь використовувався непараметричний критерій Краскела-Уолліса.

Результати дослідження. В результаті проведеного дослідження було виявлено, що у всіх пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь спостерігались значні порушення на усіх ланках гемостазу порівняно зі здоровими особами та цирозом печінки. У всіх хворих I групи визначались та аналізувались стандартні показники коагулограми в залежності від стадії цирозу за шкалою Чайлд-П'ю та в порівнянні з вибіркою здорових осіб (таб.1.)

Загальна середня кількість тромбоцитів у хворих I групи була в 1,37 разів нижчою, ніж у здорових осіб ($p < 0,001$). Спостерігалась тенденція до зниження рівня тромбоцитів при наростанні важкості стану печінки за шкалою

Таб.1. Показники гемостазу у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь I групи залежно від класу за шкалою Чайлд-П'ю. $\pm m$ або $Me \pm m$.

Показники, одиниці	Здорові, n=20	Усього, n=70	Клас А, n=25	Клас В, n=31	Клас С, n=14
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	274,7 \pm 3,4	200 \pm 8,33*	230 \pm 9,14*	178,5 \pm 10,1*#	146,1 \pm 14,49*#
АЧТЧ, сек	32,01 \pm 0,63	44,35 \pm 1,39*	41 \pm 0,77*	45,7 \pm 0,92*#	63,59 \pm 0,69*#◆
МНВ	1,11 \pm 0,01	1,38 \pm 0,04*	1,24 \pm 0,01*	1,43 \pm 0,01*#	2,06 \pm 0,04*#◆
ПЧ, сек	11,18 \pm 0,53	19,4 \pm 0,87*	16,07 \pm 0,25*	24,3 \pm 0,1*#	26,09 \pm 1,76*#
ТЧ, сек	12,4 \pm 0,66	25,7 \pm 1,31*	20,39 \pm 0,55*	26,4 \pm 0,90*#	42,69 \pm 0,83*#◆
Фібриноген, г/л	3,45 \pm 0,11	4,17 \pm 0,17*	4,79 \pm 0,23*	4,07 \pm 0,08	2,00 \pm 0,11*#◆
D-дімер, нг/мл	368,4 \pm 51,2	675 \pm 22,3*	506,5 \pm 18,75*	721,5 \pm 25,46*#	872,6 \pm 38*#

* - достовірність відмінності від здорових осіб;

- достовірність відмінності від класу А;

◆ - достовірність відмінності від класу В за шкалою Чайлд-П'ю. ($p < 0,05$)

Чайлд-П'ю – значна статистично значуща різниця між контролем та класами А, В та С за шкалою Чайлд-П'ю ($p < 0,01$), між А та С ($p = 0,002$) та між А та В ($p = 0,031$). Не було виявлено статистично значущої різниці між рівнем тромбоцитів у хворих з класами В та С за шкалою Чайлд-П'ю ($p = 0,146$).

Середній рівень протромбінового часу (ПЧ) був у 1,74 разів довше, ніж у здорових осіб ($p < 0,001$). При погіршенні стану печінки за шкалою Чайлд-П'ю тривалість ПЧ постійно збільшувалась: спостерігалась виражена статистично значуща різниця між контролем та класами В, С ($p < 0,01$), контролем та класом А ($p = 0,002$) та відсутність статистичних змін між класами В та С ($p = 0,476$). Середній рівень МНВ у хворих був у 1,24 рази нижче, ніж у групі контролю ($p < 0,001$) та статистично значущі відмінності виявились на всіх стадіях за шкалою Чайлд-П'ю ($p < 0,01$). Результуючий лабораторний показник внутрішнього механізму коагуляції АЧТЧ був подовжений у 1,38 разів порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$) та мав тенденцію до зниження відповідно із наростанням печінкової недостатності. Статистично значуща різниця виявлена між контролем та класом А, класами В та С ($p = 0,003$), між контролем та класами В, С ($p < 0,01$). Лабораторний показник швидкості перетворення фібриногену у фібрин ТЧ був у 2,07 разів довше, ніж у нормальних осіб ($p < 0,001$). Аналогічно до інших показників коагуляційної ланки, ТЧ мав тенденцію до

підвищення відповідно до зростання класів шкали Чайлд-П'ю: статистична відмінність між контролем та класом А ($p = 0,004$), контролем та класами В, С ($p < 0,01$), класами В та С ($p = 0,005$).

Рівень фібриногену був у 1,2 рази вище, ніж у групі контролю ($p = 0,026$). У хворих з класом А за шкалою Чайлд-П'ю виявлено зростання рівня показника у 1,38 разів порівняно із контролем ($p < 0,01$), у хворих з класом В порівняно із контролем не виявлено статистичної різниці ($p = 0,14$) та рівень фібриногену був лише незначно вище референсних показників. У хворих з класом С за шкалою Чайлд-П'ю рівень фібриногену знижувався у 2 рази ($p = 0,05$) порівняно з контролем. Середній рівень фібриногену між хворими класів А та В не мав статистичної значущості ($p > 0,05$), а показники класів А та С, В та С відрізнялись на рівні $p < 0,01$.

У хворих І групи середній рівень D-димеру був вище у 1,8 разів, ніж у контролі ($p < 0,001$) та мав тенденцію до поступового підвищення з наростанням важкості стану печінки за Чайлд-П'ю - статистично значуща різниця виявлена між нормою та класами А, В, С ($p < 0,01$), класами В та С ($p = 0,298$), не було виявлено достовірної різниці у рівні D-димеру між класами В та С за шкалою Чайлд-П'ю ($p = 0,298$).

Аналогічні коагулологічні параметри були отримані у II групи з ізольованим перебігом цирозу печінки та порівняні з групою контролю (таб.2).

Таб.2. Показники гемостазу у хворих з цирозом печінки II групи залежно від класу за шкалою Чайлд-П'ю. $\pm m$ або $Me \pm m$.

Показники, одиниці	Здорові, n=20	Усього, n=36	Клас А, n=13	Клас В, n=16	Клас С, n=7
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	274,7 \pm 3,4	187,5 \pm 8,07*	225,5 \pm 11,6*	176,2 \pm 8,12*#	143,0 \pm 15,83*#
АЧТЧ, сек	32,01 \pm 0,63	44,8 \pm 1,61*	40,95 \pm 0,63*	45,39 \pm 0,59*#	60,91 \pm 1,26*#◆
МНВ	1,11 \pm 0,01	1,38 \pm 0,06*	1,26 \pm 0,01*	1,40 \pm 0,03*	1,99 \pm 0,06*#
ПЧ, сек	11,18 \pm 0,53	21,56 \pm 0,88*	16,58 \pm 0,74*	22,43 \pm 0,63*#	28,84 \pm 1,49*#◆
ТЧ, сек	12,4 \pm 0,66	26,58 \pm 1,22*	20,44 \pm 0,62*	25,35 \pm 1,11*	38,99 \pm 1,04*#
Фібриноген, г/л	3,45 \pm 0,11	2,27 \pm 0,13*	2,81 \pm 0,21*	2,22 \pm 0,13*	1,36 \pm 0,14*#◆
D-димер, нг/мл	368,8 \pm 21,85	469 \pm 37,18*	352 \pm 35,59	526,8 \pm 45,19	703,6 \pm 22*#

* - достовірність відмінності від здорових осіб;

- достовірність відмінності від класу А

◆ - достовірність відмінності від класу В за шкалою Чайлд-П'ю. ($p < 0,05$)

Середній рівень тромбоцитів у хворих II групи був у 1,47 разів нижче, ніж у групі контролю ($p < 0,001$) з поступовим зниженням у міру наростання ступеня тяжкості за шкалою Чайлд-П'ю з достовірно значущою різницею $p < 0,01$, за виключенням класів В та С ($p = 0,16$). Середній рівень АЧТЧ був у 1,4 довше в порівнянні з групою контролю ($p < 0,001$) та тенденцією до прогресивного зниження підвищення ($p < 0,05$). Середній рівень МНВ в групі хворих був у 1,24 рази вище ніж у здорових осіб ($p < 0,001$) та мав тенденцію до поступового підвищення відносно класу цирозу за шкалою Чайлд-П'ю, набуваючи статистичної значущості лише між класами А та С ($p < 0,01$; між А та В $p = 0,05$, між В та С $p = 0,081$). Середній рівень ПЧ хворих II групи був у 1,93 рази довше, ніж рівень ПЧ здорових ($p < 0,001$) з поступовим подовженням при погіршенні стану цирозу печінки ($p < 0,01$). Середній рівень ТЧ був у 2,14 рази нижче, ніж у здорових осіб ($p < 0,001$) та мав тенденцію до поступового подовження, набуваючи достовірної різниці між класами А та С за шкалою Чайлд-П'ю ($p < 0,01$). Середній рівень фібриногену у хворих з цирозом печінки був у 1,52 рази нижче, ніж у групи контролю ($p < 0,001$). Спостерігались нормальні рівні фібриногену відносно референсних значень (2-4 г/л) у хворих з компенсованим та субкомпенсованим цирозом ($p = 0,066$) зі зниженням вже на стадії декомпенсації. Статистично значуща різниця була зафіксована між класами А та С, контролем та класами А, В, С ($p < 0,05$). Рівень D-димеру у хворих II групи був у 1,4 рази нижче, ніж у здорових ($p < 0,001$) та поступово підвищувався з наростанням печінкової недостатності ($p < 0,05$). У хворих з компенсованим цирозом печінки рівень D-димеру був в межах нормальних значень (< 500 нг/мл) або незначно підвищений у разі субкомпенсованого цирозу та статистично не відрізнявся у групі контролю та класу А за шкалою Чайлд-П'ю ($p = 0,936$).

За результатами порівняльної характеристики стандартних параметрів коагулограми у хворих I та II групи не було виявлено статистично значущих відмінностей між рівнем тромбоцитів ($p = 0,875$), АЧТЧ ($p = 0,960$), МНВ ($p = 0,706$), протромбінового (0,518), та тромбінового ($p = 0,447$) часу.

Показники фібриногену I та II групи достовірно відрізнялись від показників фібриногену здорових осіб ($p < 0,001$). Середній рівень фібриногену у хворих I групи був у 1,84 рази більше, ніж у хворих II групи ($p < 0,001$). Рівень фібриногену поступово знижувався при погіршенні функціонального стану печінки у хворих обох груп, але на тлі фібриляції передсердь у хворих цей показник був більше у 1,7 (клас А, $p < 0,01$), 1,83 (клас В, $p < 0,01$), 1,47 (клас С, $p < 0,01$) разів.

Показники D-димеру I та II групи достовірно відрізнялись від показників D-димеру здорових осіб ($p < 0,001$). Середній рівень D-димеру у хворих I групи був у 1,27 разів вище, ніж у хворих II групи ($p < 0,001$). У хворих обох груп рівень D-димеру поступово підвищувався при наростанні важкості печінкової недостатності за шкалою Чайлд-П'ю, але у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь цей показник перевищував показники хворих у 1,43 (клас А, $p = 0,002$), 1,37 (клас В, $p < 0,001$) та у 1,43 разів (клас С, $p < 0,01$).

Обговорення. В цьому проспективному крос-секційному дослідженні пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь ми визначили стан гемостазу за допомогою стандартних лабораторних коагуляційних параметрів та виявили значні зміни первинної, вторинної та фібринолітичної ланки гемостазу.

Зокрема, спостерігається порушення стану первинної судинно-тромбоцитарної ланки за рахунок зниження рівня тромбоцитів, порівняно з контролем. Отримані дані можна пояснити підвищеною секвестрацією тромбоцитів та пригніченим синтезом внаслідок портальної гіпертензії на тлі цирозу печінки та дефіциту тромбopoетину, які стають більш очевидними між компенсованим та декомпенсованим ЦП (Moore, 2019; Mitchell et al., 2016).

Показники коагуляційної ланки гемостазу у хворих I групи також мали значні відмінності, порівняно з контролем. Було виявлено подовження показників АЧТЧ, ПЧ, ТЧ, збільшення МНВ, що є лабораторними показниками факторів згортання II, V, X, VII, VIII, IX, XI, XII. Оскільки майже усі фактори згортання синтезуються в печінці, це може свідчити про зниження її синтетичної функції. Відмічалось

прогресивне зниження рівнів фібриногену у хворих II групи внаслідок зниженої синтетичної функції печінки, але при поєднанні цирозу печінки з ФП було зафіксовано підвищення фібриногену у хворих з компенсованим та субкомпенсованим цирозом печінки відносно референсних показників з тенденцією до поступового зниження при погіршенні класу цирозу печінки за шкалою Чайлд-П'ю. Фібриноген – це результуючий ключовий білок усього каскаду коагуляції, який синтезується в печінці та знаходиться в неактивному стані в сироватці крові. Але, окрім участі у процесі коагуляції, підвищення фібриногену спостерігається також при системному запаленні та репарації тканин. (Luyendyk, Schoenecker & Flick, 2019) Важливою теорією виникнення ФП є формування сприятливого передсердного субстрату внаслідок системного запалення. Фіброзні зміни, лейкоцитарна та жирова інфільтрація, присутність прозапальних цитокінів були описані у пацієнтів з ФП. Запальні цитокіни посилюють вироблення тканинного фактора (ТФ), сприяючи тромбогенезу, а також індукують апоптоз. Смерть апоптотичних кардіоміоцитів супроводжується заміщенням фіброblastами та збільшенням частки позаклітинного простору, утворюючи фіброз (Zhou & Dudley, 2020; Chen et al., 2008; Xu et al., 2013). В сироватці крові хворих з ФП спостерігаються значні рівні NF-κB, TNF-α та IL-6, IL-8, IL-10 – головних медіаторів запалення та об'ємної частки колагену III типу в тканині передсердь при гістологічному обстеженні (Liew et al., 2013; Hadi, Alsheikh-Ali, Mahmeed & Suwaidi, 2010). Крім цього, запалення також має вплив на формування тромбозів, пов'язаних з ФП. Підвищений рівень С-реактивного білку, фібриногену, D-димеру асоціюється з гіперкоагуляційним станом та фібриляцією передсердь (Wu et al., 2015). Отже, патогенетично отримані результати можна пояснити наявністю системного запалення та підвищеної експресії прозапальних цитокінів, ФНП-α, фібриногену на тлі фібриляції передсердь (Kaski & Arrebola-Moreno, 2011).

Було виявлено значно підвищений рівень D-димеру у хворих з цирозом печінки та ФП порівняно з контролем та II групою. D-димер –

це продукт деградації фібрину, який утворюється при його протеолітичному розщепленні плазміном та є мірою активності фібринолітичної ланки гемостазу. Це високоспецифічний показник, що має високу прогностичну значущість у виключенні тромбозів, але внаслідок низької чутливості може бути присутній в організмі при великій кількості інших патологічних станів (ДВС-синдром, сепсис, вагітність та інш.) (Dai et al., 2017). Отже, підвищений рівень D-димеру може свідчити про високу активність фібринолітичної системи у хворих на тлі гіперкоагуляції та схильності до формування тромбів.

Існуючі наукові дані про стан гемостазу у пацієнтів з цирозом печінки та ФП досить обмежені, і ми зробили перші кроки у розумінні цього складного процесу, але отримані дані щодо стану гемостазу у хворих з цирозом печінки відповідають раніше отриманим даним інших авторів (Dhanunjaya, U. Anand & CV Anand, 2013; Saner & Kirchner, 2016; Rai, Dhameja & Kumar, 2017).

Приймаючи до уваги ребалансовану теорію гемостазу у хворих з цирозом печінки, стандартні лабораторні коагуляційні параметри не відображають повною мірою складні зміни процесу коагуляції у хворих з цирозом печінки. Зниження рівня таких показників, як фактор Віллебранда, протеїн С та S, антитромбін III врівноважують зниження синтезу прокоагулянтних факторів, але рідко вимірюються у звичайній лабораторній практиці. Також, раніше було доведено, що традиційні коагуляційні параметри є лише мірою недостатності прокоагулянтних факторів та не мають кореляції з ризиком кровотеч (Tripodi, 2010). Оскільки ці методи дослідження не дозволяють оцінити складну загальну картину ребалансованого гемостазу у хворих з цирозом печінки, все більш затребуваними стають глобальні методи оцінки гемостазу, принципом дії яких є оцінка щільності згустку протягом утворення та розчинення в цільній крові (Benes, Zatloukal & Kletecka, 2015; Hans & Besser, 2016) Вони проводять оцінку згортання цільної крові на більш глобальному та клінічно доступному рівні, оскільки їх можна проводити швидко, за лічені хвилини, і тому швидко корегувати

різноманітні порушення гемостазу. Найбільше поширені тести цього ряду – тест генерації тромбіну, тромбоеластографія (ТЕГ), ротаційна тромбоеластометрія (ROTEM). Тому в подальшому планується проаналізувати стан гемостазу у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь глобальними методами оцінки гемостазу.

Висновки. У хворих з поєднаним перебігом цирозу печінки та фібриляцією передсердь спостерігались значні порушення на усіх ланках гемостазу. Спостерігалось порушення первинної судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу внаслідок зниження кількості тромбоцитів порівняно з контролем та поступовим зниженням внаслідок посилення портальної гіпертензії та зниження синтезу тромбоспектину печінкою. На коагуляційному етапі гемостазу визначено уповільнення початкових етапів тромбоутворення за зовнішнім та внутрішнім механізмом, що характеризується подовженням показника АЧТГ, ПЧ, ТЧ, збільшенням МНВ, що свідчить про знижений синтез факторів коагуляції печінкою. Виявлено підвищений рівень фібриногену, порівняно

з ізольованим перебігом цирозу печінки, та поступовим зниженням при погіршенні синтетичної функції печінки від компенсованого до декомпенсованого стану за класифікацією Чайлд-П'ю. Спостерігалась висока активність фібринолітичної ланки гемостазу за рахунок підвищення D-димеру порівняно з контролем та хворими на цироз печінки, який прогресивно підвищувався при погіршенні функціонального стану печінки.

Інформація про внесок кожного автора.

Шипулін В.П. завідувач кафедри внутрішньої медицини №1, д.м.н., професор – концепція та дизайн дослідження

Байло А.Є., аспірант, асистент кафедри внутрішньої медицини №1 – збирання та обробка матеріалу, аналіз отриманих даних, написання тексту

Чернявський В.В., д.м.н професор кафедри внутрішньої медицини №1 – написання тексту, формування висновків

Парунян. Л.М. к.м.н., доцент кафедри внутрішньої медицини №1 – збирання та обробка матеріалу, проведення інструментальних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

Asrani SK, Devarbhavi H. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019;Vol.70(1):151-171 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>

Benes, J., Zatloukal, J., & Kletecka, J. (2015). Viscoelastic methods of blood clotting assessment—a multidisciplinary review. *Frontiers in medicine*, 2, 62. doi.org/10.3389/fmed.2015.00062

Chen, M. C., Chang, J. P., Liu, W. H., Yang, C. H., Chen, Y. L., Tsai, T. H., ... & Pan, K. L. (2008). Increased inflammatory cell infiltration in the atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*, 102(7), 861-865. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.05.038.

Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Bathini T. Epidemiology of atrial fibrillation in patients with cirrhosis and clinical significance: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol* 2019; *Hepatol.* Vol.31(4):514-519. doi: 10.1097/MEG.0000000000001315

Chung MK, Eckhardt LL, Chen LY et al. Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.*2020;Vol.141(16):750-772 doi.org/10.1161/CIR.0000000000000748

Dai J, Qi X, Li H et al. Role of D-dimer in the Development of Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis: A Meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2015; Vol.21(3): 165–174 doi: 10.4103/1319-3767.157567

Darrat YH, Smer A, Elayi CS et al. Mortality and morbidity in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis. *World J Cardiol* 2020 Jul 26; 12(7): 342–350. doi: 10.4330/wjc.v12.i7.342

Dhanunjaya Y, Usha Anand, Anand CV. A Study of Plasma D-Dimer Levels in Various Stages of Liver Disease. *J Liver.*2013; Vol.2:119 doi:10.4172/2167-0889.1000119

Forkin K., Colquhoun D., Huffmyer J. The Coagulation Profile of End-Stage Liver Disease and Considerations for Intraoperative Management. *Anesthesia & Analgesia.* 2018; Vol.126 (1): p. 46-61 doi: 10.1213/ANE.0000000000002394

Hadi, H. A., Alsheikh-Ali, A. A., Mahmeed, W. A., & Al Suwaidi, J. M. (2010). Inflammatory cytokines and atrial fibrillation: current and prospective views. *Journal of inflammation research*, 3, 75. doi: 10.2147/JIR.S10095

- Hans, G. A., & Besser, M. W. (2016). The place of viscoelastic testing in clinical practice. *British journal of haematology*, 173(1), 37-48. doi.org/10.1111/bjh.13930
- Harrison MF. The Misunderstood Coagulopathy of Liver Disease: A Review for the Acute Setting. *West J Emerg Med*. 2018; Vol.19(5): 863–871. doi: 10.5811/westjem.2018.7.37893
- Kaski JC, Arrebola-Moreno AL. Inflammation and Thrombosis in Atrial Fibrillation. *Rev. Esp. Cardiol*. 2011; Vol.64(7): p. 551-553 DOI: 10.1016/j.rec.2011.03.014
- Khoury T, Ayman AR, Cohen J et al. The Complex Role of Anticoagulation in Cirrhosis: An Updated Review of Where We Are and Where We Are Going. *Digestion*. 2016; Vol.93:149-159 <https://doi.org/10.1159/000442877>
- Liew, R., Khairunnisa, K., Gu, Y., Tee, N., Yin, N. O., Naylynn, T. M., & Moe, K. T. (2013). Role of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of atrial fibrosis and development of an arrhythmogenic substrate. *Circulation Journal*, CJ-12. doi: 10.1253/circj.cj-12-1155
- Luyendyk, J. P., Schoencker, J. G., & Flick, M. J. (2019). The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood*, 133(6), 511-520.
- Mitchell O, Feldman DM, Diakow M. et al. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepat Med*. 2016; Vol.8: p.39-50. doi: 10.2147/HMER.S74612
- Moore AH. Thrombocytopenia in Cirrhosis: A Review of Pathophysiology and Management Options. *Clinical Liver Disease*. 2019; Vol. 14 (5): p.183-186 <https://doi.org/10.1002/cld.860>
- Morillo MA, Banerjee A, Perel P et al. Atrial fibrillation: the current epidemic. *J Geriatr Cardiol*. 2017;Vol.14(3): 195–203. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.011
- Munger TM, Wu LQ, Shen WK. Atrial Fibrillation. *JBR*. 2014; Vol.28(1):1-17 doi:10.7555/JBR.28.20130191
- Rai V, Dhameja N, Kumar S Haemostatic Profile of Patients with Chronic Liver Disease- its Correlation with Severity and Outcome. *J Clin Diagn Res*. 2017; Vol.11(8): EC24–EC26.
- Roth GA, Abate D, Abate KH et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Vol.392(10159):1736-1788 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7)
- Saner F, H, Kirchner C. Monitoring and Treatment of Coagulation Disorders in End-Stage Liver Disease. 2016; *Visc Med*. Vol.32:241-248. doi: 10.1159/000446304
- Sarin SK, Maiwall R. Global Burden Of Liver Disease: A True Burden on Health Sciences and Economies. *World Gastroenterology Organisation*.
- Tripodi A. The coagulopathy of chronic liver disease: Is there a causal relationship with bleeding? No. *Eur J Intern Med*. 2010 Vol.21:65–9.
- Wu, N., Tong, S., Xiang, Y., Wu, L., Xu, B., Zhang, Y., ... & Zhong, L. (2015). Association of hemostatic markers with atrial fibrillation: a meta-analysis and meta-regression. *PLoS One*, 10(4), e0124716. doi.org/10.1371/journal.pone.0124716
- Xu, G. J., Gan, T. Y., Tang, B. P., Chen, Z. H., Mahemuti, A., Jiang, T., ... & Li, J. X. (2013). Accelerated fibrosis and apoptosis with ageing and in atrial fibrillation: Adaptive responses with maladaptive consequences. *Experimental and therapeutic medicine*, 5(3), 723-729. doi: 10.3892/etm.2013.899
- Yang ZJ, Costa KA, Smith RE. Venous Thromboembolism in Cirrhosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014; Vol.20(2):169–178. doi: 10.1177/1076029612461846
- Zermatten MG, Fraga M., Moradpour D. et al. Haemostatic alterations in cirrhotic patients: from primary haemostasis to fibrinolysis. *Hepatology*. 2020; Vol.71:2135-2148.
- Zhou, X., & Dudley Jr, S. C. (2020). Evidence for inflammation as a driver of atrial fibrillation. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 7. doi: 10.3389/fcvm.2020.00062

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

**Байло Алина, Шипулин Вадим,
Чернявский Владимир, Парунян Луиза**
Кафедра внутренней медицины №1, НМУ
имени А.А. Богомольца

Актуальность. Сочетанное течение цирроза печени и фибрилляции предсердий приводит к высокому уровню госпитализации, смертности и частого возникновения ишемических инсультов. Согласно современным данным, гемостаз больных циррозом печени находится в ребалансированном динамическом состоянии, но нет данных о влиянии фибрилляции предсердий на состояние гемостаза у больных с циррозом печени. Цель исследования. Оценить состояние тромбоцитарно-сосудистого, коагуляционного и фибринолитического звена гемостаза больных с циррозом печени и фибрилляцией предсердий стандартными лабораторными коагуляционными параметрами и исследовать изменения показателей в зависимости от стадии цирроза печени А, В, С по Чайлд-Пью. Материалы и методы. Проведено кросс-секционное проспективное исследование с включением 106 пациентов в возрасте от 42 до 83 лет: I группа (n = 70) - с циррозом печени и фибрилляцией предсердий, II (n = 36) - с циррозом печени, которые были распределены в зависимости от стадии цирроза по Чайлд-Пью и 20 здоровых лиц. Определяли уровень тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, D-димер на коагулометре Steellex M200. Выполнялся статистический анализ (IBM SPSS Statistics). Результаты. Уровень тромбоцитов у больных I группы был снижен на 37,4% ($200 \pm 8,33$ против $274,7 \pm 3,4$; $p < 0,001$), удлиненное активированное частичное тромбопластиновое время на 38,6% ($44,35 \pm 1,39$ против $32,01 \pm 0,63$, $p < 0,001$), протромбиновое время на 73,5% ($19,4 \pm 0,87$ против $11,18 \pm 0,53$, $p < 0,001$),

ASSESSMENT OF COAGULATION PROFILE IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS AND ATRIAL FIBRILLATION

**Baylo Alina, Shypulin Vadym,
Chernyavskiy Volodymyr, Parunyan Luiza**
Department of Internal Medicine №1,
Bogomolets National Medical University

Background. The comorbid course of liver cirrhosis and atrial fibrillation causes higher levels of hospitalizations, mortality and ischemic stroke. According to current data, hemostasis in patients with liver cirrhosis is in a rebalanced dynamic state, but there are no data on the effect of atrial fibrillation on the hemostasis in patients with liver cirrhosis. Aims of the study. To assess abnormalities in primary, secondary haemostasis and fibrinolytic system in patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation by using standard laboratory coagulation parameters and to investigate their changes depending on the stage of liver cirrhosis A, B, C according to Child-Pugh score. Materials and methods. A cross-sectional prospective study was conducted with the inclusion of 106 patients aged 42 to 83 years: group I (n = 70) - with liver cirrhosis and atrial fibrillation, II (n = 36) - with liver cirrhosis, which were distributed depending on the Child-Pugh score stages of cirrhosis and 20 healthy individuals. The levels of platelets, activated partial thromboplastin time, international normalized ratio, prothrombin time, thrombin time, fibrinogen, D-dimer were assessed on a Steellex M200 coagulometer. Statistical analysis (IBM SPSS Statistics) was performed. Results. The level of platelets in patients of group I was reduced by 37.4% (200 ± 8.33 vs. 274.7 ± 3.4 ; $p < 0.001$), an activated partial thromboplastin time was prolonged by 38.6% (44.35 ± 1.39 vs. 32.01 ± 0.63 , $p < 0.001$), prothrombin time was prolonged by 73.5% (19.4 ± 0.87 vs. 11.18 ± 0.53 , $p < 0.001$), thrombin time was prolonged by 2.07 (25.7 ± 1.31 vs. 12.4 ± 0.66 , $p < 0.001$), the international normalized ratio was increased by 24.3% (1.38 ± 0.04 vs. 1.11 ± 0.01 , $p < 0.001$) compared to control. The fibrinogen level was 20.9% higher (4.17 ± 0.17 vs. 3.45 ± 0.11 , $p < 0.001$)

тромбиновое время в 2,07 раза ($25,7 \pm 1,31$ против $12,4 \pm 0,66$, $p < 0,001$), увеличено международное нормализованное отношение на 24,3% ($1,38 \pm 0,04$ против $1,11 \pm 0,01$, $p < 0,001$) по сравнению с контролем. Уровень фибриногена был на 20,9% больше ($4,17 \pm 0,17$ против $3,45 \pm 0,11$, $p < 0,001$), чем в группе контроля и на 83,7% больше ($4,17 \pm 0,17$ против $2,27 \pm 0,13$, $p < 0,001$), чем во II группе. Уровень D-димера был больше на 83% по сравнению с контролем ($675 \pm 22,3$ против $368,8 \pm 21,85$, $p < 0,001$) и на 44% больше ($675 \pm 22,3$ против $469 \pm 37,18$, $p < 0,001$) по сравнению со II группой.

Выводы. У больных с сочетанным течением цирроза печени и фибрилляцией предсердий наблюдается нарушение сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза за счет снижения количества тромбоцитов. На коагуляционном этапе гемостаза определяется удлинение показателей внешнего и внутреннего механизма свертывания, что, скорее всего, обусловлено сниженным синтезом факторов коагуляции печенью. Определяется повышенный уровень фибриногена на стадии компенсированного и субкомпенсированного цирроза с постепенным снижением в стадии декомпенсации. Исследована высокая активность фибринолитического звена гемостаза за счет повышения D-димера, что может свидетельствовать о тенденции к смещению состояния гемостаза в сторону гиперкоагуляции.

Ключевые слова: гемостаз, стандартные тесты коагуляции, фибрилляция предсердий, цирроз печени.

than in control group and was 83.7% higher (4.17 ± 0.17 vs. 2.27 ± 0.13 , $p < 0.001$) than in group II. The D-dimer level was 83% higher than in control (675 ± 22.3 vs. 368.8 ± 21.85 , $p < 0.001$) and 44% higher (675 ± 22.3 vs. 469 ± 37.18 , $p < 0.001$) compared with group II. Conclusions. In patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation abnormalities of primary hemostasis are detected due to decrease of platelets on the background of portal hypertension. At the secondary stage of hemostasis indicators of external and internal coagulation mechanisms are prolonged due to the reduced synthesis of coagulation factors by the liver. Increased level of fibrinogen is determined at the stage of compensated and subcompensated cirrhosis with a gradual decrease at the stage of decompensation. The high activity of the fibrinolytic system is observed due to increase in the D-dimer levels, which may indicate a prothrombotic state in these patients.

Key words: atrial fibrillation, hemostasis, liver cirrhosis, standard coagulation parameters.