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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

БАЙЛО АЛІНА ЄВГЕНІВНА

УДК 616-08-035+616.36-004+616.125

ДИСЕРТАЦІЯ
«ОПТИМІЗАЦІЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ЦИРОЗОМ ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ»

Галузь знань 22 - «Охорона здоров'я»
Спеціальність 222 – «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії PhD.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.
_____Байло А.Є.
Науковий керівник: Шипулін Вадим Петрович**,** доктор медичних наук, професор

Байло А.Є.
Подписано: Байло А.Є.
DN: cn=Байло А.Є., c=UA, email=alinabajlo@gmail.com
Причина: Я - автор этого документа
Дата: 2022.04.26 17:47:54 +03'00'

Київ - 2022

АНОТАЦІЯ

Байло А.Є. Оптимізація антикоагулянтної терапії у хворих з цирозом печінки за умов поєднаного перебігу з фібриляцією передсердь. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії PhD в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина» - Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, МОЗ України, Київ, 2022 р.

Зміст анотації.

Цироз печінки (ЦП) та фібриляція (ФП) передсердь як окремі захворювання є одними з найбільш актуальних проблем сучасної внутрішньої медицини, оскільки супроводжуються значною захворюваністю, поширеністю, зниженням якості життя та смертністю. За даними мета-аналізу поширеність ФП у пацієнтів з цирозом становить 5-7,4%, що вище ніж поширеність ФП у загальній популяції. Поєднана патологія ФП та ЦП супроводжується більш високим рівнем госпіталізації, лікарняної смертності та частішим виникненням таких важких ускладнень, як ішемічний інсульт та гостра ниркова недостатність, в порівнянні з ізольованим перебігом цирозу печінки.

Причиною такого стану може бути відсутність належного лікування та відсутність або недоступність в клінічній практиці методів діагностики, які можуть дати повну картину складних процесів, які мають місце у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь. 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.

Важливою науковою проблемою на теперішній час є пошук діагностичних методів, які здатні точно та коректно оцінювати складні зміни системи гемостазу у пацієнтів з поєднаною патологією ЦП та ФП, оскільки

існуючі на даний час є некоректними, невалідованими або недостатньо чутливими.

Також, серед важливих наукових питань залишається лікування антикоагулянтними препаратами пацієнтів з поєднаною патологією цирозу печінки та ФП. Необхідність антикоагулянтної профілактики у пацієнтів з ФП для зниження ризику тромботичних ускладнень не має жодних сумнівів, у той час як для поєднаної патології не має чітких офіційних рекомендацій з тромбопрофілактики, заснованих на клінічних випробуваннях. Дані масштабних когортних ретроспективних досліджень пацієнтів з ЦП та ФП підтверджують ефективність антикоагулянтів порівняно з антиагрегантами та плацебо – після лікування значно знижувався ризик тромботичних ускладнень без істотного збільшення ризику кровотеч. Однак, потрібно більше інформації з приводу ефективності та безпеки антикоагулянтів порівняно один з одним та їх впливу на стан системи гемостазу, функціональний стан печінки та нирок у даної категорії хворих.

Мета дослідження. Удосконалення антикоагулянтної терапії хворих з цирозом печінки за умов поєднаного перебігу з фібриляцією передсердь на підставі комплексної оцінки та порівняння клінічних особливостей, показників функціонального стану печінки та нирок, стану гемостазу до та після використання варфарину та дабігатрану, а також оцінки ризику тромбоемболічних та геморагічних ускладнень на тлі лікування.

Задачі дослідження.

1. Вивчити клініко-лабораторні особливості поєднаного перебігу ЦП та ФП.
2. Визначити стан системи гемостазу у пацієнтів з ЦП та ФП за допомогою стандартних коагуляційних параметрів.
3. Визначити стан системи гемостазу у пацієнтів з ЦП та ФП за допомогою параметрів тесту глобальної оцінки гемостазу НПТЕГ.

4. З’ясувати вплив дабігатрану та варфарину на показники загального аналізу крові, функціонального стану печінки та нирок у пацієнтів з ЦП та ФП.
5. Оцінити вплив дабігатрану та варфарину на стан системи гемостазу пацієнтів з ЦП та ФП за допомогою стандартних коагуляційних параметрів.
6. Оцінити вплив дабігатрану та варфарину на стан системи гемостазу пацієнтів з ЦП та ФП за допомогою параметрів тесту глобальної оцінки гемостазу НПТЕГ.
7. Провести аналіз частоти та факторів ризику розвитку тромботичних та геморагічних ускладнень у пацієнтів з ЦП та ФП.

І етап дослідження за дизайном був проспективним, крос-секційним та включав 106 пацієнтів, які були розподілені у дві групи спостереження. І група (група дослідження) – 70 пацієнтів з поєднаною патологією ЦП та ФП, ІІ група – 36 хворих з ізольованим перебігом ЦП. З пацієнтів І групи за шкалою Чайльд-П’ю класу А було 25 (35,7%) хворих, класу В – 31 (44,3%), класу С – 14 (20%). З пацієнтів ІІ групи за шкалою Чайльд-П’ю класу А було 13 (36,1%) хворих, класу В – 16 (44,4%), класу С – 7 (19,5%). Вік хворих коливався від 42 до 83 років та в середньому складав 68,3±7,0 у пацієнтів 1 групи та 58,3±6,5 – ІІ групи. У І групі співвідношення чоловіків та жінок було 46 (65,7%) та 24 (34,3%), у ІІ групі – 22 (61,1%) чоловіків та 14 (38,9%) жінок. Контрольну групу склали 20 умовно здорових осіб, серед яких було 14 (70,00 %) чоловіків та 6 (30,00 %) жінок, віком від 42 до 82 років. Середній вік здорових складав 61,4 ± 2,35 роки

Обсяг досліджень здійснювався згідно з метою роботи до початку лікування та включав збір анамнезу, фізикальне обстеження, визначались показники загального аналізу крові (еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, тромбоцити, ШОЕ), біохімічного аналізу крові (загальний білірубін, білок, альбумін, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ, сечовина, креатинін), розраховувався показник ШКФ. З показників гемостазу визначались стандартні коагуляційні

параметри (АЧТЧ, МНВ, ПТІ, ПЧ, ТЧ, фібриноген, D-димер) та показники НПТЕГ (t_1, ІКК, t_3, КТА, ІКД, ІПЗ, t_5, МА, ІТЗ, ІЛРЗ, КСПА). На І етапі усі отримані показники аналізувались та порівнювались з групою контролю та між групами І, ІІ.

У ході дослідження була проаналізована частота виникнення основних синдромів та симптомів з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь та ізольованим перебігом цирозу печінки. У хворих І та ІІ групи найбільш частими присутніми клінічними ознаками були астеновегетативний синдром – 41 (58,6%) та 22 (61,1%), важкість у правому підребер'ї - 35 (50%) та 17 (47,2%) , диспепсичний синдром – 62 (88,6%) та 30 (83,3%), гепатомегалія – 69 (98,6%) та 34 (94,4%), спленомегалія – 55 (78,6%) та 28 (77,8%). Частота наведених клінічних ознак з боку ШКТ статистично не відрізнялась у пацієнтів обох груп ($p>0,05$) та мала тенденцію до збільшення при погіршенні тяжкості цирозу печінки. З боку серцево-судинної системи (ССС) у пацієнтів І групи достовірно частіше порівняно з ІІ групою були присутні набряковий синдром - 40 (57,1%) та 12 (33,3%), задишка – 37 (52,9%) та 5 (13,9%) та загрудинний біль – 18 (25,7%) та 1 (14,3%) відповідно ($p<0,05$). Статистичної різниці між виявленими клінічними проявами з боку ССС та класами цирозу печінки за шкалою Чайлд-П'ю не було виявлено ($p>0,05$). Отже, пацієнти І групи мали більш обтяжуючий клінічно несприятливий перебіг захворювань, ніж пацієнти ІІ групи.

За результатами дослідження у хворих обох груп відзначались гематологічні порушення у вигляді еритроцитопенії - 20 (28,6%) та 12 (33,3%), лейкоцитопенії - 11 (15,7%) та 6 (16,7%), тромбоцитопенії - 28 (40%) і 14 (38,9%), підвищення ШОЕ - 45 (64,3%) та 11 (30,6%) хворих І та ІІ групи відповідно, середні показники яких достовірно відрізнялись від групи контролю ($p<0,05$) з поступовим поглибленням гематологічних розладів по мірі прогресування важкості цирозу печінки. При порівняльному аналізі гематологічних змін хворих з поєднаним перебігом цирозу печінки та ФП і

хворих з цирозом печінки не було виявлено достовірної різниці середніх значень еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів та тромбоцитів між пацієнтами обох груп ($p>0,05$). Натомість, виявлено у 4,1 рази більшу частоту та у 2 рази вище середнє значення показнику ШОЕ у пацієнтів I групи порівняно з II групою ($p<0,05$).

За результатами дослідження у хворих обох груп відмічалось порушення функціонального стану печінки. Цитолітичний синдром у хворих I та II групи проявлявся підвищенням активності АЛТ та АСТ порівняно з групою контролю ($p<0,001$). Холестатичний синдром у хворих I та II групи проявлявся підвищенням загального рівня білірубіну, ГГТП та ЛФ порівняно із здоровими особами ($p<0,001$). Також, виявлене зменшення функціональної здатності печінки в обох групах за рахунок зниження вмісту загального білку та альбуміну порівняно із здоровими ($p<0,001$). Функціональний стан печінки, що характеризувався даними показниками, поступово погіршувався по мірі прогресування важкості цирозу печінки. При порівняльному аналізі показників цитолітичного, холестатичного синдрому та синдрому печінково-клітинної недостатності не було виявлено статистично значущої різниці ($p>0,05$) у хворих I та II групи.

Оцінка функціонального стану нирок виявила, що у хворих I групи загальні середні рівні креатиніну та сечовини був статистично вище, а ШКФ – нижче, ніж у групі контролю ($p<0,001$), та поступово погіршувались по мірі прогресування важкості цирозу печінки ($p<0,05$). У хворих II групи показники функціонального стану нирок були незначно вище контролю ($p<0,05$) без достовірної статистичної різниці між класами цирозу печінки ($p>0,05$). Порівняльний аналіз показників функціонального стану нирок у пацієнтів I та II групи виявив, що середній рівень креатиніну у хворих I групи був вище на 8,6%, сечовини на 24,5% та ШКФ нижче на 14,3%, ніж аналогічні показники у хворих II групи ($p<0,05$).

При аналізі показників стандартних коагуляційних параметрів спостерігалось порушення первинної судинно-тромбоцитарної ланки

гемостазу внаслідок зниження кількості тромбоцитів (200[140;230] проти 274,7±15,21; p<0,001), порушення вторинної коагуляційної ланки за зовнішнім та внутрішнім механізмом, що характеризується подовженням показників АЧТЧ (44,35[42;48,2] проти 32,01±2,8, p<0,001), ПЧ (19,4[16,7;27,2] проти 11,18±2,38, p<0,001), МНВ (1,38[1,28;1,52] проти 1,11±0,05, p<0,001), зниженням ПТІ (74,5±12,54 проти 92,3±5,81, p<0,001) та ТЧ (25,7[21,8;32,5] проти 12,4±2,97, p<0,001), збільшена інтенсивність генерації фібриногену (4,17[3;4,7] проти 3,45±0,49, p<0,001) та висока активність фібринолітичної ланки гемостазу за рахунок підвищення D-димеру (675±186,5, проти 368,8±97,72, p<0,001) порівняно з контролем. Аналогічні результати були отримані у хворих II групи з ізольованим перебігом цирозу печінки при порівняні з групою контролю (p<0,001). При порівняльному аналізі стандартних коагуляційних параметрів I та II групи було встановлено, що середній рівень фібриногену у пацієнтів I групи був вище на 83,7% (4,17[3;4,7] проти 2,27±0,79, p<0,001), а D-димер був збільшений на 44% (675±186,5 проти 469[351;639], p<0,001) порівняно з хворими II групи.

В результаті оцінки гемостатичного потенціалу (ГП) хворих з цирозом печінки та фібриляції передсердь методом НПТЕГ були виявлені виражені зміни на судинно-тромбоцитарному, протеолітичному етапі коагуляції, а також у фазі ретракції та лізису згортка в порівнянні з II групою та групою здорових осіб. У хворих I групи показник t_1 був менше на 28,6% (0,7±0,24 проти 1,2±0,59, p<0,001), показник ІКК більше на 46,3% (34,58[30,65;38,46] проти 23,63±4,47, p<0,001), спостерігалось збільшення показнику КТА на 51,8% (47,53±6,57 проти 31,42±6,02, p<0,001), час початку згортання крові t_3 (ТЖ) був скорочений на 25,6% (5,0±0,81 проти 6,72±1,25, p<0,001), показник ІКД збільшений на 53,6% (52,8[46,2;62,4] проти 34,37±5,08, p<0,001), показник ІПЗ був збільшений на 15,1% (19,66±2,3 проти 17,08±2,03, p<0,001), максимальна щільність згортка (МА) збільшена на 22,3% (655,7±76,9 проти 536,3±53,32, p<0,001), виявлено скорочення часу досягнення максимальної щільності t_5 (32,94±2,11 проти 36,82±5,63, p<0,01), збільшення ІТЗ на 8,3%

(19,41[18,2;21,4] проти 17,91±2,95, p<0,01), виражене підвищення активності фібринолітичної ланки гемостазу за рахунок збільшення середнього рівня показнику ІЛРЗ у 10 разів (4,1±0,61 проти 0,41±0,16, p<0,001) та високу активність протизгортальної системи за рахунок підвищення показнику КСПА на 29,5% (2,81±0,43 проти 2,17±0,48, p<0,001) порівняно з групою здорових осіб. За даними отриманих параметрів НПТЕГ у пацієнтів І групи реєструвався гіперкоагуляційний ГП починаючи з компенсованої стадії важкості цирозу печінки з поступовим поглибленням коагуляційних розладів при посиленні важкості цирозу печінки. У пацієнтів з цирозом печінки ІІ групи також спостерігались аналогічні зміни t_1 (0,7±0,25 проти 1,2±0,59, p<0,001) та ІКК (34,3±4,97 проти 23,63±4,47, p<0,001) порівняно з контролем. У хворих ІІ групи показники t3, КТА ІКД, ІПЗ, МА, t5, ІТЗ,КСПА були в межах нормальних значень та не відрізнялись від групи контроля (p>0,05). Також спостерігався помірний гіперфібриноліз за рахунок достовірного підвищення показнику ІЛРЗ (3±0,91 проти 0,41±0,16, p<0,001) порівняно з контролем. Отримані дані свідчать, що у пацієнтів ІІ групи реєструвався нормокоагуляційний ГП з незначним зміщенням у бік гіперкоагуляції на стадії декомпенсації цирозу печінки. Порівняльний аналіз показників НПТЕГ І та ІІ групи показав, що t_1 та ІКК статистично не відрізнялись в обох групах (p>0,05). Усі інші отримані параметри НПТЕГ достовірно відрізнялись у пацієнтів І та І групи на рівні p<0,05.

У ІІ етапі дослідження взяли участь 70 пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь, які були додатково розподілені на дві групи методом рандомізації. ІА група пацієнтів отримувала лікування дабігатраном етексилатом у дозуванні 110 мг 2 рази на день, а ІВ група отримувала варфарин в початковій дозі 5 мг, яка динамічно змінювалась в залежності від показника МНВ протягом 3 місяців. Після проведеного лікування проводилась оцінка динаміки показників загального та біохімічного аналізу крові, ШКФ, стандартних коагуляційних параметрів та показників НПТЕГ порівняно з початком лікування та один з одним.

За результатами отриманих даних не було виявлено впливу лікування на показники загального та біохімічного аналізу крові у пацієнтів обох груп (p >0,05).

Аналіз результатів функціонального стану нирок після проведеного лікування виявив статистично значущі зміни у рівнях сечовини, креатиніну та ШКФ (p<0,05), що свідчить про негативний вплив лікування на стан нирок, погіршення існуючої або виникнення раніше відсутньої ниркової недостатності. При більш детальному аналізі ІА та ІВ групи, які отримували різне лікування, було виявлено, що значне статистичне значуще погіршення показників функціонального стану нирок реєструється у групі варфарину, у той час, коли у групі дабігатрану показники майже не відрізнялись від початкових значень (p>0,05).

В результаті порівняльного аналізу отриманих показників стандартних коагуляційних параметрів було виявлено статистично значуще збільшення показнику МНВ на 48,5% (2,68±0,12 проти 1,38[1,28;1,52], p=0,035), подовження ПЧ на 5,4% (20,5±2,28 проти 19,4[16,7;27,2], p=0,027) та тромбінового часу на 19,7% (32,9±7,77 проти 25,7[21,8;32,5], p<0,001) порівняно з початком лікування. При детальному аналізі впливу лікування на коагуляційні параметри ІА та ІВ групи були виявлено, що показник внутрішнього шляху коагуляції АЧТЧ (47,8[44,9;62] проти 43,3[42;45,7], p<0,001) та показник ТЧ (35,36±6,4 проти 30,41±8,31, p=0,007) були статистично значуще збільшені у пацієнтів, що лікувались дабігатраном порівняно з варфарином. Натомість, показники зовнішнього шляху коагуляції МНВ, ПТІ та ПЧ були суттєво збільшені у пацієнтів після курсу лікування варфарином (p<0,05), порівняно з лікуванням дабігатраном. У пацієнтів групи ІВ спостерігалось статистично значуще зниження рівнів фібриногену (3,35±1,0 проти 3,84±0,9, p=0,036) та D-димеру (572,6±108,6 проти 630[535;760], p=0,05) порівняно з ІА групою.

За результатами даних НПТЕГ у всіх пацієнтів після отриманого лікування були виявлено зниження агрегаційної активності ФЕК, оскільки

спостерігалось подовження t_1 на 33,3% (1,05[0,7;1,7] проти 0,7±0,24, p<0,001) та зменшення ІКК на 8% (31,8[26,3;35,9] проти 34,6[30,7;38,5], p=0,01). Час згортання t_3 був статистично значуще подовжений (7,1[6,2;8,6] проти 5,0±0,81,p<0,001), зменшення КТА на 46% (25,7[18,7;28,3] проти 47,53±6,57,p<0,001), ІКД у 2 рази (28,5[25,1;32,3] проти 52,8[46,2;62,4],p<0,001), зменшення ІПЗ (17,82±1,74 проти 19,66±2,3,p<0,001), подовження часу t_5 більше 35 хвилин, зменшення МА на 26,7% (480,5[414;570], проти 655,7±76,9,p<0,001), ІТЗ (17,93[16,4;18,6] проти 19,41[18,2;21,4],p<0,001), ІЛРЗ (2,27±0,7 проти 4,1±0,61,p<0,001) та КСПА на 10,3% (1,65±0,33 проти 2,81±0,43,p<0,001) порівняно з початком лікування. Отримані дані свідчать про наявність хронометричної та структурної гіпокоагуляції, пригнічення фібринолітичної ланки гемостазу на тлі лікування антикоагулянтами, що підтверджувалось графічно гіпокоагуляційним ГП.

При порівняльному аналізі груп пацієнтів ІА та ІВ спостерігалась статистично значуща різниця в отриманих показниках НПТЕГ на рівні p<0,05. Гемостатичний потенціал ІВ групи після лікування варфарином характеризувався зсувом гемостатичного потенціалу у бік гіпокогуляції після проведеного лікування. Детальний аналіз показників НПТЕГ групи пацієнтів, що лікувались дабігатраном показав зниження агрегаційної активності ФЕК та нормокоагуляційний ГП.

Кінцевим етапом дослідження була оцінка частоти та структури тромбоемболічних та геморагічних ускладнень після проведеного лікування.

Під час спостереження пацієнтів тромбоемболічних ускладнень не було зареєстровано. У групі лікування дабігатраном кровотечі спостерігались у 7 (20%) пацієнтів, а у групі варфарину – 16 (45,7%). Було з’ясовано, що у пацієнтів, які отримували лікування варфарином, загальна частота кровотеч була достовірно вище, ніж у пацієнтів після лікування дабігатраном (p<0,05). Частота великих кровотеч в обох групах не перевищувала поріг в 6% та різниця між групами не була статистично значущою (p>0,05). Частота малих

кровотеч була клінічно вищою у пацієнтів після лікування варфарином, але не було статистично значущої різниці порівняно з дабігатраном ($p<0,05$).

З метою визначення факторів ризику кровотеч у пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь була побудована багатофакторна модель логістичної регресії, яка виявила, що ризик геморагічних ускладнень у пацієнтів збільшується при наявності в анамнезі попередніх кровотеч, зниженні ШКФ<60 мл/хв/м^2 та знижених показниках НПТЕГ - КТА<25 у.о.

Наукова новизна отриманих результатів. Розширено наукові знання стосовно клініко-лабораторних особливостей, показників функціонального стану печінки та нирок, стандартних коагуляційних параметрів у пацієнтів з поєднаним перебігом цирозу печінки та ФП. Вперше в клінічному дослідженні було використано метод глобальної оцінки гемостазу НПТЕГ для визначення гемостатичного потенціалу у пацієнтів з ЦП та ФП. Вперше було продемонстровано вплив антикоагулянтних препаратів варфарину та дабігатрану на показники функціонального стану печінки та нирок, антикоагулянтний вплив препаратів на стандартні показники коагуляції та параметри НПТЕГ. Визначено ефективність та безпечність антикоагулянтних препаратів дабігатрану та варфарину у пацієнтів з ЦП та ФП після проведеного лікування, встановлені фактори ризику розвитку кровотеч у пацієнтів з поєднаною патологією ЦП та ФП.

Практичне значення отриманих результатів. На основі результатів дисертаційного дослідження було науково обгрунтовано доцільність визначення гемостатичного потенціалу пацієнтів перед початком лікування та запропоновані рекомендації з призначення антикоагулянтної терапії у пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь з урахуванням ризику тромбоемболічних та геморагічних ускладнень на тлі лікування.

У пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь рекомендовано додатково до стандартних діагностичних методів визначати гемостатистичний потенціал за допомогою тесту глобальної оцінки гемостазу

- НПТЕГ до початку та під час лікування антикоагулянтними препаратами для визначення подальшої лікувальної тактики та визначення ризику кровотеч.

Пацієнтам з цирозом печінки та ФП доцільно призначати антикоагулянтну терапію дабігатраном у дозі 110 мг 2 рази на добу або варфарином в початковій дозі 5 мг під контролем МНВ, якщо за даними НПТЕГ у пацієнтів реєструється гіперкоагуляційний ГП.

Призначення дабігатрану пацієнтам з цирозом печінки та ФП має переваги перед призначенням варфарину, оскільки клінічно асоціюється із меншою частотою кровотеч та кращими показниками функціонального стану нирок.

Не рекомендувати або призначати з обережністю антикоагулянтну терапію пацієнтам з цирозом печінки та ФП, у яких ШКФ<60 мл/хв/м2 та/або показник НПТЕГ КТА<25 у.о та/або з кровотечами в анамнезі.

Висновки.

У дисертаційній роботі було теоретично обгрунтовано та запропоновано новий практичний підхід до вирішення актуальної проблеми внутрішньої медицини - удосконалення антикоагулянтної терапії хворих з цирозом печінки за умов поєднаного перебігу з фібриляцією передсердь на підставі комплексної оцінки та порівняння клінічних особливостей, показників функціонального стану печінки та нирок, стану гемостазу до та після використання варфарину та дабігатрану, а також оцінки ризику тромбоемболічних та геморагічних ускладнень на тлі лікування.

1. У пацієнтів з ЦП та ФП частота набрякового синдрому, задишки та загрудинного болю була достовірно вищою, ніж у пацієнтів з ЦП ($p<0,05$). У пацієнтів I групи порушення функції нирок було більш вираженим за рахунок показників креатиніну, сечовини та ШКФ у порівнянні з пацієнтами II групи ($p<0,05$).
2. У пацієнтів з ЦП та ФП виявлено порушення судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, коагуляційної ланки, збільшену інтенсивність генерації фібриногену та високу активність фібринолітичної ланки

гемостазу порівняно з контролем за даними стандартних коагуляційних параметрів ($p<0,001$). Середні рівні фібриногену та D-димеру хворих I групи були достовірно вище порівняно з хворими II групи ($p<0,001$).

3. У пацієнтів з ЦП та ФП спостерігався гіперкоагуляційний ГП з посиленням агрегаційної активності ФЕК, вираженою активацією протеолітичного етапу коагуляції з посиленою генерацією тромбіну, швидкою динамікою тромбоутворення та полімеризації фібрину, значною активацією фібринолітичної ланки гемостазу та підвищеною активністю протизгортальної системи крові порівняно з контролем за даними параметрів НПТЕГ ($p<0,001$). У хворих з ЦП спостерігався нормокоагуляційний ГП за даними НПТЕГ.
4. Лікування варфарином характеризувалось статистично значущим погіршенням показників креатиніну, сечовини та ШКФ ($p<0,05$), натомість у групі пацієнтів, що отримували дабігатран вказані показники достовірно не відрізнялись від початкових значень ($p>0,05$).
5. У пацієнтів, що лікувались дабігатраном спостерігалось достовірне подовження показників АЧТЧ та ТЧ порівняно з пацієнтами, що лікувались варфарином ($p<0,01$). Натомість, у пацієнтів ІВ групи показники зовнішнього шляху коагуляції МНВ, ПТІ та ПЧ були суттєво збільшені, а середній рівень фібриногену знижений у пацієнтів після лікування варфарином ($p<0,05$).
6. ГП пацієнтів групи ІВ за даними НПТЕГ характеризувався статистично значущим зсувом у бік гіпокогуляції після проведеного лікування, а у групи ІА спостерігався нормокоагуляційний ГП та зниження агрегаційної активності ФЕК. При порівняльному аналізі ІА та ІВ групи пацієнтів спостерігалась статистично значуща різниця за всіма показниками НПТЕГ на рівні $p<0,001$.
7. Тромбоемболічних ускладнень у групі І зареєстровано не було. У пацієнтів групи ІВ загальна частота кровотеч була статистично вище, ніж у пацієнтів групи ІА ($p<0,05$). Ризик геморагічних ускладнень у

пацієнтів збільшується при наявності в анамнезі попередніх кровотеч, зниженні ШКФ<60 мл/хв/м2 та знижених показниках НПТЕГ - КТА<25 у.о.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на кафедрі внутрішньої медицини №1 для студентів 5 та 6 курсів навчання, в лікувальну практику терапевтичного та гастроентерологічного відділень КНП «Київська міська клінічна лікарня №18», КНП «Київська міська клінічна лікарня №15» та гепатологічного відділення КНП «Київська міська клінічна лікарня №10».

Ключові слова: цироз печінки, фібриляція передсердь, гемостаз, дабігатран, варфарин, антикоагулянтна терапія, тромботичні ускладнення, геморагічні ускладнення.

ANNOTATION

Baylo A. E. **Optimization of anticoagulation management in patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation. -** Qualifying scientific work as a Manuscript Copyright.

The Thesis submitted for a Doctor of Philosophy (PhD) degree, branch of knowledge 22 «Health care», specialty 222 "Medicine". – Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2022.

Annotation content.

Liver cirrhosis (LC) and atrial fibrillation (AF) as separate diseases are among the most serious problems of modern internal medicine, as they are accompanied by significant prevalence, morbidity, reduced quality of life and mortality. According to a meta-analysis, the prevalence of AF in patients with cirrhosis is 5-7.4%, which is higher than the prevalence of AF in general population. The combined pathology of AF and liver cirrhosis is accompanied by a higher rate of hospitalization, hospital mortality and more frequent occurrence of such serious complications as ischemic stroke and acute renal failure, compared with the isolated course of liver cirrhosis.

The reason for such situation may be the lack of proper treatment and the lack or unavailability in clinical practice of diagnostic methods that can give a complete picture of complex processes that occur in patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation. Although AF is one of the most common diseases in the world, it is currently unknown how it may affect hemostasis in patients with liver cirrhosis and what clinical consequences it may provoke.

An important scientific problem is searching for diagnostic methods that can accurately and correctly assess complex hemostasis system changes in patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation, as currently existing are incorrect, invalid or insensitive.

Also, among the important scientific issues remains the anticoagulation management in patients with liver cirrhosis and AF. The need for anticoagulant

prophylaxis in patients with AF to reduce the risk of thrombotic complications is evidence based and well-studied, while for combined pathology of liver cirrhosis and AF there are no clear official guidelines for thromboprophylaxis based on clinical trials. Data from large-scale cohort retrospective studies of patients with liver cirrhosis and AF confirm the effectiveness of anticoagulants compared with antiplatelet agents and placebo - after treatment the risk of thrombotic complications was significantly reduced without significantly increased risk of bleeding. However, more information is needed investigating efficacy and safety of anticoagulants compared to each other and their effect on hemostasis system, functional state of the liver and kidneys in this category of patients.

The aim of the study. Improving anticoagulation management in patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation based on a comprehensive assessment and comparison of clinical features, liver and kidney function, hemostasis before and after warfarin and dabigatran treatment and risk assessment of thromboembolic and hemorrhagic complications during the treatment.

Objectives of the study.

1. To study the clinical and laboratory features of the combined course of liver cirrhosis and AF.
2. To assess hemostasis system in patients with liver cirrhosis and AF using standard coagulation parameters.
3. To assess hemostasis system in patients with liver cirrhosis and AF using parameters of global test of hemostasis assessment LPTEG.
4. To determine the effect of dabigatran and warfarin on parameters of complete blood count, liver and kidney function in patients with liver cirrhosis and AF.
5. To evaluate the effect of dabigatran and warfarin on hemostasis system in patients with liver cirrhosis and AF using standard coagulation parameters.
6. Assess the effect of dabigatran and warfarin on hemostasis system in patients with liver cirrhosis and AF using parameters of global test of hemostasis assessment LPTEG.

7. To analyze the frequency and risk factors for thrombotic and hemorrhagic complications in patients with liver cirrhosis and AF.

The first stage of the study was prospective, cross-sectional and examined 106 patients, additionally divided into two groups. Group I (main group) included 70 patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation (AF), II group (comparison group) - 36 patients with liver cirrhosis alone. According to Child-Pugh score there were 25 (35.7%) patients of class A, 31 (44.3%) patients of class B and 14 (20%) of class C from the I group. From the II group according to the Child-Pugh score, there were 13 (36.1%) patients of class A, 16 (44.4%) patients of class B, and 7 (19.5%) of class C. The age of the patients ranged from 42 to 83 years and average age was 68.3 ± 7.0 in patients of group I and 58.3 ± 6.5 in patients of group II. In group I, the ratio of men and women was 46 (65.7%) and 24 (34.3%), in group II - 22 (61.1%) men and 14 (38.9%) women. The control group included 20 optionally healthy individuals, among whom there were 14 (70.00%) men and 6 (30.00%) women aged 42 to 82 years. The average age of healthy subjects was 61.4 ± 2.35 years.

The scope of research was carried out according to the purpose of the work before the start of treatment and included history taking, physical examination, parameters of complete blood count (erythrocytes, hemoglobin, leukocytes, platelets, ESR), biochemistry tests (total bilirubin, total protein, albumin, ALT, AST, GGTP, alkaline phosphatase, BUN, creatinine), GFR was calculated. Standard coagulation parameters (APTT, INR, PT, TT, fibrinogen, D-dimer) and parameters of global hemostasis assessment test LPTEG (t1, ICC, t3, CTA, ICD, ICP, t5, MA, ITC, ICRL, CTAA) were determined. At stage I, all obtained parameters were analyzed and compared with the control group and between groups I, II.

The study analyzed frequency of syndromes and symptoms from the gastrointestinal tract (GIT) in patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation and patients with liver cirrhosis alone. In patients from groups I and II, the most frequent clinical signs were asthenovegetative syndrome - 41 (58.6%) and 22 (61.1%), discomfort in right hypochondrium - 35 (50%) and 17 (47.2%)), dyspepsia - 62

(88.6%) and 30 (83.3%), hepatomegaly - 69 (98.6%) and 34 (94.4%), splenomegaly - 55 (78.6%) and 28 (77,8%). The frequency of presented clinical signs from the gastrointestinal tract did not statistically differ in patients of both groups ($p>0.05$) and had tendency to increase with worsening severity of liver cirrhosis. From the side of cardiovascular system (CVS), patients in group I were significantly more likely to have edema syndrome than in group II - 40 (57.1%) and 12 (33.3%), shortness of breath - 37 (52.9%) and 5 (13.9%) and chest pain - 18 (25.7%) and 1 (14.3%) respectively ($p<0.05$). There was no statistical difference between the revealed clinical manifestations of CVS and the classes of liver cirrhosis according to the Child-Pugh score ($p>0.05$). Consequently, patients in group I had a more severe clinically unfavorable course of diseases than patients in group II.

According to the results of the study, patients in both groups had hematological disorders in the form of erythrocytopenia - 20 (28.6%) and 12 (33.3%), leukocytopenia - 11 (15.7%) and 6 (16.7%), thrombocytopenia - 28 (40%) and 14 (38.9%), increased ESR - 45 (64.3%) and 11 (30.6%) the average values of which significantly differed from the control group ($p<0.05$) with a gradual worsening of hematological disorders as the severity of liver cirrhosis progressed. Comparative analysis of hematological changes in patients with a combined course of liver cirrhosis and AF and patients with liver cirrhosis did not reveal a significant difference in the mean values of erythrocytes, hemoglobin, leukocytes and platelets between patients of both groups ($p>0.05$). It was revealed that the frequency was 4.1 times higher and the average value of ESR was 2 times higher in patients of group I compared with group II ($p<0.05$).

According to the results of the study in patients of both groups there was a decrease in the functional state of the liver. Cytolysis syndrome in patients of groups I and II was manifested by increased activity of ALT and AST compared with the control group ($p<0,001$). Cholestasis syndrome in patients of groups I and II was manifested by an increase in total levels of bilirubin, GGTP and alkaline phosphatase compared with healthy individuals ($p<0,001$). There was also a decrease in the functional capacity of the liver in both groups due to a decrease in total protein and

albumin compared with healthy controls (p<0,001). The functional state of the liver, characterized by these parameters, gradually deteriorated as the severity of liver cirrhosis progressed. A comparative analysis of cytolysis, cholestasis syndromes and hepatocellular insufficiency syndrome did not reveal a statistically significant difference (p>0.05) in patients of groups I and II.

Assessment of renal function revealed that the overall mean creatinine and BUN levels were statistically higher in group I patients and the GFR was statistically lower than in the control group (p<0.001) and gradually deteriorated as the severity of liver cirrhosis progressed (p<0,05). In patients of group II, parameters of the functional state of the kidneys were slightly higher than the control (p<0.05) without a significant statistical difference between the classes of liver cirrhosis (p>0.05). Comparative analysis of renal function in patients of groups I and II showed that the average level of creatinine in patients of group I was higher by 8.6%, BUN by 24.5% and GFR lower by 14.3% than similar parameters in patients of group II (p<0.05).

Analysis of standard coagulation parameters revealed a disorder of the primary vascular-platelet stage of hemostasis due to a decrease in platelet count (200 [140; 230] vs. 274.7 ± 15.21; p<0.001), disturbance of the secondary coagulation stage was characterized by prolongation of APTT 44.35 [42; 48.2] vs. 32.01 ± 2.8, p<0.001), PT (19.4 [16.7; 27.2] vs. 11.18 ± 2.38, p<0.001)), INR (1.38 [1.28; 1.52] vs. 1.11 ± 0.05, p<0.001), by decrease in PTI (74.5 ± 12.54 vs. 92.3 ± 5.81, p <0.001) and TT (25.7 [21.8; 32.5] vs. 12.4 ± 2.97, p<0.001), increased intensity of fibrinogen generation [4.17 [3; 4, 7] vs. 3, 45 ± 0.49, p<0.001) and high activity of the fibrinolysis stage of hemostasis due to increase in D-dimer (675 ± 186.5, against 368.8 ± 97.72, p<0.001) compared with the control. Similar results were obtained in patients with group II with isolated liver cirrhosis compared with the control group (p<0,001). Comparative analysis of standard coagulation parameters of groups I and II showed that the average level of fibrinogen in patients of group I was statistically higher by 83.7% (4.17 [3; 4.7] vs. 2.27 ± 0.79, p< 0.001), and the D-dimer was increased by 44% (675 ± 186.5 vs. 469 [351; 639], p<0.001) compared with patients of group II.

As a result of assessment of hemostatic potential (HP) of patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation by LPTEG, marked changes were found at the vascular-platelet, proteolytic stage of coagulation, as well as at the stage of retraction and clot lysis compared with group II and group of healthy subjects. In patients of group I, the t1 parameter was lower by 28.6% (0.7 ± 0.24 vs. 1.2 ± 0.59, p<0.001), the ICC parameter was higher by 46.3% [34.58 [30, 65; 38.46] against 23.63 ± 4.47, p<0.001), there was an increase in the CTA parameter by 51.8% (47.53 ± 6.57 against 31.42 ± 6.02, p<0.001) , the time of onset of blood coagulation t3 was reduced by 25.6% (5.0 ± 0.81 vs. 6.72 ± 1.25, p<0.001), ICD increased by 53.6% (52.8 [46.2; 62.4] vs. 34.37 ± 5.08, p<0.001), the rate of ICP was increased by 15.1% (19.66 ± 2.3 vs. 17.08 ± 2.03, g <0.001), the maximum amplitude of clot density (MA) increased by 22.3% (655.7 ± 76.9 vs. 536.3 ± 53.32, p<0.001), reduction in time of reaching maximum density t5 (32.94 ± 2.11 vs. 36.82 ± 5.63, p<0.01), an increase in ITC of 8.3% [19.41 [18.2; 21.4] vs. 17.91 ± 2.95, p< 0.01), a pronounced increase in the activity of the fibrinolysis stage of hemostasis due to an increase in the average level of ICRL by 10 times (4.1 ± 0.61 vs. 0.41 ± 0.16, p<0.001) and high activity of the anticoagulant system due to an increase in the CTAA parameter by 29.5% (2.81 ± 0.43 vs. 2.17 ± 0.48, p<0.001) compared with the group of healthy individuals. According to the obtained LPTEG parameters, hypercoagulable hemostatic potential was registered in patients of group I, starting from the compensated stage of severity of liver cirrhosis with gradual worsening of coagulation disorders with increasing severity of liver cirrhosis. Similar changes in t1 (0.7 ± 0.25 vs. 1.2 ± 0.59, p0.001) and ICC (34.3 ± 4.97 vs. 23.63 ± 4) were also observed in patients with cirrhosis of group II. 47, p<0.001) compared with the control. In patients of group II, parameters t3, CTA ICD, ICP, MA, t5, ITC, CTAA were within normal values and did not differ from the control group (p>0.05). Moderate hyperfibrinolysis was also observed due to a significant increase in ICRL (3 ± 0.91 vs. 0.41 ± 0.16, p0.001) compared with controls. The obtained data indicate that in patients of group II normocoagulable hemostatic potential was registered with a slight shift towards hypercoagulation at the stage of decompensation of liver

cirrhosis. Comparative analysis of LPTEG of I and II groups showed that t1 and ICC did not differ statistically in both groups ($p>0.05$). All other obtained LPTEG parameters differed significantly in patients of groups I and II at the level of $p<0.05$.

Phase II of the study involved 70 patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation, further divided into two groups by randomization. The IA group of patients was treated with dabigatran etexilate at a dose of 110 mg twice daily, and the IB group received warfarin at an initial dose of 5 mg, which varied dynamically depending on the INR for 3 months. After the treatment, parameters changes of general and biochemical analysis of blood, GFR, standard coagulation parameters and LPTEG were assessed in comparison with the beginning of treatment and with each other groups IA and IB.

According to the results of the obtained data, the effect of treatment on the parameters of general and biochemical blood analysis in patients of both groups was not revealed ($p>0.05$).

Analysis of the results of the functional state of the kidneys after the treatment revealed statistically significant changes in the levels of BUN, creatinine and GFR ($p<0.05$), which indicates a negative effect of treatment on the functional state of kidneys, worsening of existing or the incidence of previously absent renal failure. A more detailed parameters' analysis of IA and IB groups that received different treatment revealed a statistically significant deterioration in the parameters of the functional state of the kidneys in the warfarin group, while in the dabigatran group kidneys parameters did not differ from the initial values ($p>0.05$).

As a result of a comparative analysis of standard coagulation parameters after treatment, a statistically significant increase in the INR was revealed by 48.5% (2.68 ± 0.12 versus 1.38 [1.28; 1.52], $p = 0.035$), prolongation of the PT by 5.4% (20.5 ± 2.28 versus 19.4 [16.7; 27.2], $p = 0.027$) and thrombin time by 19.7% (32.9 ± 7.77 versus 25, 7 [21.8; 32.5], $p<0.001$) compared with the beginning of treatment. In a detailed analysis of the effect of treatment on the coagulation parameters of IA and IB groups, it was found that parameter of the internal coagulation pathway APTT (47.8 [44.9; 62] versus 43.3 [42; 45.7], $p<0.001$) and TT (35.36 ± 6.4 versus 30.41

± 8.31, p = 0.007) were significantly statistically increased in patients treated with dabigatran compared with warfarin. In turn, the indices of the external coagulation pathway INR, PTI and PT were significantly increased in patients after a course of treatment with warfarin ($p<0.05$) compared with dabigatran treatment. In patients of IB group, there was a statistically significant decrease in the levels of fibrinogen (3.35 ± 1.0 versus 3.84 ± 0.9, p = 0.036) and D-dimer (572.6 ± 108.6 versus 630 [535; 760] , p = 0.05) compared with the IA group.

According to the results of the LPTEG data in all patients after the received treatment, a decrease in the aggregation activity of blood cells was revealed, since there was an increase in t1 by 33.3% (1.05 [0.7; 1.7] versus 0.7 ± 0.24, p< 0.001) and a decrease in ICC by 8% (31.8 [26.3; 35.9] versus 34.6 [30.7; 38.5], p = 0.01). The clotting time t3 was statistically significantly lengthened (7.1 [6.2; 8.6] versus 5.0 ± 0.81, $p<0.001$), a decrease in CTA by 46% (25.7 [18.7; 28, 3] versus 47.53 ± 6.57, $p<0.001$), ICD by 2 times (28.5 [25.1; 32.3] versus 52.8 [46.2; 62.4], $p<0.001$), decrease in IPC (17.82 ± 1.74 versus 19.66 ± 2.3, $p<0.001$), lengthening of time t5 by more than 35 minutes, decrease in MA by 26.7% (480.5 [414; 570], against 655.7 ± 76.9, $p<0.001$), ITC (17.93 [16.4; 18.6] versus 19.41 [18.2; 21.4], $p<0.001$), ICRL (2 , 27 ± 0.7 versus 4.1 ± 0.61, $p<0.001$) and CTAA by 10.3% (1.65 ± 0.33 versus 2.81 ± 0.43, $p<0.001$) was found compared with initiation of treatment. The data obtained indicate the presence of chronometric and structural hypocoagulation, suppression of the fibrinolysis stage of hemostasis during treatment with anticoagulants, which was confirmed graphically by hypocoagulable hemostatic potential.

In a comparative analysis of IA and IB groups, there was a statistically significant difference in all obtained LPTEG parameters at the level of $p<0.05$. The hemostatic potential of the IB group after treatment with warfarin was characterized by a shift in the hemostatic potential towards hypocogulation after the treatment. A detailed analysis of the LPTEG parameters in the group of patients treated with dabigatran showed a decrease in the aggregation activity of blood cells and normocoagulable hemostatic potential.

The final stage of the study assessed the frequency and structure of thromboembolic and hemorrhagic complications after the treatment.

During treatment thromboembolic complications were not recorded. In the dabigatran treatment group, bleeding was observed in 7 (20%) patients, and in warfarin group - 16 (45.7%). It was found that in patients treated with warfarin, the overall incidence of bleeding was statistically higher than in patients after dabigatran treatment ($p<0.05$). The frequency of major bleeding in both groups did not exceed the threshold of 6%, and the difference between the groups was not statistically significant ($p>0.05$). The incidence of minor bleeding was clinically higher in patients treated with warfarin, but there was no statistically significant difference compared with dabigatran ($p>0.05$).

In order to determine risk factors for bleeding in patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation, a multifactorial logistic regression model was built, which found that the risk of hemorrhagic complications in patients increases with a history of previous bleeding, a decrease in GFR 60 ml / min / m2 and CTA parameter of LPTEG <25 c.u.

Scientific novelty of the obtained results. Scientific knowledge on clinical and laboratory features, functional parameters of the liver and kidneys, standard coagulation parameters in patients with liver cirrhosis and AF has been expanded. For the first time in a clinical study, the global test of hemostasis assessment LPTEG was used to determine the hemostatic potential in patients with liver cirrhosis and AF. For the first time, the effect of anticoagulation drugs warfarin and dabigatran on the parameters of liver and kidney function, standard coagulation parameters and LPTEG parameters was demonstrated. The efficacy and safety of anticoagulation drugs dabigatran and warfarin in patients with liver cirrhosis and AF after treatment were determined, risk factors for bleeding in patients with combined pathology of liver cirrhosis and AF were identified.

The practical significance of the results. Based on the results of the dissertation research, the indications for determining the hemostatic potential of patients before treatment were substantiated and recommendations for

anticoagulation management in patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation were proposed, taking into account the risk of thromboembolic and hemorrhagic complications.

In patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation, it is recommended to determine the hemostatic potential in addition to standard diagnostic methods using the global test for hemostasis assessment (LPTEG) before and during treatment with anticoagulation drugs to determine further treatment and risk of bleeding.

Patients with liver cirrhosis and AF should be prescribed with anticoagulation drugs dabigatran 110 mg twice daily or warfarin at an initial dose of 5 mg under the control of INR if hypercoagulable hemostatic potential is determined in patients by LPTEG.

Administration of dabigatran to patients with liver cirrhosis and AF has advantages over warfarin because it is clinically associated with lower bleeding rates and better renal function.

Anticoagulation therapy should not be recommended or should be used with caution in patients with liver cirrhosis and AF if GFR<60 ml / min / m2 and / or LPTEG CTA<25 and / or with a history of bleeding.

Conclusions.

The dissertation theoretically substantiated and proposed a new practical approach to solving the current problem of internal medicine - improving anticoagulation management in patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation on the basis of comprehensive assessment and comparison of clinical features, liver and kidneys functional parameters and hemostasis before and after the use of warfarin and dabigatran, as well as risk assessment of thromboembolic and hemorrhagic complications during treatment.

1. In patients with liver cirrhosis and AF the incidence of edema, shortness of breath and chest pain was significantly higher than in patients with liver cirrhosis alone ($p<0.05$). In patients of group I, renal impairment was more pronounced due to creatinine, blood urea and GFR compared with patients of group II ($p<0.05$).

2. In patients with liver cirrhosis and AF abnormalities of vascular-platelet hemostasis, coagulation, increased fibrinogen generation intensity and high activity of fibrinolytic hemostasis was determined compared to control according to standard coagulation parameters ($p<0,001$). The average levels of fibrinogen and D-dimer of patients of group I were significantly higher compared with patients of group II ($p<0,001$).
3. In patients with liver cirrhosis and AF hypercoagulable hemostatic potential was observed with increased aggregation activity of platelets, marked activation of the proteolytic phase of coagulation with enhanced thrombin generation, rapid dynamics of thrombosis and fibrin polymerization, significant activation of fibrinolytic stage according to LPTEG parameters ($p<0,001$). Normocoagulable hemostatic potential was observed in patients with liver cirrhosis alone according to LPTEG.
4. Warfarin treatment was characterized by a statistically significant deterioration in creatinine, blood urea and GFR ($p<0.05$), while in the group of patients receiving dabigatran these parameters did not differ significantly from baseline ($p>0.05$).
5. Significant prolongation of APTT and TT was observed in dabigatran-treated patients compared with warfarin-treated patients ($p<0.01$). In contrast, in patients of group IB, parameters of the external coagulation pathway INR, PTI and PT were significantly increased, and the average level of fibrinogen was reduced in patients after warfarin treatment ($p<0.05$).
6. Hemostatic potential of patients from group IB according to LPTEG was characterized by a statistically significant shift towards hypocoagulation after treatment, and in group IA there was normocoagulable hemostatic potential and a decrease in aggregation activity of platelets. In the comparative analysis of IA and IB groups of patients there was a statistically significant difference in all parameters of LPTEG at the level of $p<0,001$.
7. Thromboembolic complications in group I were not registered. In patients from group IB the overall incidence of bleeding was statistically higher than

in patients with group IA ($p<0.05$). The risk of hemorrhagic complications in patients increases in the presence of a history of previous bleeding, decreased GFR<60 ml / min / m2 and reduced NPTEG - CTA<25 U.

The results of the dissertation research are introduced into the educational process of Bogomolets National Medical University at the Department of Internal Medicine №1 for students of 5th and 6th years of study, in the medical practice of therapeutic and gastroenterological departments of Kyiv City Clinical Hospital №18, Kyiv City Clinical Hospital №15 and hepatology department of Kyiv City Clinical Hospital №10.

Key words: liver cirrhosis, atrial fibrillation, hemostasis, dabigatran, warfarin, anticoagulant therapy, thrombotic complications, hemorrhagic complications.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Чернявський В.В., Байло А.Є. Цироз печінки та фібриляція передсердь: актуальні питання діагностики та лікування// Сімейна медицина. – 2020. - №5-6. – с. 59-66. (*Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*
2. Байло А. Є. Клінічні особливості поєднаного перебігу цирозу печінки та фібриляції передсердь// Буковинський медичний вісник. – 2021. - Том 25 № 2(98). – с. 3-8. (*Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*
3. Байло А.Є., Шипулін В.П., Чернявський В.В., Парунян Л.М. Оцінка стану гемостазу у хворих з поєднаним перебігом цирозу печінки та фібриляцією передсердь// Гастроентерологія. – 2021. - №55(1). – с. 21-25. (*Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовано спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).*
4. Байло А., Шипулін В., Чернявський В, Парунян Л. Оцінка стану гемостазу у хворих з поєднаним перебігом цирозу печінки та фібриляцією передсердь.// Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2021. - №1(121). – с.22-31. (*Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовано спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).*

5. Baylo AE, Maksymets TO, Shypulin VP, Chernyavskyi VV, Parunian LM. Hemostatic potential assessment of patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation by low-frequency piezoelectric thromboelastography// Wiadomosci Lekarskie. - 2021. – Vol. 74(Issue 3, part 2). – p. 578-583. (*Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовано спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).*
6. Байло А.Є., Максимець Т.О., Шипулін В.П., Чернявський В.В., Парунян Л.М. Ефект впливу антикоагулянтних препаратів дабігатрану та варфарину на показники стану гемостазу у пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь. – Клінічна та профілактична медицина. – 2022. – Том 1 (№19) (*Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовано спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).*

ОПУБЛІКОВАНІ ПРАЦІ АПРОБАЦІЙНОГО ХАРАКТЕРУ

1. Байло А.Є. Шипулін В.П. Оцінка стану гемостазу у хворих з поєднаним перебігом цирозу печінки та фібриляцією передсердь// Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «IX наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології». – 17-18 червня 2021р., м. Дніпро, Україна. (*Автором проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*
2. Байло А. Є., Шипулін В.П. Оцінка гемостатичного потенціалу хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь методом низькочастотної п'єзотромбоеластографії// Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні». 22-23 квітня 2021р., м. Харків, Україна. (*Автором проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*
3. Байло А.Є. Друга науково-практична онлайн конференція з міжнародною участю «Актуальні питання внутрішньої медицини: діагностика і лікування» - доповідь на тему «Актуальні питання діагностики коагулопатій та профілактики тромбоемболічних ускладнень фібриляції передсердь у пацієнтів з цирозом печінки» - онлайн, 17 лютого 2022р. (усна доповідь).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 32

ВСТУП 34

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ 41

1.1. Особливості поширеності, захворюваності та ускладнень поєднаної патології ЦП та ФП 41

1.2. Етіологічні та патогенетичні аспекти поєднаного перебігу ЦП та ФП 49

1.3. Сучасні погляди на стан системи гемостазу та коагулопатій при цирозі печінки 56

1.4. Діагностика стану системи гемостазу та її порушень у хворих з ЦП та ФП 62

1.5. Сучасні аспекти антикоагулянтної терапії пацієнтів з ЦП та ФП 71

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 79

2.1. Загальна характеристика обстежених хворих 79

2.2. Дизайн дослідження 88

2.3. Методи дослідження: 90

2.3.1. Діагностика цирозу печінки та його етіології 90

2.3.2. Оцінка показників загального аналізу крові, функціонального стану печінки та нирок 96

2.3.3. Оцінка стандартних коагуляційних параметрів та ГП методом НПТЕГ 97

2.3.4. Діагностика фібриляції передсердь 102

2.3.5. Статистичні методи дослідження 104

РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ЦИРОЗА ПЕЧІНКИ ТА ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ 105

3.1. Клінічні особливості поєднаного перебігу ЦП та ФП 105

3.2. Оцінка показників загального аналізу крові, функціонального стану печінки та нирок у пацієнтів з ЦП та ФП 112

РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА СТАНУ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ З ЦИРОЗОМ ПЕЧІНКИ ТА ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ 120
4.1. Оцінка показників стандартних коагуляційних параметрів у хворих з ЦП та ФП 120
4.2. Оцінка гемостатичного потенціалу хворих з ЦП та ФП методом НПТЕГ 127
РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ ДАБІГАТРАНУ ЕТЕКСИЛАТУ ТА ВАРФАРИНУ НА ЛАБОРАТОРНІ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ ХВОРИХ З ЦИРОЗОМ ПЕЧІНКИ ТА ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ 139
5.1. Оцінка показників загального аналізу крові, функціонального стану печінки та нирок пацієнтів з ЦП та ФП після 3-х місяців лікування 140
5.2. Оцінка показників стандартних коагуляційних параметрів пацієнтів з ЦП та ФП після 3-х місяців лікування 142
5.3. Оцінка гемостатичного потенціалу пацієнтів з ЦП та ФП методом НПТЕГ після 3-х місяців лікування 144
РОЗДІЛ 6. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ ЗАСТОСОВАНОЇ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ЦИРОЗОМ ПЕЧІНКИ ТА ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ 148
6.1. Частота та структура тромбоемболічних, геморагічних ускладнень у пацієнтів з ЦП та ФП після 3-х місяців лікування 150
6.2. Оцінка факторів ризику розвитку геморагічних ускладнень у пацієнтів з ЦП та ФП 153
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 156
ВИСНОВКИ 173
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 175
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 176
ДОДАТКИ 211

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AASLD – Американська асоціація з дослідження захворювань печінки

vWF – фактор Віллебранда

АВК – антагоністи вітаміну К

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час

БАК – біохімічний аналіз крові

ГГТП – гаммаглутамілтранспептидаза

ГЦК – гепатоцелюлярна карцинома

ЗАК – загальний аналіз крові

ІКД – інтенсивність коагуляційного драйву

ІКК – інтенсивність контактної коагуляції

ІПЗ – інтенсивність полімеризації згортка

ІРЛЗ – інтенсивність ретракції та лізису згортка

КСПА – коефіцієнт сумарної протизгортальної активності

КТА – константа тромбінової активності

ЛФ – лужна фосфатаза

МА – максимальна амплітуда щільності згортка

МНВ – міжнародне нормалізоване відношення

НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки

НОАК – нові оральні антикоагулянти

НПТЕГ – низькочастотна п’єзотромбоеластографія

ПТІ – протромбіновий індекс

ПЧ – протромбіновий час

ССС – серцево-судинна система

ТЖ – точка желювання

ТЧ – тромбіновий час

ФП – фібриляція передсердь

ЦП – цироз печінки

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Актуальність теми.

Цироз печінки (ЦП) та фібриляція (ФП) передсердь як окремі захворювання є одними з найбільш актуальних проблем сучасної внутрішньої медицини, оскільки супроводжуються значною захворюваністю, поширеністю, зниженням якості життя та смертністю. За даними мета-аналізу поширеність ФП у пацієнтів з цирозом становить 5-7,4%, що вище ніж поширеність ФП у загальній популяції. Поєднана патологія ФП та ЦП супроводжується більш високим рівнем госпіталізації, лікарняної смертності та частішим виникненням таких важких ускладнень, як ішемічний інсульт та гостра ниркова недостатність, в порівнянні з ізольованим перебігом цирозу печінки.

Причиною такого стану може бути відсутність належного лікування та відсутність або недоступність в клінічній практиці методів діагностики, які можуть дати повну картину складних процесів, які мають місце у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь. 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.

Важливою науковою проблемою на теперішній час є пошук діагностичних методів, які здатні точно та коректно оцінювати складні зміни системи гемостазу у пацієнтів з поєднаною патологією ЦП та ФП, оскільки існуючі на даний час є некоректними, невалідованими або недостатньо чутливими.

Також, серед важливих наукових питань залишається лікування антикоагулянтними препаратами пацієнтів з поєднаною патологією цирозу печінки та ФП. Необхідність антикоагулянтної профілактики у пацієнтів з ФП для зниження ризику тромботичних ускладнень не має жодних сумнівів, у той час як для поєднаної патології не має чітких офіційних рекомендацій з

тромбопрофілактики, заснованих на клінічних випробуваннях. Дані масштабних когортних ретроспективних досліджень пацієнтів з ЦП та ФП підтверджують ефективність антикоагулянтів порівняно з антиагрегантами та плацебо – після лікування значно знижувався ризик тромботичних ускладнень без істотного збільшення ризику кровотеч. Однак, потрібно більше інформації з приводу ефективності та безпеки антикоагулянтів порівняно один з одним та їх впливу на стан системи гемостазу та функціональний стан печінки у даної категорії хворих.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційну роботу виконано в рамках комплексної науково-дослідницької теми кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України «Оптимізація діагностики та лікування захворювань органів травної системи в умовах коморбідності» (№ державної реєстрації - 0119U100576). Автор є співвиконавцем цієї науково-дослідницької роботи). Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, підбір тематичних хворих, аналіз отриманих результатів дослідження, статистичну обробку даних, підготовлено доповіді про результати дослідження, написано та подано до друку статті та тези в матеріалах конференцій та фахових наукових журналах.

Мета дослідження:

Удосконалення антикоагулянтної терапії хворих з цирозом печінки за умов поєднаного перебігу з фібриляцією передсердь на підставі комплексної оцінки та порівняння клінічних особливостей, показників функціонального стану печінки та нирок, стану гемостазу до та після використання варфарину та дабігатрану, а також оцінки ризику тромботичних та геморагічних ускладнень на тлі лікування.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клініко-лабораторні особливості поєднаного перебігу ЦП та ФП.

2. Визначити стан системи гемостазу у пацієнтів з ЦП та ФП за допомогою стандартних коагуляційних параметрів.
3. Визначити стан системи гемостазу у пацієнтів з ЦП та ФП за допомогою параметрів тесту глобальної оцінки гемостазу НПТЕГ.
4. З'ясувати вплив дабігатрану та варфарину на показники загального аналізу крові, функціонального стану печінки та нирок у пацієнтів з ЦП та ФП.
5. Оцінити вплив дабігатрану та варфарину на стан системи гемостазу пацієнтів з ЦП та ФП за допомогою стандартних коагуляційних параметрів.
6. Оцінити вплив дабігатрану та варфарину на стан системи гемостазу пацієнтів з ЦП та ФП за допомогою параметрів тесту глобальної оцінки гемостазу НПТЕГ.
7. Провести аналіз частоти та факторів ризику розвитку тромботичних та геморагічних ускладнень у пацієнтів з ЦП та ФП.

Об'єкт дослідження*:* цироз печінки та фібриляція передсердь.

Предмет дослідження: клінічні симптоми та синдроми з боку ШКТ та ССС, показники загального аналізу крові, функціональний стан печінки та нирок, стандартні коагуляційні параметри, параметри тесту глобальної оцінки гемостазу НПТЕГ у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь, частота та структура тромботичних і геморагічних ускладнень.

Матеріали і методи дослідження.

Загальноклінічні (скарги, анамнез, об'єктивний огляд); лабораторні (загальний аналіз крові – еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, тромбоцити, ШОЕ; біохімічний аналіз крові – АЛТ, АСТ, загальний білок, загальний білірубін, ЛФ, ГГТП, сечовина, креатинін), ШКФ, стандартні коагуляційні параметри (АЧТЧ, МНВ, ПТІ, ПЧ, ТЧ, фібриноген, D-димер), інструментальні (параметри тесту глобальної оцінки гемостазу НПТЕГ - t_1, ІКК, t_3, КТА, ІКД, ІПЗ, t_5, МА, ІТЗ, ІЛРЗ, КСПА), статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів.

Розширено наукові знання стосовно клініко-лабораторних особливостей, показників функціонального стану печінки та нирок, стандартних коагуляційних параметрів у пацієнтів з поєднаним перебігом цирозу печінки та ФП.

Вперше в клінічному дослідженні було використано метод глобальної оцінки гемостазу НПТЕГ для визначення гемостатичного потенціалу у пацієнтів з ЦП та ФП.

Вперше було продемонстровано вплив антикоагулянтних препаратів варфарину та дабігатрану на показники функціонального стану печінки та нирок, антикоагулянтний вплив препаратів на стандартні показники коагуляції та параметри НПТЕГ.

Визначено ефективність та безпечність антикоагулянтних препаратів дабігатрану та варфарину у пацієнтів з ЦП та ФП після проведеного лікування, встановлені фактори ризику розвитку кровотеч у пацієнтів з поєднаною патологією ЦП та ФП.

Практичне значення отриманих результатів.

На основі результатів дисертаційного дослідження було науково обгрунтовано доцільність визначення гемостатичного потенціалу пацієнтів перед початком лікування та запропоновані рекомендації з призначення антикоагулянтної терапії у пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь з урахуванням ризику тромбоемболічних та геморагічних ускладнень на тлі лікування.

У пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь рекомендовано додатково до стандартних діагностичних методів визначати гемостатистичний потенціал (ГП) за допомогою тесту глобальної оцінки гемостазу - НПТЕГ до початку та під час лікування антикоагулянтними препаратами для визначення подальшої лікувальної тактики та визначення ризику кровотеч.

Пацієнтам з цирозом печінки та ФП доцільно призначати антикоагулянтну терапію дабігатраном у дозі 110 мг 2 рази на добу або

варфарином в початковій дозі 5 мг під контролем МНВ, якщо за даними НПТЕГ у пацієнтів реєструється гіперкоагуляційний ГП.

Призначення дабігатрану пацієнтам з цирозом печінки та ФП має переваги перед призначенням варфарину, оскільки клінічно асоціюється із меншою частотою кровотеч та кращими показниками функціонального стану нирок.

Не рекомендувати або призначати з обережністю антикоагулянтну терапію пацієнтам з цирозом печінки та ФП, у яких ШКФ<60 мл/хв/м2 та/або показник НПТЕГ КТА<25 у.о та/або з кровотечами в анамнезі.

Впровадження результатів дослідження у практику .

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на кафедрі внутрішньої медицини №1 для студентів 5 та 6 курсів навчання, в лікувальну практику терапевтичного та гастроентерологічного відділень КНП «Київська міська клінічна лікарня №18», КНП «Київська міська клінічна лікарня №15» та гепатологічного відділення КНП «Київська міська клінічна лікарня №10».

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційну роботу виконано особисто автором на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, на базі Київських міських клінічних лікарень № 10, 15. Автор самостійно визначила мету та задачі дослідження, провела огляд літератури. Було розроблено дизайн дослідження, відбір та клінічне обстеження хворих. НПТЕГ проводилась на базі медичного центра «Мати та дитина» м. Києва при безпосередній участі автора. Самостійно було призначено лікування хворим та проводився контроль стану пацієнтів. Дисертант самостійно створила базу даних, статистично опрацювала, проаналізувала та інтерпретувала результати досліджень, написала всі розділи дисертації, сформулювала основні положення та висновки, оформила дисертацію. Автор самостійно підготувала наукові матеріали до публікації, тези та доповіді. Дисертантом не використані

ідеї та розробки співавторів публікацій, права співавторів публікацій порушені не були, конфлікт інтересів відсутній. Автором забезпечено впровадження отриманих наукових даних в клінічну практику охорони здоров'я та навчальний процес медичних ВНЗ України.

Апробація результатів дисертації.

Результати дисертаційної роботи було представлено на науково-практичних конференціях з міжнародною участю: «IX наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології». – 17-18 червня 2021р., м. Дніпро, Україна. (публікація тез), «Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні». 22-23 квітня 2021р., м. Харків, Україна. (публікація тез), другій науково-практичній онлайн конференції з міжнародною участю «Актуальні питання внутрішньої медицини: діагностика і лікування» - тема доповіді «Актуальні питання діагностики коагулопатій та профілактики тромбоемболічних ускладнень фібриляції передсердь у пацієнтів з цирозом печінки» - онлайн, 17 лютого 2022р. (усна доповідь). Апробацію дисертації проведено на засіданні кафедри внутрішньої медицини №1 НМУ імені О.О. Богомольця.

Публікації.

За матеріалами дисертації було опубліковано загалом 6 наукових статей з яких 5 у фахових наукових виданнях, що рекомендовані МОЗ України (1 у моноавторстві), 1 у фаховому журналі іншої держави, яка входить до Організації економічного співробітництва та розвитку Європейського союзу, що індексується у наукометричній базі даних Scopus та віднесене до четвертого квартилю (Q4) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank або Journal Citation Reports. Додатково опубліковано 2 тези у збірках матеріалів науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертація викладена українською мовою на 197 сторінках друкованого тексту та складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, матеріали

та методи, чотири розділи з викладенням результатів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів роботи, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки. В роботі представлено 22 рисунки та 37 таблиць.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ ТА ПРИНЦИПИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ.

1.1 Особливості поширеності, захворюваності та ускладнень поєднаної патології цирозу печінки та фібриляції передсердь

Цироз печінки - це кінцева стадія хронічних дифузних захворювань печінки, що характеризується фіброзом та архітектурними порушеннями нормальної будови печінки з утворенням регенеративних вузликів і може мати різноманітні клінічні прояви та ускладнення [247, 7, 240, 10, 311]. Цироз печінки посідає провідне місце серед причин захворюваності та смертності в усьому світі та залишається однією з найбільш актуальних проблем внутрішньої медицини [228, 12, 230].

За даними ВООЗ поширеність цирозу печінки в світі становить 4,5%-9,5% від загального населення та продовжує збільшуватись з кожним роком [239]. Приблизно 0,51% (7 млн) населення страждає на цироз печінки в Китаї, 0,27% (633 тис.) в США, 0,31-0,39% (400-500 тис.) в Японії [294]. В Європі приблизно 0,1% населення страждає на цироз печінки, що відповідає 14-26 новим випадкам на 100 тис. населення кожен рік або близько 170 тис. летальним випадкам за рік [304].

Не зважаючи на удосконалення та поширення програм вакцинації в світі, використання нових методів діагностики та лікування хронічних дифузних хвороб печінки, захворюваність та смертність від цирозу продовжують збільшуватись з часом, а також суттєво відрізняються в різних країнах, в залежності від статі, віку, раси, соціально-економічного статусу населення та переважання впливу різних етіологічних факторів. В 2017 році зареєстровано понад 1,32 мільйонів (95% ВІ 1,27-1,45) смертей від цирозу печінки в усьому

світі, з яких 440 000 (33,3%) у жінок та 883 000 (66,7%) у чоловіків, порівняно з менше ніж 899 000 загальної кількості смертей у 1990 році. Смертність від цирозу становила 2,4% (2,3-2,6) від загальної кількості смертей у 2017 році порівняно з 1,9% (1,8-2,0) у 1990 році [245]. Вважається, що поширеність цирозу печінки недооцінена, оскільки майже третина пацієнтів залишається безсимптомною на стадії компенсації та хвороба діагностується випадково під час медичних маніпуляцій або госпіталізацій до стаціонарів з інших причин [67, 193]. Таким чином, звіти з поширеності компенсованого цирозу майже завжди недооцінені. Перші ознаки декомпенсації, зазвичай, визначаються виникненням жовтяниці, асциту, кровотечі з варикозно-розширених вен стравоходу, печінкової енцефалопатії та лабораторно підвищеною концентрацією білірубіну і цитолітичним синдромом [50, 175, 8]. Через характер декомпенсації пацієнти швидко звертаються за медичною допомогою, рівень захворюваності та смертності різко зростає, і залежно від причини декомпенсації рівень смертності може досягати 20% протягом 1-го року хвороби [76, 306]. Отже, більшість зареєстрованих випадків захворюваності та смертності обумовлені декомпенсованою формою хвороби.

В 2017 році виявлено 10,6 млн випадків декомпенсованого та 112 млн. випадків компенсованого цирозу печінки в світі. Найбільший рівень летальності від ЦП виявлений у країнах центральної Азії – 39 на 100 тис населення, західній Африці – 35,8 на 100 тис. населення та південно-східній Азії – 29,5 та 100 тис. населення [245]. За останні 17 років значно збільшився рівень захворюваності та летальності від ЦП в країнах східної Європи, зокрема це Латвія, Україна, Білорусь, Росія, Казахстан, Естонія, Литва та Арменія за рахунок надмірного вживання алкоголю [214, 222]. Відомо, що цироз печінки частіше зустрічається у пацієнтів старше 40 років, з піком захворюваності у чоловіків 60-64 років, та у жінок 65-69 років [81]. В цілому, поширеність ЦП у жінок значно нижче, ніж у чоловіків. Серед етіологічних факторів ЦП у жінок основну частку складає ЦП внаслідок неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) на відміну від чоловіків, у яких частіше спостерігається алкогольна

та хронічна вірусна етіологія. Це може бути обумовлено гормональними факторами, низькою схильністю до поведінки високого ризику, більшою схильністю до ожиріння та низьким рівнем вживання алкоголю [87, 97, 235].

Найбільш значущими етіологічними факторами ЦП залишаються хронічний вірусний гепатит В (37,3 %), алкоголь (24,1%), хронічний вірусний гепатит С (22,3%) та НАЖХП (16,4%) [253, 114].

HBV-інфекція також є актуальною та глобальною проблемою системи охорони здоров'я в усьому світі, оскільки третина населення планети має серологічне підтвердження про минулу або теперішню інфекцію HBV. Майже 360-400 мільйонів людей мають хронічний вірусний гепатит В. У 15%-40% хворих розвиваються цироз та гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) протягом життя та є причиною понад 0,5-1 млн смертей на рік [5, 68, 179]. Цироз печінки обумовлений HBV-інфекцією є причиною 5-10% випадків трансплантації печінки [132]. За останні 17 років летальність від цирозу печінки вірусної етіології HBV збільшилась на 28,3% [245]. Головним фактором ризику є набуття інфекції при народженні або в ранньому дитячому віці, що гарантує перехід інфекції в хронічну форму у 90% випадків [128]. Надзвичайно актуальною ця проблема залишається у країнах з низьким соціально-економічним статусом, з низьким рівнем доступності медичної допомоги та відсутністю ефективних програм імунізації. Найбільший показник летальності від цирозу печінки, асоційованого з HBV-інфекцією зареєстровано в Західній Африці (48,9%) та східній Азії (47,8%). В Україні станом на 2017 рік зареєстровано 3756 смертей (6 на 100 тис. населення) від HBV-асоційованого цирозу печінки. Порівняно з 1990 роком летальність збільшилась на 45,2% [245].

За даними ВООЗ, алкоголь є дозо-залежним фактором ризику для понад 200 захворювань. Вживання алкоголю спричиняє 5,3% всіх смертей у світі та понад 13,5% смертей у віковій групі 20–39 років [289]. Важливо те, що для розвитку алкогольного цирозу печінки зв'язок між вживанням алкоголю та розвитком необоротних структурних змін в печінці є експоненціальним та

пов'язаний з хронічним постійним та надмірним вживанням міцних алкогольних напоїв [118, 26, 224]. Також, ожиріння та супутня хронічна інфекція HCV разом з вживанням алкоголю значно погіршують прогноз та виживаність хворих. При наявності індексу маси тіла (IMT)>35 кг/м^2 гепатотоксичність алкогольних напоїв подвоюється, а при наявності HCV-інфекції вживання алкоголю понад 20г/день підвищує рівень смертності в 2,5 рази [301, 103]. За даними статистики в 2017 році було зафіксовано 332 тис смертей від алкогольного цирозу печінки та порівняно з 1990 роком летальність збільшилась на 65%. Найвищій рівень споживання алкоголю та АЦП мають країни з високим соціально-економічним статусом, зокрема країни центральної Європи (44%), західної Європи (41,7%) східної Європи (40%) та США (32%) [245, 182]. Демографічні закономірності споживання алкоголю також змінюються: споживання серед молодих людей та жінок зростає, в той час як вік прийому алкоголю зменшується. Форми вживання алкоголю, включаючи частоту, середнє споживання та тип вживаного алкоголю, мають різний вплив на смертність та ризик захворювання [225]. В Україні летальність від АЦП становить 7735 (12 на 100 тис. населення) та збільшилась за останні 17 років в 2,5 рази [245].

Хронічна інфекція HCV разом із алкоголем є провідною причиною смертності від цирозу печінки в розвинутих країнах. В світі діагностовано майже 170 мільйонів носіїв хронічного гепатиту С та реєструється приблизно 3-4 мільйони нових випадків кожен рік [187]. Найбільш ураженим HCV вважають населення регіону Східного Середземномор'я та Європейський регіон, де показники поширеності HCV складають 2,3% (15 млн) та 1,5% (14 млн). Смертність від HCV-асоційованого ЦП в 2017 році становила 342 000 (4,2 на 100 тис.) та має тенденцію до збільшення з кожним роком [211]. Зважаючи на те, що в останні роки було винайдено нові ефективні прямі антивірусні препарати, які дозволяють досягти елімінації HCV у 90% випадках, частково вдалось зменшити рівень поширення HCV-асоційованого ЦП в розвинутих країнах, які мають доступ до цих ліків. Але відсутність

імунізації, ефективного скринінгу та переважання важких наслідків HCV-інфекції, таких як цироз печінки та ГЦК, досі залишається важливою проблемою світової системи охорони здоров'я. В Україні кількість осіб з ЦП, асоційованим з HCV за останні 10 років збільшилась приблизно на 2,66%, а летальність зменшилась на 1,5%. [318]

НАЖХП об'єднує спектр клініко-морфологічних змін печінки, що представлені неалкогольним жировим гепатозом, неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), фіброзом, цирозом печінки (ЦП) та гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК), що розвиваються у пацієнтів, які не вживають алкоголь в гепатотоксичних дозах [115, 15]. НАЖХП та пов'язаний з нею цироз набуває все більшого значення, оскільки, приблизно 2 мільярди (39%) людей мають зайву вагу, а 650 мільйонів страждають від ожиріння (13%) (ІМТ>30 кг/м^2), а також збільшується захворюваність на цукровий діабет 2 типу, що є важливими факторами ризику розвитку захворювання [288]. Загальна поширеність НАЖХП в світі становить 25% із значною варіабельністю по всьому світу та має тенденцію до збільшення. Найвищі показники були зареєстровані в країнах Близького Сходу та Південної Америки (30%), а захворюваність становить приблизно 28 на 100 тис. населення [27]. Лише незначна кількість хворих помирає від декомпенсованого цирозу печінки (4-8%) та ГЦК (1-5%), найбільш частою причиною летальності від НАЖХП є серцево-судинні ускладнення (40%). Проте, загальна кількість пацієнтів із ЦП, спричиненим НАЖХП, швидко збільшується; спостерігалося зростання на 170% випадків НАСГ у списку очікувань на трансплантацію в США за 2004–2011 рр., а частка трансплантацій печінки для НАСГ зросла з 1,2% у 2001 р. до 9,7% у 2009 р. Тому прогнозується, що НАЖХП стане головною причиною трансплантації печінки в США в наступному десятилітті [204].

Згідно з даними мета-аналізу, який включає 118 досліджень хворих, головними предикторами поганого прогнозу та летальності у пацієнтів з ЦП є клінічна декомпенсація (наявність асциту, жовтяниці, порто-системної

печінкової енцефалопатії, кровотеча з варикозно-розширених вен стравоходу), бактеріальна інфекція, алкогольна етіологія захворювання та ГЦК. [50]

Згідно з класифікацією, схваленою Baveno IV consensus workshop з методології діагностики та лікування портальної гіпертензії в 2005 році можна виділити чотири клінічні стадії ЦП з різним прогнозом виживаності в залежності від наявності конкретних ускладнень:

1 стадія характеризується відсутністю асциту та варикозно-розширених вен стравоходу. На цій стадії рівень летальності становить приблизно 1% за кожен рік хвороби. Хворі виключаються з цього статусу, коли кумулятивний рівень летальності досягає 11,4% (7% за розвиток варикозно-розширених вен та 4,4% за розвиток асциту).

2 стадія характеризується наявністю варикозно-розширених вен без асциту та без кровотеч. Рівень виживаності на цій стадії складає 3,4% на рік. Пацієнти переходять до наступної стадії після розвитку асциту (6,6% за рік) або кровотечі (4% за рік).

3 стадія характеризується наявністю асциту з або без варикозно-розширених вен стравоходу без кровотеч. Рівень летальності на цій стадії становить 20% за рік.

4 стадія характеризується наявністю кровотечі з варикозно-розширених вен стравоходу з або без асциту. Рівень летальності протягом року становить 57%. (Більше половина летальних випадків реєструється протягом 6 тижнів після першого випадку кровотечі).

Стадії 1 та 2 відповідають компенсованому цирозу печінки (клас А за Чайльд-П'ю), 3 та 4 стадії – декомпенсованому цирозу (клас В,С за Чайльд-П'ю). ГЦК характеризується стабільним 3% рівнем летальності та поганим прогнозом незалежно від стадії захворювання [79].

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). За даними мета-аналізу фібриляція передсердь

зустрічається в 1-2% (33,5 млн) населення і є одним з найбільш поширених порушень ритму серця в світі, яке зустрічається переважно в похилому віці [43, 194]. Дані Фремінгемського дослідження свідчать, що в останній досліджуваний період часу (1998-2007р.) вік учасників 60-69, 70-79 та 80-89 років асоціювався з 4,98, 7,35 та 9,33 рази вищим ризиком виникнення ФП в порівнянні з людьми у віці 50-59 років [168]. 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, які підвищують жорсткість стінок артерій, викликають діастолічну дисфункцію та об'ємне перевантаження передсердь [3, 191]. Темпи зростання ФП в Україні також дуже високі: поширеність ФП за останні 25 років у нашій країні зросла у 6 разів (з 1980 до 2005 рр.). Згідно з даними офіційної статистики МОЗ Україні, у 2007 р. в Україні поширеність ФП складала 117,6 випадків на 100 000 осіб, що означало 0,12% населення України. За даними популяційного дослідження, проведеного Національним науковим центром "Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеско" поширеність ФП складає 2,5%, тобто у 10 разів перевищує дані офіційної статистики, і може досягати 1 мільйона осіб [319].

Клінічні наслідки ФП дуже важкі та мають значне медико-соціальне значення через високий рівень інвалідізації, серцево-судинної та загальної смертності. У хворих даної категорії набагато частіше, ніж у інших людей, розвивається інфаркт міокарда, інсульт, частіше виникає потреба в госпіталізації, а також спостерігаються випадки раптової смерті. ФП підвищує ризик інсульту в п'ять разів, хронічної серцевої недостатності – в 3 рази та ризик інфаркту міокарда в 2 рази. У 75-90% пацієнтів з фібриляцією передсердь значно погіршується якість життя, людина втрачає працездатність, погіршується фізична та соціальна адаптація, психічне здоров`я [252, 285, 184, 279]. ФП - основна причина госпіталізацій серед усіх порушень ритму (40%).

За останні 20 років частота госпіталізацій через ФП зросла на 66% [255]. Дані Фремінгемського дослідження свідчать, що наявність ФП підвищує ризик смерті в середньому у 2 рази: в 1,5 рази у чоловіків та в 1,9 рази у жінок [17]. Поширеність та взаємозв'язок між фібриляцією передсердь та цирозом печінки залишається дискутабельним питанням. Дослідження, які були проведені з цього приводу, демонструють суперечливі результати.

Mwalitsa et al. оцінили 335 пацієнтів з цирозом протягом 24 місяців спостереження та встановили, що немає зв'язку між цирозом та нововиявленною ФП. Однак результати цих досліджень можуть бути неточними та недооціненими внаслідок малого розміру вибірок та недооцінкою захворюваності на ФП серед обраної популяції [195].

Zamirian et al. обстежили 1302 пацієнтів з цирозом та виявили, що частота ФП виявилася дуже низькою - 0,15%, і навіть припустили, що захворювання печінки можуть мати захисні властивості від ФП [302]. Низька поширеність фібриляції передсердь, що спостерігається при їх дослідженні, може бути результатом накопичення антиаритмічних або протизапальних речовин, які нормально метаболізуються в печінці, а також низькою поширеністю системної гіпертензії внаслідок прийому медикаментів (спіронолактон та бета-блокатори), що знижують збудливість передсердь.

З іншого боку, протягом останніх років були отримані переконливі докази високої поширеності фібриляції передсердь у хворих з цирозом печінки. Huang WA et al. в своєму дослідженні встановили, що поширеність ФП серед хворих з цирозом печінки становить 11,2%, а захворюваність протягом року дослідження становила 8,5%. Показник тяжкості стану печінки MELD був визнаний незалежним фактором ризику поширеності та захворюваності на ФП серед хворих з цирозом печінки [115]. В недавньому мета-аналізі було з'ясовано, що ризик розвитку ФП у хворих з НАЖХП в 2 рази вище, ніж у пацієнтів без НАЖХП [177]. В іншому дослідженні встановили, що ризик розвитку ФП у хворих з цирозом на 46% вище, ніж у контрольній групі [150].

Дані мета-аналізу, присвяченому проблемі поєднаної патології ФП на ЦП свідчать, що поширеність ФП у пацієнтів з цирозом печінки становить 5% (95% ВІ: 2,8-8,6), що вище, ніж поширеність ФП у загальній популяції. Після виключення з списку досліджень, які проводили оцінку пацієнтів для трансплантації печінки, загальна поширеність становила 7,4% (95%ВІ: 3,5-15,2). Також було виявлено значний зв'язок між ФП та підвищеним ризиком смертності у хворих на цироз печінки OR 1,44 (95% ДІ: 1,36-1,53) [39].

За результатами масштабного ретроспективного дослідження, яке проводилось у США з 2003 по 2014 поширеність поєднаної патології ФП та ЦП збільшилась у 1,7 рази. Поєднана патологія асоціюється зі значно більшим показником лікарняної смертності (OR 1,40; 95% ВІ: 1,35–1,45), на 21% тривалішим терміном госпіталізації та на 22% вищою вартістю лікування [100].

Таким чином, аналіз літературних джерел показав, що як окремі хвороби, фібриляція передсердь та цироз печінки, так і поєднана патологія цирозу печінки та фібриляції передсердь мають тенденцію до поширення, асоціюються з поганим прогнозом, високою смертністю та тяжкими ускладненнями, що обумовлює їх актуальність та має важливе медичне, соціальне та економічне значення. Проблема вимагає наукових шляхів її вирішення щодо покращення діагностики та лікування для профілактики виникнення ускладнень і продовження життя пацієнтів.

Розділ 1.2. Етіологічні та патогенетичні аспекти поєднаного перебігу цирозу печінки та фібриляції передсердь

До останнього часу патогенетичні аспекти поєднаної патології хронічних захворювань печінки та фібриляції передсердь і, взагалі, серцево-судинних захворювань широко не висвітлювались у науковому середовищі, традиційно приділяючи основну увагу діагностиці та лікуванню супутньої патології ниркової недостатності та коагулопатій. Не зважаючи на це, в

літературі описано функціональні взаємозв'язки між серцево-судинною патологією та хронічними захворюваннями печінки. Є дані про серцево-судинні симптоми у пацієнтів з цирозом печінки, включаючи хронотропні негативні ефекти, кардіоміопатію, подовжені інтервали QT, гіпердинамічну циркуляцію зі збільшенням серцевого викиду, зменшенням периферичного судинного опору та порушення скоротливої функції шлуночків у відповідь на фізіологічні та фармакологічні подразники [72, 216, 65, 291, 122].

Хоча багато факторів відіграють певну роль у патогенезі ФП, такі як артеріальна гіпертензія, ІХС, ожиріння, цукровий діабет, алкоголь, паління та похилий вік, захворювання печінки традиційно не розглядають як один із цих факторів ризику [22]. Однак, захворювання печінки та шлунково-кишкового тракту можуть сприяти ризику ФП через спільні патогенетичні механізми розвитку, включаючи автономну вегетативну модуляцію та запалення. І навпаки, ФП та лікування ФП абляцією, антиаритмічними препаратами та антикоагулянтами можуть впливати на розвиток печінкових захворювань та ускладнень.

Домінуюча гіпотеза патогенезу ФП полягає у тому, що ектопічні тригери на сприйнятливому передсердному субстраті або водії ритму з високою збудливістю ініціюють високочастотні, постійно циркулюючі сигнали за механізмом «re-entry». В ролі ектопічних тригерів виступають кардіоміоцити, які знаходяться поза провідної системи серця та несвоєчасно генерують електричні імпульси, що пов'язано з патологічним током кальцію у клітини. Субстратом вважається серцева м'язова тканина передсердь зі зміненими електричними властивостями, яка забезпечує проведення і підтримку патологічних електричних сигналів серця [120, 196]. Автономна вегетативна система має важливу роль в розвитку цих патологічних змін [41]. Надмірна активація симпатичної системи сприяє розвитку передчасної деполяризації клітин та формуванню тригерних ектопічних ділянок, збільшуючи внутрішньоклітинну концентрацію Ca^{2+} через активацію ß-адренорецепторів та спонтанне вивільнення Ca^{2+} із саркоплазматичного ретикулума [94]. Ефект

парасимпатичної нервової системи реалізований через n.vagus та нейромедіатор ацетілхолін (Ach), який взаємодіє з М-2 мускариновими рецепторами в серці та викликає скорочення ефективного рефрактерного періоду передсердь, зменшення довжини електричного імпульсу, провокуючи феномен повторної рециркуляції [37]. Доведено, що одночасна гіперактивація симпатичної та парасимпатичної нервової системи сприяє виникненню ФП [293, 163, 96].

Іншою 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 фібробластами та збільшенням частки позаклітинного простору, утворюючи фіброз [305, 36, 295]. В сироватці крові хворих з ФП спостерігаються значні рівні NF-κB, TNF-α та IL-1, IL-6, IL-8 – головних медіаторів запалення та об'ємної частки колагену III типу в тканині передсердь при гістологічному обстеженні [162, 98]. Ці лабораторні зміни позитивно корелювали з ехокардіографічним об'ємом лівого передсердя, показником ремоделювання передсердь. Ремоделювання передсердь погіршує взаємодію клітин, уповільнює провідність і вкорочує рефрактерність передсердь, сприяючи повторній рециркуляції та підтриманню ФП [149, 46]. Крім цього, запалення також має вплив на формування тромбозів, пов’язаних з ФП. Підвищений рівень С-реактивного білку асоціюється з формуванням тромбів в порожнині лівого передсердя та підвищеним ризиком інсультів. Роль запалення простежується і в інших компонентах тромбогенеза – ендотеліальній дисфункції, активації тромбоцитів/ендотеліальних клітин та каскаду коагуляції [172, 279].

Захворювання печінки можуть прямо чи опосередковано впливати на патогенез ФП. Патологічна автономна вегетативна модуляція, яка має вплив

на ФП, також впливає на формування цирозу печінки. Парасимпатичні аферентні та еферентні волокна також іннервують ворітну вену, печінкові артерії та жовчні протоки разом із паренхімою печінки. Вегетативна дисфункція спостерігається в умовах портальної гіпертензії та неалкогольної жирової хвороби печінки [82]. Крім того, було показано, що у пацієнтів із цирозом значно знижена барорефлекторна чутливість та значна патологічна варіабельність серцевого ритму, яка погіршується із збільшенням тяжкості захворювання печінки [198, 188].

Цироз також може призводити до підвищення рівня нейропептидів, які, також грають роль у розвитку ФП. Вазоактивний кишковий пептид (VIP) збільшується в умовах цирозу, можливо, це пояснюється погіршенням функціонального стану печінки, а також впливає на виникнення вагусно-опосередкованої ФП. VIP є нехолінергічним чинником виникнення ФП, скорочуючи тривалість потенціалу дії та спричиняючи блокування внутрішньо-передсердної провідності [107, 292].

Ще один потенційний механізм, що стоїть за підвищеним ризиком ФП в умовах цирозу - це підвищений рівень галектину-3, який спостерігається у пацієнтів із захворюваннями печінки. Галектин-3 – це біомаркер, пов'язаний з фіброзом печінки та серця, який асоціюється зі збільшенням захворюваності на ФП [95, 45]. Інші потенційні медіатори, що також є індукторами фіброзу та зустрічаються при обох захворюваннях – TGF-ß та CTGF. Також, багато прозапальних цитокінів, такі як IL-6, IL-8 та TNF-α та окислювальні радикали, такі як супероксид та пероксинітрит, підвищені у хворих з хронічними захворюваннями печінки [30, 266, 130].

Багато досліджень продемонстрували зв'язок між споживанням алкоголю та ФП. За даними мета-аналізу навіть помірне споживання алкоголю є фактором ризику для ФП [236]. У хворих з алкогольною хворобою печінки, які зловживають алкоголем, розвивається циротична кардіоміопатія. Циротична кардіоміопатія спричиняє збільшення серцевого викиду, зниження реакції на фізіологічні та фармакологічні подразники, систолічну та

діастолічну дисфункцію, ремоделювання камер серця та є причиною електричної нестабільності, що призводить до фібриляції передсердь та хронічної серцевої недостатності [31, 35, 13]. McManus et al. визначили в своєму дослідженні, що розмір лівого передсердя збільшувався на 0,16 мм на кожні 10 г збільшення добового споживання алкоголю, що підтверджує факт впливу алкоголю на ремоделювання передсердь та розвитку ФП [180].

НАЖХП та ФП мають спільні фактори ризику, включаючи ожиріння, гіпертонію, дисліпідемію та діабет. За даними мета-аналізу НАЖХП асоціюється з підвищеним ризиком ФП у осіб середнього та похилого віку, особливо при наявності діабету 2 типу [177]. Є декілька теорій, які пояснюють виникнення ФП у хворих з НАЖХП.

По-перше, НАЖХП може спровокувати ФП за рахунок посилення системного запалення внаслідок накопичення жиру в печінці та супутніх патологічних станів – ожиріння, метаболічного синдрому [38, 106]. По-друге, НАЖХП асоціюється з вегетативною дисфункцією, отже, зміни в вегетативній нервовій системі можуть сприяти ініціації та підтримці ФП [144]. По-третє, НАЖХП асоціюється з підвищеним ризиком діастолічної дисфункції та ішемічної хвороби серця, сумісно з традиційними фактори ризику та метаболічним синдромом [42]. Багато людей з НАЖХП мають велику кількість жирової тканини на перикарді, що пов’язане з порушенням передсердної провідності [183]. Але для підтвердження цієї теорії необхідно провести додаткові дослідження.

Є окремі дані з приводу підвищеного ризику ФП у хворих з хронічною HCV-інфекцією. За даними масштабного популяційного когортного дослідження в Тайвані було встановлено, що хронічна HCV-інфекція пов'язана з підвищеним ризиком фібриляції передсердь, ймовірно, через спільний механізм системного хронічного запалення [297].

З іншого боку, фібриляція передсердь, її наслідки та лікування можуть провокувати захворювання шлунково-кишкового тракту, порушення функції та пошкодження печінки.

У пацієнтів з ФП, які отримують для профілактики тромбоемболічних ускладнень варфарин або НОАК, є ризик пошкодження печінки, хоча ризик порівняно невеликий [93, 28]. НОАК, за винятком дабігатрану, метаболізуються в печінці через кон'югацію з глюкуроновою кислотою або цитохром Р-450 [234]. Єдиний НОАК, який спричиняв серйозне пошкодження печінки, ксимелагатран, був вилучений з ринку після появи проблеми гепатотоксичності [2].

Alonso A et al. Дослідили 960 госпіталізацій з приводу пошкодження печінки протягом 14 місяців спостереження на 1000 осіб-років серед хворих на ФП, які отримували НОАК. Ризик пошкодження печінки був найнижчим для пацієнтів, які отримували дабігатран (4.0), і найвищий для пацієнтів, які отримували варфарин (9.0), тоді як серед споживачів ривароксабану та апіксабану визначений середній ризик (6,6; 5,6) [4].

Douros A et al. Виявили, що вживання НОАК не було пов'язане з підвищеним ризиком пошкодження печінки порівняно з варфарином. Хоча пошкодження печінки є відносно рідкісним ускладненням, лікарі та пацієнти повинні враховувати клінічні фактори ризику пошкодження печінки при виборі специфічного перорального антикоагулянту [61].

Крім антикоагулянтів, виявлено, що аміодарон також впливає на стан печінки. Аміодарон - антиаритмічний препарат III класу, який застосовується при лікуванні шлуночкової та передсердної аритмії, включаючи ФП та пов'язаний із безсимптомним підвищенням біохімічних показників печінки у 30% пацієнтів після внутрішньовенного введення або розвитком стеатозу та стеатогепатиту серед тих, хто тривалий час застосовує препарат. Токсичний гепатит або печінкова недостатність та цироз від аміодарону дуже рідкісні (0–3% споживачів аміодарону), але ризик вищий в разі тривалого споживання та високих доз [59, 158].

У мета-аналізі приблизно 740 пацієнтів, які вживали аміодарон у низьких дозах протягом 1 року не було збільшення статистично значущих побічних явищ, пов'язаних з шлунково-кишковим трактом або печінкою,

порівняно з плацебо. Оскільки аміодарон накопичується в печінці і має відносно довгий період напіввиведення, індуковане аміодароном пошкодження печінки може спостерігатись ще довгий час навіть після припинення вживання препарату [281, 209].

Нарешті, також треба враховувати вплив захворювань шлунково-кишкового тракту, які супроводжуються синдромом мальабсорбції, на рівень метаболізму та біодоступність ліків, які використовуються для лікування фібриляції передсердь. Синдром мальабсорбції може бути наслідком запальних захворювань кишечника (хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт), целіакії, стенозу пілоричного відділу шлунку, кишкових інфекцій або попередніх хірургічних резекцій тонкої чи товстої кишки. Можливість мальабсорбції медикаментів слід враховувати у пацієнтів з ФП, які лікуються пероральними антиаритмічними препарати, дигоксином, та НОАК, які абсорбуються з дванадцятипалої кишки та проксимального відділу клубової кишки [58]. Зміни, відмічені в експресії CYP3A4 цитохрому Р-450 після шлункового шунтування або хірургічної резекції, можуть також вплинути на біодоступність різних НОАК. Є повідомлення про недостатність дабігатрану у пацієнтів з синдромом короткої кишки та після шлунково-кишкового шунтування в анамнезі [99]. Але з цього приводу доступно мало інформації. Пацієнтам, які піддавались більш великій резекції шлунково-кишкового тракту, слід уникати НОАК, поки не будуть доступні більш детальні дослідження.

Таким чином, аналіз літературних джерел довів, що існують суттєві прогалини у розумінні спільних патофізіологічних механізмів поєднаної патології цирозу печінки та фібриляції передсердь. Глибоке вивчення та розуміння патогенетичних взаємозв'язків обох захворювань, а також спільних факторів ризику та їх впливу на поєднаний перебіг ФП та цирозу печінки сприятиме винайденню нових стратегій профілактики та лікування.

Розділ 1.3 Сучасні погляди на стан системи гемостазу та коагулопатій при цирозі печінки.

Гемостаз - це складний фізіологічний процес, спрямований на зупинку кровотечі в місці пошкодження кровоносної судини. Процес гемостазу інтегрує як клітинні, так і гуморальні реакції, які одночасно ведуть до утворення тромбів, а також активації системи антикоагуляції, яка контролює розчинення згустку для уникнення пошкодження органів [205, 277, 213]. Печінка відіграє ключову роль в системі гемостазу, оскільки в ній синтезується більшість прокоагулянтних і природних антикоагулянтних факторів, факторів системи фібринолізу (за винятком фактора Віллебранда, який секретується ендотеліальними клітинами судин та Ca^{2+}) та відіграє роль у їх регуляції [220]. В умовах печінкової недостатності синтез факторів коагуляції I , II , V , VII знижується, що лабораторно відбивається у вигляді підвищення протромбінового часу [156]. Таким чином, традиційно вважалося, що система гемостазу при цирозі печінки знаходиться в стані гіпокоагуляції, а самі пацієнти схильні до кровотеч. Стан гіпокоагуляції ускладнювався тромбоцитопенією на тлі портальної гіпертензії, що і було одним з механізмів попередньої теорії «авто-антикоагуляції» [210]. Але, в останні 15 років з'явились детальні данні, які дозволили зрозуміти та більш точно пояснити гемостатичний процес при хронічних захворюваннях печінки. Довгий час не враховувалося, що разом з прокоагулянтними факторами знижується синтез також антикоагулянтних факторів антитромбіну III , протеїну S і C , що призводить систему гемостазу в новий ребалансований стан динамічної рівноваги [133], Рівновага системи може зміщуватися в бік тромбозу або кровотеч в залежності від різних стресових станів організму - інфекції, системного запалення, енцефалопатії [102]. Наявність схильності до гіпокоагуляції не виключає також можливості розвитку тромбів згідно з цією теорією.

У цій моделі можна виділити три різні фази, які взаємодіють одночасно для адекватного гемостазу: первинний гемостаз, коагуляція та фібриноліз.

Первинний гемостаз визначається як взаємодія тромбоцитів з відкритим субендотеліальним шаром в місці пошкодження судин. Адгезія тромбоцитів до субендотелію опосередковується приєднанням плазмових білків (глікопротеїну фактора Віллебранда vWF) до специфічних рецепторів, що знаходяться на мембранах тромбоцитів, внаслідок чого відбувається прилипання тромбоцитів до позаклітинних матричних білків і подальша агрегація один до одного. Кінцевим результатом первинного гемостазу є утворення первинного «тромбоцитарного» тромбу [231, 64, 232, 259].

Коагуляція (або вторинний гемостаз) визначається як утворення нерозчинного фібрину за допомогою активованих факторів згортання. Він ініціюється впливом тканинного фактора (ТФ) на субендотеліальний шар та утворенням комплексу фактора VIIa-TF, що далі продовжує каскад згортання з активацією факторів X та IX [203,135]. Активований фактор X та його кофактор (фактор V) каталізують активацію протромбіну до тромбіну [147]. Взагалі, коагуляція може бути визначена як процес, що призводить до генерації тромбіну за рахунок динамічної взаємодії плазматичних коагуляційних білків. Тромбін розщеплює розчинний фібриноген, викликаючи утворення нерозчинних згустків фібрину, стабілізованих активованим фактором XIII [60]. У нормальних умовах генерація тромбіну регулюється природньою антикоагулянтною системою, включаючи антитромбін, білок С та S та інгібітором шляху тканинного фактора (TFPI). Баланс між цими протилежними системами запобігає патологічному утворенню тромбіну та надмірному утворенню згустків, а також неконтрольованій кровотечі [52, 70].

Подальший контроль за надмірним утворенням тромбів здійснює фібринолітична система [33]. Основною діючою одиницею фібринолізу є плазмін, який отримується з плазміногену та регулюється двома активаторами: тканинним активатором плазміногену (tPA) та активатором

плазміногену урокінази (uPA). Плазмін розщеплює фібрин. Антиактиватори також регулюють систему з антифібринолітичною активністю, включаючи специфічні інгібітори tPA (PAI-1), інгібітори плазміну та інгібітор фібринолізу, активований тромбіном (TAFI). Баланс між про- та антифібринолітичними факторами необхідний для запобігання неконтрольованому утворенню плазміну та гіпер- чи гіпофібринолізу [169, 265, 77, 62].

При хронічних захворюваннях печінки є порушення всіх трьох ланок гемостазу, які обумовлені головним чином тромбоцитопенією, зниженням синтезу прокоагулянтних, антикоагулянтних факторів та компенсаторним підвищенням vWF та VIII фактору.

Тромбоцитопенія є частою у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки [1]. Поширеність симптому залежить від ступеня тяжкості захворювання: в 6% випадків спостерігається у хворих на хронічний гепатит проти 70% у хворих на цироз печінки [190]. Низький вміст тромбоцитів є показником важкого стану і пов'язаний з поганим прогнозом та випадками кровотеч [171]. За оцінкою різних авторів причинами тромбоцитопенії можуть бути посилена секвестрація клітин в селезінці та печінці через портальну гіпертензію, а також зменшення печінкового синтезу тромбопоетину, гормону, який регулює проліферацію та диференціацію мегакаріоцитів та утворення тромбоцитів [186, 185].

Тромбоцитопатія є наслідком дисфункції тромбоцитів через зміну мембранних білків, що беруть участь у процесі агрегації тромбоцитів, включаючи дефектний синтез тромбоксану А2 активованими тромбоцитами та змінений рецептор глікопротеїну 1b [202].

Відомо, що рівень vWF в плазмі крові у хворих з хронічними захворюваннями печінки також підвищений [88]. vWF відіграє ключову роль при первинному гемостазі. Завдяки взаємодії з колагеном і тромбоцитами він ініціює адгезію та агрегацію тромбоцитів. Є повідомлення про високий рівень VWF у пацієнтів з цирозом, що передбачає постійне ураження ендотелію

[165]. Palyu et al. продемонстрували високий рівень VWF у хворих з цирозом печінки в стадії декомпенсації [206]. VWF позитивно асоціюється з тяжкими захворюваннями печінки [241]. Механізми цього феномену вивчені недостатньо. Деякі автори висувають гіпотезу про виснаження ендотеліальних клітин, з одного боку, та підвищене використання цього фактору внутрішньопечінково з іншого боку. Металлопротеїназа ADAMTS13, що виробляється зірчастими клітинами у печінці та є важливим фактором синтезу vWF може бути зниженою, нормальною та підвищеною. Механізм цих змін у печінці поки що невідомий [276, 275].

При гострих та хронічних захворюваннях печінки знижені рівні факторів згортання V, VII, IX, X, XI та протромбіну. Частка факторів згортання VII, IX, X та протромбіну, що залежать від вітаміну К, можуть бути дефектними внаслідок зниження γ-карбоксилювання або зменшення синтезу карбоксилази, залежної від вітаміну К. Рівень фібриногену виявляється в межах норми у пацієнтів з компенсованим цирозом, а зниження спостерігається у пацієнтів з декомпенсованим цирозом та гострою печінковою недостатністю [29, 268, 244]. Рівень фактора VIII підвищений у пацієнтів з печінковою недостатністю [112]. Хоча печінка, імовірно, є первинним місцем синтезу фактора VIII, в літературі описані позапечінкові ділянки синтезу VIII фактора, такі як легені, селезінка та нирка, і ці альтернативні шляхи синтезу можуть компенсувати знижений рівень синтезу фактору VIII у печінці [303, 170]. Крім того, підвищений рівень фактора VIII може бути пов'язаний з підвищеними рівнями його білка-переносника vWF або зі зниженою експресією рецептора ліпопротеїдів низької щільності, який бере участь у кліренсі фактора VIII. Зниження синтезу прокоагулянтних факторів, принаймні частково, компенсується зниженою продукцією природних антикоагулянтних білків С, S, Z, антитромбіну, гепаринового кофактора II та α2-макроглобуліну в печінці [269, 200].

Оскільки усі білки, що беруть участь у фібринолізі, за винятком tPA та інгібітора активатора плазміногену 1 (PAI-1), синтезуються печінкою, у

хворих з гострою та хронічною печінковою недостатністю буде знижений рівень плазміногену, інгібітора плазміну, інгібітора фібринолізу, активованого тромбіном (TAFI) та фактору XIII. Рівень плазматичного tPA та PAI-1 буде підвищеним [75, 154].

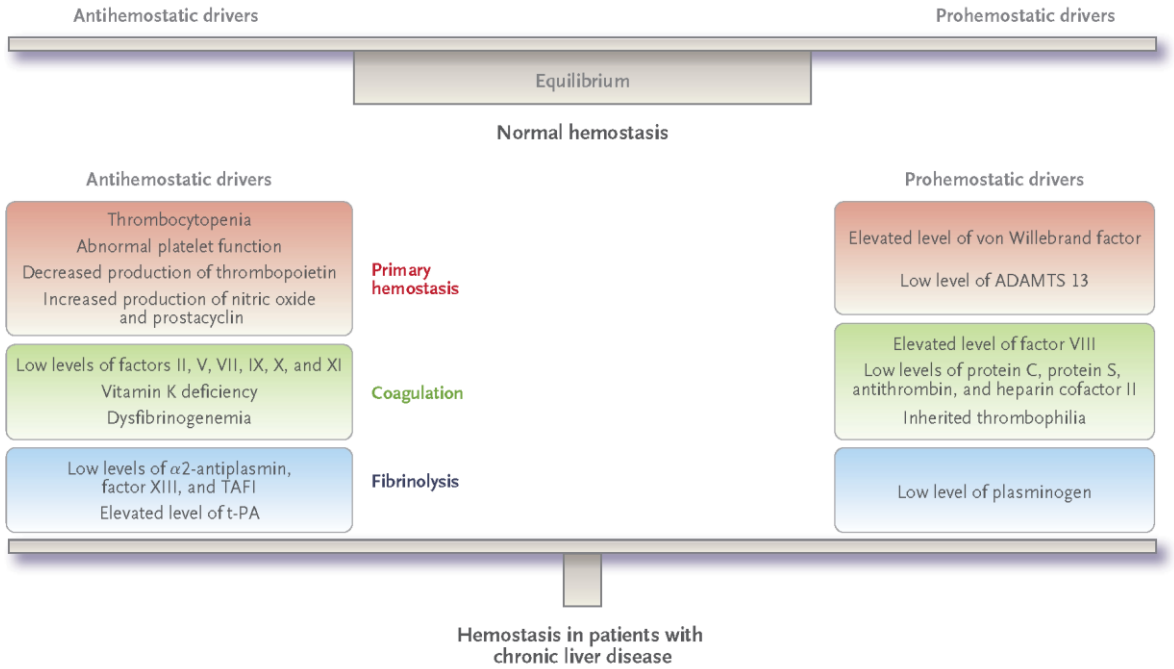


Рисунок. 1.3.1 Стан гемостазу у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки. [268]

Слід зазначити, що стан гемостазу в умовах хронічної печінкової недостатності може зміщуватись в бік кровотеч або тромбозів, в залежності від певних клінічних факторів. Етіологія захворювання може значно впливати на гемостатичний профіль пацієнтів. Наприклад, у пацієнтів з біліарним цирозом печінки виявляються неважкі порушення гемостазу порівняно з захворюваннями печінки інших етіологій [242].

Найбільш актуальною проблемою у пацієнтів з цирозом є кровотечі. Дуже часто у хворих трапляються кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу, які є наслідком локальних судинних порушень та портальної гіпертензії , а роль порушеного гемостазу при варикозній кровотечі сумнівна [57, 174]. Інші коагулопатії, включаючи синці, пурпуру, носові, ясенні маткові

кровотечі та спонтанні кровотечі внаслідок інвазивних втручань або травм, можуть бути пов'язані з дефектним гемостазом [6, 126]. У пацієнтів з гострою печінковою недостатністю, у яких такі показники згортання, як протромбіновий час, часто більш тривалі, ніж у пацієнтів з цирозом, спонтанні кровотечі є відносно рідкісними (~ 5% випадків) [257]. Інвазивні процедури, такі як розміщення венозних катетерів, можуть призвести до серйозних кровотеч [237].

Розвиток ниркової недостатності потенційно може посилити ризик кровотеч у пацієнта з печінковою недостатністю [80, 89]. Наявність бактеріальних інфекцій також є потенційним фактором гемостатичного дисбалансу. Ендотоксемія гальмує функцію тромбоцитів за рахунок посилення вироблення оксиду азоту та простацикліну та інгібує згортання крові шляхом генерування ендогенних гепариноподібних речовин. Крім того, бактеріальна інфекція сприяє розвитку варикозної кровотечі. Однак бактеріальні інфекції також можуть стимулювати каскад згортання та призводити до тромбозів [264, 24].

Стосовно тромбозів, останні дослідження показали, що у пацієнтів із захворюваннями печінки розвиваються тромбози глибоких вен нижніх кінцівок та ТЕЛА на рівні від 0,5% до 1,9% [298, 25]. Крім того, у великому популяційному дослідженні у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки було виявлено підвищений ризик розвитку венозного тромбозу порівняно зі здоровими людьми [290]. Згідно з класичною тріадою Вірхова, стан гіперкоагуляції, пошкодження ендотелію судин та сповільнений потік крові може бути причиною цих ускладнень [142].

Тромбози, безпосередньо пов'язані з печінкою, зокрема тромбоз портальних та мезентеріальних вен, часто зустрічаються у пацієнтів із декомпенсованим цирозом [176, 71]. Зменшений портальний потік крові та портальна гіпертензія частково пояснюють ці тромботичні ускладнення. Тромбоз печінкової артерії після трансплантації печінки вже давно вважається хірургічним ускладненням, але останні лабораторні та клінічні дані

передбачають роль гіперкоагуляції у виникненні цих тромботичних ускладнень [192]. Внутрішньопечінкове утворення тромбів може спостерігатись у пацієнтів з цирозом, а також у пацієнтів з гострою печінковою недостатністю. Вважається, що ці мікротромби відіграють ключову роль у прогресуванні фіброзу внаслідок локальної ішемії та активації зірчастих клітин тромбіном [138].

Отже, процес гемостазу у хворих з хронічними захворюваннями печінки – це складний багатофакторний процес, який знаходиться в динамічному ребалансованому стані. Зміщення балансу може призводили до тромбозів та кровотеч, які в свою чергу призводять до погіршення перебігу захворювання, тяжким ускладненням та фатальним наслідкам. Для попередження цих ускладнень потрібні ефективні методи визначення ризику кровотеч та тромбозів, оптимальні стратегії їх профілактики та лікування.

Розділ 1.4. Діагностика стану системи гемостазу та її порушень у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь

До недавнього часу вважалось, що пацієнти з цирозом печінки знаходяться в стані «авто-антикоагуляції» та мають схильність до кровотеч. Лабораторно ця теорія підтримувалась зміною стандартних показників коагулограми, найбільше значення серед яких мають міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) та протромбіновий час (ПЧ), а клінічно – частими епізодами кровотеч. Зміни цих параметрів коагуляції стали ознакою декомпенсації та пов'язані з поганим прогнозом та прогресуванням хронічних захворювань печінки [246]. У меншій мірі кількість тромбоцитів у крові також зазвичай розглядають як предиктор поганого прогнозу та фактор ризику кровотеч [267].

Протромбіновий час – показник коагулограми, який оцінює зовнішній та загальний шлях коагуляції та відображає синтетичну функцію печінки. ПЧ вимірює рівень I, II, V, VII та X факторів коагуляції. Часто використовується

разом із активованим частковим тромбопластиновим часом (АЧТЧ) – показником внутрішнього шляху коагуляції та є мірою I, II, V, VIII, X, XI та XII факторів [157, 127, 296].

МНВ було винайдене на початку 1980-х років для стандартизації антикоагулянтної терапії антагоністами вітаміну К (варфарин). Насправді МНВ – це відображення співвідношення ПЧ порівняно з контролем, з використанням поправочного коефіцієнту на основі специфічного тромбопластину, використовуваного при вимірюванні ПЧ [249]. Однак МНВ не стандартизовано для використання при цирозі печінки. Це найбільш очевидно у надзвичайно високій міжлабораторній мінливості у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки, залежно від того, який тромбопластиновий реагент був використаний для аналізу. МНВ, ПЧ та АЧТЧ надають дуже вузьке тлумачення стану прокоагулянтної ланки гемостазу та не мають великого значення в прогнозуванні кровотеч у хворих з цирозами печінки [267]. Це підтверджується численними дослідженнями, в яких значення показнику МНВ не мало прогностичного значення для розвитку кровотеч під час широкого спектра діагностичних та лікувальних процедур, включаючи біопсію печінки, парацентез, колоноскопію з поліпектомією, черезшкірну ендоскопічну гастростомію, видалення зубів, бронхоскопію, центральне розміщення венозного катетера, артеріографію, катетеризацію коронарних артерій [69, 178, 243, 262, 286]. Незважаючи на це, МНВ та ПЧ в даний час широко використовується для цієї мети з боку оперативних лікарів, можливо через його доступність, швидкість, відсутність альтернативи та нерозуміння їх значення. Також зареєстровано, що клініцисти намагаються "виправити" МНВ шляхом використання свіжої замороженої плазми перед інвазивними втручаннями, таким чином, вважаючи, що це захищає хворих від кровотеч [223]. В останні роки деякі професійні товариства визнали недієздатність МНВ до прогнозування ризику кровотеч. Зокрема, AASLD (Американська асоціація з вивчення захворювань печінки) повідомила у своїх практичних вказівках з приводу біопсії печінки, що немає конкретного рівня

ПЧ/МНВ, який би чітко прогнозував кровотечу під час або після процедури [199].

Існують і інші менш поширені лабораторні тести оцінки гемостазу пацієнтів із захворюваннями печінки, що можна використовувати для прогнозу кровотеч та тромбозів. Кількість тромбоцитів є ефективним інструментом скринінгу для виявлення пацієнтів з високим ризиком кровотечі. Поріг 50×10^9/л часто є критичним показником переливання тромбоцитів для профілактики ризику пов'язаних з інвазивними процедурами кровотеч. Ця думка заснована на праці Tripodi et al., яка продемонструвала, що для нормальної генерації тромбіну в плазмі необхідна кількість тромбоцитів 56 × 10^9/л [271]. Giannini et al. визначили, що кровотечі внаслідок інвазивних процедур були частішими у пацієнтів з цирозом та вираженою тромбоцитопенією (<75 × 10^9/л) порівняно з пацієнтами з помірною тромбоцитопенією (75-150 x 10^9/л). Ризик кровотечі значно збільшувався при кількості тромбоцитів <60×10^9/л [86]. Однак у пацієнтів з кровотечами була декомпенсована стадія захворювання печінки, тому незрозуміло, чи тромбоцитопенія спричинила кровотечу чи це було проявом декомпенсації. У недавньому дослідженні 874 пацієнтів з цирозом також повідомлялося про асоціацію важкої тромбоцитопенії та післяпроцедурних кровотеч. Також, існують аналізи оцінки функції тромбоцитів, але їх клінічна доступність обмежена, а можливість застосування до пацієнтів з цирозом печінки наразі невідомі [159].

Через значно підвищений рівень vWF при цирозі, деякі виступають за використання vWF в комплексі з VIII фактором як маркеру ризику кровотечі у хворих з цирозом печінки. Рівень vWF був раніше визначений як маркер ендотеліальної дисфункції у хворих на цироз та пов'язаний з ускладненнями портальної гіпертензії, але не конкретно з кровотечею [166, 307].

Час кровотечі історично був показником ризику кровотечі у хворих з цирозом, але цей тест втратив свою користь через низьку чутливість та складнощі виконання внаслідок тривалості тесту, дискомфорту пацієнтів та

необхідністю контакту з кров'ю медичним персоналом [18, 278]. Рівень фібриногену є непрямим маркером швидкості формування тромбу та його руйнування, однак, повідомляється, що його показники при цирозі мінливі, і, скоріш за все, немає чіткого зв'язку з рівнем фібриногену та кровотечею, за винятком ДВЗ-синдрому в умовах поліорганної недостатності або сепсису [263, 258].

Таким чином, основні клінічні лабораторні показники, доступні в практиці, зосереджені на оцінці окремих ланок гемостазу, переважно прокоагулянтних факторів та не враховують компенсаторні механізми, які врівноважують цей дисбаланс. Ці тести проводяться на плазмі, а не на цільній крові, і, таким чином, не відображають рівень vWF, функцію тромбоцитів та інші фактори, що сприяють утворенню тромбів. Ці методи дослідження не дозволяють оцінити складну загальну картину ребалансованого гемостазу у хворих з цирозом печінки.

Також лікарі звикли покладатися в своїх рішеннях з приводу прогнозування ризику кровотеч та тромбозів на інтегровані шкали оцінки CHA_2DS_2-VASc та HAS-BLED, які залежать від наявності встановлених факторів ризику. Ефективність цих шкал була доведена у хворих із фібриляцією передсердь [83, 164, 226]. Проте, ефективність цих оцінкових шкал не була перевірена у хворих з цирозом печінки, оскільки наявність порушення функції печінки та лабільні значення МНВ (<60 % часу в терапевтичному діапазоні та високі значення) автоматично відносять хворих до групи помірного ризику розвитку кровотеч, ставить під сумнів можливість вживання антикоагулянтів та є ненадійним способом прогнозування кровотеч.

Враховуючи сучасні погляди на стан гемостазу у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки, з'явився значний інтерес до інших методів діагностики гемостазу, які могли б забезпечити клініцистів глобальною картиною системи згортання при цирозі та які б могли бути також корисними для оцінки гемостатичного профілю у хворих з фібриляцією передсердь.

Тести генерації тромбіну (ТГТ) - це глобальні тести оцінки коагуляції, які оцінюють динаміку утворення тромбіну з використанням невеликої кількості тканинного фактора в якості тригера для досягнення повної взаємодії всіх факторів згортання. Тромбін - один з найважливіших ферментів згортання в каскаді коагуляції. Він розщеплює розчинний фібриноген, утворюючи нерозчинний фібрин. Ці аналізи краще прогнозують ризик кровотечі в порівнянні з традиційними тестами згортання, такими як ПЧ та АЧТЧ [63, 134, 146, 32]. Тести генерації тромбіну вже показали свою користь у виявленні пацієнтів з підвищеним ризиком тромбозу та кровотечі. Tripodi et al. повідомили, що у пацієнтів з цирозом печінки спостерігалося нормальне вироблення тромбіну в присутності тромбомодуліну [272]. Gatt et al. в своєму дослідженні визначили, що хворі з цирозом печінки, обстежені ТГТ, схильні до тромбозів, що в цілому позитивно співвідноситься із теорією ребалансованого гемостазу [85]. Однак, ТГТ це досить складний та вимогливий до часу аналіз, реагенти для нього не стандартизовані, що обмежує його клінічну корисність та доступність на даний момент.

В'язкоеластичні методи оцінки гемостазу (ВЕМ) - це перспективна методика, яка вимірює щільність згортка протягом утворення та розчинення в цільній крові. Вони проводять оцінку згортання цільної крові на більш глобальному та клінічно доступному рівні. ВЕМ також якісно відрізняються від ТГТ тим, що їх можна проводити швидко, за лічені хвилини, і тому швидко корегувати різноманітні порушення гемостазу [84, 101, 248, 308].

Вперше розроблені у 1948 р. ВЕТ набувають свого сучасного вигляду та починають застосовуватись в клінічній практиці з 1980 років при трансфузіях під час трансплантації печінки. З часом покази до використання ВЕТ значно розширились та зараз також використовуються при догляді за хірургічними пацієнтами з високим ризиком кровотеч та тромбозів, в практиці кардіохірургів, у разі травм, післяродових кровотеч, у хворих з вродженими дефектами гемостазу для корекції лікування. Найбільш широко використовувані та доступні аналізи - тромбоеластографія (ТЕГ), ротаційна

тромбоеластометрія (ROTEM) та низькочастотна п’єзотромбоеластографія (НПТЕГ). У ТЕГ цільна кров обертається в чашці, яка містить підвісний штифт. У ROTEM цільну кров утримують у стаціонарній чашці з центральним обертовим штифтом. Міцність утворення згустку та сили, впливаючі на його утворення та розчинення, відображаються графічним зображенням, що утворюється від опору крові до обертання. У ТЕГ це контролюється від провідного проводу, прикріпленого до підвішеного штифта, тоді як ROTEM спирається на оптичну систему виявлення [84, 324, 238, 300]. У НПТЕГ головним вимірювальним елементом комплексу є прецизійний п'єзоелектричний датчик, що представляє собою п'єзоелектричний перетворювач, який, з одного боку, перетворює вхідну напругу низькочастотного гармонійного сигналу в механічні коливання, які передаються на голку-резонатор, що реєструє зміни опору середи та щільність згортка, а з іншого боку, перетворює механічні коливання в напругу вихідного сигналу. Останній через вихідний операційний підсилювач надходить на ПК, де піддається автоматичній обробці з використанням операційної системи «ІКС ГЕМО-3» Графічні зображення усіх ВЕТ кількісно оцінюються за допомогою стандартизованих вимірювань [321].

Окрім ТЕГ, ROTEM та НПТЕГ до ВЕМ також відноситься сонореометрія, яка спирається на вимірювання ультразвукових імпульсів протягом процесу згортання. Однак, ще немає опублікованих даних щодо використання сонореометрії при захворюваннях печінки [74].

Численні дослідження довели клінічну користь ВЕМ при хронічних захворюваннях печінки [155, 136, 212, 167]. Багато з цих досліджень оцінювали ВЕТ поряд із традиційними тестами на коагуляцію та маркерами прогнозу у хворих з цирозом печінки, намагаючись визначити прогностичну цінність ВЕТ для виявлення ризику кровотеч та тромбозів [19, 229]. ВЕТ також використовувались для оцінки гемостатичного профілю у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки з гострими ускладненнями, включаючи

кровотечу, тромбоз портальної вени, інфекцію, печінкову енцефалопатію, ниркову та гостру печінкову недостатність [212, 34, 207, 227].

Дослідження, які проводились для оцінки співвідношення показників ВЕТ із традиційними коагуляційними параметрами, демонструють позитивне співвідношення деяких параметрів. Наприклад, Tripodi et al. порівняли традиційні коагуляційні параметри та дані ROTEM у хворих з цирозом печінки та контроль, MCF та час утворення згустку (CFT) добре співвідносилися з кількістю тромбоцитів та фібриногену та мали специфічний поріг, що дозволило відрізняти хворих на цироз печінки від здорового контролю [270]. Інше дослідження, що порівнювало FIBTEM у пацієнтів із цирозом та здоровий контроль, також виявило, що FIBTEM MCF добре корелює з рівнем фібриногену [282]. З іншого боку Jairath et al. дослідили та порівняли 42 пацієнтів із цирозом печінки з 28 здоровим контролем. Аналіз даних ROTEM продемонстрував стан гіперкоагуляції у хворих з цирозом, незважаючи на подовжені ПЧ, АЧТЧ та тромбоцитопенію [123].

З приводу того, який профіль гемостазу характерний для хворих із цирозом печінки, немає однозначної думки. Деякі автори повідомляють про випадки гіперкоагуляції, інші – гіпокоагуляції або нормального гемостазу. Ben-Ari et al. виявили стан гіперкоагуляції у пацієнтів з первинним біліарним цирозом (ПБЦ) та первинним склерозуючим холангітом (ПСХ) із застосуванням ТЕГ [14]. У проспективному обсерваційному дослідженні у хворих з НАЖХП із застосуванням ТЕГ повідомляють про схильністю хворих до гіперкоагуляції порівняно зі здоровим контролем (MA 58,3 ± 6,3 проти 52 ± 10 мм, p=0,01) [109]. В іншому когортному дослідженні 273 пацієнтів з цирозом параметри ТЕГ були в межах норми, хоча MA знижувалась пропорційно до тяжкості захворювання печінки та ступеню тромбоцитопенії [256].

Отже, наведені дані підтверджують теорію динамічного ребалансованого гемостазу у пацієнтів, який може зміщуватись в бік гіпо- або гіперкоагуляції в залежності від конкретних клінічних обставин.

У хворих із фібриляцією передсердь ВЕМ мають свої клінічні переваги. Ці методи діагностики можуть бути перспективними для контролю антикоагулянтної терапії та визначення ризику тромботичних та геморагічних ускладнень при вживанні окремих антикоагулянтів.

Лікування антагоністами вітаміну К (варфарин) в теперішній час залишається найбільш частим антикоагулянтом, який застосовується для тривалої антикоагуляції у пацієнтів з фібриляцією передсердь для лікування та вторинної профілактики тромбозів [189]. Однак для контролю лікування потрібний постійний моніторинг МНВ для досягнення терапевтичного діапазону 2,0-3,0. Декілька досліджень оцінювали спроможність ВЕМ контролювати лікування варфарином у хворих з ФП. НОАК мають перевагу перед ВКА, оскільки викликають статистично менше випадків тромботичних та геморагічних ускладнень, але не мають звичайних моніторингових тестів для оцінки ефекту [125, 221]. Отже, є випадки, коли вимірювання активності НОАК може бути корисним, наприклад термінові або інвазивні процедури, тяжкі травми, необхідність тромболізису або активна кровотеча [108]. В цих випадках ВЕТ дозволяють швидко та точно визначити концентрацію НОАК та його лікувальний ефект. Також, автори вважають, що таким чином можна контролювати накопичення та дозування НОАК у разі печінкової та ниркової недостатності або ефект взаємодії з іншими лікарськими засобами. Є дані щодо застосування НПТЕГ для оцінки гемостатичного потенціалу цільної крові під впливом лікування прямими та непрямими оральними антикоагулянтами [140, 221, 78, 321].

На теперішній час використання ВЕТ офіційно рекомендовано Британським співтовариством гематологів для діагностики та лікування великих кровотеч [48]. Розроблені практичні рекомендації для трактування показників ВЕТ під час гінекологічних, травматичних кровотеч, а також кровотеч, асоційованих з печінковою недостатністю та кардіохірургічними втручаннями [92, 173, 161]. Американська асоціація гастроентерологів визнає в своїх останніх практичних рекомендаціях, що ВЕТ можуть мати клінічну

користь для діагностики гемостазу у хворих з цирозом печінки, але потрібно більше інформації для офіційного підтвердження цієї теорії [201]. Спеціальні алгоритми по використанню ROTEM розроблені кардіохірургами та лікарями-анестезіологами [92].

Однак ROTEM/ТЕГ мають деякі обмеження при використанні. Оскільки гемостаз асоціюється з широким діапазоном нормальних значень через велику мінливість компонентів системи кровотворення, включаючи кількість та функції тромбоцитів, кількість рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa та концентрацію фібриногену, тому в ідеалі кожному пацієнту повинні проводитись базові вимірювання перед проходженням діагностичної або лікувальної процедури, щоб переконатися в наявності змін. Крім того, існують труднощі з валідізацією та стандартизацією тестів. Стандартизація аналізів навіть між різними медичними центрами, які використовують ROTEM/ТЕГ, наразі неможлива, оскільки техніка продовжує постійно удосконалюватись, а також залежить від місцевого налаштування. ROTEM/ТЕГ може бути виконана з різними активаторами та інгібіторами, які змінюють специфіку аналізу [21]. Перевагою НПТЕГ в порівнянні з іншими ВЕМ є можливість оцінки гемостатичного потенціалу цільної крові у конкретний момент часу та конкретної проби без використання цитрату натрію або інших компонентів, які можуть впливати на результат. Також, НПТЕГ це повністю стандартизований тест з єдиної чутливістю шкали всіх приладів, валідований фірмою-виробником по в'язкості H_2O (const) і гліцерину 95% (const) при t = 37 ° C, який має певний алгоритм оцінки гемостатичного профілю, що спрощує його використання в клінічних умовах [321].

Таким чином, в’язкоеластичні тести ТЕГ, ROTEM та НПТЕГ мають ряд клінічних переваг перед традиційними показниками коагуляції для оцінки та моніторингу гемостазу, включаючи здатність одночасно та швидко оцінювати всі його ланки. Ці методи добре зарекомендували себе в швидкій діагностиці коагулопатій при гострих станах, але останні дослідження показали, що вони також перспективні для оцінки гемостазу та коагулопатій у хворих із цирозами

печінки та у хворих, які знаходяться на лікуванні антикоагулянтними препаратами.

Розділ 1.5 Сучасні аспекти антикоагулянтної терапії пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь

Згідно з діючими практичними рекомендаціями Американського Коледжу Кардіологів (АКК) та Європейської Асоціації Серця (ЄАС) наразі у хворих з ФП та підвищеним ризиком тромботичних ускладнень у чоловіків з CHA2DS2-VASc>2 та у жінок >3 рекомендовані 5 пероральних антикоагулянтів: варфарин, дабігатран, рівароксабан, апіксабан та едоксабан [111, 125].

Варфарин до останнього часу традиційно був препаратом вибору для лікування та профілактики тромботичних ускладнень у хворих з фібриляцією передсердь. Варфарин інгібує в печінці вітамін К-залежний синтез прокоагулянтних факторів II, VII, IX, X, природніх антикоагулянтів протеїнів С та S та активує синтез антитромбіну III. Препарат повністю виводиться через печінку, інактивується за допомогою цитохрому Р-450 та не залежить від функції нирок. Ефективна доза варфарину може значно відрізнятись серед пацієнтів внаслідок генетичних варіацій рецепторів до препарату, метаболізму Р-450 в печінці, взаємодії з іншими ліками та прийому їжі. Тому для контролю лікування використовується показник МНВ, ефективність якого оцінюється в терапевтичному діапазоні 2,0-3,0. Крім необхідності постійно контролювати МНВ, варфарин може підвищувати ризик інсульту протягом перших днів лікування через швидку деактивацію білків S та С, характеризується тривалим накопиченням та виведенням препарату і спричиняє кальцифікацію коронарних судин при тривалому використанні [121, 261, 9].

На теперішній час НОАК вважаються препаратами вибору для профілактики тромботичних ускладнень у пацієнтів з широким спектром захворювань та ускладнень. Апіксабан, едоксабан та рівароксабан є

інгібіторами Ха фактору, а дабігатран – прямим інгібітором тромбіну (IIa фактору). Тромбін каталізує кінцевий етап у каскаді згортання шляхом перетворення розчинного фібриногену у нерозчинний фібрин. Фактор Ха каталізує активацію протромбіну до тромбіну. У пацієнтів з ФП вони визнані більш ефективними та безпечними, оскільки пов'язані із відносним зниженням ризику внутрішньочерепних крововиливів та геморагічних інсультів порівняно з варфарином, що особливо важливо для пацієнтів похилого віку [153]. Дози НОАК чітко фіксовані та немає потреби лабораторного моніторингу їх концентрації у плазмі крові. Порівняно з варфарином, НОАК мають коротший період напіввиведення та менше залежать від метаболізму печінки. Особливостями метаболізму НОАК є виведення через нирки та печінку, зв'язування з білками плазми та використання цитохрому Р450 в печінці. Апіксабан та ривароксабан в основному виводяться печінкою - 75% та 65% відповідно, едоксабан - 50% та дабігатран - 20%, який в основному виводиться через нирки. Деякі НОАК мають високу здатність до зв'язування з білками плазми (ривароксабан 95%, апіксабан 85%, едоксабан 55% та дабігатран 35%), що може бути пов'язано з підвищенням рівня вільної фракції ліків при порушенні синтезу печінкових альбумінів. Апіксабан і ривароксабан переважно метаболізуються ферментами цитохрому Р450, активність яких знижується при захворюваннях печінки, в той час як дабігатран та едоксабан можуть мінімально або зовсім не використовувати цитохром Р450 для метаболізму. Отже, печінково-нирковий кліренс НОАК може порушуватись у разі захворювань печінки або нирок. Зважаючи на це, НОАК рекомендується з обережністю використовувати у пацієнтів з порушенням функції нирок та не показані у пацієнтів на гемодіалізі [234, 284, 299, 137].

Фармакокінетичні властивості НОАК викликали упереджену думку в медичній спільності щодо можливості виникнення пошкодження печінки, індукованого антикоагулянтами (тобто підвищення АЛТ>3 вище норми та загального білірубіну> 2 вище норми). Крім ксімелагатрану, прямого інгібітора тромбіну, який був виключений з ринку в 2006 році через високий

ризик гепатоксичності, інші НОАК значно не впливають на функціональний стан печінки.[2]

Мета-аналіз проведений для оцінки спроможності НОАК спричиняти пошкодження печінки показав, що в цілому цей клас препаратів, а також окремі його представники не підвищують ризик розвитку пошкодження печінки в порівнянні зі стандартними антикоагулянтами (ВКА/НМНГ) або плацебо [28]. Дані з реальних клінічних досліджень показали, що всі НОАК рідко викликають пошкодження печінки (захворюваність від 1:100 до 1:1000 пацієнтів) [160]. Не зважаючи на це, Європейська асоціація ритму серця (EHRA), рекомендує проводити щорічний моніторинг печінкових тестів у пацієнтів, які отримують НОАК [254]. Також, хворі із порушенням функції печінки виключались із усіх випробувань антикоагулянтів та зараз немає специфічних клінічних рекомендацій по використанню антикоагулянтів у хворих із захворюваннями печінки, які були б засновані на даних експериментальних рандомізованих досліджень.

Отже, покази до застосування оральних антикоагулянтних препаратів у хворих із захворюваннями печінки повинні спиратися на діючі загальні рекомендації по лікуванню фібриляції передсердь і венозних тромбозів та існуючі регуляторні практичні рекомендації, що базуються на фармакологічних властивостях препаратів.

За даними регуляторних рекомендацій FDA (Food and Drug Administration, USA) всі чотири НОАК рекомендовані у пацієнтів із цирозом класу А за Чайльд-П’ю , вибірково рекомендовані при цирозі класу В та не рекомендовані пацієнтам із цирозом класу С, у разі коагулопатій та високого ризику кровотеч. Рівароксабан протипоказаний через >2-разове підвищення АЛТ, тоді як дабігатран, апіксабан та едоксабан можна застосовувати з обережністю, ґрунтуючись на доказах кількох невеликих ретроспективних досліджень. Варфарин рекомендується на усіх стадіях цирозу при дотриманні терапевтичного діапазону МНВ 2,0-3,0 [217, 66, 141]. Європейська асоціація ритму серця має схожі з FDA рекомендації та в додаток рекомендує

призначати та контролювати антикоагулянтну терапію у пацієнтів з цирозом печінки у спеціалізованих медичних центрах під наглядом гепатолога, кардіолога та гематолога [254]. Що стосується застосування антикоагулянтних препаратів при цирозі печінки окремо, існують певні рекомендації з боку ААГ: інгібітори прямої дії фактора Ха та інгібітори тромбіну відносно безпечні та ефективні у пацієнтів із стабільним цирозом, але потребують подальшого вивчення у пацієнтів з декомпенсованим станом [201].

Перед призначенням лікування усі потенційні пацієнти повинні відповідати показам для призначення антикоагулянтних препаратів, тому необхідна оцінка за стандартною стратифікаційною шкалою CHA2DS2-VASc, яка використовується у хворих з фібриляцією передсердь. Оральна антикоагулянтна терапія показана всім чоловікам з ФП ризиком 2 бали і вище за шкалою CHA2DS2-VASc для профілактики тромбоемболій та всім жінкам з ФП з ризиком 3 бали і вище.Усі пацієнти повинні пройти лабораторне обстеження для оцінки функціонального стану печінки та нирок, кількості тромбоцитів і визначити стандартні параметри коагулограми , а також робити це регулярно під час лікування. У пацієнтів потрібно визначити клінічну стадію цирозу печінки за Чайльд-П'ю, впевнитись, що пацієнт не вживає алкоголь, НПЗП та антиагрегантні препарати. Переваги та ризики антикоагулянтної терапії потрібно зважувати індивідуально та обговорювати з кожним пацієнтом. Дозування НОАК проводити за стандартними правилами з урахуванням віку, ниркової функції, ваги та наявності інших препаратів [279]. Лікування потрібно припиняти/ зменшувати за наявності вираженої тромбоцитопенії (кількість тромбоцитів <50-70×109/л), у разі недавньої кровотечі, МНВ>1,8. Однак, традиційні параметри коагуляції погано корелюють з ризиком кровотеч та не відбивають точного стану системи гемостазу пацієнтів, що було з'ясовано у розділі 1.4. Для оцінки ризику кровотечі із варикозно розширених вен стравоходу повинно виконуватись ендоскопічне дослідження верхніх відділів ШКТ перед початком лікування [274, 66].

На сьогоднішній день було проведено мало досліджень з оцінки ефективності та безпеки антикоагулянтів у хворих з цирозом печінки і фібриляцією передсердь. Перші дані були отримані з ретроспективних або відносно невеликих когортних досліджень, які показали, що ризик геморагічних ускладнень при вживанні НОАК був нижчим або аналогічним варфарину у пацієнтів з цирозом, які отримували антикоагулянти за різними показами [113, 145, 117, 119].

Goriacko et al. провели ретроспективне когортне дослідження на 233 пацієнтах з хронічними захворюваннями печінки та ФП, які лікувались НОАК (n=75 15% апіксабан, 47% дабігатран, 39% ривароксабан; переважно цироз класу А за Чайльд-П'ю) або варфарином (n=158; в основному цироз класу В) показало схожі рівні випадків кровотеч між двома групами лікування [91].

Davis et al. провели ретроспективне дослідження на популяції із 109 хворих з цирозом печінки (59% клас В за Чайльд-П'ю) та гострими тромботичними ускладненнями, що не виявило статистично значущої різниці між частотою тромботичних або геморагічних ускладнень у пацієнтів, які отримували НОАК (n=27) порівняно з тими, хто отримував варфарин (n=82) протягом короткого (3-місячного) періоду спостереження; однак група з НОАК не включала пацієнтів із цирозом класу С [56].

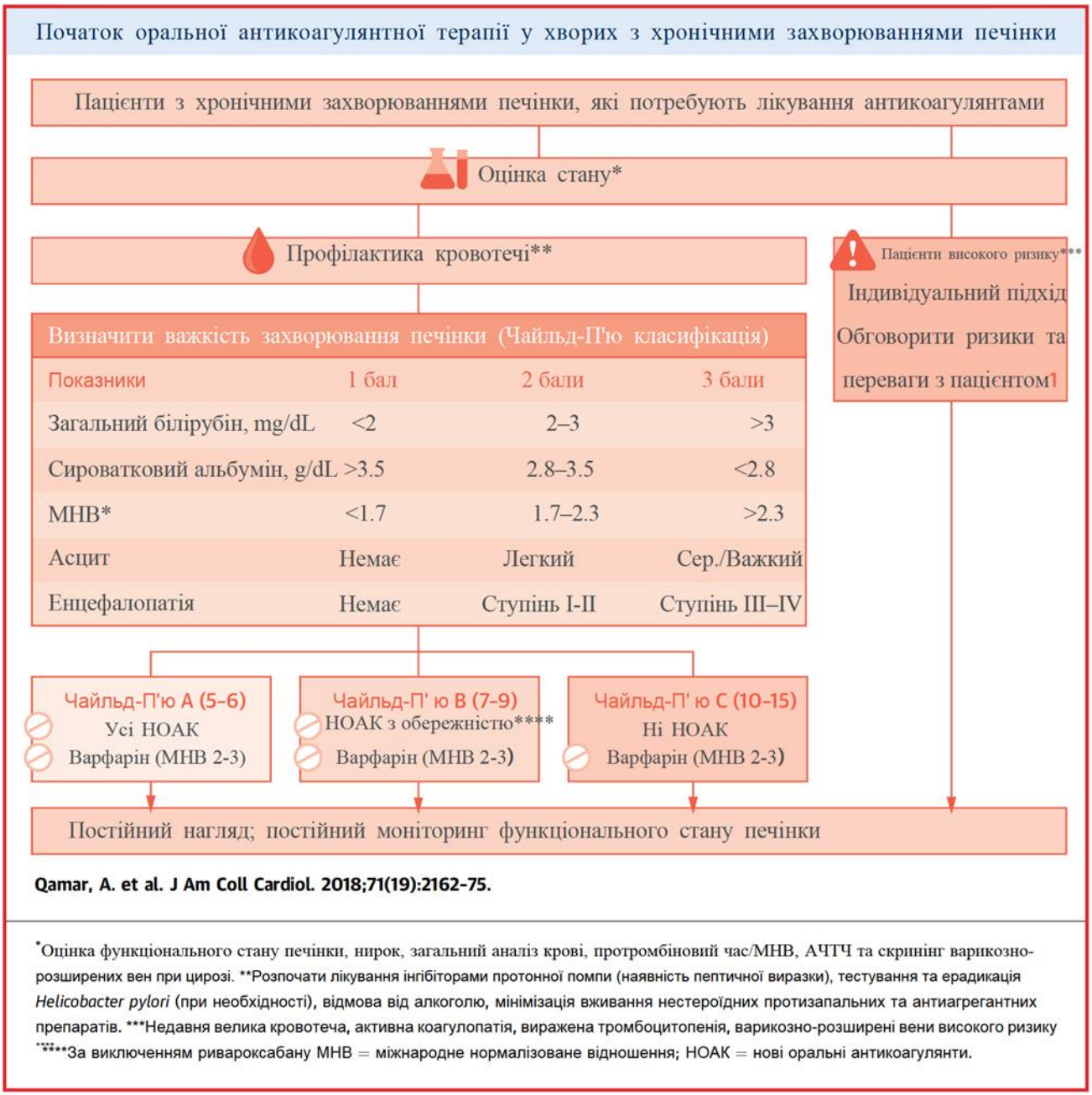


Рисунок.1.5.1 Рекомендації з оральної антикоагулянтної терапії у хворих з хронічними захворюваннями печінки Американського коледжу кардіологів.

Pastori et al. провели аналіз проспективного багатоцентрового дослідження амбулаторних хворих з ФП, які отримували або варфарин (n=1297), або НОАК (n=1033) та виявили, що показник кінцевої стадії фіброзу печінки FIB-4>3,25 за даними еластографії, був значно пов'язаний з випадками великих кровотеч у хворих з ФП, які лікувались варфарином, але не НОАК [208].

В азіатській популяції також проводились масштабні ретроспективні когортні дослідження ефективності антикоагулянтів у хворих з цирозом

печінки та ФП. В Тайвані протягом дослідження було проаналізовано медичні записи 6451 пацієнтів з ФП старше 65 років, та виявилось, що НОАК асоціюються зі значно зниженим ризиком смерті (ВР 0,64), але не було різниці між частотою випадків ішемічних інсультів/системних тромбоемболій, геморагічних інсультів або шлунково-кишкових кровотеч порівняно з варфарином у 633 пацієнтів із порушенням функції печінки [283, 151].

Lee at el. після аналізу Корейської бази даних, повідомили, що порівняно з варфарином використання НОАК (43% ривароксабан, 27% дабігатран, 23% апіксабан, 7% едоксабан) було пов'язано з меншим ризиком ішемічного інсульту, випадками кровотеч, загальної смертності та ускладнень в популяції з 37353 хворих з ФП та захворюваннями печінки під час спостереження протягом 1,2 року. У підгрупі з 4942 пацієнтів з декомпенсованим захворюванням печінки значно знижений ризик виникнення ішемічного інсульту (ВР 0,445), великих кровотеч (ВР 0,622) та важких ускладнень (ВШ 0,691) був підтверджений у пацієнтів з НОАК (63%) порівняно з пацієнтами з варфарином (39%). У пацієнтів із цирозом не спостерігалось суттєвої різниці щодо ефективності та безпечності застосування НОАК порівняно з варфарином [152].

Мета-аналіз 19 798 хворих з цирозом печінки та ФП з семи когортних досліджень в цілому підтверджує попередньо отримані дані. За його висновками застосування варфарину пов'язане з меншим ризиком інсультів порівняно з відсутністю антикоагуляції (ВР 0,58) без суттєво підвищеного ризику кровотечі (ВР 1,45) та використання НОАК було пов'язане з меншим ризиком кровотечі серед хворих з цирозом та ФП (ВШ 1.93) [39].

Таким чином, можна стверджувати, що НОАК мають принаймні схожий профіль ефективності та безпечності, як варфарин, а в деяких випадках навіть кращий. Однак, все ще залишається мало даних про вплив лікування антикоагулянтами на стан хворих з декомпенсованим цирозом класу С за Чайльд-П'ю (в дослідженнях брали участь в основному хворі з компенсованим цирозом класу А і В), масштабні дослідження проводились на представниках

азіатської раси, які мають ряд особливостей, які не дозволяють застосовувати ці результати до всієї популяції, дослідження, які проводились, були малими обсерваційними, ретроспективними, у вигляді окремих клінічних випадків. Використовувались різні визначення пошкодження печінки та використовувались різні дози препаратів. Найбільш перспективним серед усіх НОАК виглядає дабігатран для лікування хворих з цирозом печінки і фібриляцією передсердь, оскільки майже не метаболізується в печінці, не використовує цитохромну систему Р-450 і тому найменш шкідливий для хворих в умовах зниженої функції печінки.

Отже, більше рандомізованих клінічних експериментальних досліджень з цієї тематики потрібно для визначення ефективних схем антикоагулянтної терапії, режимів дозування та визначення безпечності та ефективності в порівнянні один з одним.

РОЗДІЛ 2.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика обстежених хворих

Дослідження проводилось на кафедрі внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, у терапевтичних відділеннях №1 та №2, кардіологічному відділенні, інфекційному відділенні/гепатологічному центрі КМКЛ №15 м. Києва, відділенні гепатології КМКЛ №10 м. Києва.

У дослідженні приймали участь 106 хворих, з яких 70 хворих було з поєднаним перебігом цирозу печінки та постійної форми ФП (I група) та 36 хворих з ізольованим перебігом цирозу печінки (II група). До контрольної групи було залучено 20 умовно здорових осіб тієї ж статі та віку. Обстеження, спостереження та лікування пацієнтів відбувались в амбулаторних умовах на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини №1, частина з них у ході спостереження госпіталізувалась за невідкладними показами у терапевтичні та реанімаційні відділення при розвитку загострення або декомпенсації захворювань.

Діагноз цирозу печінки встановлювали згідно з діючими міжнародними та локальними рекомендаціями з діагностики цирозу печінки на підставі анамнезу життя та захворювання, даних медичної документації, скарг хворих та об'єктивного обстеження, результатів лабораторних (цитолітичний, мезенхімально-запальний, холестатичний, гепатопривний синдром) та інструментальних методів дослідження (УЗД органів черевної порожнини та еластографія печінки) з метою виявлення необоротних структурних змін в печінці.

Діагноз фібриляції передсердь встановлювали згідно з діючими міжнародними та локальними рекомендаціями з діагностики фібриляції передсердь на підставі анамнезу захворювання, скарг, об'єктивного та

комплексного лабораторно-інструментального обстеження (загальні аналізи крові та сечі, АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін, ліпідограма, глюкоза крові, гормони щитовидної залози, тиреотропний гормон, коагулограма, МНВ, АЧТЧ, ЕКГ в 12 відведеннях, ЕхоКГ). Постійну форму фібриляції передсердь встановлювали анамнестично при наявності порушення ритму серця триваліше 1 року при недоцільності або неможливості відновлення синусового ритму.

Критерії включення у дослідження: вік пацієнтів старше 18 років, наявність лабораторно та інструментально підтвердженого цирозу печінки у хворих з постійною формою ФП, наявність постійної форми ФП, наявність індивідуальної згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення із дослідження: наявність спадкових або набутих коагулопатій іншого генезу, системні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання, хронічна хвороба нирок 4 та 5 ст. (ШКФ <30 мл/хв/1,73м^2), ВІЛ-інфекція, кровотечі із шлунково-кишкового тракту та внутрішньочерепні крововиливи в анамнезі менше 2 тижнів тому, нейропсихічні розлади пацієнта, які впливають на результат спостереження та лікування, порушення комплаєнсу пацієнтом.

Серед обстежених 106 пацієнтів чоловіків було 68 (64,1%), а жінок 38 (25,9%). З них до І групи з поєднаним діагнозом цирозу печінки та фібриляції передсердь відносились 46 чоловіків (65,7%) та 24 жінки (34,3%). 2 групу дослідження з ізольованим перебігом цирозу печінки склали 22 чоловіків (61,1%) та 14 жінок (38,9%). В обох досліджуваних групах переважали чоловіки.

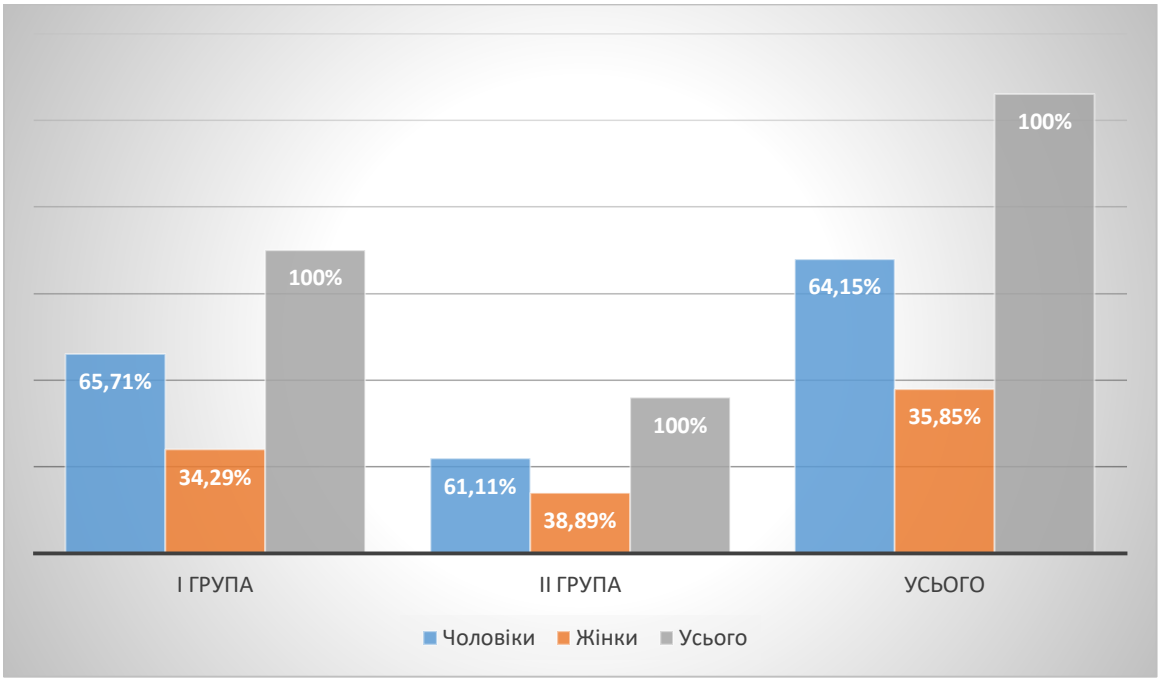


Рисунок 2.1.1 Розподіл хворих залежно від статі пацієнтів, %.

Вік хворих коливався від 42 до 83 років та в середньому складав 68,3±1,08 у хворих I групи (поєднаний перебіг цирозу печінки та фібриляції передсердь) та 58,3±1,45 у хворих II групи (цироз печінки). Як видно із наведених даних, найбільша частка хворих з I групи припадає на вікові проміжки від 60 до 79 років – 30 (42,85%), що може пояснюватись епідеміологічно виникненням фібриляції передсердь переважно у похилому та старечому віці. Більшість хворих з II групи - 19 (52,8%) були у вікових проміжках 50-69р. Розподіл хворих за віком в залежності від статі має свої характерні особливості: спостерігається тенденція до переважання жінок у старших вікових групах та зменшення кількості чоловіків. Це може бути пов'язано із поведінкою високого ризику у чоловіків, скорішим прогресуванням захворювань, їх декомпенсації та високих рівнем смертності внаслідок цього.

Таб. 2.1.1. Розподіл хворих залежно від віку, %.

Стать / Вік, р.	I група, n=70, 100%				II група, n=36, 100%			
	чоловіки		жінки		чоловіки		жінки	
	n	%	n	%	n	%	n	%
40-49	3	4,3	0	0	3	8,3	2	5,56
50-59	10	14,3	1	1,43	10	27,8	3	8,3

60-69	18	25,71	6	8,57	9	25	2	5,56
70-79	12	17,14	11	15,71	1	2,78	6	16,7
80-89	3	4,3	5	7,14	0	0	0	0

Тривалість цирозу печінки у поєднанні з фібриляцією передсердь в середньому складала (6,0±0,3) років, а цирозу печінки без ФП – (4,25±0,2) років. У 14 (20%) хворих з I групи діагноз цирозу печінки був встановлений вперше під час аналізу медичної документації та проведення лабораторно-інструментального обстеження. Більшість випадків захворювання в I групі припадала на віковий проміжок 6-10 років – 28 (40%), в II групі на проміжок 1-5 років – 20 (55,6%).

Таб. 2.1.2. Розподіл хворих залежно від тривалості основного захворювання, %.

Групи / Тривалість	I група, n=70, 100%		II група, n=36, 100%	
	n	%	n	%
Нововиявлений	14	20	0	0
1-5 років	23	32,86	20	55,6
6-10 років	28	40	14	38,9
11-15 років	5	7,14	2	5,5

У всіх обстежених пацієнтів I групи тривалість фібриляції передсердь була від 1 до 12 років та в середньому складала 5,32±0,3 років, що менше ніж тривалість основного захворювання. Патогенетично це може пояснюватись виникненням структурної циротичної кардіоміопатії (дилятації усіх камер серця, особливо лівого передсердя, діастолічної дисфункції) при тривалому перебігу захворювання та може служити субстратом для порушення нормального скорочення передсердь, утворенню електрофізіологічних аномалій та розвитку фібриляції передсердь.

Етіологічно більшість випадків цирозу печінки в I групі - 28 (40%) та 16 (44,4%) в II групі було алкогольної етіології , 19 (27,16%) та 7 (19,48%)у I та II

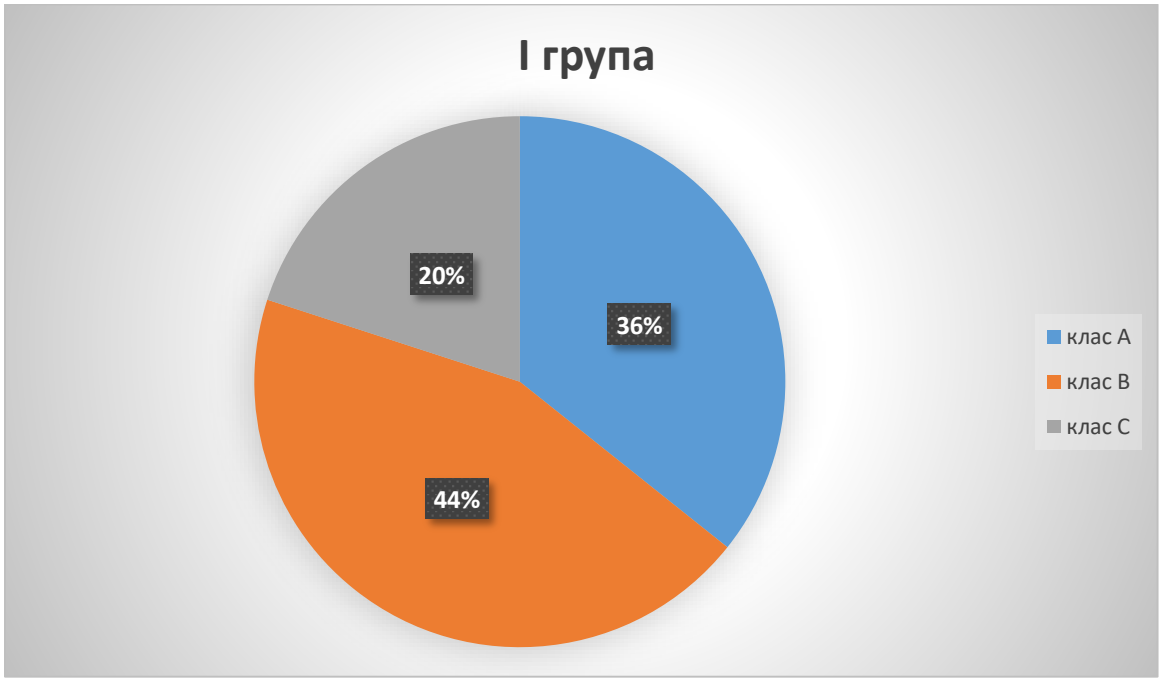
групах відповідно – НАЖХП-асоційований цироз печінки, середня кількість хворих мала цироз печінки вірусної етіології – HBV-асоційований у 7 (10,01%) та 4 (11,12%) випадках та HCV-асоційований у 4 (5,71%) та 5 (13,89%) випадках, змішана етіологія спостерігалась у 9 (12,86%) хворих І групи та 4 (11,1%) ІІ групи. Кардіальна етіологія була представлена лише у 3 (4,26%) хворих І групи. З наведених даних можна зробити висновок, що алкогольна етіологія захворювання більш характерна для чоловіків, а НАЖХП-асоційований цироз печінки у більшості випадків спостерігається у жінок.

Таб. 2.1.3. Розподіл хворих залежно від етіології цирозу печінки, %.

Стать / Етіологія	І група, n=70, 100%				ІІ група, n=36, 100%			
	чоловіки		жінки		чоловіки		жінки	
	n	%	n	%	n	%	n	%
алкогольний	26	37,14	2	2,86	12	33,3	4	11,1
вірусний В	3	4,3	4	5,71	2	5,56	2	5,56
вірусний С	4	5,71	0	0	3	8,33	2	5,56
НАЖХП	2	2,86	17	24,3	1	2,78	6	16,7
кардіальний	2	2,86	1	1,4	0	0	0	0
змішаний	9	12,86	0	0	4	11,1	0	0

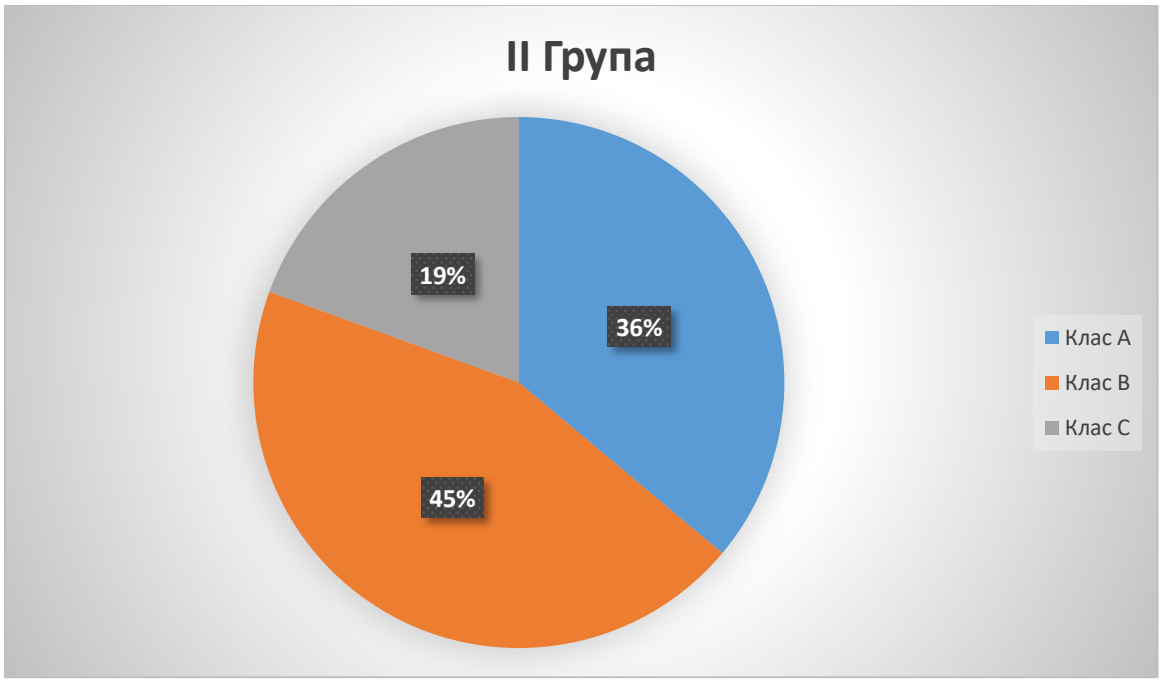
Серед пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь І групи за сумарною баловою оцінкою стадія цирозу визначалась як компенсована (клас А за Чайлд-П'ю) у 25 (35,7%) хворих, субкомпенсована (клас В за Чайлд-П'ю) – у 31 (44,3%) пацієнтів та декомпенсована (клас С за Чайлд-П'ю) – у 14 (20%) хворих.

Рисунок 2.1.2. Розподіл хворих І групи за класифікацією Чайльд-П'ю, %.



Серед пацієнтів з цирозом печінки II групи за сумарною баловою оцінкою стадія цирозу визначалась як компенсована (клас А за Чайлд-П'ю) у 13 (36,1%) хворих, субкомпенсована (клас В за Чайлд-П'ю) – у 16 (44,4%) випадків та декомпенсована (клас С за Чайлд-П'ю) – у 7 (19,45%) хворих.

Рисунок 2.1.3. Розподіл хворих II групи за класифікацією Чайльд-П'ю, %



Таб. 2.1.4. Наявність супутніх захворювань у хворих I та II групи, %.

Групи / Супутні захворювання	I група, n=70, 100%		II група, n=36, 100%	
	n	%	n	%
Хронічний панкреатит	25	35,71	11	30,56
Хронічний холецистит/ЖКХ	29	41,43	9	25
ГЕРХ	1	1,43	0	0
Хронічний гастрит/ Пептична виразка в анамнезі	6	8,57	0	0
Гіпертонічна хвороба (ГХ): - 1 стадія - 2 стадія - 3 стадія	 8 30 5	 11,43 42,86 7,14	 7 13 0	 19,45 36,11 0
ІХС: стенокардія напруги	31	44,3	6	16,67
Серцева недостатність (СН): - I ступінь IIA ступінь - IIБ ступінь - III ступінь	 19 21 15 5	 27,14 30 21,43 7,14	 11 6 4 0	 30,56 16,67 11,11 0
Варикозна хвороба нижніх кінцівок	7	10	1	2,78
ХОЗЛ/хронічний бронхіт	11	15,71	2	5,56
Сечокам'яна хвороба (СКХ)	4	5,71	0	0
Ожиріння	7	10	2	5,56
Цукровий діабет 2 типу	9	12,86	0	0
Остеоартрит	2	2,86	0	0
Хронічна хвороба нирок (ХХН): - 1 ступінь - 2 ступінь - 3 ступінь	2 2 3	2,86 2,86 4,26	0 0 0	0 0 0

Серед супутньої патології в обстежених хворих I та II групи однаково часто спостерігався хронічний панкреатит – 25 (35,71%) та 11 (30,56%)

випадків та хронічний холецистит/ЖКХ – 29 (41,43%) та 9 (25%) відповідно. Але в І групі суттєво частіше спостерігались супутні серцево-судинні захворювання та ускладнення, а також більш тяжкі за перебігом: гіпертонічна хвороба ІІ стадії на 6,75% частіше, ІХС: стенокардія напруги на 27,63%, серцева недостатність ІІА ступеню на 13,33%, ІІБ ступеню на 10,32% частіше ніж у хворих ІІ групи. Тяжкі ускладнення, такі як ІІІ стадія гіпертонічної хвороби та серцева недостатність ІІІ стадії взагалі не були представлені у хворих з цирозом печінки (ІІ група). Також, хворі І групи характеризувались більшою кількістю та різноманітністю супутніх ускладнень, яких не було у хворих ІІ групи (ГЕРХ, хронічний гастрит, СКХ та інш.).

Анамнестично у хворих І групи спостерігались різноманітні тромботичні ускладнення: 7 (10%) хворих мали тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, тромбоз портальної вени, підтверджений інструментально КТ або доплерографічним УЗД – 2 (2,85%) хворих, транзиторна ішемічна атака (ТІА) – 9 (12,86%), інфаркт міокарда (ІМ) – 5 (7,14%) та ГПМК ішемічного характеру – 2 (2,86%) пацієнтів. У хворих з цирозом печінки (ІІ група) значно рідше спостерігались тромботичні ускладнення: лише 2 (5,56%) хворих мали тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, 1 (2,78%) – тромбоз портальної вени, ТІА – 1 (2,78%) та ІМ – 1 (2,78) хворий.

Анамнестично у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь спостерігались наступні геморагічні ускладнення: у 4 (5,71%) - кровотечі з варикозно-розширених вен стравоходу та шлунка, 2 (2,86%) – кровотечі з гемороїдальних вен, носові кровотечі у 5 (7,14%) випадків, кровотечі з ясен – 2 (2,86%) та шкірні геморагії у 6 (8,57%) хворих. У хворих з цирозом печінки кровотечі з верхніх відділів ШКК були у 3 (8,33%) хворих, носові кровотечі у 3 (8,33%), кровотечі з ясен у 1 (2,76%) та шкірні геморагії у 4 (11,1%) хворих.

Було з’ясовано, що хворі з цирозом печінки та фібриляцією передсердь до залучення у дослідження приймали різноманітні антиагрегантні та антикоагулянтні препарати – серед них аспірин – 15 (21,43%) та клопідогрель – 2 (2,86%). Прямі антикоагулянтні препарати хворі приймали лише протягом

госпіталізації у стаціонар – гепарин 4 (5,71%) хворих, низькомолекулярні гепарини 2 (2,86%) пацієнта. Серед непрямих оральних антикоагулянтів 17 (24,3%) хворих вживали варфарин, лише 4 (5,71%) – ривароксабан та 1 – (1,43%) апіксабан. Більшість хворих не приймали препарати цих груп взагалі (27 – 38,57%). В II групі хворі вживали лише антиагреганти: 8 (22,2%) – аспірин та 2 (5,56%) – клопідогрель.

Таб 2.1.5. Використання хворими антиагрегантних та антикоагулянтних препаратів, %

Групи / Препарати	I група, n=70, 100%		II група, n=36, 100%	
	n	%	n	%
Не приймали	27	38,57	26	72,2
Антиагреганти: Аспірин Клопідогрель	 15 2	 21,43 2,86	 8 2	 22,2 5,56
Прямі антикоагулянти: - Гепарин - Низькомолекулярний гепарин	 4 2	 5,71 2,86	 0 0	 0 0
Оральні антикоагулянти: - Варфарин - Дабігатран - Ривароксабан - Апіксабан	 17 0 4 1	 24,3 0 5,71 1,43	 0 0 0 0	 0 0 0 0

З моменту спостереження госпіталізація до стаціонару з приводу загострень або декомпенсації основних захворювань була у 21 хворого (30%) I групи та 8 хворих (22,2%) II групи. Ушпиталення хворих I групи в більшості випадків було внаслідок загострень та декомпенсації з боку серцево-судинної системи. Зокрема, 11 (55%) хворих звернулись з набряковим синдромом та вираженою задишкою, 4 (19%) з гідротораксом, 2 (9,52%)з гіпертонічним кризом, 3 (14,2%) зі скаргами на біль в грудній клітині. З боку цирозу печінки, 6 (28,5%) хворих I групи звертались до стаціонару з приводу набряково-асцитичного синдрому та II групи – 4 (50%), 2 (9,52%) та 1 (12,5%) пацієнт

відповідно – печінкової енцефалопатії, 4 (19%) з I групи та 3 (37,5%) з II – жовтяниці та свербіння шкіри, 1 (4,76%) з I групи внаслідок інфекційних ускладнень та 1 пацієнт з I групи (4,76%) з шлунково-кишковою кровотечею.

*2.2. Дизайн дослідження***.**

На першому етапі всі 106 пацієнтів, які були включені у дослідження та підписали інформовану згоду на участь, були розподілені у 2 групи спостереження. I основну групу спостереження склали 70 хворих з цирозом печінки та постійною формою фібриляції передсердь, II групу порівняння – 36 хворих з ізольованим перебігом цирозу печінки. У всіх хворих збирались скарги, анамнез захворювання та життя, проводився об'єктивний огляд (загальний огляд, пальпація, перкусія, аускультація), вимірювання артеріального тиску, оцінка ризику тромботичних та геморагічних ускладнень за шкалами CHA2DS2-VASc та HAS-BLED. Лабораторно хворим проводились загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові (загальний білірубін, загальний білок, альбумін, АЛТ та АСТ, лужна фосфатаза, ГГТФ, креатинін, сечовина), ШКФ, стандартні коагуляційні параметри. Інструментально хворим проводилась оцінка гемостатичного потенціалу методом НПТЕГ. Під час проведення лабораторних та інструментальних обстежень хворим пропонувалось утриматись від прийому будь-яких антикоагулянтів та антиагрегантів протягом 3 діб. Хворі I групи дослідження були додатково розподілені на 3 підгрупи в залежності від ступеню тяжкості цирозу печінки за шкалою Чайлд-П'ю класів A, B та C. Усі отримані показники порівнювались з групою контролю та проводився порівняльний аналіз показників між I та II групою.

На другому етапі дослідження 70 пацієнтів I групи з поєднаним перебігом цирозу печінки та постійною формою ФП було додатково рандомізовано на 2 групи. В IA підгрупу були включені 35 пацієнтів, які отримували базову терапію із застосуванням дабигатрана етексилату (препарат «Прадакса», фармацевтична фірма «Boehringer Ingelheim»,

Німеччина, реєстраційне посвідчення № UA/10626/01/03 від 14.07.2017 до 14.07.2022) в дозі 110 мг 2 рази на добу протягом 3 місяців. В ІВ групу були включені 35 пацієнтів, які отримували базову терапію із застосуванням варфарину в початковій дозі 5 мг, що динамічно змінювалась в залежності від МНВ (препарат «Варфарин-НІКОМЕД», фармацевтична фірма «Такеда Фарма», США, реєстраційне посвідчення №UA/7897/01/01 від 29.11.2017 безстроково) протягом 3 місяців. Хворих інформували про правила прийому препаратів та можливі побічні ефекти. За результатами обстеження було проведено оцінку та порівняльний аналіз лабораторно-інструментальних показників (оцінка показників загального аналізу крові, функціонального стану печінки та нирок, стандартних коагуляційних параметрів та гемостатичного потенціалу методом НПТЕГ) до та після призначення лікування антикоагулянтними препаратами, а також між групами ІА та ІВ. На кінцевому етапі дослідження визначались частота та структура тромботичних і геморагічних ускладнень на тлі лікування та була побудована багатофакторна модель логістичної регресії для оцінки ризику тромботичних та геморагічних ускладнень у хворих на тлі лікування варфарином та дабігатраном.

Контрольну групу склали 20 умовно здорових осіб, серед яких було 14 (70,00 %) чоловіків та 6 (30,00 %) жінок, віком від 42 до 82 років. Середній вік здорових складав 61,4 ± 2,35 роки. Підбір сукупності здорових осіб здійснювався за анамнезом, медичною документацією, відсутністю фібриляції передсердь та цирозу печінки, даними об’єктивного обстеження. Контрольна група за статтю, віковими характеристиками була репрезентативною щодо основної групи пацієнтів.

2.3 Методи дослідження.

2.3.1. Діагностика цирозу печінки та його етіології.

На першому етапі встановлювався діагноз цирозу печінки за результатами детальної оцінки анамнезу, об'єктивного обстеження, лабораторних аналізів (цитолітичний, мезенхімально-запальний, холестатичний, гепатопривний синдром) та інструментальних методів дослідження (ультразвукового дослідження орґанів черевної порожнини, зсувнохвильова еластографія печінки, ЕГДС).

УЗД органів черевної порожнини та зсувнохвильову еластографію печінки проводили на цифровій допплерівській системі експерт класу «Soneus P7 UltraSign» Україна для визначення ехографічних ознак ураження печінки, допплерографії печінкового кровотоку, жорсткості паренхіми печінки та оцінки фіброзу за шкалою METAVIR, визначення коефіцієнту затухання ультразвуку для оцінки наявності жирового гепатозу. Критеріями цирозу печінки вважались збільшення розмірів печінки за рахунок гіпертрофії лівої та хвостової частки або зменшення за рахунок атрофії правої долі печінки, нерівний контур, дифузне неоднорідне підвищення ехогенності за наявності вузлів гіперрегенерації та вогнищевої жирової інфільтрації, спленомегалія, гіпоехогенність портальних судин, деформація архітектоники портальних судин (видимі судини впадають у більше крупні під кутом 45^0, зниження калібру печінкових вен, звивистість судин), збільшення діаметру портальних вен більше 15 мм, селезінкових вен більше 10 мм, реканалізація пупочних вен, спонтанні судинні шунти, накопичення асцитичної рідини в черевній порожнині.

Еластографія використовує ультразвук в режимі реального часу для оцінки еластичності тканин і є швидким, простим, неінвазивним методом оцінки фіброзу печінки. За допомогою еластографії можна виміряти жорсткість тканини і перетворити її на зображення. Модуль Юнга використовується для кількісної оцінки еластичності або жорсткості тканини

і обчислюється на основі співвідношення між рівномірним стисненням (напруженням), прикладеним до тканини, та результуючою індукованою деформацією тканини (деформація, e), як показано в рівнянні нижче:

(2.3.1.1)

Модуль Юнга (еластичність) = тиск / деформація (E) = s / e E1

За допомогою еталонної величини сили, прикладеної до тканини, можна визначити її еластичність. Еластичність вимірюється в одиницях тиску, паскалях або кілопаскалях (кПа). Жорсткість (еластичність) нормальної, здорової печінки дуже низька (менше 2 кПа). Внаслідок прогресування фіброзу в печінці жорсткість тканини збільшується. Зсувнохвильова еластографія використовує як ультразвук (близько 5 МГц), так і низькочастотні (50 Гц) механічно генеровані зсувні хвилі для визначення еластичності тканин. Швидкість поширення зсувних хвиль безпосередньо пов'язана з еластичністю, швидкість якої більша в жорсткій (фіброзній) тканині, ніж у більш м'якій тканині. Зсувна хвиля генерується зовнішнім низькочастотним вібратором, який прикладається до шкіри пацієнта і виробляє зсувну хвилю, поширення якої вимірюється і обчислюється, як середня еластичність. Для оцінки еластичності печінки вимірювання проводились з правої частки печінки через міжребер'я. Отримували десять вимірювань жорсткості печінки, а медіана вважалась репрезентативною величиною. Ступінь фіброзу печінки визначали за допомогою шкали METAVIR (1996) (таб. 2.3.1). Критеріями еластографії печінки зсувної хвалі при цирозі вважалась стадія F4 за шкалою METAVIR та середній показник кПа жорсткості печінки у хворих був 19,6±3,48.

Таб. 2.3.1.1 Шкала METAVIR (1996).

Ступінь фіброзу	Жорсткість печінки (кПа)	Трактування результату
F0	>2	Портальний фіброз відсутній

F1	2,5-7	Зірчасті розширення портальних трактів без формування септ
F2	7-9,5	Розширення портальних трактів з одиничними септами
F3	9,5-12,5	Численні порто-центральні септи без цирозу
F4	12,5-…75	Цироз

На 2 етапі встановлювалась етіологія цирозу печінки за допомогою додаткових анамнестичних, клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Згідно з «EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease» (2018) алкогольну етіологію захворювання встановлювали за допомогою опитувальника AUDIT, який вважається золотим стандартом оцінки зловживання алкоголем. Результат вважався позитивним, якщо пацієнт отримував в сумі 8 балів або більше. (таб. 2.3.2). Також, для діагностики враховувались інші позапечінкові прояви алкоголізму, як периферична полінейропатія, панкреатит, кардіоміопатія та лабораторні показники (макроцитарна анемія, збільшення співвідношення АСТ/АЛТ у 2-3 рази). HCV-асоційований цироз печінки підтверджувався при наявності у хворих антитіл до вірусу гепатиту С (anti HCV +) визначених методом ІФА та позитивним РНК HCV в крові, HBV-етіологія при наявності антитіл до вірусу гепатиту В (anti-HBc IgG окремо, або в комплексі з anti-HBs, anti-HBe) та антигену HBsAg та позитивним ДНК HBV за даними медичної документації. Згідно з «The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases» (2018) НАЖХП-асоційований цироз печінки ставився при наявності стеатозу печінки на УЗД, F4 за шкалою METAVIR, менше 8 балів за опитувальником AUDIT (що виключало вживання алкоголю) та факторів ризику, асоційованих з НАЖХП, а саме – ожиріння (ІМТ>30 кг/м^2), інсулінорезистентність або цукровий діабет 2 типу, жіноча стать). Кардіальний (застійний) цироз печінки ставився за умов виключення інших етіологій захворювання та наявності важкої патології серцево-судинної системи: недостатність або стеноз клапанів

серця II-II ступеня, виражена легенева гіпертензія, легеневе серце, правобічна або двобічна серцева недостатність III ступеня, констриктивний перикардит.

Таб. 2.3.1.2. Опитувальник AUDIT.

Запитання	0	1	2	3	4
1. Як часто ви вживаєте спиртні напої?	ніколи	1 раз на місяць або рідше	2-4 рази на місяць	2-3 рази на тиждень	4 рази на тиждень або частіше
2. Скільки порцій спиртного ви випиваєте в звичайний день, коли ви вживаєте алкоголь? (під порцією мається на увазі або 0,5 л пива, або 200 мл сухого вина, або 50 мл горілки або коньяку)	1 або 2	3 або 4	5 або 6	7 або 9	10 або більше
3. Як часто ви випиваєте більше шести порцій алкоголю за один раз?	ніколи	1 раз на місяць або рідше	щомісяця	щотижня	Щодня або майже щодня
4. Як часто протягом минулого року ви помічали, що не в змозі зупинитися, якщо почали пити?	ніколи	1 раз на місяць або рідше	щомісяця	щотижня	Щодня або майже щодня
5. Як часто протягом минулого року ви не виконували того, чого зазвичай від вас очікували, через вживання алкоголю?	ніколи	1 раз на місяць або рідше	щомісяця	щотижня	Щодня або майже щодня
6. Як часто протягом минулого року ви відчували потребу вранці випивати спиртне для того, щоб бути в змозі що-небудь робити після надмірного вживання алкоголю напередодні?	ніколи	1 раз на місяць або рідше	щомісяця	щотижня	Щодня або майже щодня
7. Як часто ви відчували почуття провини або дорікали себе з приводу вживання алкоголю?	ніколи	1 раз на місяць або рідше	щомісяця	щотижня	Щодня або майже щодня
8. Як часто протягом минулого року ви не могли пригадати подій попереднього дня через те, що були в стані сп'яніння?	ніколи	1 раз на місяць або рідше	щомісяця	щотижня	Щодня або майже щодня
9. Чи траплялося, що ви в стані сп'яніння були причиною травмування себе або оточуючих?	ніколи	1 раз на місяць або рідше	щомісяця	щотижня	Щодня або майже щодня

10. Чи траплялося, що хтось із членів вашої родини, хтось із друзів, або лікар висловлював свою стурбованість з приводу вживання вами алкоголю або радив вам менше пити?	ніколи	Раз на місяць або рідше	щомісяця	щотижня	Щодня або майже щодня

На 3 етапі для оцінки тяжкості цирозу печінки використовувалась клінічна класифікація за Чайлд-П'ю, яка ґрунтується на даних біохімічних досліджень і клінічних проявах. За сумарними показниками виділяють 3 групи: перша (компенсований цироз печінки, клас А) – 5-6 балів, друга (субкомпенсований цироз печінки, клас В) – 7-9 балів, третя (декомпенсований цироз печінки, клас С) – більше 9 балів.

Таб. 2.3.1.3.Критерії класифікації цирозу печінки за шкалою Чайлд-П'ю.

Показник	***1 бал***	***2 бали***	***3 бали***
Альбумін, г/дл	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Загальний білірубін, мкмоль/л	<34	34-51	>51
ПТІ, тривалість (сек)	<4,0	4,0-6,0	>6,0
Асцит	Немає	Легкий (ненапружений)	Помірний або важкий (напружений)
Енцефалопатія	Немає	1-2 ст.	3-4 ст.

Наявність у хворих печінкової енцефалопатії та ступінь її вираженості встановлювалась на підставі сукупної оцінки клінічних проявів та за допомогою психометричного тестування (тест зв’язку чисел) відповідно до класифікації West-Haven. Залежно від часу, витраченого хворим, на виконання тесту чисел виділено 5 стадій (стадія 0 – < 30 сек.; стадія 1 – 31-50 сек.; стадія 2 – 51-80 сек.; стадія 3 – 81-120 сек.; стадія 4 – 120 сек. та більше. Апраксію оцінювали за почерком, можливістю написати незнайоме слово та за тестом ліній. Наявність тремору визначали, пропонуючи хворому тримати руки витягнутими вперед зі стиснутими кулаками в положенні пронації впродовж

не менше 30-45 сек. При оцінці тремору (астериксису) користувались наступною класифікацією: стадія 1: атериксис у вигляді рідких плесків, ляпаючих рухів; стадія 2: рідкі, нерегулярні плески; стадія 3: часті плески; стадія 4: ляпаючі рухи, що майже не припиняються. (таб.2.3.4).

Таб. 2.3.1.4. Класифікація West-Haven градації психічного стану при ПЕ.

Стадія ПЕ	***Рівень свідомості***	***Особливості індивідуальності та інтелекту***	***Неврологічні ознаки***	***Електроенцефало-графічні особливості***
Відсутня	Нормальний	Не порушені	Відсутні	Відсутні
Субклінічна (мінімальна)	Нормальний	Забудькуватість, сплутаність, збудження, дратівливість	Порушення тільки при проведенні психометричного аналізу	Відсутні
1	Порушення режи-му сну, підвищена тривожність	Тремор, апраксія; дискоординація та апраксія	Тремор, апраксія; дискоординація та апраксія	Трифазні хвилі (5 циклів за секунду)
2	Загальмованість, уповільнена реакція	Дисграфія, дизартрія, тремор, епізоди дез-орієнтації	Астериксис, дизар-трія,атаксія, знижені рефлекси	Трифазні хвилі (5 циклів за секунду)
3	Сонливість, сплу-таність свідомості	Дезорієнтація, амнезія, розгальмування, не-адекватна поведінка	Астериксис, гіперактивність, позитивні рефлекси Бабінського та м'язова ригідність	Трифазні хвилі (5 циклів за секунду)
4	Кома	Відсутні	Відсутні рефлекси	Дельта-активність

Езофагогастродуоденоскопія виконувалась для оцінки ступеня розширення варикозних вен стравоходу та шлунку. Оцінка проводилась відповідно до класифікації K. J. Paquet (1982): I ступінь – наявне незначне розширення вен, слизова оболонка стравоходу не змінена; II ступінь – наявні поодинокі варикозні вузли, що змінюються при напруженні, просвіт стравоходу звужений, слизова стравоходу не змінена; III ступінь – просвіт

стравоходу повністю перекритий, варикозні вени іноді контуруються тільки при інсуфляції повітря, деякі варикозні вузли пролабують в просвіт стравоходу. Епітеліальний шар незначно стоншений, зрідка виявляються телеангіектазії; IV ступінь – просвіт стравоходу повністю перекритий, варикозні вузли можуть бути виявлені тільки при інсуфляції повітря, епітелій значно стоншений, на варикозних венах множинні телеангіектазії.

2.3.2. Оцінка показників загального аналізу крові, функціонального стану печінки та нирок.

Усім хворим, які увійшли у дослідження, лабораторні аналізи виконувались у Клініко-діагностичній лабораторії КНП «Академія здоров'я людини» на базі КМКЛ №1. Виконувався загальний аналіз крові, в якому визначали кількість еритроцитів, лейкоцитів з розрахунком лейкоцитарної формули, тромбоцитів, гемоглобіну та ШОЕ. Гематологічні дослідження виконувались на гематологічному аналізаторі Yumizen 500 HORIBA ABX SAS (Франція) з використанням реагентів ABX Diluent, ABX Cleaner фірми Whitediff (Франція).

Біохімічні дослідження виконувались на аналізаторі Sapphir 400 фірми-виробника HIROSE ELECTRIC ca. LTD (Японія). Наявність цитолітичного синдрому визначали за активністю АЛТ, АСТ та ЛДГ у сироватці крові за використанням реагентів фірми ELITECH Clinical Systems SAS (Франція). Синдром холестазу та ступінь порушення синтезувальної функції печінки визначали за активністю загального білірубіну, ЛФ, ГГТП, кількістю загального білку та альбуміну в сироватці крові реагентами фірми PZ CORMAY S.A. (Польща).

Вміст креатиніну в сироватці крові визначався реагентами Liquick Cor-CREATININE 30 та Liquick COR-UREA 30 фірми PZ CORMAY S.A. (Польща). Для оцінки стану нирок визначали швидкість клубочкової фільтрації, яку розраховували за формулою CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Показники ШКФ ≥ 90 мл/хв./1,73м2 розцінювали як нормальні

або збільшені, 60 - 89 мл/хв./1,73м2 – незначне зниження ШКФ, 45 - 59 мл/хв./1,73м2 – ШКФ незначно або помірно знижена, 30 – 44 мл/хв./1,73м2 – ШКФ помірно або виражено знижена, 15 - 29 мл/хв./1,73м2 – виражено знижена ШКФ, < 15 мл/хв./1,73м2 – термінальна ниркова недостатність.

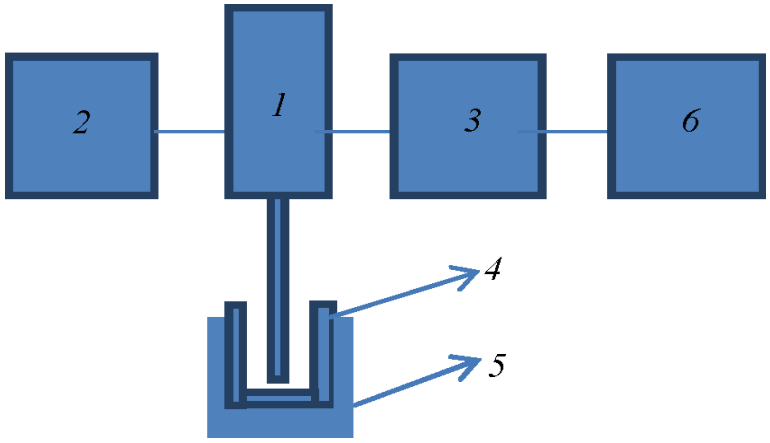
2.3.3. Оцінка стандартних коагуляційних параметрів та ГП методом НПТЕГ

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

Дослідження інтегративного гемостатичного потенціалу хворих виконувалось за допомогою низькочастотної п’єзотромбоеластографії (НПТЕГ) на програмно-апаратному комплексі АРП-01М «Меднорд». [321] НПТЕГ – це глобальний тест оцінки стану гемостазу, який дає оцінку змін в’язкопружніх властивостей згортка під час полімеризації фібрину та утворення поперечних міжмолекулярних зв'язків, його ретракції і подальшого лізису. Принцип дії апарату заснований на реєстрації змін опору досліджуваного середовища резонансним коливанням голки-резонатора, закріпленої на п'єзоелектричному елементі і зануреною в кювету з кров'ю пацієнта. Частота коливань голки в повітрі і в рідини підтримується автоматично. Головним вимірювальним елементом комплексу є прецизійний п'єзоелектричний датчик (ПЕД), що представляє собою п'єзоелектричний перетворювач, який, з одного боку, перетворює вхідну напругу низькочастотного гармонійного сигналу в механічні коливання, які передаються на голку-резонатор, а з іншого боку, перетворює механічні коливання в напругу вихідного сигналу. Останній через вихідний операційний підсилювач надходить на ПК, де піддається автоматичній обробці з використанням інформаційно-комп’ютерної системи «ІКС гемо-3».

В основу аналізу графічного зображення НПТЕГ покладені зміни відносних значень в'язкопружніх властивостей крові (Ai), що відбуваються під час коагуляції. Динаміка досліджуваного процесу - перехід крові в ході коагуляції з рідкого стану в твердо-еластичне - визначається змінами агрегатного стану крові і реєструється у вигляді інтегрованої кривої НПТЕГ,

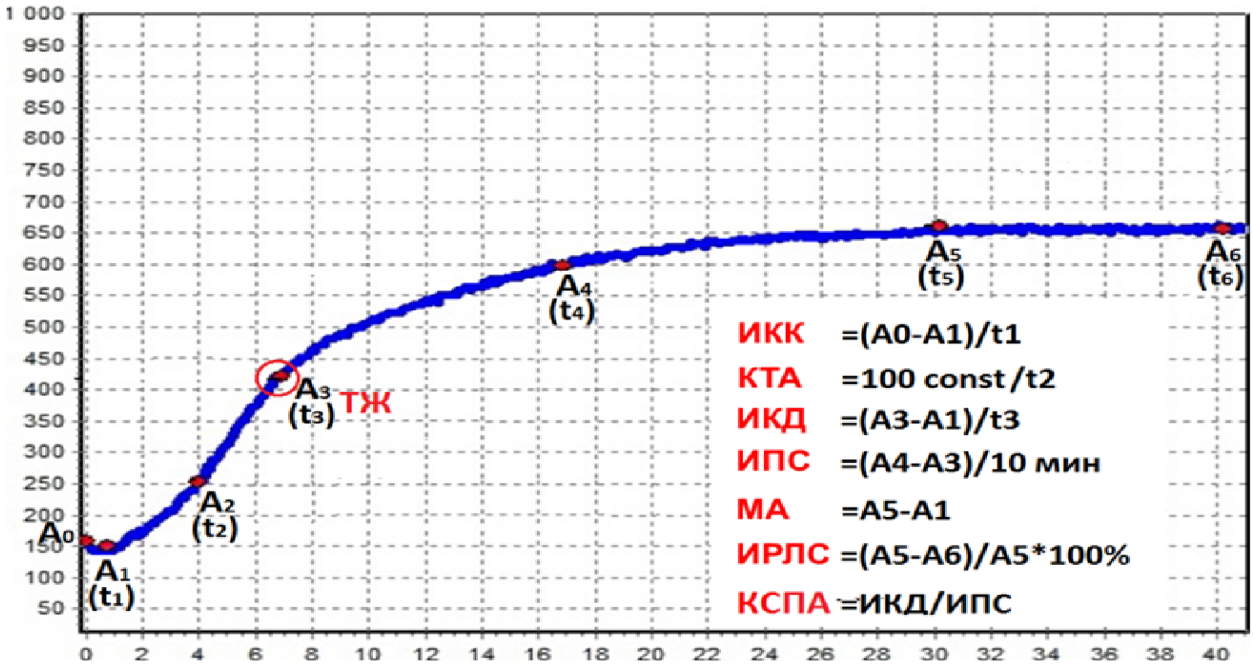
Рис. 2.3.3.1. Структурно-вимірювальна схема апарату.



1 – ПЕД; 2 – генератор імпульсів; 3 – вихідний операційний підсилювач; 4 – вимірювальна кювета; 5 – термостат; 6 – інформаційно-комп'ютерна система «ІКС гемо-3».

кожна точка якої (Ai) визначається станом системи в конкретний момент часу дослідження (Ti). На малюнку 2.3.3.2. представлений графік змін агрегатного стану крові (НПТЕГ) здорової людини, на якому по осі ординат оцінюється амплітуда досліджуваного процесу (A1) у відносних одиницях, а по осі абсцис - час дослідження (T1) в хвилинах.

Рис. 2.3.3.2. Показники НПТЕГ цільної крові здорової людини.



(A0-A5) - амплітуда НПТЕГ на етапах формування полімерного згортка фібрину;
A6 – амплітуда на 10-й хвилині лізису згустку; (t1-t5) - тимчасові інтервали етапів фібріногенеза, хв; ТЖ (t3) - точка желювання, хв;
МА - максимальна щільність згустку, в.о.

Таб. 2.3.3.3. Кількісні вимірювальні параметри НПТЕГ.

Визначення	Назва параметру, одиниці виміру
Початкове значення амплітуди на момент часу **t_0**;	**A_0, у.о**
Період реакції (час у хвилинах від початку дослідження до досягнення мінімальної амплітуди НПТГ - А1); Референтні значення **t_1**=0,8 (0,6-1,3);	**t_1, хв**
Максимальне зниження амплітуди за час **t_1** (період реакції);	**A_1, у.о**
Час досягнення амплітуди **A_2** НПТГ, хв; Референтні значення **t_2** = 3,5 (2,8-4,2).	**t_2, хв**
Збільшення амплітуди НПТЕГ на 100 умовних одиниць;	**A_2, у.о**
Час згортання крові (точка желювання), хв, визначається автоматично при зміні тангенса кута нахилу кривої на 60%; Референтні значення **t_3**=7,4 (5,9-9,0)	**t_3. хв**
Величина амплітуди НПТЕГ в точці желювання у відносних одиницях;	**A_3, у.о**
Значення амплітуди НПТЕГ через 10 хв після досягнення точки желювання у відносних одиницях	**A_4, у.о**

Максимальна амплітуда НПТЕГ, що реєструється протягом 10 хв;	**A_5, у.о**
Час досягнення максимальної амплітуди НПТЕГ (А5) - час формування фібрин-тромбоцитарної структури згустку; Референтні значення **t_5**= 30,7 (23,3-39)	**t_5, хв**
Значення амплітуди НПТЕГ через 10 хв після досягнення максимальної амплітуди, у.о.	**A_6, у.о**
Інтенсивність контактної коагуляції - визначається як частка від ділення різниці амплітуд (A_0-A_1) на період реакції t_1: $$ІКК=\frac{A0-A1}{t1}$$ Референтні значення ІКК = 26 (16-36]; Даний показник відображає переважно агрегаційну активність тромбоцитів та інших формених елементів крові, I і II фази коагуляції (етап формування згортку).	**ІКК, у.о**
Інтенсивність коагуляційного драйву – визначається як частка від ділення різниці амплітуд (А3-А1) на час згортання крові: $$ІКД=\frac{A3-A1}{t3}$$ Референтні значення ІКД = 38 (28-46) Даний показник характеризує переважно протеолітичний етап II фази згортання крові. Разом з тим відрізок кривої НПТЕГ поблизу точки желювання (зміна tg кута кривої на ~ 60%) відображає початок процесу полімеризації, який в точці желювання призводить до утворення фібринового гелю - основного структурного каркасу згортка.	**ІКД, у.о**
Константа тромбінової активності - визначається як частка від ділення амплітуди НПТЕГ A_2 = (100 const) на час (t_2-t_1): $$КТА=\frac{100}{t2-t1}$$ Референтні значення КТА = 30 (25-40) Використання при аналізі НПТЕГ даного показника обумовлено необхідністю наявності універсального критерію оцінки інтенсивності протеолітичної етапу фібріноутворення.	**КТА, у.о**
Інтенсивність полімеризації згортка - визначається як частка від ділення різниці амплітуд НПТЕГ (А4-А3) на постійну тимчасову = 10 хв.	**ІПЗ, у.о**

$$ІПЗ=\frac{A4-A3}{10}$$ Референтні значення ІПЗ = 18,5 (15,4-22,5) за 10 хв. Даний показник оцінює полімеризаційний етап II фази коагуляції. У зв'язку з тим, що процес зміни в'язкопружніх властивостей згустку в ході полімеризації фібрину та формування поперечних міжмолекулярних (ковалентних) зв'язків досить тривалий, а момент переходу в стабілізаційний етап є досить умовним, для уніфікації аналізу НПТЕГ застосовується постійний часовий інтервал (10 хв.) від моменту реєстрації точки желювання.	
Максимальна амплітуда згортка, визначається як різниця величин (A5-A1) в у.о., показник, що характеризує максимальну щільність згустку, обумовлену активністю тромбоцитів, і кількісну / якісну характеристику полімеризації фібрину. MA=A5-A1 Референтні значення МА = 510 (450-650)	**МА, у.о**
Інтенсивність лізису і ретракції згортка - визначається у відсотках, на які зменшується величина амплітуди згортка протягом 10 хв після досягнення МА: $$ІЛРЗ=\frac{A5-A6}{A5}\cdot 100\%.$$ Референтні значення ІЛРЗ=0,29 (0,27-2,3)%. Оскільки літична активність в досліджуваній пробі крові є інтегративною складовою плазміну, лейкоцитарних протеаз, еритроцитарних кіназ, що знаходяться саме в даному обсязі крові (0,45 мл), тому час аналізу для підвищення точності дослідження встановлюється на рівні 20-30 хв.	**ІЛРЗ, у.о**
Коефіцієнт сумарної протизгортаючої активності, визначається в у.о. як частка від ділення ІКД / ІПЗ: $$КСПА=\frac{ІКД}{ІПЗ}$$ Референтні значення КСПА=2,2 (1,8-2,5). Сумарна антикоагулянтна активність крові обумовлена функціонуванням інгібіторів серинових протеаз, неспецифічних інгібіторів серинових протеаз α2-Мг, інгібіторів коферментів (протеїни С, S, тромбомодулін), інгібітори активних комплексів (TFPI) та інш. Даний показник	**КСПА, у.о**

запропонований в зв'язку з тим, що пікові значення функціонування антикоагулянтної системи виявляються переважно в I і II фазах згортання, а також на етапі протеолізу III фази до початку процесу активної полімеризації згортка (ТЖ).	

Забір крові з вени виконували трикомпонентним сілікономованим шприцом з гумовою манжетою обсягом 1,0 мл без накладання джгута. Отриманий зразок крові терміново протягом 30 секунд закладали в кювету розміром 0,45 мл та починали дослідження.

2.3.4. Діагностика фібриляції передсердь.

В усіх хворих для підтвердження діагнозу фібриляції передсердь збирали скарги, анамнез захворювання, проводили об'єктивне обстеження, вимірювали артеріальний тиск.

Дослідження гормонів щитовидної залози (T_3, T_4, ТТГ) та показники ліпідограми (загальний холестерин, тригліцериди, ЛПНЩ, хіломікрони, ЛПВЩ та індекс атерогенності) вимірювали за допомогою універсального біохімічного аналізатора Sapphir 400 фірми-виробника HIROSE ELECTRIC ca. LTD (Японія) реагентами фірми PZ CORMAY S.A. (Польща).

ЕКГ у 12 відведеннях виконувались на електрокардіографі Heart Screen 80G-L1 компанії Innomed (Угорщина). Критеріями діагнозу фібриляції передсердь на ЕКГ вважались відсутність у всіх відведеннях зубця Р (несинусовий ритм), незмінені комплекси QRS, неправильний шлуночковий ритм (інтервали R-R різні) з тахі-, нормо-або брадісистолією.

Для оцінки ризику ішемічних інсультів та системних тромбоемболічних ускладнень у хворих з цирозом печінки та фібриляції передсердь використовувалась шкала CHA2DS2-VASc, яка була запропонована в 2010 році Європейським Кардіологічним Співтовариством (ЄСК). (таб. 2.3.2.1.)

Таб. 2.3.4.1. Шкала оцінки ризику тромботичних ускладнень CHA2DS2-VASc.

Фактори ризику		Бали
C – Congestive Heart Failure	Застійна серцева недостатність або фракція викиду ЛШ≤40%	1
H - Hypertension	Артеріальна гіпертензія	1
A – Age (>75)	Вік>75 років	2
D - Diabetes	Цукровий діабет	1
S – Stroke or TIA	Перенесений інсульт або ТІА, тромбоемболія	2
V – Vascular Disease	Захворювання судин	1
A – Age (65-74)	Вік 65-74 роки	1
S – Female Sex category	Жіноча стать	1

Кількість балів 0-1 вважається категорією низького ризику розвитку тромботичних ускладнень, але починаючи з 2 балів та більше, ризик інсультів підвищується. (Таб. 2.3.2.2.)

Таб.2.3.4.2. Індекс CHA2DS2-VASc та частота інсульту, %.

Індекс CHA2DS2-VASc	Частота інсульту, % на рік
0	0%
1	1,3%
2	2,2%
3	3,2%
4	4,0%
5	6,7%
6	9,8%
7	9,6%
8	6,7%
9	15,2%

2.3.5. Статистичні методи обробки отриманих результатів.

Статистичну обробку отриманих результатів було виконано за допомогою комп'ютерних програм "Excel 2010" (Microsoft), IBM SPSS Statistics Base версія 22.0, EZR версія 3.4.1 (R Foundation Statistical Computing). Для визначення закону розподілу використовувався критерій Колмогорова-Смірнова. Кількісні змінні були представлені у вигляді середнього арифметичного значення (X) із стандартним відхиленням середнього (±SD) у разі нормального закону розподілу даних або у вигляді медіани (Me), 25-м та 75-м процентілями (Me 25%;75%), якщо закон розподілу даних відрізнявся від нормального. Для визначення достовірних відмінностей при порівнянні двох вибірок з нормальним законом розподілу використовувався t-критерій Ст'юдента. Для порівняння двох вибірок з законом розподілу відмінним від нормального використовувався W-критерій Вілкоксона. Для множинних порівнянь з нормальним законом розподілу використовувався однофакторний дисперсійний аналіз, а у разі закону, відмінного від нормального – ранговий однофакторний аналіз Крускала-Уолліса. Частоту ознак у групах порівнювали за допомогою критерію χ^2. При побудові прогностичних імовірних моделей використовувався логістичний регресійний аналіз (ROC-аналіз). За допомогою ROC-аналізу було кількісно визначено площу під ROC-кривою показником AUC (area under ROC curve). Вірогідним для всіх типів статистичного аналізу вважали рівень значущості $p<0,05$.

РОЗДІЛ 3.

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ ТА ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

3.1. Клінічні особливості поєднаного перебігу цирозу печінки та фібриляції передсердь.

У ході дослідження була проаналізована частота виникнення основних синдромів та симптомів з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь (таб. 3.1.1) та у хворих з цирозом печінки (таб. 3.1.2). У хворих І групи найбільш частими присутніми клінічними ознаками були астеновегетативний синдром, важкість у правому підребер'ї, диспепсичний синдром та гепатоспленомегалія.

Таб. 3.1.1 Клінічні прояви з боку ШКТ у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь залежно від класу за шкалою Чайлд-П'ю.

Клінічні прояви	Клас А, n=25		Клас В, n=31		Клас С, n=14	
	n	%	n	%	n	%
Астеновегетативний синдром	10	40	19	61,3	12	85,7*
Важкість у правому підребер'ї	10	40	15	48,4	10	71,4
Диспепсичний синдром:	20	80	28	90,3	14	100
- Нудота, Блювання	6	24	10	45,2	6	42,9
- Метеоризм	7	28	8	25,8	4	28,5
- Діарея, закрепи	4	16	6	19,4	3	21,4
- Біль в епігастрії	3	12	4	13	6	42,9
Зниження апетиту	5	20	9	29	9	64,3
Свербіж шкіри	2	8	6	19,4	8	57,1*
Жовтяниця/субіктеричність	2	8	6	19,4	7	50*
Судинні зірочки	2	8	6	19,4	6	42,9
Гепатомегалія	24	96	31	100	14	100
Спленомегалія	13	52	28	90,3*	14	100*
Асцит:	2	8	9	29*	11	78,5*#

- Медикаментозно контрольований - Медикаментозно неконтрольований	2 -	8 -	8 1	25,8 3,2	4 7	28,5 50
Набряковий синдром:	12	48	15	48,4	13	92,8*#
- Набряки/пастозність н/к	12	48	14	45,2	9	64,3
- Анасарка	-	-	1	3,2	4	28,5
Синдром гормонального дисбалансу	3	12	10	32,3	8	57,1*
Схуднення	4	16	6	19,4*	11	78,6*#
Субфебрилітет	0	0	1	3,2	3	21,4
Варикозне розширення вен стравоходу:	9	36	31	100*	14	100*
- I ст.	9	36	13	41,9	-	-
- II ст.	-	-	15	48,4	3	21,4
- III ст.	-	-	3	9,68	11	78,6

* - достовірність відмінності показників у хворих I групи класу B і C від класу A ($p<0,05$)
\# - достовірність відмінності показників у хворих I групи класу C від класу B ($p<0,05$)

Астеновегетативний синдром визначався при наявності у пацієнтів скарг на загальну слабкість, підвищену втомлюваність, знижену працездатність, емоційну лабільність. При посиленні важкості цирозу печінки збільшувалась частота даного синдрому у хворих I групи – 10 (40%) у хворих класу A, 19 (61,3%) класу B та 12 (85,7%) класу C, набуваючи достовірної різниці між класами A та C за шкалою Чайлд-П'ю, ($p=0,037$). Аналогічно, у хворих II групи також спостерігалось поступове збільшення частоти синдрому, але, при порівняльному аналізі різниці в частоті проявів астеновегетативного синдрому у хворих обох груп не було ($p>0,05$).

Диспепсичний синдром визначався при наявності у хворих нудоти або блювання, метеоризму, діареї або закрепів та болю в епігастрії. Наведені симптоми були присутні у 20 (80%) хворих класу A, 28 (90,3%) класу B та 14 (100%) класу C ($p>0,05$). Вираженість диспепсичних проявів також збільшувалась при погіршенні важкості стану печінки у хворих II групи без достовірної статистичної різниці ($p>0,05$). Найчастіше серед проявів

диспепсичного синдрому хворих турбувала нудота або блювання в анамнезі – 22 (31,4%) хворих. Відчуття важкості у правому підребер'ї у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь поступово збільшувалась, починаючи з класу А – 10 (40%) пацієнтів, клас В – 15 (48,4%), клас С – 10 (71,4%), аналогічно хворим з цирозом печінки ІІ групи (p>0,05).

Збільшення розмірів печінки спостерігалось майже у всіх хворих І групи – 69 (98,5%), зокрема, 24 (96%) у хворих класу А за шкалою Чайлд-П'ю, та 31, 14 (100%) хворих класів В та С (p>0,05). У хворих ІІ групи у 34 (94,4%) пацієнтів пальпаторно визначалась гепатомегалія. Спленомегалія була присутня у 13 (52%) хворих класу А, 28 (90,3%) класу В та 14 (100%) класу С І групи, з наявною статистичною різницею між класами А та В,С (p>0,05). Спленомегалія за даними пальпації була присутня у 28 (77,8%) хворих ІІ групи без наявної статистичної різниці між класами цирозу печінки за Чайлд-П'ю (p>0,05).

Менш поширеними клінічними ознаками у хворих були схуднення, що визначалось у 21 (30%) хворих І групи та 15 (41,7%) ІІ групи з поступовим посиленням ознаки з погіршенням важкості стану печінки (достовірна статистична відмінність між класами С та А, В, p<0,01) та зниження апетиту, що спостерігалось у 23 (32,9%) хворих І групи та 17 (47,2%) ІІ групи, p>0,05. На свербіж шкіри скаржились 16 (22,9%) пацієнта І групи з поступовим посиленням ознаки, набуваючи статистично значущої різниці між класами А та С за шкалою Чайлд-П'ю, p<0,05 та 8 (22,2%) пацієнта ІІ групи, p>0,05. Об'єктивно свербіж шкіри супроводжувався жовтяницею у 15 (21,4%) хворих І групи та 8 (22,2%) хворих ІІ групи. Судинні зірочки були виявлені у 14 (20%) хворих І групи та 12 (33,3%) хворих ІІ групи без наявної статистичної відмінності між класами цирозу печінки, p>0,05. Синдром гормонального дисбалансу оцінювали при наявності гіперемії долонь, гінекомастії у чоловіків, аменореї та гірсутизму у жінок, зниження лібідо та був присутній у 21 (30%) хворих з ЦП та ФП та 13 (36,1%) хворих з ЦП. Наведені симптоми посилювались при погіршенні функціонального стану печінки, набуваючи

достовірної статистичної різниці між класами С та А, В за шкалою Чайлд-П'ю, p<0,05.

Таб. 3.1.2 Клінічні прояви з боку шлунково-кишкового тракту у хворих з цирозом печінки залежно від класу за шкалою Чайлд-П'ю.

Клінічні прояви	Клас А, n=13		Клас В, n=16		Клас С, n=7	
	n	%	n	%	n	%
Астеновегетативний синдром	5	38,5	10	62,5	7	100*
Важкість у правому підребер'ї	4	30,8	8	50	5	71,4
Диспепсичний синдром:	8	61,5	15	93,75	7	100
- Нудота, Блювання	3	23,1	5	31,3	4	57,1
- Метеоризм	2	15,4	2	12,5	3	42,9
- Діарея, закрепи	1	7,7	3	18,8	3	42,9
- Біль в епігастрії	2	15,4	5	31,3	5	71,4
Зниження апетиту	4	30,8	7	43,8	6	85,7
Свербіж шкіри	1	7,7	3	18,8	4	51,7
Жовтяниця/субіктеричність	1	7,7	3	18,8	4	51,7
Судинні зірочки	3	23,1	6	37,5	3	42,8
Гепатомегалія	11	84,6	16	100	7	100
Спленомегалія	8	61,5	13	81,3	7	100
Асцит:	1	7,7	5	31,25	5	71,5*
- Медикаментозно контрольований	1	7,7	4	25	2	28,6
- Медикаментозно неконтрольований	-	-	1	6,25	3	42,9
Набряковий синдром:	3	23,1	5	31,3	4	57,2
- Набряки/пастозність н/к	3	23,1	5	31,3	3	42,9
- Анасарка	-	-	-	-	1	14,3
Синдром гормонального дисбалансу	2	15,4	5	31,3	6	85,7*
Схуднення	2	15,4	6	37,5*	7	100*#
Субфебрилітет	-	-	-	-	1	14,3
Варикозне розширення вен стравоходу:	8	61,6	16	100	7	100
- I ст.	5	38,5	8	50	-	-

- II ст. - III ст.	3 -	23,1 -	7 1	43,8 6,25	2 5	28,6 71,4

* - достовірність відмінності показників у хворих I групи класу B і C від класу A ($p<0,05$)
\# - достовірність відмінності показників у хворих I групи класу C від класу B ($p<0,05$)

Асцит був присутній у 30 (42,9%) хворих I групи, з яких медикаментозно контрольований асцит у пацієнтів класу A зустрічався у 2 (8%) випадків, класу B – 8 (25,8%), класу C – 4 (28,5%), а резистентний до консервативного лікування спостерігався у 1 (3,2%) пацієнтів класу B та 7 (50%) хворих класу C. У хворих II групи асцит був присутній у 11 (30,6%) випадків, з яких медикаментозно контрольований був виявлений у 1 (7,7%) випадків хворих класу A, 4 (25%) класу B та 2 (28,6%) класу C, а резистентний до лікування лише у 1 (6,25%) класу B та 3 (42,9%) класу C. Набряковий синдром, у тому числі набряки/пастозність нижніх кінцівок або анасарка, був присутній у 40 (57,1%) хворих I групи, з переважною більшістю у хворих класу C за шкалою Чайлд-П'ю ($p<0,05$), а у хворих II групи лише у 12 (33,3%) без наявної статистичної різниці між класами цирозу печінки ($p>0,05$).

Рідким клінічним проявом у хворих обох груп була підвищена температура тіла: 4 (5,7%) хворих I групи та 1 (14,3%) хворий II групи мали цей симптом. За даними ФГДС у всіх хворих класів B та C – 100% спостерігались варикозно поширені вени стравоходу, у хворих класу A I групи – 9 (36%) хворих, II групи – 8 (61,6%) хворих.

Також, у хворих I та II груп визначались скарги з боку серцево-судинної системи. (таб. 3.1.3 та таб. 3.1.4). Частіше наведені скарги визначались у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь.

Таб. 3.1.3 Клінічні прояви з боку серцево-судинної системи у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь залежно від класу за шкалою Чайлд-П'ю.

Клінічні прояви	Клас A, n=25		Клас B, n=31		Клас C, n=14	
	n	%	n	%	n	%
Задишка	13	52	15	48,4	9	64,3

Загрудинний біль	6	24	8	25,8	4	28,6
Серцебиття	5	20	6	19,4	4	28,6
Сухий кашель	-	-	2	6,5	1	7,1
Акцент ІІ тону над аортою	2	8	6	19,4	3	21,4
Акцент ІІ тону над ЛА	2	8	3	9,68	1	7,1
Систолічний шум на верхівці	4	16	7	22,6	3	21,4
Ритм галопу	-	-	3	9,68	4	28,6
Гідроторакс	3	12	4	25	3	21,4

Основними суб'єктивними проявами з боку серцево-судинної системи були задишка, яка спостерігалась у 37 (52,9%) хворих І групи, загрудинний біль, присутній у 18 (25,7%) та серцебиття у 15 (21,4%) хворих. Серед аускультативних ознак у хворих спостерігались акцент ІІ тону над аортою у 11 (15,7%) хворих, акцент ІІ тону над легеневою артерією у 6 (8,57%), систолічний шум над верхівкою серця у 14 (20%) пацієнтів та ритм галопу у 7 (10%) хворих І групи. Також, 10 (14,3%) хворих мали гідроторакс. Статистичної різниці між виявленими клінічними ознаками та класами цирозу печінки за шкалою Чайлд-П'ю не було виявлено ($p>0,05$).

Таб. 3.1.4 Клінічні прояви з боку серцево-судинної системи у хворих з цирозом печінки залежно від класу за шкалою Чайлд-П'ю.

Клінічні прояви	Клас А, n=13		Клас В, n=16		Клас С, n=7	
	n	%	n	%	n	%
Задишка	-	-	3	18,8	2	28,6
Загрудинний біль	-	-	-	-	1	14,3
Серцебиття	2	15,4	4	25	3	42,9
Сухий кашель	-	-	1	6,25	-	-
Акцент ІІ тону над аортою	-	-	1	6,25	1	14,3
Акцент ІІ тону над ЛА	-	-	-	-	-	-
Систолічний шум на верхівці	1	7,7	2	12,5	1	14,3
Ритм галопу	-	-	-	-	1	14,3
Гідроторакс	-	-	2	12,5	-	-

Серед хворих ІІ групи клінічні прояви з боку серцево-судинної системи зустрічались набагато рідше. Зокрема, лише у 5 (13,9%) хворих спостерігалась задишка та серцебиття у 9 (25%) хворих. Об'єктивні аускультативні ознаки були присутні лише у 7 (19,5%) хворих ІІ групи.

В результаті порівняльного аналізу клінічних проявів І та ІІ групи було з'ясовано, що набряковий синдром в 3,3 рази частіше зустрічався у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь, ніж у хворих з цирозом печінки ($p=0,035$), зокрема у хворих класу С І групи на 35,6% частіше, ніж у хворих ІІ групи того ж класу. Частота задишки у хворих І групи була у 7,4 рази вище, ніж у хворих ІІ групи ($p<0,001$)у тому числі у хворих класу А на 52%, класу В на 29,6% та класу С на 35,7%. Частота загрудинного болю також була вище у хворих І групи ($p=0,002$). Частота інших клінічних проявів статистично не відрізнялась між показниками обох груп.

3.2. Оцінка показників загального аналізу крові, функціонального стану печінки та нирок у пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь.

За результатами дослідження у хворих обох груп відзначались порушення показників загального аналізу крові. (таб. 3.2.1 та таб.3.2.2.).

Еритроцитопенія була присутня у 20 (28,6%) хворих І та 12 (33,3%) хворих ІІ групи з поступовим підвищенням частоти анемії по мірі прогресування важкості цирозу печінки ($p>0,05$). Лейкоцитопенія зустрічалась у незначної кількості хворих І групи - 11 (15,7%) та 6 (16,7%) хворих ІІ групи з поступовим зниженням кількості лейкоцитів без наявної статистичної різниці частоти виявлення ознаки між класами цирозу печінки за шкалою Чайлд-П'ю ($p>0,05$). Тромбоцитопенія була присутня у 28 (40%) хворих з поєднаною патологією цирозу печінки та ФП і 14 (38,9%) хворих з цирозом печінки з поступовим зниженням рівня тромбоцитів, набуваючи статистичної різниці між класами С та А, В за шкалою Чайлд-П'ю у хворих І групи ($p<0,05$).

Таб.3.2.1 Частота виявлення змін показників загального аналізу крові у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь.

Показник	Клас А, n=25		Клас В, n=31		Клас С, n=14	
	n	%	n	%	n	%
Еритроцитопенія	4	16	10	32,3	6	42,9
Лейкопенія	2	8	5	16,1	4	28,6
Тромбоцитопенія	5	20	14	45,2	9	64,3*
Підвищення ШОЕ	15	60	19	61,3	11	78,6

* - достовірність відмінності показників у хворих І групи класу В і С від класу А ($p<0,05$)

Отримані гематологічні зміни можна пояснити підвищеною секвестрацією клітин крові селезінкою внаслідок портальної гіпертензії, зниженням синтезу еритропоетину та тромбопоетину, пригніченням кістково-мозкового кровотворення та підвищеною втратою клітин (кровотеча, гемоліз). [186].

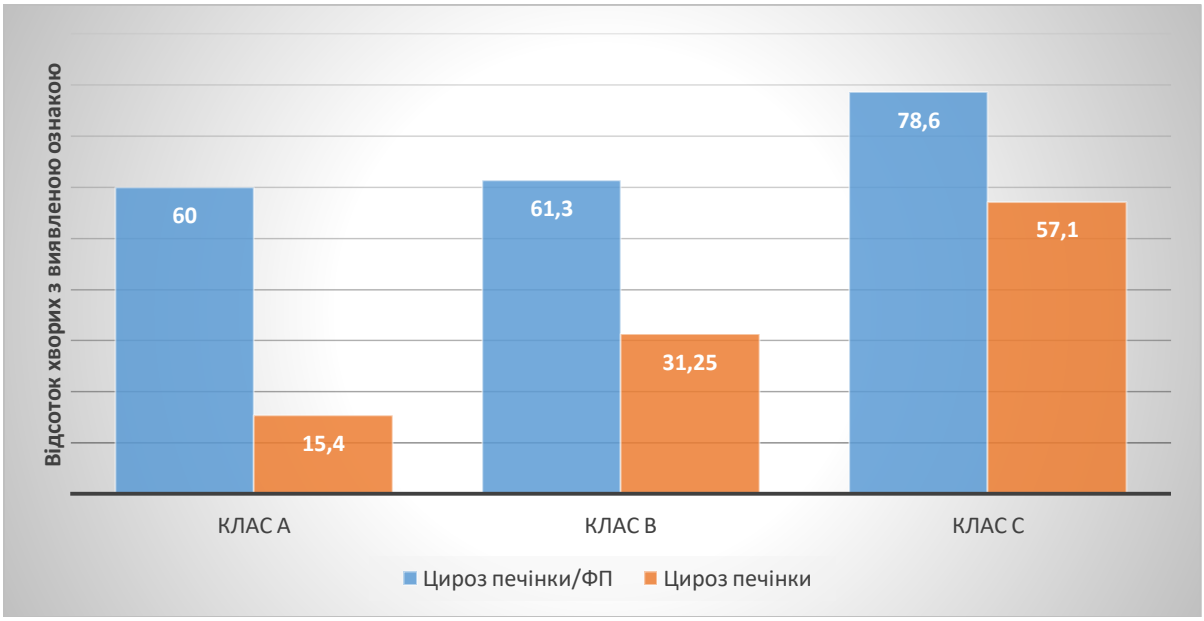
Таб.3.2.2 Частота виявлення змін показників загального аналізу крові у хворих з цирозом печінки.

Показник	Клас А, n=13		Клас В, n=16		Клас С, n=7	
	n	%	n	%	n	%
Еритроцитопенія	2	15,4	6	37,5	4	57,1
Лейкопенія	1	7,7	3	18,75	2	28,6
Тромбоцитопенія	3	23,1	6	37,5	5	71,4
Підвищення ШОЕ	2	15,4	5	31,25	4	57,1

З показників загального аналізу крові також спостерігалось підвищення ШОЕ у 45 (64,3%) хворих І групи та 11 (30,6%) хворих ІІ групи з поступовим підвищенням частоти ознаки, починаючи з компенсованої стадії цирозу печінки без достовірної статистичної різниці ($p>0,05$). Причиною такого стану може бути розвиток диспротеінемії за рахунок зниження рівнів альбуміну та підвищення рівнів гамма-глобулінів, а також розвиток системного запалення на тлі цирозу печінки, що поглиблюється при поєднаному перебігу з фібриляцією передсердь.

При порівняльному аналізі гематологічних змін хворих з поєднаним перебігом ЦП та ФП і хворих з ЦП виявлено у 4,1 рази більшу частоту показнику ШОЕ у хворих I групи порівняно з II групою. Виявлена тенденція спостерігалась у хворих усіх класів цирозу печінки за шкалою Чайлд-П'ю, p=0,002. (Рис.3.2.1). Серед інших показників достовірної різниці у частоті проявів гематологічних змін виявлено не було (p>0,05).

Рис.3.2.1. Частота виявлення збільшення ШОЕ у хворих I та II груп залежно від класу цирозу печінки за шкалою Чайлд-П'ю.



Подальший аналіз кількісних змін гематологічних показників також виявив поступове зниження середнього рівня еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів з погіршенням важкості стану печінки (таб. 3.2.3 та таб 3.2.4). Загальний середній рівень еритроцитів, гемоглобіну та тромбоцитів статистично відрізнявся від контролю у хворих обох груп (p<0,001) з поступовим зниженням, виходячи за межі фізіологічних значень у хворих класу С та набуваючи статистичної достовірної різниці між класами А та С (p<0,05). Середній рівень лейкоцитів знаходився в межах норми у хворих обох груп усіх класів з незначним зниженням у хворих з декомпенсованою стадією цирозу печінки (p>0,05).

Таб. 3.2.3 Показники загального аналізу крові у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь, X±SD або Me [25%;75%].

Показники, одиниці	Здорові, n=20	Усього, n=70	Клас А, n=25	Клас В, n=31	Клас С, n=14
Еритроцити, 10^{12}/л	4,52±0,29	4[3,5;4,3]*	4,0±0,46*	3,9±0,69*	3,3[2,2;4]*#♦
Гемоглобін, г/л	137±9,07	114,2±12,79*	117,2±10,03*	115,6±13,39*	105,9±13,16*#
Лейкоцити, 10^9/л	5,8±1,02	5,57±1,69	5,76±1,64	5,52±1,59	5,36±2,06
Тромбоцити, 10^9/л	274,7±15,21	200 [140;230]*	230 [210;240]*	178,5±56,26*#	146,1±54,2*#
ШОЕ, мм/год	6,85±3,13	20,71±8,86*	18±8,01*	20,61±8,92*	25,79±8,51*#

* - достовірність відмінності від здорових
\# - достовірність відмінності від класу А
♦ - достовірність відмінності від класу В

Середній рівень ШОЕ у хворих I та II групи значно перевищував значення показнику у групі контролю ($p<0,001$), з поступовим підвищенням при посиленні важкості цирозу печінки. Статистична значуща різниця між рівнем показників була виявлена між класами А та С за шкалою Чайлд-П'ю ($p<0,05$) у хворих I групи. У хворих х цирозом печінки (II група) не було виявлено різниці між контролем та класом А ($p>0,05$), але була присутня між класами А та В, С ($p<0,05$). При порівняльному аналізі кількісних показників ШОЕ I та II групи було визначено, що загальне значення ШОЕ I групи у 2 рази вище, ніж у хворих II групи, а також у 2,8 разів вище у хворих класу А, 1,6 разів більше у хворих класу В та 1,71 разів більше у хворих класу С, ніж у хворих відповідних класів II групи.

Таб. 3.2.4 Показники загального аналізу крові у хворих з цирозом печінки, X±SD або Me [25%;75%].

Показники, одиниці	Здорові, n=20	Усього, n=36	Клас А, n=13	Клас В, n=16	Клас С, n=7
Еритроцити, 10^{12}/л	4,52±0,29	3,89±0,61*	4,28 [4;4,35]	4,0±0,52*	2,85 [2,68;4,11]*#
Гемоглобін, г/л	137±9,07	118,8±9,58*	124,2±5,46*	118,2±8,37*	109,9±11,92*#
Лейкоцити, 10^9/л	5,8±1,02	5,41±1,6	5,63±1,19	5,8±1,81	4,13±1,16
Тромбоцити, 10^9/л	274,7±15,21	187,5±48,4*	225,5±41,84*	176,2±32,47*#	143,0±41,89*#

ШОЕ, мм/год	6,85±3,13	11,0 ±7,27*	6,39±2,73	12,75±7,38*#	15±9,18*#

* - достовірність відмінності від здорових
# - достовірність відмінності від класу А

За результатами дослідження у хворих обох груп відмічалось порушення функціонального стану печінки та нирок. (таб. 3.2.5 та 3.2.6)

Цитолітичний синдром у хворих I групи проявлявся підвищенням активності АЛТ у 1,5 рази (p<0,05), (клас А), 2,42 рази, (p<0,05), (клас В) та 4,33 рази, (p<0,05), (клас С), порівняно з контролем. Середній рівень АСТ був вище у 1,52 рази, (p<0,05), (клас А), у 2,4 рази, (p<0,05), (клас В), у 5,71 рази, (p<0,05), (клас С), ніж у групі контролю. Цитолітичний синдром у хворих II групи характеризувався підвищенням активності АЛТ та АСТ у 1,61 та 1,84 рази (p<0,05), обох класів А, у 2,69 та 2,53 рази (p<0,05) класів В та у 3,27 та 3,67 рази, (p<0,05) класів С, ніж у групі контролю. Таким чином, було встановлено наростання синдрому цитолізу із збільшенням класу цирозу за шкалою Чайлд-П'ю.

Таб. 3.2.5 Показники функціонального стану печінки та нирок у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь, X±SD або Me [25%;75%].

Показники, одиниці	Здорові, n=20	Усього, n=70	Клас А, n=25	Клас В, n=31	Клас С, n=14
Білірубін загальний, мкмоль/л	14,01±3,64	45,5 [33;55]*	32 [29;33]*	47,77±7,31*#	79,5 [73;94]*#♦
Загальний білок, г/л	78,56±2,45	66 [59;72]*	73,6±3,32	64,13±5,0*#	54 [51;58]*#
Альбумін, г/л	42,45±4,32	34,21±5,62*	39,52±2,6	33 [32;35]*#	26,5 [24;28]*#♦
АЛТ, Од/л	32,2±7,0	63 [48;112]*	48 [45;54]*	78 [51;87]*	139,5 [125;172]*#
АСТ, Од/л	29,57±4,42	64 [45;144]*	45 [40;57]*	71 [54;132]*	168,9±56,6*#♦
ГГТП, Од/л	40,1±19,1	207,5 [154;226]*	146 [136;162]*	216 [207;227]*#	230,9±21,41*#
ЛФ, Од/л	87,5±19,87	280 [146;353]*	178±75,15*	317 [260;353]*#	394 [350;405]*#
Сечовина, ммоль/л	5,48±3,36	7,38±2,35*	6,5±2,67	7,4±3,05*	8,25±3,34*#

Креатинін, мкмоль/л	74,38±6,67	106,31±10,36*	88,14±6,31	108±8,03*#	122,78±16,73*#♦
ШКФ, мл/хв./1,73м^2	105,42±6,6	65,94±7,73*	76,54±7,23*	68,31±8,45*	52,96±7,52*#♦

* - достовірність відмінності від здорових
# - достовірність відмінності від класу А
♦ - достовірність відмінності від класу В

Холестатичний синдром у хворих з ЦП та ФП проявлявся підвищенням загального рівня білірубіну у 3,25 рази (p<0,001), порівняно із здоровими особами, у тому числі у 2,28 рази (p<0,05) хворих класу А, у 3,41 рази (p<0,05) у хворих класу В та у 5,61 (p<0,05) рази у хворих класу С, порівняно з контролем; збільшенням активності ГГТП та ЛФ у 5,18 та 3,2 рази відповідно (p<0,001), зокрема, у 3,64 та 2,03 рази (p<0,05) (клас А), у 5,38 та 3,62 рази (p<0,05) (клас В) та у 5,78 і 4,5 рази (p<0,05) (клас С). Хворі з цирозом печінки ІІ групи мали схожі результати, однак середній рівень білірубіну був дещо нижчий, ніж у хворих І групи – перевищував показник контролю у 2,78 рази (P<0,001), у тому числі у 2 рази (p<0,05) (клас А), у 3,07 рази (p<0,05) (клас В), у 4,57 рази (p<0,05), (клас С). Активність показників ГГТП та ЛФ була вище у 3,88 та 2,05 рази (p<0,05) (клас А), у 5,57 та 3,7 рази (p<0,05) (клас В), у 6,02т а 4,55 рази (p<0,05) (клас С) відповідно.

Таб. 3.2.6 Показники функціонального стану печінки та нирок у хворих з цирозом печінки, X±SD або Me [25%;75%].

Показники, одиниці	Здорові, n=20	Усього, n=36	Клас А, n=13	Клас В, n=14	Клас С, n=7
Білірубін загальний, мкмоль/л	14,01±3,64	39 [29;55]*	28 [26;31]*	43 [36;48]*	64 [56;72]*#
Загальний білок, г/л	78,56±2,45	66,07±7,33*	73,25±3,0	64,6 [63,1;66,3]*	55,26±2,4*#
Альбумін, г/л	42,45±4,32	32,5±5,16*	37,82±4,28*	30,39±2,3*#	27,46±1,63*#
АЛТ, Од/л	32,2±7,0	65 [52,5;116]*	50,8±13,11*	81 [64;116]*	105,6±55,02*#
АСТ, Од/л	29,57±4,42	65,5 [51;91,5]*	54,46±13,56*	74,94±21,38*	108,6±42,77*

ГГТП, Од/л	40,1±19,1	214,5 [162;235]*	155,9±13,1*	223,3±14,2*#	241,3±14,81*#
ЛФ, Од/л	87,5±19,87	279,8 [202;365]*	179,7±40,82*	323,5 [274,5;357]*#	398,6±19,9*#♦
Сечовина, ммоль/л	5,48±3,36	5,93±3,62	5,3±3,22	5,8±3,34	6,7±3,3
Креатинін, мкмоль/л	74,38±6,67	97,9±17,12*	82,13±6,79	95,42±26,13*	116,1±18,45*
ШКФ, мл/хв./1,73м^2	105,42±6,6	76,87±4,22*	94,35±4,16	71,16±3,28*	65,09±5,23*

* - достовірність відмінності від здорових
# - достовірність відмінності від класу А
♦ - достовірність відмінності від класу В

Також, виявлене наростаюче зменшення функціональної здатності печінки в обох групах. Зокрема, вміст загального білку серед хворих класу А І групи зменшився на 6,3%, а альбуміну на 7% ($p<0,05$), порівняно із здоровими; у хворих ІІ групи аналогічні показники зменшились на 6,8% та 11% відповідно ($p<0,05$). Вміст загального білку та альбуміну у хворих І групи класу В зменшився на 18,4% та на 22,3% ($p<0,05$)Ю а у хворих ІІ групи – на 17,8 та на 28% ($p<0,05$), порівняно з контролем. Серед пацієнтів І групи класу С вміст загального білку зменшився на 31,3%, альбуміну на 37,6%, а серед пацієнтів ІІ групи – на 30% та на 35,3% відповідно.

При порівняльному аналізі показників цитолітичного, холестатичного синдрому та синдрому печінково-клітинної недостатності не було виявлено статистично значущої різниці ($p>0,05$) у хворих І та ІІ групи.

Важливим є виявлене поступове порушення функції нирок у хворих обох груп по мірі прогресування важкості цирозу печінки. У хворих І групи загальний середній рівень креатиніну був у 1,43 рази вище, ніж у групі контролю ($p<0,001$), виходячи за межі референтних значень та набуваючи статистичної різниці між контролем та класом А, В та С ($p<0,05$). Середній рівень сечовини був у 1,35 рази вище, ніж у здорових осіб ($p<0,001$) з поступовим підвищенням та наявною статистичною різницею лише між

класами В та С ($p<0,05$). Відповідно, показник ШКФ у хворих І групи був на 37,5% нижче, ніж у групі здорових осіб, та поступово знижувався з наявною достовірною різницею між класами С та А, В ($p<0,05$). У хворих ІІ групи порушення функції нирок було менш вираженим, зокрема, середній рівень креатиніну був вище контролю лише на 31,6% та виходив за межі референтних значень лише у хворих класу С без достовірної статистичної різниці між класами цирозу печінки ($p>0,05$). Середній рівень сечовини знаходився у межі нормальних значень та не відрізнявся від групи контролю ($p>0,05$). ШКФ у хворих ІІ групи був на 27,1% знижений, порівняно з контролем, та статистично відрізнявся лише у хворих класів В та С ($p<0,001$). Таким чином, рівень креатиніну у хворих І групи був вище на 8,6%, рівень сечовини на 24,5% та ШКФ нижче на 14,3%, ніж аналогічні показники у хворих ІІ групи. Отримані результати можна пояснити більш частим та вираженим пошкодженням нирок у хворих І групи за рахунок коморбідної серцево-судинної та ендокринної патології, зокрема, за рахунок хронічної серцевої недостатності, гіпертонічної хвороби, цукрового діабету та інш.

РОЗДІЛ 4.

ОЦІНКА СТАНУ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ З ЦИРОЗОМ ПЕЧІНКИ ТА ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ.

4.1. Оцінка стандартних коагуляційних параметрів..

Стан гемостазу – комплексна складна система, яка забезпечується взаємодією одночасно судинно-тромбоцитарною, коагуляційною та фібринолітичною ланками. У хворих з цирозом печінки простежується значно порушений процес коагуляції на усіх трьох ланках гемостазу внаслідок зниженого синтезу прокоагулянтних та антикоагулянтних факторів, який знаходиться у динамічному ребалансованому стані на тлі портальної гіпертензії. Цей баланс зміщується в бік гіперкоагуляції або гіпокоагуляції в залежності від супутніх клінічних факторів (ниркова недостатність, інфекція а інш.) 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. Для отримання цілісного розуміння стану гемостазу у хворих з цирозом печінки та тлі фібриляції передсердь та аналізу їх відмінностей були отримані та порівняні результати стандартних коагуляційних тестів 106 хворих з поєднаним перебігом хвороб та ізольованим перебігом ЦП.

В усіх хворих І 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.4.1.1.)

Загальна середня кількість тромбоцитів у хворих І 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 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 незначна 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 ($p=0,146$). Отримані дані підтверджують кількісні порушення тромбоцитів,

Таб. 4.1.1. Показники гемостазу у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь І групи залежно від класу за шкалою Чайлд-П'ю, X±SD або Me [25%;75%].

Показники, одиниці	Здорові, n=20	Усього, n=70	Клас А, n=25	Клас В, n=31	Клас С, n=14
Тромбоцити, $x10^9$/л	274,7±15,21	200[140;230]*	225,5±41,84*	176,2±32,47*#	143,0±41,89*#
АЧТЧ, сек	32,01±2,8	44,35[42;48,2]*	41 [38;42]*	45,7 [43,7;47,4]*#	63,59±2,56*#♦
МНВ	1,11±0,05	1,38 [1,28;1,52]*	1,24±0,06*	1,43±0,06*#	2,02±0,14*#♦
ПТІ, %	92,3±5,81	74,5±12,54*	86,6 [81,2;91,3]	73,2 [71,6;75,4]*#	59,8 [54,6;61,8]*#♦
ПЧ, сек	11,18±2,38	19,4 [16,7;27,2]*	16,07±1,24*	24,3 [18,9;27,6]*#	26,09±6,59*#
Тромбіновий час, сек	12,4±2,97	25,7 [21,8;32,5]*	20,39±2,74*	26,4 [25,4;30,4]*#	42,69±3,11*#♦
Фібриноген, г/л	3,45±0,49	4,17 [3;4,7]*	4,79 [4,51;4,88]*	4,07±0,43	2,01±0,42*#♦
D-дімер, нг/мл	368,8±97,72	675±186,5*	506,5±93,76*	721,5±141,8*#	872,9±142,1*#

* - достовірність відмінності від здорових
# - достовірність відмінності від класу А
♦ - достовірність відмінності від класу В

підвищеної їх секвестрації та пригніченого синтезу внаслідок портальної гіпертензії та дефіциту тромбопоетину, які стають більш очевидними між компенсованим та декомпенсованим ЦП.

Показники коагуляційної ланки гемостазу у хворих І групи також мали значні відмінності. Середній рівень протромбінового часу (ПЧ), який лабораторно є результуючим показником зовнішнього механізму згортання та непрямим чином свідчить про функціональну здатність факторів коагуляції II, VII, IX, X та рівень синтезу цих факторів у печінці, 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). Також, рівень протромбінового індексу (ПТІ) був у 1,23 разів нижче, ніж у групі контролю (p<0,001) та поступово знижувався відповідно до погіршення функціонального стану печінки. Результуючий лабораторний показник внутрішнього механізму коагуляції АЧТЧ, який також є непрямим маркером функціональної активності майже усіх факторів згортання (за виключенням VII та XIII), 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). Показник ПТІ, що є мірою швидкості перетворення протромбіну у тромбін, був незначно знижений у хворих з класом А за шкалою Чайлд-П'ю та контролем (p=0,089), але значуща різниця була наявна між контролем та класами В, С (p<0,01), між класами В та С (p=0,005). 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 зниження відповідно до зростання класів важкості за шкалою 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).

Фібриноген – це результуючий ключовий білок усього каскаду коагуляції, який синтезується в печінці та знаходиться в неактивному стані в сироватці крові. При активації тромбіном молекули фібриногену полімеризуються з формуванням щільного поперечно-зшитого фібрину та стабілізацією тромбу. У хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь середній 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. Рівні фібриногену між хворими класів А та В не були статистично значущими ($p>0,05$), а показники класів А та С, В та С відрізнялись на рівні $p<0,01$. Таким чином, у хворих з компенсованим та субкомпенсованим цирозом печінки виявлявся підвищений рівень фібриногену відносно до референсних норм, але з наростанням тяжкості стану печінки за шкалою Чайлд-П'ю мав тенденцію до поступового зниження. Патогенетично отримані результати пояснюються наявністю системного запалення при ФП та підвищеною експресією прозапальних цитокінів, СРБ, ФНП-α, фібриногену та знижених рівнів природних антикоагулянтів на тлі цирозу печінки, що свідчить про формування протромботичного стану.

D-дімер – це продукт деградації фібрину, який утворюється при його протеолітичному розщепленні плазміном та є мірою активності фібринолітичної ланки гемостазу. D-дімер – високоспецифічний показник та 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.). У хворих І групи середній рівень D-дімеру був вище у 1,8 разів, ніж у контролі ($p<0,001$) та мав тенденцію до поступового підвищення з наростанням важкості стану печінки за шкалою 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-дімеру між класами В та С за шкалою Чайлд-П'ю ($p=0,298$). Отже, підвищений рівень D-дімеру може свідчити про високу активність фібринолітичної системи у хворих на тлі гіперкоагуляції та схильності до формування тромбів.

Аналогічні коагулологічні параметри були отримані у ІІ групи з ізольованим перебігом цирозу печінки та порівняні з групою контролю. (таб. 4.1.2.).

Середній рівень тромбоцитів у хворих ІІ 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 (p<0,05).

Таб. 4.1.2. Показники гемостазу у хворих з цирозом печінки ІІ групи залежно від класу за шкалою Чайлд-П'ю, X±SD або Me [25%;75%].

Показники, одиниці	Здорові, n=20	Усього, n=36	Клас А, n=13	Клас В, n=16	Клас С, n=7
Тромбоцити, $x10^9$/л	274,7±15,21	184,8±49,17*	225,5±41,84*	176,2±32,47*#	143,0±41,89*#
АЧТЧ, сек	32,01±2,8	44,8 [42,15;47,5]*	40,95±2,28*	45,39±2,37*#	60,91±3,33*#♦
МНВ	1,11±0,05	1,38 [1,3;1,46]*	1,26±0,05*	1,4 [1,37;1,45]*	1,99±0,16*#
ПТІ, %	92,3±5,81	75,39±10,72*	85,72±7,4	72,2 [69,8;74,8]*#	62,06±8,02*#
ПЧ, сек	11,18±2,38	21,56±5,29*	16,58±2,65*	22,43±2,52*#	28,84±3,94*#♦
Тромбіновий час, сек	12,4±2,97	26,58±7,3*	20,44±2,24*	25,35 [23,9;26,9]*	38,99±2,73*#
Фібриноген, г/л	3,45±0,49	2,27±0,79*	2,81±0,76*	2,22±0,53*	1,37±0,36*#♦
D-дімер, нг/мл	368,8±97,72	469 [351;639]*	352 [318;370]	526,8±180,8	703,6±58,01*#

* - достовірність відмінності від здорових
# - достовірність відмінності від класу А
♦ - достовірність відмінності від класу В

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 ІІ групи був у 1,93 рази довше, ніж рівень ПЧ здорових (p<0,001) з поступовим подовженням при погіршенні синтетичної функції печінки (p<0,01). Середній рівень ПТІ був у 1,22 рази нижче, ніж у групі контролю

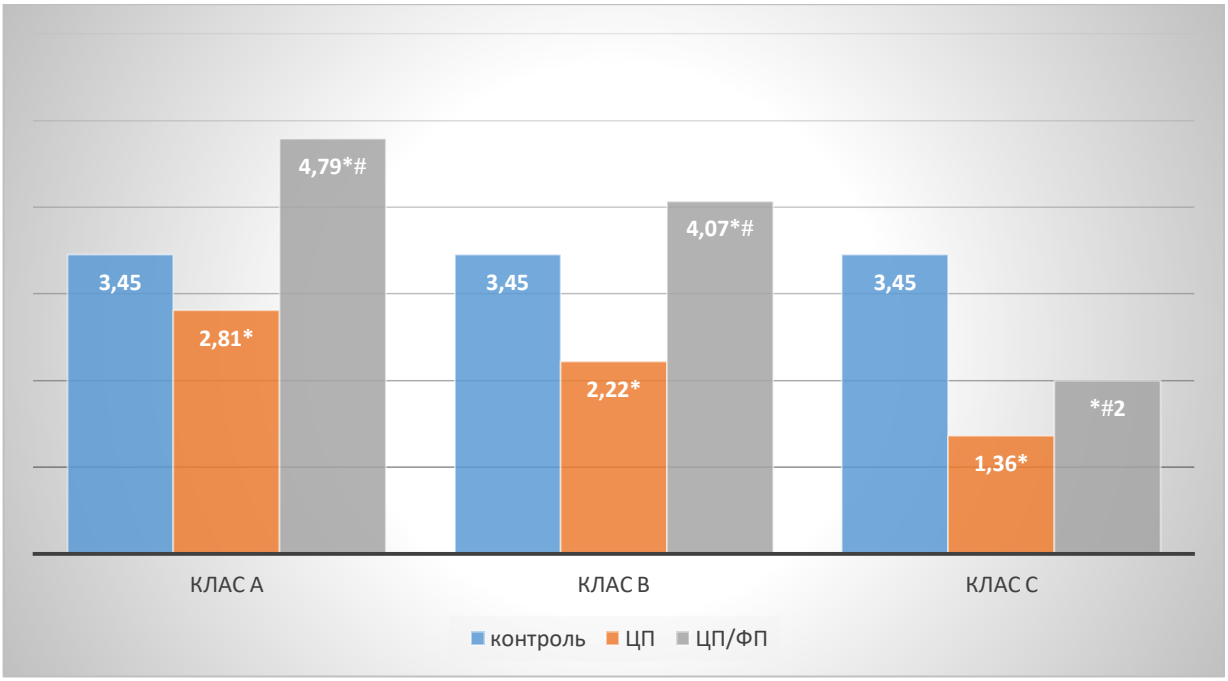
(p<0,001) та поступово знижувався, набуваючи статистичної різниці між класами А та С (p<0,01). У хворих класу А за шкалою Чайлд-П'ю рівень ПТІ був незначно знижений та статистично не відрізнявся від норми (p=0,071). Середній рівень ТЧ був у 2,14 рази нижче, ніж у здорових осіб (p<0,001) та мав тенденцію 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 значення фібриногену відносно референсних норм (2-4г/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-дімеру у хворих ІІ групи був у 1,4 рази нижче, ніж у здорових (p<0,001) та поступово підвищувався з наростанням печінкової недостатності (p<0,05) , що свідчить про помірну активність системи фібринолізу. У хворих з компенсованим цирозом печінки рівень D-дімеру був в межах нормальних значень (<500 нг/мл) або незначно підвищений у разі субкомпенсованого цирозу та статистично не відрізнявся у групи контролю та класу А за шкалою Чайлд-П'ю (p=0,936).

За результатами порівняльної характеристики стандартних параметрів коагулограми у хворих І та ІІ групи не було виявлено статистично значущих відмінностей між рівнем тромбоцитів (p=0,875), АЧТЧ (p=0,960), МНВ (p=0,706), ПТІ (p=0,720), протромбінового (0,518), та тромбінового (p=0,447) часу.

Показники фібриногену І та ІІ групи достовірно відрізнялись від показників фібриногену здорових осіб (p<0,001). Середній рівень фібриногену у хворих І групи був у 1,84 рази більше, ніж у хворих ІІ 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, що може свідчити про високу активність системного запалення та схильності до тромбоутворення в порівнянні з ізольованим перебігом ЦП.

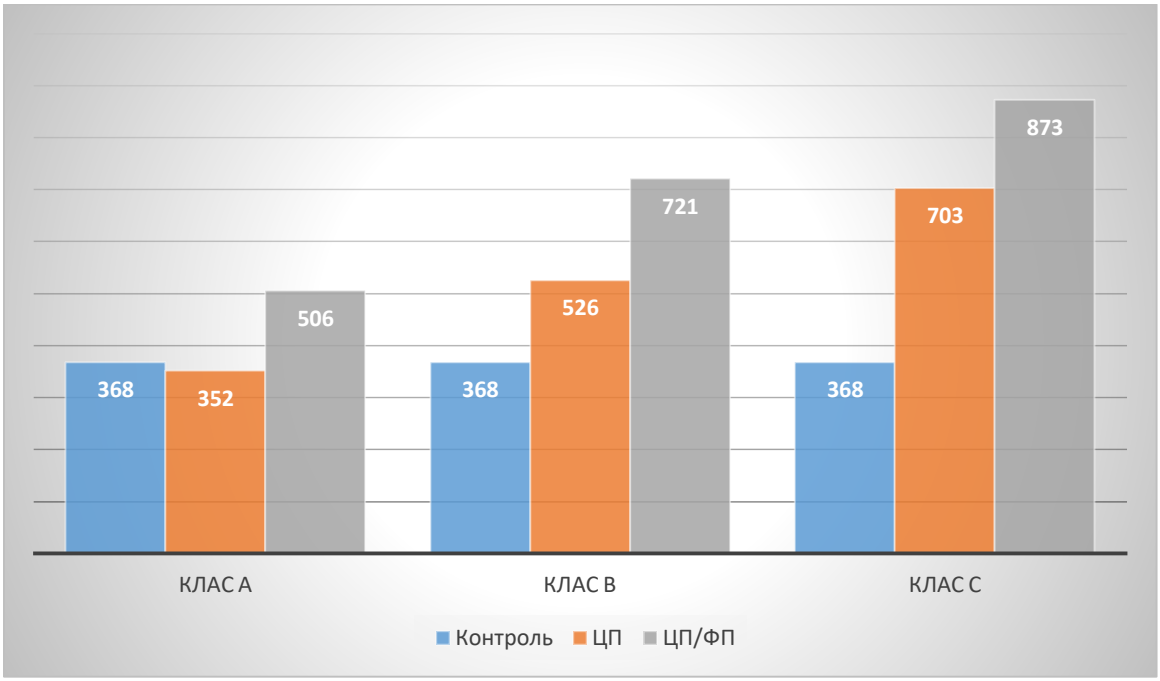
Рисунок 4.1.1. Рівень фібриногену у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь I та II груп в залежності від стадії за шкалою Чайлд-П'ю, г/л.



Примітка.* - p<0,05 – достовірність відмінностей показників порівняно зі здоровими,
#- p<0,05 – достовірність відмінностей показників I групи від II групи.

Показники D-дімеру I та II групи достовірно відрізнялись від показників D-дімеру здорових осіб (p<0,001). Середній рівень D-дімеру у хворих I групи був у 1,27 разів вище, ніж у хворих II групи (p<0,001). У хворих обох груп рівень D-дімеру 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). Отже, отримані результати можуть свідчити про більш високу активність системи фібринолізу та не виключають наявність гіперкоагулянтного стану у хворих з цирозом печінки на тлі ФП.

Рисунок 4.1.2. Рівень D-дімеру у хворих I та II груп в залежності від стадії за шкалою Чайлд-П'ю, нг/мл.



Примітка.* - p<0,05 – достовірність відмінностей показників порівняно зі здоровими, #- p<0,05 – достовірність відмінностей показників I групи від II групи.

4.2 Оцінка гемостатичного потенціалу у пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь методом НПТЕГ.

В результаті оцінки гемостатичного потенціалу (ГП) хворих I та II групи глобальним тестом гемостазу НПТЕГ спостерігались нормокоагуляційний, гіпер- та гіпокоагуляційний профілі ГП. Оцінку проводили за допомогою показників, що характеризують кінцеві етапи фібриногенезу: максимальна щільність згортка (МА), час її реєстрації (t_5), ІТЗ – загальний тренд ГП.

Отримані результати вважали гіперкоагуляційним станом, якщо максимальна щільність згортка (МА) зміщувалась у бік збільшення (вгору) – структурна гіперкоагуляція (МА>650 у.о.), показник t_5 зменшувався (<34 хв.) – хронометрична гіперкоагуляція, а загальний тренд коагуляції ІТС збільшувався (>18 у.о.). Зміщення ГП у бік гіперкоагуляції спостерігався у 70 (100%) хворих I групи та 8 (22,2%) хворих II групи, з яких 3 (37,5%) людини належали до класу В за шкалою Чайлд-П'ю, 5 (62,5%) – до класу С за шкалою Чайлд-П'ю.

Отримані результати вважали гіпокоагуляційним станом, якщо максимальна щільність згортка (МА) зміщувалась у бік зменшення (вниз) – структурна гіпокоагуляція (МА<450 у.о.), показник t_5 збільшувався (>34 хв.) – хронометрична гіпокоагуляція, а загальний тренд коагуляції ІТС зменшувався (<18 у.о.). Зміщення ГП у бік гіпокоагуляції був виявлений у 7 (19,4%) хворих з цирозом печінки ІІ групи, з яких 2 (28,6%) хворих належали до класу А за шкалою Чайлд-П'ю, 4 (57,1%) – класу В, 1(14,3%) – класу С.

Стан нормокоагуляції визначався, якщо показники МА, t_5 та ІТС були в межах референтних значень та статистично не відрізнялись від показників групи контроля. Нормальний стан ГП був наявний у 21(58,3%) хворого ІІ групи, з яких 11(52,4%) належали до класу А, 9 (42,9%) – до класу В та 1 (4,7%) – до класу С за Чайлд-П'ю.

В усіх хворих І групи визначались та аналізувались показники НПТЕГ в залежності від стадії цирозу за Чайльд-П'ю та порівнювались з аналогічними показниками ІІ групи і групою здорових осіб. (таб 4.2.1. та 4.2.2.).

Таб. 4.2.1. Показники НПТЕГ у хворих з цирозом печінки І групи залежно від класу за шкалою Чайлд-П'ю, X±SD або Me [25%;75%].

Показники, одиниці	Здорові, n=20	Усього, n=70	Клас А, n=25	Клас В, n=31	Клас С, n=14
t_1, хв.	1,2±0,59	0,7±0,24*	0,9±0,17	0,6±0,14*#	0,4±0,14*#
ІКК, у.о.	23,63±4,47	34,58 [30,65;38,46]*	29,15±2,41	35,55±2,57*#	41,53±1,95*#♦
КТА, у.о.	31,42±6,02	47,53±6,57*	42,41±3,38*	46,6 [43,6;51,7]*#	56,18±5,44*#
t_3, хв.	6,72±1,25	5,0±0,81*	5,76±0,42	4,87±0,43*#	3,9±0,54*#♦
ІКД, у.о.	34,37±5,08	52,8 [46,2;62,4]*	46,06±5,29	54,18±5,58*#	75,38±6,11*#♦
ІПЗ, у.о.	17,08±2,03	19,66±2,3*	17,46±1,34	20,23±1,41*#	22,3±1,62*#
t_5, хв.	36,82±5,63	32,94±2,11*	32,5±2,435	33,56±1,84	32,34±2,0*
МА, у.о.	536,3±53,32	655,7±76,9*	589,8±46,47	668,6±50,6	744,8±64,68
ІТЗ, у.о.	17,91±2,95	19,41 [18,2;21,4]*	18,15±0,79	19,96±1,62*#	22,94±2,08*#♦

ІЛРЗ, %	0,41±0,16	4,1±0,61*	3,73±0,65*	4,11±0,37*	4,74±0,39*#♦
КСПА, у.о.	2,17±0,48	2,81±0,43*	2,65±0,36*	2,68±0,27*	3,39±0,31*♦

* - достовірність відмінності від здорових
# - достовірність відмінності від класу А
♦ - достовірність відмінності від класу В

В результаті оцінки ГП хворих з цирозом печінки та фібриляції передсердь були виявлені виражені зміни на початковому, протеолітичному та кінцевому етапі коагуляції, а також у фазі ретракції та лізису згортка в порівнянні з ІІ групою та групою здорових осіб.

Таб. 4.2.2. Показники НПТЕГ у хворих з цирозом печінки ІІ групи залежно від класу за шкалою Чайлд-П'ю, X±SD або Me [25%;75%].

Показники, одиниці	Здорові, n=20	Усього, n=36	Клас А, n=13	Клас В, n=16	Клас С, n=7
t_1, хв.	1,2±0,59	0,7±0,25*	0,9±0,17	0,6±0,16*	0,3±0,17*#
ІКК, у.о.	23,63±4,47	34,25±4,97*	29,52±2,6	36,4 [32,2;37,8]*	41,29±2,39*#
КТА, у.о.	31,42±6,02	34,51±11,26	30,29±5,33	31,89±8,83	48,34±14,42*#♦
t_3, хв.	6,72±1,25	6,7 [5,7;7,5]	7,3 [6,5;8,2]	6,86±0,88	4,54±0,68*#♦
ІКД, у.о.	34,37±5,08	38,55 [35,3;43,1]	36,48±3,41	38,52±3,52	53,59±4,13
ІПЗ, у.о.	17,08±2,03	16,29±1,69	15,37±1,4	16,03±1,07	18,62±1,25#♦
t_5, хв.	36,82±5,63	36,8 [33,2;39,3]	36,8 [32,2;39]	37,35 [35,1;42]	35,69±4,39
МА, у.о.	536,3±53,32	547 [515,5;600]	537,2±42,46	547 [476;580]	607,7±108,5
ІТЗ, у.о.	17,91±2,95	15,09±3,38	14,95 [14,4;16,4]	14,4±3,44	19,05 [14,2;20,3]
ІЛРЗ, %	0,41±0,16	3±0,91*	2,34±0,4*	3,18±0,65*	3,78±1,29*
КСПА, у.о.	2,17±0,48	2,48±0,36	2,36±0,09	2,4±0,25	2,89±0,35*#♦

* - достовірність відмінності від здорових
# - достовірність відмінності від класу А
♦ - достовірність відмінності від класу В

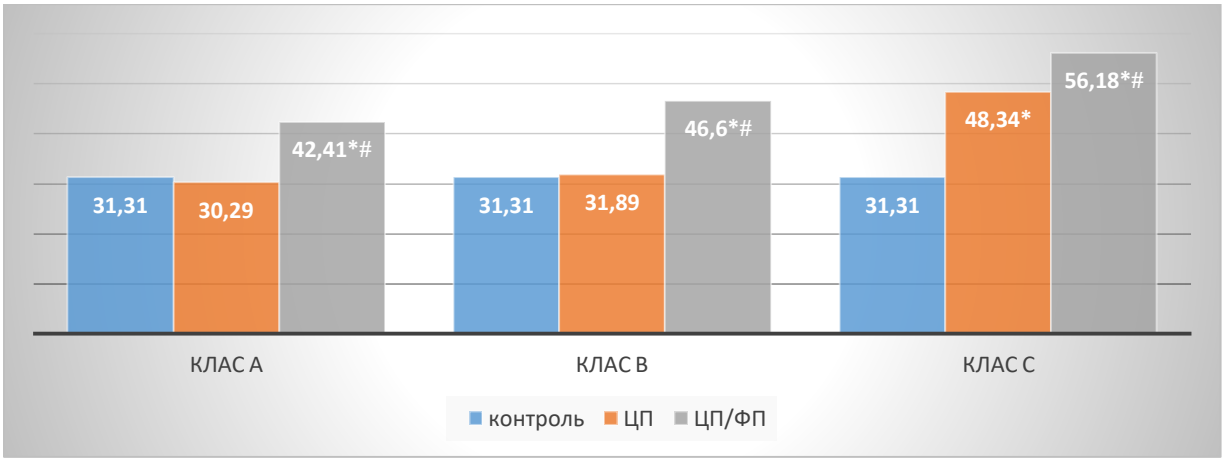
У хворих І групи показник t_1 був менше на 28,6% порівняно з контролем, а показник ІКК більше на 46,3% ($p<0,001$), що характеризує зменшення суспензійної стабільності крові та підвищення агрегаційної активності ФЕК. Спостерігалось достовірне скорочення часу t_1 та збільшення ІКК між

контролем та класами В, С за шкалою Чайлд-П'ю, $p<0,01$, а також поступове скорочення t_1 та збільшення ІКК з погіршенням ступеня важкості цирозу печінки, набуваючи достовірної відмінності між класами А та С, $p<0,01$ (між класами В та С $p>0,05$). Отримані результати пояснюються підвищеною агрегацією тромбоцитів за рахунок ендотеліальної дисфункції, кількісною та якісною дисфункцією тромбоцитів з вивільненням медіаторів агрегації АДФ та тромбоксану А2, підвищеним рівнем фактора Віллебранда (vWF) та зниженим синтезом металопротеїнази ADAMTS13, що розщеплює занадто довгі молекули vWF та зв'язки між vWF та тромбоцитами на тлі цирозу печінки. Середні показники t_1 та ІКК у хворих І та ІІ групи були на одному рівні та статистично не відрізнялись ($p>0,05$), що свідчить про відсутність впливу ФП на агрегаційну активність тромбоцитів та відсутність ефекту антиагрегантів для профілактики тромботичних ускладнень у хворих з ФП.

У хворих І групи спостерігалась значна активація протеолітичного етапу фібриногенезу за рахунок підвищення показнику КТА, що характеризує активність тромбіну. Інтенсивність коагуляції більшим чином визначається активністю тромбіну, який є основним ензимом активатором усього процесу коагуляції, оскільки приймає участь у перетворенні фібриногену у фібрин, активує тромбоцити, фактори згортання V, VIII, XIII, тканинний фактор плазміногену, а також приймає участь у системному запаленні. Середній рівень КТА у хворих І групи був на 51,8% вище ніж у групі контролю ($p<0,001$) та на 37,7% вище ніж у хворих ІІ групи ($p<0,001$). Значна різниця виявлена між здоровими особами та хворими класів А, В, С за шкалою Чайлд-П'ю ($p<0,01$), з поступовим підвищенням КТА по мірі прогресування важкості печінкової недостатності між класами А та С ($p<0,01$), А та В ($p=0,039$). Відмінність КТА між класами В та С не була статистично значущою ($p=0,06$). У хворих з цирозом печінки середній рівень КТА був у межах референсних норм та не відрізнявся від групи контролю ($p=0,266$), але також поступово підвищувався при погіршенні стану печінки, виходячи з меж нормальних значень лише у

хворих класу С з наявною достовірною різницею лише між контролем, класами А, В та С (p<0,01).

Рисунок 4.2.1. Показник КТА у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь I та II груп в залежності від стадії за шкалою Чайлд-П'ю, у.о.



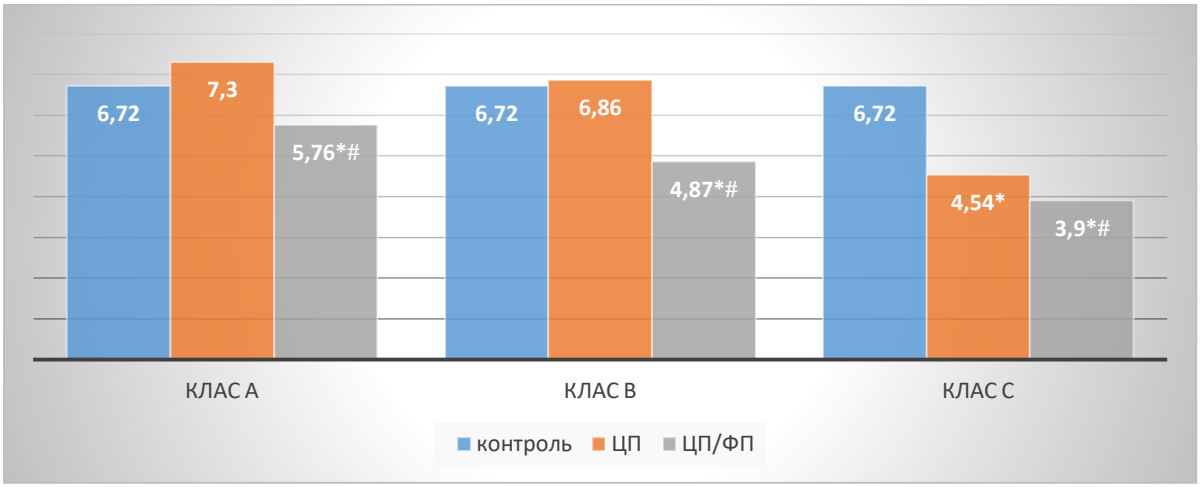
Примітка.* - p<0,05 – достовірність відмінностей показників порівняно зі здоровими,
#- p<0,05 – достовірність відмінностей показників I групи від II групи.

Отримані результати у хворих з цирозом печінки свідчать про те, що на стадії компенсації та субкомпенсації відбувається нормальна генерація тромбіну, але інтенсивність підвищується на стадії декомпенсації за рахунок значного зниження синтезу фізіологічних антикоагулянтів С, S, антитромбіну III, часткової резистентності до тромбомодуліну (який зв'язує тромбін та є потужним активатором протеїну С) та непропорціональним підвищенням активності VIII фактору, що зміщує гемостаз у бік гіперкоагуляції. На тлі фібриляції передсердь реєструється інтенсивна генерація тромбіну на всіх стадіях цирозу за шкалою Чайлд-П'ю, причина якої на даний час невідома. Але, теоретично, ФП окремо може бути пов'язана зі зниженою здатністю до активації протеїну С внаслідок зниженої експресії тромбомодуліну на тлі структурних змін лівого передсердя.

Підвищення активності тромбіну закономірно призводить до зменшення часу згортання крові t_3 (ТЖ) у хворих I групи, що був менше на 25,6%, ніж у здорових осіб (p<0,001) та на 25,4% менше, ніж у хворих II групи (p<0,001). Час ТЖ класу А не відрізнявся від ТЖ нормальних осіб (p=0,823) та поступово зменшувався при погіршенні функціонального стану печінки, p<0,01 (між

класами В та С, p<0,05). У хворих з цирозом печінки реєструється нормальний час згортання крові на стадії компенсованого та субкомпенсованого цирозу із значним прискоренням та появою статистичної відмінності лише на стадії С за шкалою Чайлд-П'ю (між контролем, класами А, В та С, p<0,01).

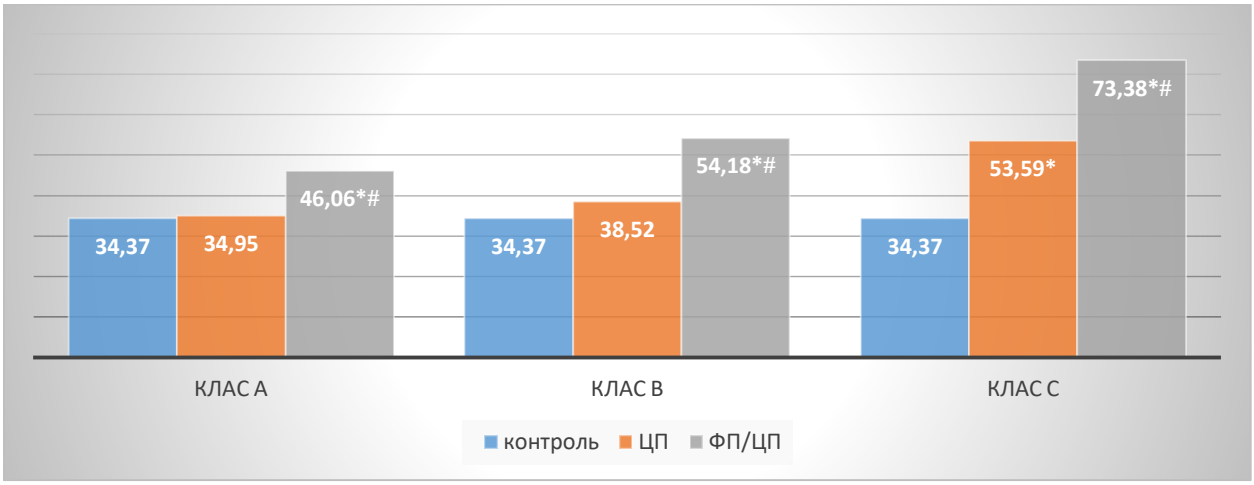
Рисунок 4.2.2. Показник t_3 у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь I та II груп в залежності від стадії за шкалою Чайлд-П'ю, хв.



Примітка.* - p<0,05 – достовірність відмінностей показників порівняно зі здоровими,
#- p<0,05 – достовірність відмінностей показників I групи від II групи.

У хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь спостерігалось підвищення показника ІКД на 53,6% порівняно з контролем (p<0,001) та на 37% порівняно з II групою (p=0,001), що є результуючою складовою протеолітичного етапу коагуляції та характеризує більшу прокоагулянтну спрямованість ГП та високу інтенсивність фібринолізу. Середній рівень ІКД мав тенденцію до підвищення при погіршенні печінкової недостатності, (p<0,05). У хворих II групи реєструється ІКД в межах норми на стадії компенсованого та субкомпенсованого цирозу із значним збільшенням та появою статистичної відмінності лише на стадії С за шкалою Чайлд-П'ю (між контролем, класами А, В та С, p<0,01).

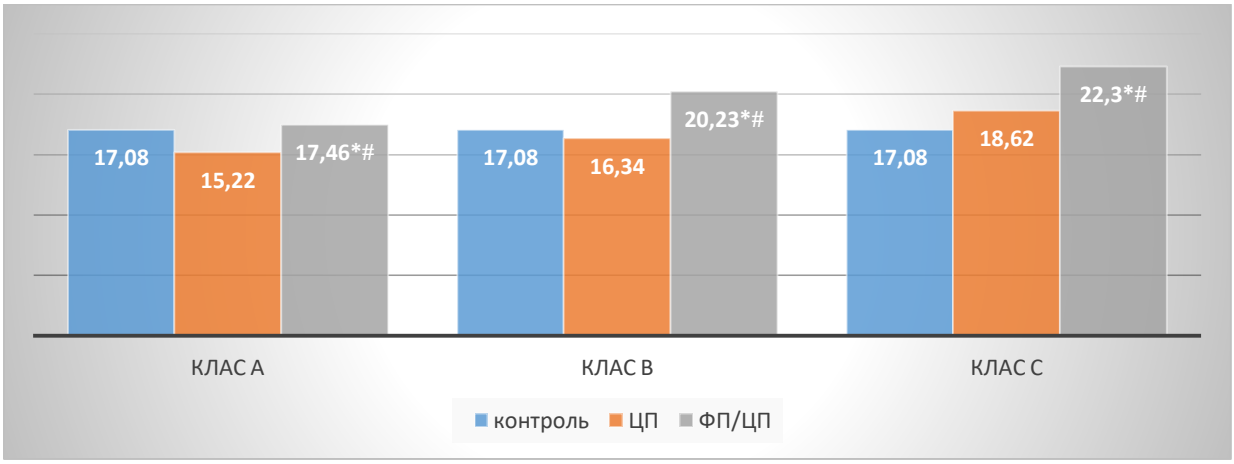
Рисунок 4.2.3. Показник ІКД у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь I та II груп в залежності від стадії за шкалою Чайлд-П'ю, у.о.



Примітка.* - p<0,05 – достовірність відмінностей показників порівняно зі здоровими,
#- p<0,05 – достовірність відмінностей показників I групи від II групи.

Також, було зафіксовано збільшення інтенсивності полімеризації фібрину, що характеризувалось збільшенням показника ІПЗ у хворих I групи на 15,1% порівняно з групою здорових осіб (p<0,001) та на 20,7% порівняно з II групою (p<0,001). Показник ИПС поступово підвищувався, набуваючи статистично значущої різниці між контролем та класами В, С, p<0,01 (між контролем та класом А p=1.0) та між класами А та С за шкалою Чайлд-П'ю, p<0,01 (між В та С p=0,233). В групі цирозу печінки показник ІПЗ не відрізнявся від групи контролю та не виходив за межі референтних значень, але простежувалось поступове збільшення від класу А до класу С за шкалою Чайлд-П'ю, p<0,05.

Рисунок 4.2.4. Показник ІПЗ у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь I та II груп в залежності від стадії за шкалою Чайлд-П'ю, у.о.

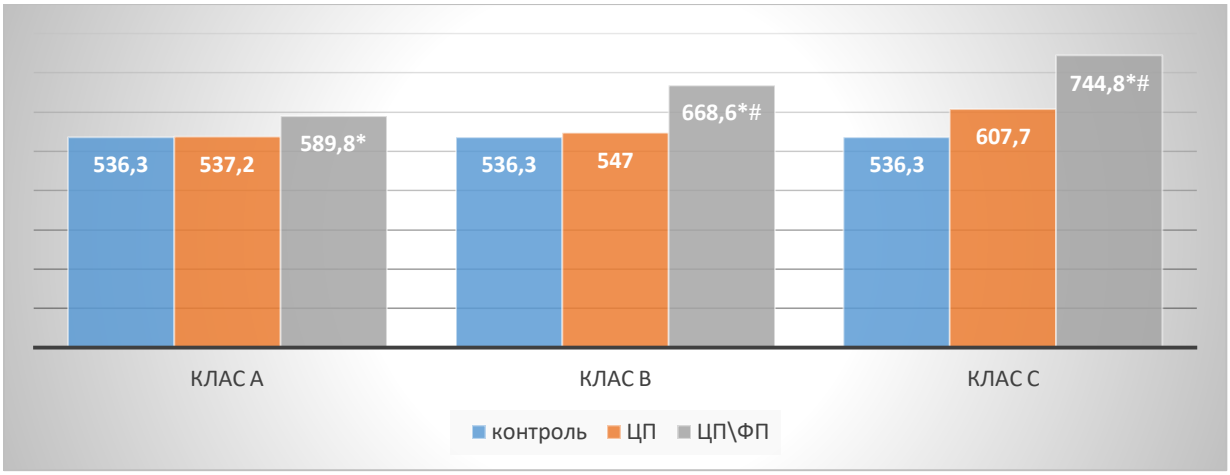


Примітка.* - p<0,05 – достовірність відмінностей показників порівняно зі здоровими,

#- p<0,05 – достовірність відмінностей показників I групи від II групи.

На кінцевих етапах фібриногенезу спостерігалось підвищення щільності згортка (МА) на 22,3% порівняно з групою здорових осіб (p<0,001) та на 20% порівняно з групою цирозу печінки (p<0,001). Було виявлено тенденцію до збільшення МА з появою достовірної різниці між контролем та класами В та С за шкалою Чайлд-П'ю, p<0,01 (між контролем та класом А p=0,309) та поступового збільшення від класу А до С , p<0,01(між В та С p=0,325). У хворих з цирозом печінки середній рівень МА статистично не відрізнявся від групи контролю (p=0,325) та не входив за межі нормальних показників.

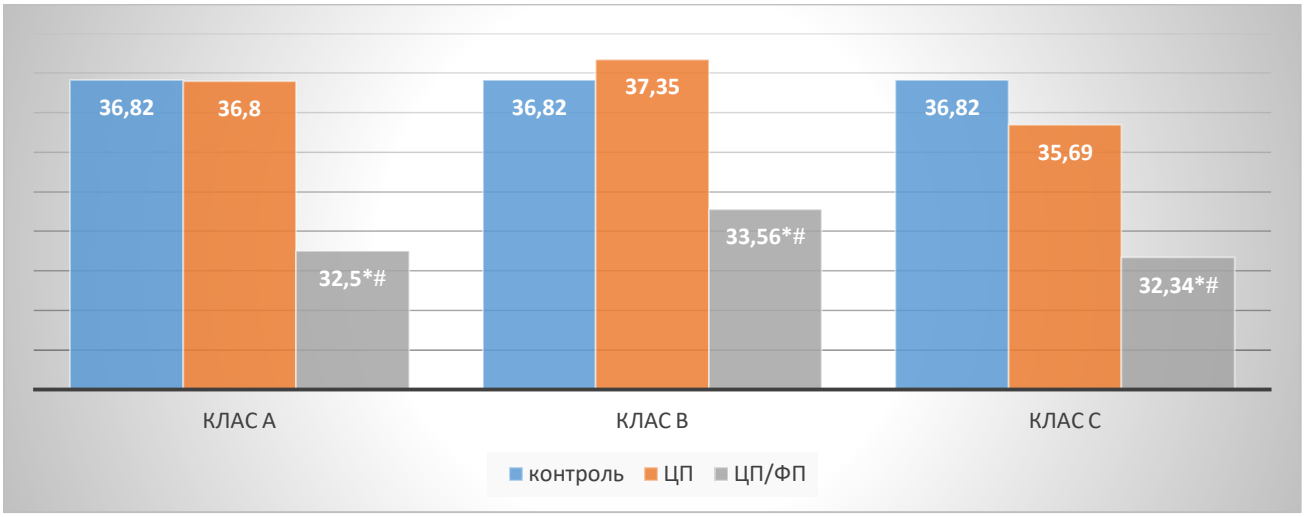
Рисунок 4.2.5. Показник МА у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь I та II груп в залежності від стадії за шкалою Чайлд-П'ю, у.о.



Примітка.* - p<0,05 – достовірність відмінностей показників порівняно зі здоровими,
#- p<0,05 – достовірність відмінностей показників I групи від II групи.

Час досягнення максимальної щільності t_5 у хворих I групи був незначно зменшений порівняно з контролем та II групою на 10,5% (p<0,01). t_5 статистично відрізнявся лише між контролем та класами А, С за шкалою Чайлд-П'ю (p<0,01). У хворих з цирозом печінки t_5 був в межах нормальних значень та не відрізнявся від групи контроля (p=0,576).

Рисунок 4.2.6. Показник t_5 у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь I та II груп в залежності від стадії за шкалою Чайлд-П'ю, хв.

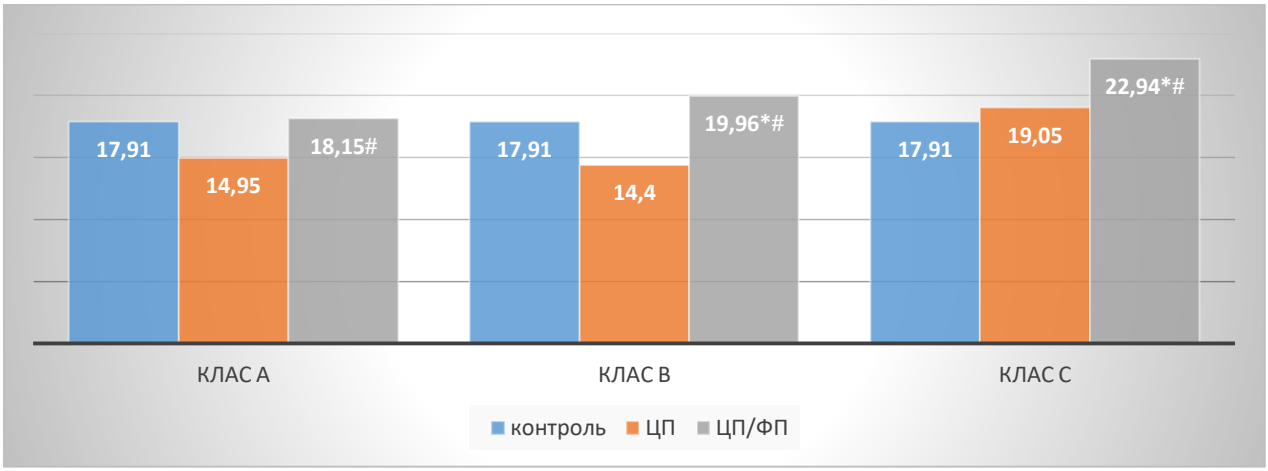


Примітка.* - p<0,05 – достовірність відмінностей показників порівняно зі здоровими,
#- p<0,05 – достовірність відмінностей показників I групи від II групи.

Загальний тренд коагуляції ІТЗ у хворих I групи був збільшений на 8,3% порівняно з групою здорових осіб (p<0,01) та на 28,6% порівняно із II групою (p<0,001) та виходив за межі референтних значень, збільшуючись з прогресуванням важкості цирозу печінки, що свідчить про стан гіперкоагуляції (p<0,01). Показники ІТЗ класу А та групи контролю були майже на однаковому рівні (p=1,0). У хворих II групи середній рівень ІТЗ не відрізнявся від групи здорових осіб (p>0,05), що свідчить про нормокоагуляційний тренд.

Було виявлено виражене підвищення активності фібринолітичної ланки гемостазу у хворих I групи за рахунок збільшення середнього рівня показнику ІРЛЗ у 10 разів порівняно з контролем (p<0,001) та у 7,32 разів порівняно з II групою (p<0,001). Активність фібринолізу підвищувалась при погіршенні

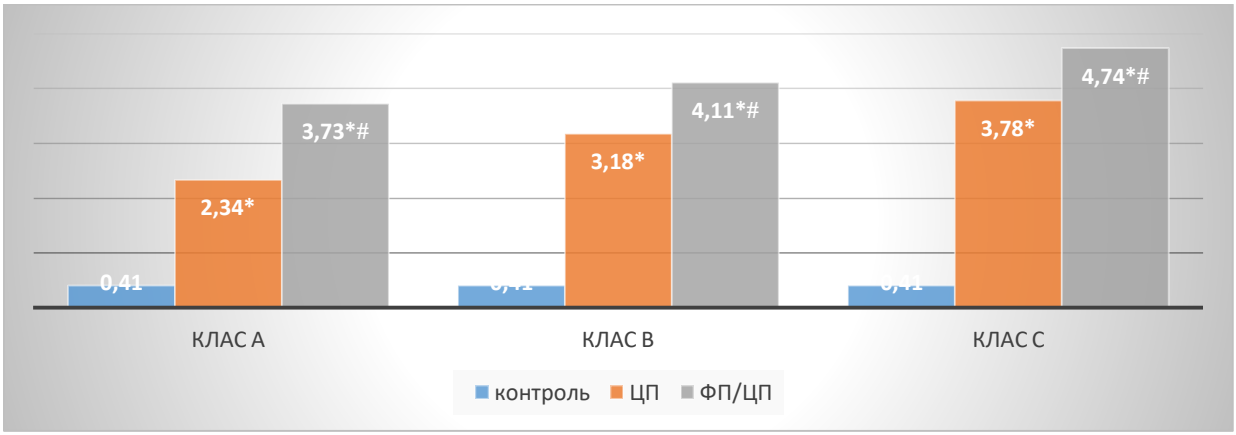
Рисунок 4.2.7. Показник ІТЗ у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь I та II груп в залежності від стадії за шкалою Чайлд-П'ю, у.о.



Примітка.* - p<0,05 – достовірність відмінностей показників порівняно зі здоровими,
#- p<0,05 – достовірність відмінностей показників I групи від II групи.

функціонального стану печінки, набуваючи статистичної різниці між класами А та С за шкалою Чайлд-П'ю, p<0,01. У хворих з цирозом печінки також спостерігався помірний гіперфібриноліз, але достовірна різниця показнику ІРЛЗ була виявлена лише між контролем та класами А, В, С (p<0,01). Отримані зміни можна також пояснити зниженим синтезом тромбомодуліну та зниженою активністю інгібіторів фібринолізу (TAFI), що пригнічують перетворення плазміногену у плазмін на тлі цирозу печінки.

Рисунок 4.2.8. Показник ІРЛЗ у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь I та II груп в залежності від стадії за шкалою Чайлд-П'ю, у.о.

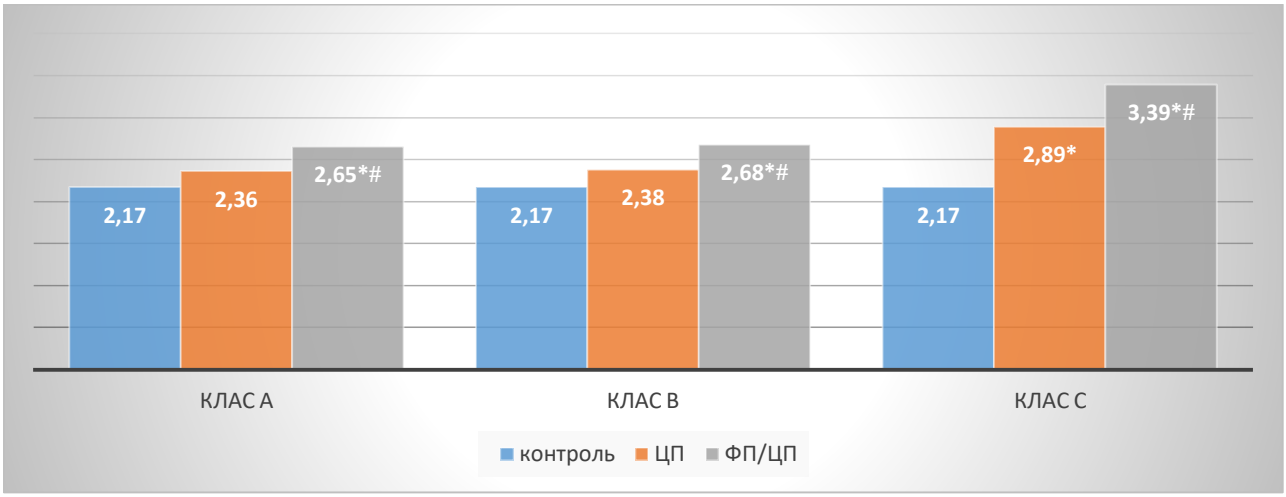


Примітка.* - p<0,05 – достовірність відмінностей показників порівняно зі здоровими,
#- p<0,05 – достовірність відмінностей показників I групи від II групи.

Висока активність протизгортальної системи була виявлена у хворих з цирозом та фібриляцією печінки за рахунок підвищення показнику КСПА на

29,5% порівняно з групою здорових осіб (p<0,001) та на 13,3% порівняно з цирозом печінки (p<0,001), що може бути пояснено зміщенням ГП у бік гіперкоагуляції, частковою резистентності до тромбомодуліну та протеїну С. Було виявлено значну статистичну різницю між контролем та класами А, В, С за шкалою Чайлд-П'ю (p<0,01), незначну між класами В та С (p=0, 49). У хворих з цирозом печінки КСПА достовірно підвищувався лише при погіршенні стану печінкової недостатності між контролем та класом С, класами А та С (p<0,05).

Рисунок 4.2.9. Показник КСПА у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь I та II груп в залежності від стадії за шкалою Чайлд-П'ю, у.о.



Примітка.* - p<0,05 – достовірність відмінностей показників порівняно зі здоровими,
#- p<0,05 – достовірність відмінностей показників I групи від II групи.

На підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що у хворих з цирозом печінки реєструється нормальний гемостатичний потенціал із незначним зміщенням у бік гіперкоагуляції на стадії декомпенсації. На тлі фібриляції передсердь ГП значно зміщується у бік гіперкоагуляції з поступовим поглибленням коагуляційних розладів, починаючи з компенсованої стадії важкості цирозу. Окрім цього, у хворих з цирозом печінки та фібриляції передсердь спостерігається посилення агрегаційної активності ФЕК, виражена активація протеолітичного етапу коагуляції з посиленою генерацією тромбіну, швидкою динамікою тромбоутворення та

полімеризації фібрину, виражена активація фібринолітичної ланки гемостазу та підвищена активність протизгортальної системи крові.

РОЗДІЛ 5.

ВПЛИВ ДАБІГАТРАНУ ЕТЕКСИЛАТУ ТА ВАРФАРИНУ НА ЛАБОРАТОРНІ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ ХВОРИХ З ЦИРОЗОМ ПЕЧІНКИ ТА ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ.

У цьому розділі досліджується вплив лікування антикоагулянтними препаратами варфарином та дабігатраном етексилатом на стан здоров'я пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь та оцінюється ефективність лікувального ефекту препаратів порівняно з початком лікування та між пацієнтами обох груп після 3 місяців прийому препаратів. Така оцінка проведена за результатами лабораторних показників (показників функціонального стану печінки та нирок, загального аналізу крові, стандартних коагуляційних параметрів) та інструментальних досліджень (параметрів НПТЕГ).

У цьому етапі дослідження взяли участь 70 пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь, які були додатково розподілені на 2 групи методом рандомізації. ІА група пацієнтів отримувала лікування дабігатраном етексилатом у дозуванні 110 мг 2 рази на день, а ІВ група отримувала варфарин в початковій дозі 5 мг, яка динамічно змінювалась в залежності від показника МНВ протягом 3 місяців. Не зважаючи на те, що стандартним дозуванням дабігатрану етексилату для профілактики тромбоемболічних ускладнень є дозування 150 мг, було прийнято рішення проводити лікування в дозуванні 110 мг. Літературні джерела свідчать про те, що зменшене дозування препарату рекомендовано для пацієнтів похилого віку, з підвищеним ризиком кровотеч, наявності супутніх захворювань та ниркової недостатності. В цьому випадку ефективність антикоагуляції спостерігається на співставному зі стандартним дозуванням рівні, однак, вірогідність великих кровотеч та загальної смертності статистично значуще зменшується. [20]

5.1 Оцінка результатів показників загального аналізу крові, функціонального стану печінки та нирок у пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь, що отримували варфарин та дабігатран протягом 3-х місяців.

Результати показників загального аналізу крові після отриманого лікування представлені у таб. 5.1.1. За результатами отриманих даних не було виявлено впливу лікування на кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, гемоглобіну та ШОЕ (p>0,05).

Таб.5.1.1 Показники загального аналізу крові у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь до та після лікування антикоагулянтами протягом 3 місяців. (M±m)

Показники, одиниці	До лікування (N=70)	Після лікування (N=70)	Достовірність різниці, p
Еритроцити, 10^{12}/л	4[3,5;4,3]	4,1 [3,6;4,3]	>0,05
Гемоглобін, г/л	114,2±12,79	118,2±12,04	>0,05
Лейкоцити, 10^9/л	5,57±1,69	5,34±0,6	>0,05
Тромбоцити, 10^9/л	200 [140;230]	208±6,54	>0,05
ШОЕ, мм/год	20,71±8,86	17,26±1,55	>0,05

Показники функціонального стану печінки після отриманого лікування статистично не відрізнялись від показників отриманих до лікування. (p>0,05). На тлі лікування було зареєстровано незначне підвищення рівня АЛТ на 6% та АСТ на 8,6% порівняно з вихідним рівнем. В літературі зустрічаються випадки антикоагулянт-індукованого пошкодження печінки, що може проявлятись безсимптомним підвищенням рівня печінкових трансаміназ, клінічно значущим гепатитом або гострою печінковою недостатністю на тлі лікування варфарином та дабігатраном, але такі випадки дуже рідкісні та механізм їх виникнення досі нез'ясований. [11]

Аналіз результатів функціонального стану нирок після проведеного лікування виявив статистично значущі зміни у рівнях сечовини, креатиніну та ШКФ (p>0,05), що свідчить про негативний вплив лікування на стан нирок, погіршення існуючої або виникнення раніше відсутньої ниркової недостатності.

Таб.5.1.2 Показники функціонального стану печінки та нирок у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь до та після лікування антикоагулянтами протягом 3 місяців. (M±m)

Показники, одиниці	До лікування (N=70)	Після лікування (N=70)	Достовірність різниці, p
Білірубін загальний, мкмоль/л	45,5 [33;55]	46 [35;56]	0,718
Загальний білок, г/л	66 [59;72]	66,01±7,77	0,899
Альбумін, г/л	34,21±5,62	33,04±5,74	0,221
АЛТ, Од/л	63 [48;112]	67,5 [52;110]	0,534
АСТ, Од/л	64 [45;144]	70 [56;146]	0,354
ГГТП, Од/л	207,5 [154;226]	193,8±45,08	0,909
ЛФ, Од/л	280 [146;353]	252,5 [136;340]	0,367
Сечовина, ммоль/л	7,38±2,35	7,7 [7,2;8,4]	0,044
Креатинін, мкмоль/л	106,31±10,36	111,6±12,67	0,024
ШКФ, мл/хв./1,73м^2	65,94±7,73	62,56±8,94	0,030

Таб.5.1.3. Оцінка функціонального стану нирок у пацієнтів з цирозом печінки та ФП після лікування антикоагулянтами протягом 3 місяців. (M±m)

Показники, одиниці	Група I (N=35) Дабігатран	Група II (N=35) Варфарин	Достовірність різниці, p
Сечовина, ммоль/л	7,4±0,17	8,3±0,32	<0,001
Креатинін, мкмоль/л	107,1±12,26	115,3±11,68	0,006
ШКФ, мл/хв./1,73м^2	64±1,69	58±1,92	0,018

При більше детальному аналізі I та II групи, які отримували різне лікування, було виявлено, що значне статистичне значуще погіршення показників функціонального стану нирок реєструється у групі варфарину, у той час, коли у групі дабігатрану показники майже не відрізнялись від початкових значень (p>0,05). Отже, короткострокове лікування варфарином супроводжується більш вираженим зниженням рівня сечовини, креатиніну та ШКФ порівняно з дабігатраном не зважаючи на те, що 70-80% кліренсу дабігатрану відбувається саме через нирки. Наукові дані декількох

ретроспективних досліджень та мета-аналізу, метою яких було встановлення впливу антикоагулянтів на розвиток ниркових ускладнень (гостра ниркова недостатність та хронічна хвороба нирок), співставні з отриманими результатами. На даний час вважається, що лікування НОАК асоціюється з меншим ризиком ниркових ускладнень порівняно з варфарином [251,23].

5.2. Оцінка результатів показників стандартних коагуляційних параметрів у пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь, що отримували варфарин та дабігатран протягом 3-х місяців.

Результати порівняльного аналізу впливу лікування антикоагулянтними препаратами на стандартні коагуляційні параметри представлені в таб.5.2.1 та 5.2.2.

Таб. 5.2.1. Показники гемостазу у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь до та після лікування антикоагулянтами протягом 3 місяців. (M±m)

Показники, одиниці	До лікування (N=70)	Після лікування (N=70)	Достовірність різниці, p
Тромбоцити, x10^9/л	200[140;230]	198±6,54	>0,05
АЧТЧ, сек	44,35[42;48,2]	45,5 [43;49,2]	0,276
МНВ	1,38 [1,28;1,52]	2,68±0,12	0,034
ПТІ, %	74,5±12,54	70,63±10,0	0,064
ПЧ, сек	19,4 [16,7;27,2]	20,5±2,28	0,027
Тромбіновий час, сек	25,7 [21,8;32,5]	32,9±7,77	<0,001
Фібриноген, г/л	4,17 [3;4,7]	3,74 [3,1;4,28]	0,142
D-димер, нг/мл	675±186,5	610 [524;680]	0,236

На підставі отриманих даних було з'ясовано, що лікування антикоагулянтними препаратами більше вплинуло на лабораторні значення показників зовнішнього та загального шляху коагуляції та майже не мало впливу на тромбоцитарно-судинну ланку гемостазу, внутрішній шлях коагуляції та систему фібринолізу.

Було виявлено статистично значуще збільшення показнику МНВ на 48,5%, подовження ПЧ на 5,4% та тромбінового часу на 19,7% порівняно з

початком лікування (p<0,05). Показник ПТІ на тлі лікування несуттєво збільшився на 5,4% (p=0,064). Статистично значущого впливу антикоагулянтної терапії на рівень тромбоцитів, АЧТЧ, фібриногену та D-димеру виявлено не було (p>0,05).

При детальному аналізі впливу лікування на коагуляційні параметри I та II групи були виявлені суттєві статистично значущі відмінності.

Таб.5.2.2. Оцінка стану гемостазу пацієнтів з цирозом печінки та ФП після лікування антикоагулянтами протягом 3 місяців. (M±m)

Показники, одиниці	Група I (N=35) Дабігатран	Група II (N=35) Варфарин	Достовірність різниці, p
Тромбоцити, x10^9/л	205±5,67	190±7,12	>0,05
АЧТЧ, сек	47,8 [44,9;62]	43,3 [42;45,7]	<0,001
МНВ	1,76±1,12	2,84±0,17	<0,001
ПТІ, %	75,4 [71,6;79,2]	69,2 [61,6;72,5]	<0,001
ПЧ, сек	19,83±2,19	21,25±2,15	0,014
Тромбіновий час, сек	35,36±6,4	30,41±8,31	0,007
Фібриноген, г/л	3,84±0,9	3,35 ±1,0	0,036
D-дімер, нг/мл	630 [535;760]	572,6 ±108,6	0,052

Рівень тромбоцитів у пацієнтів обох груп не мав суттєвої різниці (p>0,05). Показник внутрішнього шляху коагуляції АЧТЧ був статистично значуще збільшений у пацієнтів, що лікувались дабігатраном порівняно з варфарином (p<0,001). Крім цього, у I групи спостерігалось значне подовження тромбінового часу на відміну від II групи (p=0,007). Показники зовнішнього шляху коагуляції МНВ, ПТІ та ПЧ були суттєво збільшені у пацієнтів після курсу лікування варфарином (p>0,05). Лабораторні зміни показників системи фібринолізу більшою мірою були змінені на тлі лікування варфарином. Зокрема, спостерігалось статистично значуще зниження рівнів фібриногену та D-димеру у пацієнтів II групи (p>0,05), порівняно з I групою.

Отримані наукові дані збігаються із загальноприйнятими поглядами на вплив лікування варфарину та дабігатрану на лабораторні показники коагуляції. Дабігатран потенційно може вплинути на АЧТЧ, МНВ, ПЧ, але ці показники не слід використовувати для моніторингу ефективності антикоагулянта, оскільки ці тести низькочутливі і не мають прямої кореляції із концентрацією препарату в крові. Дабігатран має максимальний ефект через 1-3 години після перорального прийому, і якщо тестування буде зроблено протягом цього часу, це може призвести до підвищення ПЧ/МНВ та АЧТЧ. Після періоду пікового ефекту вплив дабігатрану на ці показники поступово зменшується і може бути певний залишковий ефект. Єдиний чутливий коагуляційний показник для виявлення антикоагулянтної дії дабігатрану це тромбіновий час, який має дозозалежний ефект та має пряму залежність від концентрації препарату.

На відміну від дабігатрану, ефективність лікування варфарином можна достовірно контролювати за допомогою МНВ та ПЧ. Збільшення цих параметрів є чутливим та свідчить про зниження синтезу факторів згортання II, VII та X на тлі лікування. Однак, ПЧ та МНВ сильно залежить від чутливості реагенту тромбопластину, що використовується у тестовій системі та може значно відрізнятись між різними лабораторіями у того ж самого пацієнта. Подовження АЧТЧ не характерно для лікування варфарином, але може спостерігатись на тлі передозування та значно збільшеного нестабільного МНВ.

5.3 Оцінка параметрів НПТЕГ у пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь, що отримували варфарин та дабігатран протягом 3-х місяців.

Параметри НПТЕГ пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь на початку та після отриманого лікування антикоагулянтними препаратами наведені у таб. 5.3.1.

Таб. 5.3.1. Параметри НПТЕГ у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь до та після лікування антикоагулянтами протягом 3 місяців. (M±m)

Показники, одиниці	До лікування (N=70)	Після лікування (N=70)	Достовірність різниці, p
$t_{1,}$ хв.	0,7±0,24	1,05 [0,7; 1,7]	<0,001
ІКК, у.о.	34,58 [30,65;38,46]	31,79[26,3;35,9]	0,010
КТА, у.о.	47,53±6,57	25,65 [18,7;28,3]	<0,001
$t_{3,}$ хв.	5,0±0,81	7,1 [6,2;8,6]	<0,001
ІКД, у.о.	52,8 [46,2;62,4]	28,45 [25,1;32,3]	<0,001
ІПЗ, у.о.	19,66±2,3	17,82±1,74	<0,001
t_5, хв.	32,94±2,11	36±2,8	<0,001
МА, у.о.	655,7±76,9	480,5 [414;570]	<0,001
ІТЗ, у.о.	19,41 [18,2;21,4]	17,93 [16,4;18,6]	<0,001
ІЛРЗ, %	4,1±0,61	2,27±0,7	<0,001
КСПА, у.о.	2,81±0,43	1,65±0,33	<0,001

У всіх пацієнтів після отриманого лікування були виявлені статистично значущі зміни у агрегаційній активності ФЕК, оскільки параметри t_1 та ІКК статистично відрізнялись від початкових даних ($p<0,05$). Спостерігалось подовження t_1 на 33,3% та зменшення ІКК на 8%, що свідчить про зниження агрегаційної активності ФЕК на тлі антикоагуляції.

Час згортання $t_{3,}$ що характеризує початок коагуляційного етапу гемостазу був статистично значуще подовжений ($p <0,001$) і знаходився у межі референтних значень, але простежувалась загальна тенденція до хронометричної гіпокоагуляції. Інтенсивність генерації тромбіну була значно знижена порівняно з початком лікування, що супроводжувалось зменшенням показнику КТА на 46% ($p <0,001$). Зниження рівня інтенсивності генерації тромбіну є однією з основ формування гіпокоагуляційного ГП. З отриманих даних можна зробити висновок, що зниження генерації тромбіну на тлі лікування спричинило більш довгий старт переходу крові з рідкого стану у в’язкий.

На протеолітичному етапі фібриногенезу виявлено зниження його інтенсивності, що характеризувалось показником ІКД, значення якого

знизилось у 2 рази порівняно з початком лікування (p<0,001), а також, була виявлена статистично значуще зниження в інтенсивності полімеризації згортка (ІПЗ), p<0,001.

Результуючою гемостатичного потенціалу є утворення фібринового згортка, що характеризується достатньою щільністю і необхідною пружністю. Середній рівень часу досягнення максимальної щільності згортка t_5 був більше 35 хвилин, а максимальна щільність згортка зменшилась на 26,7% (p<0,001), що свідчить про структурну гіпокоагуляцію на етапі формування фібрин-тромбоцитарної структури. Загальний тренд коагуляції був зміщений у бік гіпокоагуляції, за рахунок статистично значущого зменшення показнику ІТЗ порівняно з початковим рівнем (p<0,001).

Оцінка фібринолітичної активності крові, що характеризується показником ІЛРЗ, показала, що активність фібринолізу у пацієнтів після проведеного лікування була значно знижена (p<0,001) порівняно з початком лікування. При оцінці сумарної протизгортальної активності крові (КСПА) було виявлено достовірне зниження показнику на 10,3% (p<0,001).

Детальний аналіз впливу дабігатрану етексилату та варфарину на показники НПТЕГ пацієнтів з цирозом печінки та ФП представлені у таб.5.3.2.

Таб. 5.3.2. Порівняльний аналіз впливу лікування варфарином та дабігатраном на параметри НПТЕГ у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь протягом 3 місяців. (M±m)

Показники, одиниці	Група I (N=35) Дабігатран	Група II (N=35) Варфарин	Достовірність різниці, p
t_1, хв.	1,7 [1,5;1,8]	0,7 [0,5;0,8]	<0,001
ІКК, у.о.	27,74 [24,1;32]	35,85[31,5;40,6]	<0,001
КТА, у.о.	28,8±5,71	19,41±2,65	<0,001
t_3, хв.	6,22±0,64	8,55±1,09	<0,001
ІКД, у.о.	31,7±5,68	26,1 [23,8;28,5]	<0,001
ІПЗ, у.о.	18,4±1,73	17,25±1,57	0,005
t_5, хв.	34,16±1,63	37,83±2,5	<0,001
МА, у.о.	569,8±65,8	416,5±53,38	<0,001

ІТЗ, у.о.	18,54 [18,1;19,5]	16,55±1,52	<0,001
ІЛРЗ, %	2,55±0,52	2,0±0,73	<0,001
КСПА, у.о.	1,74±0,06	1,56±0,27	0,018

Пацієнти, які отримували лікування дабігатраном етексилатом на етапі тромбоцитарно-судинного гемостазу демонстрували зниження агрегаційної активності ФЕК, що характеризується подовженням часу t_1 та зниженням ІКК ($p<0,001$), порівняно з референтними значеннями. Раніше проведені дослідження впливу дабігатрану та інших НОАК на стан агрегації тромбоцитів збігаються з отриманими даними. Як відомо, тромбін є ключовим елементом на коагуляційному етапі гемостазу, але він також є найсильнішим ендогенним агоністом тромбоцитів. Вплив тромбіну на тромбоцити в основному відбувається через G_q-опосередковані рецептори, активованими протеазами PAR1 та PAR4. Таким чином тромбін опосередковує агрегацію тромбоцитів, мобілізацію кальцію та зміну форми тромбоцитів, що в результаті призводить до активації рецептора GPIIb/IIIa тромбоцитів. Тому стає зрозумілим, чому дабігатран, як прямий інгібітор тромбіну, впливає не тільки на вторинний (коагуляційний), але і на первинний етап гемостазу [44, 197].

Загальний тренд коагуляції у пацієнтів І групи відповідав нормі за даними показнику ІТЗ. На протеолітичному етапі фібриногенезу ГП характеризується хронометричною нормокоагуляцією: точка желювання t3 знаходиться в межах референтних величин, тромбінова активність також знаходилась в межах норми. На етапі пропагації фібриногенезу ГП також має нормокоагуляційний тренд – ІКД та ІПЗ в межах нормальних показників. На етапі формування фібрин-тромбоцитарної структури ГП характеризується структурною нормокоагуляцією за рахунок нормальних показників МА та t_5. Активність фібринолітичної системи за даними показнику ІЛРЗ була дещо підвищена порівняно з референтними значеннями, а протизгортальна активність крові була у межах норми.

На відміну від пацієнтів І групі, у пацієнтів, що лікувались варфарином не було виявлено впливу лікування на стан первинного етапу гемостазу. Показники t_1 та ІКК статистично не відрізнялись від референтних значень та початкових даних, отриманих до початку лікування. Загальний тренд коагуляції у пацієнтів ІІ групи характеризувався зсувом у бік гіпокоагуляції. На початковому етапі фібриногенезу ГП характеризується хронометричною гіпокоагуляцією, оскільки показник t_3 був подовжений та спостерігався на верхній межі норми, а тромбінова активність за даними КТА була суттєво пригнічена. На подальшому етапі фібриногенезу ГП також має тенденцію до гіпокоагуляції – показники ІКД та ІПЗ знижені, а формування фібрин-тромбоцитарної структури характеризувався структурною гіпокоагуляцією за даними МА та t_5. Активність фібринолітичної системи не була порушена, а загальна протизгортальна активність була знижена внаслідок лікування.

При порівняльному аналізі 2 груп пацієнтів спостерігалась статистично значуща різниця в отриманих показниках НПТЕГ на рівні $p<0,05$.

Отже, оцінка параметрів НПТЕГ у пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь характеризувалась статистично значущим зсувом гемостатичного потенціалу у бік гіпокогуляції після проведеного лікування. Детальний аналіз показників НПТЕГ групи пацієнтів, що лікувались дабігатраном показав зниження агрегаційної активності ФЕК та нормокоагуляційний ГП, а пацієнти, що лікувались варфарином – лише гіпокоагуляційний ГП.

РОЗДІЛ 6.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ ЗАСТОСОВАНОЇ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ЦИРОЗОМ ПЕЧІНКИ ТА ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ.

Для оцінки ефективності проведеної антикоагулянтної терапії визначався рівень тромбоемболічних ускладнень:

1. Ішемічний інсульт – діагноз встановлювався клінічно на підставі наявності симптомів вогнищевої або загальномозкової симптоматики, що виникли раптово та зберігались більше 24 годин та інструментально за даними результатів КТ, МРТ.
2. Транзиторна ішемічна атака – діагноз встановлювався клінічно на підставі наявності симптомів вогнищевої або загальномозкової симптоматики, що виникли раптово з повним відновленням порушених функцій протягом 24 годин та відсутністю змін на КТ, МРТ.
3. Тромбоемболія великого колу кровообігу – діагноз встановлювався клінічно та за даними КТ, МРТ, УЗД великого кола кровообігу.
4. Тромбоемболія легеневої артерії – діагноз встановлювався за даними клінічної картини та КТ, МРТ малого кола кровообігу.

Для оцінки безпечності проведеної антикоагулянтної терапії визначався рівень геморагічних ускладнень за наступними змінними:

1. Великі кровотечі:
   1.1. Фатальні - кровотечі, які потягли за собою смерть хворого.
   1.2. Життєвонебезпечні – кровотечі, що призвели до порушень серцевої і дихальної діяльності, потребували хірургічного або ангіографічного втручання, супроводжувалося серйозною крововтратою зі зниження систолічного артеріального тиску менше 90 мм.рт.ст., гематокриту менше 20% або потребувало переливання 3-х і більше доз крові. До таких кровотеч

відносили внутрішньочерепний крововилив, гемоторакс, крововилив у сітківку ока.

1.3. Серйозні - шлунково-кишкова кровотеча явна або прихована, виявлена при ендоскопічному дослідженні, макрогематурія, кровохаркання, кровотеча, що призводила до переливання 2-х доз крові та потребували скасування препарату.

2. Малі кровотечі - будь-які інші геморагічні ускладнення, що не потребували скасування препарату, госпіталізації, проведення додаткового обстеження і лікування. До них відносили підшкірні гематоми, носові, ясенні кровотечі, мікрогематурію, гемороїдальні кровотечі, незначну поява крові в калі.

Діагноз кровотечі встановлювався за клінічною картиною та інструментально (ЕГДС, КТ, МРТ, УЗД, цистоскопія, колоноскопія).

Далі, проводився однофакторний покроковий аналіз факторів ризику розвитку тромбоемболічних та геморагічних ускладнень і побудова багатофакторної моделі прогнозування ризику методом логістичної регресії. Для оцінки діагностичної значущості отриманої моделі була побудована характерна крива (ROC-curve). Як критерій діагностичної значущості розраховували площу під ROC-кривою. Статистично значущими вважали відмінності при двосторонньому $p< 0,05$

6.1 Частота та структура тромбоемболічних ускладнень та кровотеч у пацієнтів з цирозом печінки та ФП після застосування антикоагулянтної терапії.

Під час спостереження пацієнтів тромбоемболічних ускладнень не було зареєстровано. Також у пацієнтів не спостерігались фатальні та життєвонебезпечні кровотечі.

Частота та структура кровотеч у пацієнтів після отриманого лікування дабігатраном та варфарином представлена у таб. 6.1.1.

Таб. 6.1.1. Частота та структура кровотеч у пацієнтів з цирозом печінки та ФП після проведеного лікування. N (%).

Частота та структура кровотеч	Група I (N=35) Дабігатран	Група II (N=35) Варфарин	Достовірність різниці, p
Усі кровотечі, n (%)	7 (20)	16 (45,7)	0,042
Великі кровотечі, n (%):	1 (2,9)	2 (5,7)	1,0
- фатальні, n (%):	-	-	-
- життєво-небезпечні, n (%):	-	-	-
- серйозні, n (%): • макрогематурія, n (%): • шлунково-кишкова кровотеча, n (%): • профузна носова кровотеча, n (%): • великі підшкірні гематоми, n (%):	1 (2,9) 1 (2,9) - - -	2 (5,7) 1 (2,9) 1 (2,9) - -	1,0
Малі кровотечі, n (%): - носові, n (%): - ясенні, n (%): - мікрогематурія, n (%): - малі підшкірні гематоми, n (%): - інші, n (%):	6 (17,1) 2 (5,7) - 2 (5,7) - 2 (5,7)	14 (40) 5 (14,3) 2 (5,7) 1 (2,9) 4 (11,4) 2 (5,7)	0,064

Було з’ясовано, що у пацієнтів, які отримували лікування варфарином, загальна частота кровотеч була у 2,3 рази вище, ніж у пацієнтів після лікування дабігатраном (p>0,05). Частота великих кровотеч в обох групах була низькою, оскільки не перевищувала поріг в 6% та різниця між групами не була статистично значущою (p>0,05). Структурно серед великих кровотеч у пацієнтів обох груп було зафіксовано лише 2 випадки макрогематурії та 1 випадок шлунково-кишкової кровотечі.

Частота малих кровотеч була вищою у пацієнтів після лікування варфарином у 2,3 рази, але не було статистично значущої різниці порівняно з дабігатраном (p>0,05). Структурно, найбільш часто у пацієнтів обох груп зустрічались

носові кровотечі, у пацієнтів II групи був представлений широкий спектр різноманітних малих кровотеч, а у пацієнтів I групи – переважно носові та мікрогематурія.

Рис.6.1.1. Частота та структура кровотеч у пацієнтів з цирозом печінки та ФП після лікування дабігатраном.

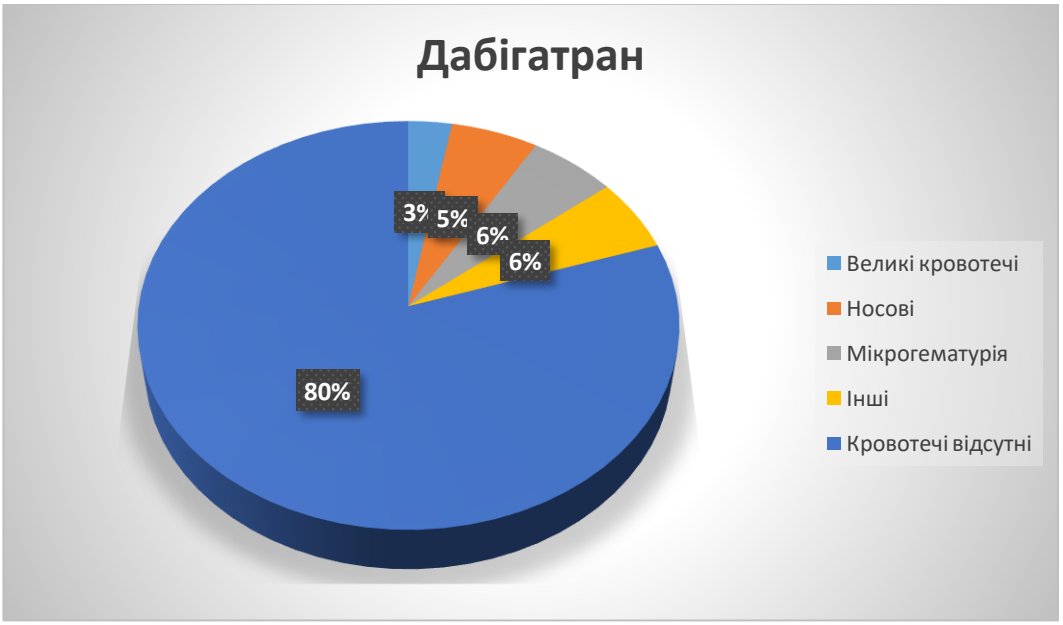
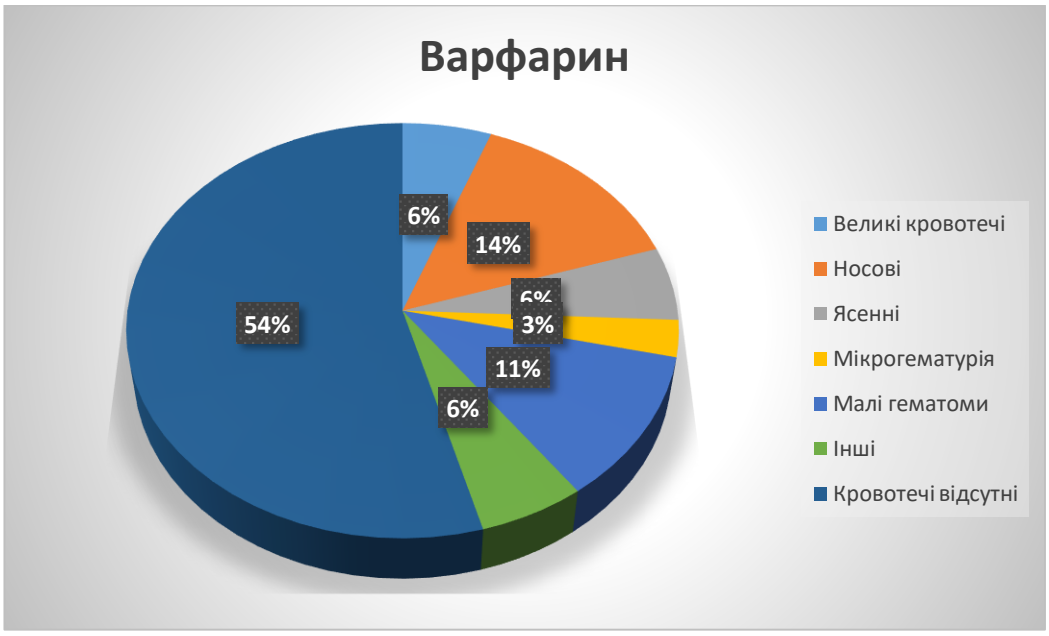


Рис. 6.1.2. Частота та структура кровотеч у пацієнтів з цирозом печінки та ФП після лікування варфарином.



Отже, на підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що обидва препарати ефективні у пацієнтів з цирозом печінки та ФП, оскільки на тлі лікування не спостерігалось жодного випадку тромбоемболічних ускладнень.

Але дабігатран є більше безпечним, тому що після курсу лікування він викликає статистично менше геморагічних ускладнень.

6.2 Оцінка факторів ризику розвитку геморагічних ускладнень у пацієнтів з цирозом печінки та ФП.

Для аналізу факторів ризику геморагічних ускладнень у пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь використовувався метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії. З цією метою було проаналізовано більше 30 анамнестичних, клінічних, лабораторних та інструментальних ознак. Аналіз проводився на результатах 70 пацієнтів.

Результати однофакторного аналізу вказують, що при збільшенні віку пацієнтів, важкості цирозу печінки за шкалою Чайльд-П'ю, наявності кровотеч в анамнезі та на тлі лікування варфарином ризик геморагічних ускладнень підвищувався. Було встановлено, що тенденція до зниження ШКТ та показника НПТЕГ після антикоагулянтної терапії - КТА<25 у.о також достовірно підвищували ризик кровотеч (Таб. 6.2.1.).

Таб. 6.2.1. Коефіцієнти однофакторного аналізу зв'язку геморагічних ускладнень у пацієнтів з цирозом печінки та ФП.

Показник	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m_b$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту від 0, p	Показник ВШ (95% ВІ)
Const	-1,39±0,42	0,001	-
Варфарин	1,21±0,54	0,025*	3,37 (1,16-9,74)
Вік	0,08±0,03	0,031*	1,08 (1,01-1,15)
Кровотечі в анамнезі	4,27±0,81	<0,001***	71,7 (14,6-351)
ШКФ	-0,13±0,04	0,002**	0,88 (0,82-0,96)
КТА (НПТЕГ)	-0,26±0,06	<0,001***	0,77 (0,66-0,9)
Ступінь важкості цирозу печінки	1,29±0,41	0,002**	3,62 (1,62-8,0)

Для відбору мінімального набору факторних ознак, пов'язаних з геморагічними ускладненнями у пацієнтів було використано метод

покрокового відкидання змінних (Stepwise) за допомогою інформаційного критерію Акаіке (AIC). Було виділено 3 факторні ознаки, пов'язані з ризиком кровотеч: ШКФ, показник НПТЕГ КТА та кровотечі в анамнезі. На виділених факторних ознаках була побудована логістична модель прогнозування (таб. 6.2.2). AUC = 0,94 (95% BI 0.88 – 1,00) статистично значимо ($p<0,05$) перевищує 0,5, що є свідченням адекватності побудованої моделі.

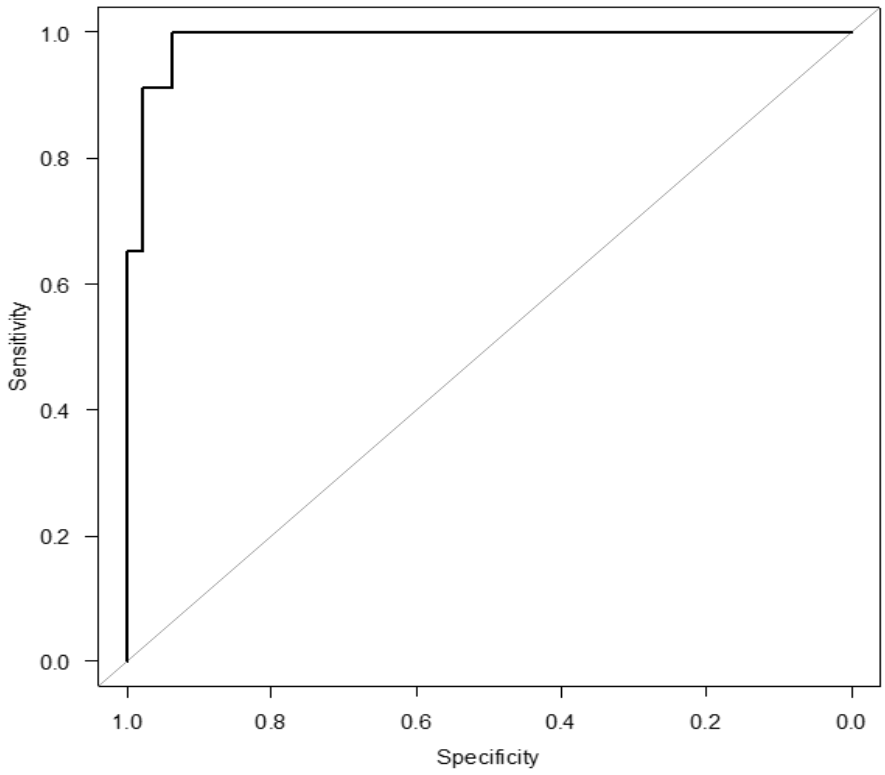
Таб. 6.2.2. Коефіцієнти багатофакторної логістичної моделі прогнозування геморагічних ускладнень у пацієнтів з цирозом печінки та ФП.

Показник	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m_b$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту від 0, p	Показник ВШ (95% BI)
const	17,93±7,43	0,016	-
ШКФ	-0,21±0,09	0,02*	0,82 (0,69-0,96)
КТА	-0,42±0,18	0,017*	0,66 (0,46-0,92)
Кровотечі в анамнезі	4,69±1,28	<0,001***	108 (8,78-134)

Графічне представлення перевірки якості побудованої моделі виконувалось на основі побудови ROC-кривої (Receiver Operator Characteristic). Значення площі під кривою AUC було 0,989 95% BI (0,972-1), $p<0,05$.

Таким чином, було виявлено, що ризик геморагічних ускладнень у пацієнтів збільшується при наявності в анамнезі попередніх кровотеч. Також, встановлено, що ризик геморагічних ускладнень підвищується у пацієнтів при зниженні ШКФ та знижених показниках НПТЕГ - КТА<25 у.о.

Рис. 6.2.1. ROC-крива успішності моделі прогнозування геморагічних ускладнень у пацієнтів з цирозом печінки та ФП.



АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Проблема цирозу печінки (ЦП) є однією з найбільш актуальних в сучасній внутрішній медицині, оскільки вона супроводжується значною захворюваністю, поширеністю, суттєвим зниженням якості життя та серйозними соціально-економічними збитками. За даними ВООЗ поширеність ЦП в світі становить 4,5-9,5% від загальної кількості населення та продовжує збільшуватись з кожним роком, а летальність досягає 2,4% від загальної кількості смертей за даними 2017р. За даними Державної служби статистики України у 2015 р. зареєстровано 47857 випадків захворювань на ЦП (131,8 на 100 000 населення) та кількість випадків продовжує поступово збільшуватись.

На перебіг, частоту ускладнень та летальності внаслідок ЦП поряд із традиційними факторами ризику значним чином впливають супутні захворювання серцево-судинної системи, серед яких провідне місце займає фібриляція передсердь (ФП). Поширеність ФП складає 1-2% (35 млн) населення і має тенденцію до збільшення. 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. ФП значно підвищує ризик інсульту, інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності та раптової серцевої смерті, що призводить до високого рівня госпіталізацій, інвалідізації та смертності хворих. За даними популяційного дослідження, проведеного Національним науковим центром «Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеско» поширеність ФП складає 2,5% населення України і може досягати 1 мільйона осіб.

Протягом останніх років все частіше зустрічаються переконливі докази високої поширеності ФП у хворих з цирозом печінки. Мета-аналіз, присвячений проблемі поєднаної патології ФП та ЦП, що включав дані 385 тис. пацієнтів свідчив, що поширеність ФП у пацієнтів з цирозом становить 5-7,4%, що вище ніж поширеність ФП у загальній популяції. Поєднана патологія

ФП та ЦП супроводжується більш високим рівнем госпіталізації, лікарняної смертності та частішим виникненням таких важких ускладнень, як ішемічний інсульт та гостра ниркова недостатність, в порівнянні з ізольованим перебігом цирозу печінки.

Причиною такого стану може бути відсутність належного лікування та відсутність або недоступність в клінічній практиці методів діагностики, які можуть дати повну картину складних процесів, які мають місце у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь. Традиційно вважається, що усі хворі з цирозом печінки мають схильність до гіпокоагуляції та високий ризик кровотеч за даними МНВ, АЧТЧ та протромбінового часу. 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. Цей баланс зміщується в бік гіперкоагуляції або гіпокоагуляції в залежності від супутніх клінічних факторів (ниркова недостатність, інфекція та інш.). Існують дані щодо високої частоти венозних тромбозів та ТЕЛА у хворих з цирозом печінки, які виявляються навіть частіше при декомпенсації захворювання. Фібриляція передсердь - це відомий клінічний фактор, який підвищує рівень тромбоемболічних ускладнень та теоретично може зміщувати стан гемостазу у хворих з цирозом печінки у бік гіперкоагуляції. 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.

Отже, важливою науковою проблемою на теперішній час є пошук діагностичних методів, які здатні точно та коректно оцінювати складні зміни системи гемостазу у пацієнтів з поєднаною патологією ЦП та ФП. Численні дослідження стверджують, що показник МНВ, що дуже поширений у клінічній практиці для прогнозування ризику кровотеч, насправді не має прогностичного значення та кореляції з частотою кровотеч, оскільки є лише

мірою недостатності факторів згортання I, II, V, VII, X, так само як і інші стандартні коагуляційні параметри. Ефективність шкал оцінки ризику кровотеч, таких як HAS-BLED, не перевірена у хворих з цирозом печінки, оскільки наявність порушення функції печінки та лабільні значення МНВ (<60 % часу в терапевтичному діапазоні та високі значення) автоматично відносить хворих до групи помірного ризику розвитку кровотеч, що не є коректним. Інші показники гемостазу є недостатньо чутливими (рівень тромбоцитів, D-димер) або застарілими (час кровотечі). Перспективними методами для цієї мети є тести глобальної оцінки гемостазу, що оцінюють динаміку процесу коагуляції, починаючи з моменту утворення згортка крові і до моменту досягнення його максимальної міцності. Ці тести відображають повну картину взаємодії плазми, клітин крові та тромбоцитів, на відміну від стандартних тестів , а також надають графічне зображення процесу формування згортка.

Серед важливих наукових питань залишається лікування антикоагулянтними препаратами пацієнтів з поєднаною патологією цирозу печінки та ФП. Необхідність антикоагулянтної профілактики у пацієнтів з ФП для зниження ризику тромботичних ускладнень не має жодних сумнівів, у той час як для поєднаної патології не має чітких офіційних рекомендацій з тромбопрофілактики, заснованих на клінічних випробуваннях. Пацієнти з погіршеною функцією печінки вилучались з досліджень антикоагулянтів, оскільки деякі з них викликали її пошкодження (ксімелагатран). Але, стосовно інших антикоагулянтів, за даними мета-аналізу, не було виявлено суттєвого впливу цих препаратів на стан печінки. Дані масштабних когортних ретроспективних досліджень пацієнтів з ЦП та ФП підтверджують ефективність антикоагулянтів порівняно з антиагрегантами та плацебо – після лікування значно знижувався ризик тромботичних ускладнень без істотного збільшення ризику кровотеч. Однак, потрібно більше інформації з приводу ефективності та безпеки антикоагулянтів порівняно один з одним та їх впливу на стан системи гемостазу та функціональний стан печінки у даної категорії хворих.

Метою роботи було удосконалення антикоагулянтної терапії хворих з цирозом печінки за умов поєднаного перебігу з фібриляцією передсердь на підставі комплексної оцінки та порівняння клінічних особливостей, показників функціонального стану печінки та нирок, стану гемостазу до та після використання варфарину та дабігатрану, а також оцінки ризику тромбоемболічних та геморагічних ускладнень на тлі лікування.

Відповідно до мети окреслені наступні завдання:

1. Вивчити клініко-лабораторні особливості поєднаного перебігу ЦП та ФП.
2. Визначити стан системи гемостазу у пацієнтів з ЦП та ФП за допомогою стандартних коагуляційних параметрів.
3. Визначити стан системи гемостазу у пацієнтів з ЦП та ФП за допомогою параметрів тесту глобальної оцінки гемостазу НПТЕГ.
4. З'ясувати вплив дабігатрану та варфарину на показники загального аналізу крові, функціонального стану печінки та нирок у пацієнтів з ЦП та ФП.
5. Оцінити вплив дабігатрану та варфарину на стан системи гемостазу пацієнтів з ЦП та ФП за допомогою стандартних коагуляційних параметрів.
6. Оцінити вплив дабігатрану та варфарину на стан системи гемостазу пацієнтів з ЦП та ФП за допомогою параметрів тесту глобальної оцінки гемостазу НПТЕГ.
7. Провести аналіз частоти та факторів ризику розвитку тромботичних та геморагічних ускладнень у пацієнтів з ЦП та ФП.

Відповідно до мети та поставлених завдань були вибрані предмет та об'єкт дослідження, визначені критерії включення та виключення, підібрано методи обстеження пацієнтів та визначено лікарські препарати, які застосовувалися для лікування хворих у даному дослідженні. Набір пацієнтів здійснювався в період із 2019 по 2021 роки.

І етап дослідження за дизайном був проспективним, крос-секційним та включав 106 пацієнтів, які були розподілені у 2 групи спостереження. І група (група дослідження) – 70 пацієнтів з поєднаною патологією ЦП та ФП, ІІ група – 36 хворих з ізольованим перебігом ЦП. Групу порівняння з цирозом печінки було вирішено включити у дослідження для визначення саме впливу ФП на клініко-лабораторно-інструментальні показники пацієнтів з поєднаною патологією. З пацієнтів І групи за шкалою Чайльд-П'ю класу А було 25 (35,7%) хворих, класу В – 31 (44,3%), класу С – 14 (20%). З пацієнтів ІІ групи за шкалою Чайльд-П'ю класу А було 13 (36,1%) хворих, класу В – 16 (44,4%), класу С – 7 (19,45%). Вік хворих коливався від 42 до 83 років та в середньому складав 68,3±7,0 у пацієнтів 1 групи та 58,3±6,5 – ІІ групи. У І групі співвідношення чоловіків та жінок було 46 (65,71%) та 24 (34,29%), у ІІ групі – 22 (61,11%) чоловіків та 14 (38,89%) жінок. Контрольну групу склали 20 умовно здорових осіб, серед яких було 14 (70,00 %) чоловіків та 6 (30,00 %) жінок, віком від 42 до 82 років. Середній вік здорових складав 61,4 ± 2,35 роки

Обсяг досліджень здійснювався згідно з метою роботи до початку лікування та включав збір анамнезу, фізикальне обстеження, визначались показники загального аналізу крові (еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, тромбоцити, ШОЕ), біохімічного аналізу крові (загальний білірубін, білок, альбумін, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ, сечовина, креатинін), розраховувався ШКТ. З показників гемостазу визначались стандартні коагуляційні параметри (АЧТЧ, МНВ, ПТІ, ПЧ, ТЧ, фібриноген, D-димер) та показники НПТЕГ (t_1, ІКК, t_3, КТА, ІКД, ІПЗ, t_5, МА, ІТЗ, ІЛРЗ, КСПА).

У ході дослідження була проаналізована частота виникнення основних синдромів та симптомів з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь та ізольованим перебігом цирозу печінки. У хворих І та ІІ групи найбільш частими присутніми клінічними ознаками були астеновегетативний синдром – 41 (58,6%) та 22 (61,1%), важкість у правому підребер'ї - 35 (50%) та 17 (47,2%) , диспепсичний синдром – 62 (88,6%) та 30 (83,3%), гепатомегалія – 69 (98,6%) та 34 (94,4%),

спленомегалія – 55 (78,6%) та 28 (77,8%). Менш поширеними клінічними ознаками у хворих були схуднення – 21 (30%) та 15 (41,6%), зниження апетиту – 23 (32,9%) та 17 (47,2%), свербіж шкіри - 16 (22,9%) та 8 (22,2%), жовтяниця – 15 (21,4%) та 8 (22,2%), судинні зірочки – 14 (20%) та 12 (33,3%), асцит – 22 (31,4%) та 11 (30,6%). Частота наведених клінічних ознак з боку ШКТ статистично не відрізнялась у пацієнтів обох груп ($p>0,05$) та мала тенденцію до збільшення при погіршенні тяжкості цирозу печінки.

Також, у хворих I та II груп визначались скарги з боку серцево-судинної системи (ССС). Основними суб'єктивними проявами з боку ССС були задишка – 37 (52,9%) та 5 (13,9%), загрудинний біль – 18 (25,7%) та 1 (14,3%), серцебиття – 15 (21,4%) та 9 (25%), набряковий синдром - 40 (57,1%) та 12 (33,3%). Відносно рідко був присутній гідроторакс – 10 (14,3%) та 2 (12,5%). Аускультативні ознаки були присутні переважно у хворих I групи. Статистичної різниці між виявленими клінічними проявами з боку серцево-судинної системи та класами цирозу печінки за шкалою Чайлд-П'ю не було виявлено ($p>0,05$).

В результаті порівняльного аналізу клінічних проявів I та II групи було з'ясовано, у пацієнтів I групи набагато частіше були присутні симптоми з боку ССС. Зокрема, частота набрякового синдрому, задишки та загрудинного болю у пацієнтів I групи була статистично вищою, ніж у II групи ($p<0,05$). Отже, пацієнти I групи мали більш обтяжуючий клінічно несприятливий перебіг захворювань, ніж пацієнти II групи.

За результатами дослідження у хворих обох груп відзначались порушення загальнолабораторних показників. Еритроцитопенія була присутня у 20 (28,6%) хворих I та 12 (33,3%) хворих II групи, лейкоцитопенія - 11 (15,7%) та 6 (16,7%), тромбоцитопенія - 28 (40%) і 14 (38,9%) хворих з поступовим поглибленням гематологічних розладів по мірі прогресування важкості цирозу печінки. Отримані гематологічні зміни можна пояснити підвищеною секвестрацією клітин крові селезінкою внаслідок портальної гіпертензії, зниженням синтезу еритропоетину та тромбопоетину,

пригніченням кістково-мозкового кровотворення та підвищеною втратою клітин (кровотеча, гемоліз). Підвищення ШОЕ спостерігалось у 45 (64,3%) хворих І групи та 11 (30,6%) хворих ІІ групи з поступовим підвищенням частоти ознаки ($p>0,05$). Загальний середній рівень еритроцитів, гемоглобіну, тромбоцитів та ШОЕ статистично відрізнявся від контролю у хворих обох груп ($p<0,001$) з поступовим зниженням по мірі прогресування важкості цирозу печінки ($p<0,05$).

При порівняльному аналізі гематологічних змін хворих з поєднаним перебігом цирозу печінки та ФП і хворих з цирозом печінки виявлено у 4,1 рази більшу частоту показнику ШОЕ у хворих І групи порівняно з ІІ групою, а середнє значення ШОЕ І групи було у 2 рази вище, ніж у хворих ІІ групи. Причиною такого стану може бути розвиток диспротеінемії за рахунок зниження рівнів альбуміну та підвищення рівнів гамма-глобулінів, а також розвиток системного запалення на тлі цирозу печінки, що поглиблюється при поєднаному перебігу з фібриляцією передсердь. Виявлена тенденція спостерігалась у хворих усіх класів цирозу печінки за шкалою Чайлд-П'ю, $p=0,002$. Серед інших показників достовірної різниці у частоті проявів гематологічних змін виявлено не було ($p>0,05$).

За результатами дослідження у хворих обох груп відмічалось порушення функціонального стану печінки. Цитолітичний синдром у хворих І та ІІ групи проявлявся підвищенням активності АЛТ та АСТ порівняно з групою контролю ($p<0,001$). Холестатичний синдром у хворих І та ІІ групи проявлявся підвищенням загального рівня білірубіну, ГГТП та ЛФ порівняно із здоровими особами ($p<0,001$). Також, виявлене зменшення функціональної здатності печінки в обох групах за рахунок зниження вмісту загального білку та альбуміну порівняно із здоровими ($p<0,001$). Функціональний стан печінки, що характеризувався даними показниками, поступово погіршувався по мірі прогресування важкості цирозу печінки. При порівняльному аналізі показників цитолітичного, холестатичного синдрому та синдрому печінково-

клітинної недостатності не було виявлено статистично значущої різниці (p>0,05) у хворих I та II групи.

Оцінка функціонального стану нирок виявила, що у хворих I групи загальні середні рівні креатиніну та сечовини був статистично вище, а ШКФ – нижче, ніж у групі контролю (p<0,001), та поступово погіршувались по мірі прогресування важкості цирозу печінки (p<0,05). У хворих II групи порушення функції нирок було менш вираженим, зокрема, середні рівні креатиніну та сечовини були незначно вище контролю без достовірної статистичної різниці між класами цирозу печінки (p>0,05). ШКФ у хворих II групи був незначно знижений, порівняно з контролем, та статистично відрізнявся лише у хворих класів B та C (p<0,05). Таким чином, рівень креатиніну у хворих I групи був вище на 8,6%, рівень сечовини на 24,5% та ШКФ нижче на 14,3%, ніж аналогічні показники у хворих II групи (<0,05). Отримані результати можна пояснити більш частим та вираженим пошкодженням нирок у хворих I групи за рахунок коморбідної серцево-судинної та ендокринної патології, зокрема, за рахунок хронічної серцевої недостатності, гіпертонічної хвороби, цукрового діабету та інш.

Аналіз показників стандартних коагуляційних параметрів виявив, що у хворих з поєднаним перебігом цирозу печінки та фібриляції передсердь спостерігались значні порушення на усіх ланках гемостазу. Спостерігалось порушення первинної судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу внаслідок зниження кількості тромбоцитів порівняно з контролем (200[140;230] проти 274,7±15,21; p<0,001) з поступовим зниженням внаслідок посилення портальної гіпертензії та зниження синтезу тромбопоетину печінкою. На коагуляційному етапі гемостазу визначено порушення початкових етапів тромбоутворення за зовнішнім та внутрішнім механізмом, що характеризується подовженням показника АЧТЧ (44,35[42;48,2] проти 32,01±2,8, p<0,001), ПЧ (19,4[16,7;27,2] проти 11,18±2,38, p<0,001), МНВ (1,38[1,28;1,52] проти 1,11±0,05, p<0,001), зниженням швидкості перетворення протромбіну у тромбін (ПТІ) (74,5±12,54 проти 92,3±5,81, p<0,001) та

фібриногену у фібрин ТЧ (25,7[21,8;32,5] проти 12,4±2,97, p<0,001) порівняно з контролем. Разом з цим виявилась сповільнена, але більш інтенсивна генерація фібриногену (4,17[3;4,7] проти 3,45±0,49, p<0,001), ніж у групі контролю та висока активність фібринолітичної ланки гемостазу за рахунок підвищення D-димеру порівняно з контролем (675±186,5, проти 368,8±97,72, p<0,001)

Аналогічні коагулологічні параметри були отримані у II групи з ізольованим перебігом цирозу печінки при порівняні з групою контролю. Середній рівень тромбоцитів у хворих II групи був достовірно нижче, ніж у групі контролю (184,8±49,17 проти 274,7±15,21; p<0,001). Середні рівні АЧТЧ (44,8[42,2;47,5] проти 32,01±2,8, p<0,001), ПЧ (21,56±5,29 проти 11,18±2,38, p<0,001), МНВ (1,38[1,3;1,5] проти 1,11±0,05, p<0,001) та ТЧ (26,58±7,3 проти 12,4±2,97, p<0,001) були подовжені, а показник ПТІ знижений (75,4±10,72 проти 92,3±5,81, p<0,001) порівняно з контролем. Середній рівень фібриногену був статистично нижче, ніж у групи контролю (2,27±0,79 проти 3,45±0,49, p<0,001). Рівень D-димеру був достовірно вище, ніж у здорових (469[351;639] проти 368,8±97,72, p<0,001) та поступово підвищувався з наростанням печінкової недостатності (p<0,05) , що свідчить про помірну активність системи фібринолізу.

Після проведеного порівняльного аналізу стандартних коагуляційних параметрів пацієнтів I та II групи було встановлено статистично значущу відмінність у рівні фібриногену та D-димеру. Середній рівень фібриногену був вище на 83,7% (4,17[3;4,7] проти 2,27±0,79, p<0,001), ніж у групі з ізольованим перебігом цирозу печінки. Виявлені результати можна пояснити більшою активністю системного запалення та прозапальних цитокінів на тлі ФП. D-димер був збільшений на 44% (675±186,5 проти 469[351;639], p<0,001) порівняно з хворими на цироз печінки, який прогресивно підвищувався при погіршенні функціонального стану печінки, що може свідчити про тенденцію зміщення стану гемостазу до гіперкоагуляції.

В результаті оцінки гемостатичного потенціалу (ГП) хворих з цирозом печінки та фібриляції передсердь методом НПТЕГ були виявлені виражені зміни на судинно-тромбоцитарному, протеолітичному етапі коагуляції, а також у фазі ретракції та лізису згортка в порівнянні з II групою та групою здорових осіб.

У хворих I групи показник t_1 був менше на 28,6% (0,7±0,24 проти 1,2±0,59, p<0,001) порівняно з контролем, а показник ІКК більше на 46,3% (34,58[30,65;38,46] проти 23,63±4,47, p<0,001), що характеризує зменшення суспензійної стабільності крові та підвищення агрегаційної активності формених елементів крові (ФЕК). Спостерігалось достовірне скорочення часу t_1 та збільшення ІКК з погіршенням ступеня важкості цирозу печінки, p<0,01. Отримані результати пояснюються підвищеною агрегацією тромбоцитів за рахунок ендотеліальної дисфункції, кількісною та якісною дисфункцією тромбоцитів з вивільненням медіаторів агрегації АДФ та тромбоксану А2, підвищеним рівнем фактора Віллебранда (vWF) та зниженим синтезом металопротеїнази ADAMTS13, що розщеплює занадто довгі молекули vWF та зв'язки між vWF та тромбоцитами на тлі цирозу печінки.

Показник КТА був на 51,8% вище ніж у групі контролю (47,53±6,57 проти 31,42±6,02, p<0,001), що свідчить про інтенсивну генерацію тромбіну, що поступово посилювалась на всіх стадіях цирозу за Чайлд-П'ю. Час початку згортання крові t_3 (ТЖ) у хворих I групи був менше на 25,6%, ніж у здорових осіб (5,0±0,81 проти 6,72±1,25, p<0,001). Показник ІКД збільшувався на 53,6% порівняно з контролем (52,8[46,2;62,4] проти 34,37±5,08, p<0,001), що характеризує більшу прокоагулянтну спрямованість ГП та високу інтенсивність фібриногенезу. Зафіксовано збільшення інтенсивності полімеризації фібрину, що характеризувалось збільшенням показника ІПЗ у хворих I групи на 15,1% порівняно з групою здорових осіб (19,66±2,3 проти 17,08±2,03, p<0,001). На кінцевих етапах фібриногенезу спостерігалось підвищення щільності згортка (МА) на 22,3% порівняно з групою здорових осіб (655,7±76,9 проти 536,3±53,32, p<0,001). Час досягнення максимальної

щільності t_5 у хворих І групи був зменшений порівняно з контролем (32,94±2,11 проти 36,82±5,63, p<0,01). Загальний тренд коагуляції ІТЗ у хворих був збільшений на 8,3% порівняно з групою здорових осіб (19,41[18,2;21,4] проти 17,91±2,95, p<0,01).

Було виявлено виражене підвищення активності фібринолітичної ланки гемостазу у хворих І групи за рахунок збільшення середнього рівня показнику ІЛРЗ у 10 разів порівняно з контролем (4,1±0,61 проти 0,41±0,16, p<0,001). Отримані зміни можна пояснити зниженим синтезом тромбомодуліну та зниженою активністю інгібіторів фібринолізу (TAFI), що пригнічують перетворення плазміногену у плазмін на тлі цирозу печінки.

Висока активність протизгортальної системи була виявлена у хворих з цирозом та фібриляцією печінки за рахунок підвищення показнику КСПА на 29,5% порівняно з групою здорових осіб (2,81±0,43 проти 2,17±0,48, p<0,001), що може бути пояснено зміщенням ГП у бік гіперкоагуляції, частковою резистентністю до тромбомодуліну та протеїну С.

У пацієнтів з цирозом печінки ІІ групи також спостерігались аналогічні зміни t_1 (0,7±0,25 проти 1,2±0,59, p<0,001) та ІКК (34,3±4,97 проти 23,63±4,47, p<0,001) порівняно з контролем. У хворих ІІ групи середній рівень КТА був у межах норми та не відрізнявся від групи контролю (p>0,05), крім класу С за шкалою Чайлд-П'ю (p<0,05). Отримані результати у хворих свідчать про те, що на стадії компенсації та субкомпенсації відбувається нормальна генерація тромбіну, але інтенсивність підвищується на стадії декомпенсації за рахунок значного зниження синтезу фізіологічних антикоагулянтів С, S, антитромбіну ІІІ, часткової резистентності до тромбомодуліну (який зв'язує тромбін та є потужним активатором протеїну С) та непропорціональним підвищенням активності VIII фактору, що зміщує гемостаз у бік гіперкоагуляції. Усі показники протеолітичного етапу - t3, ІКД, ІПЗ, МА, t5, ІТЗ були в межах нормальних значень та не відрізнялись від групи контроля (p>0,05), але спостерігалось поступове поглиблення гематологічних розладів при погіршенні важкості цирозу печінки. У пацієнтів ІІ групи спостерігався

помірний гіперфібриноліз за рахунок достовірного підвищення показнику ІЛРЗ (3±0,91 проти 0,41±0,16, p<0,001) порівняно з контролем. Показник КСПА поступово підвищувався без достовірно значущої різниці (p>0,05).

Порівняльний аналіз показників НПТЕГ I та II групи показав, що t_1 та ІКК статистично не відрізнялись в обох групах (p>0,05), що доводить відсутність впливу ФП на агрегаційну активність ФЕК. Показник КТА у пацієнтів I групи був на 37,7% більше (47,53±6,57 проти 34,51±11,25, p<0,001), t_3 на 25,4% зменшений (5,0±0,81 проти 6,7[5,7;7,5], p<0,001), ІКД збільшений на 37% (52,8[46,2;62,4] проти 38,6[35,3;43,1], p=0,001), ІПЗ збільшений на 20,7% (19,66±2,3 проти 16,3±1,7**,** p<0,001), МА збільшений на 20% (655,7±76,9 проти 547[515,5;600], p<0,001), t_5 зменшений на 10,5% (32,94±2,11 проти 36,8[32,2;39], p<0,01), ІТЗ збільшений на 28,6% (19,41[18,2;21,4] проти 15,09±3,38, p<0,001), ІЛРЗ в 7,32 разів збільшений (4,1±0,61 проти 3±0,91, p<0,001) та КСПА на 13,3% (2,81±0,43 проти 2,48±0,36, p<0,001) збільшений порівняно з II групою.

На підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що у хворих з цирозом печінки реєструється нормальний гемостатичний потенціал із незначним зміщенням у бік гіперкоагуляції на стадії декомпенсації. На тлі фібриляції передсердь ГП значно зміщується у бік гіперкоагуляції з поступовим поглибленням коагуляційних розладів, починаючи з компенсованої стадії важкості цирозу. Окрім цього, у хворих з цирозом печінки та фібриляції передсердь спостерігається посилення агрегаційної активності ФЕК, виражена активація протеолітичного етапу коагуляції з посиленою генерацією тромбіну, швидкою динамікою тромбоутворення та полімеризації фібрину, виражена активація фібринолітичної ланки гемостазу та підвищена активність протизгортальної системи крові.

У II етапі дослідження взяли участь 70 пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь, які були додатково розподілені на 2 групи методом рандомізації. ІА група пацієнтів отримувала лікування дабігатраном етексилатом у дозуванні 110 мг 2 рази на день, а ІВ група отримувала варфарин

в початковій дозі 5 мг, яка динамічно змінювалась в залежності від показника МНВ протягом 3 місяців. Після проведеного лікування проводилась оцінка динаміки показників загального та біохімічного аналізу крові, ШКФ, стандартних коагуляційних параметрів та показників НПТЕГ порівняно з початком лікування та між пацієнтами обох груп.

За результатами отриманих даних не було виявлено впливу лікування на кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, гемоглобіну та ШОЕ ($p > 0,05$).

Показники функціонального стану печінки після отриманого лікування статистично не відрізнялись від показників отриманих до лікування. ($p>0,05$).

Аналіз результатів функціонального стану нирок після проведеного лікування виявив статистично значущі зміни у рівнях сечовини, креатиніну та ШКФ ($p<0,05$), що свідчить про негативний вплив лікування на стан нирок, погіршення існуючої або виникнення раніше відсутньої ниркової недостатності. При більш детальному аналізі ІА та ІВ групи, які отримували різне лікування, було виявлено, що значне статистичне значуще погіршення показників функціонального стану нирок реєструється у групі варфарину, у той час, коли у групі дабігатрану показники майже не відрізнялись від початкових значень ($p>0,05$). Отже, короткострокове лікування варфарином супроводжується більш вираженим зниженням рівня сечовини, креатиніну та ШКФ порівняно з дабігатраном.

В результаті порівняльного аналізу отриманих показників стандартних коагуляційних параметрів було виявлено статистично значуще збільшення показнику МНВ на 48,5% (2,68±0,12 проти 1,38[1,28;1,52], $p=0,035$), подовження ПЧ на 5,4% (20,5±2,28 проти 19,4[16,7;27,2], $p=0,027$) та тромбінового часу на 19,7% (32,9±7,77 проти 25,7[21,8;32,5], $p<0,001$) порівняно з початком лікування. Показник ПТІ на тлі лікування несуттєво збільшився на 5,4% ($p=0,064$). Статистично значущого впливу антикоагулянтної терапії на рівень тромбоцитів, АЧТЧ, фібриногену та D-димеру виявлено не було ($p<0,05$). При детальному аналізі впливу лікування

на коагуляційні параметри ІА та ІВ групи були виявлені суттєві статистично значущі відмінності. Рівень тромбоцитів у пацієнтів обох груп не мав суттєвої різниці (p>0,05). Показник внутрішнього шляху коагуляції АЧТЧ був статистично значуще збільшений у пацієнтів, що лікувались дабігатраном порівняно з варфарином (47,8[44,9;62] проти 43,3[42;45,7], p<0,001). Крім цього, у ІА групи спостерігалось значне подовження тромбінового часу на відміну від ІВ групи (35,36±6,4 проти 30,41±8,31, p=0,007). Показники зовнішнього шляху коагуляції МНВ, ПТІ та ПЧ були суттєво збільшені у пацієнтів після курсу лікування варфарином (p<0,05). Лабораторні зміни показників системи фібринолізу більшою мірою були змінені на тлі лікування варфарином. Зокрема, спостерігалось статистично значуще зниження рівнів фібриногену (3,35±1,0 проти 3,84±0,9, p=0,036) та D-димеру (572,6±108,6 проти 630[535;760], p=0,05) у пацієнтів ІВ групи порівняно з ІА групою.

За результатами даних НПТЕГ у всіх пацієнтів після отриманого лікування були виявлені статистично значущі зміни у агрегаційній активності ФЕК, оскільки параметри t_1 та ІКК статистично відрізнялись від початкових даних. Спостерігалось подовження t_1 на 33,3% (1,05[0,7;1,7] проти 0,7±0,24, p<0,001) та зменшення ІКК на 8% (31,8[26,3;35,9] проти 34,6[30,7;38,5], p=0,01) що свідчить про зниження агрегаційної активності ФЕК на тлі антикоагуляції.

Час згортання t_3 був статистично значуще подовжений (7,1[6,2;8,6] проти 5,0±0,81,p<0,001) і знаходився у межі референтних значень, але простежувалась загальна тенденція до хронометричної гіпокоагуляції. Інтенсивність генерації тромбіну була значно знижена порівняно з початком лікування, що супроводжувалось зменшенням показнику КТА на 46% (25,7[18,7;28,3] проти 47,53±6,57,p<0,001). Зниження рівня інтенсивності генерації тромбіну є однією з основ формування гіпокоагуляційного ГП. З отриманих даних можна зробити висновок, що зниження генерації тромбіну на тлі лікування спричинило більш довгий старт переходу крові з рідкого стану у в’язкий. На протеолітичному етапі фібриногенезу виявлено зниження

його інтенсивності, що характеризувалось показником ІКД, значення якого знизилось у 2 рази порівняно з початком лікування (28,5[25,1;32,3] проти 52,8[46,2;62,4],p<0,001), а також, була виявлена статистично значуще зниження в інтенсивності полімеризації згортка (ІПЗ), (17,82±1,74 проти 19,66±2,3,p<0,001). Час t_5 був більше 35 хвилин, а максимальна щільність згортка зменшилась на 26,7% (480,5[414;570], проти 655,7±76,9,p<0,001), що свідчить про структурну гіпокоагуляцію на етапі формування фібрин-тромбоцитарної структури. Загальний тренд коагуляції був зміщений у бік гіпокоагуляції, за рахунок статистично значущого зменшення показнику ІТЗ порівняно з початковим рівнем (17,93[16,4;18,6] проти 19,41[18,2;21,4],p<0,001). Оцінка фібринолітичної активності крові, що характеризується показником ІЛРЗ, показала, що активність фібринолізу у пацієнтів після проведеного лікування була значно знижена (2,27±0,7 проти 4,1±0,61,p<0,001) порівняно з початком лікування. При оцінці сумарної протизгортальної активності крові (КСПА) було виявлено достовірне зниження показнику на 10,3% (1,65±0,33 проти 2,81±0,43,p<0,001).

Пацієнти, які отримували лікування дабігатраном етексилатом на етапі тромбоцитарно-судинного гемостазу демонстрували зниження агрегаційної активності ФЕК, що характеризується подовженням часу t_1 (1,7[1,5;1,8] проти 0,7[0,5;0,8],p<0,001) та зниженням ІКК (27,7[24,1;32] проти 35,9[31,5;40,6],p<0,001), порівняно з початковими значеннями. Загальний тренд коагуляції у пацієнтів І групи відповідав нормі за даними показнику ІТЗ. На протеолітичному етапі фібриногенезу ГП характеризується хронометричною нормокоагуляцією: точка желювання t3 знаходиться в межах референтних величин, тромбінова активність також знаходилась в межах норми. На етапі пропагації фібриногенезу ГП також має нормокоагуляційний тренд – ІКД та ІПЗ в межах нормальних показників. На етапі формування фібрин-тромбоцитарної структури ГП характеризується структурною нормокоагуляцією за рахунок нормальних показників МА та t_5. Активність фібринолітичної системи за даними показнику ІЛРЗ була дещо підвищена

порівняно з референтними значеннями, а протизгортальна активність крові була у межах норми ($p>0,05$).

На відміну від пацієнтів ІА групі, у пацієнтів, що лікувались варфарином не було виявлено впливу лікування на стан первинного етапу гемостазу. Показники t_1 та ІКК статистично не відрізнялись від референтних значень та початкових даних, отриманих до початку лікування ($p>0,05$). Загальний тренд коагуляції у пацієнтів ІВ групи характеризувався зсувом у бік гіпокоагуляції. На початковому етапі фібриногенезу ГП характеризується хронометричною гіпокоагуляцією, оскільки показник t_3 був подовжений та спостерігався на верхній межі норми, а тромбінова активність за даними КТА була суттєво пригнічена. На подальшому етапі фібриногенезу ГП також має тенденцію до гіпокоагуляції – показники ІКД та ІПЗ знижені, а формування фібрин-тромбоцитарної структури характеризувався структурною гіпокоагуляцією за даними МА та t_5. Активність фібринолітичної системи не була порушена, а загальна протизгортальна активність була знижена внаслідок лікування.

При порівняльному аналізі 2 груп пацієнтів спостерігалась статистично значуща різниця в отриманих показниках НПТЕГ на рівні $p<0,05$. Гемостатичний потенціал ІВ групи після лікування варфарином характеризувався статистично значущим зсувом гемостатичного потенціалу у бік гіпокогуляції після проведеного лікування. Детальний аналіз показників НПТЕГ групи пацієнтів, що лікувались дабігатраном показав зниження агрегаційної активності ФЕК та нормокоагуляційний ГП.

Кінцевим етапом дослідження була оцінка частоти та структури тромбоемболічних та геморагічних ускладнень після проведеного лікування.

Під час спостереження пацієнтів тромбоемболічних ускладнень не було зареєстровано. У групі лікування дабігатраном кровотечі спостерігались у 7 (20%) пацієнтів, а у групі варфарину – 16 (45,7%). Було з’ясовано, що у пацієнтів, які отримували лікування варфарином, загальна частота кровотеч була статистично вище, ніж у пацієнтів після лікування дабігатраном ($p<0,05$). Частота великих кровотеч в обох групах була низькою, оскільки не

перевищувала поріг в 6% та різниця між групами не була статистично значущою (p>0,05). Частота малих кровотеч була клінічно вищою у пацієнтів після лікування варфарином, але не було статистично значущої різниці порівняно з дабігатраном (p>0,05).

З метою визначення факторів ризику кровотеч у пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь була побудована багатофакторна модель логістичної регресії, яка виявила, що ризик геморагічних ускладнень у пацієнтів збільшується при наявності в анамнезі попередніх кровотеч, зниженні ШКФ<60 мл/хв/м^2 та знижених показниках НПТЕГ - КТА<25 у.о.

Отже, на підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що обидва препарати ефективні у пацієнтів з цирозом печінки та ФП, оскільки на тлі лікування був наявний антикоагулянтний ефект обох препаратів за даними НПТЕГ та клінічно не спостерігалось жодного випадку тромбоемболічних ускладнень. Але дабігатран є більше безпечним для даної категорії пацієнтів, тому що під час лікування характеризується нормокоагуляційним профілем за даними НПТЕГ, клінічно викликає статистично менше геморагічних ускладнень та суттєво не погіршує функцію нирок при короткотривалому лікуванні.

ВИСНОВКИ

У роботі було вирішено актуальне науково-практичне завдання: удосконалення антикоагулянтної терапії хворих з цирозом печінки за умов поєднаного перебігу з фібриляцією передсердь на підставі вивчення клінічних особливостей, комплексної оцінки та порівняння показників функціонального стану печінки та нирок, стану гемостазу, ризику тромботичних та геморагічних ускладнень у пацієнтів на тлі лікування.

1. У пацієнтів з ЦП та ФП частота набрякового синдрому, задишки та загрудинного болю була достовірно вищою, ніж у пацієнтів з ЦП ($p<0,05$). У пацієнтів І групи порушення функції нирок було більш вираженим за рахунок показників креатиніну, сечовини та ШКФ у порівнянні з пацієнтами ІІ групи ($p<0,05$).
2. У пацієнтів з ЦП та ФП виявлено порушення судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, коагуляційної ланки, збільшену інтенсивність генерації фібриногену та високу активність фібринолітичної ланки гемостазу порівняно з контролем за даними стандартних коагуляційних параметрів ($p<0,001$). Середні рівні фібриногену та D-димеру хворих І групи були достовірно вище порівняно з хворими ІІ групи ($p<0,001$).
3. У пацієнтів з ЦП та ФП спостерігався гіперкоагуляційний ГП з посиленням агрегаційної активності ФЕК, вираженою активацією протеолітичного етапу коагуляції з посиленою генерацією тромбіну, швидкою динамікою тромбоутворення та полімеризації фібрину, значною активацією фібринолітичної ланки гемостазу та підвищеною активністю протизгортальної системи крові порівняно з контролем за даними параметрів НПТЕГ ($p<0,001$). У хворих з ЦП спостерігався нормокоагуляційний ГП за даними НПТЕГ.
4. Лікування варфарином характеризувалось статистично значущим погіршенням показників креатиніну, сечовини та ШКФ ($p<0,05$), натомість у групі пацієнтів, що отримували дабігатран вказані показники достовірно не відрізнялись від початкових значень ($p>0,05$).

5. У пацієнтів, що лікувались дабігатраном спостерігалось достовірне подовження показників АЧТЧ та ТЧ порівняно з пацієнтами, що лікувались варфарином ($p<0,01$). Натомість, у пацієнтів ІВ групи показники зовнішнього шляху коагуляції МНВ, ПТІ та ПЧ були суттєво збільшені, а середній рівень фібриногену знижений у пацієнтів після лікування варфарином ($p<0,05$).
6. ГП пацієнтів групи ІВ за даними НПТЕГ характеризувався статистично значущим зсувом у бік гіпокогуляції після проведеного лікування, а у групи ІА спостерігався нормокоагуляційний ГП та зниження агрегаційної активності ФЕК. При порівняльному аналізі ІА та ІВ групи пацієнтів спостерігалась статистично значуща різниця за всіма показниками НПТЕГ на рівні $p<0,001$.
7. Тромбоемболічних ускладнень у групі І зареєстровано не було. У пацієнтів групи ІВ загальна частота кровотеч була статистично вище, ніж у пацієнтів групи ІА ($p<0,05$). Ризик геморагічних ускладнень у пацієнтів збільшується при наявності в анамнезі попередніх кровотеч, зниженні ШКФ<60 мл/хв/м2 та знижених показниках НПТЕГ - КТА<25 у.о.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь рекомендовано додатково до стандартних діагностичних методів визначати гемостатистичний потенціал (ГП) за допомогою тесту глобальної оцінки гемостазу - НПТЕГ до початку та під час лікування антикоагулянтними препаратами для визначення подальшої лікувальної тактики та визначення ризику кровотеч.
2. Пацієнтам з цирозом печінки та ФП доцільно призначати антикоагулянтну терапію дабігатраном у дозі 110 мг 2 рази на добу або варфарином в початковій дозі 5 мг під контролем МНВ, якщо за даними НПТЕГ у пацієнтів реєструється гіперкоагуляційний ГП.
3. Призначення дабігатрану пацієнтам з цирозом печінки та ФП має переваги перед призначенням варфарину, оскільки клінічно асоціюється із меншою частотою кровотеч та кращими показниками функціонального стану нирок.
4. Не рекомендувати або призначати з обережністю антикоагулянтну терапію пацієнтам з цирозом печінки та ФП, у яких ШКФ<60 мл/хв/м2 та/або показник НПТЕГ КТА<25 у.о та/або з кровотечами в анамнезі.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Afdhal N, McHutchison J, Brown R et al. (2008) Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. J Hepatol. Vol.48(6):1000-1007 https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.03.009
2. Ainscow E, Pilling JE, Brown N et al. (2008) Investigations into the liver effects of ximelagatran using high content screening of primary human hepatocyte cultures. Expert Opinion on Drug Safety Vol.7(4):351-365 https://doi.org/10.1517/14740338.7.4.351
3. Alonso A, Bengtson LGS (2014) A Rising Tide: The Global Epidemic of Atrial Fibrillation. Circulation. Vol. 129(8):829-830 https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007482
4. Alonso A, MacLehose R, Chen L et al. Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation. Heart Vol.103:834-839. http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310586
5. Alter MJ (2003) Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. J Hepatol. Vol.39:64–69 doi:10.1016/S0168-8278(03)00141-7
6. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V et al. (2002) Coagulation disorders in liver disease. Semin Liver Dis Vol.22: 83–96.
7. Anand BS (1999) Cirrhosis of Liver. West 171(2): 110-115
8. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C et al. (2018) EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol Vol.69(2):406-460 DOI:https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024
9. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. (2008) Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest; 133:160S.
10. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH (1978) The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. J Clin Pathol. 31(5):395-414. doi: 10.1136/jcp.31.5.395.

Anticoagulants and Transaminase Elevation. Circulation. 2006;113:e698-e702 https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.603100

12. Asrani SK, Devarbhavi H (2019) Burden of liver diseases in the world. J Hepatol. Vol.70(1):151-171 DOI:https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014
13. Baik S, Fouad T, Lee S (2007) Cirrhotic cardiomyopathy. Orphanet Journal of Rare Diseases Vol.2(15):1-8 doi:10.1186/1750-1172-2-15
14. Ben-Ari Z, Panagou M, Patch D et al. (1997) Hypercoagulability in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis evaluated by thromboelastography. J Hepatol Vol.26: 556559
15. Benedict M, Zhang X (2017) Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. World J Hepatol. Vol.9(16): 715–732. doi: 10.4254/wjh.v9.i16.715
16. Benes J, Zatloukal J, Kletecka J (2015) Viscoelastic Methods of Blood Clotting Assessment – A Multidisciplinary Review. Front Med (Lausanne). Vol.2:62. doi: 10.3389/fmed.2015.00062
17. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB et al. (1998) Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation Vol.98(10):946-952. doi: 10.1161/01.cir.98.10.946.
18. Blake JC, Sprengers D, Grech P et al. (1990) Bleeding time in patients with hepatic cirrhosis. BMJ. 1990 Vol.301(6742): 12–15. doi: 10.1136/bmj.301.6742.12
19. Blasi A, Beltran J, Pereira A et al. (2012) An assessment of thromboelastometry to monitor blood coagulation and guide transfusion support in liver transplantation. Transfusion. Vol.52(9):1989-1998
20. Blin P. et al. (2019) Effectiveness and safety of 110 or 150 mg dabigatran *vs*. vitamin K antagonists in nonvalvular atrial fibrillation. Br J Clin Pharmacol. 2019 Feb; 85(2): 432–441. doi: 10.1111/bcp.13815
21. Bolliger D, Seeberger MD, Tanaka KA (2012) Principles and practice of thromboelastography in clinical coagulation management and transfusion practice. Transfus Med Rev Vol.26(1):1-13. doi: 10.1016/j.tmrv.2011.07.005

22. Brandes A, Smit MD, Nguyen BO, Rienstra M et al. (2018) Risk Factor Management In Atrial Fibrillation. AER. Vol.9(2):118-127 https://doi.org/10.15420/aer.2018.18.2
23. Brodsky S., Eikelboom J and Hebert L. (2018) Anticoagulant-Related Nephropathy. JASN December 2018, 29 (12) 2787-2793; DOI: https://doi.org/10.1681/ASN.2018070741
24. Bunchorntavakul C, Chamroonkul N, Chavalitdhamrong D (2016) Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. World J Hepatol. Vol.8(6): 307–321. doi: 10.4254/wjh.v8.i6.307
25. Buresi M, Hull R, Coffin CS (2012) Venous thromboembolism in cirrhosis: A review of the literature. Can J Gastroenterol. 2012 Dec; 26(12): 905–908. doi: 10.1155/2012/175849
26. Burton R, Henn MC, Lavoie D et al. (2017) A rapid evidence review of the effectiveness and cost-effectiveness of alcohol control policies: An English perspective. Lancet. Vol. 389(10078):1558-1580
27. Byrne CD (2015) NAFLD: A multisystem disease. J Hepatol. Vol.62(1):47-64 DOI:https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012
28. Caldeira D, Barra M, Santos AT et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. Heart Vol.100:550-556. http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305288
29. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T et al. (2006) Coagulation Disorders and Hemostasis in Liver Disease: Pathophysiology and Critical Assessment of Current Management. AASLD: Hepatology. Vol.44(4):1039-1046 https://doi.org/10.1002/hep.21303
30. Campo J, Gallego P, Grande L (2018) Role of inflammatory response in liver diseases: Therapeutic strategies. World J Hepatol. Vol.10(1): 1–7. doi: 10.4254/wjh.v10.i1.1
31. Carvalho M, Kroll P, Kroll R et al. (2019) Cirrhotic cardiomyopathy: the liver affects the heart. Braz J Med Biol Res. Vol.52(2): e7809. doi: 10.1590/1414-431X20187809

32. Castoldi E, Rosing J (2011) Thrombin generation tests. Thrombosis Research Vol.127(3):21-25 https://doi.org/10.1016/S0049-3848(11)70007-X
33. Chapin JC, Hajjar KA (2015) Fibrinolysis and the control of blood coagulation. Blood Rev. Vol.29(1): 17–24.doi: 10.1016/j.blre.2014.09.003
34. Chau TN, Chan YW, Patch D et al. (1998) Thrombelastographic changes and early rebleeding in cirrhotic patients with variceal bleeding. Gut Vol.43:267-271.
35. Chayanupatkul M, Liangpunsakul S (2014) Cirrhotic cardiomyopathy: review of pathophysiology and treatment. Hepatol Int. 2014 Jul; 8(3): 308–315. doi: 10.1007/s12072-014-9531-y
36. Chen M, Chang J, Liu W et al. (2008) Increased inflammatory cell infiltration in the atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol. Vol.102(7):861-865. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.05.038.
37. Chen PS, Chen L, Fishbein M et al. (2015) Role of the Autonomic Nervous System in Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapy. Circ Res. Vol.114(9): 1500–1515. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303772
38. Chen Y, Varghese Z, Ruan X (2014) The molecular pathogenic role of inflammatory stress in dysregulation of lipid homeostasis and hepatic steatosis. Genes&Diseases.Vol.1(1):106-112
39. Chokesuwattanasku R, Thongprayoon C, Bathini T (2018) Efficacy and safety of anticoagulation for atrial fibrillation in patients with cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. Digestive and Liver Disease. Vol.51(4):489-495 DOI:https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.12.001
40. Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Bathini T (2019) Epidemiology of atrial fibrillation in patients with cirrhosis and clinical significance: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. Vol.31(4):514-519. doi: 10.1097/MEG.0000000000001315.
41. Chou C, Chen P (2009) New Concepts in Atrial Fibrillation: Neural Mechanisms and Calcium Dynamics. Card Clin. Vol.27(1):35-43 https://doi.org/10.1016/j.ccl.2008.09.003

42. Chung G, Lee JH, Lee H et al. (2018) Nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis are associated with left ventricular diastolic dysfunction. Atherosclerosis Vol. 272:137-144. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.027.
43. Chung MK, Eckhardt LL, Chen LY et al. (2020) Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. Vol.141(16):750-772 https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000748
44. Chylova M, Motovska Z, Fialova A, Stetkarova I, Peisker T, Kalvach P. (2021) The effect of warfarin administration on platelet aggregation. Bratisl Lek Listy;122(5):320-324. doi: 10.4149/BLL_2021_054. PMID: 33848181.
45. Clementy N, Piver E, Bisson A et al. (2018) Galectin-3 in Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Implications. Int J Mol Sci. 2018 Apr; 19(4): 976. doi: 10.3390/ijms19040976
46. Corradi D, Callegari S, Maestri R et al. (2008) Structural remodeling in atrial fibrillation. Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine Vol.5:782–796
47. Coughlin SR. (2005) Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. J Thromb Haemost.3(8):1800–1814.
48. Curry NS, Davenport R, Pavord S et al. (2018) The use of viscoelastic haemostatic assays in the management of major bleeding. BJHaem. Vol.182(6):789-806 https://doi.org/10.1111/bjh.15524
49. D'Amico G (2006) Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. J Hepatol. Vol.44(1): 217-231 DOI:https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013
50. D'Amico G, Garsia-Tsao G, Pagliaro L (2005) Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. J Hepatol. Vol.44(1):217-231 DOI:https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013
51. Dahlback B (2000) The Lancet. Vol.355:1627-1632 http://williams.medicine.wisc.edu/coagulationreview.pdf

52. Dahlbäck B, Villoutreix BO (2005) The anticoagulant protein C pathway. FEBS Lett Vol.579(15):3310-3316. doi: 10.1016/j.febslet.2005.03.001.
53. Darrat YH, Smer A, Elayi CS et al. (2020) Mortality and morbidity in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis. World J Cardiol. Vol.12(7): 342-350 doi: 10.4330/wjc.v12.i7.342
54. Davì G, Patrono C. (2007) Platelet activation and atherothrombosis. N Engl J Med;357(24):2482–2494.
55. Davis J, Northup P, Caldwell S et al. (2018) Viscoelastic Testing in Liver Disease. Vol.17(2)205-213 DOI: 10.5604/01.3001.0010.8635
56. Davis K, Joseph J, Nisly S (2020) Direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cirrhosis: a comparison of outcomes. J Thromb Thrombolysis Vol.50(2):457-461. doi: 10.1007/s11239-019-02035-0.
57. Dell'era A, Bosch J. Review article: the relevance of portal pressure and other risk factors in acute gastro-oesophageal variceal bleeding. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20(Suppl. 3): 8–15.
58. Denton-Beaumont RN, Banning AS, Gershlick AH (2008) Malabsorption causing failure of pharmacological therapy in the treatment of atrial fibrillation. Int J Cardiol. Vol.128(3):87-88. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.04.183
59. Diab O, Kamel J, Abd-Elhamid A (2017) Predictors of intravenous amiodarone induced liver injury. The Egyptian Heart Journal. Vol.69(1):45-54 https://doi.org/10.1016/j.ehj.2016.05.001
60. Doolittle RF, Spraggon G, Everse SJ (1998) Three-dimensional structural studies on fragments of fibrinogen and fibrin. Curr Opin Struct Biol Vol.8(6):792-798. doi: 10.1016/s0959-440x(98)80100-0.
61. Douros A, Azoulay L, Yin H et al. (2018) Non–Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Risk of Serious Liver Injury. JACC.Vol.71(10), DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.009
62. Draxler DF, Medcalf RL (2015) The Fibrinolytic System—More Than Fibrinolysis? Transfusion Medicine Reviews Vol.29(2):102-109

63. Duarte R, Ferreira C, Rios D et al. (2017) Thrombin generation assays for global evaluation of the hemostatic system: perspectives and limitations. Rev Bras Hematol Hemoter. Vol.39(3): 259–265. doi: 10.1016/j.bjhh.2017.03.009
64. Dubois C, Panicot-Dubois L, Merrill-Skoloff G et al. (2006) Glycoprotein VI–dependent and –independent pathways of thrombus formation in vivo. Blood Vol.107(10): 3902–3906. https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3687
65. El Hadi H, Di Vincenzo A, Vettor R et al. (2020) Relationship between Heart Disease and Liver Disease: A Two-Way Street. Cells. Vol.9(3):567 doi: 10.3390/cells9030567
66. Elhosseiny S, Moussavi H, Chalhoub JM (2019) Direct Oral Anticoagulants in Cirrhotic Patients: Current Evidence and Clinical Observations. Can J Gastroenterol Hepatol. 2019: 4383269. doi: 10.1155/2019/4383269
67. El-Serag HB (2018) Hospitalizations for Chronic Liver Disease: Time to Intervene at Multiple Levels. Gastroenterology Vol.155(3):607-609 DOI:https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.036
68. European Association for the Study of the Liver (2012) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hep. Vol. 57:167–185
69. Ewe K. (1981) Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. Digestive Diseases and Sciences Vol.26: 388–393
70. Ezihe-Ejiofor JA, Hutchinson N (2013) Anticlotting mechanisms 1: physiology and pathology Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain, Vol.13(3):87–92, https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mks061
71. Faccia M, Ainora M, Ponziani F et al. (2019) Portal vein thrombosis in cirrhosis: Why a well-known complication is still matter of debate. World J Gastroenterol. Vol.25(31): 4437-4451 doi: 10.3748/wjg.v25.i31.4437
72. Fede G, Privitera G, Tomaselli T et al. (2015) Cardiovascular dysfunction in patients with liver cirrhosis. Ann Gastroenterol. Vol.28(1): 31–40.

73. Fernandez J, Arroyo V (2013) Bacterial infections in cirrhosis: A growing problem with significant implications. Clinical Liver Disease, Vol. 2(3) doi: 10.1002/cld.169

74. Ferrante E, Blasier K, Givens T et al. (2016) A Novel Device for the Evaluation of Hemostatic Function in Critical Care Settings. Anesthesia & Analgesia. Vol.123(6):1372-1379 doi: 10.1213/ANE.0000000000001413

75. Ferro D, Celestini A, Violi F (2009) Hyperfibrinolysis in liver disease. Clin Liver Dis Vol.13(1):21-31. doi: 10.1016/j.cld.2008.09.008.

76. Fleming KM, Aithal GP, Card TR et al. (2010) The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. Aliment Pharmacol Ther. Vol.32:1343–1350 https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04473.

77. Foley JH, Kim PY, Mutch NJ et al. (2013) Insights into thrombin activatable fibrinolysis inhibitor function and regulation. J Thromb Haemost Vol.11(1):306-315. doi: 10.1111/jth.12216.

78. Fox TA, Wood A, Riddell A et al. (2016) Rotational Thromboelastometry (ROTEM) for Assessing the Anticoagulant Effect of Rivaroxaban: A Single-Centre Cohort Study. Blood Vol.128(22):5018. https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.5018.5018

79. Franchis R (2005) Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension J Hepatol Vol. 43(1):167-76. doi: 10.1016/j.jhep.2005.05.009.

80. Francoz C, Denis Glotz, Moreau R et al. (2010) The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. J Hepatol. Vol.52(4):605-613 https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.11.025

81. Frith J, Jones D, Newton JL (2009) Chronic liver disease in an ageing population. Age and Ageing.Vol.38(1):11–18

82. Frith J, Newton J (2011) Autonomic dysfunction in chronic liver disease. Hepat Med. Vol. 3: 81–87. doi: 10.2147/HMER.S16312

83. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, M Boechler et al. (2001) Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA Vol.285(22):2864-70. doi: 10.1001/jama.285.22.2864.
84. Ganter MT, Hofer CK (2008) Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. Anesth Analg Vol.106(5):1366-75. doi: 10.1213/ane.0b013e318168b367
85. Gatt A, Riddell A, Calvaruso V et al. Enhanced thrombin generation in patients with cirrhosis-induced coagulopathy. JTH Vol.8(9):1994-2000 https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03937.x
86. Giannini EG, Greco A, Marenco S et al. (2010) Incidence of Bleeding Following Invasive Procedures in Patients With Thrombocytopenia and Advanced Liver Disease. Vol 8(10):899-902 DOI:https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.06.018
87. Giard JM, Terrault NA (2016) Women with Cirrhosis: Prevalence, Natural History, and Management. Gastroenterol Clin North Am, Vol.45(2):345-58. doi: 10.1016/j.gtc.2016.02.010
88. Goel A, Nair SC, Zacharian U et al. (2020) Targetting Raised von Willebrand Factor Levels in Liver Diseases: Opening Up Newer Therapeutic Avenues. Hepatology DOI/10.33590/hepatol/20-00051
89. Gonwa TA, Wadei HM (2013) Kidney Disease in the Setting of Liver Failure: Core Curriculum 2013. Am J Kidney Dis. Vol.62(6):1198-1212 DOI:https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.07.017
90. Gonzalez E, Moore HB, Moore EE (2016) Trauma Induced Coagulopathy. Springer International Publishing Switzerland. DOI 10.1007/978-3-319-28308-1
91. Goriacko P, Veltri K (2018) Safety of direct oral anticoagulants vs warfarin in patients with chronic liver disease and atrial fibrillation. Eur J Haematol Vol.100(5):488-493. doi: 10.1111/ejh.13045.

92. Gorlinger K, Perez-Ferrer A, Dirkmann D et al. (2019) The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. Korean J Anesthesiol. Vol.72(4): 297–322. doi: 10.4097/kja.19169
93. Gottardi A, Trebicka J, Klinger C et al. (2016) Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. Liver Int. Vol.37(5):694-699 https://doi.org/10.1111/liv.13285
94. Gould P, Yll M, Mclean C et al. (2006) Evidence for Increased Atrial Sympathetic Innervation in Persistent Human Atrial Fibrillation. Pace. Vol.29(8):821-829 https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2006.00447.x
95. Gudowska M, Gruszewska E, Cylwik B et al. (2015) Galectin-3 Concentration in Liver Diseases. Ann Clin Lab Sci Fall Vol.45(6):669-673.
96. Gussak G, Pfenniger A, Wren L et al. (2019) Region-specific parasympathetic nerve remodeling in the left atrium contributes to creation of a vulnerable substrate for atrial fibrillation. JCI Insight. Vol.4(20):e130532.https://doi.org/10.1172/jci.insight.130532.
97. Guy J, Peters MG (2013) Liver Disease in Women: The Influence of Gender on Epidemiology, Natural History, and Patient Outcomes. Gastroenterol Hepatol (NY). Vol.9(10): 633–639.
98. Hadi H, Alsheikh-Ali A, Mahmeed W et al. (2010) Inflammatory cytokines and atrial fibrillation: current and prospective views. J Inflamm Res. 2010; 3: 75–97. doi: 10.2147/JIR.S10095
99. Hakeam HA, Al-Sanea N (2017) Effect of major gastrointestinal tract surgery on the absorption and efficacy of direct acting oral anticoagulants (DOACs). J Thromb Thrombolysis Vol.43(3):343-351. doi: 10.1007/s11239-016-1465-x.
100. Han H, Qin Y, Yu Y et al. (2019) Atrial fibrillation in hospitalized patients with end-stage liver disease: temporal trends in prevalence and outcomes. Liv Int. Vol.40(3):674-684 https://doi.org/10.1111/liv.14291

101. Hans GA, Besser MW (2016) The place of viscoelastic testing in clinical practice. BJHaem. Vol.173(1):37-48

102. Harrison MF (2018) The Misunderstood Coagulopathy of Liver Disease: A Review for the Acute Setting. West J Emerg Med. Vol.19(5): 863–871. doi: 10.5811/westjem.2018.7.37893

103. Hart CL, Morrison DS, Batty GD et al. (2010) Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. BMJ. Vol.340:1240. doi: 10.1136/bmj.c1240.

104. Hartert H. (1948) Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie; einem neuen Untersuchungs verfahren. Klin Wochenschr. Vol.26(37-38):577-583. doi:10.1007/BF01697545

105. Hartmann J, Murphy M, Dias J (2020) Viscoelastic Hemostatic Assays: Moving from the Laboratory to the Site of Care—A Review of Established and Emerging Technologies. Diagnostics Vol.10(118):1-14 doi:10.3390/diagnostics10020118

106. Haukeland J, Damas J, Konopski Z (2006) Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2. J Hepatol. Vol.44(6):1167-74. doi: 10.1016/j.jhep.2006.02.011.

107. Henriksen J, Staun-Olsen P, Fahrenkrug J et al. (2010) Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP) in Cirrhosis: Arteriovenous Extraction in Different Vascular Beds. Scan J Gastroenterol. Vol.15(7):787-792

108. Henskens Y, Gulpen A, Oerle R et al. (2018) Detecting clinically relevant rivaroxaban or dabigatran levels by routine coagulation tests or thromboelastography in a cohort of patients with atrial fibrillation. Thrombosis Journal Vol.16(3) DOI https://doi.org/10.1186/s12959-017-0160-2

109. Hickman IJ, Sullivan CM, Flight S et al. (2009) Altered clot kinetics in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Annals of Hepatology. Vol.8(4):331-338 DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31746-6

110. Hildyard C, Curry N (2015) Point-of-care testing: a standard of care? Anaesthesia Vol.70(10):1113-8. doi: 10.1111/anae.13225.

111. Hindricks G et al. (2021) 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. Vol. 42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

112. Hollestelle MJ, Straatsburg IH, Geertzen H et al. (2004) Factor VIII expression in liver disease. Thrombosis and Haemostasis Vol.91(2):267-75 DOI: 10.1160/TH03-05-0310

113. Hoolwerf EW, Kraaijpoel N, Buller HR et al. (2018) Direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis: A systematic review. Thromb Res Vol.170:102-108. doi: 10.1016/j.thromres.2018.08.011

114. Hsiang JC, Bai WW, Raos Z et al. (2015) Epidemiology, disease burden and outcomes of cirrhosis in a large secondary care hospital in South Auckland, New Zealand. Intern Med J Vol. 45(2):160-169. doi: 10.1111/imj.12624.

115. Huang TD, Behary J, Zekry A (2019) Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. Intern Med J doi: 10.1111/imj.14709.

116. Huang WA, Dunipace EA, Sorg JM et al. (2018) Liver Disease as a Predictor of New-Onset Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc Vol.7(15):e008703. doi: 10.1161/JAHA.118.008703.

117. Hum J, Shatzel J, Jou JH (2017) The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis. Eur J Haematol Vol.98(4):393-397. doi: 10.1111/ejh.12844.

118. Hydes T, Gilmore W, Sheron N et al. (2019) Treating alcohol-related liver disease from a public health perspective. J Hepatol. Vol 70(2):223-236 DOI:https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.036

119. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H et al. (2016) Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation. Dig Dis Sci Vol.61(6):1721-1727. doi: 10.1007/s10620-015-4012-2

120. Iwasaki Y, Nishida K, Kato T et al. (2011) Atrial Fibrillation Pathophysiology. Circulation. Vol. 124(20):2264-2274 https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019893

121. Jacobs LG (2008) Warfarin Pharmacology, Clinical Management, and Evaluation of Hemorrhagic Risk for the Elderly Cardiology Clinics Vol.26(2):157-167 https://doi.org/10.1016/j.ccl.2007.12.010

122. Jain D (2005) Cardiovascular involvement in patients with liver cirrhosis. J Hepatol. Vol.42:68-74 doi:10.1016/j.jhep.2004.11.011

123. Jairath V, Stanworth S, Curry N et al. (2011) Rotational Thromboelastography: The clot thickens! Journal of Hepatology Vol.54:363-534

124. January CT, Wann LS, Calkins H et al. (2019) 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 Guideline for Management of Patients with Atrial Fibrillation. AAC. 10.1016/j.jacc.2019.01.011

125. January CT, Wann S, Chair V et al. (2014) 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. Circulation. Vol.130:199-267. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000041

126. Jepsen P, Sorensen HT, Vilstrup H et al. (2006) Surgical risk for patients with liver disease. Ugeskr Laeger Vol.168(49):4299-302.

127. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. (2007) How to Interpret and Pursue an Abnormal Prothrombin Time, Activated Partial Thromboplastin Time, and Bleeding Time in Adults. Concise Review for Clinicians. Vol.82(7):864-873

128. Kamsakul W, Schwarz K (2017) Hepatitis B and C. Pediatr Clin North Am. Vol.64(3): 641–658. doi: 10.1016/j.pcl.2017.01.007

129. Kawahito, K., Adachi, H. & Ino, T. (2002) Platelet aggregation in patients taking anticoagulants after valvular surgery: evaluation by a laser light-scattering method. *J Artif Organs* **5,**0188–0192.

130. Kawaratani H, Tsujimoto T, Douhara A et al. (2013) The Effect of Inflammatory Cytokines in Alcoholic Liver Disease. Mediators Inflamm. 2013: 495156. doi: 10.1155/2013/495156

131. Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. (2016) Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest Vol.149(2):315-352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.

132. Khemichan S, Fong TL (2018) Hepatitis B and liver transplantation. AMJ, Vol 3(3) doi: 10.21037/amj.2018.02.10

133. Khoury T, Ayman AR, Cohen J et al. (2016) The Complex Role of Anticoagulation in Cirrhosis: An Updated Review of Where We Are and Where We Are Going. Digestion. Vol.93:149-159 https://doi.org/10.1159/000442877

134. Kintigh J, Monagle P, Ignjatovic V (2018) A review of commercially available thrombin generation assays. Res Pract Thromb Haemost. 2018 Jan; 2(1): 42–48. doi: 10.1002/rth2.12048

135. Kirchhofer D, Nemerson Y (1996) Initiation of blood coagulation: the tissue factor/factor VIIa complex. Curr Opin Biotechnol. 1996 Vol.7(4):386-91. doi: 10.1016/s0958-1669(96)80112-1.

136. Kleinegris MC, Bos MH, Roest M et al. (2014) Cirrhosis patients have a coagulopathy that is associated with decreased clot formation capacity. JTH. Vol.12(10):1647-1657 https://doi.org/10.1111/jth.12706

137. Kocabas U, Kaya E, Avci G (2016) Novel oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: Pharmacological properties, clinical trials, guideline recommendations, new antidote drugs and real-world data. International Journal of the Cardiovascular Academy Vol.2(4):167-173

138. Köckritz L, Gottardi A, Trebicka J et al. (2017) Portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. Gastroenterol Rep (Oxf). Vol.5(2): 148–156. doi: 10.1093/gastro/gox014

139. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al. (2020) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal, Vol.44(4):543–603, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405

140. Korpallova B, Samos M, Bolek T et al. (2018) Role of Thromboelastography and Rotational Thromboelastometry in the Management of Cardiovascular Diseases. Clin Appl Thromb Hemost. 2018 Nov; 24(8): 1199–1207. doi: 10.1177/1076029618790092

141. Kubitza D, Roth A, Becka M et al. (2013) Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. Br J Clin Pharmacol Vol.76(1):89-98. doi: 10.1111/bcp.12054.

142. Kumar DR, Hanlin E, Glurich I et al. (2010) Virchow's Contribution to the Understanding of Thrombosis and Cellular Biology. Clin Med Res. Vol.8(3-4): 168–172. doi: 10.3121/cmr.2009.866

143. Kumar M, Ahmad J, Maiwall R et al. (2020) Thromboelastography-Guided Blood Component Use in Patients With Cirrhosis With Nonvariceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. Hepatology Vol.71(1):235-246. doi: 10.1002/hep.30794.

144. Kumar M, Singh A, Jaryal A et al. (2016) Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Int J Hepatol. 2016: 5160754. doi: 10.1155/2016/5160754

145. Kunk PR, Collins H, Palkimas S et al. (2016) Direct Oral Anticoagulants in Patients with Cirrhosis Appear Safe and Effective. Blood Vol.128 (22):3827. https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.3827.3827

146. Lance MD (2015) A general review of major global coagulation assays: Thrombelastography, thrombin generation test and clot waveform analysis. Thrombosis Journal 13(1):1 DOI: 10.1186/1477-9560-13-1

147. Lane DA, Philippou H, Huntington JA (2005) Directing Thrombin. Blood Vol.106(8):2605-12. doi: 10.1182/blood-2005-04-1710.

148. Lapumnuaypol K, Di Maria C, Chiasakul T. Safety of direct oral anticoagulants in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. QJM. Vol.112:605–610.

149. Lazzerini P, Laghi-Pasini F, Acampa M et al. (2019) Systemic Inflammation Rapidly Induces Reversible Atrial Electrical Remodeling: The Role of Interleukin-6–Mediated Changes in Connexin Expression. JAHA. Vol.8(16) https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011006

150. Lee H, Choi EK, Rhee TM et al. (2017) Cirrhosis is a risk factor for atrial fibrillation: A nationwide, population-based study. Liv Int. Vol.37(11):1660-1667 https://doi.org/10.1111/liv.13459

151. Lee HF, Chan YH, Chang SH, et al. (2019) Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant and warfarin in cirrhotic patients with nonvalvular atrial fibrillation. J Am Heart Assoc. Vol.8:e011112.

152. Lee S, Lee H, Choi E et al. (2019) Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Liver Disease. J Am Coll Cardiol Vol.73(25):3295-3308. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.052.

153. Lee SR, Choi EK, Kwon S et al. (2019) Oral Anticoagulation in Asian Patients With Atrial Fibrillation and a History of Intracranial Hemorrhage. Stroke.Vol.51(2):416-423

154. Leebeek F, Rijken DC (2015) The Fibrinolytic Status in Liver Diseases. Semin Thromb Hemost Vol.41(5):474-480. doi: 10.1055/s-0035-1550437.

155. Lentschener C, Flaujac C, Ibragim F et al. Assessment of haemostasis in patients with cirrhosis Relevance of the ROTEM tests? A prospective, cross-sectional study. European Journal of Anaesthesiology: Vol. 33(2):126-133 doi: 10.1097/EJA.0000000000000322

156. Levy JH, Szlam F, Wolberg AS et al. (2014) Clinical use of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time for screening: a review of the literature and current guidelines for testing. Clin Lab Med Vol. 34(3):453-77. doi: 10.1016/j.cll.2014.06.005

157. Levy JH, Szlam F, Wolberg AS et al. (2014) Clinical use of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time for screening: a review of the literature and current guidelines for testing. Clin. Lab. Med. Vol.34(3):453-77 DOI: 10.1016/j.cll.2014.06.005

158. Lewis JH, Ranard RC, Caruzo A (1989) Amiodarone hepatotoxicity: Prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. AASLD: Hepatology. Vol.9(5):679-685 https://doi.org/10.1002/hep.1840090504

159. Li J, Han B, Li H et al. (2018) Association of coagulopathy with the risk of bleeding after invasive procedures in liver cirrhosis. Saudi J Gastroenterol. Vol.24(4): 220–227. doi: 10.4103/sjg.SJG_486_17

160. Licata A, Puccla F, Lombardo V et al. (2017) Rivaroxaban-induced hepatotoxicity: Review of the literature and report of new cases. European Journal of Gastroenterology & Hepatology Vol.30(2):1 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001030

161. Lier H, Vorweg M, Hanke A et al. (2013) Thromboelastometry guided therapy of severe bleeding. Hämostaseologie Vol.33: 51–61 doi:10.5482/HAMO-12-05-0011

162. Liew R, Khairunissa K, Gu Y et al. (2013) Role of tumor necrosis factor-α in the pathogenesis of atrial fibrosis and development of an arrhythmogenic substrate. Circ J Vol.77(5):1171-1179. doi: 10.1253/circj.cj-12-1155.

163. Linz D, Elliott A, Hohl M et al. (2019) Role of autonomic nervous system in atrial fibrillation. Int J Cardiol. Vol.287:181-187 https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.11.091

164. Lip G, Nieuwlaat R, Pisters R et al. (2010) Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation

using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest. Vol.137(2):263-72. doi: 10.1378/chest.09-1584

165. Lisman T, Bongers T, Adelmeijer J et al. (2006) Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. Hepatology Vol.44(1):53-61. doi: 10.1002/hep.21231.

166. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J et al. (2006) Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. AASLD. Vol.44(1):53-61

167. Lloyd-Donald P, Vasudevan A, Angus P et al. (2017) Coagulation in acutely ill patients with severe chronic liver disease: Insights from thromboelastography. Journal of Critical Care. Vol.38:215-224

168. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP (2004) Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation. Circulation. Vol.110(9):1042-1046 https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42

169. Longstaff C, Kolev K (2015) Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. JTH Vol.13(1):98-105 https://doi.org/10.1111/jth.12935

170. Lozier J (2006) Factor VIII biosynthesis: new inspirations? Blood Vol.108 (2): 414–415. https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-019414

171. Maan R, Knegt RJ, Veldt BJ (2015) Management of Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease: Focus on Pharmacotherapeutic Strategies. Drugs. Vol.75(17): 1981–1992. doi: 10.1007/s40265-015-0480-0

172. Maehama T, Okura H, Imai K et al. (2010) Systemic inflammation and left atrial thrombus in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. J Cardiol. Vol.56(1):118-124 DOI:https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2010.03.006

173. Mallaiah S, Barclay P, Harrod I et al. (2015) Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. Anaesthesia 2015, 70, 166–175 doi:10.1111/anae.12859

174. Mallet M, Rudler M, Thabut D (2017) Variceal bleeding in cirrhotic patients. Gastroenterol Rep (Oxf). Vol.5(3): 185–192. doi: 10.1093/gastro/gox024

175. Mansour D (2018) Management of decompensated cirrhosis. Clin Med (Lond).18(2): 60–65.

176. Mantaka A, Augoustaki A, Kouroumalis E et al. (2018) Portal vein thrombosis in cirrhosis: diagnosis, natural history, and therapeutic challenges. Ann Gastroenterol. Vol.31(3): 315–329. doi: 10.20524/aog.2018.0245

177. Mantovani A, Dauriz M, Sandri D et al. (2019) Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of atrial fibrillation in adult individuals: An updated meta-analysis. Liver Int Vol.39(4):758-769. doi: 10.1111/liv.14044. Epub 2019 Feb 7.

178. McGill DB, Rakela J, Zincmeister AR et al. (1990) A 21 Year Experience With Major Hemorrhage After Percutaneous Liver Biopsy. Gastroenterology Vol.99:1396-1400

179. McMahon BJ. (2009) The natural history of chronic hepatitis B virus infection. Semin Liver Dis Vol. 24:17–21 https://doi.org/10.1002/hep.22898

180. McManus D, Yin X, Gladstone R et al. (2016) Alcohol Consumption, Left Atrial Diameter, and Atrial Fibrillation. JAHA Vol.5(9) https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004060

181. MD Calc. Child-Pugh Score for Cirrhosis Mortality.

182. Mellinger JL (2019) Epidemiology of Alcohol Use and Alcoholic Liver Disease. CLD Vol.13(5):136-139 https://doi.org/10.1002/cld.806

183. Meng X, Wang W, Zhang K et al. Epicardial adipose tissue volume is associated with non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk factors in the general population. Ther Clin Risk Manag. Vol.14: 1499–1506. doi: 10.2147/TCRM.S168345

184. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW (1991) Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. Circulation Vol.84(1):40-48. doi: 10.1161/01.cir.84.1.40.

185. Miller JB, Figueroa EJ, Haug RM (2019) Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease and the Role of Thrombopoietin Agonists. Gastroenterology & Hepatology. Vol.15(6)

186. Mitchell O, Feldman DM, Diakow M et al. (2016) The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. Hepat Med. Vol.8: 39–50. doi: 10.2147/HMER.S74612

187. Mohamed AA, Elbedewy TA, Serafy ME et al. (2015) Hepatitis C virus: A global view. World J Hepatol. 2015 Nov 18; 7(26): 2676–2680. doi: 10.4254/wjh.v7.i26.2676

188. Moller S, Iversen J, Henriksen J et al. (2007) Reduced baroreflex sensitivity in alcoholic cirrhosis: relations to hemodynamics and humoral systems. A J Physiol. Vol. 292(6):2966-2972 https://doi.org/10.1152/ajpheart.01227.2006

189. Molteni M, Cimminiello C (2014) Warfarin and atrial fibrillation: from ideal to real the warfarin affaire. Thromb J. 2014; 12: 5. doi: 10.1186/1477-9560-12-5

190. Moore AH (2019) Thrombocytopenia in Cirrhosis: A Review of Pathophysiology and Management Options. Clin Liver Dis. Vol.14(5):183-186 https://doi.org/10.1002/cld.860

191. Morillo MA, Banerjee A, Perel P et al. (2017) Atrial fibrillation: the current epidemic. J Geriatr Cardiol. Vol.14(3): 195–203. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.011

192. Mourad MM, Liossis C, Gunson BK et al. Etiology and Management of Hepatic Artery Thrombosis After Adult Liver Transplantation. Liver Transplantation Vol.20:713–723 DOI 10.1002/lt

193. Muir AJ (2015) Understanding the Complexities of Cirrhosis. Clin. Therapeutics.Vol.37(8):1822-1836

194. Munger TM, Wu LQ, Shen WK (2014) Atrial Fibrillation. JBR. Vol.28(1):1-17 doi:10.7555/JBR.28.20130191

195. Mwalitsa JP, Maimone S, Filomia R et al. Atrial fibrillation in patients with cirrhosis. Liv Int. Vol.36(3):393-400 https://doi.org/10.1111/liv.12928

196. Nattel S, Burstein B, Dobrew D (2008) Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. Vol.1(1):62-73 https://doi.org/10.1161/CIRCEP.107.754564

197. Nehaj, F., Sokol, J., Mokan, M., Ivankova, J., & Mokan, M. (2018). Thrombin Receptor Agonist Peptide-Induced Platelet Aggregation Is Reduced in Patients Receiving Dabigatran. Clin Appl Thromb Hemost: 24(2), 268–272. https://doi.org/10.1177/1076029617713871

198. Newton J, Allen J, Kerr S et al. (2006) Reduced heart rate variability and baroreflex sensitivity in primary biliary cirrhosis. Liver Int Vol.26(2):197-202. doi: 10.1111/j.1478-3231.2005.01214.x.

199. Northup P, Reutemann B (2018) Management of Coagulation and Anticoagulation in Liver Transplantation Candidates. AASLD. Vol.24(8):1119-1132 https://doi.org/10.1002/lt.25198

200. Northup PG, Caldwell SH (2013) Coagulation in Liver Disease: A Guide for the Clinician. Clin Gastroenterol and Hepatol. Vol.11(9):1064-1074 DOI:https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.02.026

201. O'Shea RS, Davitkov P, Ko C. et al. (2021) AGA Clinical Practice Guideline on the Management of Coagulation Disorders in Patients with Cirrhosis. Gastroenterology. Vol.161(5):1615-1627 https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.015

202. Ordinas A, Escolar G, Cirera I et al. (1996) Existence of a Platelet-Adhesion Defect in Patients With Cirrhosis Independent of Hematocrit: Studies Under Flow Conditions. Hepatology Vol. 24(5)

203. Owens AP, Mackman N (2010) Tissue factor and thrombosis: The clot starts here. Thromb Haemost Vol.104(3):432-439. doi: 10.1160/TH09-11-0771

204. Pais R, Barritt AS, Calmus Y et al. (2016) NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. J Hepatol. Vol.65(6): 1245–1257.doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.033

205. Palta S, Saroa R, Palta A (2014) Overview of the coagulation system. Indian J Anaesth. Vol.58(5): 515–523. doi: 10.4103/0019-5049.144643

206. Palyu E, Harsfalvi J, Tornai T et al. (2018) Major Changes of von Willebrand Factor Multimer Distribution in Cirrhotic Patients with Stable Disease or Acute Decompensation. Thromb Haemost Vol.118:1397–1408.

207. Papatheodoridis GV, Patch D, Webster GJ et al. (1999) Infection and hemostasis in decompensated cirrhosis: A prospective study using thrombelastography. AASLD: Hepatology. Vol.29(4):1085-1090 https://doi.org/10.1002/hep.510290437

208. Pastori D, Lip G, Farcomeni A (2018) Incidence of bleeding in patients with atrial fibrillation and advanced liver fibrosis on treatment with vitamin K or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. Inter J Cardiol. Vol.264:58-63 DOI:https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.097

209. Patel V, Sanyal AJ (2013) Drug-induced steatohepatitis. Clin Liver Dis. Vol.17(4):533-546 doi: 10.1016/j.cld.2013.07.012.

210. Peck-Radosavljevic M (2000) Thrombocytopenia in liver disease. Can J Gastroenterol. Vol14:60-66. doi: 10.1155/2000/617428.

211. Petruzziello A, Marigliano S, Loquercio G et al. (2016) Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. World J Gastroenterol. Vol.22(34): 7824–7840.

212. Pietri LD, Bianchini M, Montalti R et al. (2016) Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: A randomized, controlled trial. AASLD: Hepatology. Vol.63(2):566-573 https://doi.org/10.1002/hep.28148

213. Pilli VS (2018) Understanding the Clotting Cascade, Regulators, and Clinical Modulators of Coagulation. DOI: 10.5772/intechopen.75141

214. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F et al. (2018) Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies.J.Hepatol.Vol.69:718–735

215. Pinter M, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Sieghart S (2016) Cancer and liver cirrhosis: implications on prognosis and management. BMJ ESMO Open Vol.1:e000042. doi:10.1136/esmoopen-2016-000042

216. Pudil R, Pelouch R, Praus R et al. (2013) Heart failure in patients with liver cirrhosis. Cor et Vasa. Vol. 55(4):391-396 https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2013.06.002

217. Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger N et al. (2018) Oral Anticoagulation in Patients with Liver Disease. JACC. Vol.71(9):2162-2175

218. Qamar AA, Grace ND (2009) Abnormal hematological indices in cirrhosis. Can J Gastroenterol; Vol.23(6): 441–445. doi: 10.1155/2009/591317

219. R, McClintock RA, Roberts JR, et al. (2003) Modulation of alpha-thrombin function by distinct interactions with platelet glycoprotein Ibalpha. Science;301(5630):218–221.

220. Ramos C, Santoyo A, Castellanos H et al. (2017) Chronic Liver Failure and Hemostasis. Rev Col Gastroenterol Vol.32(4)

221. Ramos-Esquivel A (2015) Monitoring anticoagulant therapy with new oral agents. World J Methodol. 2015 Dec 26; 5(4): 212–215. doi: 10.5662/wjm.v5.i4.212

222. Ramstedt M (2007) Population drinking and liver cirrhosis mortality: is there a link in eastern Europe? Addiction. Vol.102(8):1212-1223 https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2007.01872.x

223. Rassi AB, Rocha T, Farias AQ et al. (2016) Fresh Frozen Plasma Transfusion Ameliorates INR and aPTT but Does Not Increase Thrombomodulin-Corrected Thrombin Generation in Patients with Cirrhosis. Blood Vol.128 (22): 1464. https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.1464.1464

224. Razvodovsky YE (2016) Affordability of Vodka and Liver Cirrhosis Mortality Rates in Russia. Addiction. Vol.1(1):16-20

225. Rehm J (2015) Patterns of drinking and liver cirrhosis – What do we know and where do we go? J Hepatol. Vol.62(5):1000-1001 DOI:https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.027

226. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez et al. (2013) The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. Vol.62(23):2199-2204. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1623

227. Rossetto V, Spiezia L, Senzolo M et al. (2013) Whole blood rotation thromboelastometry (ROTEM®) profiles in subjects with non-neoplastic portal vein thrombosis. Thrombosis Research. Vol.132(2):131-134 DOI:https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.06.009

228. Roth GA, Abate D, Abate KH et al. (2018) 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. Vol.392(10159):1736-1788DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7

229. Roullet S., Pillot J., Freyburger G Rotation thromboelastometry detects thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia during orthotopic liver transplantation. Br J Anaesth, Vol.104:422-428

230. Rowe IA (2017) Lessons from Epidemiology: The Burden of Liver Disease. Dig Dis Vol.35:304-309 DOI:10.1159/000456580

231. Ruggeri ZM (2000) Old concepts and new developments in the study of platelet aggregation. J Clin Invest. Vol.105(6):699-701. https://doi.org/10.1172/JCI9604.

232. Ruggeri ZM (2007) The role of von Willebrand factor in thrombus formation. Thromb Res Vol.120(1):5-9. doi: 10.1016/j.thromres.2007.03.011

233. Salem JE, Sabouret P, Funck-Brentano C et al. (2015) Pharmacology and mechanisms of action of new oral anticoagulants Fund&Clin Pharmacol. Vol.29:10–12

234. Salem JE, Sabouret P, Funk-Brentano C et al. (2015) Pharmacology and mechanisms of action of new oral anticoagulants. Fund&Clin Pharmacol.

235. Salvoza NC, Giraudi PG, Tiribelli C et al. (2020) Sex differences in non-alcoholic fatty liver disease: hints for future management of the disease. Explor Med. Vol 1:51-74 DOI: https://doi.org/10.37349/emed.2020.00005

236. Samokhvalov A, Irving H, Rehm J (2010) Alcohol Consumption as a Risk Factor for Atrial Fibrillation: a Systematic Review and Meta-Analysis. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010 Dec; 17(6): 706–712. doi: 10.1097/HJR.0b013e32833a1947

237. Sanei B, Shahabi S, Malek-Hosseini et al. (2017) Central venous catheterization in patients with liver disease and coagulopathy. Indian J Transplant Vol.11:123-126 DOI: 10.4103/ijot.ijot_30_17

238. Sankarankutty A, Nascimento B, Luz L et al. (2012) TEG® and ROTEM® in trauma: similar test but different results? World J Emerg Surg. Vol.7(1):3 doi: 10.1186/1749-7922-7-S1-S3

239. Sarin SK, Maiwall R. Global Burden Of Liver Disease: A True Burden on Health Sciences and Economies. World Gastroenterology Organisation

240. Schuppan D, Afdhal NH (2008) Liver Cirrhosis. Lancet 8;371(9615):838-51. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60383-9.

241. Schwarzer R, Reiberger T, Mandorfer M et al. (2019) The von Willebrand Factor antigen to platelet ratio (VITRO) score predicts hepatic decompensation and mortality in cirrhosis. Journal of Gastroenterology Vol.55:533–542

242. Segal H, Cottam S, Potter D et al. Coagulation and fibrinolysis in primary biliary cirrhosis compared with other liver disease and during orthotopic liver transplantation. Hepatology Vol.25(3):683-8. doi: 10.1002/hep.510250332.

243. Segal J, Dzik WH (2005) Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. Transfusion. Vol.45(9):1413-1425 https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2005.00546.x

244. Senzolo M, Burra P, Cholongitas E et al. (2006) New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. World J Gastroenterol. Vol.12(48): 7725-7736 doi: 10.3748/wjg.v12.i48.7725

245. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C et al. (2020) The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. Vol.5(3):245-266. DOI: https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30349-8

246. Shah NL, Caldwell SH (2016) Assessing the Risk of Bleeding and Clotting in Cirrhosis. Clinical Liver Disease. Vol.7(2) 26-28

247. Sharma B, John S. Hepatic Cirrhosis. [Updated 2021 Jul 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482419

248. Shen L, Tabaie S, Ivascu N (2017) Viscoelastic testing inside and beyond the operating room. J Thorac Dis. Vol.9(4):299–308. doi: 10.21037/jtd.2017.03.85

249. Shikdar S, Vashisht R, Bhattacharya PT (2020) International Normalized Ratio (INR) In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)

250. Shin KH, Kim IS, Lee HJ et al. (2017) Thromboelastographic Evaluation of Coagulation in Patients with Liver Disease. Ann Lab Med. Vol.37(3):204-212. https://doi.org/10.3343/alm.2017.37.3.204

251. Sitticharoenchai P. et al. (2021)Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Provide Less Adverse Renal Outcomes Than Warfarin In Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta Analysis.

Journal of the American Heart Association. Vol.10 (7): e019609 https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019609

252. Staerk L, Sherer JA, Ko D et al. (2018) Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. Circ Res. Vol.120(9): 1501–1517. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732

253. Stasi K (2015) Epidemiology of Liver Cirrhosis. J Clin Exp Hepatol. Vol. 5(3): 272. doi: 10.1016/j.jceh.2015.06.002

254. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al. (2018) The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. European Heart Journal, Vol.39(16):1330–1393

255. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC et al. (2014) Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). Am Heart J. Vol.167(5): 735–742.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2014.02.003

256. Stravitz RT (2012) Potential applications of thromboelastography in patients with acute and chronic liver disease. Gastroenterol Hepatol (NY) Vol.8(8):513-520.

257. Stravitz RT, Ellerbe C, Durkalski V et al. (2018) Bleeding complications in acute liver failure. Vol.67(5):1931-1942. doi: 10.1002/hep.29694.

258. Surawong A, Rojnuckarin P, Juntiang J et al. (2010) Hyperfibrinolysis and the risk of hemorrhage in stable cirrhotic patients. Asian Biomedicine Vol.4(2):199-206

259. Szabo-Varga D, Pleines I, Nieswandt B (2008) Arterioscler Thromb Vasc Biol Vol.28(3):403-12.

260. Taune V, Wallen H, Agren A et al. (2017) Whole blood coagulation assays ROTEM and T-TAS to monitor dabigatran treatment. Thromb Res Vol.153:76-82. doi: 10.1016/j.thromres.2017.03.018

261. Teles JS, Fukuda EY, Feder D (2012) Warfarin: pharmacological profile and drug interactions with antidepressants Einstein (São Paulo) vol.10(1) https://doi.org/10.1590/S1679-45082012000100024

262. Terjung B, Lemnitzer I, Dumoulin Fl et al. (2003) Bleeding Complications after Percutaneous Liver Biopsy. Digestion Vol.67:138–145 https://doi.org/10.1159/000071293

263. Thakrar SV, Mallett SV (2017) Thrombocytopenia in cirrhosis: Impact of fibrinogen on bleeding risk. World J Hepatol. Vol.9(6): 318–325. doi: 10.4254/wjh.v9.i6.318

264. Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN et al. (2005) Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. Gut. Vol.54(4): 556–563. doi: 10.1136/gut.2004.048181

265. Thelwell C, Longstaff C (2007) The regulation by fibrinogen and fibrin of tissue plasminogen activator kinetics and inhibition by plasminogen activator inhibitor 1. J Thromb Haemost Vol.5(4):804-11. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02422.x.

266. Tilg H, Wilmer A, Vogel W et al. (1992) Serum Levels of Cytokines in Chronic Liver Diseases. Gastroenterology. Vol.103:264-274

267. Tripodi A, Caldwell SH, Hoffman M (2007) Review article: The prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. Alimentary Pharmacology & Therapeutics Vol.26(2):141-148 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03369.x

268. Tripodi A, Mannuccio P (2011) The Coagulopathy of Chronic Liver Disease. N Engl J Med Vol.365:147-156 DOI: 10.1056/NEJMra1011170

269. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V (2009) An Imbalance of Pro- vs Anti-Coagulation Factors in Plasma From Patients With Cirrhosis. Gastroenterology Vol.137:2105–2111 doi:10.1053/j.gastro.2009.08.045

270. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V et al. (2009) The coagulopathy of cirrhosis assessed by thromboelastometry and its correlation

with conventional coagulation parameters. Thrombosis Research. Vol.124(1):132-136

271. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V et al. Global hemostasis tests in patients with cirrhosis before and after prophylactic platelet transfusion. Liver Int. Vol.33(3):362-367 https://doi.org/10.1111/liv.12038

272. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V et al. (2005) Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. Hepatology Vol.41(3):553-558. doi: 10.1002/hep.20569.

273. Tsao-Garcia G, Abraldes JG, Berzigotti A et al. (2017) Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. Hepatology Vol.65(1):310-335. doi: 10.1002/hep.28906.

274. Turco L, Raucourt E, Valla DC et al. (2019) Anticoagulation in the cirrhotic patient. JHEP Reports Vol.1:227–239

275. Uemura M, Fujimura Y, Ko S et al. (2011) Determination of ADAMTS13 and Its Clinical Significance for ADAMTS13 Supplementation Therapy to Improve the Survival of Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. Int J Hepatol. 2011: 759047. doi: 10.4061/2011/759047

276. Uemura M, Fujimura Y, Matsumoto M et al. (2008) Comprehensive analysis of ADAMTS13 in patients with liver cirrhosis. Thromb Haemost Vol.99(6):1019-29. doi: 10.1160/TH08-01-0006.

277. Versteeg HH, Heemskerk J, Levi M et al. (2013) New Fundamentals in Hemostasis. Physiol Reviews. Vol.93(1) https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2011

278. Violi F, Leo R, Vezza E et al. (1994) Bleeding time in patients with cirrhosis: relation with degree of liver failure and clotting abnormalities. J Hepatol. Vol.20(4):531-536 https://doi.org/10.1016/S0168-8278(05)80501-X

279. Violi F, Pastori D, Pignatelli P (2014) Mechanisms And Management Of Thrombo-Embolism In Atrial Fibrillation. J Atr Fibrillation. Vol.7(3): 1112. doi: 10.4022/jafib.1112

280. Violi F, Soliman EZ, Pignatelli P et al. (2016) Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Appraisal of Pathophysiologic Mechanisms. J Am Heart Assoc Vol.5(5):e003347. doi: 10.1161/JAHA.116.003347.

281. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S et al. (1997) Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol Vol.30(3):791-798. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00220-9.

282. Vucelic D, Jesic R, Jovicic S et al. (2015) Comparison of standard fibrinogen measurement methods with fibrin clot firmness assessed by thromboelastometry in patients with cirrhosis. Vol.135(6):1124-1130 DOI:https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.04.003

283. Wang C, Wu V, Kuo C et al. (2018) Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients With Impaired Liver Function: A Retrospective Cohort Study. J Am Heart Assoc Vol.7(15):e009263. doi: 10.1161/JAHA.118.009263.

284. Wang Y, Bajorek B (2014) New oral anticoagulants in practice: pharmacological and practical considerations. Am J Cardiovasc Drugs Vol.14(3):175-189. doi: 10.1007/s40256-013-0061-0.

285. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991) Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. Stroke Vol.22(8):983-8. doi: 10.1161/01.str.22.8.983.

286. Wolfe KS, Kress JP (2016) Risk of Procedural Hemorrhage. Chest. Vol.150(1): 237–246. doi: 10.1016/j.chest.2016.01.023

287. World Health Organization (2017) Global Hepatitis Report, 2017

288. World Health Organization (2020) Obesity and Overweight https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

289. World Health Organization. (2018) Alcohol. Key Facts. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol

290. Wu H, Nguyen GC (2010) Liver cirrhosis is associated with venous thromboembolism among hospitalized patients in a nationwide US study. Clin Gastroenterol Hepatol Vol.8(9):800-5. doi: 10.1016/j.cgh.2010.05.014.

291. Xanthopoulos A, Starling RC, Kitai T et al. (2019) Heart Failure and Liver Disease. JACC: Heart Failure. Vol.7(2) DOI: 10.1016/j.jchf.2018.10.007

292. Xi Y, Chao ZY, Yan W et al. (2015) Neuronally released vasoactive intestinal polypeptide alters atrial electrophysiological properties and may promote atrial fibrillation. Heart Rhythm. Vol.12(6):1352–1361. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.03.003

293. Xi Y, Cheng J (2015) Dysfunction of the autonomic nervous system in atrial fibrillation. J Thorac Dis. 2015 Feb; 7(2): 193–198. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.12

294. Xiao J, Wang F, Wong NK et al. (2019) Global liver disease burdens and research trends: Analysis from a Chinese perspective. J Hepatol. Vol 71:212-221 DOI:https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.004

295. Xu GJ, Gan TY, Tang BP et al. (2013) Accelerated fibrosis and apoptosis with ageing and in atrial fibrillation: Adaptive responses with maladaptive consequences. Exp Ther Med. Vol. 5(3): 723–729.doi: 10.3892/etm.2013.899

296. Yang R, Moosavi L (2019) Prothrombin Time. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

297. Yang Y, Chiang H, Yip HK et al. (2019) Risk of New-Onset Atrial Fibrillation Among Asian Chronic Hepatitis C Virus Carriers: A Nationwide Population-Based Cohort Study. JAHA Vol.8(22) https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012914

298. Yang ZJ, Costa KA, Smith RE (2014) Venous Thromboembolism in Cirrhosis. Clin Appl Thromb Hemost. Vol.20(2):169–178. doi: 10.1177/1076029612461846

299. Yeh CH, Hogg K, Weitz J (2015) Overview of the New Oral Anticoagulants. Opportunities and Challenges Arterioscler Thromb Vasc Biol. Vol.35:1056-1065. DOI:10.1161/ATVBAHA.115.303397

300. Yeung M, Tong S, Cheung B et al. (2015) Use of viscoelastic haemostatic assay in emergency and elective surgery. Hong Kong Med J Vol.21(1):45–51 DOI: 10.12809/hkmj134147

301. Younossi Z, Henry L (2015) Systematic review: patient-reported outcomes in chronic hepatitis C--the impact of liver disease and new treatment regimens. Aliment Pharmacol Ther Vol.41(6):497-520. doi: 10.1111/apt.13090.

302. Zamirian M, Sarmadi T, Aghasadeghi K et al. (2012) Liver cirrhosis prevents atrial fibrillation: A reality or just an illusion? J Cardiovasc Dis Res. Vol.3(2): 109–112. doi: 10.4103/0975-3583.95363

303. Zanolini D, Merlin S, Feola M et al. (2015) Extrahepatic sources of factor VIII potentially contribute to the coagulation cascade correcting the bleeding phenotype of mice with hemophilia A. Haematologica. Vol.100(7): 881–892. doi: 10.3324/haematol.2014.123117

304. Zatonski WA, Sulkowska U, Manczuk M, et al. (2010) Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. Eur Addict Res 16:193–201. doi:10.1159/000317248

305. Zhou X, Dudley S (2020) Evidence for Inflammation as a Driver of Atrial Fibrillation. Front Cardiovasc Med. Vol.7:62. doi: 10.3389/fcvm.2020.00062

306. Zipprich A, Garsia-Tsao G, Rogowski S et al. (2012) Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. Liver Int. Vol.32(9): 1407–1414. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02830.x

307. Zou Z, Yan X, Li C et al. (2019) von Willebrand factor as a biomarker of clinically significant portal hypertension and severe portal hypertension: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. Vol.9(8):e025656. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025656

308. А.А. Мельник (2015) Тромбоэластография – новые возможности оценки гемостаза в практической медицине (II часть) «Хірургія, Ортопедія, Травматологія» № 2 (20):23-35

309. Баженова Н.М. (2018) Стан антикоагулянтної та фібринолітичної активності крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою поєднаною з неалкогольною хворобою печінки. «ScienceRise: Medical Science» Том 7(27):14-18

310. Гиляров М.Ю., Константинова Е.В., Трухин А.И (2015) Современные возможности антикоагулянтной терапии больных с фибрилляцией предсердий. Клиницист. Том 9(3):15-21 DOI: 10.17650/1818-8338-2015-9-3-15-21

311. Денисюк В.І., Денисюк О.В., Осядла Е.С (2012) Цироз печінки: стандарти діагностики та лікування з урахуванням рекомендацій доказової медицини. Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря. 2-3(31)

312. Енисеева Е.С (2019) Антикоагулянтная терапия у больных с циррозом печени. Acta Biomedica Scientifica. Том 4(2):23-28

313. Жарінов О.Й., Талаєва Т.В., Ліщишина О.М. та інш. (2015) Фібриляція передсердь. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах.

314. Квасницька О.В., Тимофеев В.В., Гайдичук В.С. та інш. (2010) Зміни системи гемостазу у хворих на цироз печінки залежно від стадії захворювання. Вісник ВДНЗУ. Том 10(3):165-167

315. Минов А.Ф., Дзядзько А.М., Руммо О.О (2010) Нарушения гемостаза при заболеваниях печени. Вестник Трансплантологии и Искусственных Органов. Том 12(2):82-91

316. Потабашній В.А., Фесенко В.І. (2019) Фібриляція передсердь і хронічні хвороби печінки: Особливості ведення пацієнтів у світлі рекомендацій EHRA 2018 року. «Аритмологія», Том 2 (26) 2018.

317. Потапова И.И., Русаленко М.Г., Евсейчик Е.С. и др. (2018) Применение антикоагулянтов в клинической практике. Практическое пособие для врачей. – Гомель: 2018. – с.40

318. Сергєєва Т.А. (2018) Гепатит С в Україні: Епідеміологічна характеристика та оцінка тягаря. Центр Громадського Здоров'я. https://www.phc.org.ua/sites/default/files/uploads/files/VGC-2018.pdf

319. Сичов О.С., Коваленко В.М., Дзяк Г.В та інш. Асоціація Аритмологів України. (2011) Діагностика та лікування фібриляції передсердь. http://vnmed3.kharkiv.ua/wpcontent/uploads/2013/12/Book_ukr_10.2011_preview.pdf

320. Тугушев А.С., Михантьев Д.И., Нешта В.В. и др. (2015) Коррекция системы гемостаза у больных с циррозом печени. Запорізький медичний журнал. Том 5(92):45-47 DOI: 10.14739/2310-1210.2015.5.53772

321. Тютрин И.И, В.В. Удут. Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств. – Томск: Издательский Дом Томского государственного университета, 2016. – 170 с

322. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фібриляція передсердь» (Наказ МОЗ України №597 від 15.06.2016). https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_597_ykpmd_fibrpreds.pdf

323. Чистякова М.В., Говорин А.В. (2018) Особенности поражения сердца у больных вирусным циррозом печени. РФК. Том 14(3) https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-3-387-392

324. Ярец Ю.И. (2018) Тромбоэластография: основные показатели, интерпретация результатов. Гомель, ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

1. Чернявський В.В., Байло А.Є. Цироз печінки та фібриляція передсердь: актуальні питання діагностики та лікування// Сімейна медицина. – 2020. - №5-6. – с. 59-66. (*Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*
2. Байло А. Є. Клінічні особливості поєднаного перебігу цирозу печінки та фібриляції передсердь// Буковинський медичний вісник. – 2021. - Том 25 № 2(98). – с. 3-8. (*Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*
3. Байло А.Є., Шипулін В.П., Чернявський В.В., Парунян Л.М. Оцінка стану гемостазу у хворих з поєднаним перебігом цирозу печінки та фібриляцією передсердь// Гастроентерологія. – 2021. - №55(1). – с. 21-25. (*Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовано спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).*
4. Байло А., Шипулін В., Чернявський В, Парунян Л. Оцінка стану гемостазу у хворих з поєднаним перебігом цирозу печінки та фібриляцією передсердь.// Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2021. - №1(121). – с.22-31. (*Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовано спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).*

5. Baylo AE, Maksymets TO, Shypulin VP, Chernyavskyi VV, Parunian LM. Hemostatic potential assessment of patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation by low-frequency piezoelectric thromboelastography// Wiadomosci Lekarskie. - 2021. – Vol. 74(Issue 3, part 2). – p. 578-583. (*Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовано спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).*
6. Байло А.Є., Максимець Т.О., Шипулін В.П., Чернявський В.В., Парунян Л.М. Ефект впливу антикоагулянтних препаратів дабігатрану та варфарину на показники стану гемостазу у пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь. – Клінічна та профілактична медицина. – 2022. – Том 1 (№19) (*Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовано спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).*

Продовження додатка А

Апробація результатів дисертації

Результати дисертаційної роботи було представлено на науково-практичних конференціях з міжнародною участю: «IX наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології». – 17-18 червня 2021р., м. Дніпро, Україна. (публікація тез), «Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні». 22-23 квітня 2021р., м. Харків, Україна. (публікація тез), другій науково-практичній онлайн конференції з міжнародною участю «Актуальні питання внутрішньої медицини: діагностика і лікування» - тема доповіді «Актуальні питання діагностики коагулопатій та профілактики тромбоемболічних ускладнень фібриляції передсердь у пацієнтів з цирозом печінки» - онлайн, 17 лютого 2022р. (усна доповідь). Апробацію дисертації проведено на засіданні кафедри внутрішньої медицини №1 НМУ імені О.О. Богомольця.

Додаток Б

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Директор КНП «КМКЛ №10»
Добуш Л.С.
"22" лютого 2022 р

Акт впровадження

Результатів, отриманих в дисертаційній роботі, у практику охорони здоров'я

1. Пропозиції для впровадження: удосконалення антикоагулянтної терапії хворих з цирозом печінки за умов поєднаного перебігу з фібриляцією передсердь на підставі комплексної оцінки та порівняння клінічних особливостей, показників функціонального стану печінки та нирок, стану гемостазу до та після використання оральних антикоагулянтних препаратів варфарину та дабігатрану.

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Байло А.Є., аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 НМУ імені О.О.Богомольця (бульвар Тараса Шевченка, 17).

3. Джерело інформації:

1) Байло А. Є. Клінічні особливості поєднаного перебігу цирозу печінки та фібриляції передсердь// Буковинський медичний вісник. – 2021. - Том 25 № 2(98). – с. 3-8. DOI: 10.24061/2413-0737.XXV.2.98.2021.1
2) Байло А., Шипулін В., Чернявський В, Парунян Л. Оцінка стану гемостазу у хворих з поєднаним перебігом цирозу печінки та фібриляцією передсердь// Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2021. - №1(121). – с.22-31 DOI: 10.32345/USMYJ.1.2021.22-31
3) Bayło AE, Maksymets TO, Shypulin VP, Chernyavskyi VV, Parunian LM. Hemostatic potential assessment of patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation by low-frequency piezoelectric thromboelastography// Wiadomosci Lekarskie. - 2021. – Vol. 74(Issue 3, part 2). – p. 578-583 DOI: 10.36740/WLek202103203
4) Байло А.Є., Максимець Т.О., Шипулін В.П., Чернявський В.В., Парунян Л.М. Ефект впливу антикоагулянтних препаратів дабігатрану та варфарину на показники стану гемостазу у пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь. – Клінічна та профілактична медицина. – 2022. – Том 1 (№19) https://doi.org/10.31612/2616-4868.1(19).2022.02

4. Де і коли впроваджено: КНП «Київська міська клінічна лікарня №10», гепатологічне відділення

5. Термін впровадження: вересень 2020р. - жовтень 2021р.

6. Форма впровадження: використання матеріалів у науково-дослідній роботі, впровадження у лікувальну роботу.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень немає. Матеріали дисертації рекомендовано для використання в клінічній практиці.

Дата 21.02.2022

Додаток В

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Директор КНП «КМКЛ №15»
Мусієнко А.В.
"18" лютого 2022 р

Акт впровадження

Результатів, отриманих в дисертаційній роботі, у практику охорони здоров'я

1. Пропозиції для впровадження: удосконалення антикоагулянтної терапії хворих з цирозом печінки за умов поєднаного перебігу з фібриляцією передсердь на підставі комплексної оцінки та порівняння клінічних особливостей, показників функціонального стану печінки та нирок, стану гемостазу до та після використання оральних антикоагулянтних препаратів варфарину та дабігатрану.

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Байло А.Є., аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 НМУ імені О.О.Богомольця (бульвар Тараса Шевченка, 17).

3. Джерело інформації:

1) Байло А. Є. Клінічні особливості поєднаного перебігу цирозу печінки та фібриляції передсердь// Буковинський медичний вісник. – 2021. - Том 25 № 2(98). – с. 3-8. DOI: 10.24061/2413-0737.XXV.2.98.2021.1
2) Байло А., Шипулін В., Чернявський В, Парунян Л. Оцінка стану гемостазу у хворих з поєднаним перебігом цирозу печінки та фібриляцією передсердь// Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2021. - №1(121). – с.22-31 DOI: 10.32345/USMYJ.1.2021.22-31
3) Baylo AE, Maksymets TO, Shypulin VP, Chernyavskyi VV, Parunian LM. Hemostatic potential assessment of patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation by low-frequency piezoelectric thromboelastography// Wiadomosci Lekarskie. - 2021. – Vol. 74(Issue 3, part 2). – p. 578-583 DOI: 10.36740/WLek202103203
4) Байло А.Є., Максимець Т.О., Шипулін В.П., Чернявський В.В., Парунян Л.М. Ефект впливу антикоагулянтних препаратів дабігатрану та варфарину на показники стану гемостазу у пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь. – Клінічна та профілактична медицина. – 2022. – Том 1 (№19) https://doi.org/10.31612/2616-4868.1(19).2022.02

4. Де і коли впроваджено: КНП «Київська міська клінічна лікарня №15», терапевтичне відділення №1, терапевтичне відділення №2, кардіологічне відділення.

5. Термін впровадження: вересень 2020р. - жовтень 2021р.

6. Форма впровадження: використання матеріалів у науково-дослідній роботі, впровадження у лікувальну роботу.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень немає. Матеріали дисертації рекомендовано для використання в клінічній практиці.

Дата 18.02.2022р.

Додаток Г

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Заступник директора КНП «КМКЛ №18»
Алексєєнко Н.В.
_____
"21" лютого 2022 р

Акт впровадження

Результатів, отриманих в дисертаційній роботі, у практику охорони здоров'я

1. Пропозиції для впровадження: удосконалення антикоагулянтної терапії хворих з цирозом печінки за умов поєднаного перебігу з фібриляцією передсердь на підставі комплексної оцінки та порівняння клінічних особливостей, показників функціонального стану печінки та нирок, стану гемостазу до та після використання оральних антикоагулянтних препаратів варфарину та дабігатрану.
2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Байло А.Є., аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 НМУ імені О.О.Богомольця (бульвар Тараса Шевченка, 17).
3. Джерело інформації:
1) Байло А. Є. Клінічні особливості поєднаного перебігу цирозу печінки та фібриляції передсердь// Буковинський медичний вісник. – 2021. - Том 25 № 2(98). – с. 3-8. DOI: 10.24061/2413-0737.XXV.2.98.2021.1
2) Байло А., Шипулін В., Чернявський В, Парунян Л. Оцінка стану гемостазу у хворих з поєднаним перебігом цирозу печінки та фібриляцією передсердь// Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2021. - №1(121). – с.22-31 DOI: 10.32345/USMYJ.1.2021.22-31
3) Baylo AE, Maksymets TO, Shypulin VP, Chernyavskyi VV, Parunian LM. Hemostatic potential assessment of patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation by low-frequency piezoelectric thromboelastography// Wiadomosci Lekarskie. - 2021. – Vol. 74(Issue 3, part 2). – p. 578-583 DOI: 10.36740/WLek202103203
4) Байло А.Є., Максимець Т.О., Шипулін В.П., Чернявський В.В., Парунян Л.М. Ефект впливу антикоагулянтних препаратів дабігатрану та варфарину на показники стану гемостазу у пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь. – Клінічна та профілактична медицина. – 2022. – Том 1 (№19) https://doi.org/10.31612/2616-4868.1(19).2022.02

4. Де і коли впроваджено: КНП «Київська міська клінічна лікарня №18», терапевтичне відділення, гастроентерологічне відділення
5. Термін впровадження: вересень 2020р. - жовтень 2021р.
6. Форма впровадження: використання матеріалів у науково-дослідній роботі, впровадження у лікувальну роботу.
7. Зауваження та пропозиції: зауважень немає. Матеріали дисертації рекомендовано для використання в клінічній практиці.

Дата 21.02.2022

Додаток Ґ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи та інновацій
Національного медичного університету імені О.О.Богомольця
д.м.н., професор Земсков С.В.
«06» жовтня 2022р.

Акт впровадження

1. Пропозиції для впровадження:

1) У пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь (ФП) рекомендовано додатково до стандартних діагностичних методів визначати гемостатистичний потенціал (ГП) за допомогою тесту глобальної оцінки гемостазу – низькочастотної п'єзотромбоеластографії (НПТЕГ) до початку та під час лікування антикоагулянтними препаратами для визначення подальшої лікувальної тактики та визначення ризику кровотеч.

2) Пацієнтам з цирозом печінки та ФП доцільно призначати антикоагулянтну терапію дабігатраном у дозі 110 мг 2 рази на добу або варфарином в початковій дозі 5 мг під контролем МНВ, якщо за даними НПТЕГ у пацієнтів реєструється гіперкоагуляційний ГП.

3) Призначення дабігатрану пацієнтам з цирозом печінки та ФП у дозі 110 мг має переваги перед призначенням варфарину, оскільки клінічно асоціюється із меншою частотою кровотеч та кращими показниками функціонального стану нирок.

4) Не рекомендувати або призначати з обережністю антикоагулянтну терапію пацієнтам з цирозом печінки та ФП, у яких ШКФ<60 мл/хв/м^2 та/або показник НПТЕГ КТА<25 у.о та/або кровотечами в анамнезі.

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Байло А.Є., аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 НМУ імені О.О. Богомольця (бульвар Тараса Шевченка, 17).

3. Джерело інформації:

1) Байло А., Шипулін В., Чернявський В, Парунян Л. Оцінка стану гемостазу у хворих з поєднаним перебігом цирозу печінки та фібриляцією передсердь.// Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2021. - №1(121). – с.22-31 DOI: 10.32345/USMYJ.1.2021.22-31

2) Baylo AE, Maksymets TO, Shypulin VP, Chernyavskyi VV, Parunian LM. Hemostatic potential assessment of patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation by low-frequency piezoelectric thromboelastography// Wiadomosci Lekarskie. - 2021. – Vol. 74(Issue 3, part 2). – p. 578-583 DOI: 10.36740/WLek202103203

3) Байло А.Є., Максимець Т.О., Шипулін В.П., Чернявський В.В., Парунян Л.М. Ефект впливу антикоагулянтних препаратів дабігатрану та варфарину на показники стану гемостазу у пацієнтів з цирозом печінки та фібриляцією передсердь. – Клінічна та профілактична медицина. – 2022. – Том 1 (№19) https://doi.org/10.31612/2616-4868.1(19).2022.02

4. Де і коли впроваджено: кафедра внутрішньої медицини № 1 НМУ імені О.О. Богомольця.

5. Термін впровадження: вересень 2020р. – жовтень 2021 р.

6.Форма впровадження: використання матеріалів у науково-дослідній роботі, впровадження у лікувальну роботу та навчальний процес кафедри внутрішньої медицини №1, в тому числі у навчальний план лікарів-інтернів.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень немає. Матеріали дисертації рекомендовано для використання в клінічній практиці та навчальному процесі на кафедрі внутрішньої медицини № 1.

Відповідальний за впровадження
д.мед.н., професор,
завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 В.П. Шипулін