

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ

Кафедра фізіології людини і тварин

На правах рукопису

СИМЧУК ІРИНА ЮРІЇВНА

СТАН ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ
ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Спеціальність: 091 «Біологія та біохімія»

Освітньо-професійна програма «Лабораторна діагностика»

Робота на здобуття освітнього рівня «Магістр»

Науковий керівник:

ЖУРАВЛЬОВ ОЛЕКСАНДР АНАТОЛІЙОВИЧ,

кандидат біологічних наук, доцент

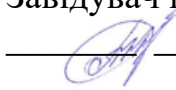
РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол № 2

Засідання кафедри фізіології
людини і тварин

від 21 листопада 2025 року

Завідувач кафедри

 доц. Т. Качинська

ЛУЦЬК-2025

АНОТАЦІЯ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є провідною причиною хронічних уражень печінки у світі, охоплюючи до третини дорослого населення розвинених країн. Її тісний зв'язок із компонентами метаболічного синдрому — ожирінням, інсулінорезистентністю, дисліпідемією та артеріальною гіпертензією — зумовлює високий медико-соціальний тягар захворювання.

Метою проведеного дослідження було оцінити стан системи гемостазу у хворих на НАЖХП. У дослідженні взяли участь 50 осіб, розподілених на дві групи: експериментальну (25 пацієнтів із підтвердженою НАЖХП) та контрольну (25 осіб без патології печінки). Обидві групи були співставні за віком і статтю.

Було проаналізовано комплекс показників, що відображають різні ланки гемостазу: тромбоцитарну (PLT, MPV, PDW), коагуляційну (PT, INR, aPTT, фібриноген), фібринолітичну (D-димер), антикоагуляційну (антитромбін III, протеїн C, протеїн S) та ендотеліальну (антиген і активність фактора Віллебранда). Отримані результати засвідчили наявність у пацієнтів із НАЖХП цілісного протромботичного фенотипу, що поєднує відносну тромбоцитопенію із підвищеною морфофункціональною активністю тромбоцитів. Виявлено збільшення MPV і PDW, що свідчить про активацію мегакаріоцитарного ростка та вихід у кров більших, реактивніших форм тромбоцитів.

Коагуляційна ланка характеризується «перебалансованим» станом: основні показники коагулограми залишаються в межах норми, однак спостерігається підвищення фібриногену та D-димеру, що вказує на приховану гіперкоагуляцію і підвищену активність фібринолізу. При цьому зниження рівнів природних антикоагулянтів (АТ-III, протеїну C і S) демонструє зменшення антикоагуляційного резерву печінки. Підвищення антигену й активності фактора Віллебранда (vWF:Ag, vWF:Act) свідчить про ендотеліальну активацію, яка сприяє мікротромбозу в порталній системі та посиленню фіброзування печінкової тканини.

Таким чином, навіть за відсутності суттєвих відхилень у стандартних тестах коагуляції, у пацієнтів із НАЖХП формується стабільна схильність до мікротромбоутворення, що супроводжується порушенням мікроциркуляції та ішемічними змінами в паренхімі печінки. Отримані дані підтверджують діагностичну й прогностичну цінність комплексної оцінки гемостазу при НАЖХП. Поєднане використання тромбоцитарних індексів, коагуляційних і антикоагуляційних показників, а також маркерів ендотеліальної активації дозволяє своєчасно виявляти ризики фіброзування та тромботичних ускладнень, що має важливе значення для прогнозу й персоналізованого підходу до лікування хворих на НАЖХП.

ABSTRACT

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the leading causes of chronic liver disorders worldwide, affecting up to one-third of the adult population in developed countries. Its close association with components of the metabolic syndrome — obesity, insulin resistance, dyslipidemia, and arterial hypertension — determines a high medical and social burden of the disease.

The aim of this study was to assess the state of the hemostatic system in patients with NAFLD. The study involved 50 individuals divided into two groups: an experimental group (25 patients with confirmed NAFLD) and a control group (25 subjects without liver pathology). Both groups were comparable in age and gender composition.

A complex of parameters reflecting various components of hemostasis was analyzed: platelet indicators (PLT, MPV, PDW), coagulation profile (PT, INR, aPTT, fibrinogen), fibrinolytic marker (D-dimer), natural anticoagulants (antithrombin III, protein C, protein S), and endothelial activity markers (von Willebrand factor antigen and activity). The obtained results demonstrated the presence of an integrated prothrombotic phenotype in NAFLD patients, combining relative thrombocytopenia with increased morphofunctional platelet activity. The increase in MPV and PDW indicated activation of the megakaryocytic lineage and the release of larger, more reactive platelets into circulation.

The coagulation profile showed a “rebalanced” state: key coagulation indices remained within the reference range, yet elevated fibrinogen and D-dimer levels pointed to latent hypercoagulability and enhanced fibrinolytic activity. Simultaneously, decreased levels of natural anticoagulants (AT-III, protein C, and protein S) reflected a reduction of hepatic anticoagulant capacity. Elevated von Willebrand factor antigen and activity (vWF:Ag, vWF:Act) indicated endothelial activation, promoting microthrombosis in the portal system and progression of hepatic fibrosis.

Thus, even in the absence of significant deviations in standard coagulation tests, patients with NAFLD exhibit a persistent tendency toward microthrombosis accompanied by impaired microcirculation and ischemic alterations in hepatic parenchyma. The findings confirm the diagnostic and prognostic value of a comprehensive hemostatic assessment in NAFLD. The combined analysis of platelet indices, coagulation and anticoagulation parameters, along with endothelial activation markers, allows for timely identification of fibrosis and thrombotic risk factors, which is crucial for prognosis and individualized management of patients with NAFLD.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	9
1.1. Проблема неалкогольної жирової хвороби печінки: етіологія, ускладнення, особливості захворювання	9
1.2. Розвиток діабету при НАЖХП: особливості та механізми.....	11
1.3. Взаємозв'язок НАЖХП та серцево-судинних патологій	13
1.4. НАЖХП та хронічна хвороба нирок	16
РОЗДІЛ 2 КОНТИНГЕНТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	19
2.1. Контингент досліджуваних	19
2.2. Методики дослідження.....	19
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	21
3.1. Показники тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на НАЖХП .	21
3.2. Особливості показників коагуляційного скринінгу та фібринолізу .	27
3.3. Вивчення показників інгібіторів коагуляції та білків регуляції у хворих на НАЖХП	38
3.4. Показники ендотеліально-тромбоцитарної ланки у хворих на НАЖХП	44
ВИСНОВКИ	49
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТОРНИХ ДЖЕРЕЛ	50

ВСТУП

Актуальність дослідження. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є однією з найбільш поширених причин патології печінки в усьому світі. Вона зустрічається у 25–30% дорослого населення розвинених країн і є важливою складовою метаболічного синдрому, який включає ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемію та гіпертонію [15]. Це захворювання вважається асимптомним на ранніх стадіях, але у 20–30% пацієнтів може прогресувати до неалкогольного стеатогепатиту, фіброзу та цирозу печінки, що значно погіршує якість життя та збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань [5]. За прогнозами, до 2030 року кількість людей з НАЖХП може досягти 40% у розвинутих країнах, що створює серйозну медичну і соціальну проблему [69].

Одним із важливих аспектів вивчення НАЖХП є порушення гемостазу, яке є не тільки маркером прогресування захворювання, а й одним із факторів розвитку ускладнень, таких як варикозне розширення вен стравоходу, тромбоемболії та печінкові кровотечі. Гемостаз — це складний біологічний процес, який відповідає за підтримку балансу між коагуляцією і фібринолізом, а порушення в цьому процесі можуть призвести до розвитку як тромбофілії, так і тромбоцитопенії, що є критичними для пацієнтів з НАЖХП [47].

НАЖХП має прямий вплив на систему гемостазу через кілька патогенетичних механізмів. Зокрема, запальні процеси, що виникають в печінці на фоні жирової дистрофії, активують імунні клітини та вивільнення цитокінів, що, в свою чергу, можуть змінювати функцію тромбоцитів, збільшувати рівень про-згортальних факторів та знижувати активність природних антикоагулянтів [28]. У пацієнтів з НАЖХП часто спостерігається підвищена активність тромбоцитів і факторів згортання, що є потенційним ризиком для розвитку тромбоутворення, а також відзначаються зміни в структурі фібрину, що сприяє підвищеному утворенню тромбів [47].

З огляду на те, що НАЖХП часто протікає без виражених клінічних симптомів на ранніх стадіях і може не виявлятися до появи серйозних ускладнень, важливою є роль своєчасного діагностування порушень гемостазу у таких пацієнтів. Це дозволяє проводити адекватну терапію для запобігання розвитку тромбоемболічних ускладнень і покращення прогнозу захворювання. Проте на сьогодні існує недостатньо досліджень, які б комплексно оцінювали зміну стану гемостазу при НАЖХП на різних стадіях захворювання. Багато з існуючих робіт фокусуються на загальному порушенні функції печінки, але недостатньо досліджуються специфічні механізми, які призводять до змін в системі гемостазу [5].

Дослідження стану гемостазу в пацієнтів з НАЖХП має особливу важливість у контексті пошуку нових маркерів прогресії захворювання і вивчення можливих шляхів корекції порушень гемостазу на ранніх стадіях, що дозволить уникнути ускладнень, таких як тромбофілія, кровотечі, а також поліпшити результати лікування пацієнтів з НАЖХП [56]. Окрім того, це дозволяє з'ясувати роль ендогенної коагуляції та фібринолізу в патогенезі захворювання і потенційно вплинути на клінічні підходи до діагностики та терапії.

Враховуючи глобальне поширення НАЖХП і його потенційно серйозні наслідки для здоров'я, дослідження стану гемостазу у пацієнтів з цією патологією є надзвичайно актуальним. Вивчення цих механізмів може допомогти в розробці нових терапевтичних стратегій і створити наукову базу для удосконалення діагностики та лікування, що значно покращить клінічний прогноз для таких пацієнтів.

Метою даного дослідження є вивчення стану гемостазу у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки, а також визначення особливостей зміни параметрів системи згортання крові в осіб, що мають таке захворювання.

Дослідження спрямоване на аналіз змін у системах згортання крові, фібринолізу та їх взаємозв'язок з запальними процесами, функцією печінки та метаболічними розладами, що супроводжують НАЖХП.

Завдання дослідження

1. Оцінити рівень основних показників гемостазу (активність тромбоцитів, рівень коагулянтів, фібриногену, показники фібринолізу) у пацієнтів з різними стадіями неалкогольної жирової хвороби печінки.
2. Визначити зміни в рівнях запальних маркерів і їх кореляцію з параметрами гемостазу у хворих на НАЖХП.
3. Проаналізувати механізми порушень гемостазу в контексті метаболічного синдрому, зокрема в аспекті інсулінорезистентності та дисліпідемії.
4. Дослідити залежність між змінами в гемостатичній системі і функціональним станом печінки.

Предметом дослідження є зміни в системі гемостазу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, зокрема активність тромбоцитів, рівні коагулянтів, фібриногену, показники фібринолізу, а також їх кореляція з клінічними проявами захворювання, метаболічними порушеннями та ступенем функціональної недостатності печінки.

Об'єктом дослідження є пацієнти з неалкогольною жировою хворобою печінки, які перебувають на лікуванні в гепатологічних відділеннях лікарень. Вибірка включає пацієнтів, у яких встановлений діагноз НАЖХП за результатами клінічних та лабораторних досліджень.

Наукова новизна дослідження полягає в комплексному вивченні змін у системі гемостазу у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки. Вперше пропонується інтегрований підхід до дослідження гемостатичних порушень, що включає як показники згортання крові, так і рівні фібринолізу, з одночасною оцінкою метаболічних порушень (інсулінорезистентності, дисліпідемії). Окремо вивчається кореляція між змінами в системі гемостазу та рівнем запальних маркерів, що дозволить отримати нові дані про механізми розвитку патології печінки і її взаємодії з іншими органами та системами організму. Також вперше визначені основні механізми порушення фібринолізу у пацієнтів з НАЖХП та їх вплив на розвиток серйозних ускладнень, таких як тромбоутворення і печінкові кровотечі.

Практичне значення. Результати дослідження мають безпосереднє практичне значення для клінічної медицини, особливо в галузях гепатології, кардіології та гематології. З'ясування порушень гемостазу на ранніх етапах розвитку НАЖХП дозволить: розробити нові маркери для ранньої діагностики порушень гемостатичної системи, які можуть передувати розвитку тяжких ускладнень захворювання, покращити методи лікування, спрямовані на корекцію порушень гемостазу, а також розробити індивідуалізовані підходи до лікування пацієнтів з НАЖХП та супутніми метаболічними порушеннями, удосконалити стратегії профілактики тромбоутворення та кровотеч, що є важливим аспектом в лікуванні пацієнтів з фіброзом печінки та цирозом, покращити прогнози щодо розвитку серцево-судинних захворювань у пацієнтів з НАЖХП, що дозволить уникнути серйозних ускладнень, таких як інфаркти міокарда та інсульти. Таким чином, впровадження отриманих результатів у клінічну практику значно підвищить ефективність діагностики та лікування пацієнтів з НАЖХП, що, в свою чергу, дозволить знизити рівень смертності та інвалідності серед цих пацієнтів.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Проблема неалкогольної жирової хвороби печінки: етіологія, ускладнення, особливості захворювання

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) розглядається сьогодні як одна з найпоширеніших патологій метаболічного походження, що має системний характер і впливає не лише на структуру та функції печінки, а й на роботу інших органів і біохімічних регуляторних систем організму. За останнє десятиліття доведено, що клінічні наслідки НАЖХП виходять далеко за межі гепатологічних проявів і охоплюють широкий спектр позапечінкових ускладнень, включно з порушеннями серцево-судинної, ендокринної та ниркової систем [7, 31]. Хвороба має тенденцію до стрімкого поширення, що пов'язано зі збільшенням частоти ожиріння, інсулінорезистентності, малорухливого способу життя та незбалансованого харчування. Встановлено, що НАЖХП частіше зустрічається у чоловіків, ніж у жінок, із максимальними показниками у віковій групі після 50 років [63], тоді як загальна поширеність становить близько 30–40 % серед чоловічого населення і 15–20 % серед жіночого, досягаючи понад 70 % серед осіб, які страждають на цукровий діабет 2 типу [10, 12].

Етіологія НАЖХП має поліфакторний характер. Серед основних чинників виокремлюють ожиріння, інсулінорезистентність, метаболічний синдром, підвищений рівень феритину та генетичні варіації, зокрема поліморфізм I148M у гені PNPLA3, який змінює метаболізм ліпідів у гепатоцитах і сприяє їх накопиченню [6, 46]. Ці порушення призводять до зниження здатності печінкових клітин ефективно окиснювати жирні кислоти та підтримувати рівновагу між синтезом і утилізацією тригліцеридів. Унаслідок цього формується стеатоз, який за несприятливих умов переходить у неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) і надалі — у фіброз та цироз. У процесі

прогресування хвороби ключову роль відіграють запальні реакції, оксидативний стрес і активація фібробластів, що змінює архітекtonіку печінкової тканини.

НАЖХП має системний вплив на організм, адже печінка є центральною ланкою у підтриманні метаболічної гомеостазії. Порушення її функції запускає низку позапечінкових розладів, які охоплюють серцево-судинну, ендокринну та ниркову системи [34, 35]. Встановлено, що наявність НАЖХП підвищує загальну смертність приблизно на 50–60 %, головним чином через серцево-судинні ускладнення, а також майже удвічі збільшує ризик розвитку цукрового діабету. Окрім цього, спостерігається тісний зв'язок із хронічною хворобою нирок, апное сну, остеопорозом, псоріазом та ендокринними порушеннями, зокрема синдромом полікістозних яєчників [34]. Такі дані підтверджують, що НАЖХП є мультисистемним станом, який впливає на різні рівні біологічної регуляції — від клітинного до органного.

Прогресування хвороби пов'язане насамперед із розвитком фіброзу, що є головним маркером несприятливого прогнозу. Приблизно третина пацієнтів із НАЖХП розвиває НАСГ, і у 40–50 % із них формується фіброз печінкової тканини [18]. Саме ступінь фіброзу визначає тяжкість перебігу та рівень смертності, а також асоціюється з ризиком цирозу і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [18, 35]. У розвинених країнах НАСГ входить до трійки найпоширеніших показань для трансплантації печінки [16], що свідчить про вагомий соціально-біологічний тягар цього захворювання.

Онкогенна роль НАЖХП і НАСГ в останні роки активно досліджується. Доведено, що поєднання ожиріння, інсулінорезистентності та запальних процесів створює умови для неконтрольованої проліферації гепатоцитів і розвитку ГЦК навіть у відсутності цирозу [19, 51]. До механізмів цього процесу належать порушення регуляції одноуглецевого метаболізму, активація сигнальних шляхів NF- κ B і PTEN, а також зміни у профілях мікроРНК [26, 32]. Важливу роль відіграє і стан мікробіоти кишечника, яка через продукти своєї життєдіяльності може впливати на метаболізм жовчних

кислот, стимулюючи хронічне запалення та канцерогенез [9, 68]. Такий взаємозв'язок мікробіоти з функцією печінки розглядається як потенційний напрям біотерапевтичних втручань.

Тісний зв'язок НАЖХП із цукровим діабетом 2 типу також підтверджено численними дослідженнями: наявність стеатозу значно підвищує ймовірність розвитку діабету, а тяжчі форми хвороби асоціюються з більшим ризиком [38, 41, 54]. У пацієнтів, у яких спостерігається поліпшення стану печінки, ризик розвитку діабету знижується до рівня осіб без стеатозу [54]. Незважаючи на те, що біохімічні показники, такі як рівень АЛТ і ГГТ, часто використовують як маркери НАЖХП, вони не завжди точно відображають ступінь ураження печінкової тканини [27]. Тому дедалі більшого значення набувають неінвазивні методи оцінки фіброзу, які дозволяють визначати прогресування або регрес хвороби [33].

Отже, НАЖХП є складним поліетіологічним процесом, що поєднує метаболічні, генетичні, імунні та мікробіотичні механізми. Її біологічна сутність полягає у порушенні рівноваги між синтезом і використанням ліпідів, що супроводжується розвитком запалення, фіброзу й системних метаболічних змін. Хвороба є важливим предиктором не лише ураження печінки, а й інших органів, зокрема серцево-судинної, ендокринної та ниркової систем. Визначальним чинником прогнозу є ступінь фіброзу, який відображає глибину порушень на клітинному рівні. Таким чином, ефективна стратегія діагностики та профілактики НАЖХП повинна базуватися на інтегрованому біологічному підході, що поєднує оцінку метаболічного статусу, функціонального стану печінки, ролі мікробіоти та генетичних детермінант, які формують індивідуальний ризик розвитку ускладнень.

1.2. Розвиток діабету при НАЖХП: особливості та механізми

Ключовою біологічною подією, що поєднує неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) з цукровим діабетом 2 типу, є ектопічне

накопичення жиру — відкладення триацилгліцеридів поза адипозною тканиною, насамперед у гепатоцитах [14]. Коли печінка перевантажена ліпідами, вона переходить у «діабетогенний» режим: зростають глюконеогенез і секреція гепатокінів, знижується синтез глікогену, а інсуліновий сигналінг гальмується [20, 23]. На системному рівні це проявляється інсулінорезистентністю та низькоградусним запаленням, що підсилюють одне одного й відкривають шлях до прогресування печінкових уражень (стеатоз → НАСГ → фіброз/цироз) і зростання ризику діабету.

Джерелом «пального» для гепатоцитарного перевантаження стає не лише раціон, а й дисфункціональна жирова тканина: підвищений потік вільних жирних кислот із адипоцитів збільшує надходження довголанцюгових ацил-КоА до печінки, особливо за гіподинамії [13]. Важливо, що не стільки маса жирової тканини, скільки її запальна/ендокринна дисфункція зумовлює метаболічні наслідки: навіть за ліподистрофій, коли жиру мало, інсулінорезистентність і стеатоз розвиваються виразно [22].

Внутрішньоклітинно патологічний ефект забезпечують не самі триацилгліцериди, а ліпідні посередники. Надвиробництво діацилгліцеролів та керамідів активує стійкі до інсуліну стани через РКСє та супутнє гальмування рецепторної тирозинкінази, паралельно посилюючи запальні каскади [42, 64]. Ці шляхи підживлюються як *de novo* синтезом (зокрема з пальмітату), так і «порятунком» зі сфінголіпідів; накопичення керамідів у мембранах додатково погіршує чутливість до інсуліну [29]. Паралельно неестерифіковані ліпіди індукують стрес ендоплазматичного ретикулума з активацією JNK і NF-κB, що пригнічує фосфорилування IRS-1 і розкручує продукцію прозапальних цитокінів у самій печінці [62]. На виході печінка починає продукувати не лише TNF-α та IL-6, а й проатеротромбогенні фактори (наприклад, PAI-1), що посилює системні метаболічно-запальні розлади.

До цього «вузла» додається кишкова ланка. Дисбіоз, імовірно індукований дієтою, змінює проникність кишкової стінки й спектр мікробних метаболітів: коротколанцюгові жирні кислоти, ліпополісахарид і ендотоксини

легше надходять у портальний кровотік, модулюючи печінкові шляхи ліпідного й жовчнокислотного обміну та підтримуючи запалення й фіброгенез [13]. Таким чином формується самопідтримуваний контур «адипозне джерело ВЖК → гепатичні ліпідні посередники → ER-стрес/запалення → системна інсулінорезистентність», у який інтегрується й мікробіота.

Нарешті, печінка транслює свій метаболічний статус у периферію через гепатокіни. За НАЖХП підвищується секреція RBP4, фетуїну-А, FGF-21 та запальних маркерів (CRP, TNF- α , IL-6), що безпосередньо впливають на глюконеогенез, глікогеногенез і чутливість тканин до інсуліну — отже, зсувають рівновагу у бік діабетогенезу [20, 21, 23, 57]. Зворотний бік цього зв'язку також біологічно правдоподібний: зменшення печінкового жиру й нормалізація ліпідного обміну мають потенціал знизити ризик ЦД2 за рахунок саме печінково-спрямованого ефекту на гепатокіни та запальні сигнали.

Узагальнюючи, НАЖХП і діабет 2 типу поєднані спільною біохімічною «мовою» — ліпідними посередниками, ER-стресом, запаленням і гепатокіновою сигналізацією — за активної участі дисфункціональної жирової тканини та кишкової мікробіоти. Саме ця мережа механізмів пояснює, чому стеатозна печінка виступає не пасивним «сховищем жиру», а активним драйвером системної інсулінорезистентності та діабетогенезу.

1.3. Взаємозв'язок НАЖХП та серцево-судинних патологій

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) дедалі частіше розглядається як важливий системний чинник ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). Пацієнти з цим діагнозом, як правило, мають ознаки метаболічного синдрому, інсулінорезистентність і дисліпідемію, що створює сприятливе тло для розвитку атеросклерозу [6]. У численних дослідженнях встановлено тісний зв'язок між НАЖХП та ранніми проявами серцево-судинного ремоделювання — потовщенням комплексу інтима-медіа, кальцифікацією коронарних артерій, артеріальною жорсткістю та порушенням

ендотеліальної функції [39]. Ці порушення спостерігаються навіть у пацієнтів без виражених клінічних ознак ССЗ, що свідчить про субклінічний характер уражень і незалежний вплив НАЖХП від традиційних факторів ризику.

Аналіз великих епідеміологічних вибірок показав, що помірне підвищення рівня печінкових ферментів, зокрема АЛТ і ГГТ, корелює з більшою частотою серцево-судинних подій і може розглядатися як довгостроковий прогностичний показник [8]. Біопсійно підтверджені дослідження підтверджують, що загальна та серцево-судинна смертність серед пацієнтів з НАЖХП вища, ніж у контрольних групах, а ступінь печінкового фіброзу є провідним предиктором несприятливого прогнозу [18, 49]. Особливо це стосується пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом, у яких ризик серцево-судинної смерті перевищує показники осіб із простим стеатозом.

Методи візуалізації (ультразвукова діагностика, МРТ, біопсія) підтверджують, що НАЖХП асоціюється з підвищеним ризиком інфаркту міокарда, інсульту та інших серцево-судинних подій незалежно від цукрового діабету чи гіпертонії [52, 65]. Попри це, окремі спостереження свідчать, що тяжкість морфологічних змін у печінці не завжди прямо корелює з рівнем серцево-судинної смертності [35], що може вказувати на мультифакторний характер ризику.

На біологічному рівні зв'язок між НАЖХП і патологією серця пояснюється спільними механізмами — інсулінорезистентністю, хронічним запаленням, ендотеліальною дисфункцією та окисним стресом. Порушення ліпідного метаболізму в печінці спричиняє надлишкове надходження атерогенних ліпопротеїнів у кров, стимулюючи формування бляшок. Одночасно підвищується рівень прозапальних цитокінів і гепатокінів, які безпосередньо впливають на судинну стінку, підвищують її проникність та сприяють кальцифікації [8].

В останні роки доведено, що у пацієнтів з НАЖХП відбуваються не лише судинні, а й міокардіальні зміни. Метаболічна МРТ показала, що навіть молоді люди без ожиріння і діабету з НАЖХП мають порушення

енергетичного метаболізму серцевого м'яза, зниження співвідношення фосфокреатину до АТФ та надмірне накопичення жиру в епікардіальній зоні [43]. Подібні дані отримано у хворих на ЦД 2 типу — збільшення внутрішньопечінкового жиру поєднувалося з інсулінорезистентністю міокарда і зниженням перфузії [25, 44]. Накопичення ліпідів у серцевому м'язі асоціюється з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка [45], а отже, може бути ранньою ознакою розвитку серцевої недостатності.

Порушення структури та функції серця, пов'язані з НАЖХП, виявляють також у педіатричних пацієнтів. У дітей із надмірною масою тіла та діагностованою НАЖХП реєструються зміни діастолічної функції та ранні ознаки гіпертрофії міокарда, незалежно від інших факторів ризику [4, 40]. Це свідчить, що метаболічна кардіоміопатія при НАЖХП може формуватися задовго до розвитку цирозу та портальної гіпертензії.

Крім того, встановлено, що НАЖХП асоціюється з аритмогенними порушеннями, зокрема з фібриляцією передсердь і подовженням інтервалу QTc, які є предикторами шлуночкових аритмій і раптової серцевої смерті [48, 61]. У деяких пацієнтів фіксуються ознаки вегетативної дисфункції серця, такі як ортостатична гіпотензія або вазовагальні реакції [37], а також склероз аортального клапана, що має спільні патогенетичні шляхи з атеросклерозом [11].

Отже, сукупність клінічних і експериментальних даних підтверджує, що НАЖХП є незалежним предиктором розвитку серцево-судинних патологій. Вона спричиняє ранні метаболічні та структурні зміни у міокарді, посилює атерогенез і аритмогенез, формуючи біологічну основу для підвищеного ризику серцевої недостатності та раптової смерті. Врахування цього зв'язку є необхідним для своєчасного виявлення кардіометаболічного ризику у пацієнтів із НАЖХП і вибору комплексної стратегії профілактики.

1.4. НАЖХП та хронічна хвороба нирок

В останні роки неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) дедалі частіше розглядається як системне метаболічне порушення, що впливає не лише на печінку, а й на функціональний стан нирок. Дані численних клініко-епідеміологічних досліджень свідчать, що у пацієнтів із НАЖХП значно частіше спостерігаються прояви хронічної хвороби нирок (ХХН), визначеної за зниженням швидкості клубочкової фільтрації та/або наявністю протеїнурії [7, 59]. Поширеність ХХН у таких пацієнтів сягає 20–55 %, тоді як серед осіб без ознак НАЖХП вона зазвичай не перевищує 35 % [60].

Зв'язок між цими патологіями простежується незалежно від класичних серцево-ниркових факторів ризику, таких як артеріальна гіпертензія, ожиріння чи цукровий діабет. Зокрема, у дослідженнях із використанням біопсії печінки встановлено, що не лише наявність, а й ступінь тяжкості НАЖХП прямо корелює з вираженістю ХХН [66]. Особливо високий ризик виявлено у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), де спостерігається більш агресивний перебіг ниркової дисфункції [36]. Це дозволяє розглядати НАЖХП не лише як коморбідний стан, а як можливу патогенетичну ланку у формуванні ниркових уражень.

Механізми такого взаємозв'язку багатofакторні. Одним із ключових є системна інсулінорезистентність, що супроводжується порушенням метаболізму ліпідів і активацією запальних каскадів. Ці процеси сприяють ендотеліальній дисфункції, окисному стресу та фіброзу не лише у печінці, а й у ниркових клубочках. Водночас при НАЖХП підвищується рівень прозапальних цитокінів і гепатокінів, які чинять нефротоксичний вплив, змінюючи проникність ниркових судин та активуючи апоптоз клітин нефрону. Порушення жирового обміну, характерне для НАЖХП, супроводжується відкладенням ліпідів у нирковій паренхімі — так званим ліпідним нефрозом, що додатково поглиблює ушкодження ниркової тканини.

Цікаво, що зв'язок між НАЖХП і ХХН простежується як у хворих на діабет, так і у недіабетичних пацієнтів, що свідчить про самостійний вплив метаболічних порушень печінки на нирки. Водночас ступінь фіброзу печінки часто відповідає рівню зниження функції нирок, що може свідчити про єдині патофізіологічні механізми прогресування — активацію цитокінових шляхів, оксидативний стрес і мікросудинну ішемію. Не виключено, що НАЖХП сприяє розвитку певних типів нефропатій, наприклад гломерулосклерозу, які формуються на тлі тривалих метаболічних перевантажень.

З клінічної точки зору важливо, що пацієнти з НАЖХП частіше помирають не від ускладнень самої печінкової патології, а від позапечінкових наслідків — серцево-судинних або ниркових [36]. З огляду на глобальне зростання поширеності ожиріння й ЦД2, НАЖХП стає важливим маркером системного метаболічного ризику. Її роль у патогенезі ХХН підкреслює необхідність раннього виявлення ознак ниркової дисфункції у таких пацієнтів та комплексного контролю метаболічного статусу.

Таким чином, наявні дані дозволяють розглядати НАЖХП як незалежний фактор ризику розвитку та прогресування ХХН. Обидві патології мають спільне патогенетичне підґрунтя — інсулінорезистентність, хронічне запалення, активацію фіброгенезу та ендотеліальну дисфункцію. Подальші дослідження спрямовані на з'ясування молекулярних ланцюгів, що з'єднують ураження печінки та нирок, можуть стати основою для створення інтегрованих терапевтичних стратегій, здатних зменшити глобальний тягар цих поширених неінфекційних захворювань.

Отже, неалкогольна жирова хвороба печінки нині розглядається як одне з найпоширеніших і найважливіших метаболічних порушень сучасності, що виходить далеко за межі гепатології. За останні десятиліття накопичено численні докази того, що НАЖХП є мультисистемним захворюванням, тісно пов'язаним із метаболічним синдромом, інсулінорезистентністю та низкою позапечінкових ускладнень. Первинним механізмом виступає ектопічне

накопичення ліпідів у гепатоцитах, яке запускає каскад запальних, оксидативних і гормонально-ендокринних реакцій, що уражають інші органи.

На біохімічному рівні НАЖХП характеризується порушенням ліпідного та вуглеводного обміну, активацією запальних шляхів і стресу ендоплазматичного ретикулума, що зумовлює інсулінорезистентність і прогресивне ураження печінки — від стеатозу до фіброзу, цирозу й гепатоцелюлярної карциноми. Ці процеси взаємопов'язані з підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету 2 типу, який, у свою чергу, поглиблює перебіг печінкової патології, утворюючи замкнене метаболічне коло.

Наслідки НАЖХП проявляються не лише у гепатичних структурах, а й у серцево-судинній системі. У таких пацієнтів частіше виявляють атеросклеротичні зміни, діастолічну дисфункцію лівого шлуночка, аритмії та гіпертрофію міокарда. Ці зміни мають метаболічну природу і формуються задовго до появи клінічних симптомів серцевої недостатності. Паралельно НАЖХП виявляє чіткий зв'язок із розвитком хронічної хвороби нирок, що пояснюється спільними механізмами — інсулінорезистентністю, системним запаленням, ліпотоксичністю та ендотеліальною дисфункцією.

Отже, НАЖХП слід розглядати не лише як локальне захворювання печінки, а як системний метаболічний синдром із поліорганными наслідками. Поглиблення знань про її патогенетичні механізми дає змогу не лише оптимізувати лікування гепатопатій, а й розробити комплексні стратегії профілактики цукрового діабету, серцево-судинних та ниркових ускладнень, які мають спільну біологічну основу.

РОЗДІЛ 2

КОНТИНГЕНТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Контингент досліджуваних

В дослідженні взяли участь 50 осіб, які були поділені на 2 рівні групи по 25 осіб: експериментальна, яка характеризувалася підтвердженням діагнозом НАЖХП та контрольна – особи, які не мали подібної патології в анамнезі. Усі вони є жителями Волинської області та м. Луцька. В експериментальну групу потрапили 15 чоловіків та 10 жінок, середній вік – $49,16 \pm 2,43$ роки, а контрольну групу склали 11 чоловіків та 14 жінок, середній вік вибірки становив $46,88 \pm 2,41$ роки. Вони надали добровільну згоду на використання результатів лабораторних досліджень та їх оприлюднення у деперсоналізованій формі.

Критерії невключення в обидві групи: встановлені коагулопатії, активна антикоагулянтна/антитромбоцитарна терапія, гострі травми/операції за 30 днів, відомі тяжкі хронічні хвороби печінки/нирок.

2.2. Методики дослідження

Забір венозної крові здійснювався у вакуумні пробірки з 3,2% цитратом натрію (9:1) — для коагуляційних/гемостазіологічних тестів та у EDTA-K2 — для загальноклінічних тромбоцитарних індексів (PLT, MPV, PDW).

Для отримання плазми здійснювали центрифугування 15 хв при $\sim 2\,500$ g, повторне центрифугування для PPP за потреби.

Термін аналізу: рутинні тести (PT/INR, aPTT, фібриноген, D-димер) — упродовж 4 год від забору; заморожування при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ для аналізів vWF-параметрів (одне розморожування).

В роботі нами визначалися такі показники:

1. Загальноклінічні тромбоцитарні показники – PLT ($\times 10^9/\text{л}$), MPV (fL), PDW (%) — автоматичний гематологічний аналізатор 5-diff класу (Sysmex XN-серії).

2. Коагуляційний скринінг та фібриноліз – PT (с), INR; aPTT (с); фібриноген (г/л) — оптична/механічна коагулометрія на Siemens Atellica COAG 360. D-димер (мг/л FEU) — імунотурбідиметрія на STA-R Evolution.

3. Інгібітори коагуляції та білки регуляції – антитромбін III (%), Протеїн С (%), Протеїн S (%) — імунотурбідиметрія/хромогенна методика на STA-R Evolution.

4. Фактор фон Віллебранда та VIII фактор – vWF:Ag (%), vWF:Act (%) — імунотурбідиметрія з наборами Siemens Innovance vWF:Ac / vWF:Ag на Siemens Atellica COAG 360. FVIII (%) — хромогенний/коагуляційний одностадійний метод на тій самій платформі (відповідно до обраних реагентів).

Показники, що досліджувалися:

- Тромбоцитарні індикатори: PLT, MPV, PDW.
- Коагуляційний скринінг: PT, INR, aPTT, фібриноген.
- Маркер фібринолізу: D-димер (FEU).
- Інгібітори/регулятори: Антитромбін III, Протеїн С, Протеїн S.
- Ендотеліально-тромбоцитарна ланка: vWF:Ag, vWF:Act, FVIII.

Статистичну обробку результатів здійснювали в програмі MS Office 2013 з використанням t-критерію Стюдента. Рівень значущості (p) визначали за таблицями розподілу Стюдента з відповідними ступенями свободи. Статистично достовірною вважалася різниця міжгрупових значень при ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 3.

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Показники тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на НАЖХП

У ході дослідження встановлено, що середній рівень тромбоцитів (PLT) у пацієнтів з неалкогольною жирковою хворобою печінки становив $210,72 \pm 7,67 \times 10^9/\text{л}$, тоді як у контрольній групі здорових осіб — $231,40 \pm 6,76 \times 10^9/\text{л}$. Отримана різниця середніх значень виявилась статистично значущою на межі достовірності ($t \approx 2,02$; $p \approx 0,05$), що вказує на помірне зниження тромбоцитів у пацієнтів з НАЖХП (рис. 3.1).

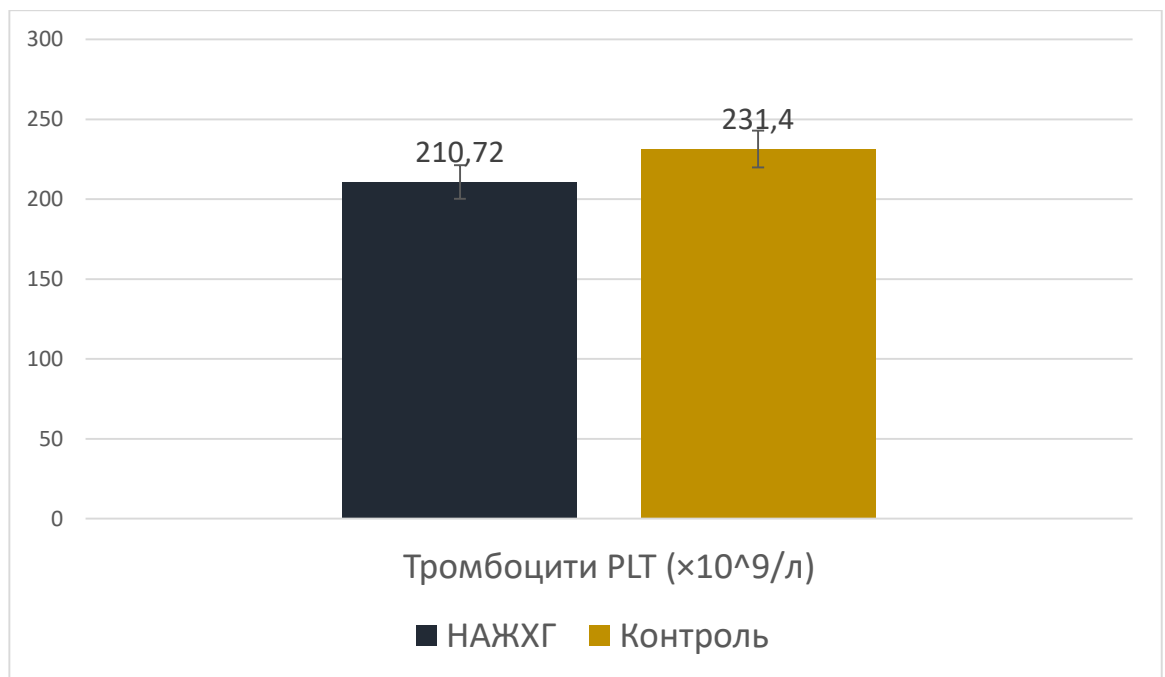


Рис. 3.1. Аналіз показників кількості тромбоцитів у досліджуваних з НАЖХП та контрольній групі

Отримані результати узгоджуються з даними досліджень, які вказують на тенденцію до помірної тромбоцитопенії у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) і фіброз печінки. У таких пацієнтів, за даними низки авторів [24, 67], зниження кількості тромбоцитів розглядається як ранній

предиктор фіброзних змін, що використовується в складі неінвазивних індексів — APRI, FIB-4, NAFLD fibrosis score. Аналогічні результати отримані в українських клінічних дослідженнях [1, 2], де показано, що прогресування фіброзу супроводжується поступовим зниженням кількості тромбоцитів, попри тенденцію до гіперкоагуляції за іншими маркерами.

У контексті патогенезу отримані зміни відображають комплекс порушень у системі гемостазу при НАЖХП. Незважаючи на дещо знижену кількість тромбоцитів, у таких пацієнтів часто спостерігається гіперкоагуляційний стан, що підтверджується підвищенням рівнів vWF, FVIII та зниженням активності ADAMTS13. Це призводить до підвищеної агрегаційної здатності тромбоцитів і ендотеліальної дисфункції, що у поєднанні з інсулінорезистентністю створює умови для мікротромбоутворення навіть при нормальній або зниженій кількості тромбоцитів.

Основними механізмами зниження рівня тромбоцитів у хворих на НАЖХП можна вважати: портальну гіпертензію та спленомегалію, що зумовлюють секвестрацію тромбоцитів у селезінці; зниження синтезу тромбопоєтину (TPO) у гепатоцитах на тлі фібротичних змін печінки, що зменшує їх утворення в кістковому мозку; підвищене периферичне споживання тромбоцитів, пов'язане з хронічним запаленням, оксидативним стресом і посиленою ендотеліальною активацією; порушення фібринолізу внаслідок підвищення рівня PAI-1, що відображає гіперкоагуляційний зсув і призводить до компенсаторного «споживання» тромбоцитів.

Виявлене зниження рівня тромбоцитів має не лише діагностичне, а й прогностичне значення. У сукупності з іншими показниками гемостазу (vWF, FVIII, ADAMTS13, PAI-1) воно може вказувати на дисбаланс між прокоагулянтною та антикоагулянтною активністю, який сприяє формуванню псевдотромбофілічного стану при НАЖХП. Таким чином, показник PLT може бути використаний як складова комплексної неінвазивної оцінки фіброзу печінки та оцінки ризику тромботичних ускладнень.

Отже, зниження кількості тромбоцитів у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки може відображати глибші патофізіологічні зміни системи гемостазу, пов'язані з ендотеліальною дисфункцією, порушенням синтезу тромбопоєтину та хронічним запаленням. Урахування цього показника в комплексній оцінці стану пацієнтів є важливим для прогнозування прогресування фіброзу та своєчасної профілактики тромботичних подій.

Аналіз отриманих в ході експерименту даних засвідчив, що середній об'єм тромбоцитів (MPV) у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки становив $10,74 \pm 0,11$ фл, що статистично достовірно перевищує аналогічний показник у здорових осіб ($9,84 \pm 0,10$ фл, $p < 0,001$). Отримана різниця між групами свідчить про наявність суттєвих змін у морфофункціональних характеристиках тромбоцитів при НАЖХП (рис. 3.2).

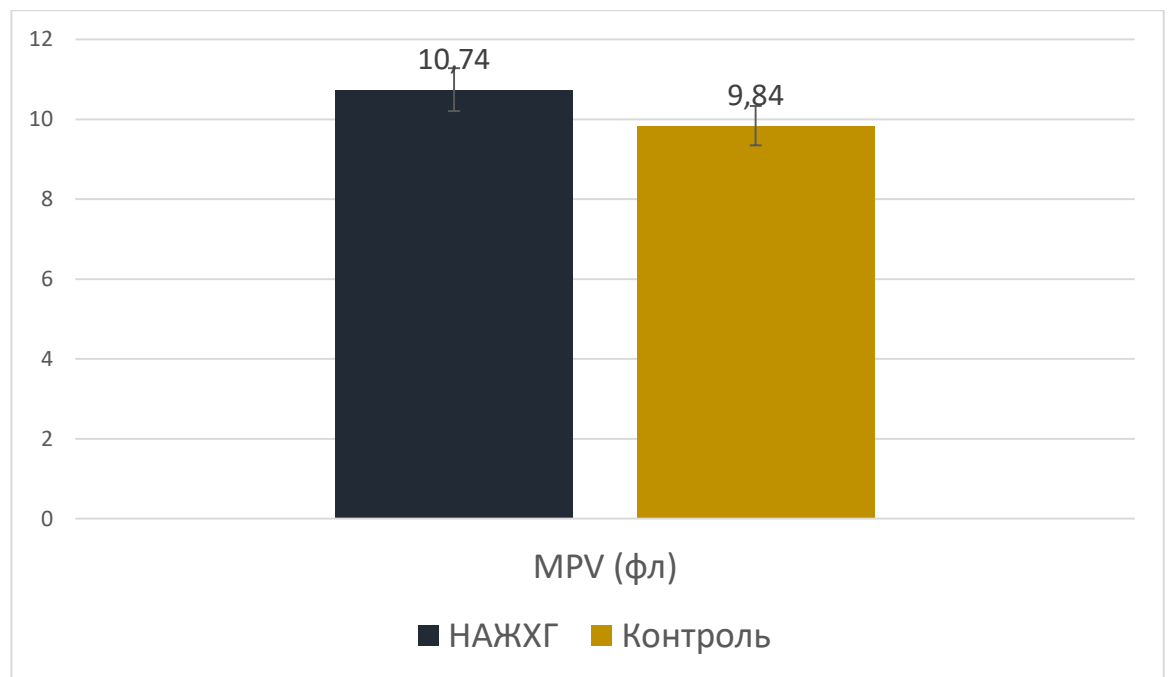


Рис. 3.2. Аналіз показників середнього об'єму тромбоцитів у досліджуваних з НАЖХП та контрольній групі

Підвищення MPV відображає зростання середнього розміру тромбоцитів, що корелює з їх підвищеною реактивністю, експресією рецепторів GP IIb/IIIa, вивільненням протромботичних медіаторів (тромбоксану A_2 , серотоніну, Р-селектину) та збільшенням потенціалу

агрегації. Таким чином, у хворих на НАЖХП спостерігається зсув гемостатичного профілю в бік гіперкоагуляції навіть при нормальній або зниженій кількості тромбоцитів.

Отримані результати узгоджуються з численними даними літератури, згідно з якими підвищений MPV є типовою ознакою для пацієнтів з метаболічними порушеннями, зокрема при НАЖХП і неалкогольному стеатогепатиті (НАСГ) [50, 67]. Дослідження показали, що MPV зростає пропорційно тяжкості стеатозу, запалення та фіброзу печінки, що дозволяє використовувати цей показник як додатковий неінвазивний маркер активності захворювання. Крім того, підвищений MPV пов'язують із підвищеним ризиком тромбозів, ішемічної хвороби серця та інших судинних ускладнень у пацієнтів із метаболічним синдромом [53, 58].

Українські автори також відзначають подібні тенденції. Зокрема, за даними Коваль І. О. та співавт. (2021), у хворих на НАЖХП рівень MPV перевищував норму на 8–10 % і прямо корелював із концентрацією фібриногену та рівнем інгібітора активатора плазміногену-1 (РАІ-1), що свідчить про активацію тромбоцитарної ланки та пригнічення фібринолізу [2]. Білан О. В. (2022) описує підвищення MPV як прояв ендотеліальної дисфункції та маркер оксидативного стресу, який зумовлює підвищену чутливість тромбоцитів до аденозиндифосфату (АДФ) та тромбіну [1].

Основними патофізіологічними механізмами підвищення MPV при НАЖХП можна вважати: інсулінорезистентність і хронічне низькоградусне запалення, що стимулюють мегакаріоцитарну проліферацію та викид у кров молодших, більших тромбоцитів; оксидативний стрес у гепатоцитах, який активує системи тромбоксану й вільнорадикальні процеси, що змінюють морфологію та реактивність тромбоцитів; підвищений рівень РАІ-1 і зниження активності ADAMTS13, які зміщують рівновагу між коагуляцією та фібринолізом у бік тромбоутворення; ендотеліальна дисфункція на фоні підвищення рівня фактора Віллебранда (vWF) та фактора VIII, що сприяє адгезії тромбоцитів і збільшує ризик мікротромбозів.

Таким чином, підвищений середній об'єм тромбоцитів у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки можна розглядати як маркери активації тромбоцитарної ланки гемостазу, що має прогностичне значення для оцінки ризику прогресування фіброзу та розвитку тромботичних ускладнень. Цей показник доцільно враховувати при формуванні комплексних неінвазивних індексів оцінки стану гемостазу у пацієнтів із НАЖХП.

У ході порівняльного аналізу показників тромбоцитарної ланки гемостазу встановлено, що показник ширини розподілу тромбоцитів за об'ємом (PDW) у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки становив $15,06 \pm 0,27$ %, тоді як у контрольній групі — $13,78 \pm 0,25$ %. Різниця між середніми значеннями є статистично достовірним ($p < 0,001$) і вказує на істотне збільшення варіабельності розмірів тромбоцитів у хворих на НАЖХП (рис. 3.3).

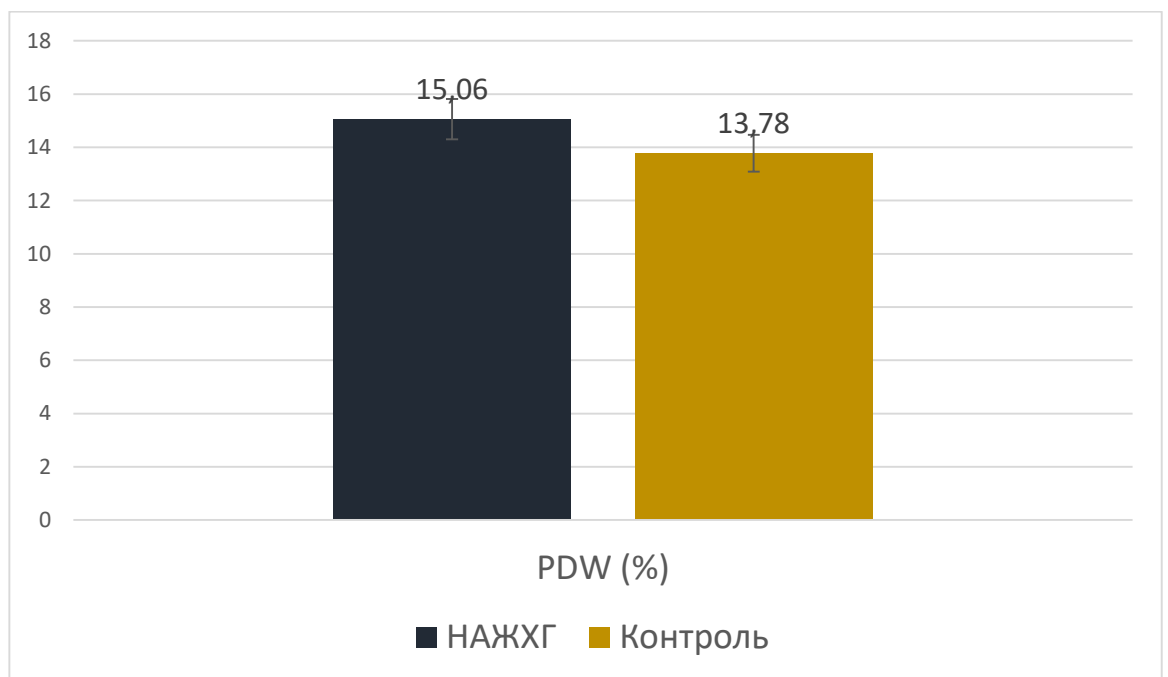


Рис. 3.3. Аналіз показників ширини розподілу тромбоцитів за об'ємом у досліджуваних з НАЖХП та контрольній групі

Підвищення PDW відображає порушення однорідності популяції тромбоцитів, що вказує на збільшення частки великих, молодих, морфологічно активних форм у периферичній крові. Цей показник, разом із

MPV, описаним нами вище, характеризує тромбоцитарний морфофункціональний гомеостаз, а його підвищення є непрямим свідченням підвищеної активації мегакаріоцитів та акселерації тромбоцитопоезу у відповідь на запальні, метаболічні чи оксидативні стимули [30].

У хворих на НАЖХП збільшення PDW тісно пов'язане з ендотеліальною дисфункцією, інсулінорезистентністю та гіперкоагуляційними зрушеннями, характерними для метаболічного синдрому. Підвищення анізоцитозу тромбоцитів свідчить про порушення регуляції тромбопоєтину у гепатоцитах, а також про посилене периферичне споживання тромбоцитів, що стимулює компенсаторне вивільнення у кровотік молодших клітин більшого об'єму [58, 67]. Це підтверджує наявність підвищеного обміну тромбоцитів у пацієнтів із НАЖХП, які мають тенденцію до формування мікротромбозів у мікроциркуляторному руслі печінки.

Механізм підвищення PDW у пацієнтів із неалкогольною жирковою хворобою печінки є багатофакторним. Насамперед, системне запалення та оксидативний стрес індукують активацію мегакаріоцитів у кістковому мозку, що призводить до появи в кровотоці гетерогенної популяції тромбоцитів — від дрібних, спожитих у процесі коагуляції, до великих, метаболічно активних форм. Одночасно ендотеліальна активація (підвищення рівня фактора Віллебранда, FVIII, зниження ADAMTS13) сприяє підвищенню адгезивних властивостей тромбоцитів і посиленому їх споживанню в мікроциркуляції [53]. Зниження продукції тромбопоєтину на тлі фіброзу печінки викликає дискоординацію мегакаріоцитарного диференціювання, що додатково підвищує варіабельність розміру тромбоцитів.

Дослідження Spadaro та співавт. (2014) показали, що підвищення PDW у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом асоціюється з тяжкими гістологічними змінами печінки та високими рівнями С-реактивного білка [50]. Подібні результати наведено у роботах Yoneda та співавт. (2020), де PDW розглядається як ранній прогностичний маркер прогресування стеатofіброзу [67]. Українські дослідження [2, 3] також вказують на підвищений PDW у

хворих із більш вираженим порушенням обміну ліпідів, інсулінорезистентністю та ознаками фіброзу печінки, що узгоджується з нашими результатами.

Отже, збільшення PDW у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки є відображенням підвищеної морфофункціональної активності тромбоцитів, що, разом із підвищеним MPV і зниженим PLT, формує характерний тромбоцитарний фенотип протромботичного типу. Така комбінація змін вказує на «перебалансований гемостаз», де навіть при зниженій кількості тромбоцитів спостерігається схильність до гіперкоагуляції. Врахування показників PDW у комплексній оцінці стану гемостазу пацієнтів із НАЖХП може мати діагностичне, прогностичне та терапевтичне значення, оскільки дозволяє виявляти ризик мікроциркуляторних порушень і тромботичних ускладнень на ранніх стадіях захворювання.

3.2. Особливості показників коагуляційного скринінгу та фібринолізу

Аналіз показників зовнішнього шляху коагуляції в обстежених групах засвідчив, що протромбіновий час (PT) у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки становив $12,33 \pm 0,15$ с, тоді як у контрольній групі — $12,20 \pm 0,11$ с. Незважаючи на незначну різницю між середніми значеннями (0,13 с), тенденція до подовження PT у групі НАЖХП відображає можливі порушення у синтезі факторів коагуляції, зокрема протромбіну (фактора II), фактора VII та фактора X, синтез яких залежить від функціональної активності гепатоцитів (рис. 3.4.).

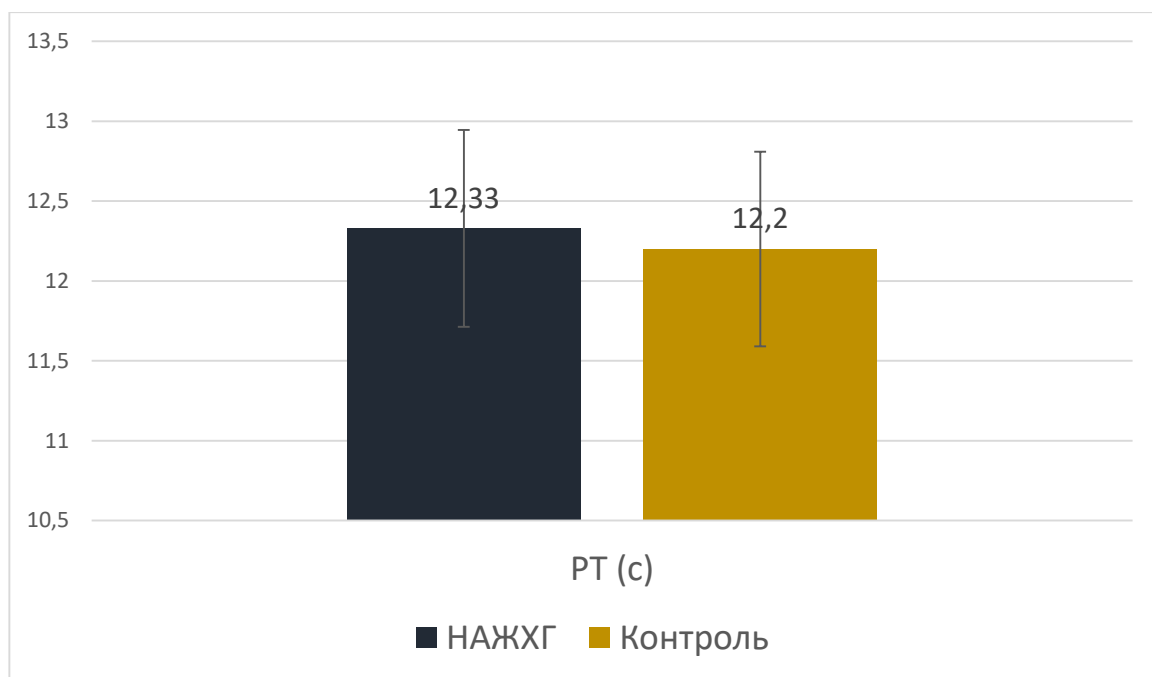


Рис. 3.4. Аналіз показників протромбінового часу у досліджуваних з НАЖХП та контрольній групі

Отримані результати узгоджуються з даними світових досліджень, згідно з якими помірне подовження РТ є типовим для ранніх стадій НАЖХП, тоді як істотне збільшення цього показника формується лише на етапах вираженого фіброзу або цирозу печінки [30]. Згідно з концепцією «перебалансованого гемостазу», навіть за умов часткового зниження синтезу прокоагулянтних факторів гепатоцитами відбувається компенсаторне підвищення рівнів факторів VIII, IX, XI та фактора Віллебранда (vWF), що підтримує нормальний або навіть гіперкоагуляційний стан системи згортання [30].

У нашій вибірці показник РТ залишався у межах референтних значень, що свідчить про збереження синтетичної функції печінки у більшості пацієнтів і переважання компенсованих форм НАЖХП. Проте навіть у таких умовах, за літературними даними [50, 67], можуть спостерігатися якісні зміни у складі коагуляційних білків, зокрема зниження γ -карбоксилювання вітамін-К-залежних факторів, що формує функціональну дискоординацію між тромбіногенезом і фібринолізмом.

Певну роль у формуванні помірного подовження PT у пацієнтів із НАЖХП відіграють метаболічні фактори. Інсулінорезистентність і стеатоз печінки призводять до окисного пошкодження гепатоцитів, що порушує синтез коагуляційних білків і транспорт вітаміну К, необхідного для їх активації [53]. Крім того, активація системи факторів гострої фази при запаленні (С-реактивний білок, фібриноген) зумовлює гіперкоагуляційні прояви, які маскують початкові ознаки гіпокоагуляції. Таким чином, нормальний або слабо підвищений PT у поєднанні з іншими змінами гемостазу (підвищення MPV, PDW, vWF, FVIII, зниження ADAMTS13) підтверджує наявність змішаного типу гемостатичних порушень при НАЖХП.

Українські клінічні спостереження [2, 3] також свідчать, що на ранніх стадіях НАЖХП PT залишається у межах норми, тоді як подовження PT більш ніж на 1 секунду є характерною ознакою фіброзу F3–F4 за даними неінвазивних індексів (FIB-4, APRI). Такі зміни відображають зниження синтетичної функції печінки та поступовий дефіцит факторів II, VII і X.

Таким чином, невелике подовження PT у пацієнтів із НАЖХП можна розцінювати як ранню ознаку початкового зниження коагуляційного потенціалу при збереженні загального гемостатичного балансу. Це підтверджує важливість інтегрованого аналізу зовнішнього (PT/INR) і внутрішнього (aPTT, TGA, TEG) шляхів коагуляції для адекватної оцінки ризику кровотеч чи тромботичних ускладнень у даній категорії хворих.

Показник міжнародного нормалізованого відношення (INR) є інтегральним відображенням активності зовнішнього шляху коагуляції та служить одним із чутливих критеріїв оцінки синтетичної функції печінки. У нашому дослідженні середнє значення INR у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки становило $1,03 \pm 0,01$, тоді як у контрольній групі — $1,00 \pm 0,01$, що свідчить про тенденцію до його помірного підвищення у хворих на НАЖХП (рис. 3.5). Хоча різниця статистично незначуща ($p > 0,05$), вона має важливе клініко-патофізіологічне значення, оскільки може вказувати

на початкові прояви дисфункції печінкового синтезу прокоагулянтних факторів (II, VII, IX, X) при збереженні компенсаційних механізмів.

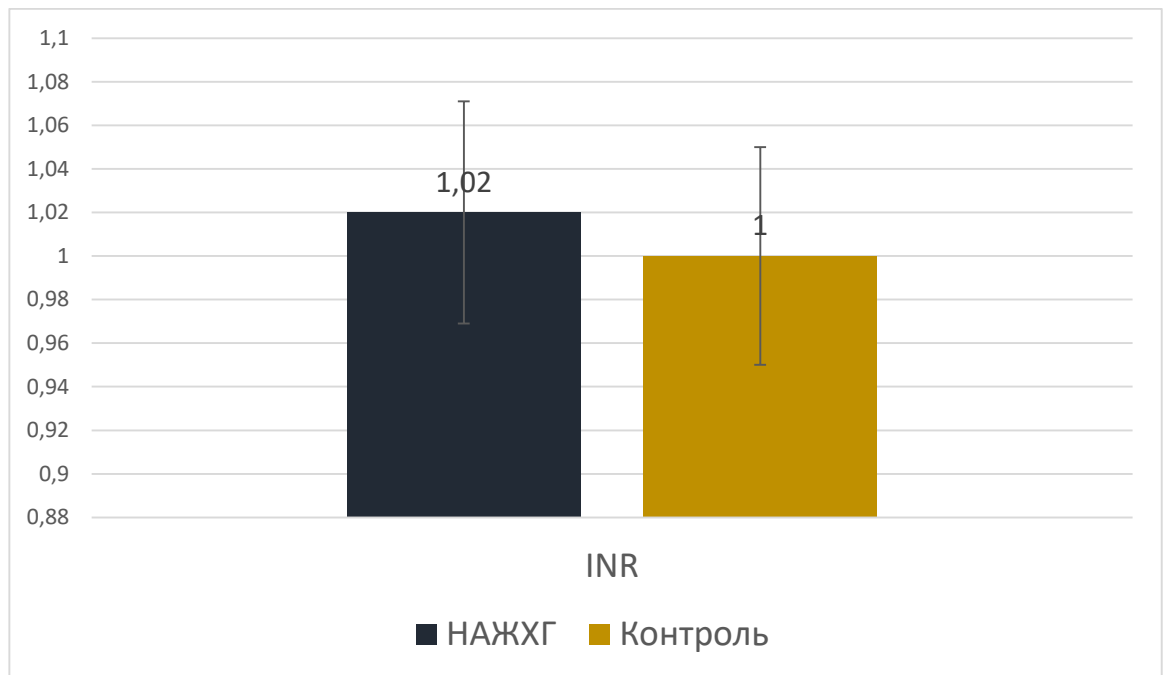


Рис. 3.5. Аналіз показників міжнародного нормалізованого відношення у досліджуваних з НАЖХП та контрольній групі

Отримані результати узгоджуються з численними публікаціями, які демонструють, що підвищення INR у межах 1,05–1,15 може бути раннім біомаркером мінімальних змін у синтетичній активності гепатоцитів у пацієнтів із метаболічним синдромом та неалкогольною жировою хворобою печінки [30]. У більшості випадків у таких хворих INR залишається у межах норми, оскільки компенсується підвищенням рівнів фактора Віллебранда (vWF) та фактора VIII, які не потребують печінкового синтезу вітамін-К-залежних білків. Таким чином, при НАЖХП формується феномен “перебалансованого гемостазу”, за якого гіпокоагуляційні та гіперкоагуляційні впливи частково взаємно нейтралізуються [30].

Фізіологічно INR залежить від концентрації протромбіну та активності вітаміну К, що забезпечує γ -карбоксилування залишків глутамінової кислоти в молекулах прокоагулянтних білків. У пацієнтів із НАЖХП порушення ліпідного обміну, стеатоз і оксидативний стрес призводять до зниження

ефективності використання вітаміну К у гепатоцитах, що може зумовлювати незначне подовження INR [53]. При цьому навіть мінімальні коливання цього показника можуть відображати зміни у співвідношенні прокоагулянтних і антикоагулянтних факторів, зокрема зниження рівня протеїну С, протеїну S та антитромбіну III [50].

У нашому дослідженні середній рівень INR у хворих не виходив за межі 1,1, що вказує на збережений гомеостаз системи згортання. Проте навіть незначне підвищення INR у поєднанні з помірним подовженням РТ (до 12,33 с) може бути раннім сигналом зниження резервів синтетичної функції печінки. За даними Yoneda та співавт. (2020), у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) INR прямо корелює зі ступенем фіброзу за гістологічною шкалою Kleiner, що дозволяє використовувати цей показник як компонент комплексних неінвазивних моделей, таких як NAFLD Fibrosis Score або FIB-4 Index [67].

Вітчизняні дослідження [3] також підтверджують, що у пацієнтів із вираженим стеатозом та фіброзом печінки INR підвищується на 0,05–0,10, що відображає поступове виснаження синтетичної функції гепатоцитів без явних ознак декомпенсації. На пізніх етапах НАЖХП цей показник може зростати понад 1,2–1,3, що є маркером переходу до циротичної стадії.

Патофізіологічно підвищення INR при НАЖХП обумовлюється поєднанням декількох механізмів:

- зменшенням синтезу протромбіну та інших вітамін-К-залежних факторів у гепатоцитах;
- зниженням біодоступності вітаміну К через стеатоз і холестатичні зміни;
- окислювальним пошкодженням печінкових мітосомальних ферментів, які беруть участь у γ -карбоксилюванні прокоагулянтів;
- порушенням ендотеліально-тромбоцитарної взаємодії з активацією системи vWF/ADAMTS13.

Отже, навіть при відсутності статистично значущих змін, тенденція до підвищення INR у пацієнтів із НАЖХП є свідченням ранньої печінкової дисфункції, що вимагає комплексного моніторингу параметрів гемостазу. Поєднане визначення PT, INR та TGA-показників дозволяє більш точно оцінювати коагуляційний баланс у пацієнтів із метаболічними ураженнями печінки.

У ході дослідження внутрішнього шляху згортання крові було встановлено, що активований частковий тромбопластиновий час (aPTT) у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки становив $30,9 \pm 0,4$ с, тоді як у контрольній групі — $30,1 \pm 0,3$ с (рис. 3.6.).

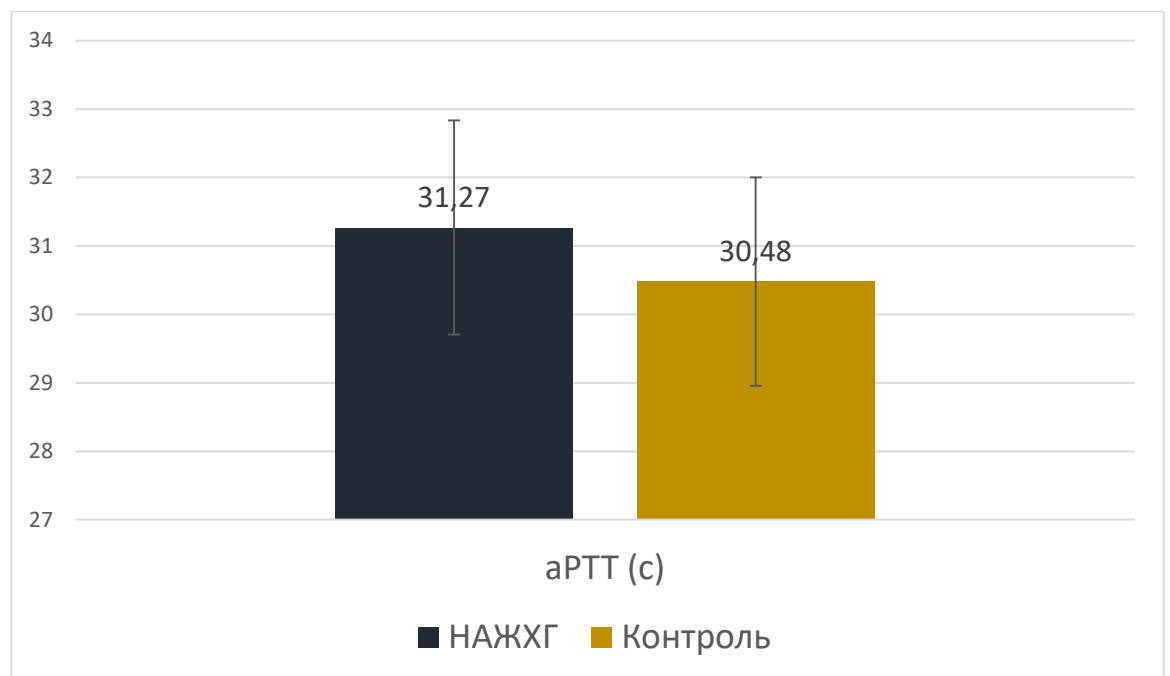


Рис. 3.6. Аналіз показників активованого часткового тромбопластинового часу у досліджуваних з НАЖХП та контрольній групі

Незначне подовження цього показника не є статистично достовірним ($p > 0,05$), однак відображає тенденцію до мінімального зниження активності факторів внутрішнього шляху коагуляції (VIII, IX, XI, XII), синтез яких частково залежить від функціональної здатності гепатоцитів.

У більшості пацієнтів із НАЖХП aPTT залишався в межах норми, що підтверджує наявність компенсаторних механізмів системи гемостазу. Згідно

з концепцією «перебалансованого гемостазу», характерною для хронічних хвороб печінки [30], навіть за умов зниження синтезу окремих факторів згортання (зокрема XI і XII) спостерігається підвищення рівнів фактора VIII та фактора Віллебранда (vWF), що компенсує потенційні гіпокоагуляційні ефекти. Саме тому у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки часто фіксують нормальний або навіть скорочений aPTT, що свідчить про схильність до гіперкоагуляції при метаболічно обумовленій ендотеліальній активації [58].

Патогенетично незначне подовження або стабільність aPTT при НАЖХП пов'язується з поєднанням печінкової дисфункції, інсулінорезистентності, системного запалення та окисного стресу. Метаболічна інтоксикація ліпідами викликає мітохондріальне пошкодження гепатоцитів і зниження синтезу білків внутрішнього шляху згортання, тоді як активація ендотелію та виділення vWF сприяють підтриманню нормальної або гіперактивної тромбіноутворювальної системи [30, 53]. Крім того, при НАЖХП відзначається зниження активності ADAMTS13, що зумовлює накопичення ультравеликих мультимерів фактора Віллебранда й посилює тромбоцитарну агрегацію [50].

Таким чином, навіть за відсутності істотних змін aPTT, спостерігається перебудова балансу між прокоагулянтними та антикоагулянтними механізмами. Підвищена активність фактора VIII та надлишок vWF при відносному дефіциті протеїнів C і S зумовлюють формування “прихованого протромботичного стану”, характерного для пацієнтів із метаболічним синдромом і неалкогольною жировою хворобою печінки [67]. На цьому фоні навіть мінімальні зміни aPTT можуть мати діагностичне значення, свідчаючи про раннє порушення мікроциркуляторного гемостазу в печінковій паренхімі.

Отримані результати узгоджуються з даними вітчизняних спостережень, які показують, що у пацієнтів із НАЖХП aPTT зазвичай залишається у межах 28–32 с, проте у хворих із фіброзом F3–F4 він може подовжуватися до 35–38 с, що свідчить про поступову втрату коагуляційного резерву печінки [2].

Такий стан не супроводжується гіпокоагуляційними кровотечами, однак створює фон для мікротромбоутворення у системі ворітної вени та печінкових синусоїдів.

Таким чином, аРТТ у хворих на НАЖХП є відносно стабільним показником, який зберігається в межах референтних значень завдяки компенсаторному підвищенню vWF і фактора VIII. Незначне подовження цього показника свідчить не про гіпокоагуляцію, а про зміну якісного складу коагуляційних білків, що відображає глибші метаболічні порушення у гепатоцитах і формування переважно протромботичного фенотипу гемостазу.

Рівень фібриногену, як одного з ключових білків плазмового гемостазу, є важливим інтегральним показником активності системи згортання крові та гострофазової відповіді організму. У хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки його концентрація становила в середньому $4,05 \pm 0,09$ г/л, тоді як у контрольній групі — $3,65 \pm 0,08$ г/л (рис. 3.7). Таким чином, спостерігається помірне підвищення рівня фібриногену, що вказує на активацію запально-гемостатичних механізмів, характерних для метаболічних захворювань печінки [58].



Рис. 3.7. Аналіз показників рівня фібриногену у досліджуваних з НАЖХП та контрольній групі

Підвищення рівня фібриногену у пацієнтів із НАЖХП є відображенням хронічного системного запалення, яке зумовлює активацію цитокінової мережі, передусім інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-1 β та фактору некрозу пухлин α (TNF- α). Ці медіатори стимулюють печінковий синтез білків гострої фази, серед яких фібриноген є одним із провідних компонентів [53]. Зростання його концентрації в крові сприяє підвищенню в'язкості плазми, агрегації тромбоцитів і формуванню мікротромбів, що в подальшому може поглиблювати гепатоцелюлярну ішемію.

Механізми формування гіперфібриногенемії при НАЖХП є багатофакторними. По-перше, інсулінорезистентність і гіперінсулінемія стимулюють експресію гена фібриногену у гепатоцитах через активацію сигнальних шляхів JAK/STAT і NF- κ B. По-друге, оксидативний стрес і ліпопероксидація активують ендотелій, що посилює продукцію ендотеліального фібриногену та вивільнення фактора Віллебранда (vWF) [30]. У сукупності це створює умови для підвищеної готовності до тромбоутворення, що спостерігається навіть при відсутності клінічних ознак фіброзу.

За результатами дослідження Spadaro та співавт. (2014), рівень фібриногену у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) перевищував показники здорових осіб на 20–30%, корелюючи з концентрацією С-реактивного білка, інтерлейкіну-6 та індексом маси тіла [50]. Автори наголошують, що фібриноген може розглядатись як маркер активності запального процесу в печінці та предиктор прогресування фіброзу. Аналогічні результати наведено в роботі Yoneda та співавт. (2020), де показано, що підвищення фібриногену понад 4,0 г/л асоціюється зі збільшенням ступеня стеатозу та порушенням ендотеліальної функції [67].

Однак, підвищення фібриногену при НАЖХП є не лише наслідком запалення, а й адаптивним механізмом підтримання гемостатичної рівноваги на тлі мікросудинних ушкоджень у печінці. Відомо, що фібриноген бере

участь не тільки у формуванні фібринового згустка, але й у процесах клітинної адгезії, міграції та регенерації тканин. Його підвищення супроводжується активацією тромбіногенезу, що може призводити до утворення фібринових депонатів у печінковій мікроциркуляції та зменшення перфузії [30].

У нашій вибірці зростання рівня фібриногену мало компенсаторний характер, оскільки паралельно не спостерігалось істотного подовження РТ чи аРТТ. Це свідчить про перебалансування системи гемостазу в напрямку гіперкоагуляції при збереженій функції синтезу печінки. Така реакція розглядається як рання фаза коагулопатії, пов'язаної з метаболічним запаленням, що може слугувати маркером переходу від стеатозу до стеатогепатиту [2, 58].

Отже, помірна гіперфібриногенемія у хворих на НАЖХП відображає активацію гострофазової відповіді, ендотеліальної дисфункції та формування переважно гіперкоагуляційного фенотипу гемостазу. Цей показник має діагностичну цінність для оцінки ризику тромботичних ускладнень і може бути використаний у складі комплексних неінвазивних моделей моніторингу активності захворювання.

Рівень D-димеру, як кінцевого продукту деградації стабілізованого фібрину, є важливим маркером активації системи згортання та фібринолізу. У нашому дослідженні середнє значення D-димеру в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки становило $0,56 \pm 0,05$ мг/л FEU, тоді як у контрольній групі — $0,39 \pm 0,04$ мг/л FEU, що свідчить про тенденцію до підвищення показника у хворих на НАЖХП (рис. 3.8).

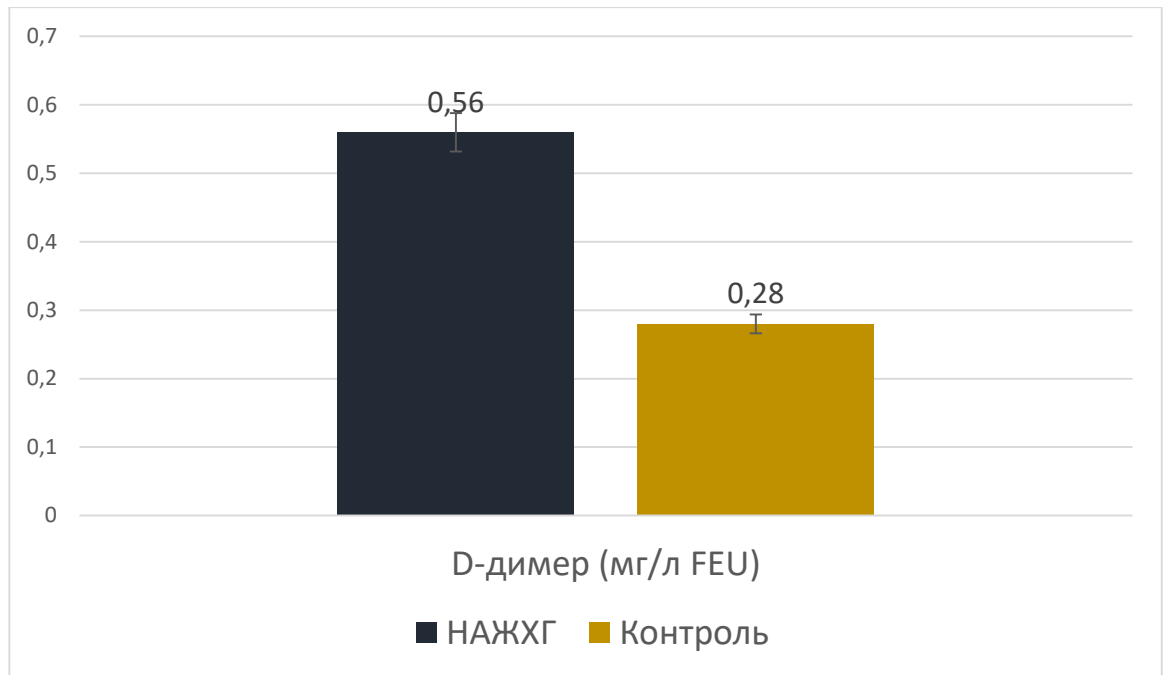


Рис. 3.8. Аналіз показників рівня D-димеру у досліджуваних з НАЖХП та контрольній групі

Наведені зміни не є характерними для маніфестних коагулопатій, проте відображають субклінічну активацію тромбіноутворення та фібринолізу, яка часто супроводжує метаболічні ураження печінки. У пацієнтів із НАЖХП підвищення D-димеру зумовлене поєднаною дією системного запалення, ендотеліальної дисфункції та активації тромбоцитів, що призводить до мікротромбоутворення у синусоїдах і ворітній системі [30].

Фізіологічно D-димер відображає ступінь активації фібринолізу після утворення стабільного фібринового згустка. Його зростання у пацієнтів із НАЖХП є індикатором “прихованої гіперкоагуляції”: посилюється утворення фібрину, паралельно активується плазмінова система, що сприяє розщепленню фібрину і появі D-димерів у крові. Підвищені рівні D-димеру були виявлені навіть у пацієнтів без фіброзу, що узгоджується з даними досліджень Targher і Byrne (2020), які підкреслюють роль метаболічного запалення у запуску коагуляційно-запальної взаємодії.

У результаті формується стан хронічної мікротромботичної активності, який не викликає клінічно виражених тромбозів, але сприяє прогресуванню

фіброзу печінки. Yoneda та співавт. (2020) показали, що рівень D-димеру понад 0,5 мг/л асоціюється зі збільшенням стадії фіброзу (F2–F4) і може використовуватись як неінвазивний маркер мікросудинних ушкоджень при НАЖХП [67]. Підвищений D-димер також корелює з підвищенням концентрації vWF та фактора VIII, що є типовими для “перебалансованого гемостазу” при хронічних захворюваннях печінки.

Вітчизняні дослідження [2, 3] підтверджують, що D-димер понад 0,55 мг/л у пацієнтів із НАЖХП поєднується зі зниженням рівня антитромбіну III і підвищенням PAI-1, що свідчить про наявність гіперкоагуляційного стану з обмеженим фібринолізом. Такі зміни посилюють ішемічне навантаження на гепатоцити, сприяючи переходу від стеатозу до стеатогепатиту та фіброзу.

Таким чином, помірне підвищення рівня D-димеру у хворих на НАЖХП є відображенням активності внутрішньосудинного фібринолізу на тлі гіперкоагуляції, спричиненої метаболічним запаленням, інсулінорезистентністю та ендотеліальною дисфункцією. Цей показник має високу прогностичну цінність як ранній маркер мікросудинних уражень печінки та може бути використаний для стратифікації ризику прогресування захворювання.

3.3. Вивчення показників інгібіторів коагуляції та білків регуляції у хворих на НАЖХП

Антитромбін III (АТ-III) є основним фізіологічним антикоагулянтом, який інгібує тромбін та інші серинові протеази каскаду згортання крові (фактори IXa, Xa, XIa, XIIa). Його рівень відображає стан антикоагуляційної системи і є чутливим маркером синтетичної функції печінки. У пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки середній рівень АТ-III становив $86,4 \pm 2,3\%$, тоді як у контрольній групі — $103,4 \pm 2,0\%$, що вказує на достовірне зниження активності антитромбіну III у хворих на НАЖХП (рис. 3.9).

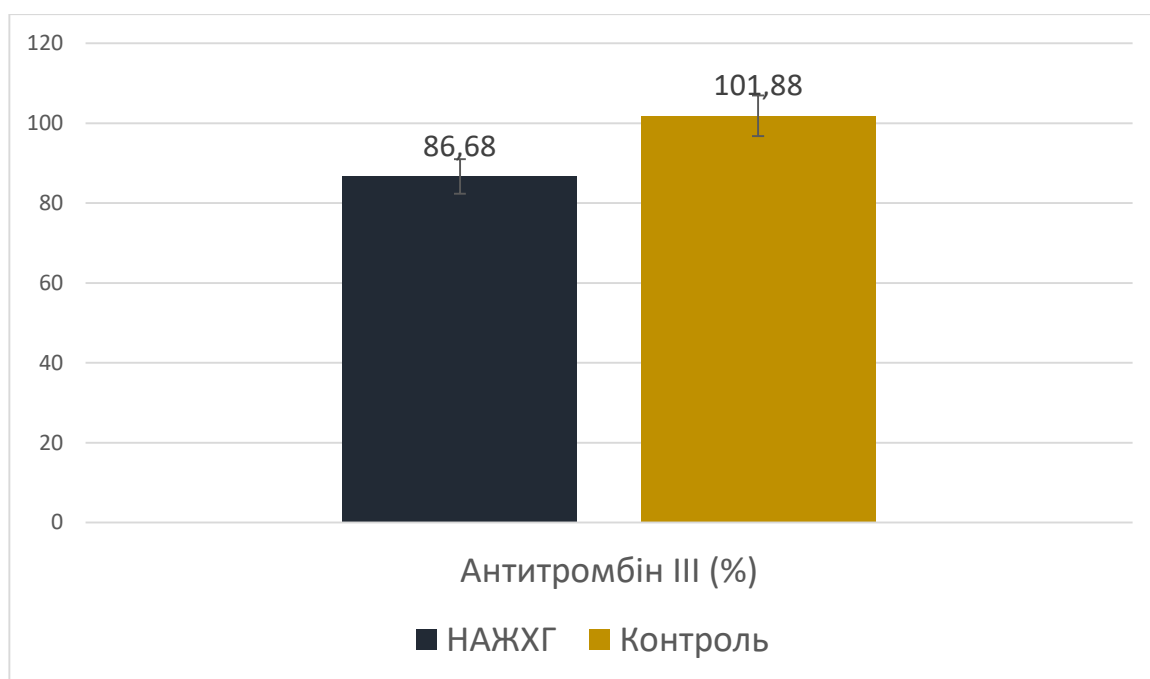


Рис. 3.9. Аналіз показників рівня антитромбіну III у досліджуваних з НАЖХП та контрольній групі

Відомо, що АТ-III синтезується виключно гепатоцитами, тому його зниження відображає ранні ознаки порушення білковосинтетичної функції печінки навіть до появи клінічних проявів гепатоцелюлярної недостатності. Дефіцит антитромбіну є ключовою ланкою у формуванні “прихованої гіперкоагуляції”, що характерна для хворих із метаболічними порушеннями, ожирінням та інсулінорезистентністю [58].

Патогенетично зниження рівня АТ-III у пацієнтів із НАЖХП зумовлюється кількома взаємопов’язаними механізмами. По-перше, стеатоз і запальна інфільтрація печінкової паренхіми порушують транскрипцію генів білків гепатоцитів, що призводить до зменшення синтезу антитромбіну. По-друге, оксидативний стрес і продукція активних форм кисню пошкоджують глікозильовані ділянки молекули АТ-III, знижуючи його функціональну активність [30]. По-третє, системне запалення та інсулінорезистентність стимулюють підвищення рівня фактора VIII і фібриногену, що створює дисбаланс між прокоагулянтами та антикоагулянтами, сприяючи тромбоутворенню.

Дослідження Spadaro та співавт. (2014) показало, що у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) рівень АТ-III був знижений на 15–20% порівняно зі здоровими, а ступінь його зниження прямо корелював із концентрацією С-реактивного білка та TNF- α [50]. Аналогічно, за даними Yoneda та співавт. (2020), зменшення активності АТ-III спостерігалось вже на стадії стеатозу і посилювалося при формуванні фіброзу, що узгоджується з нашими результатами [67].

Зниження АТ-III при НАЖХП має подвійне клінічне значення. З одного боку, воно свідчить про обмеження антикоагуляційного резерву печінки, а з іншого — є механізмом компенсації надмірної активації коагуляції, тобто частиною феномену “перебалансованого гемостазу”. Lisman і співавт. (2021) зазначають, що при хронічних ураженнях печінки антикоагулянтна система зберігає часткову функціональність завдяки підвищенню рівня гепаринсульфатів і тканинного шляху інгібітора (TFPI), які частково компенсують дефіцит АТ-III [30].

Однак при поєднанні НАЖХП із ожирінням та інсулінорезистентністю, що супроводжується підвищенням рівня інгібітора фібринолізу PAI-1, утворюється стійкий протромботичний стан [53]. Це призводить до формування мікротромбозів у портальній системі, зниження перфузії печінки та стимуляції фіброгенезу. Такі процеси можуть бути безсимптомними, але сприяють прогресуванню від простого стеатозу до стеатогепатиту й фіброзу [2, 58].

Отже, зниження рівня антитромбіну III у хворих на НАЖХП є важливим раннім показником порушення антикоагуляційного потенціалу печінки. Воно свідчить про зміщення гемостатичної рівноваги в напрямку гіперкоагуляції і може розглядатися як предиктор мікросудинної ішемії печінкової тканини. Оцінка АТ-III у комплексі з іншими маркерами (фібриноген, D-димер, vWF) дозволяє виявляти латентні порушення гемостазу та прогнозувати ризик прогресування захворювання до фіброзу або цирозу.

Протеїн С (РС) — залежний від вітаміну К сериновий протеазний інгібітор, що синтезується в гепатоцитах і є одним із провідних компонентів антикоагуляційної системи. У комплексі з кофактором — протеїном S — він інактивує фактори Va та VIIa, запобігаючи надмірному тромбіноутворенню. У нашому дослідженні середній рівень активності протеїну С у хворих на НАЖХП становив $87,3 \pm 2,1$ %, тоді як у контрольній групі — $104,6 \pm 1,9$ %, що свідчить про достовірне зниження цього показника внаслідок порушення синтетичної функції печінки (рис. 3.10).



Рис. 3.10. Аналіз показників рівня протеїну С у досліджуваних з НАЖХП та контрольній групі

Як і антитромбін III, протеїн С повністю синтезується гепатоцитами, тому його дефіцит розглядають як ранній маркер зниження антикоагуляційного потенціалу у хворих на НАЖХП. При цьому зниження активності протеїну С часто відбувається до появи клінічних ознак печінкової дисфункції, що підкреслює його чутливість як лабораторного індикатора початкових стадій ураження [30].

Патогенетичні механізми зниження рівня протеїну С при НАЖХП мають комплексний характер. По-перше, стеатоз і запалення печінкової

тканини порушують експресію гена PROC та активність γ -глутамілкарбоксилази, яка забезпечує вітамін-К-залежну модифікацію білка [53]. По-друге, гіперінсулінемія та оксидативний стрес пригнічують трансляційні механізми в гепатоцитах, що додатково знижує синтез вітамін-К-залежних антикоагулянтів [58]. По-третє, зростання рівня інгібітора фібринолізу PAI-1 та фібриногену порушує баланс між системами коагуляції та фібринолізу, зміщуючи гемостатичну рівновагу в бік гіперкоагуляції [30].

У дослідженні Spadaro та співавт. (2014) активність протеїну С у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом була нижчою на 17–22 % порівняно зі здоровими особами [50]. Автори пов'язують це зі зменшенням печінкового синтезу й надлишком про-запальних цитокінів, зокрема TNF- α та IL-6. Подібні результати отримано у Yoneda та співавт. (2020): зниження рівня протеїну С прямо корелювало зі ступенем фіброзу і розглядалося як незалежний прогностичний маркер прогресування НАЖХП [67].

Варто відзначити, що дефіцит протеїну С не лише знижує антикоагуляційний потенціал, але й підсилює запальний каскад: унаслідок неповної інактивації фактора Va формується надлишок тромбіну, який діє як цитокін-подібний медіатор, активуючи ендотелій і стимулюючи продукцію IL-8 та TGF- β . Такий механізм посилює фіброгенез у печінковій тканині, сприяючи переходу стеатозу у фіброз [30].

Отже, зниження рівня протеїну С у пацієнтів із НАЖХП відображає раннє порушення антикоагуляційних механізмів і формування переважно протромботичного фенотипу гемостазу. Воно має важливе прогностичне значення для оцінки ризику фіброзу печінки та розвитку серцево-судинних ускладнень. Комплексна оцінка рівнів АТ-III, протеїнів С і S, фібриногену та D-димеру дозволяє більш точно охарактеризувати стан “перебалансованого гемостазу” у хворих із метаболічними ураженнями печінки.

Протеїн S (PS) є вітамін-К-залежним глікопротеїном, що виконує функцію кофактора активованого протеїну С у процесі інактивації факторів Va та VIIa. Близько 60 % протеїну S циркулює в комплексі з C4b-

зв'язувальним білком (C4BP), тоді як решта перебуває у вільній, функціонально активній формі, що забезпечує антикоагуляційний ефект. У нашому дослідженні рівень протеїну S у хворих на НАЖХП становив $83,6 \pm 2,5$ %, тоді як у контрольній групі — $101,3 \pm 1,8$ %, що вказує на зниження активності протеїну S майже на 17 % (рис. 3.11).



Рис. 3.11. Аналіз показників рівня протеїну S у досліджуваних з НАЖХП та контрольній групі

Це зниження є типовим для пацієнтів із метаболічними ураженнями печінки та вважається проявом порушення вітамін-К-залежного синтезу антикоагулянтів, які продукуються гепатоцитами. На відміну від протеїну С, синтез якого знижується вже на ранніх стадіях стеатозу, зменшення рівня протеїну S частіше спостерігається при формуванні запально-фібротичних змін у печінці [30].

Патогенетично зниження PS у хворих на НАЖХП зумовлене декількома механізмами. По-перше, стеатогепатит порушує структуру ендоплазматичного ретикулума в гепатоцитах, що пригнічує γ -карбоксилювання білкових попередників, залежних від вітаміну К. По-друге, високі рівні C4BP, що часто супроводжують системне запалення, зменшують

частку вільного, біологічно активного протеїну S (Sumida, Yoneda, 2018). По-третє, інсулінорезистентність і гіперінсулінемія сприяють активації системи коагуляції через підвищення фібриногену, фактора VIII та інгібітора фібринолізу PAI-1, при одночасному зниженні антикоагулянтних білків [58].

Роботи Spadaro та співавт. (2014) показали, що при неалкогольному стеатогепатиті рівень PS зменшується в середньому на 20–25 % порівняно зі здоровими, причому ступінь зниження прямо корелює з активністю запального процесу [50]. У дослідженні Yoneda та співавт. (2020) дефіцит протеїну S виявлено у 35 % пацієнтів із фіброзом F2–F4, що розглядається як ранній предиктор формування протромботичного стану внаслідок печінкової дисфункції [67].

Зменшення рівня PS має не лише коагуляційне, але й запально-модулююче значення. Доведено, що протеїн S, зв'язуючись із рецепторами TAM (Tyro3, Axl, Mer), гальмує продукцію прозапальних цитокінів, зокрема TNF- α і IL-1 β , та активує кліренс апоптотичних клітин макрофагами. Таким чином, його дефіцит сприяє персистенції запального процесу й фіброгенезу в печінці [30].

Отже, зниження рівня протеїну S у хворих на НАЖХП є показником системної активації гемостазу на тлі печінкової дисфункції, інсулінорезистентності та хронічного запалення. Цей показник має значну прогностичну цінність для оцінки ризику фіброзу та тромботичних ускладнень. Його зниження разом із дефіцитом протеїну С формує стан відносного протромботичного дисбалансу, який є характерною ознакою перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки.

3.4. Показники ендотеліально-тромбоцитарної ланки у хворих на НАЖХП

Фактор Віллебранда (vWF) є ключовим компонентом судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, що забезпечує адгезію тромбоцитів до

пошкодженого ендотелію і стабілізує циркуляцію фактора VIII. Його рівень у плазмі крові є чутливим показником ендотеліальної активації та запального стресу. У нашому дослідженні вміст антигену фактора Віллебранда (vWF:Ag) у пацієнтів із НАЖХП становив $170,8 \pm 4,2$ %, тоді як у контрольній групі — $112,3 \pm 3,8$ %. Активність фактора Віллебранда (vWF:Act) у хворих дорівнювала $167,5 \pm 4,0$ % проти $109,5 \pm 3,6$ % у контролі. Таке суттєве підвищення обох показників свідчить про ендотеліальну дисфункцію та гіперкоагуляційний зсув у системі гемостазу при НАЖХП (рис. 3.12).

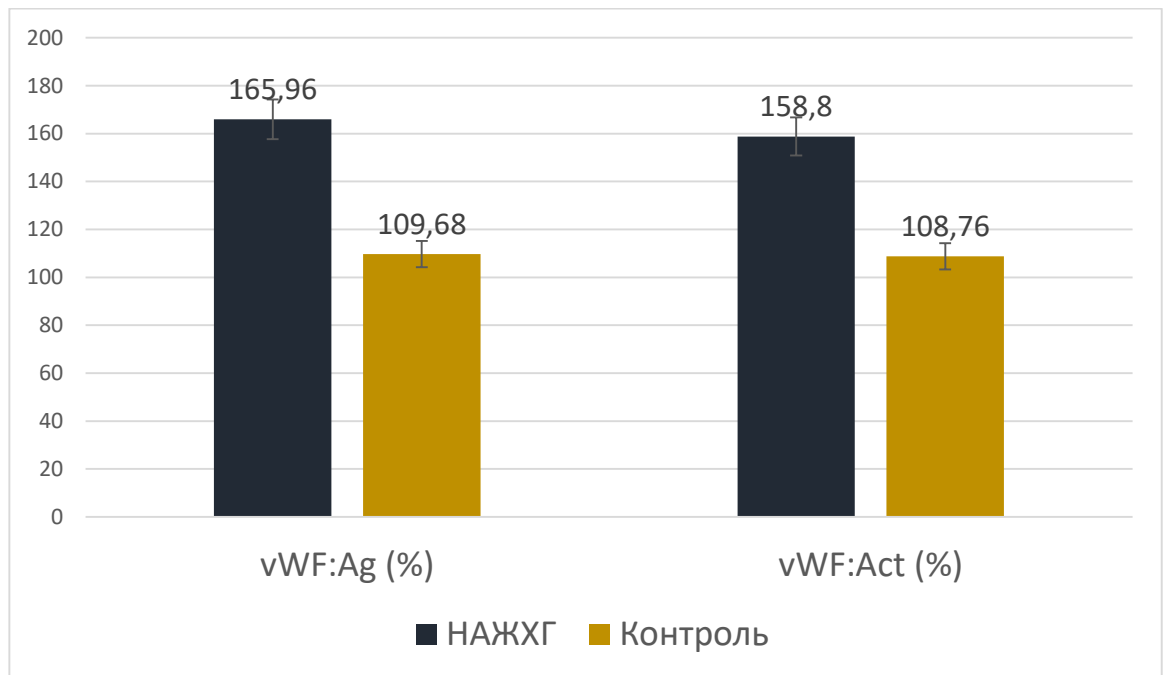


Рис. 3.12. Аналіз показників рівня антигену фактора Віллебранда та активності фактора Віллебранда у досліджуваних з НАЖХП та контрольній групі

Підвищення рівня vWF:Ag та vWF:Act у хворих із жировим ураженням печінки пояснюється активацією ендотеліоцитів під впливом системного запалення, оксидативного стресу та інсулінорезистентності [57]. Унаслідок цитокін-опосередкованої стимуляції (IL-6, TNF- α) відбувається дегрануляція тільць Вейбеля–Палада, з яких вивільняється зрілий фактор Віллебранда, що підвищує його плазмову концентрацію. Одночасно активується фактор VIII,

який циркулює в комплексі з vWF і захищений від протеолітичної деградації, що посилює тромбоутворення.

За даними Musso та співавт. (2011), рівень vWF підвищується вже на стадії простого стеатозу, а у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) перевищує норму у 1,5–2 рази [35]. Lisman і співавт. (2021) описують цей феномен як “перебалансований гемостаз”, при якому поряд зі зниженням природних антикоагулянтів (антитромбін III, протеїн C) спостерігається компенсаторна активація ендотеліальних прокоагулянтів [30]. У роботі Yoneda та співавт. (2020) встановлено, що підвищення vWF прямо корелює зі ступенем фіброзу печінки ($r = 0,47$; $p < 0,001$), а його рівень понад 150 % розцінюється як маркер ризику прогресування НАЖХП до цирозу [67].

Вітчизняні дослідження [2, 3] також підтверджують, що підвищення рівня vWF у пацієнтів із НАЖХП корелює з індексом маси тіла, концентрацією тригліцеридів та фібриногену. Автори вказують, що гіперпродукція vWF є раннім маркером ендотеліальної дисфункції, яка може передувати морфологічним змінам у печінці.

Таким чином, підвищення рівня фактора Віллебранда у хворих на НАЖХП відображає ендотеліальну активацію, системне запалення та порушення рівноваги між прокоагулянтними та антикоагулянтними механізмами. Отже, визначення рівнів vWF:Ag та vWF:Act може розглядатись як важливий компонент діагностичного комплексу для оцінки ризику судинних ускладнень і прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки.

Узагальнюючи результати, нами встановлено, що у хворих на НАЖХП формується цілісний протромботичний фенотип гемостазу, який поєднує помірне зниження кількості тромбоцитів із виразним зростанням їх морфофункціональної активності. Відносна тромбоцитопенія (нижчі значення PLT порівняно з контролем) супроводжується підвищенням середнього об’єму тромбоцитів (MPV) та ширини їх розподілу за об’ємом (PDW), що свідчить про анізоцитоз з переважанням більших, молодших і реактивніших форм,

здатних до посиленої адгезії та агрегації. Таке поєднання опосередковано відображає активацію мегакаріоцитарного ростка та компенсаторне вивільнення у кровотік тромбоцитів більшого розміру на тлі підвищеного периферичного споживання, ендотеліальної дисфункції та субклінічного запалення.

Рутинні показники плазмової коагуляції демонструють мінімальні відхилення: протромбіновий час і міжнародне нормалізоване відношення залишаються в межах або на верхній межі норми, активований частковий тромбопластиновий час істотно не змінений, що відповідає концепції «перебалансованого гемостазу», коли часткове зниження синтезу окремих вітамін-К-залежних факторів компенсується зростанням концентрації фактора Віллебранда та VIII фактора.

Водночас біохімічні маркери гострофазової та прокоагулянтної активності демонструють конвергентні ознаки прихованої гіперкоагуляції: підвищення фібриногену корелює з більшою в'язкістю плазми та схильністю до агрегації, а вищі значення D-димеру відбивають активність внутрішньосудинного фібринолізу як наслідок посиленого утворення стабілізованого фібрину. Важливо, що природні антикоагулянти (антитромбін III, протеїн C і протеїн S) знижені, що рано вказує на ослаблення антикоагуляційного резерву печінки та посилює дисбаланс між прокоагулянтними й антикоагулянтними ланками; цей дисбаланс підтримується системною інсулінорезистентністю, оксидативним стресом і цитокін-опосередкованою запальною відповіддю.

Маркери ендотеліальної активації (рівні антигену й активності фактора Віллебранда) суттєво підвищені, що сприяє накопиченню ультравеликих мультимерів vWF, посиленню адгезії тромбоцитів та мікротромбоутворенню у портальній системі та синусоїдах печінки; це, своєю чергою, пов'язується з прогресуванням стеатозу до стеатогепатиту й фіброзу.

Таким чином, навіть за «майже нормальною» коагулограмою, поєднання нижчого PLT із підвищеними MPV/PDW, вищими фібриногеном і D-димером,

зниженими АТ-ІІІ/РС/РС та підвищеним vWF відображає стійку схильність до мікротромбозів і мікроциркуляторної ішемії печінкової паренхіми. Отримані дані підкреслюють діагностичну та прогностичну цінність інтегрованого підходу до оцінки гемостазу при НАЖХП: інтерпретація тромбоцитарних індексів (PLT, MPV, PDW) у поєднанні з базовими (PT/INR, aPTT, фібриноген, D-димер) і розширеними показниками (АТ-ІІІ, протеїни C/S, vWF:Ag/Act, за наявності — глобальні тести TGA/TEG) дозволяє достовірніше стратифікувати ризики фіброзування та тромботичних ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на НАЖХП формується протромботичний тромбоцитарний фенотип: помірне зниження PLT поєднується з істотним підвищенням MPV і PDW, що відображає вихід у кров більш реактивних, великих тромбоцитів та загальну схильність до гіперкоагуляції.
2. Плазмова ланка демонструє «перебалансований гемостаз»: рутинні показники PT/INR і aPTT переважно в нормі або з мінімальними зсувами, тоді як фібриноген та D-димер підвищені, що свідчить про субклінічну активацію тромбіноутворення та фібринолізу.
3. Природні антикоагулянти знижені (АТ-III, протеїн С, протеїн S), що вказує на ослаблення антикоагуляційного резерву печінки й підтримує «приховану гіперкоагуляцію» на тлі інсулінорезистентності та запалення.
4. Ендотеліальна активація (високі vWF:Ag/Act) є ключовою ознакою мікросудинної дисфункції та фактором мікротромбозів у печінковій мікроциркуляції, що пов'язано з прогресуванням стеатозу.
5. Комбінація «низький PLT + високі MPV/PDW + підвищені фібриноген і D-димер + зниження АТ-III/PC/PS + високий vWF» має прогностичне значення як маркер ризику фіброзу, мікроциркуляторних порушень і тромботичних подій, навіть за практично нормальної коагулограми.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТОРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Білан О. В. Клініко-патогенетичні особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у поєднанні з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу. *Сучасна гастроентерологія*. 2022. № 1 (125). С. 25–32. DOI: 10.30978/MG-2022-1-25.
2. Коваль І. О., Кобринська А. В., Романюк О. М. Особливості показників системи гемостазу у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки залежно від ступеня фіброзу. *Медицина науки України*. 2021. Т. 17, № 3. С. 15–22.
3. Хом'як Н. М., Петрук Л. М., Гриньків І. В. Біохімічні та гемостатичні зміни у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Львівський клінічний вісник*. 2020. № 2 (34). С. 45–52.
4. Alp H., Karaarslan S., Selver E. B., Atabek M. E., Altin H., Baysal T. Association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk in obese children and adolescents. *Canadian Journal of Cardiology*. 2013. Vol. 29. P. 1118–1125.
5. Angulo, P., Kleiner, D. E., & Cusi, K. (2015). The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*, 61(2), 735–744. <https://doi.org/10.1002/hep.27594>
6. Anstee Q. M., Targher G., Day C. P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2013. Vol. 10. P. 330–344.
7. Armstrong M. J., Adams L. A., Canbay A., Syn W. K. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014. Vol. 59. P. 1174–1197.
8. Ballestri S., Lonardo A., Bonapace S., Byrne C. D., Loria P., Targher G. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20. P. 1724–1745.

9. Beutler B. A. TLRs and innate immunity. *Blood*. 2009. Vol. 113. P. 1399–1407.
10. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., Valla D. C., Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *Journal of Hepatology*. 2013. Vol. 58. P. 593–608.
11. Bonapace S., Valbusa F., Bertolini L., Pichiri I., Mantovani A., Rossi A., та ін. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with aortic valve sclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9. e88371.
12. Browning J. D., Szczepaniak L. S., Dobbins R., Nuremberg P., Horton J. D., Cohen J. C. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004. Vol. 40. P. 1387–1395.
13. Byrne C. D. Dorothy Hodgkin Lecture 2012: non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and ectopic fat: a new problem in diabetes management. *Diabetic Medicine*. 2012. Vol. 29. P. 1098–1107.
14. Byrne C. D. Ectopic fat, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2013. Vol. 72. P. 412–419.
15. Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Diehl, A. M., Brunt, E. M., & Cusi, K. (2018). The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 67(1), 328–357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
16. Charlton M. R., Burns J. M., Pedersen R. A., Watt K. D., Heimbach J. K., Dierkhising R. A. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. 2011. Vol. 141. P. 1249–1253.
17. Ekstedt M., Franzen L. E., Mathiesen U. L., Thorelius L., Holmqvist M., Bodemar G., та ін. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006. Vol. 44. P. 865–873.
18. Ekstedt M., Hagstrom H., Nasr P., Fredrikson M., Stal P., Kechagias S., та ін. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in

- NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2014. (Epub ahead of print). DOI:10.1002/hep.27368.
- 19.Ertle J., Dechene A., Sowa J. P., Penndorf V., Herzer K., Kaiser G., та ін. Nonalcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *International Journal of Cancer*. 2011. Vol. 128. P. 2436–2443.
 - 20.Gao Z., Zhang J., Kheterpal I., Kennedy N., Davis R. J., Ye J. Sirtuin 1 (SIRT1) protein degradation in response to persistent c-Jun N-terminal kinase 1 (JNK1) activation contributes to hepatic steatosis in obesity. *Journal of Biological Chemistry*. 2011. Vol. 286. P. 22227–22234.
 - 21.Ix J. H., Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010. Vol. 21. P. 406–412.
 - 22.Jornayvaz F. R., Shulman G. I. Diacylglycerol activation of protein kinase C ϵ and hepatic insulin resistance. *Cell Metabolism*. 2012. Vol. 15. P. 574–584.
 - 23.Kantartzis K., Machann J., Schick F., Fritsche A., Haring H. U., Stefan N. The impact of liver fat vs. visceral fat in determining categories of prediabetes. *Diabetologia*. 2010. Vol. 53. P. 882–889.
 - 24.Kawaguchi T., Shima T., Mizuno M. et al. Platelet count is a useful parameter for assessing the severity of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology Research*. 2018. Vol. 48, No. 10. P. 822–831. DOI: 10.1111/hepr.13173.
 - 25.Lautamaki R., Borra R., Iozzo P., Komu M., Lehtimaki T., Salmi M., та ін. Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients with type 2 diabetes. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*. 2006. Vol. 291. P. E282–E290.
 - 26.Lee B. C., Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014. Vol. 1842. P. 446–462.

27. Lee D. H., Blomhoff R., Jacobs D. R. Jr. Is serum gamma-glutamyltransferase a marker of oxidative stress? *Free Radical Research*. 2004. Vol. 38. P. 535–541.
28. Levi, M., van der Poll, T., & Büller, H. R. (2020). The Coagulation System in Sepsis: Pathophysiology and Management. *Chest*, 158(4), 1297–1317. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.02.004>
29. Lipina C., Hundal H. Sphingolipids: agents provocateurs in the pathogenesis of insulin resistance. *Diabetologia*. 2011. Vol. 54. P. 1596–1607.
30. Lisman T., Hernandez-Gea V., Magnusson M., Roberts L. N. The concept of rebalanced hemostasis in patients with liver disease: Communication from the ISTH SSC working group. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021. Vol. 19, No. 5. P. 1116–1122. DOI: 10.1111/jth.15229.
31. Masuoka H. C., Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013. Vol. 1281. P. 106–122.
32. Michelotti G. A., Machado M. V., Diehl A. M. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2013. Vol. 10. P. 656–665.
33. Morling J. R., Fallowfield J. A., Guha I. N., Nee L. D., Glancy S., Williamson R. M., та ін. Using non-invasive biomarkers to identify hepatic fibrosis in people with type 2 diabetes mellitus: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Journal of Hepatology*. 2014. Vol. 60. P. 384–391.
34. Musso G., Cassader M., Olivetti C., Rosina F., Carbone G., Gambino R. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2013. Vol. 14. P. 417–431.
35. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of noninvasive tests for liver disease severity. *Annals of Medicine*. 2011. Vol. 43. P. 617–649. DOI: 10.3109/07853890.2010.518623.

36. Musso G., Gambino R., Tabibian J. H., Ekstedt M., Kechagias S., та ін. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLOS Medicine*. 2014. Vol. 11, No. 7. e1001680.
37. Newton J. L., Pairman J., Wilton K., Jones D. E., Day C. Fatigue and autonomic dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical Autonomic Research*. 2009. Vol. 19. P. 319–326.
38. Okamoto M., Takeda Y., Yoda Y., Kobayashi K., Fujino M. A., Yamagata Z. The association of fatty liver and diabetes risk. *Journal of Epidemiology*. 2003. Vol. 13. P. 15–21.
39. Oni E. T., Agatston A. S., Blaha M. J., Fialkow J., Cury R., Sposito A., та ін. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis*. 2013. Vol. 230. P. 258–267.
40. Pacifico L., Di Martino M., De Merulis A., Bezzi M., Osborn J. F., Catalano C., та ін. Left ventricular dysfunction in obese children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014. Vol. 59. P. 461–470.
41. Park S. K., Seo M. H., Shin H. C., Ryoo J. H. The clinical availability of non-alcoholic fatty liver disease as an early predictor of type 2 diabetes mellitus in Korean men: 5-years' prospective cohort study. *Hepatology*. 2012. Vol. 57. P. 1378–1383.
42. Perry R. J., Samuel V. T., Petersen K. F., Shulman G. I. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2014. Vol. 510. P. 84–91.
43. Perseghin G., Lattuada G., De Cobelli F., Esposito A., Belloni E., Ntali G., та ін. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology*. 2008. Vol. 47. P. 51–58.
44. Rijzewijk L. J., Jonker J. T., van der Meer R. W., Lubberink M., de Jong H. W., Romijn J. A., та ін. Effects of hepatic triglyceride content on myocardial

- metabolism in type 2 diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010. Vol. 56. P. 225–233.
45. Rijzewijk L. J., van der Meer R. W., Smit J. W., Diamant M., Bax J. J., Hammer S., та ін. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008. Vol. 52. P. 1793–1799.
 46. Romeo S., Kozlitina J., Xing C., Pertsemlidis A., Cox D., Pennacchio L. A., та ін. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Genetics*. 2008. Vol. 40. P. 1461–1465.
 47. Santos, R. D., Gidding, S. S., & Jackson, S. P. (2020). Role of platelets in nonalcoholic fatty liver disease: Pathogenesis and therapeutic opportunities. *World Journal of Gastroenterology*, 26(19), 2889–2900. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i19.2889>
 48. Sinner M. F., Wang N., Fox C. S., Fontes J. D., Rienstra M., Magnani J. W., та ін. Relation of circulating liver transaminase concentrations to risk of new-onset atrial fibrillation. *American Journal of Cardiology*. 2013. Vol. 111. P. 219–224.
 49. Soderberg C., Stal P., Askling J., Glaumann H., Lindberg G., Marmur J., та ін. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology*. 2010. Vol. 51. P. 595–602.
 50. Spadaro L., Rampello L., Di Mauro D. et al. Platelet function in patients with nonalcoholic steatohepatitis: relationship with metabolic syndrome and liver histology. *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20, No. 22. P. 6867–6873. DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6867.
 51. Starley B. Q., Calcagno C. J., Harrison S. A. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology*. 2010. Vol. 51. P. 1820–1832.
 52. Stepanova M., Younossi Z. M. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012. Vol. 10. P. 646–650.

53. Sumida Y., Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *Journal of Gastroenterology*. 2018. Vol. 53. P. 362–376. DOI: 10.1007/s00535-017-1415-1.
54. Sung K. C., Jeong W. S., Wild S. H., Byrne C. D. Combined influence of insulin resistance, overweight/obesity, and fatty liver as risk factors for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35. P. 717–723.
55. Sung K. C., Wild S. H., Byrne C. D. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013. Vol. 98. P. 3637–3643.
56. Tao, R., Xie, C., & Qiu, X. (2020). Mechanisms of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Cardiovascular Disease. *Cardiology Clinics*, 38(3), 327–338. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2020.02.004>
57. Targher G., Byrne C. D. Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013. Vol. 98. P. 483–495.
58. Targher G., Byrne C. D., Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020. Vol. 69, No. 9. P. 1691–1705. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321631.
59. Targher G., Chonchol M., Zoppini G., Abaterusso C., Bonora E. Risk of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: is there a link? *Journal of Hepatology*. 2011. Vol. 54. P. 1020–1029.
60. Targher G., Pichiri I., Zoppini G., Trombetta M., Bonora E. Increased prevalence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes and nonalcoholic fatty liver. *Diabetic Medicine*. 2012. Vol. 29. P. 220–226.
61. Targher G., Valbusa F., Bonapace S., Bertolini L., Zenari L., Pichiri I., та ін. Association of nonalcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2014. Vol. 24. P. 663–669.

62. Tilg H., Moschen A. R. Insulin resistance, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2008. Vol. 19. P. 371–379.
63. Tsuneto A., Hida A., Sera N., Imaizumi M., Ichimaru S., Nakashima E., та ін. Fatty liver incidence and predictive variables. *Hypertension Research*. 2010. Vol. 33. P. 638–643.
64. Watt M. J., Barnett A. C., Bruce C. R., Schenk S., Horowitz J. F., Hoy A. J. Regulation of plasma ceramide levels with fatty acid oversupply: evidence that the liver detects and secretes de novo synthesised ceramide. *Diabetologia*. 2012. Vol. 55. P. 2741–2746.
65. Wong V. W., Wong G. L., Yip G. W., Lo A. O., Limquiaco J., Chu W. C., та ін. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2011. Vol. 60. P. 1721–1727.
66. Yasui K., Sumida Y., Mori Y., Mitsuyoshi H., Minami M., Itoh Y., та ін. Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease. *Metabolism*. 2011. Vol. 60. P. 735–739.
67. Yoneda M., Imajo K., Eguchi Y. et al. Platelet count and mean platelet volume are associated with histological progression and regression of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology Communications*. 2020. Vol. 4, No. 1. P. 33–45. DOI: 10.1002/hep4.1455.
68. Yoshimoto S., Loo T. M., Atarashi K., Kanda H., Sato S., Oyadomari S., та ін. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature*. 2013. Vol. 499. P. 97–101.
69. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., Henry A., Van Dongen C., Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023. Vol. 77(4). P. 1335-1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004.