

Abstract

**I. I. Vakalyuk,
N. G. Virstyuk,**
*SHEU "Ivano-Frankivsk National
Medical University", 2 Halyt-
ska str., Ivano-Frankivsk, Ukraine,
76018*

**DYNAMICS OF THE VASCULAR- PLATELET HEMOSTASIS
INDICATORS IN PATIENTS WITH POSTINFARCTION
CARDIOSCLEROSIS DEPENDING ON THE PRESENCE
OF LIVER STEATOSIS AND LIFE STYLE MODIFICATION**

Introduction. Coronary heart disease remains the main cause of mortality in middle and elderly ages in most countries of the world and leads to a high level of disability of the able-bodied population. In turn, nonalcoholic fatty liver disease often occurs on the background of cardiovascular diseases and is closely associated with the prothrombotic state. Moreover, the liver plays an immediate role in hemostasis, since most coagulation factors, anticoagulant proteins and components of the fibrinolytic system are synthesized by its parenchymal cells.

Aim. The aim of this study is to evaluate the effectiveness of antiplatelet therapy in patients with postinfarction cardiosclerosis on the background of nonalcoholic fatty liver disease in the stage of steatosis.

Materials and Methods. We examined 249 patients (aged 54.2 ± 5.3 years) with stable coronary heart disease. Among them 160 patients without nonalcoholic fatty liver disease (Group I) and 89 patients with nonalcoholic fatty liver disease in the stage of steatosis (Group II) were identified. Patients of Group II were divided according to the compliance with lifestyle recommendations. General-clinical examination, electrocardiography, echocardiography, coronary angiography, liver ultrasound, evaluation of liver functional state and platelet haemostasis, determination of the blood vascular soluble adhesion molecules levels were revealed to all patients. All patients received standard therapy, which included acetylsalicylic acid at a dose of 75 mg per day.

Discussion. It was established that the effectiveness of antiplatelet therapy by platelets aggregation activity parameters depended on the presence of nonalcoholic fatty liver disease and, accordingly, applied approaches to lifestyle modification. In particular, adequate effectiveness of antiplatelet therapy in patients without nonalcoholic fatty liver disease was proved. In addition, such effectiveness took place in patients with liver steatosis in the case of following by the recommendations of lifestyle modification. Nevertheless, a sufficient control of platelet haemostasis in such patients was not achieved under the influence of a three-month treatment. This necessitates the use of prolonged antiplatelet therapy in this category of patients. Consequently, the inclusion of recommendations of lifestyle modification to the complex treatment of the patients with stable coronary heart disease combined with nonalcoholic fatty liver disease in the stage of steatosis contributes to more effective control of platelet haemostasis and endothelial function compared with those who do not follow by the appropriate recommendations.

Keywords: stable coronary heart disease, nonalcoholic fatty liver disease, antiplatelet therapy.

Corresponding author: *ivakal5@gmail.com*

Резюме**I. I. Вакалюк,
Н. Г. Вірстюк,***ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет", вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76018***ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ ІЗ ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ ТА МОДИФІКАЦІЇ СПОСОБУ ЖИТТЯ**

Метою роботи було оцінити ефективність застосування антиромбоцитарної терапії у хворих із постінфарктним кардіосклерозом на тлі неалкогольної жирової хвороби печінки в стадії стеатозу. Об'єктом дослідження стали 249 хворих (середній вік $54,2 \pm 5,3$ років) на стабільну ішемічну хворобу серця. Серед них було виділено 160 осіб без неалкогольної жирової хвороби печінки (I група); 89 осіб із неалкогольною жировою хворобою печінки у стадії стеатозу (II група). Хворі II групи були розділені залежно від дотримання рекомендацій щодо модифікації способу життя. Усім хворим проводили загально-клінічне обстеження, електрокардіографію, ехокардіографію, коронарографію, ультразвукове дослідження печінки, оцінку функціонального стану печінки та тромбоцитарної ланки гемостазу, визначення рівня судинних розчинних молекули адгезії у крові. Всі хворі отримували стандартну терапію, що включала ацетилсаліцилову кислоту у дозі 75 мг на добу. Встановлено, що ефективність антиромбоцитарної терапії за показниками агрегаційної активності тромбоцитів залежала від наявності неалкогольної жирової хвороби печінки та, відповідно, застосованих підходів до модифікації способу життя. Зокрема, доведено достатню ефективність антиромбоцитарної терапії у хворих без неалкогольної жирової хвороби печінки. Окрім того, подібна ефективність мала місце у хворих зі стеатозом печінки за умов дотримання ними рекомендацій щодо модифікації способу життя. Проте, все ж таки достатнього контролю тромбоцитарної ланки гемостазу у таких хворих не було досягнуто під впливом трьох-місячного лікування. Це обумовлює необхідність застосування тривалого антиромбоцитарного лікування у даній категорії хворих. Отже, включення рекомендацій щодо модифікації способу життя до комплексного лікування хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки у стадії стеатозу сприяє більш ефективному контролю тромбоцитарної ланки гемостазу та ендотеліальної функції порівняно з такими пацієнтами, які не дотримуються відповідних рекомендацій.

Ключові слова: стабільна ішемічна хвороба серця, неалкогольна жирова хвороба печінки, антиромбоцитарна терапія.

Резюме**И. И. Вакалюк,
Н. Г. Вирстюк,***ГВУЗ "Івано-Франківський національний медичний університет", ул. Галицкая, 2, г. Ивано-Франковск, Украина, 76018***ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ В ЗАВИСИМОСТІ ВІД НАЛИЧНЯ СТЕАТОЗА ПЕЧІНИ І МОДИФІКАЦІЇ ОБРАЗУ ЖИЗНІ**

Целью работы было оценить эффективность применения антиромбоцитарной терапии у больных с постинфарктным кардиосклерозом на фоне неалкогольной жировой болезни печени в стадии стеатоза. Объектом исследования стали 249 больных (средний возраст $54,2 \pm 5,3$ лет) со стабильной ишемической болезнью сердца. Среди них было выделено 160 больных без неалкогольной жировой



болезни печени (I группа); 89 больных с неалкогольной жировой болезнью печени в стадии стеатоза (II группа). Больные II группы были разделены в зависимости от соблюдения рекомендаций по модификации образа жизни. Всем больным проводили общее клиническое обследование, электрокардиографию, эхокардиографию, коронарографию, ультразвуковое исследование печени, оценку функционального состояния печени и тромбоцитарного звена гемостаза, определение уровня сосудистых растворимых молекулы адгезии в крови. Все больные получали стандартную терапию, включавшую ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 мг в сутки. Установлено, что эффективность антитромбоцитарной терапии по показателям агрегационной активности тромбоцитов зависела от наличия неалкогольной жировой болезни печени и, соответственно, применяемых подходов к модификации образа жизни. В частности, доказано достаточную эффективность антитромбоцитарной терапии у больных без неалкогольной жировой болезни печени. Кроме того, подобная эффективность имела место у больных со стеатозом печени при соблюдении ими рекомендаций по модификации образа жизни. Однако все же достаточного контроля тромбоцитарного звена гемостаза у таких больных не было достигнуто под влиянием трех-месячного лечения. Это обуславливает необходимость применения длительного антитромбоцитарного лечения у данной категории больных. Следовательно, включение рекомендаций по модификации образа жизни к комплексному лечению больных со стабильной ишемической болезнью сердца, совмещенной с неалкогольной жировой болезнью печени в стадии стеатоза способствует более эффективному контролю тромбоцитарного звена гемостаза и эндотелиальной функции по сравнению с такими пациентами, которые не соблюдают соответствующих рекомендаций.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, неалкогольная жировая болезнь печени, антитромбоцитарная терапия.

Автор, відповідальний за листування: ivakal5@gmail.com

Вступ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) не тільки залишається основною причиною смертності осіб середнього та похилого віку в більшості країн світу, але й призводить до високого рівня інвалідизації працездатного населення, обумовлюючи зростання економічних витрат на охорону здоров'я країни [1; 2]. Відомо, що морфологічною та патогенетичною основою розвитку ІХС є атеротромбоз, який об'єднує два взаємопов'язані процеси: атеросклероз із формуванням атеросклеротичної бляшки й утворення на її пошкодженій поверхні тромбів. Обидва процеси відбуваються одночасно, взаємно прискорюють і посилюють один одного [3]. Доведено, що активовані тромбоцити здатні виділяти потужні ростові чинники, які стимулюють процеси проліферації та гіпертрофії в артеріальній стінці, збільшують кількість та об'єм атеросклеротич-

них бляшок, зумовлюючи посилення хронічної ішемії в басейнах коронарних, церебральних і периферичних судин [3]. Окрім цього, підвищений рівень ліпопротеїдів низької щільності сприяє утворенню тромбіну, шляхом гіперсекреції тромбоксану A_2 , що обумовлює зростання агрегаційної активності тромбоцитів [4].

У свою чергу, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), будучи одним із найпоширеніших захворювань шлунково-кишкового тракту, все частіше зустрічається на тлі фонових для кардіоваскулярної патології захворювань: ожирінні, метаболічному синдромі, цукровому діабеті 2-го типу та атерогенній дисліпідемії [3]. При цьому, НАЖХП тісно асоціюється з протромботичним станом [5; 6]. Це, насамперед, пояснюється тим, що печінка відіграє безпосередню роль у гемостазі, оскільки більшість коагуляційних факторів, антикоагулянтні білки та



компоненти фібринолітичної системи синтезуються печінковими паренхіматозними клітинами [7]. У сукупності, формується високий серцево-судинний ризик на тлі прогресування хронічного захворювання печінки [4].

З огляду на провідну роль атеротромбозу в патогенезі ІХС та НАЖХП, важлива роль у лікуванні хворих із такою поєднаною патологією належить саме антитромбоцитарній терапії. За даними багатоцентрових досліджень, антитромбоцитарні препарати здатні істотно зменшувати смертність і подовжувати тривалість життя хворих на ІХС, знижувати частоту розвитку гострих судинних подій та швидкість прогресування хронічних проявів атеросклерозу [8]. Згідно з сучасними клінічними рекомендаціями антитромбоцитарна терапія може бути призначена на невизначено тривалий термін з метою вторинної профілактики атеротромботичних ускладнень. [9; 10]. Однак, особливу увагу привертають до себе цілий ряд невирішених питань, а саме, можливість, ефективність та безпечність застосування атритромбоцитарної терапії при стабільній ІХС, поєднаній з НАЖХП.

Метою роботи було оцінити ефективність застосування антитромбоцитарної терапії в комплексному лікуванні хворих із постінфарктним кардіосклерозом на тлі НАЖХП в стадії стеатозу.

Матеріали і методи дослідження. Об'єктом дослідження були 249 хворих (середній вік $54,2 \pm 5,3$ років) на стабільну ІХС ФК II-III, які перенесли гострий коронарний синдром більше 3 місяців тому. За даними детального клініко-діагностичного обстеження хворі були розподілені за наявністю НАЖХП. Зокрема, серед них було виділено 160 осіб без НАЖХП (I група) та 89 осіб із НАЖХП у стадії стеатозу (II група). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Діагноз стабільної ІХС був верифікований за даними електрокардіографії, результатами коронарографії та наявності в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Стабільна ішемічна хвороба серця» (Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 року) [11]. Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Неалкогольний стеатогепатит» (Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 року) [12], Адаптованої клінічної настанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [13], згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з ви-

вчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [14].

Усім хворим проводили загально-клінічне обстеження (аналіз скарг, анамнезу хвороби, анамнезу життя, об'єктивного статусу), електрокардіографію, ехокардіографію, коронарографію, ультразвукове дослідження печінки, оцінку функціонального стану печінки та тромбоцитарної ланки гемостазу, визначення рівня судинних розчинних молекули адгезії (sVCAM-1) у крові.

Тромбоцитарний гемостаз оцінювали за показниками агрегаційної активності тромбоцитів (ступінь агрегації, швидкість агрегації, час агрегації, кількість тромбоцитів, фактор Віллебрандта) за допомогою агрегометра AP 2110 «Солар» (Білорусія) з використанням аденозиндифосфату 2,5 мкмоль/л за загально визнаною методикою [15]. Величину sVCAM-1 у крові визначали методом імуноферментного аналізу на імуноферментному аналізаторі PR 2100 (SANOFI DIAGNOSTIC PASTEUR, France) методом ELISA (фірми «Diacclone», Франція).

Всі, залучені до дослідження, хворі отримували стандартну терапію, що включала бета-адреноблокатори, нітрати пролонгованої дії, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ чи сартани (за необхідності), статини в індивідуально підібраному дозуванні та ацетилсаліцилову кислоту у дозі 75 мг на добу всередину. Хворі II групи були розділені залежно від дотримання рекомендацій щодо модифікації способу життя, а саме дієтотерапії й індивідуального режиму зростаючих фізичних навантажень залежно від терміну після перенесеного гострого коронарного синдрому та толерантності до фізичних навантажень. Зокрема, хворі ІА групи не дотримувались відповідних рекомендацій щодо модифікації способу життя ($n = 17$); хворі ІБ групи чітко дотримувались відповідних рекомендацій щодо модифікації способу життя ($n = 72$). Оцінку ефективності застосованої антитромбоцитарної терапії проводили через 3 місяці після проведеного лікування.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення – табличного процесора «Microsoft Excel» та пакета прикладних програм «Statistica» v. 10.0 StatSoft, USA. Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили за допомогою парного t-критерію Стьюдента. Середні величини подані у вигляді ($M \pm m$), де M – сере-



дне значення показника, m – стандартна похибка середнього. Результати вважали статистично достовірними при значенні $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що ефективність антитромбоцитарної терапії за показниками агрегаційної активності тромбоцитів залежить від наявності НАЖХП та, відповідно, застосованих підходів до модифікації способу життя (Таблиця 1). Зокрема, час агрегації у хворих І групи через 3 місяці лікування зріс на 18,4 % порівняно з базальним рівнем, що дозволило йому досягти рівня в контролі ($p < 0,05$). У свою чергу, в ПА групі цей показник через 3 місяці терапії збільшився лише на 8,7 % порівняно з вихідним значенням ($p > 0,05$), залишаючись нижчим на 22,2 % та 23,5 % порівняно з контролем та І групою хворих ($p < 0,05$) відповідно. Натомість, у хворих ПБ групи через 3 місяці лікування вдалось досягти вірогідного зростання часу агрегації на 17,3 % порівняно з початковим рівнем ($p < 0,05$), що було нижче на 23,7 % – порівняно з контролем ($p < 0,05$), на 24,9 % – порівняно з хворими І групи ($p < 0,05$) та на 1,9 % - порівняно з ПА групою хворих ($p > 0,05$) відповідно.

Швидкість агрегації при цьому у хворих І групи знизилась під впливом лікування на 16,1 % порівняно з базальним значенням ($p < 0,05$), що було на 3,7 % нижчим за показник у контролі ($p > 0,05$). У свою чергу, серед хворих зі стеатозом печінки найбільш суттєві зміни за даним показником спостерігали у ПБ групі. Зокрема, якщо у хворих ПА групи швидкість агрегації через 3 місяці лікування зменшилась на 7,4 % порівняно з початковим рівнем ($p > 0,05$), то у хворих ПБ групи цей показник був нижчим за його базальну величину на 15,7 % відповідно ($p < 0,05$). Більше того, різниця зміни показника через 3 місяці терапії в ПБ групі перевищувала відповідну зміну в ПА групі більш ніж вдвічі, складаючи при цьому 3,09 навпроти 1,4 ($p < 0,05$).

Ступінь агрегації через 3 місяці застосованого лікування досягнув рівня контролю лише у хворих І групи ($p < 0,05$). Однак, у ПБ групі хворих цей показник достовірно знизився на 18,1 % порівняно з базальним рівнем, проте залишався вищим на 26,1 % порівняно з його значенням у І групі ($p < 0,05$). Відповідно, в ПА групі різниця зміни показника під впливом трьох-місячного лікування складала 2,65, що

було нижчим на 9,6 % порівняно з його початковим значенням ($p > 0,05$), проте вищим на 26,9 % – порівняно з його рівнем у І групі ($p < 0,05$).

У свою чергу, кількість тромбоцитів у хворих І групи через 3 місяці терапії досягла рівня контролю, знизившись на 18,5 % порівняно з базальним рівнем ($p < 0,05$). У ПА групі хворих під впливом лікування цей показник мав лише тенденцію до зниження та був на 8,3 % нижчим порівняно з його вихідним значенням ($p > 0,05$) й залишався підвищеним на 17,1 % та 26,1 % порівняно з контрольною та І групами ($p < 0,05$) відповідно. Для хворих ПБ групи характерним було вірогідне зниження кількості тромбоцитів через 3 місяці лікування на 17,8 % порівняно з початковим рівнем, що було вище на 15,6 % порівняно з контролем і на 24,5 % - порівняно з показником у І групі ($p < 0,05$) відповідно. Проте, різниця зміни цього показника під впливом застосованої терапії у хворих ПБ групи була значно суттєвішою, ніж у хворих ПА групи, складаючи при цьому 67,15 навпроти 28,44 ($p < 0,05$). Фактор Віллебрандта знижувався під впливом застосованої терапії у всіх обстежених хворих. Однак, якщо у хворих І групи цей показник через 3 місяці лікування був нижчим порівняно з базальним рівнем на 15,9 % ($p < 0,05$), в ПА групі – зменшився, відповідно, на 7,2 % ($p > 0,05$), то в ПБ групі хворих - був на 14,6 % нижчим порівняно з його вихідним значенням ($p < 0,05$).

Подібні закономірності змін спостерігали за величиною sVCAM-1 у крові. Зокрема, у хворих І групи цей показник через 3 місяці лікування знизився на 14,9 % порівняно з базальним рівнем, досягнувши при цьому величини контролю ($p < 0,05$). Натомість, у ПА групі рівень sVCAM-1 під впливом лікування знизився на 6,8 % порівняно з вихідним значенням ($p > 0,05$), залишаючись більшим на 24,5 % порівняно з контролем та на 27,4 % порівняно з його величиною в І групі хворих ($p < 0,05$) відповідно. Більше того, в ПБ групі цей показник достовірно знизився на тлі проведено лікування на 13,8 % порівняно з початковим значенням ($p < 0,05$). При цьому, різниця зміни показника у хворих ПБ групи складала 109,59 порівняно з 99,15 – у І групі та 52,66 – у ПА групі ($p < 0,05$) відповідно.



Таблиця 1 – Динаміка показників тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на стабільну ІХС залежно від наявності НАЖХП, (М ± m)

Показник, одиниці виміру		Контрольна група (n = 20)	І група (n = 160)		ІІ група (n = 89)			
			базальний рівень	через 3 місяці	ІА група (n = 17)		ІІБ група (n = 72)	
					базальний рівень	через 3 місяці	базальний рівень	через 3 місяці
АДФ-індукована агрегація тромбоцитів	Час агрегації, сек Δ	15,70 ± 1,84	13,49 ± 1,83	15,97 ± 1,32§ +2,48	11,23 ± 0,71	12,21 ± 0,64*¶ +0,98	10,21 ± 0,74	11,98 ± 0,68*§¶ +1,77
	Швидкість агрегації, %/сек Δ	14,13 ± 0,30	16,23 ± 0,42	13,61 ± 0,28§ -2,62	18,96 ± 0,36	17,56 ± 0,27*¶ -1,4	19,64 ± 0,40	16,55 ± 0,36*§¶ -3,09
	Ступінь агрегації, % Δ	21,08 ± 0,68	24,26 ± 0,34	19,63 ± 0,26§ -4,63	27,56 ± 0,60	24,91 ± 0,53*¶ -2,65	30,23 ± 0,56	24,76 ± 0,47*§¶ -5,47
	Кількість тромбоцитів, тис/мкл Δ	268,25 ± 10,56	305,81 ± 12,61	249,14 ± 8,12§ -56,67	342,63 ± 14,42	314,19 ± 13,28*¶ -28,44	377,27 ± 14,26	310,12 ± 12,54*§¶ -67,15
	Фактор Віллебрандта, % Δ	189,26 ± 7,19	218,89 ± 11,28	183,89 ± 7,23§ -35,0	259,49 ± 10,57	240,81 ± 10,36*¶ -18,68	259,49 ± 10,57	221,60 ± 9,63*§¶ -37,89
	sVCAM-1, нг/мл Δ	579,82 ± 15,45	665,53 ± 17,38	566,38 ± 10,18§ -99,15	774,48 ± 12,43	721,82 ± 11,47*¶ -52,66	794,16 ± 13,52	684,57 ± 12,68*§¶ -109,59

Примітки: * – достовірність різниці порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$); § – достовірність різниці порівняно з базальним рівнем у групі через 3 місяці лікування ($p < 0,05$); ¶ – достовірність різниці порівняно з показником у І групі через 3 місяці лікування ($p < 0,05$); Δ – різниця зміни показника у групі через 3 місяці лікування відносно базального рівня.

Таким чином, описана динаміка змін агрегаційної активності тромбоцитів під впливом лікування встановила достатню ефективність антитромбоцитарної терапії у хворих на стабільну ІХС без НАЖХП. Окрім того, подібна ефективність мала місце у хворих зі стеатозом печінки за умов дотримання ними рекомендацій щодо модифікації способу життя. Проте, все ж таки

Висновки

1. Ефективність впливу на тромбоцитарну ланку гемостазу за показниками агрегаційної активності тромбоцитів у хворих на стабільну ІХС залежить від наявності НАЖХП і піддається важчому контролю при стеатозі печінки.
2. Виконання рекомендацій щодо модифі-

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження необхідно спрямувати на розробку нових диференційованих підхо-

достатнього контролю тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХП у стадії стеатозу не було досягнуто під впливом трьох-місячного лікування. Це, в свою чергу, обумовлює необхідність застосування тривалого антитромбоцитарного лікування у даної категорії хворих.

кації способу життя у комплексному лікуванні хворих на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХП у стадії стеатозу сприяє більш ефективному контролю тромбоцитарної ланки гемостазу та ендотеліальної функції порівняно з такими пацієнтами, які не дотримуються відповідних рекомендацій.

дів до довготривалої антитромбоцитарної та гепатопротекторної терапії хворих на стабільну ІХС на тлі НАЖХП.

References (список літератури)

1. Kovalenko VM, Kornats'kyu VM, Moroz DM. *Problemy zdorov'ya i medychnoyi dopomohy ta model' pokrashchennya v suchasnykh umovakh* [Problems of health and medical care and a model of improvement in modern conditions]. Kyiv, 2016, 261 p.
2. Bilovol OM, Fadyeyenko HD. *Profilaktyka neinfektsiynykh zakhvoryuvan'* [Prevention of non-communicable diseases]. Kyiv: LLC Health Ukraine, 2016, 352 p.
3. Kushnir SM. [Therapeutic Effectiveness of Acetylsalicylic Acid in Cardiovascular Diseases]. *Arterial hypertension*. 2012;2(22). Retrieved from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/28853>.
4. Tripodi A, Fracanzani AL, Primignani M, et al. [Procoagulant imbalance in patients with nonalcoholic fatty liver disease]. *J. Hepatol*. 2014;61(1): 148–154.
5. Barrera F, George J. [Prothrombotic Factors and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Additional Link to Cardiovascular Risk?]. *J. Hepatol*. 2014;59(1):16–18. doi: 10.1002/hep.26588.
6. Verrijken FS, Mertens I, Prawitt J, et al. [Prothrombotic factors in histologically proven NAFLD and NASH]. *J. Hepatol*. 2014;59:121–129.
7. Potze W, Siddiqui MS, Boyett SL, et al. [Preserved hemostatic status in patients with nonalcoholic fatty liver disease]. *J. Hepatol*. 2016;65(5): 980–987.
8. Solomenchuk TM. [Modern problems of antithrombotic therapy in patients with a high cardiovascular risk]. *Health of Ukraine*. 2013;4:38–39.
9. Levyih AE, Mamchur VI. [Acetylsalicylic acid as an effective and safe basis for antiplatelet therapy]. *Arterial hypertension*. 2015;6(44). Retrieved from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/41818>.
10. Shen H, Shahzad G, Jawairia M, et al. [Association between aspirin use and the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study from the Third National Health and Nutrition Examination Survey]. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40(9):1066–1073. doi: 10.1111/apt.12944.
11. Kravchenko VV, Sokolov MYu, Talayeva TV, et al. *Unifikovanyy klinichnyy protokol "Stabil'na ishemichna khvoroba sertsya"*. Nakaz MOZ Ukrayiny # 152 vid 02.03.2016 roku [Unified clinical protocol "Stable coronary heart disease". Order of the Ministry of Health of Ukraine #152



- from 02.03.2016]. Retrieved from: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150716_1dod.pdf.
12. Khobzey MK, Kharchenko NV, Lishchyshyna OM, et al. *Unifikovanyy klinichnyy protokol "Nealkohol'nyy steatohepatyt"*. Nakaz MOZ Ukrainy # 826 vid 06.11.2014 roku [Unified clinical protocol "Non-alcoholic steatohepatitis". Order of the Ministry of Health of Ukraine #826 from 06.11.2014]. Retrieved from: http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukp_nsg.pdf.
 13. Kharchenko NV, Lishchyshyna OM, Anokhina HA, et al. *Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh "Nealkohol'na zhyrova khvoroba pechinky"* [Adapted clinical guidance, based on the evidence "Non-alcoholic fatty liver disease"]. 2014. [Електронне джерело]. Retrieved from: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf.
 14. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64(6):1388–1402.
 15. Detektorskaya LN, Zolotnitskaya RP. *Laboratornyie issledovaniya v klinike* [Laboratory research in the clinic]. Moskov: Medicine, 1987, 368 p.
- (received 27.12.2017, published online 01.04.2018)**
(одержано 27.12.2017, опубліковано 01.04.2018)