



**М. Л. Фармага, М. О. Абрагамович,
О. О. Абрагамович**

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Синтропічні ураження серцево-судинної системи у хворих на цироз печінки: виелімінування; деякі патогенетичні механізми; характеристика й особливості; клінічні маркери, їх прогностична цінність; обґрунтування та ефективність модифікованого лікування (повідомлення перше)

Вступ. Цироз печінки (ЦП) досі залишається однією з найважливіших і найскладніших проблем сучасної гепатології. Ця хвороба, поширена як у світі (144,4 випадки на 100 тис. населення), так і в Україні (131 випадок на 100 тис. населення), переважно уражає людей працездатного віку, характеризується значним невинним приростом захворюваності, тривалим і рецидивним перебігом та значними показниками смертності [6, 8].

У розв'язанні комплексу актуальних проблем хворих на ЦП на особливу увагу заслуговує вивчення низки коморбідних синтропічних, тобто етіологічно та/або патогенетично асоційованих, уражень органів системи кровообігу, які вважаються ключовими у виникненні поліорганної недостатності [19] і основною причиною смерті [1, 12].

Дослідження патогенезу синтропічних коморбідних уражень системи кровообігу у хворих на ЦП тривають від 90-х років ХХ ст., але багато аспектів ще й досі не з'ясовано. Припускають, що ключовими у ньому є фіброзування печінки, компенсаторне збільшення вмісту місцевих вазоконстрикторів у крові та зростання порталного тиску [11, 13]. Це призводить до розбалансування у системі місцевих вазоконстрикторів і вазопресорів, унаслідок чого уражається серце [14, 17] і порушується гемодинаміка [15, 16]. Додатково, через шунтування крові та ослаблення дезінтоксикаційної функції печінки, нагромаджуються вазоактивні субстанції з потужними судинорозширювальними властивостями [18]. У відповідь активуються центральні вазоконстрикторні системи (ренін-ангіотензин-альдостеронова система

(РААС), аргінін-вазопресинава та симпатична нервова система) [10, 20].

Діагностика синтропічних коморбідних уражень системи кровообігу у хворих на ЦП утруднена не лише тому, що їх клінічні ознаки «бідні» й неспецифічні та їх часто можна сплутати з проявами основної хвороби печінки [21], але й тому, що не проводилися дослідження, присвячені виявленню діагностичних маркерів, які б дозволили запідозрити той чи інший варіант синтропічного ураження системи кровообігу, їх детальній характеристиці, визначенню чітких критеріїв тяжкості й особливостей перебігу.

Відповідно не існувало рекомендацій щодо застосування у лікувальному комплексі лікарських засобів, які б забезпечили ефективне лікування хворих на ЦП.

Отже, недостатнє вивчення синтропічних коморбідних уражень системи кровообігу у хворих на ЦП, зокрема, ланок їх патогенезу, діагностики та лікування, спонукало до проведення цього дослідження.

Мета дослідження. Виелімінувати у хворих на цироз печінки синтропічні ураження серцево-судинної системи, з'ясувати деякі їх патогенетичні механізми, характер і особливості, клінічні маркери з прогностичною цінністю, обґрунтувати й оцінити ефективність їх модифікованого лікування.

Матеріали й методи дослідження. У архіві Комунального некомерційного підприємства (КНП) Львівської обласної ради (ЛОП) «Львівська обласна клінічна лікарня» («ЛОКЛ») у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю ЦП, діагностованого згідно з наказом Міністерства охорони

здоров'я України № 271 від 13.06.2005 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» зі змінами, внесеними згідно з наказами № 943 від 31.10.2013 р., № 613 від 03.09.2014 р., № 638 від 10.09.2014 р., а також за наявністю результатів комплексного клінічно-лабораторного та інструментального обстеження органів системи кровообігу (наказ Міністерства охорони здоров'я України № 436 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» зі змінами, внесеними згідно з наказами № 384 від 24.05.2012 р., № 455 від 02.07.2014 р.), відібрано історії хвороб 603 (100,00%) осіб (переважали чоловіки (72,80%) працездатного (27,20 % зрілого і 55,56 % середнього) віку, більшість на момент обстеження не працювала (74,13 %), ЦП зумовлений переважно алкоголем (61,69 %)), яким надавали допомогу у Львівському обласному гепатологічному центрі КНП ЛОР «ЛОКЛ» за період 2010–2015 рр.

Досягнення мети зrealізовано виконанням *n'яти* послідовних *етапів дослідження*.

На *першому етапі* в результаті опрацювання інформації з архівної медичної документації 603 хворих сформовано групу з 490 хворих, у яких діагностовано ЦП з коморбідними ураженнями органів системи кровообігу. Серед них згодом були виєліміновані 192 хворих, виникнення уражень у яких мають спільні етіологічні та/або патогенетичні механізми з ЦП, у нашому випадку це вторинна цирозна кардіоміопатія (ЦКМП) і стійка артеріальна гіпотензія, частота яких достовірно збільшувалася з наростанням тяжкості ЦП, оціненої згідно з критеріями за С. G. Child – R. N. Pugh, тобто вони є синтропічними.

На *другому етапі* визначено деякі патогенетичні механізми виникнення коморбідних синтропічних уражень органів системи кровообігу. Для цього після отримання письмової згоди на проведення обстеження згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідними законами України та міжнародними актами, 192 хворих зі синтропічними моноураженнями органів системи кровообігу були страгіфіковані на дві дослідні групи (ДГ): з наявністю лише синтропічної вторинної ЦКМП (103 особи) – ДГ А та лише синтропічної стійкої артеріальної гіпотензії (89 осіб) – ДГ Б. Хворі на ЦП без ураження системи кровообігу (113 осіб; 18,74 %) утворили групу порівняння (ГП). Референтні величини вимірювали у практично здорових осіб контрольної групи (КГ) аналогічних статі й віку. Ендотеліальну функцію досліджували, вивчаючи вміст циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) у плазмі крові, який достовірно свідчить про кількість оксиду азоту (NO) [4], за допомогою тестового набору Assay Designs Correlate-EIA cyclic GMP (США), місцевого вазоконстриктора – ендотеліну-1 (Е-1) набором Assay Designs Correlate-EIA Е-1 (США). Стан РААС оцінювали за вмістом у плазмі крові її компонентів – реніну набором DRG International Inc. EIA-5125 (США) та альдостерону набором DRG International Inc. EIA-4128 (США). Вміст мозкового натрійуретичного

пептиду (МНП) у плазмі крові вивчали набором BioTek Instruments (США). Також оцінювали стан вегетативної нервової системи (ВНС) за допомогою реєстрації варіабельності серцевого ритму (ВСР) на комп'ютерному електрокардіографі «Полі-Спектр» (фірми «Нейрософт», м. Іваново, Росія) із визначенням показників часового (частота серцевих скорочень (ЧСС) та похідні від неї статистичні величини) і частотного аналізу (загальна спектральна потужність (total power – TP), коливання дуже низької частоти (very low frequency – VLF, VLF %), низькочастотні коливання (low frequency – LF, LF %) та високочастотні коливання (high frequency – HF, HF %)) [3, 9].

На *третьому етапі* охарактеризовано, класифіковано та з'ясовано особливості коморбідних синтропічних уражень органів системи кровообігу залежно від тяжкості основної хвороби печінки, для чого хворим ДГ А та ГП окрім загальноприйнятих рутинних обстежень додатково проводили ультразвукову доплеркардіографію за стандартною методикою [2, 5] на приладі Samsung H-60 із визначенням кінцево-діастолічного і кінцево-систолічного розмірів лівого шлуночка (ЛШ) і правого шлуночка, кінцево-діастолічного об'єму (КДО) і кінцево-систолічного об'єму (КСО) ЛШ та правого шлуночка, усередненого об'єму ЛШ, товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШП), товщини задньої стінки ЛШ (ТЗС ЛШ), маси міокарда (ММ) ЛШ, індексу маси міокарда (ІММ) ЛШ, відносної товщини стінки ЛШ, фракції викиду (ФВ) і фракції укорочення ЛШ, ударного об'єму (УО), хвилинного об'єму (ХО) і серцевого індексу (СІ) ЛШ, індексу С. Теї ЛШ. Додатково визначали типи структурно-геометричного ремоделювання ЛШ відповідно до рекомендацій Європейської спілки гіпертензії (2001). Хворим ДГ Б та ГП додатково проводили добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) за допомогою апарата АВРМ-04 (фірма Meditech, Угорщина) згідно зі стандартним протоколом [7] із наступним аналізом отриманої інформації за допомогою програмного забезпечення апарата АВРМBase – ver. 1.54 за стандартними формулами. Брали до уваги такі добові показники: середній упродовж доби, максимальний і мінімальний систолічний (САТ), діастолічний (ДАТ), середній (АТс) і пульсовий артеріальний тиск (АТ), їх середні показники за активний і пасивний періоди доби, індекси часу (ІЧ), індекси часу гіпотензії (ІГЧ), індекси варіабельності (ІВ) та добовий профіль за добовим індексом (ДІ).

На *четвертому етапі*, визначивши чутливість, специфічність і точність, виокремили клінічні маркери, які вже під час першого огляду дали б підстави думати про наявність синтропічної ЦКМП чи синтропічної стійкої артеріальної гіпотензії, з'ясували прогностичну цінність окремих симптомів і їх констеляцій.

На *п'ятому етапі* обґрунтовано й оцінено ефективність модифікованого курсового комплексного лікування хворих на ЦП зі синтропічними ураженнями системи кровообігу. Хворих на ЦП зі синтропічною ЦКМП у рандомізований спосіб поділили на дві групи: ДГ (51

хворий (11 жінок і 40 чоловіків віком від 23 до 83 років)), що отримували лікування за модифікованою нами методикою, та КГ (52 хворих, репрезентативних за статтю (13 жінок і 39 чоловіків) і віком (від 29 до 72 років)), які лікувалися за стандартною методикою. Для оцінки ефективності модифікованого комплексу лікування хворих на ЦП зі синтропічною стійкою артеріальною гіпотензією поділили у рандомізований спосіб також на дві групи, які не відрізнялися за статтю і віком: ДГ (45 хворих (14 жінок і 31 чоловік віком від 18 до 69 років)), що отримували модифіковане лікування, та КГ (44 хворих (15 жінок і 29 чоловіків віком від 23 до 80 років)), які лікувалися за стандартною схемою.

Оцінка ефективності лікування передбачала «суб'єктивну» оцінку, а саме – заповнення хворими до початку й після лікування опитувальників якості життя (ЯЖ) – 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), та «об'єктивну», тобто оцінку дослідником клінічно-лабораторно-інструментальних показників хворих до і після завершення курсу лікування за такими критеріями: 1) відмінний результат – одужання; 2) добрий результат – значне поліпшення, більшість показників нормалізувалися; 3) задовільний результат – незначне поліпшення, деякі показники поліпшилися; 4) поганий результат – без поліпшення; 5) дуже поганий результат – погіршення, трансформація в онкологічну недугу чи смерть.

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в програмі EViews (Quantitative Micro Software) та Excel (Microsoft) із використанням описової статистики, дисперсійного аналізу ANOVA, z-критерію для порівняння двох часток, кореляційного (коефіцієнт кореляції К. Пірсона), перцентильного, багатofакторного дискримінантного (коефіцієнт конкордації визначається за критеріями Р. Е. Фішера) аналізів, методів лінійної регресії, визначення показників діагностичної і прогностичної цінності. Отримані результати представляли у вигляді $M(p1; p2)$, де M – середнє арифметичне, $p1$ – нижня межа 95% довірчого інтервалу середнього арифметичного, $p2$ – верхня межа 95% довірчого інтервалу середнього арифметичного, n – кількість обстежених у групі. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. На першому етапі дослідження з'ясували (табл. 1), що позапечінкові коморбідні ураження системи кровообігу є в 490 (81,26 %) обстежених, а саме, у 178 хворих на цироз ЦП класу А, у 158 – класу В, 154 – класу С. Серед 490 хворих діагностовано вторинну ЦКМП у 280 (57,50 %), артеріальну гіпертензію – у 180 (36,73 %), артеріальну гіпотензію – у 173 (35,31 %), постінфарктний кардіосклероз – у 11 (2,24 %), стенокардію – у 8 (1,63 %), набуті вади серця – у 3 (0,61 %), безбольову форму ішемічної хвороби серця – у 1 (0,20 %). Із-поміж них виокремлено хвороби, частота яких достовірно зростала, та визначено їх як синтропічні – вторинна ЦКМП (у 45,69 % хворих класу А, у 56,25 % класу В,

у 65,79 % класу С) і стійка артеріальна гіпотензія (у 16,67 % хворих класу А, у 26,11 % класу В, у 44,74 % класу С).

Таблиця 1

Частота ураження системи кровообігу у хворих на цироз печінки та її залежність від тяжкості основної хвороби за класом С. G. Child – R. N. Pugh (n; %; p)

№ з/п	Ураження системи кровообігу	Загальна кількість хворих		Кількість хворих на ЦП залежно від тяжкості основної хвороби за класом С. G. Child – R. N. Pugh						
				Клас А, n = 210		Клас В, n = 203		Клас С, n = 190		
				n	%	n	%	n	%	
1	ЦКМП	280	57,50	n = 116		n = 181		125* #		65,79
				53	45,69	102*	56,35			
2	Артеріальна гіпертензія	180	36,73	105	50,00	49*	24,14	26*#		13,68
3	Артеріальна гіпотензія	173	35,31	35	16,67	53*	26,11	85*#		44,74
4	Пост-інфарктний кардіосклероз	11	2,24	3	1,43	5	2,46	3		1,58
5	Стенокардія	8	1,63	2	0,95	4	1,97	2		1,05
6	Набуті вади серця	3	0,61	1	0,48	2	0,99	0		0,00
7	Безбольова форма ішемічної хвороби серця	1	0,20	0	0,00	1	0,49	0		0,00
8	Коморбідні ураження системи кровообігу	490	81,26	178	84,76	158	77,83	154		81,05
9	Хворі на цироз печінки	603	100,00	210	100,00	203	100,00	190		100,00

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у класі А, $p < 0,05$; # – статистично достовірна різниця порівняно з показником у класі В, $p < 0,05$.

Отже, отримані результати вказують на те, що коморбідні ураження системи кровообігу є у 490 (81,26 %) хворих на ЦП, серед яких ЦКМП та стійка артеріальна гіпотензія є синтропічними.

Відповідно до *другого етапу*, вивчаючи деякі патогенетичні механізми виникнення вторинної ЦКМП і стійкої артеріальної гіпотензії, ми з'ясували роль деяких гуморально-метаболических чинників (табл. 2). Найбільший вміст цГМФ фіксували у крові хворих на ЦП та синтропічну артеріальну гіпотензію (90,17 нмоль/мл (82,93 нмоль/мл; 97,41 нмоль/мл)), дещо менший – у хворих на ЦП та синтропічну ЦКМП (65,19 нмоль/мл (60,80 нмоль/мл; 69,57 нмоль/мл)), найменший – у хворих ГП (52,69 нмоль/мл (46,33 нмоль/мл; 59,04 нмоль/мл)), що підтверджує участь надпродукування NO у формуванні системної вазодилатації, є безпосередньою причиною артеріальної гіпотензії та кардіотоксичності.

Таблиця 2

Уміст деяких гуморально-метаболических чинників у крові хворих на цироз печінки зі синдропами вторинно цирозною кардіоміопатією та артеріальною гіпотензією, групи порівняння та добровольців контрольної групи (n; %; p)

№ з/п	Гуморально-метаболическі чинники	ДГ		ГП, n = 25	КГ, n = 17
		ДГ А n = 30	ДГ Б n = 27		
1	цГМФ, нмоль/мл	n = 26	90,17 (82,93; 97,41) *#^	n = 23	39,70 (26,25; 53,15)
		65,19 (60,80; 69,57) *#		52,69 (46,33; 59,04)	
2	Е-1, пг/мл	n = 20	5,39 (1,11; 9,67) *#^	n = 23	0,78 (0,24; 1,33)
		16,10 (11,86; 20,34) *#		0,58 (0,08; 1,25)	
3	Ренін, пг/мл	n = 28	161,40 (98,35; 224,45) *#^	40,83 (18,77; 62,90)	21,55 (18,46; 24,64)
		301,46 (218,00; 384,92) *#			
4	Альдостерон, пг/мл	n = 28	655,54 (509,81; 801,28) *#^	140,84 (100,32; 181,37)	96,24 (72,69; 119,79)
		448,25 (318,47; 578,04) *#			
5	МНП, пг/мл	n = 28	592,67 (354,48; 830,86) *#^	251,14 (149,94; 352,36)	170,09 (86,79; 253,39)
		1115,23 (760,63; 1469,83) *#			

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з КГ, $p < 0,05$; # – статистично достовірна різниця порівняно з ГП, $p < 0,05$; ^ – статистично достовірна різниця порівняно з ДГ А, $p < 0,05$.

Найбільший вміст Е-1 виявлено у крові хворих на ЦП та синдропа ЦКМП (16,10 пг/мл (11,86 пг/мл; 20,34 пг/мл)), дещо менший – у хворих на ЦП та синдропа артеріальну гіпотензію (5,39 пг/мл (1,11 пг/мл; 9,67 пг/мл)), найменший – у хворих ГП (0,58 пг/мл (0,08 пг/мл; 1,25 пг/мл)), що свідчить про участь Е-1 у виникненні передусім ЦКМП через формування дисфункції ЛШ, а також про безпосередню токсичну дію на серцевий м'яз. Е-1, впливаючи на кров'яне русло, провокує виникнення артеріальної гіпотензії через надмірний вплив метаболіту на ендотеліальні рецептори E_{β} , що потенціюють синтез вазорелаксантів.

Найбільший вміст реніну виявлено у крові хворих на ЦП та синдропа ЦКМП (301,46 пг/мл (218,00 пг/мл; 384,92 пг/мл)), дещо менший – у хворих на ЦП та синдропа артеріальну гіпотензію (161,40 пг/мл (98,35 пг/мл; 224,45 пг/мл)), найменший – у хворих ГП (40,83 пг/мл (18,77 пг/мл; 62,90 пг/мл)), що вказує на участь РААС у фіброзуванні серцевого м'яза, яке призводить до периваскулярної компресії, зменшення вінцевого резерву, ремоделювання і зниження еластичності міокарда та, як наслідок, діастолічної дисфункції, формування асцити й патологічного венозного застою.

Найбільший вміст альдостерону зафіксовано у хворих на ЦП та синдропа артеріальну гіпотензію (655,54

пг/мл (509,81 пг/мл; 801,28 пг/мл)), дещо менший – у хворих на ЦП та синдропа ЦКМП (448,25 пг/мл (318,47 пг/мл; 578,04 пг/мл)), найменший – у хворих ГП (140,84 пг/мл (100,32 пг/мл; 181,37 пг/мл)), що віддзеркалює ключову роль вторинного гіперальдостеронізму у виникненні патологічної гемодинаміки за умов ЦП зі збільшеним об'ємом крові, значна частина якої депонується в судинах черевної порожнини, та, як наслідок, різко зменшеним ефективним об'ємом крові. Ураження серця в цьому випадку найімовірніше спричинене перевантаженням його об'ємом крові.

Достовірно найбільший вміст МНП фіксували у хворих на ЦП та синдропа ЦКМП (1115,23 пг/мл (760,63 пг/мл; 1469,83 пг/мл)), менший – у хворих на ЦП та синдропа артеріальну гіпотензію (592,67 пг/мл (354,48 пг/мл; 830,86 пг/мл)), найменший – у хворих ГП (251,14 пг/мл (149,94 пг/мл; 352,36 пг/мл)). У хворих на ЦП та синдропа ЦКМП МНП продукує ЛШ у відповідь на міокардіальний стрес з метою зменшення ефективного об'єму крові (посилення судинної проникності), пригнічення викиду катехоламінів, він безпосередньо впливає на стінки судин, спричинюючи їх вазодилатацію, що поглиблює уже ушкоджену гемодинаміку та додатково уражає серце.

Виявлено, що у хворих на ЦП і ЦКМП всі гуморально-метаболическі чинники взаємозв'язані. Серед усіх досліджуваних нами груп лише у хворих на ЦКМП найбільша кількість реніну супроводжує синтез 1,00 пг/мл альдостерону (β -коефіцієнт 0,40), як і найбільша кількість альдостерону виділяється одночасно з 1,00 пг/мл МНП (β -коефіцієнт 1,83) і наявний зв'язок між продукцією МНП і Е-1 (β -коефіцієнт 0,01) й альдостероном і Е-1 (β -коефіцієнт -0,02). У хворих на ЦП й артеріальну гіпотензію спостерігається синтез найбільшої кількості реніну паралельно з виділенням 1,00 пг/мл МНП (β -коефіцієнт 1,96), синтез найбільшої кількості цГМФ у відповідь на виділення 1,00 пг/мл Е-1 (β -коефіцієнт 4,45) і синтез майже такої ж, як у хворих на ЦП і ЦКМП, кількості цГМФ – у відповідь на виділення 1,00 пг/мл альдостерону (β -коефіцієнт 7,38). У хворих на ЦП без синдропа ураження системи кровообігу не виявлено зв'язку між виділенням альдостерону та Е-1, як і між Е-1 і цГМФ, МНП і Е-1, МНП і альдостероном та МНП і реніном. Але у хворих ГП констатовано синтез найбільшої кількості цГМФ паралельно з виділенням 1,00 пг/мл реніну (β -коефіцієнт 0,60), як і з виділенням 1,00 пг/мл МНП (β -коефіцієнт 4,78) та Е-1 паралельно із 1,00 пг/мл реніну (β -коефіцієнт -25,07).

За допомогою дослідження ВСР (табл. 3) ми виявили достовірно вищі показники ЧСС у хворих обох ДГ порівняно з показниками у ГП: у хворих на ЦП та ЦКМП – 88,50 уд./хв (85,11 уд./хв; 91,89 уд./хв), у хворих на ЦП та стійку артеріальну гіпотензію – 88,09 уд./хв (84,58 уд./хв; 91,61 уд./хв), у ГП – 69,44 уд./хв (66,71 уд./хв; 72,18 уд./хв). Часовий аналіз ВСР показав достовірно нижчу середню, максимальну та мінімальну тривалість інтервалів NN і аваріабельний серцевий ритм, що є проявом зниження активності парасимпатичного відділу ВНС у хворих ДГ.

Результати спектрального аналізу ВСР у хворих ДГ вказують на достовірно нижчу загальну спектральну потужність у них, ніж у хворих ГП: показник ТР у ДГ А – 345,72 мс²/Гц (295,04 мс²/Гц; 396,41 мс²/Гц), у ДГ Б – 334,60 мс²/Гц (228,48 мс²/Гц; 440,24 мс²/Гц), у ГП – 1696,64 мс²/Гц (1413,76 мс²/Гц; 1979,53 мс²/Гц), що свідчить про зниження сумарного вегетативного впливу на серцевий ритм. Структура спектрограми має свої особливості залежно від варіанта синтропічного ураження системи кровообігу: у хворих на ЦП зі синтропічною ЦКМП зафіксовано одночасну активацію симпатичного відділу ВНС з надмірним впливом гуморально-метаболических механізмів (HF = 13,15 % (9,60 %; 16,69 %), LF = 23,18 % (21,12 %; 25,25 %), VLF = 63,26 % (59,33 %; 67,20 %)), у хворих на ЦП зі синтропічною стійкою артеріальною гіпотензією – переважання лише центральних ерготропних повільних хвиль другого порядку (HF = 8,30 % (6,72 %; 9,89 %), LF = 18,27 % (16,19 %; 20,35 %), VLF = 73,43 % (70,73 %; 76,12 %)). Коефіцієнт К30:15, обчислений під час проби з навантаженням, підтверджує зниження парасимпатичної активності ВНС у хворих на ЦП як із синтропічною ЦКМП – дорівнює 1,04 (1,03; 1,06), так і з синтропічною стійкою артеріальною гіпотензією – 1,03 (1,02; 1,05); у ГП – 1,19 (1,16; 1,22).

Таблиця 3

Варіабельність серцевого ритму у хворих на цироз печінки зі синтропічними вторинною цирозною кардіоміопатією та артеріальною гіпотензією, групи порівняння та добровольці контрольної групи (n; %; p)

№ з/п	Показник ВСР	ДГ		ГП, n = 45	КГ, n = 26
		ДГ А, n = 54	ДГ Б, n = 50		
1	2	3	4	5	6
1	ЧСС уд./хв	88,50 (85,11; 91,89) *#	88,09 (84,58; 91,61) *#	69,44 (66,71; 72,18)	68,38 (64,31; 72,45)
2	NN min, мс	645,08 (620,03; 670,13) *#	652,28 (626,97; 677,59) *#	771,71 (732,14; 811,29)	760,54 (702,98; 818,10)
3	NN max, мс	747,98 (718,31; 777,65) *#	729,15 (695,61; 762,69) *#	989,60 (951,28; 1027,82)	1010,39 (947,66; 1073,11)
4	MNN, мс	694,64 (667,19; 722,09) *#	692,81 (665,22; 720,41) *	888,58 (850,70; 926,45)	902,92 (854,16; 951,69)
5	SDNN, мс	15,98 (14,36; 17,60) *#	14,54 (12,39; 16,69) *#	35,18 (32,73; 37,63)	37,00 (31,60; 42,40)
6	RMSSD, мс	9,16 (6,96; 11,36) *#	6,98 (5,72; 8,25) *#	24,64 (21,63; 27,66)	30,19 (22,88; 37,50)
7	pNN 50%, %	0,48 (0,00; 1,09) *#	0,15 (0,02; 0,28) *#	5,43 (3,30; 7,56) *	11,70 (5,02; 18,38)
8	CV, %	2,30 (2,09; 2,51) *#	2,23 (1,96; 2,49) *#	4,02 (3,70; 4,26)	4,03 (3,51; 4,55)
9	TP, мс ² /Гц	345,72 (295,04; 396,41) *#	334,60 (228,48; 440,24) *#	1696,64 (1413,76; 1979,53)	1669,54 (1307,28; 2031,79)
10	HF, %	13,15 (9,60; 16,69) *#	8,30 (6,72; 9,89) *# ^	22,93 (18,42; 27,44)	25,78 (19,63; 31,94)

1	2	3	4	5	6
11	LF, %	23,18 (21,12; 25,25) #	18,27 (16,19; 20,35) *# ^	30,32 (27,76; 32,87) *	26,18 (23,18; 29,19)
12	VLF, %	63,26 (59,33; 67,20) *#	73,43 (70,73; 76,12) *# ^	46,78 (42,04; 51,49)	48,04 (41,36; 54,73)

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з КГ, $p < 0,05$; # – статистично достовірна різниця порівняно з ГП, $p < 0,05$; ^ – статистично достовірна різниця порівняно з ДГ А, $p < 0,05$.

Як бачимо, у хворих на ЦП зі синтропічними ураженнями системи кровообігу зафіксовано вегетативний дисбаланс, що характеризується низькою сумарною активністю вегетативного впливу на серцевий ритм і особливою динамікою показників відсоткової структури загальної спектральної потужності: у хворих на ЦП зі синтропічною ЦКМП (ДГ А) основними чинниками регулювання є гуморально-метаболическі впливи – розбалансування в системі місцевих ендотеліязалежних сполук із надвиробництвом Е-1, гіперактивність РААС із надмірною кількістю реніну, а також збільшений вміст МНП, із одночасною симпатикотонією та зниженням активності парасимпатичної ВНС, у хворих на ЦП зі синтропічною артеріальною гіпотензією (ДГ Б) – лише гуморально-метаболическі впливи – ендотеліальна дисфункція зі збільшеним вмістом цГМФ і гіперальдостеронізм паралельно з недостатністю як симпатичного, так і парасимпатичного відділів ВНС.

На *третьому етапі* дослідження за допомогою ультразвукової доплер-кардіографії (табл. 4) виявлено, що у хворих на ЦП зі синтропічною ЦКМП достовірно більші, ніж у хворих з ГП, КДО ЛШ (119,43 мл (116,61 мл; 122,62) проти 100,63 мл (95,09 мл; 106,17 мл)), КСО ЛШ (41,81 мл (40,01 мл; 43,61 мл) проти 29,19 мл (27,46 мл; 30,92 мл)), ТМШП (1,11 см (1,07 см; 1,15 см) проти 0,93 см (0,89 см; 0,98 см)), ТЗС ЛШ (1,04 см (1,01 см; 1,07 см) проти 0,92 см (0,89 см; 0,95 см)), а отже, ІММ ЛШ (131,41 г/см³ (124,21 г/см³; 138,61 г/см³) проти 94,46 г/см³ (88,65 г/см³; 100,27 г/см³)). Усе це виявляється патологічними варіантами ремоделювання ЛШ у 53,03 % хворих цієї категорії, а саме – концентричним ремоделюванням (19,70 %), концентричною (24,24 %) та ексцентричною (9,09 %) гіпертрофією ЛШ.

Показник ступеня ефективності роботи серцевого м'яза під час скорочення серця ФВ у хворих на ЦП зі синтропічною ЦКМП достовірно менший, ніж у хворих на ЦП без ураження системи кровообігу (65,06 % (63,96 %; 66,16 %) проти 70,85 % (69,43 %; 72,28 %)). У ДГ виявлено збільшений УО ЛШ (у ДГ А 77,62 мл (75,57 мл; 79,67 мл), у ГП – 71,44 мл (66,83 мл; 76,06 мл)) і відповідно ХО (у ДГ А – 6,18 л/хв (5,87 л/хв; 6,50 л/хв), у ГП – 4,76 л/хв (4,45 л/хв; 5,08 л/хв)) та СІ (у ДГ А – 3,38 л/хв×м² (3,18 л/хв×м²; 3,57 л/хв×м²), у ГП 2,66 л/хв×м² (2,49 л/хв×м²; 2,84 л/хв×м²)). Діастолічна функція у хворих на ЦП зі синтропічною

ЦКМП порушена, що відображає нижчий коефіцієнт Е/А (0,96 (0,92; 1,00) проти 1,50 (1,45; 1,54)). Індекс функціональної спроможності міокарда (індекс С. Теї) – достовірно більший (0,64 (0,62; 0,66) проти 0,49 (0,47; 0,50)), що свідчить про наявність серцевої дисфункції у хворих цієї категорії.

Статистичний аналіз вибірок показників ультразвукового доплер-кардіографічного обстеження хворих на ЦП зі синтропічною ЦКМП дозволив виокремити індекс С. Теї, як показник, що найбільш точно й комплексно відображає динаміку структурних і функціональних порушень серця за умов ЦКМП, та класифікувати ЦКМП за ступенями тяжкості: I ступінь ЦКМП діагностується в тому випадку, якщо індекс С. Теї 0,50–0,59, II ступінь тяжкості – 0,60–0,69, III ступінь – якщо показник становить 0,70 і більше.

Таблиця 4

Структура міокарда та показники функцій лівого шлуночка у хворих на цироз печінки зі синтропічною вторинною цирозною кардіоміопатією, групи порівняння і добровольців контрольної групи (n; %; p)

№ з/п	Показники ехокардіографії	Показники структури і функції ЛШ у хворих на ЦП та добровольців КГ		
		ДГ А, n = 66	ГП, n = 23	КГ, n = 19
1	КДО ЛШ, мл	119,43 (116,61; 122,62) *#	100,63 (95,09; 106,17)	102,32 (94,74; 109,92)
2	КСО ЛШ, мл	41,81 (40,01; 43,61) *#	29,19 (27,46; 30,92)	29,76 (27,77; 31,75)
3	ТМШП, см	1,11 (1,07; 1,15) *#	0,93 (0,89; 0,98)	0,91 (0,86; 0,96)
4	ТЗС ЛШ, см	1,04 (1,01; 1,07) *#	0,92 (0,89; 0,95)	0,92 (0,86; 0,96)
5	ММ ЛШ, г	240,21 (229,34; 251,08) *#	168,84 (159,16; 178,52)	168,12 (156,32; 179,93)
6	ІММ ЛШ, г/см ³	131,41 (124,21; 138,61) *#	94,46 (88,65; 100,27)	92,29 (83,66; 100,93)
7	ФВ ЛШ, %	65,06 (63,96; 66,16) *#	70,85 (69,43; 72,28)	70,56 (68,48; 72,63)
8	УО ЛШ, мл	77,62 (75,57; 79,67) *	71,44 (66,83; 76,06)	72,57 (65,70; 79,44)
9	ХО ЛШ, л/хв	6,18 (5,87; 6,50) *#	4,76 (4,45; 5,08)	4,89 (4,48; 5,29)
10	СІ ЛШ, л/хв×м ²	3,38 (3,18; 3,57) *#	2,66 (2,49; 2,84)	2,69 (2,41; 2,97)
11	Е/А	0,96 (0,92; 1,00) *#	1,50 (1,45; 1,54)	1,52 (1,46; 1,59)
12	Індекс С. Теї	0,64 (0,62; 0,66) *#	0,49 (0,47; 0,50)	0,48 (0,47; 0,50)

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з КГ, $p < 0,05$; # – статистично достовірна різниця порівняно з ГП, $p < 0,05$.

Із наростанням класу тяжкості ЦП (табл. 5) гіпертрофуються міжшлуночкова перегородка і ЛШ, який у декомпенсованих хворих дилатується. Із погіршенням ЦП достовірно збільшується і кількість випадків ремодельованого ЛШ (у 30,44 % хворих класу А, у 54,54 % класу В, у 76,19 % класу С). Структура ЛШ змінюється у декілька етапів і за двома варіантами: нормальна геометрія трансформується або у концентричне

ремодельовання ЛШ з нормальним ІММ ЛШ і гіпертрофованою стінкою ЛШ та надалі – у концентричну гіпертрофію з високим ІММ ЛШ і гіпертрофованою стінкою ЛШ, або в ексцентричну гіпертрофію ЛШ з високим ІММ ЛШ та нормальною стінкою ЛШ. Ми виявили достовірне зростання УО ЛШ (у хворих класу А – 74,79 мл (70,42 мл; 79,17 мл), класу В – 75,81 мл (73,02 мл; 78,60 мл), класу С – 82,62 мл (80,02 мл; 85,23 мл)) та його похідних величин паралельно зі збільшенням класу тяжкості ЦП. Зафіксовано зниження співвідношення Е/А (у хворих класу А – 1,07 (1,02; 1,13), класу В – 0,89 (0,84; 0,93), класу С – 0,91 (0,83; 0,99)) та зростання міокардіального індексу С. Теї (у хворих класу А – 0,59 (0,56; 0,63), класу В – 0,61 (0,60; 0,62), класу С – 0,71 (0,70; 0,73)), що свідчить про наростання дисфункції міокарда та є прогностично несприятливим чинником.

Таблиця 5

Структура міокарда та показники функцій лівого шлуночка у хворих на цироз печінки зі синтропічною вторинною цирозною кардіоміопатією залежно від класу тяжкості цирозу печінки (n; %; p)

№ з/п	Показники ехокардіографії	Клас А, n = 23	Клас В, n = 22	Клас С, n = 21
		1	КДО ЛШ, мл	111,75 (107,59; 115,91)
2	КСО ЛШ, мл	36,95 (34,86; 39,05)	40,45 (38,16; 42,73) *	48,38 (45,36; 51,41) *#
3	ТМШП, см	1,07 (1,00; 1,13)	1,06 (1,01; 1,11)	1,21 (1,15; 1,27) *#
4	ТЗС ЛШ, см	0,99 (0,94; 1,03)	1,04 (0,98; 1,09)	1,11 (1,05; 1,17) *
5	ММ ЛШ, г	212,01 (200,51; 223,52)	225,84 (213,30; 238,38)	286,14 (269,23; 303,05) *#
6	ІММ ЛШ, г/см ³	112,52 (105,40; 119,64)	125,07 (116,67; 133,48) *	158,75 (145,29; 172,20) *#
7	ФВ ЛШ, %	66,75 (64,68; 68,82)	65,12 (63,20; 67,03)	63,16 (61,49; 64,82) *
8	УО ЛШ, мл	74,79 (70,42; 79,17)	75,81 (73,02; 78,60)	82,62 (80,02; 85,23) *#
9	ХО ЛШ, л/хв	5,26 (4,94; 5,59)	5,75 (5,46; 6,06) *	7,64 (7,22; 8,07) *#
10	СІ ЛШ, л/хв×м ²	2,79 (2,60; 2,97)	3,18 (2,98; 3,38) *	4,22 (3,94; 4,51) *#
11	Е/А	1,07 (1,02; 1,13)	0,89 (0,84; 0,93) *	0,91 (0,83; 0,99) *
12	Індекс С. Теї	0,59 (0,56; 0,63)	0,61 (0,60; 0,62)	0,71 (0,70; 0,73) *#

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з класом А, $p < 0,05$; # – статистично достовірна різниця порівняно з класом В, $p < 0,05$.

Отримана за допомогою ДМАТ інформація (табл. 6) про добовий профіль АТ вказує на достовірно нижчі показники АТ у хворих ДГ Б порівняно з показниками в ГП: середній за добу САТ у хворих ДГ становить 102,28 мм рт. ст. (100,44 мм рт. ст.; 104,12 мм рт. ст.), у хворих ГП – 120,76 мм рт. ст. (117,78 мм рт. ст.; 123,74 мм рт. ст.), середній за добу ДАТ – 59,35 мм рт. ст. (58,14 мм рт. ст.; 60,56 мм рт. ст.) і 74,81 мм

рт. ст. (72,08 мм рт. ст.; 77,54 мм рт. ст.) відповідно, АТс – 73,56 мм рт. ст. (72,47 мм рт. ст.; 74,66 мм рт. ст.) і 90,14 мм рт. ст. (87,69 мм рт. ст.; 92,60 мм рт. ст.) відповідно. Також ІЧ АТ у хворих на ЦП зі синтропічною артеріальною гіпотензією достовірно нижчі, ніж у ГП, а їх ГЧ – достовірно вищі, що вказує на порушення у системі регулювання АТ. У хворих на ЦП зі синтропічною артеріальною гіпотензією зафіксовано порушення циркадного ритму АТ, що виявляється недостатнім зниженням АТ в пасивний період доби порівняно з активним. ДІ САТ у хворих ДГ становить 7,52 % (6,36 %; 8,67 %) проти 9,62 % (8,32 %; 10,92 %) у хворих ГП, ДІ ДАТ у ДГ – 10,58 % (8,82 %; 12,34 %) проти 13,00 % (10,94 %; 15,06 %) у ГП. Отримані результати демонструють порушення співвідношення показників АТ за активний удень і пасивний уночі період, яке в нормі має становити 10,0–20,0 %. Виявлено також достовірно нижчу варіабельність АТ у хворих на ЦП зі синтропічною стійкою артеріальною гіпотензією, ніж у хворих ГП: ІВ – 10,37 мм рт. ст. (9,83 мм рт. ст.; 10,91 мм рт. ст.) проти 12,43 мм рт. ст. (11,35 мм рт. ст.; 13,51 мм рт. ст.) відповідно та ІВ ДАТ – 8,65 мм рт. ст. (8,18 мм рт. ст.; 9,12 мм рт. ст.) проти 10,76 мм рт. ст. (9,57 мм рт. ст.; 11,96 мм рт. ст.) відповідно.

Таблиця 6

Середньодобовий артеріальний тиск, часові індекси, добовий ритм і варіабельність артеріального тиску у хворих на цироз печінки зі синтропічною артеріальною гіпотензією, групи порівняння та добровольців контрольної групи (n; %; p)

№ з/п	Показники ДМАТ	ДГ Б, n = 89	ГП, n = 21	КГ, n = 26
1	2	3	4	5
1	САТ сер, мм рт. ст.	102,28 (100,44; 104,12) *#	120,76 (117,78; 123,74) *	126,81 (123,51; 130,10)
2	САТ ІЧ, %	2,02 (0,99; 3,05) *#	17,86 (11,92; 23,80)	26,80 (18,10; 35,44)
3	САТ ГЧ, %	n = 87 9,69 (6,28; 13,09) *#	0,24 (0,00; 0,64)	0,00 (0,00; 0,00)
4	ДАТ сер, мм рт. ст.	59,35 (58,14; 60,56) *#	74,81 (72,08; 77,54)	75,58 (73,16; 78,00)
5	ДАТ ІЧ, %	0,44 (0,19; 0,71) *#	14,76 (8,12; 21,40)	15,58 (9,95; 21,20)
6	ДАТ ГЧ, %	n = 87 73,60 (68,98; 78,21) *#	23,10 (15,69; 30,50)	18,35 (11,58; 25,11)
7	АТс сер, мм рт. ст.	73,56 (72,47; 74,66) *#	90,14 (87,69; 92,60)	93,19 (91,09; 95,30)
8	АТс ІЧ, %	0,45 (0,13; 0,77) *#	13,67 (8,02; 19,31)	18,38 (12,29; 24,48)
9	АТс ГЧ, %	n = 76 46,86 (40,94; 52,77) *#	n = 19 4,74 (2,12; 7,36)	n = 24 4,04 (1,73; 6,35)
10	ПАТ сер, мм рт. ст.	n = 88 43,22 (41,40; 45,03) #	45,81 (42,54; 49,08)	49,92 (46,46; 53,39)

1	2	3	4	5
11	САТ АП, мм рт. ст.	105,62 (103,83; 107,41) *#	124,52 (121,39; 127,65)	131,23 (127,72; 134,74)
12	САТ ПП, мм рт. ст.	97,80 (95,84; 99,77) *#	113,71 (110,10; 117,33)	116,42 (112,77; 120,08)
13	САТ ДІ, %	7,52 (6,36; 8,67) *#	9,62 (8,32; 10,92)	11,19 (9,46; 12,93)
14	ДАТ АП, мм рт. ст.	61,98 (60,77; 63,19) *#	78,14 (75,56; 80,73)	80,12 (77,66; 82,57)
15	ДАТ ПП, мм рт. ст.	55,34 (53,91; 56,78) *#	68,76 (65,09; 72,43)	67,77 (64,87; 70,67)
16	ДАТ ДІ, %	10,58 (8,82; 12,34)	3,00 (10,94; 15,06)	15,35 (12,33; 18,37)
17	САТ ІВ, мм рт. ст.	10,37 (9,83; 10,91) *#	12,43 (11,35; 13,51)	13,42 (12,19; 14,65)
18	ДАТ ІВ, мм рт. ст.	8,65 (8,18; 9,12) *#	10,76 (9,57; 11,96)	10,54 (9,72; 11,36)

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з КГ, $p < 0,05$; # – статистично достовірна різниця порівняно з ГП, $p < 0,05$.

Статистичне опрацювання вибірок показників ДМАТ дає змогу виділити АТс_д як показник, що найбільш точно відображає динаміку АТ, а тому його доцільно використовувати для класифікування стійкої артеріальної гіпотензії на ступені тяжкості: I ступінь тяжкості за умов, коли АТс_д визначений методом ДМАТ – 76–80 мм рт. ст., II ступінь – 70–75 мм рт. ст., III ступінь – показник менший ніж 70 мм рт. ст.

Одночасно з наростанням тяжкості ЦП (табл. 7) поглиблюється стійка артеріальна гіпотензія: достовірно знижуються показники САТ (у хворих класу А – 108,23 мм рт. ст. (105,49 мм рт. ст.; 110,98 мм рт. ст.), класу В – 101,67 мм рт. ст. (99,55 мм рт. ст.; 103,78 мм рт. ст.), класу С – 96,76 мм рт. ст. (93,34 мм рт. ст.; 100,17 мм рт. ст.)); ДАТ (у хворих класу А – 62,73 мм рт. ст. (61,35 мм рт. ст.; 64,12 мм рт. ст.), класу В – 60,37 мм рт. ст. (58,35 мм рт. ст.; 62,38 мм рт. ст.), класу С – 54,79 мм рт. ст. (52,90 мм рт. ст.; 56,68 мм рт. ст.)); АТс (у хворих класу А – 77,50 мм рт. ст. (76,43 мм рт. ст.; 78,57 мм рт. ст.), класу В – 73,93 мм рт. ст. (72,26 мм рт. ст.; 75,61 мм рт. ст.), класу С – 69,10 мм рт. ст. (67,49 мм рт. ст.; 70,72 мм рт. ст.)) та їх ІЧ, а їх ГЧ зростають.

Таблиця 7

Середньодобовий артеріальний тиск, часові індекси, добовий ритм і варіабельність артеріального тиску у хворих на цироз печінки з артеріальною гіпотензією залежно від тяжкості цирозу печінки (n; %; p)

№ з/п	Показники ДМАТ	Клас А, n = 30	Клас В, n = 30	Клас С, n = 29
1	2	3	4	5
1	САТ сер, мм рт. ст.	108,23 (105,49; 110,98) *#	101,67 (99,55; 103,78) #	96,76 (93,34; 100,17)
2	САТ ІЧ, %	4,60 (1,83; 7,40) *#	0,43 (0,00; 0,89)	1,00 (0,12; 1,88)
3	САТ ГЧ, %	3,07 (1,31; 4,83) *#	n = 28 6,21 (3,47; 8,96) #	19,90 (11,01; 28,78)

Закінчення табл. 7

1	2	3	4	5
4	ДАТ сер, мм рт. ст.	62,73 (61,35; 64,12) [#]	60,37 (58,35; 62,38) [#]	54,79 (52,90; 56,68)
5	ДАТ ІЧ, %	0,80 (0,19; 1,41) [#]	0,47 (0,00; 0,93)	0,07 (0,00; 0,21)
6	ДАТ ГІЧ, %	62,73 (56,04; 69,42) [#]	n = 28	89,07 (84,52; 93,61)
			69,21 (59,78; 78,65) [#]	
7	АТс сер, мм рт. ст.	77,50 (76,43; 78,57) ^{**}	73,93 (72,26; 75,61) [#]	69,10 (67,49; 70,72)
8	АТс ІЧ, %	1,10 (0,19; 2,01) [#]	0,23 (0,00; 0,51)	0,00 (0,00; 0,00)
9	АТс ГІЧ, %	n = 25	n = 26	70,36 (61,99; 78,73)
		28,52 (22,68; 34,36) ^{**}	67,00 (47,01; 87,00) [#]	
10	ПАТ сер, мм рт. ст.	n = 29	41,33 (38,91; 43,76)	42,59 (38,91; 46,26)
		45,79 (42,37; 49,21) [*]		
11	САТ сер АП, мм рт. ст.	110,93 (108,34; 113,52) ^{**}	105,03 (102,61; 107,46) [#]	100,72 (97,37; 104,08)
12	САТ сер ПП, мм рт. ст.	103,70 (100,06; 107,34) ^{**}	95,77 (93,70; 97,83)	n = 27
				93,52 (90,03; 97,01)
13	САТ ДІ, %	6,50 (4,09; 8,91)	8,53 (6,77; 10,30)	7,52 (5,58; 9,45)
14	ДАТ сер АП, мм рт. ст.	64,83 (63,34; 66,33) [#]	63,37 (61,33; 65,41) [#]	57,59 (55,67; 59,50)
15	ДАТ сер ПП, мм рт. ст.	59,10 (56,91; 61,29) ^{**}	55,13 (52,86; 57,40) [#]	n = 27
				51,41 (48,95; 53,87)
16	ДАТ ДІ, %	8,87 (5,39; 12,34)	13,03 (10,36; 15,71)	9,83 (6,74; 12,91)
17	САТ ІВ, мм рт. ст.	10,87 (9,69; 12,04)	10,13 (9,47; 10,80)	10,10 (9,13; 11,08)
18	ДАТ ІВ, мм рт. ст.	9,17 (8,16; 10,18)	8,73 (8,08; 9,39)	8,03 (7,26; 8,81)

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з результатами у хворих класу В, $p < 0,05$; # – статистично достовірна різниця порівняно з результатами у хворих класу С, $p < 0,05$.

АТ окремо за активний і пасивний періоди достовірно знижується паралельно з наростанням тяжкості ЦП, і відповідно ДІ САТ та ДІ ДАТ практично однакові на всіх стадіях хвороби, що вказує на порушений циркадний ритм АТ. Виміряна нами варіабельність АТ не залежить від класу тяжкості ЦП і залишається практично однаковою на всіх стадіях хвороби печінки.

Отже, у хворих на ЦП зі синтропічною ЦКМП ехокардіографічно виявлено типові структурні зміни серця, діастолічну дисфункцію, підвищені УО, ХО, СІ та індекс С. Теі, що його виокремлено як найбільш комплексний, базуючись на показниках якого класифіковано вторинну ЦКМП за ступенями тяжкості. Констатовано, що паралельно з декомпенсацією ЦП гіпертрофуються міжшлуночкова перегородка і стінка ЛШ, який надалі

дилатується, достовірно підвищуються показники систолічної функції ЛШ, посилюється діастолічна дисфункція ЛШ, зростає індекс С. Теі ЛШ. У хворих на ЦП зі синтропічною стійкою артеріальною гіпотензією порушений добовий ритм АТ. Виокремлено АТс, як показник, що найбільш точно відображає динаміку АТ, і відповідно до його величини синтропічну стійку артеріальну гіпотензію класифіковано на три ступені тяжкості. Доведено, що декомпенсація ЦП супроводжується достовірним посиленням синтропічної стійкої артеріальної гіпотензії з порушенням добового ритму АТ на всіх етапах хвороби печінки.

Висновки. У 81,26 % хворих на цироз печінки є коморбідні ураження органів системи кровообігу, серед яких вторинна цирозна кардіоміопатія, виявлена у 57,50 %, і стійка артеріальна гіпотензія – у 35,31 %, є синтропічними.

Для хворих на цироз печінки зі синтропічною вторинною цирозною кардіоміопатією характерні активація гуморально-метаболических чинників зі збільшенням вмісту реніну, ендотеліну-1 і мозкового натрійуретичного пептиду у крові та симпатикотонія, для хворих на цироз печінки зі синтропічною артеріальною гіпотензією – збільшення вмісту циклічного гуанозинмонофосфату і гіперальдостеронізм із пригніченням симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи.

У хворих на цироз печінки зі синтропічною вторинною цирозною кардіоміопатією лівий шлуночок ремодельований (концентрична гіпертрофія – 24,24 %, концентричне ремодельування – 19,70 %, ексцентрична гіпертрофія – 9,09 %), із діастолічною дисфункцією і підвищеним серцевим індексом та індексом С. Теі, і ці показники достовірно погіршуються паралельно з наростанням тяжкості цирозу печінки; доведено здатність індексу С. Теі відображати тяжкість ураження серця і доцільність його застосування для класифікації вторинної цирозної кардіоміопатії на ступені тяжкості (I ступінь тяжкості – 0,50–0,59, II ступінь – 0,60–0,69, III ступінь $\geq 0,70$).

У хворих на цироз печінки та синтропічну стійку артеріальну гіпотензію наявні знижене співвідношення між артеріальним тиском у денний і нічний періоди та низька варіабельність артеріального тиску; із наростанням тяжкості цирозу поглиблюється артеріальна гіпотензія з порушенням добовим ритмом і варіабельністю тиску на всіх етапах хвороби; показник середнього артеріального тиску впродовж доби доцільно використовувати як показник для класифікування артеріальної гіпотензії за ступенями тяжкості (I ступінь тяжкості – 76–80 мм рт. ст., II ступінь – 70–75 мм рт. ст., III ступінь – менше 70 мм рт. ст.).

Список літератури

1. Абрагамович ОО, Абрагамович МО, Фармага МЛ, Толопко СЯ. Характеристика синтропічних поліморбідних уражень у хворих на цироз печінки та залежність їх частоти від тяжкості хвороби. Сучасна гастроентерологія. Современная гастроэнтерология. Contemporary Gastroenterology. 2013;4:23–30 (Abrahamovich OO, Abrahamovich MO, Farmaga ML, Tolopko SYa. Characteristics of syntropic polymorbid lesions in patients with liver cirrhosis and the dependence of their frequency on the severity of the disease. Modern Gastroenterology. Modern Gastroenterology. Contemporary Gastroenterology. 2013;4:23-30). (Ukrainian)
2. Бокерия ЛА, Голухова ЕЗ, Иваницкий АВ. Функциональная диагностика в кардиологии. М.: НЦССХ имени А. Н. Бакулева; 2005. 312 с. (Bokeria LA, Golukhova EZ, Ivanitsky AV. Functional diagnostics in cardiology. М.: NTSSSH imeni AN Bakuleva; 2005. 312 p.). (Russian)
3. Коваленко СО, Кудій ЛІ. Варіабельність серцевого ритму. Методичні аспекти. Черкаси: Черкас. нац. ун-т імені Б. Хмельницького; 2016. 298 с. (Kovalenko SO, Kudiy LI. Heart rate variability. Methodological aspects. Cherkasy: Cherkasy. nat. V. Khmelnytsky University; 2016. 298 p.). (Ukrainian)
4. Курсов СВ, Михневич КГ, Лизогуб НВ, Скороплет СН. Гепатопульмональный синдром. Медицина неотложных состояний. 2009;24:75–82 (Courses SV, Mikhnevich KG, Lizogub NV, Skoroplet SN. Hepatopulmonary syndrome. Emergency Medicine. 2009;24:75-82). (Russian)
5. Рыбакова МК, Митков ВВ, Платова МЛ. Комплексная эхокардиографическая оценка систолической и диастолической функции левого и правого желудочков в норме. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2005;4:64–71 (Rybakova MK, Mitkov VV, Platova ML. Complex echocardiographic assessment of the systolic and diastolic function of the left and right ventricles is normal. Ultrasound and Functional Diagnostics. 2005;4:64-71). (Russian)
6. Сергієні ОВ, Паніна СС, Войтчак ТГ та ін. Епідеміологічні аспекти та причини інвалідності внаслідок хронічного гепатиту. Гастроентерологія. 2007;38:26–32 (Sergien OV, Panina SS, Voitchak TG et al. Epidemiological aspects and causes of disability due to chronic hepatitis. Gastroenterology. 2007;38:26-32). (Ukrainian)
7. Сіренко ЮМ, Радченко ГД, Граніч ВМ, Рейко ММ, Перекрестов ВЯ, Поліщук СА та ін. Значення добового моніторингу артеріального тиску для діагностики та лікування артеріальної гіпертензії: метод. рекомендації. К.: І-т кардіології АМН України; 2001. 32 с. (Sirenko UM, Radchenko GD, Granich VM, Reiko MM, Perekrstov VY, Polishchuk SA et al. The value of daily blood pressure monitoring for the diagnosis and treatment of hypertension: a method. recommendations. Kyiv: Institute of Cardiology, Academy of Medical Sciences of Ukraine; 2001. 32 p.). (Ukrainian)
8. Філіппов ЮО, Скірда ІО, Петречук ЛМ. Захворюваність основними хворобами органів травлення в Україні: аналітичний огляд офіційних даних Центру статистики МОЗ України. Гастроентерологія. 2007;38:3–15 (Filipov YuO, Skirda IU, Petrechuk LM. Incidence of major diseases of the digestive system in Ukraine: an analytical review of official data of the Center for Statistics of the Ministry of Health of Ukraine. Gastroenterology. 2007;38:3-15). (Ukrainian)
9. Яблучанский НИ, Мартыненко АВ. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу. Для настоящих врачей. Харьков; 2010. 131 с. (Yabluchanskiy NI, Martynenko AV. Heart rate variability to aid the practitioner. For real doctors. Kharkiv; 2010.131 p.). (Russian)
10. Abrahamovych O, Abrahamovych M, Farmaha M, Tolopko S. The peculiarities of the state of the autonomic nervous system estimated by the method of heart rate variability in patients with cirrhosis and syntropic damages of cardiovascular system. Georgian Med News. 2017;(273):23-30.
11. Bolognesi M, Di Pascoli M, Verardo A, Gatta A. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. World J Gastroenterol. 2014;20(10):2555-2563.
12. Busk TM, Bendtsen F, Poulsen JH et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: impact on systemic hemodynamics and renal and cardiac function in patients with cirrhosis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2018;314(2):G275-G286.
13. Di Pascoli M, Sacerdoti D, Pontisso P, Angeli P, Bolognesi M. Molecular Mechanisms Leading to Splanchnic Vasodilation in Liver Cirrhosis. J Vasc Res. 2017;54(2):92-99.
14. Gassanov N, Caglayan E, Semmo N, Massenkeil G, Er F. Cirrhotic cardiomyopathy: a cardiologist's perspective. World J Gastroenterol. 2014;20(42):15492-15498.
15. Iwakiri Y, Kim MY. Nitric oxide in liver diseases. Trends Pharmacol Sci. 2015;36(8):524-536.
16. Iwakiri Y. Nitric oxide in liver fibrosis: The role of inducible nitric oxide synthase. Clin Mol Hepatol. 2015;21(4):319-325.
17. Marchetta S, Delwaide J, Lancellotti R. Cirrhotic cardiomyopathy: a brief overview. Rev Med Liege. 2015;70(2):86-91.
18. McConnell M, Iwakiri Y. Biology of portal hypertension. Hepatol Int. 2018;12(Suppl 1):11-23.
19. Micano C, Garcia-Tsao G. Portal Hypertension. Gastroenterol Clin North Amer. 2010;39(3):681-695.
20. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. Biomed Pharmacother. 2017;94:317-325.
21. Ruiz-del-Arbol L, Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. World J Gastroenterol. 2015;21(41):11502-11521.

Стаття надійшла до редакції журналу 08.07.2020 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

**Синтропічні ураження серцево-судинної системи
у хворих на цироз печінки: виєлімінування; деякі патогенетичні механізми;
характеристика й особливості; клінічні маркери, їх прогностична цінність;
обгрунтування та ефективність модифікованого лікування
(повідомлення перше)**

М. Л. Фармага, М. О. Абрагамович, О. О. Абрагамович

Вступ. Коморбідні синтропічні ураження системи кровообігу у хворих на цироз печінки, що часто призводять до летальних наслідків, вимагають усебічного дослідження.

Мета. Виєлімінувати у хворих на цироз печінки синтропічні ураження серцево-судинної системи, з'ясувати деякі їх патогенетичні механізми, характер і особливості, клінічні маркери з прогностичною цінністю, обгрунтувати й оцінити ефективність їх модифікованого лікування.

Матеріали й методи. Опрацьовано медичну документацію 603 хворих на цироз печінки, з-поміж яких виокремлено 490 хворих із ураженням системи кровообігу, серед них – хворі з моноураженням системи кровообігу (дослідні групи) – 103 з цирозною кардіоміопатією, 89 – із артеріальною гіпотензією. Хворі, що не мали ураження системи кровообігу (113 осіб), утворили групу порівняння. На першому етапі виокремлено синтропічні коморбідні ураження органів кровообігу, на другому – вивчено деякі патогенетичні механізми їх виникнення, на третьому – охарактеризовано, класифіковано та з'ясовано їх особливості залежно від тяжкості цирозу печінки, на четвертому – виокремлено їх клінічні маркери, на п'ятому – обгрунтовано модифіковане курсове комплексне лікування хворих на цироз печінки зі синтропічними кардіоваскулярними ураженнями й оцінено його ефективність.

Результати. На першому етапі дослідження виявлено, що у 81,26 % хворих на цироз печінки наявні ураження органів системи кровообігу, серед яких вторинна цирозна кардіоміопатія (57,50 %) і стійка артеріальна гіпотензія (35,31 %) є синтропічними ураженнями. На другому етапі з'ясовано, що у хворих на цироз печінки зі синтропічними ураженнями системи кровообігу спостерігається вегетативний дисбаланс та ендотеліальна дисфункція. На третьому етапі визначено, що у хворих на цироз печінки зі синтропічною вторинною цирозною кардіоміопатією лівий шлуночок ремодельований, із діастолічною дисфункцією і підвищеним серцевим індексом С. Теї; ці показники погіршуються з наростанням тяжкості цирозу; індекс С. Теї доцільно застосовувати для класифікації вторинної цирозної кардіоміопатії на ступені тяжкості. У хворих на цироз печінки зі синтропічною стійкою артеріальною гіпотензією фіксували знижене співвідношення між артеріальним тиском у денний і нічний період та низьку варіабельність артеріального тиску; із наростанням тяжкості цирозу поглиблюється артеріальна гіпотензія з порушеним добовим ритмом і варіабельністю тиску на всіх стадіях хвороби; показник середнього артеріального тиску впродовж доби доцільно застосовувати для класифікування артеріальної гіпотензії за ступенями тяжкості.

Висновки. У 81,26 % хворих на цироз печінки є коморбідні ураження органів системи кровообігу, серед яких вторинна цирозна кардіоміопатія (57,50 %) і стійка артеріальна гіпотензія (35,31 %) є синтропічними, однією з ланок патогенезу яких є активація гуморально-метаболических чинників із порушенням у вегетативній нервовій системі; синтропічна вторинна цирозна кардіоміопатія і стійка артеріальна гіпотензія мають особливу характеристику, їх прояви погіршуються паралельно з декомпенсуванням цирозу печінки. Запропоновано класифікувати обидві нозології за тяжкістю.

Ключові слова: цироз печінки, цирозна кардіоміопатія, стійка артеріальна гіпотензія, патогенез, характеристика, маркери, лікування.

**Syntropic Lesions of the Cardiovascular System in Patients With Liver Cirrhosis:
Their Determination; Selected Pathogenetic Mechanisms;
Characteristics and Specifics; Clinical Markers, Their Prognostic Value;
Justification and Effectiveness of Modified Treatment (First Notice)**

M. Farmaha, M. Abrahamovych, O. Abrahamovych

Introduction. Comorbid syntropic lesions of the circulatory system in patients with liver cirrhosis, although often fatal, are poorly studied.

The aim of the study. To distinguish syntropic lesions of the cardiovascular system in patients with liver cirrhosis, to determine some of their pathogenetic mechanisms, nature, and characteristics, to determine clinical markers with prognostic value, to justify and evaluate the effectiveness of their modified treatment.

Materials and methods. We processed medical records of 603 patients with liver cirrhosis and detected circulatory system lesions in 490 patients. Some of them had only one type of lesions (study groups): 103 patients were diagnosed with cirrhotic cardiomyopathy, and 89 patients were diagnosed with arterial hypotension. Patients without the circulatory system lesions (113 patients) formed a comparison group. The purpose of the first step of the study was to determine syntropic comorbid lesions of the circulatory system. The purpose of the second step was to study some pathogenetic mechanisms of their formation. The purpose of the third step was to characterize these lesions, classify them, and determine their specific characteristics related to the severity of liver cirrhosis. The purpose of the fourth step was to determine their clinical markers. The purpose of the fifth step was to justify a modified course of treatment for patients with liver cirrhosis and syntropic cardiovascular lesions as well as to assess its effectiveness.

Results. At the first step of the study, we found that 81.26 % of patients with liver cirrhosis had circulatory system lesions, in particular, secondary cirrhotic cardiomyopathy (57.50 % of patients with the circulatory system lesions) and persistent arterial hypotension (35.31 % of patients with the circulatory system lesions) as syntropic lesions. At the second step, we found that patients with liver cirrhosis and syntropic lesions of the circulatory system had also autonomic dysfunction and endothelial dysfunction. At the third step, we detected left ventricular remodeling in patients with liver cirrhosis and syntropic secondary cirrhotic cardiomyopathy, along with diastolic dysfunction and elevated S. Tei-index scores; these indicators worsened in parallel with the increase in the severity of cirrhosis; S. Tei-index scores should be used to classify secondary cirrhotic cardiomyopathy by severity. Patients with liver cirrhosis and syntropic persistent arterial hypotension had reduced ratio between blood pressures during the day and at night, low variability in blood pressure; in parallel with the increase in the severity of cirrhosis, arterial hypotension progressed with a disturbed circadian rhythm and pressure variability at all stages of the disease; the indicator of average daily arterial pressure should be used to classify arterial hypotension by severity.

Conclusions. 81.26 % of patients with liver cirrhosis had comorbid lesions of the circulatory system, including secondary cirrhotic cardiomyopathy (57.50 %) and persistent arterial hypotension (35.31 %) as syntropic lesions; the activation of humoral and metabolic factors with disorders of the autonomic nervous system is one of the links in the pathogenesis of these syntropic lesions; syntropic secondary cirrhotic cardiomyopathy and persistent arterial hypotension have their specific characteristics, their manifestations worsen in parallel with the decompensation of liver cirrhosis, it is proposed to classify both diseases by severity.

Keywords: liver cirrhosis, cirrhotic cardiomyopathy, persistent arterial hypotension, pathogenesis, characteristics, markers, treatment.

Відомості про авторів

1. Фармага Марта Любомирівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська 69; +38 (032) 236-84-19); кандидат медичних наук, асистент кафедри; 79067, м. Львів, вул. Запорізька 4, кв. 1; + 38 098 806 79 58; martafarmaha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1298-4644>.
2. Абрагамович Мар'яна Орестівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра сімейної медицини (79010, м. Львів, вул. Пекарська 69; +38 (032) 236-84-19); доктор медичних наук, професор; 79034, м. Львів, вул. Литовська 8; +38 050 500 74 77, +38 (032) 270-44-20); marjana2003@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2827-7170>.
3. Абрагамович Орест Остапович; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини №1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська 69; +38 (032) 276-97-63); доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри; 79034, м. Львів, вул. Литовська 8; + 38 050 665 29 95, +38 (032) 270-44-20, docorest@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6862-6809>.