



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

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького

## Характеристика та особливості стану системи кровообігу у хворих на цироз печінки як хвороби з поліорганним ураженням: патогенез; діагностика; принципи лікування її уражень (огляд літератури та опис клінічного випадку)

**Огляд літератури.** В останні роки спостерігається тенденція до зростання захворюваності на цироз печінки (ЦП) унаслідок незадовільної екології, надмірного вживання алкоголю, збільшення числа вірусних уражень печінки, неправильного й нераціонального харчування та вживання лікарських засобів [15, 68, 160]. Медичне й соціальне значення ЦП визначається також високою інвалідизацією – показник інвалідності становить 0,8 на 10 тис. працездатного населення [68, 160], та досить високою смертністю – 13,6–25,3 випадків на 10 тис. населення у розвинутих країнах [40, 160]. Поширеність захворювань печінки, невинне зростання захворюваності, переважне ураження осіб працездатного віку, значний відсоток ускладнень, не завжди ефективні методи лікування, висока смертність та велика економічна шкода, що її завдають ці захворювання, ставлять перед медициною проблеми, які вимагають негайного розв'язання.

ЦП, як кінцева стадія усіх хронічних дифузних захворювань печінки, характеризується істотним зменшенням кількості гепатоцитів, які функціонують, фіброзом, що виникає поступово, перебудовою паренхіми та судинної архітекτονіки печінки, формуванням вузлів регенерації, появою шунтів між портальною і центральними венами в обхід клітин печінки, а надалі виникненням портальної гіпертензії та печінкової недостатності [165]. Основні причини виникнення ЦП (більш ніж у 80,0 % випадків) – віруси гепатитів В і С та надмірне вживання алкоголю. Серед інших причин – неалкогольний стеатогепатит, спадково зумовлені порушення обміну речовин, дефіцит  $\alpha$ -1-антитрипсину, аутоімунні

порушення, хвороби жовчовивідних шляхів із триваліми внутрішньо- і позапечінковим холестаазом, хронічна недостатність кровообігу, порушення венозного відтікання з печінки (синдром G. Budd – H. Chiari, констриктивний перикардит), а також аліментарна недостатність (дефіцит білків, вітамінів і ліпотропних факторів) тощо [15].

Інтерністи розглядають печінку як один із ключових органів міжсистемних і міжорганних взаємовідносин в організмі. Як відомо, гепатоцити беруть участь у різноманітних метаболічних процесах, що відбуваються в організмі людини. Клітини печінки метаболізують велику кількість ендогенних (наприклад, білірубін) та екзогенних (наприклад, етанол і парацетамол) речовин, які можуть бути токсичними для організму. Це визначає печінку як орган, що виконує функцію особливого біологічного бар'єра організму. Окрім цього, печінка бере участь у білковому, вуглеводному, мінеральному, ліпідному і пігментному обміні, синтезує енергетичний і пластичний субстрат, необхідний для діяльності й процесів регенерації інших органів і тканин [36]. Цим можна пояснити факт, що всі захворювання печінки супроводжуються порушеннями метаболічного гомеостазу, а отже, ураженням інших органів і систем. Якщо ушкоджується печінка, серед клінічних проявів хвороби виникають також низка міжорганних і міжсистемних синдромів, таких як гепаторенальний, гепатолієнальний, гепатоцеребральний, гепатопанкреатичний, гепатогастральний, гепатопульмональний, ознаки ураження системи кровообігу, зміни реологічних властивостей крові тощо [67].

Доведено, що у хворих на ЦП з'являються кардіоваскулярні ускладнення, які об'єднують серцеву дисфункцію та зміну типу системної гемодинаміки. Ці ускладнення вивчають як в Україні, так і за її межами передусім через їх значне поширення (трапляються у 90,0 % пацієнтів із суб- та декомпенованим ЦП [185]). Особливий інтерес науковців до цієї теми пояснюється доведеною провідною патогенетичною роллю кардіоваскулярних уражень у виникненні поліорганної недостатності, збільшенням летальних випадків, особливо за умови декомпенсації патологічного процесу та ускладненим лікуванням таких хворих [36, 67, 121, 185].

Повідомлення про випадки ураження системи кровообігу за умов ЦП подибуємо у трактатах лікарів античного світу (Carradocien Aretacus і Claudius Galenus), які вважали, що захворювання травної системи провокують певні зміни в серці [134]. Наступна згадка датується 70-ми роками XIX ст., коли незалежно один від одного Н. П. Васильєв і L. T. J. Landouzy описали зміни під час аускультатції серця (систолічний шум, ослабленість тонів тощо), що виникали у хворих на жовтяницю. Г. А. Моргунов і співавт. [134] згадують низку праць учених XIX–XX ст., присвячених порушенням діяльності системи кровообігу в хворих із ураженнями печінки, які виявлялися задишкою, серцебиттям, перебоями у роботі серця.

У 1953 р. Н. J. Kowalski та W. H. Abelmann, обстеживши 22 хворих на ЦП, виявили знижений загальний периферійний опір судин, гіперволемію зі зменшеним ефективним об'ємом крові, а також підвищений серцевий викид у спокої та об'єднали отримані результати терміном «гіпердинамічний тип кровообігу» [91]. Згодом з'ясовано патофізіологічну основу цих змін – периферійну та центральну вазодилатацію. Основною причиною виникнення зміни типу кровообігу тоді вважали вплив алкоголю, а також порушення білкового обміну внаслідок гепатоцелюлярної недостатності [3, 17, 65, 195], порушення антитоксичної функції печінки з накопиченням певної токсичної субстанції [37] та ушкодження бар'єрної функції, що призводить до надлишку вазоактивних амінів [76, 162]. Патологічна роль останніх полягала в розширенні периферійних судин і виникненні характерних кардіоваскулярних уражень [76, 161].

Експериментальні моделі тварин, що їх активно розробляли з початку 80-х років минулого століття, дали змогу розпочати вивчення основних молекулярних механізмів утворення, а також особливостей типу кровообігу [58, 186]. І лише в 1990–2000 рр. висунуто основні гіпотези формування гіпердинамії та доведено провідну роль останньої у виникненні поліорганної недостатності у хворих на ЦП [59].

За результатами досліджень кінця 50–60-х років XX ст. у хворих на ЦП було виявлене важке порушення скоротливої здатності лівого шлуночка у відповідь на введення ангіотензину та стресові подразники (фізичне навантаження, вживання їжі, стимулювання іншими фармакологічними засобами

тощо) [156]. Першими переконливими доказами втягнення в патологічний процес серцевого м'яза у пацієнтів із ЦП стали результати неспецифічних (збільшені порожнини серця [111, 138, 164], переважно за рахунок правих відділів [110]) і гістологічних (набухання міофібрил, сарколіз і склероз [65], вакуолізація ядер і цитоплазми, відкладання ліпофусцину в плазмі, фрагментація міофібрил і розмитість смугастого малюнка [44, 110], міоліз, коагуляційний некроз, жирова дегенерація, наявність ліпохромних елементів і кислих мукополісахаридів, каріолізис, каріопікноз та інтерстиціальні – набряк, фіброз, великоклітинна інфільтрація інтерстицію, набряк стінок дрібних судин [164]) морфологічних досліджень, проведених у середині XX ст. Такі зміни міокарда деякі автори оцінювали як наслідок кардіотоксичного впливу алкоголю [53, 97, 99] чи вірусної інвазії [61]. Проте 1986 р. С. Caramelo і співавт. [24] в дослідях на щурах довели неалкогольну етіологію кардіоміопатії (КМП), що ускладнює ЦП. У 1989 р. S. Lee припустив, що ураження серця є наслідком основного захворювання [97], у 1996 р. він спільно з Z. Ma [112] запропонував для позначення синдрому серцевої дисфункції термін «цирозна кардіоміопатія». Спеціально створена робоча група експертів на Всесвітньому конгресі гастроентерології (Монреаль, 2005 р.) сформувала визначення циротичної КМП, як синдрому, що об'єднує пригнічену скорочувальну відповідь на стрес і/або порушення діастолічної релаксації та типову електрофізіологічну аномалію – подовження інтервалу Q–T [131, 146].

Проблема взаємовідносин кардіоваскулярної системи та печінки актуальна із огляду на значне поширення захворювання, а також удосконалення можливостей діагностики. Це своєю чергою дає змогу на якісно новому рівні вивчити стан системи кровообігу, докладно оцінити морфологічні й функціональні зміни як самої печінки, так і серця та судин.

Доведено, що кардіоваскулярний гомеостаз у хворих на ЦП асоційований із наявністю й важкістю портальної гіпертензії та гепатоцелюлярної недостатності [67, 81, 185]. Але чинники, які призводять до ураження системи кровообігу, досі остаточно не з'ясовані. Більшість науковців у працях останніх 30 років схиляються до думки про ключову роль у патогенезі серцево-судинних ускладнень зростання тиску у ворітній вені. Ще у 80-х роках минулого століття констатовано, що гепатоцелюлярна недостатність не є обов'язковою умовою формування серцево-судинних змін. На відміну від зростання портального тиску, що виступає ключовою ланкою, – у пацієнтів із портальною гіпертензією, спричиненою венозною обструкцією, у яких функція печінки не була порушена, спостерігалось ураження гемодинаміки та серця [94], а в експериментальній моделі собак із ЦП без внутрішньопечінкової гіпертензії змін функціонального стану системи кровообігу не зафіксовано [98].

Найбільш імовірно за наявності портальної гіпертензії та виникнення портосистемних колатералей

відбувається викид надмірної кількості гуморальних молекул. Згідно з цією гіпотезою на початку захворювання фіброзний процес у тканині печінки, що передбачає перебудову як часточково-балкової структури, так і артеріовенозного русла, призводить до зростання портального тиску, збідненого кровопостачання органа та, як наслідок, компенсаторного місцевого підвищення рівнів вазоконстрикторів, зокрема ендотеліну-1 (ЕТ-1) [13, 18, 21, 84].

Як відомо, ЕТ-1 – вазоактивний біциклічний поліпептид, один із трьох ізомерів ендотелінів, що утворюються під впливом ендотелініперетворювального ферменту. Ефект ЕТ-1 залежить від його концентрації – за незначної кількості розширюються судини (вплив на ЕТ<sub>B</sub>-рецептори), а за більш високої – значною мірою звужуються (активація ЕТ<sub>A</sub>-рецепторів). Пептид у високих концентраціях здатний виявляти найпотужніший судинозвужувальний вплив через активацію G-білка й фосфоліпази С з подальшим підвищенням умісту йонів Ca<sup>2+</sup> у клітинах і скороченням міоцитів, а також паралельним гальмуванням синтезу NO – основної молекули з судинорозширвальними властивостями [51, 188]. У експериментальних моделях щурів із ЦП виявлено значне зростання як щільності ендотелінових рецепторів у судинах печінки, так і концентрації пептиду [45]. Така ж ситуація спостерігається й у хворих на ЦП, у яких концентрація ЕТ-1 і ЕТ-3 була значно вища порівняно з контрольною групою [29, 92, 129]. Концентрація вазоконстриктора у них корелювала з важкістю ЦП згідно з критеріями С. G. Child – R. N. Pugh та ступенем варикозного розширення вен стравоходу, була вищою у хворих із асцитом порівняно з хворими без нього [92]. За іншими дослідженнями кореляційного зв'язку не спостерігалось ні з ознаками печінкової дисфункції (білірубін, протромбіновим часом чи кількістю балів за шкалою MELD) [29], ні з наявністю асцитического чи портокавального градієнта тиску [88].

Окрім ЕТ-1 іншими чинниками, що підвищують внутрішньопечінковий судинний опір, вважаються продукти 5-ліпоксигеназного (цистеїнлейкотрієни) та циклооксигеназного (тромбоксан А2) шляхів [54, 55].

Висока концентрація судинозвужувальних речовин та глибокі структурні зміни артеріовенозного русла зумовлюють такий високий опір, що навіть внутрішньосудинне активування вазодилататорних механізмів не допомагає нормалізувати тонус судин [18, 93, 108, 184]. Як наслідок, описані зміни внутрішньопечінкового судинного русла не лише не покращують газообмін у патологічно зміненій печінці, але й остаточно формують і поглиблюють гіпертензію у системі ворітної вени. Високий портальний тиск своєю чергою запускає нові механізми «порятунку» – зростання рівнів системних вазодилататорних субстанцій, вплив яких і стає ключовою ланкою у порушенні системної гемодинаміки [32]. Серед останніх оксид азоту (NO) є найпотужнішим і зумовлює розширення судин за допомогою стимуляції гуанілатциклази й утворення циклічного гуанозин-5'-монофосфату в

гладеньких м'язах судин [32, 64, 78, 79, 82, 120]. Молекула синтезується з L-аргініну під впливом родини NO-синтаз (NOS): індукцибельної (iNOS), нейрональної (nNOS) та ендотеліальної (eNOS) [124]. Окрім портального тиску додатковий стимулювальний вплив на активність NOS та перевиробництво NO чинять: бактерійний ендотоксин [155] через збільшення концентрації фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) (для eNOS); запальні цитокіни (інтерлейкін-1, інтерлейкін-6) [145]; чинник росту ендотеліальних судин (VEGF) і механічні подразники [43, 118, 120].

Результати численних досліджень свідчать про підвищення активності NOS у щурів і людей, зокрема про те, що вирішальну роль у надпродукуванні NO відіграє eNOS [179]. Сироваткові рівні NO в дослідній групі значно перевищують контрольні значення [5]. Спостерігається також підвищена концентрація нітратів і нітритів у плазмі крові, сечі, асцитическій рідині [5, 23] та видихуваному повітрі хворих на ЦП [124], які корелюють не лише з важкістю хвороби печінки, але й зі ступенем порушення гемодинаміки [124].

Паралельно з NO активується і потенційно може брати участь в ураженні кардіоваскулярної системи низка інших ендогенних речовин, зокрема, оксид вуглецю (CO) – ендогенний газ із судинорозширвальними властивостями, які, проте, значно слабші ніж властивості NO [32, 135, 170]. Вазодилататорна здатність CO зумовлена активацією розчинної гуанілілциклази, що призводить до збільшення цикло-гуанілмонофосфату (cGMP) [135], а також іншим шляхом – через активацію Ca<sup>2+</sup>-активних калієвих каналів незалежно від cGMP [83]. У досліджах на щурах із експериментальним ЦП виявлено, що чадний газ продукується синергічно з NO в аорті й артеріях брижі під впливом індукцибельної гемооксигенази [26]. Інтраперитонеальне введення тваринам цинку протопорфірину – селективного інгібітора ферменту, значно поліпшує стан кровообігу [26]. Дослідження в плазмі крові рівня карбоксигемоглобіну, що утворюється внаслідок сполучення CO з гемоглобіном, показало його підвищення у хворих на ЦП [30], а також прямий кореляційний зв'язок із наростанням важкості патологічного процесу в печінці згідно з класами С. G. Child – R. N. Pugh [148].

За результатами недавніх досліджень, аналогічними з NO і CO властивостями володіє сірководень (H<sub>2</sub>S) – ендогенний газ, що утворюється з цистеїну під впливом трьох ферментів цистатіонін- $\gamma$ -ліази, цистатіонін- $\beta$ -синтази та 3-меркапто-сульфуртрансферази [35, 63, 198]. Проте його механізм дії трохи інший: H<sub>2</sub>S активує АТФ-чутливі калієві канали у клітинах гладкої мускулатури, тим самим призводячи до вазодилататорної дії. Доведено, що наявна за умов ЦП ендотоксемія стимулює цистатіонін- $\gamma$ -ліазу та відповідно перевиробництво вазодилататорної субстанції [27]. Надмірну активність мРНК цистатіонін  $\gamma$ -ліази та надпродукування H<sub>2</sub>S виявлено в аорті [35, 77], брижових артеріях [27], ворітній вені [77] щурів з

експериментальним ЦП. NO здатний стимулювати синтез сірководню, який може індукувати гемоксигеназу та впливати на синтез іншого ендогенного газу – CO [152].

Вазодилатційні властивості виявляє також простаглілін (простагландин I<sub>2</sub>) – високоактивний метаболіт арахідонової кислоти, що синтезується під впливом циклооксигенази у відповідь на фізичні та гуморальні стимули [114]. Він активує аденілатциклазу, збільшує внутрішньоклітинний рівень cAMP і знижує чутливість міоцитів до кальцію [83]. Його роль у формуванні спланхнічної вазодилатції за умов ЦП підтверджена низкою досліджень із використанням індометацину, який, знижуючи концентрацію простагландину, сприяв покращенню системної гемодинаміки [171]. Підвищену концентрацію сполуки виявлено як у кроликів із експериментальною портальною гіпертензією [167], так і у хворих на ЦП [60]. Описують також патогенетичну роль простагліліну у формуванні портокавальних шунтів і цирозної гастропатії [49, 145].

Проте надмірне розширення судин не може нормалізувати ні спланхнічний, ні, що більше, печінковий кровообіг, а лише призводить до надмірного припливу крові дилатованими судинами, що додатково підвищує судинний опір у системі ворітної вени. У разі високого портального тиску виникає прямий зв'язок між ворітною та порожнистими венами, обминаючи печінку, – портокавальні шунти. Шунти утворюються внаслідок відкриття існуючих шляхів або через неоваскуляризацію [172], опосередковану головним чином VEGF [4, 38]. Шунтування крові в обхід печінки та порушення її детоксикаційної функції призводять до уповільнення деградації та накопичення циркуляторних вазоактивних субстанцій із потужними судинорозширювальними властивостями: ендогенних канабіноїдів і опіоїдів, глюкагону, адренормедуліну, ендотеліального вазодилататорного гіперполяризаційного чинника тощо. Надлишок останніх у поєднанні з впливом ендогенних вазодилататорів, що надмірно продукуються, провокує наростання порушень гемодинаміки і замкнення «хибного кола» [19, 192].

Серед циркуляторних вазоактивних сполук на особливу увагу заслуговують ендогенні канабіноїди (ендоканабіноїди) – ліпідні молекули, які є біохімічними регуляторами багатьох фізіологічних процесів, наявні в структурах центральної нервової системи та периферійних тканинах, включно з печінкою [174]. Вважається, що механізм виникнення ендоканабіноїдопосередкованої гіпотонії подібний до механізму виникнення ендотоксичного шоку [89] з обов'язковою участю в цьому процесі бактерійного ендотоксину [157]. S. Batkai зі співавт. виявили в ізольованих моноцитах щурів з індукованим CCl<sub>4</sub> ЦП вдвічі-втричі вищу концентрацію анандаміду, ніж у контрольній групі, а також надмірну активацію CB<sub>1</sub> рецепторів ендотелію судин брижі [11]. За блокади ендоканабіноїдних рецепторів за допомогою їх антагоніста

SR141716A не лише зростав середній артеріальний тиск [11, 157] і загальний периферійний опір [157], але й уповільнився спланхнічний кровообіг [11] та підвищився судинний тонус артерій брижі щурів із біліарним цирозом [34].

Такі ж результати отримані в досліді з використанням AM251 – селективного антагоніста CB<sub>1</sub> – у щурів із лігатурою на жовчевій протоці [123]. В ізольованих моноцитах периферійної крові хворих на ЦП спостерігалось зростання концентрації анандаміду [11]. Проте кількість ендоканабіноїдів не корелювала з важкістю ураження печінки згідно з класами S. G. Child – R. N. Pugh чи з будь-якими гемодинамічними показниками [39]. Додатково, на думку деяких авторів [11, 14], активація CB<sub>1</sub> рецепторів здатна сприяти надпродукуванню NO. Протилежні результати отримали J. Ros і співавт. [157], які описують відсутність зв'язку між обома вазодилататорними сполуками. Окрім судинорозширювального ефекту стимулювання CB<sub>1</sub> виявляє у тканині печінки також профіброгенний і прозапальний, насамперед завдяки активації зірчастих клітин [11].

Описано також роль у системній вазодилатції ендогенних опіоїдів, проте причину збільшення активності пептидів за умов ЦП не з'ясовано [177]. У дослідях на щурах із експериментальним ЦП виявлено, що хронічна блокада опіоїдних рецепторів налтрексоном істотно збільшувала перфузійний тиск у судинах брижі, а отже, й значно покращувала спланхнічний кровообіг. Водночас у відповідь на введення налтрексону не зростала концентрація нітритів і нітратів, що свідчить про відсутність зв'язку між обома системами [122]. Спостерігалось й значне підвищення плазмових рівнів ендогенних опіоїдів у хворих на ЦП порівняно з контрольною групою [177].

Ендотеліальний вазодилататорний гіперполяризаційний чинник (ЕВГЧ) – сполука, яка також здатна виявляти судинорозширювальні властивості. Проте відповідь на питання, якою саме молекулою є ЕВГЧ, спірна. Серед основних претендентів: метаболіти арахідонової кислоти; моновалентний катіон K<sup>+</sup>; компоненти щільних контактів; водень пероксид [81]. Вазодилативність ЕВГЧ пояснюють його здатністю відкривати калій- і кальційзалежні канали у гладкій мускулатурі судин із подальшою активацією Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФ-ази, гіперполяризацією гладеньком'язової клітини та відповідно зменшенням потрапляння у них йонів кальцію. Основною його точкою прикладання є артеріоли, а чинниками стимулювання – ацетилхолін, брадикінін, субстанція Р, гістамін тощо [183]. Активність ЕВГЧ виявляють у ізольованих артеріях брижі щурів із ЦП, і найбільш помітною вона стає за умови блокування NOS і гемооксигенази [10].

На пізніх стадіях ЦП, головню хворих із асцитом, додатково зростає також концентрація інших ендогенних гуморальних судинорозширювальних чинників: аденозину, гістаміну, жовчних кислот [57].

Особливий інтерес становлять непрямі вазодилататори – сполуки, що опосередкованим активуванням

описаних вище молекул зумовлюють релаксацію кровоносних судин. Серед основних «медіаторів» вазодилататорів розглядають ФНП- $\alpha$ , бактерійний ендотоксин і адреномедулін.

ФНП- $\alpha$  – прозапальний цитокін, що продукується мононуклеарними клітинами у відповідь на вплив бактерійного ендотоксину. Його патогенетична роль у виникненні системної вазодилатації полягає у стимулюванні eNOS-залежної надпродукції NO, що підтверджено дослідженнями на щурах із портальною гіпертензією [106] та біліарним ЦП [173], коли введення пентоксифіліну – інгібітора ФНП- $\alpha$  – притуплювало васкулярні порушення. У плазмі тварин із експериментальним ЦП та у хворих на ЦП спостерігалася підвищена концентрація ФНП- $\alpha$  [28].

Відомо, що на пізніх стадіях ЦП завжди супроводжується ендотоксемією. Циркуляторний бактерійний ендотоксин не виявляє судинорозширювальних властивостей, проте, як уже згадувалося, активує низку субстанцій, що призводять до розширення периферійних судин. Серед них NO, ендоканабіноїди, а також ФНП- $\alpha$ , який своєю чергою теж активує NOS. У системний кровообіг ендотоксин потрапляє внаслідок алкогольного ушкодження слизової оболонки шлунково-кишкового каналу [33], порто-кавального шунтування крові, підвищення проникності стінки кишки для токсину [16] і бактерійної транслокації [46]. Його патогенетична роль підтверджена в експерименті з уведенням норфлуксацину, внаслідок чого частково зменшилися ознаки порушення системної гемодинаміки [155]. Уміст ендотоксину у хворих корелює з важкістю ЦП згідно з критеріями С. G. Child – R. N. Pugh [148].

Адреномедулін – сильний судинорозширювальний пептид, виділений уперше в 1993 р. К. Kitamura і співавт. [87] із клітин феохромацитом, основною функцією (прямою та непрямою, опосередкованою стимуляцією продукції NO) якого є вазодилатація. Адреномедулін, як посередник активації NO, здатний фосфорилувати й активувати протеїнкіназу В, сприяючи збільшенню cGMP і відповідно концентрації NO, що виявлено в експериментальній моделі щурів [143]. Це також підтверджують результати вивчення рівнів адреномедуліну у хворих на ЦП – підвищені рівні циркулюючого адреномедуліну прямо корелювали з плазмовими рівнями нітритів (стабільними метаболітами NO) [49], периферійним опором судин [49, 132] і важкістю цирозного процесу в печінці згідно з критеріями С. G. Child – R. N. Pugh [90]. У дослідженні [62] підвищену концентрацію адреномедуліну фіксували лише у пацієнтів, ЦП яких був ускладнений асцитом. Крім цього, у них спостерігали непрямий кореляційний зв'язок між рівнем вазодилататора й артеріальним тиском, швидкістю клубочкової фільтрації [62], кліренсом креатиніну та екскрецією натрію з сечею [90], а прямий – із частотою серцевих скорочень (ЧСС), рівнями ендотеліну [62], концентрацією альдостерону [62, 90], норадреналіну [90] та активністю реніну плазми [62, 90]. Такі результати свідчать

про зв'язок рівня адреномедуліну з ренін-ангіотензин-альдостероною системою (РААС) та симпатичною нервовою системою (СНС), а також функціональною недостатністю нирок.

Активування вазоконстрикторних систем (РААС, аргінін-вазопресинової та СНС) – наступний крок формування патологічної гемодинаміки – є прямим наслідком розширення периферійних судин і судин органів черевної порожнини. Системна вазодилатація призводить до ненормального розподілу крові в басейнах судин [73, 86]. Деякі дослідники виявили, що центральний (грудний) об'єм крові найчастіше зменшується, тоді як нецентральный (вісцеральный) у хворих на ЦП різко зростає [86, 130]. Ефективність артеріального об'єму крові знижується, і ненормальний розподіл об'ємів, переважно за рахунок селезінкового повнокрів'я, робить свій внесок у розлад системного кровообігу [127] – виникає, а частіше поглиблюється, артеріальна гіпотонія з наступним стимулюванням рецепторів серцевого об'єму і артеріальних барорецепторів, а також запуском судинозвужувальних механізмів [180, 191].

Як відомо, РААС – гуморальна ланка регулювання рівнів артеріального тиску та водно-електролітного балансу в організмі, активність якої залежить від кровонаповнення та функціональної здатності нирок, а також рівнів простагландинів і низки інших вазоактивних сполук, включає ангіотензиноген, ангіотензин I, ангіотензин II, проренін, ренін, ангіотензинперетворювальний фермент і альдостерон. Припускають, що за умов ЦП активація РААС здійснюється внаслідок гіпоперфузії нирок [159], яка виникає через спланхнічну вазодилатацію та венозний застій [163]. Крім цього, виникнення вторинного гіперальдостеронізму асоційоване також із гепатоцелюлярною недостатністю – через наявну гіпоальбумінемію активний альдостерон не здатний зв'язатися з достатньою кількістю білка й втратити активність [200].

Як свідчать результати сучасних досліджень, у хворих на ЦП спостерігається підвищений рівень ангіотензину II [109] та реніну [107, 126], а концентрація останнього корелює з деякими показниками печінкової дисфункції, але не з об'ємом циркулюючої крові [126]. Недавні дослідження показали, що РААС також відіграє ключову роль у фіброзі печінки [107, 109, 137, 149], завдяки здатності ангіотензину-II стимулювати печінкові зірчасті клітини, які, своєю чергою, підвищують активність профіброгенних молекул (чинника росту пухлин- $\beta$ , тканинного інгібітора металопротеїнази-1 тощо) [109].

Вазопресин, або антидіуретичний гормон – це гормон гіпоталамуса, який бере участь у водно-електролітному обміні. Його секреція збільшує осмолярність плазми крові та реабсорбцію води нирками і зменшує об'єм позаклітинної рідини, що визначає основні ефекти гормону – збільшення периферійного судинного опору та підвищення артеріального тиску. У літературі згадується про підвищений рівень вазопресину у хворих на ЦП [28, 72]. На практиці ж

антагоністи рецепторів антидіуретичного гормону активно використовуються для лікування таких хворих, проте вже як симптоматичний лікарський засіб з метою корекції набрякового синдрому [48].

Паралельно з ендотеліальними чинниками та РААС, судинозвужувальний ефект виявляє вегетативна нервова система (ВНС), а саме її відділ – СНС через адренергічні впливи на  $\alpha_1$ - і  $\alpha_2$ -адренорецептори, опосередковані нейромедіатором норадреналіном. Симпатикотонія та симпатична дисфункція – одна з важливих і доведених патогенетичних складових виникнення кардіоваскулярних уражень у хворих на ЦП, що також підтверджує підвищена концентрація норадреналіну в сироватці крові хворих [169, 187], яка зростає паралельно з наростанням важкості основного захворювання [75] внаслідок надвиробництва, а не порушеного його кліренсу [142].

Наявність вегетативних дефектів за умов ЦП підтверджено низкою простих діагностичних тестів, таких як опитувальники, індекс І. Кердо, проби з рефлекторним і фізичним навантаженням, варіабельність серцевого ритму (BCP) [128], що передбачають визначення співвідношення між активністю симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС. Результати більшості таких досліджень свідчать про безпосередній зв'язок гіперактивності симпатичного відділу вегетатики з важкістю хвороби печінки, виживанням пацієнтів, що підтверджують її вторинний характер і оборотність після трансплантації печінки [125].

Збільшена каналцева реабсорбція натрію, яка опосередкована впливом альдостерону, ангіотензину та  $\alpha$ -адренергічними стимулами, а також знижена екскреція води внаслідок збільшення виділення вазопресину [52] призводять до ще більшого розширення об'єму плазми та поглиблення патологічного кровообігу. Незважаючи на гіперактивність вазоконстрикторних систем, більшість судин так і залишаються розширеними [9]. Сьогодні цей парадокс пояснюють зниженою чутливістю судин до вазоконстрикторних впливів [56], що не зникає навіть після видалення ендотелію та інгібування надвиробництва NO. На основі результатів численних досліджень зроблено припущення, що дефект скорочувальної сигналізації найімовірніше є на рівні субрецепторів [141, 158] і асоціюється зі зниженням активності фосфоліпази C- $\beta$  та відповідно утворенням інозитолтрифосфату, відповідального за внутрішньоклітинний приплив  $\text{Ca}^{2+}$  [100], а також дефектною активацією Rho-кінази [182]. Остання своєю чергою надмірно активує MLC-фосфатазу, внаслідок чого порушується скорочення м'язових волокон [182]. Інші ж вважають ключовим патогенетичним механізмом десенсибілізацію (G-білок)-асоційованих рецепторів [69], що виникає через вплив підвищених концентрацій ангіотензину II та катехоламінів [74, 75].

Як і патогенез судинного ураження, механізм виникнення серцевої дисфункції досі остаточно не з'ясований. Пошук етіологічних чинників і механізму їх впливу ускладнює також той факт, що ЦП здебіль-

шого є наслідком вживання алкоголю. Алкоголь, як відомо, здатний спричиняти як ЦП, так і алкогольну КМП незалежно одне від одного. Проте дослідники надали низку аргументів, які свідчать на користь ЦП як основної причини серцевої дисфункції. Серед них найбільш вагомими вважаємо результати автопсій хворих із алкогольним і неалкогольним ЦП, де виявлено ідентичні зміни серцевого м'яза, які свідчили про наявність КМП: помірний фіброз, субендокардіальний набряк, ядерну та ендоплазматичну вакуолізацію [6, 110]. Гіпердинамічна гемоциркуляція теоретично також здатна призвести до виникнення серцевої дисфункції через перевантаження серця кров'ю.

Існує низка припущень щодо можливих кардіодепресивних чинників, які потенційно можуть брати участь у порушенні систолічної та діастолічної функцій серця і в електрофізіологічних порушеннях.

Декомпенсування систолічної дисфункції серця виникає внаслідок глибокої скелетно-м'язової дистрофії, зумовленої головним чином кардіотоксичним впливом NO, та дисфункцією  $\beta$ -адренергічної рецепторної системи. Стимулювання  $\beta$ -адренорецепторів є ключовим у скороченні кардіоміоцитів. Окрім рецепторів до складу системи входять гетеротримерний гуанін-нуклеотидзв'язувальний (Gs-) білок і аденілатциклаза. В нормі, діючи на  $\beta$ -адренорецептори, активуються й інші складові системи з утворенням cAMP, який своєю чергою сприяє внутрішньоклітинному припливу кальцію та скороченню кардіоміоцитів [184].

Численні дослідження продемонстрували, що за умов ЦП зменшується щільність  $\beta$ -адренорецепторів [161], знижується вміст Gs-білка та порушуються його функції, пригнічується активність аденілатциклази і відповідно утворення cAMP [8, 93, 101].

Однією з причин ураження рецепторів вважається так зване зниження плинності мембрани, що призводить до порушення фізіологічних функцій і зміни структури біліпідного шару мембрани кардіоміоцитів [196]. Це відбувається унаслідок підвищення вмісту холестерину в мембрані й зростання співвідношення холестерин/фосфоліпіди [93].

Зміни в плинності мембран можуть також відіграти певну роль у порушенні функцій  $\text{Ca}^{2+}$ - і  $\text{K}^{+}$ -залежних йонних каналів [124], які беруть участь у регулюванні судинного тонуусу та потенційно можуть бути причиною не лише порушення скоротливої функції кардіоміоцитів і вазодилатації [140, 145], але й подовження інтервалу Q–T [103].

Підвищена активність ендоканабіноїдної системи у хворих на ЦП [39] і надмірна стимуляція  $\text{CB}_1$  призводять до інгібування аденілатциклази й виникнення негативного іотропного ефекту, що виявлено в експериментальних моделях тварин і клінічних дослідженнях [20, 42]. S. A. Gaskari та співавт. [20] припускають, що ендоканабіноїди причетні до порушення скорочення у відповідь на стимулювання  $\beta$ -адренорецепторів. До ушкодження  $\beta$ -адренорецепторної системи призводять ендогенні гази – NO і CO [120, 39, 42, 47, 95, 105, 154, 189], які здатні гальмувати ско-

ротливу здатність міокарда підвищенням продукції cGMP (механізм зумовлений підвищеною деградацією cAMP від дії фосфодіестерази-2). Розглядають також інший NO- і CO-зумовлений патогенетичний механізм формування негативного інотропного ефекту – надмірна кількість cGMP через протеїнкіназу G та інші механізми пригнічує потік вільного кальцію в клітину [187] внаслідок значного зниження щільності рецепторів і електрофізіологічної функції L-типу кальцієвих каналів мембрани сарколеми кардіоміоцитів [154, 189]. Надмірне стимулювання мускаринових рецепторів, які притуплені у хворих із ЦП, також бере участь у формуванні систолічної дисфункції міокарда [155]. Збільшений об'єм крові, що циркулює, як було вже описано, призводить до підтримання підвищеного серцевого викиду, високої ЧСС, ударного об'єму та серцевого індексу, а відтак до перевантаження міокарда та порушення систолічної функції.

Часто порушення діастолічної функції асоціюють із порушенням білоксинтезувальної функції печінки. Унаслідок гіпоальбумінемії набухали м'язові волокна та відбувався розпад міофібрил із виникненням субендотеліального набряку міокарду, гіпертрофії і вогнищового фіброзу, які й виступають патоморфологічною основою діастолічної дисфункції [31].

Причиною електрофізіологічних порушень міокарда може бути як кардіотоксичний ефект ендотоксинів, зокрема жовчних кислот, зумовлений їх здатністю пригнічувати автоматизм синусового вузла, так і гіпокаліємія, яка виникла внаслідок вторинного гіперальдостеронізму і здатна пригнічувати процес деполяризації в міокарді [20].

Підсумовуючи описане вище, зауважимо, що підвищення портального тиску є сигналом, що запускає молекулярні механізми формування системної вазодилатації, яка найбільш яскраво виражена в спланхнічних судинах. На додаток до надпродукції судинорозширювальних агентів знижується відповідь гладкої мускулатури на енд- та екзогенні судинозужувальні впливи. Комплексно це спричиняє подальші зміни у кровоносному руслі й призводить, через вазодилатацію і зміну типу системної гемодинаміки на гіпердинамічний, до поліорганної недостатності. Вазоактивні речовини, що зумовлюють ураження системної гемодинаміки, здатні також виявляти кардіодепресивні властивості й потенційно можуть брати участь у патогенезі кардіоміопатії за умов ЦП. Проте такий виражений поліморфізм кардіодепресивних ефектів у хворих на ЦП не дає змоги виявити основний патогенетичний чинник у виникненні КМП.

Отже, можна припустити, що ураження як центральних, так і периферійних органів кровообігу відбувається одночасно за участю одних і тих же механізмів, до активування яких призводить хронічний дифузний процес у печінці, що супроводжується гепатоцелюлярною недостатністю й портальною гіпертензією.

На ранніх етапах ЦП скарг, спричинених ураженнями системи кровообігу, найчастіше немає. У більш

ніж половини суб- і декомпенсованих пацієнтів трапляються неспецифічні кардіальні скарги, які переважно розцінюються як прояв основного захворювання. Здебільшого – це кардіальгії, що локалізуються на верхівці серця, не зв'язані з фізичною активністю й виникають без видимої на це причини. Багатьох пацієнтів турбують відчуття браку повітря, серцебиття, перебої у роботі серця, периферійна затримка рідини (набряки і асцит), задишка під час навантаження і в спокої, а також швидка втомлюваність, зниження працездатності [7].

О. А. Мехтієва [117] стверджує, що з декомпенсуванням хронічного гепатиту у частини пацієнтів виникають ангінозний біль, перебої у роботі серця, серцебиття, а з виникненням ЦП – пекучий біль за грудниною та ознаки серцевої декомпенсації. Подібні результати отримали вітчизняні дослідники [181]. Під час дослідження системи кровообігу виявляли постійний чи періодичний біль у серці більш ніж у половини хворих на хронічний гепатит помірного ступеня активності, у 4/5 хворих – на хронічний гепатит вираженого ступеня активності, у 90,0 % хворих – на ЦП у стадії субкомпенсації та майже у кожного хворого (98,0 %) – на декомпенсований ЦП. Інші дослідники [40] стверджують, що на серцебиття та перебої у роботі серця скаржаться 1/7 пацієнтів із хронічним гепатитом та субкомпенсованим ЦП, а також у половини – з декомпенсованим ЦП. Проте лише у третини-чверті хворих на ЦП у стадії суб- і декомпенсації спостерігалася задишка, яка виникала під час незначного фізичного навантаження [181], що підтверджує ще одну особливість клінічного перебігу серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦП – прихований перебіг недостатності лівого шлуночка. Зниження загального периферійного опору й тону артеріальних судин різко зменшує постнавантаження на серце, запобігаючи формуванню важкої серцевої недостатності та забезпечуючи безсимптомний її перебіг від декількох місяців до декількох років. Тільки за умов значного фізичного навантаження або лікування вазоконстрикторами у таких пацієнтів виникають ознаки серцево-судинної недостатності. Підкреслимо, що такі хірургічні процедури, як трансплантація печінки і трансюгулярне внутрішньосудинне портокавальне шунтування, які скеровані на нормалізацію гемодинаміки, призводять до появи серцевої недостатності й у 7,0–15,0 % стають причиною післяопераційної смерті [139, 176].

Під час об'єктивного обстеження хворих виявляють «стигми» гіпердинамічної гемоциркуляції – пальмарну еритему, гіперемійовану шкіру, частий пульс [131, 132]. Доведено також, що з наростанням важкості патологічного процесу в печінці пришвидшується ЧСС, досягаючи максимально високих значень у хворих на декомпенсований ЦП [131]. Окрім цього, ЧСС у цієї категорії хворих не відповідає на рефлекторні проби (шкірна холодова проба, проба А. М. Вальсаві), фізичні та фармакологічні стимули адекватною зміною, що отримало назву «хронотропна недостатність» [1,



2]. Хронотропна недостатність уперше описана в дослідженнях S. S. Lee і співавт. [96] і вважається проявом симпатичної дисфункції [1, 2]. Більшість дослідників фіксують у хворих на ЦП артеріальну гіпотонію, яка з наростанням важкості ЦП посилюється [131]. Згідно з результатами досліджень S. D. Spatt і співавт. [168] та F. Raaschou [153], опублікованих у 40-х роках ХХ ст., у хворих на гіпертонічну хворобу підвищений артеріальний тиск нормалізується після формування ЦП, і навпаки – захворювання печінки може захистити від виникнення артеріальної гіпертонії [50, 73]. Такий феномен деякі дослідники описують урівноваженням вазоконстрикційних і вазодилататійних впливів [45, 73]. Інші описують схильність таких хворих до артеріальної гіпертензії на етапі компенсованого захворювання печінки, яка з наростанням важкості цирозного процесу трансформується у стійку гіпотонію [117]. Дехто вважає, що відсоток пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском зростає з наростанням важкості хронічних дифузних захворювань печінки (8,0 % серед пацієнтів із хронічним гепатитом та 21,0 % – із ЦП) [181].

Дослідженню зв'язку між клінічними проявами ураження системи кровообігу та функціональним станом печінки присвячено дуже мало праць. У них описується кореляція вираженості кардіальгії, серцебиття і проявів серцевої декомпенсації з наростанням анемії, зі змінами у лабораторних дослідженнях крові, фіброзними змінами в печінці та ступенем портальної гіпертензії [117].

Отже, клінічних ознак втягнення у патологічний процес органів системи кровообігу у хворих на ЦП недостатньо й, головне, вони неспецифічні. Найчастіше скарг немає або їх розцінюють як прояв захворювання печінки, а результати об'єктивного обстеження є малоінформативними. Найбільш специфічними видаються ЧСС, наявність «хронотропної недостатності», рівень і добові коливання артеріального тиску. Проте результати досліджень суперечливі, а тому їх не можна використовувати. Нам не траплялися також дослідження залежності клінічних проявів ураження системи кровообігу від показників функціонального стану печінки.

Ураження кардіоваскулярної системи у хворих на ЦП можна підтвердити як лабораторними, з визначенням низки біохімічних маркерів, так і інструментальними, які включають електрокардіографію (ЕКГ), доплероехографію, добовий моніторинг артеріального тиску, холтеровський моніторинг ЕКГ, динамічну магнітно-резонансну візуалізацію серця і т. ін.

Підвищені рівні таких біохімічних показників, як передсердний (ANP) та мозковий натрійуретичні пептиди (BNP), тропонін I розглядаються як маркери ураження кардіоваскулярної системи у хворих на ЦП [166, 194, 197]. Згідно з інформацією з сучасних літературних джерел [10, 57, 80, 179], у хворих на ЦП достовірно зростають рівні ANP та BNP. За результатами досліджень [190, 197], рівень BNP корелює з

довжиною інтервалу Q–T, товщиною міжшлуночкової перегородки, кінцевим діастолічним діаметром лівого шлуночка, порушенням діастолічної функції серця та кількістю балів за шкалою C. G. Child – R. N. Pugh. Рівень pro-BNP також підвищений і прямо корелює з важкістю ЦП та проявами серцевої недостатності [71, 154]. Тропонін I, що свідчить про ушкодження міокарда, також підвищується, головним чином у хворих на ЦП алкогольної етіології [115]. За результатами іншого дослідження, тропонін I молоінформативний, бо зростає у 32,0 % хворих на ЦП з втягнутою в патологічний процес системою кровообігу [147].

Дослідження ЕКГ хворих на ЦП показують зростання частоти порушення ритму (синусової тахікардії, брадикардії, екстрасистолії, миготливої аритмії) та провідності (з блокадою лівої і правої ніжок пучка В. Гіса) з наростанням важкості захворювання печінки [181]. Важливою діагностичною ознакою вважають подовження інтервалу Q–Tc, що трапляється в однієї-двох третин пацієнтів з В і С стадіями ЦП за C. G. Child – R. N. Pugh і зумовлене ураженням печінки та наявністю портальної гіпертензії. Виявлено, що тривалість інтервалу корелює з рівнем BNP та норадреналіну [25] й важкістю ураження печінки [66]. Відомо, що подовжений Q–Tc вказує на відтерміновану реполяризацію і потенційно може бути причиною електричної нестабільності міокарда, небезпечної виникненням шлуночкових аритмій, тахікардій і раптової кардіальної смерті. У хворих на ЦП впродовж доби відбувається комбінація подовжених і «нормальних» Q–T, що може ще більше затримати реполяризацію. Пролонгований інтервал Q–T виправляється у 50,0 % пацієнтів після трансплантації печінки, що підтверджує його вторинний характер стосовно ЦП [12]. Подибуємо повідомлення про використання кількісного аналізу ЕКГ з обчисленням індексів роботи правого й лівого шлуночків для діагностики стану системи кровообігу у хворих на ЦП. З'ясовано, що з наростанням важкості захворювання печінки втрачається кореляційний зв'язок між індексами роботи шлуночків і гіпертрофією міокарда [181].

У літературі згадується також про застосування добового моніторування артеріального тиску з метою оцінити гемодинаміку у хворих на ЦП [133]. Інформація, отримана внаслідок добового моніторування артеріального тиску, більш повна, ніж результати одноразового (офісного) вимірювання артеріального тиску. Зокрема, група науковців оцінювала за допомогою добового моніторування циркадні ритми артеріального тиску та ЧСС і констатувала наявність нормотонії з тахікардією вночі та гіпотонії з нормальною ЧСС удень. Такий дефект вони пояснили майже однаковим хвилинним об'ємом крові як удень, так і вночі [133].

За допомогою ехокардіографії у хворих на ЦП можна оцінити діастолічну та систолічну функції міокарда, а також виміряти розміри й товщину стінок камер серця [104]. Уперше наявність діастолічної дисфунк-



ції у хворих на ЦП описано 1997 р. [150]. Вона зазвичай перебігає систолічною, є майже у кожного хворого на ЦП [104, 193] і характеризується жорсткими, неподатливими шлуночками з тією чи іншою мірою гіпертрофованим і/або дилатованим лівим шлуночком; це, правда, не є обов'язковим для її формування [7]. До критеріїв діастолічної дисфункції, визначених за допомогою доплерокардіографії, відносять зміну показників трансмітрального кровоплину – пік А, пік Е, співвідношення Е/А, що у хворих на ЦП менше 1,0, а також збільшення часу сповільнення швидкості кровоплину у фазу ранньої діастолі більше 200,0 мс та збільшення ізовольмічної релаксації більше 80,0 мс. Доведено, що на ступінь порушення діастолічної функції впливають важкість ЦП [41] і наявність асцитів [178]. Останній провокує підвищення внутрішньогрудного тиску, який і перешкоджає діастолічному розслабленню міокарда [178]. Описують також повне відновлення діастолічної функції після пересадження печінки впродовж 6–12 місяців [178].

Наявність діастолічної дисфункції певною мірою робить неможливим адекватне збільшення ударного об'єму у відповідь на подразники, тобто настає розлад систолічної функції серця. Дослідами на тваринах, а також дослідженнями за участю людей доведено, що систолічна функція серця нормальна або навіть збільшена за умов ЦП. У 30,0–70,0 % хворих на ЦП наявний підвищений серцевий викид, а серцевий індекс зростає паралельно наростанню важкості патологічного процесу в печінці – у пацієнтів класів А, В і С згідно з класифікацією С. G. Child – R. N. Pugh становив відповідно 3,5, 4,0 та 4,7 л·хв/м<sup>2</sup> [22]. Проте такі результати характерні лише за умов спокою. Під час стресу, фізичного чи фармакологічного навантаження або інших стимулів систолічна функція серця різко падає, що виявляється зниженням фракції викиду менше 55,0 % [139]. Систолічну дисфункцію у хворих на ЦП вперше продемонстрував L. Gold [53]. У подальших дослідженнях, де порівнювали фракцію викиду хворих із ЦП й контрольної групи у спокої та під час навантаження, виявили, що під час стресу її приріст був достовірно меншим у дослідній групі [85]. Здорова людина здатна потроїти свій серцевий викид під час субмаксимального навантаження, на відміну від хворого на ЦП, серцевий викид якого не збільшується навіть удвічі [151].

У сучасній фаховій літературі описується зміна товщини стінок і розмірів порожнин серця у хворих на ЦП. У більшості з них виявляють потовщення стінки лівого шлуночка і міжшлуночкової перегородки та перевантаження лівого передсердя [136]. Гіпертрофію міокарда шлуночків виявлено у 73,0 % хворих на хронічний гепатит і в 78,3 % хворих на ЦП [199]; на всіх стадіях захворювання переважає гіпертрофія лівих відділів серця над правими [181]. Л. В. Журавлева [199] дослідила частоту утворення різних варіантів ремоделювання серця у хворих на ЦП – ознаки концентричної гіпертрофії лівого шлуночка були у 47,1 % хворих на ЦП, ексцентричної – у 29,4 %, кон-

центричне ремоделювання лівого шлуночка – у 23,5 %. Із наростанням важкості ЦП змінювався структурно-функціональний стан міокарда, про що свідчило збільшення частоти виявлення прогностично несприятливих типів ремоделювання міокарда – концентричної та ексцентричної гіпертрофії [59]. Розміри ж правого шлуночка можуть бути збільшеними, зменшеними або не зміненими [2].

Окрім зміни геометричних показників серця, у хворих на ЦП спостерігається зниження амплітуди відкриття клапанів аорти [181].

Гістологічне дослідження серцевого м'яза засвідчило, що його зміни неспецифічні й виявлялися субендокардіальним і міокардіальним набряком, сегментарним фіброзом, гіпертрофією міокарда, ексудацією, вакуолізацією ядер та пігментацією [144].

Сьогодні не існує патогномонічних або хоча б специфічних критеріїв діагностики ураження кардіоваскулярної системи у хворих на ЦП.

Отже, клінічні ознаки серцево-судинних ускладнень бідні й неспецифічні, додаткові лабораторні та інструментальні дослідження використовуються вкрай рідко, а їх чіткі диференційно-діагностичні критерії досі не сформовані.

Специфічні рекомендації щодо лікування кардіоваскулярних уражень у хворих на ЦП не розроблені через недостатньо вивчений патогенез і відсутність їх чітких діагностичних критеріїв. Вважається, що периферійна дилатація, що виникає за наявності ЦП, «захищає» від виникнення важкої серцевої недостатності, а незначна систолічна і/або діастолічна дисфункція за відсутності стресу не вимагає лікування.

Якщо серцева недостатність стає явною, лікування має бути таким, як для всіх форм застійної серцевої недостатності: ліжковий режим, призначення кисню, сечогінних і лікарських засобів, що знижують переднавантаження на серце [104, 113]. Слід особливо обережно призначати інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, оскільки вони можуть призвести до значного зниження артеріального тиску й виникнення гострої печінкової недостатності [99]. Не рекомендується використовувати серцеві глікозиди, що були неефективні у пацієнтів із алкогольним ЦП [99]. Обмежено слід використовувати добутамін та ізопротеренол, оскільки в цієї категорії пацієнтів, β-адренорецептори десенсибілізовані й судинні реакції на добутамін ослаблені [119]. Вважається, що слід надавати перевагу β-адреноблокаторам, беручи до уваги їх кардіопротекторні властивості. J. H. Henriksen і співавт. [70] повідомляють про нормалізацію інтервалу Q-T після одноразового вживання однієї дози пропранололу, але чи поліпшується скорочувальна функція серця після тривалого вживання неселективних β-адреноблокаторів невідомо.

Підтверджується ефективність використання карведілолу, який, окрім ефекту від β-адреноблокаторів, здатний впливати також на СНС і виявляти, завдяки α-блокувальному ефекту, вазодилататорні властивості, сприяти ремоделюванню міокарда лівого шлуночка

та регресу КМП. Карведілол знижує тиск у портальній вені та запобігає таким ускладненням, як, наприклад, гострі кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу. Описують також реконструкційні властивості антагоніста альдостерону. Після шестимісячного лікування зменшилися розміри камер гіпертрофованого лівого шлуночка й товщини його стінки, ледь покращилася діастолічна функція серця. На думку авторів, більш тривалий курс лікування дав би статистично значимі результати [151].

Покращити стан системи кровообігу за наявності ЦП можна оперативними методами (парацентез, трансюгулярне портокавальне шунтування, перитонеовозне шунтування, ортотопічна трансплантація печінки). Доведено, що трансплантація печінки здатна редукувати систолічну й діастолічну дисфункції міокарда, коригувати подовжений інтервал QT. Проте оперативне втручання – це стрес для організму, який може призвести до вираженої серцевої недостатності, гепаторенального синдрому та інших ускладнень [102, 178].

Отже, специфічних методів лікування уражень серцево-судинної системи за наявності ЦП не розроблено. Лікування таких хворих має бути індивідуалізованим, скерованим на підтримання функцій міокарда та профілактику декомпенсації кровообігу.

**Опис клінічного випадку.** Пацієнт В. І. П., 45 років, проживає у Львівській області. Втретє лікувався у Львівському обласному гепатологічному центрі, що функціонує на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та гастроентерологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні. Під час шпиталізації висловлював скарги на збільшення розмірів живота, випинання пупка, постійне відчуття важкості в правому та лівому підбер'ях, мало інтенсивний, але постійний генералізований свербіж шкіри, набряки обох гомілок і стіп, що з'являються увечері, задишку й серцебиття, що виникають під час незначного фізичного навантаження, порушення сну, виражену загальну слабкість, швидку втомлюваність.

Із анамнезу захворювання відомо, що вважає себе хворим близько 5 років, відколи помітив пожовтіння склер і шкіри. Звернувся за медичною допомогою і був скерований на стаціонарне лікування у Ч-ку центральної районної лікарні, де діагностовано цироз печінки алкогольного генезу. Після лікування стан незначно покращився. Важкість захворювання повільно наростала і, незважаючи на постійне лікування, загальний стан пацієнта постійно погіршувався, особливо впродовж останнього місяця.

Із анамнезу життя відомо, що туберкульоз, венеричні захворювання, паразитоз у себе та рідних заперечує. Шкідливі звички – палить із 15-річного віку, по 20 цигарок на день останніх 8 років, зловживає алкоголем (скринінг на зловживання алкоголем CAGE-тест – 4 бали). Спадковість не обтяжена. Непереносимості медикаментів не помічав.

Об'єктивно під час шпиталізації: загальний стан важкий; свідомість – чітка; положення в ліжку вимушене через збільшений живіт; будова тіла правильна; конституція нормостенічна; шкіра блідо-жовтянича, суха, «судинні зірочки» на верхній частині тулуба, сліди від розчухів; слизові оболонки, доступні для огляду, – блідо-рожеві; склери іктеричні; набряки гомілок і стіп; лімфатичні вузли не збільшені; температура тіла 37,1 °С, маса тіла 91,1 кг, зріст 176,0 см. Дихання через ніс вільне; виділень із носа немає; ЧД 17/хв; ритмічне, середньої амплітуди, тип дихання грудний; грудна клітка правильної форми, симетрична; бере участь у акті дихання рівномірно; голосове тремтіння середньої інтенсивності; межі легень у нормі; екскурсія легень 6,0 см; перкуторно над легеньми ясний легеневиий звук; дихання жорстке, хрипів немає; бронхофонія без особливостей.

Ділянка серця без змін; серцевий поштовх не пальпується; верхівковий поштовх у V міжребер'ї на 1,0 см медіальніше лівої середньоключичної лінії; пульс 98 уд./хв, дефіциту пульсу немає; ритмічний, м'якого напруження. АТ справа 100/60 мм рт. ст., АТ зліва 95/60 мм рт. ст.; перкуторно – межі відносної і абсолютної серцевої тупості відповідають нормі, конфігурація звичайна; судинний пучок не виступає з-за краю груднини, поперечник пучка 4,0 см; аускультативно: ЧСС – 98 уд./хв, серцеві тони ритмічні, ослаблені, систолічний шум над верхівкою.

Язик – вологий, обкладений білим нашаруванням; печінковий запах з рота; зів рожевий, чистий; акт ковтання вільний; зуби сановані; живіт збільшений у розмірі за рахунок асцити, *sarut medusae*, пупкова кила; перкуторно – тупий звук у латеральних ділянках живота; пропальпувати печінку, жовчевий міхур, селезінку та підшлункову залозу не вдалося через виражений асцит; аускультативно – шум у ділянці пупка; випорожнення регулярні раз на добу, неоформлені, з домішками неперетравленої їжі. Ділянка нирок не змінена; нирки не пальпуються; с-м Пастернацького – (-) зліва і справа; дизуричних проявів немає. Деформації, дефігурації суглобів не виявлено; обсяг активних і пасивних рухів повний, сила кистей рук збережена; тонус скелетних м'язів збережений. Щитоподібна залоза не збільшена, не болюча.

Результати додаткових лабораторних та інструментальних аналізів:

1. Загальний аналіз крові: гемоглобін – 95,0 г/л; еритроцити –  $2,8 \cdot 10^{12}$ /л; лейкоцити –  $10,9 \cdot 10^9$ /л; тромбоцити –  $158 \cdot 10^9$ /л; паличкоядерні – 6,0 %; сегменти – 60,0 %; лімфоцити – 24,0 %; еозинофіли – 2,0 %; моноцити – 8,0 %; анізоцитоз (+); швидкість осідання еритроцитів – 48,0 мм/год.

2. Загальний аналіз сечі: кількість 100,0; колір – світло-жовта; прозорість – прозора; питома вага 1009; реакція кисла; білок не виявлено; епітелій плос. – 1–2 в полі зору; лейкоцити 2–4 в полі зору; бактерії – (-).

3. Копрограма: колір – св.-корич., форма – неоформ., консистенція – густа, реакція на приховану кров – (-); м'язові волокна – 0-1 у полі зору, рослинна кліткови-

на, що не перетравилася, – помірна кількість; жир нейтральний – поодинокі краплі в полі зору, жирні кислоти – незначна кількість, кристали – незначна кількість, лейкоцити, епітелій, еритроцити – не виявлені; йодофільна флора – не виявлена, я/г і ц/н – не виявлено.

4. Біохімічний аналіз крові: білірубін загальний – 135,4 мкмоль/л, прямий білірубін – 105,9 мкмоль/л; тимолова проба – 7,8; загальний білок – 63,5 г/л; альбуміни – 40,8 %; глобуліни:  $\alpha_1$  – 3,6 %;  $\alpha_2$  – 8,0 %;  $\beta$  – 10,7 %;  $\gamma$  – 35,4 %; глюкоза – 4,1 ммоль/л; холестерин – 3,5 ммоль/л; креатинін – 0,75 ммоль/л; калій – 4,6 ммоль/л; натрій – 146,0 ммоль/л; кальцій – 2,30 ммоль/л; хлор – 97,0 ммоль/л; амілаза – 56,0 од/л, аспартатамінотрансфераза – 96,0 Од/л; аланінамінотрансфераза – 28,0 Од/л; лужна фосфатаза – 237,0 Од/л,  $\gamma$ -глутамінотрансфераза – 202,0 IU/L.

5. Коагулограма: протромбіновий час – 24,2', протромбіновий індекс – 54,0 %, загальний фібриноген 3,0 г/л, фібриноген «Б» – (-), етаноловий тест – (-).

6. Визначення специфічних антигенів і антитіл: HBsAg – (-); Anti HBsAg – (-); Anti HCV – (-).

7. Електрокардіографія: ритм синусовий, тахікардія (ЧСС – 102 уд./хв), положення електричної осі серця – горизонтальне, вольтаж у нормі. Інтервал Q–TcF (коригований) = 0,54 с (подовжений).

8. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: виражений асцит! Печінка: товщина правої частки – 188,0 мм, товщина лівої частки – 77,0 мм; структура неоднорідна, ехогенність підвищена, край заокруглений. Ворітна вена 15,0 мм. Холедох 3,0 мм. Жовчевий міхур: стінка – 7,0 мм, містить загущену жовч. Підшлункова залоза: розміри в межах норми, структура неоднорідна, ехогенність підвищена, контур горбистий. Селезінка 155,0x68,0 мм. Нирки: розміри в нормі, чашково-мискова система не розширена, не блокована, паренхіма 18,0 мм. Сечовий міхур не наповнений.

9. Езофагогастроуденофіброскопія: слизова стравоходу блідо-рожева, в середньонижній третині контуруються венозні стовбури, вени звивисті, нерівномірного діаметра, блакитного кольору, у просвіт стравоходу випинаються вузлики діаметром 3-4 мм. Кардія змикається щільно, слизова шлунка гіперемована з підслизовими геморагіями. В шлунку наявні слиз, жовч. Пілорус прохідний. Цибулина дванадцятипалої кишки без особливостей. Висновок: варикозне розширення вен стравоходу II ступеня (згідно з класифікацією Д. І. Тамулевичюте, А. М. Вітенаса [175]), цирозна гастропатія II-III ступеня (згідно з класифікацією Т. McComack і співавт. [116]).

10. Ультразвукове доплерофлюметричне дослідження судин черевної порожнини: діаметр ворітної вени – 1,2 см, діаметр селезінкової вени – 1,2 см, діаметр печінкової артерії – 0,76 см, діаметр селезінкової артерії – 0,87 см, діаметр реканалізованої пупкової вени – 0,7 см, лінійна швидкість кровоплину у ворітній вені – 4,0 см/с, лінійна швидкість кровоплину в селезінковій вені – 6,0 см/с, лінійна швидкість

кровоплину в реканалізованій пупковій вені – 12,5 см/с, максимальна (пікова) систолічна швидкість кровоплину в печінковій артерії – 60,0 см/с, кінцева діастолічна швидкість кровоплину в печінковій артерії – 15,0 см/с, максимальна (пікова) систолічна швидкість кровоплину в селезінковій артерії – 91,0 см/с, кінцева діастолічна швидкість кровоплину в селезінковій артерії – 17,0 см/с; реканалізована пупкова вена – (+); аномальний потік кровоплину у ворітній вені – (+); аномальний потік кровоплину в селезінковій вені – (+); печінково-селезінковий артеріальний індекс = 54,5 %; індекс застою ворітної вени = 0,33; індекс резистентності печінкової артерії = 0,75; індекс резистентності селезінкової артерії = 0,81; ворітно-селезінковий венозний індекс = 0,852. Коефіцієнт портальної гіпертензії = 18 балів. Висновок: портальна гіпертензія III ступеня (згідно з класифікацією О. О. Абрагамовича та ін.).

11. Ехо-кардіографія. Розміри серця: правий шлуночок (діаметр) – 2,4 см, ліве передсердя (діаметр) – 3,8 см, лівий шлуночок (товщина задньої стінки в діастолу) – 0,9 см, кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка – 259,0 мл, кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка – 89,4 мл, кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка – 6,0 см, кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка – 5,5 см, міжшлуночкова перегородка – 1,3 см, висхідна аорта (діаметр) – 3,4 см, маса міокарда лівого шлуночка – 83,5 г. Функція серця: фракція викиду – 65,5 %, діастолічна дисфункція –  $\epsilon$ , II тип, E/A = 0,82, пік E – 95,0 см/с, пік A – 115,0 см/с, максимальний градієнт піка E – 3,6, максимальний градієнт усереднений (площі мітрального клапана) – 5,3 см/с, час ізоволюметричного скорочення – 436,0 мс, час ізоволюметричного розслаблення – 266,0 мс, індекс C. Теї лівого шлуночка – 1,15, індекс C. Теї правого шлуночка – 0,32, ударний об'єм лівого шлуночка – 169,3 мл. Клапанний апарат серця: функція клапанів задовільна. Сегментарна скоротливість серця задовільна.

12. Добове моніторування артеріального тиску: рівні артеріального тиску значно знижені; впродовж доби середні рівні систолічний та діастолічний артеріальний тиск становили 85,0 і 53,0 мм рт. ст. відповідно; максимальні рівні систолічного і діастолічного артеріального тиску за добу – 105,0 і 74,0 мм рт. ст. відповідно, мінімальні – 69,0 і 36,0 мм рт. ст. відповідно; в активний період середні рівні систолічного і діастолічного артеріального тиску були нижче межі норми й становили відповідно 86,0 і 58,0 мм рт. ст., а в пасивний – 75,0 і 45,0 мм рт. ст.; варіабельність систолічного й діастолічного артеріального тиску впродовж доби була достатньою (7,0 і 5,0 відповідно); ступінь нічного зниження систолічного й діастолічного артеріального тиску був нижче норми (8,0 і 3,0 відповідно); впродовж доби рівні систолічного й діастолічного артеріального тиску не перевищували верхню межу; впродовж доби систолічний і діастолічний артеріальний тиск знижувався нижче визначеної межі у 68,0 і 99,0 % вимірювань відповідно, що вище

норми; середній пульсовий артеріальний тиск у межах норми (35,0 мм рт. ст.); середня ЧСС за добу перевищувала нормальні значення й становила 98 уд./хв, максимальна і мінімальна – 146 і 78 уд./хв відповідно.

13. Рентгенограма: незначне розширення меж серця вліво та вправо, посилений і збагачений легеневий рисунок на всій поверхні легень.

14. Холтеровське монітування електрокардіограми: кількість ударів – 127252, кількість ударів за умов шлуночкових екстрасистул – 89 (< 1,0 %), кількість ударів за умов суправентрикулярних екстрасистул – 2250 (1,8 %); середня ЧСС – 95 уд./хв, мінімальна ЧСС – 75 уд./хв, максимальна ЧСС 131 уд./хв, тахікардія – 6250 (4,9 %), брадикардія – 0 (0 %), стандартне відхилення NN – 46, індекс SDNN – 16, рNN50 – 0, висока частота – 7,9, низька частота – 26,7, дуже низька частота – 105,1; вентрикулярні екстрасистули – 59, суправентрикулярні екстрасистули – 271; інтервал QT: максимальний інтервал QT – 382, максимальний коригований QT – 532, середній інтервал QT – 429, середній коригований QT – 468.

15. Біопсія печінки: проводити дослідження за наявності у пацієнта асцити та вираженої коагулопатії не дозволяється.

16. Консультація невропатолога: печінкова енцефалополіневропатія III ступеня з когнітивними розладами та двобічною пірамідною недостатністю. Тест Р. Рейтана: 134 с (III ступінь енцефалопатії).

17. Консультація офтальмолога: OS=1,0, OD=1,0. Під час огляду відхилень від норми не виявлено.

На основі клінічних і лабораторно-інструментальних ознак поставлено попередній діагноз:

«Цироз печінки: алкогольної етіології; III стадія: 3-й ступінь ушкодження печінки (печінково-клітинна недостатність II, портальна гіпертензія III ступеня); з ураженням травної системи (варикозне розширення вен стравоходу (II ступеня), цирозна гастропатія (II-III ступенів), пупкова кіла, НТ II-III ступенів), системи кровообігу (кардіоміопатія з подовженим інтервалом Q-T, артеріальна гіпотонія (III ступеня); СН II Б, ФК II за NYHA), центральної нервової системи (печінкова енцефалополіневропатія з когнітивними розладами та двобічною пірамідною недостатністю (III ступеня)), системи гемостазу (коагулопатія, анемія (2-го ступеня)); повільний, монотонний перебіг із негативною динамікою; ФКЦХ IV».

Отже, ураження печінки, як ключового органа міжорганних і міжсистемних взаємовідносин, призводить до порушень системи кровообігу. Це виявляється насамперед порушенням гемодинаміки з формуванням стійкої артеріальної гіпотонії та, як наслідок, порушенням мікроциркуляції і функціональної недостатності всіх органів, а також ушкодженням міокарда у вигляді цирозної КМП зі серцевою недостатністю і зміною параметрів серця. Проте порушення системи кровообігу у хворих на ЦП вимагає подальшого з'ясування особливостей патогенетичних механізмів їх виникнення, що дасть змогу обґрунтувати нові заходи ефективного лікування цієї категорії хворих.

## Список літератури

1. Al Hamoudi W, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Ann Hepatol.* 2005;5(3):132-139.
2. Algahtani SA, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Semin Liver Dis.* 2008;28(1):59-69. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1040321>
3. Aliluyev IH. The contractility of the myocardium with liver diseases. *Sov Med.* 1975;2:123-126.
4. Angermayr B, Fernandez M, Mejias M, Gracia-Sancho J, Garcia-Pagan JC, Bosch J. NAD(P)H oxidase modulates angiogenesis and the development of portosystemic collaterals and splanchnic hyperaemia in portal hypertensive rats. *Gut.* 2007;56:560-564. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.088013>
5. Arkenau HT, Stichtenoth DO, Frölich JC, Manns MP, Böker KH. Elevated nitric oxide levels in patients with chronic liver disease and cirrhosis correlate with disease stage and parameters of hyperdynamic circulation. *Gastroenterology.* 2002;40(11):907-913. <https://doi.org/10.1055/s-2002-35413>
6. Babak OY, Kolesnykova EV, Dubrov KY. Modern ideas about cirrhotic cardiomyopathy. *Ukrainian Therapeutic Journal.* 2009;2:102-108.
7. Baik SK, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:15. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-15>
8. Baik SK, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy : causes and consequences. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19(1):185-190. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2004.03639.x>
9. Barrière E, Tazi KA, Pessione F, Heller J, Poirel O, Lebrec D. Role of small-conductance Ca<sup>2+</sup>-dependent K<sup>+</sup> channels in vitro nitric oxide-mediated aortic hyporeactivity to alpha-adrenergic vasoconstriction in rats with cirrhosis. *J Hepatol.* 2001;35:350-357. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(01\)00141-6](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(01)00141-6)
10. Barriere E, Tazi KA, Rona JP, Pessione F, Heller J, Lebrec D. Evidence for an endothelium-derived hyperpolarizing factor in the superior mesenteric artery from rats with cirrhosis. *Hepatology.* 2000;32:935-941. <https://doi.org/10.1053/jhep.2000.19290>
11. Bátkai S, Járαι Z, Wagner JA, Goparaju SK, Varga K, Liu J. Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nat Med.* 2001;7:827-832. <https://doi.org/10.1038/89953>
12. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology.* 1998;27:28-34. <https://doi.org/10.1002/hep.510270106>
13. Bhathal PS, Grossman HJ. Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *J Hepatol.* 1985;1:325-337. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(85\)80770-4](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(85)80770-4)
14. Bilfinger TV, Salzet M, Fimiani C, Deutsch DG, Tramu G, Stefano GB. Pharmacological evidence for anandamideamidase in human cardiac and vascular tissues. *Int J Cardiol.* 1998;64(1):S15-S22. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(98\)00031-X](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(98)00031-X)

15. Bobrov AN, Pavlov SV, Plyusnin SV. Etiological profile of liver cirrhosis with lethal outcome in inpatients. *Rus Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2006;2:19-23.
16. Bode C, Kugler V, Bode JC. Endotoxemia in patients with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis and in subjects with no evidence of chronic liver disease following acute alcohol excess. *J Hepatol*. 1987;4:8-14. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(87\)80003-X](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(87)80003-X)
17. Bodnar ZA, Makolkina VI, Aliluyev IH. The condition of the myocardium in patients with chronic liver diseases. *Clinical Medicine*. 1974;6:18-23.
18. 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. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2555>
19. Bolognesi M, Sacerdoti D, Piva A, Di Pascoli M, Zampieri F, Quarta S. Carbon monoxide-mediated activation of large conductance calcium-activated potassium channels contributes to mesenteric vasodilatation in cirrhotic rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;321:187-194. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.116665>
20. Bonz A, Laser M, Küllmer S, Kniesch S, Babin-Ebell J, Popp V. Cannabinoids acting on CB1 receptors decrease contractile performance in human atrial muscle. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;41:657-664. <https://doi.org/10.1097/00005344-200304000-00020>
21. Bosch J, Pagan G-JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol*. 2000;32:141-156. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)80422-5](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80422-5)
22. Braillon A, Cales P, Valla D, Gaudy D, Geoffroy P, Lebrec D. Influence of the degree of liver failure on systemic and splanchnic haemodynamics and on response to propranolol in patients with cirrhosis. *Gut*. 1986;27(10):1204-1209. <https://doi.org/10.1136/gut.27.10.1204>
23. Campillo B, Bories PN, Benvenuti C, Dupeyron C. Serum and urinary nitrate levels in liver cirrhosis: endotoxemia, renal function and hyperdynamic circulation. *J Hepatology*. 1996;25(5):707-714. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(96\)80242-X](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(96)80242-X)
24. Caramelo C, Fernandez-Muñoz D, Santos JC, Blanchart A, Rodriguez-Puyol D, López-Novoa JM. Effect of volume expansion on hemodynamics, capillary permeability and renal function in conscious, cirrhotic rats. *Hepatology*. 1986;6:129-134. <https://doi.org/10.1002/hep.1840060125>
25. Carey EJ, Douglas DD. Effects of orthotopic liver transplantation on the corrected QT interval in patients with end-stage liver disease. *Dig Dis Sci*. 2005;50:320-323. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-1603-3>
26. Chen YC, Ginès P, Yang J, Summer SN, Falk S, Russell NS. Increased vascular heme oxygenase-1 expression contributes to arterial vasodilation in experimental cirrhosis in rats. *Hepatology*. 2004;39:1075-1087. <https://doi.org/10.1002/hep.20151>
27. Cheng Y, Ndisang JF, Tang G, Cao K, Wang R. Hydrogen sulfide-induced relaxation of resistance mesenteric artery beds of rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287:H2316-H2323. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00331.2004>
28. Chu CJ, Lee FY, Chang FY, Wang SS, Lin HC, Wu SL. Hyperdynamic circulation in prehepatic portal hypertension: role of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1997;59:145-150.
29. Curgunlu A, Vural P, Canbaz M, Erten N, Karan MA, Tascioglu C. Plasma nitrate/nitrite and endothelin-1 in patients with liver cirrhosis. *J Clin Lab Anal*. 2005;19(5):177-181. <https://doi.org/10.1002/jcla.20074>
30. De las Heras D, Fernández J, Ginès P, Cárdenas A, Ortega R, Navasa M. Increased carbon monoxide production in patients with cirrhosis with and without spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2003;38:452-459. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50304>
31. Dehtyarova II. Diseases of the digestive system. Kyiv: Demos, 2000. 321 p.
32. 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. <https://doi.org/10.1159/000462974>
33. Dinda PK, Leddin DJ, Beck IT. Histamine is involved in ethanol-induced jejunal microvascular injury in rabbits. *Gastroenterology*. 1988;95:1227-1233. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(88\)90355-1](https://doi.org/10.1016/0016-5085(88)90355-1)
34. Domenicali M, Ros J, Fernández-Varo G, Cejudo-Martín P, Crespo M, Morales-Ruiz M. Increased anandamide induced relaxation in mesenteric arteries of cirrhotic rats: role of cannabinoid and vanilloid receptors. *Gut*. 2005;54:522-527. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.051599>
35. Ebrahimkhani MR, Mani AR, Moore K. Hydrogen sulphide and the hyperdynamic circulation in cirrhosis: a hypothesis. *Gut*. 2005;54:1668-1671. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.056556>
36. Fauci E, Brownwald J, Isselbacher K et al., editors. Internal diseases by Tinsley R. Harrison. Moskow: Praktika – McGraw-Hill, 2005. 491 p.
37. Fede G, Privitera G, Tomaselli T, Spadaro L, Purrello F. Impaired cardiovascular responsiveness in liver disease. *Lancet*. 1975;11:382-385.
38. Fernandez M, Mejias M, Garcia-Pras E, Mendez R, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats. *Hepatology*. 2007;46:1208-1217. <https://doi.org/10.1002/hep.21785>
39. Fernández-Rodríguez CM, Romero J, Petros TJ, Bradshaw H, Gasalla JM, Gutiérrez ML. Circulating endogenous cannabinoid anandamide and portal, systemic and renal hemodynamics in cirrhosis. *Liver Int*. 2004;24:477-483. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2004.0945.x>
40. Filippov YO, Skyrda IY, Petrenchuk LM. The incidence of major diseases of the digestive system in Ukraine: an analytical review of the official data of the Center of Statistics of the Ministry of Health of Ukraine. *Gastroenterology*. 2007;38:3-15.
41. Finucci G, Desideri A, Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, Angeli P. Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:279-284. <https://doi.org/10.3109/00365529609004879>
42. Ford WR, Honan SA, White R, Hiley CR. Evidence of a novel site mediating anandamide-induced negative inotropic and coronary vasodilator responses in rat isolated hearts. *J Pharmacol*. 2002;135:191-198. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704565>
43. Fulton D, Gratton JP, McCabe TJ, Fontana J, Fujio Y, Walsh K. Regulation of endothelium-derived nitric oxide production by the protein kinase Akt. *Nature*. 1999;399:597-601. <https://doi.org/10.1038/21218>



44. Gabler G. Myokardose - myokarditis. Morphologie und Pathogenese. Jena VEB G. Fischer, 1965. 120 p.
45. Gandhi CR, Sproat LA, Subbotin VM. Increased hepatic endothelin-1 levels and endothelin receptor density in cirrhotic rats. *Life Sci.* 1996;58:55-62. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)02255-4](https://doi.org/10.1016/0024-3205(95)02255-4)
46. Garcia-Tsao G. Bacterial translocation: Cause or consequence of decompensation in cirrhosis? *J Hepatol.* 2001;34:150-155. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)00006-4](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)00006-4)
47. Gaskari SA, Liu H, Moezi L, Li Y, Baik SK, Lee SS. Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Br J Pharmacol.* 2005;146:315-323. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706331>
48. Gassanov N, Semmo N, Semmo M, Nia AM, Fuhr U, Er F. Arginine vasopressin (AVP) and treatment with arginine vasopressin receptor antagonists (vaptans) in congestive heart failure, liver cirrhosis and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(4):333-346. <https://doi.org/10.1007/s00228-011-1006-7>
49. Genesca J, Gonzalez A, Catalan R, Segura R, Martinez M, Esteban R. Adrenomedullin, a vasodilator peptide implicated in hemodynamic alterations of liver cirrhosis: relationship to nitric oxide. *Dig Dis Sci.* 1999;44:372-376. <https://doi.org/10.1023/A:1026618904493>
50. Gentilini P, Romanelli RG, Laffi G, Barletta G, Del Bene R, Messeri G. Cardiovascular and renal function in normotensive and hypertensive patients with compensated cirrhosis: effects of posture. *J Hepatol.* 1999;30:632-638. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(99\)80193-7](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80193-7)
51. Gerbes AL, Møller S, Gülberg V, Henriksen JH. Endothelin-1 and -3 plasma concentrations in patients with cirrhosis: Role of splanchnic and renal passage and liver function. *Hepatology.* 1995;21(3):735-739.
52. Gines P, Martin PY, Niederberger M. Prognostic significance of renal dysfunction in cirrhosis. *Kidney Int Suppl.* 1997;61:S77-S82.
53. Gould L, Shariff M, Zahir M, Di Lieto M. Cardiac hemodynamics in alcoholic patients with chronic liver disease and a presystolic gallop. *J Clin Invest.* 1969;48:860-868. <https://doi.org/10.1172/JCI106044>
54. Graupera M, García-Pagán JC, Abalde JG, Peralta C, Bragulat M, Corominola H. Cyclooxygenase-derived products modulate the increased intrahepatic resistance of cirrhotic rat livers. *Hepatology.* 2003;37:172-181. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50004>
55. Graupera M, García-Pagán J-C, Titos E. 5-lipoxygenase inhibition reduces intrahepatic vascular resistance of cirrhotic rat livers: a possible role of cysteinyl-leukotrienes. *Gastroenterology.* 2002;122:387-393. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.31040>
56. Groszmann RJ, Abalde JG. Portal hypertension: from bedside to bench. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:S125-S130. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000155552.14396.3d>
57. Groszmann RJ, de Francis R, Schiff E, Madrey W, Sorel JB. Portal Hypertension. *Shiff's Diseases of the Liver.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999. 138 p.
58. Groszmann RJ, Vorobioff J, Riley E. Splanchnic hemodynamics in portal hypertensive rats: measurement with gamma-labeled microspheres. *Am J Physiol.* 1982;242:G156-G160.
59. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology.* 1994;20:1359-1363. <https://doi.org/10.1002/hep.1840200538>
60. Guarner C, Soriano G, Such J, Teixidó M, Ramis I, Bulbena O. Systemic prostacyclin in cirrhotic patients. Relationship with portal hypertension and changes after intestinal decontamination. *Gastroenterology.* 1992;102:303-309. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)91814-K](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91814-K)
61. Guercio LR, Commaraswamy RP, Feins NR. Pulmonary arterio-venous admixture and the hyperdynamic cardiovascular state in surgery for portal hypertension. *Surgery.* 1964;56:57-74.
62. Guevara M, Ginès P, Jiménez W, Sort P, Fernández-Esparrach G, Escorsell A. Increased adrenomedullin levels in cirrhosis: relationship with hemodynamic abnormalities and vasoconstrictor systems. *Gastroenterology.* 1998;114(2):336-343. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(98\)70486-X](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(98)70486-X)
63. Guo S-B, Duan Z-J, Wang Q-M, Zhou Q, Li Q, Sun Q-Y. Endogenous carbon monoxide downregulates hepatic cystathionine- $\gamma$ -lyase in rats with liver cirrhosis. *Exp Ther Med.* 2015;10(6):2039-2046. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2823>
64. Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszmann RJ. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology.* 1998;28:926-931. <https://doi.org/10.1002/hep.510280405>
65. Handzha IM. Cardiovascular system in diseases of the liver and biliary tract. Kyiv: Zdorov'ya, 1961. 188 p.
66. Hansen S, Møller S, Bendtsen F, Jensen G, Henriksen JH. Diurnal variation and dispersion in QT interval in cirrhosis: relation to aemodynamic changes. *J Hepatol.* 2007;47:373-380. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.03.013>
67. Harbuzenko DV. Multiorgan hemodynamic disorders in liver cirrhosis. *Therapeutic Archive.* 2007;2:73-77.
68. Harchenko NV. Chronic hepatitis: achievements, unsolved problems. *Modern Gastroenterology and Hematology.* 2000;1:50-54.
69. Hennenberg M, Trebicka J, Biecker E, Schepke M, Sauerbruch T, Heller J. Vascular dysfunction in human and rat cirrhosis: role of receptor-desensitizing and calcium-sensitizing proteins. *Hepatology.* 2007;45:495-506. <https://doi.org/10.1002/hep.21502>
70. Henriksen JH, Bendtsen F, Hansen EF. Acute non-selective beta-adrenergic blockade reduces prolonged frequency adjusted Q-T interval (QTc) in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2004;40:239-246. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2003.10.026>
71. Henriksen JH, Gøtze JP, Fuglsang S, Christensen E, Bendtsen F, Møller S. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut.* 2003;52:1511-1517. <https://doi.org/10.1136/gut.52.10.1511>
72. Henriksen JH, Møller S. Haemodynamics and fluid retention in liver disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1998;30(3):320-332.
73. Henriksen JH, Møller S. Liver cirrhosis and arterial hypertension. *World J Gastroenterol.* 2006;12(5):678-685. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i5.678>
74. Henriksen JH, Ring-Larsen H, Christensen NJ. Aspects of sympathetic nervous system regulation in patients with cirrhosis: a 10-year experience. *Clin Physiol.* 1991;11:293-306. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.1991.tb00658.x>

75. Henriksen JH, Ring-Larsen H. Hepatorenal disorders: role of the sympathetic nervous system. *Semin Liver Dis.* 1994;14:35-43. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007296>
76. Horbatenko VP, Chechulin AS, Men'shykov VV. Determination of the content of biogenic amines in portal hypertension in the clinic and experiment. *Therapeutic Archive.* 1967;1:66-72.
77. Hosoki R, Matsuki N, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;237:527-531. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.6878>
78. Hu LS, George J, Wang JH. Current concepts on the role of nitric oxide in portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 2013;19(11):1707-1717. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i11.1707>
79. Ignarro LJ, Byrns RE, Wood KS. Endothelium-dependent modulation of cGMP levels and intrinsic smooth muscle tone in isolated bovine intrapulmonary artery and vein. *Circ Res.* 1987;60:82-92. <https://doi.org/10.1161/01.RES.60.1.82>
80. Inserte J, Perelló A, Agulló L, Ruiz-Meana M, Schlüter KD, Escalona N. Left ventricular hypertrophy in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2003;38:589-598. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50369>
81. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver disease: from the patient to the molecule. *Hepatology.* 2006;43(1):121-131. <https://doi.org/10.1002/hep.20993>
82. Iwakiri Y. Nitric oxide in liver fibrosis: The role of inducible nitric oxide synthase. *Clin Mol Hepatol.* 2015;21(4):319-325. <https://doi.org/10.3350/cmh.2015.21.4.319>
83. Jaggar JH, Leffler CW, Cheranov SY, Tcheranova D, E S, Cheng X. Carbon monoxide dilates cerebral arterioles by enhancing the coupling of Ca<sup>2+</sup> sparkes to Ca<sup>2+</sup> activated K<sup>+</sup> channels. *Circ Res.* 2002;91:610-617. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000036900.76780.95>
84. Kamath PS, Carpenter HA, Lloyd RV, McKusick MA, Steers JL, Nagorney DM. Hepatic localization of endothelin-1 in patients with idiopathic portal hypertension and cirrhosis of the liver. *Liver Transpl.* 2000;6(5):596-602. <https://doi.org/10.1053/jlts.2000.9735>
85. Kelbaek H, Eriksen J, Brynjolf I, Raboel A, Lund JO, Munck O. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver. *Am J Cardiol.* 1984;54:852-855. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(84\)80220-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(84)80220-9)
86. Kiszka-Kanowitz M, Henriksen JH, Moller S, Bendtsen F. Blood volume distribution in patients with cirrhosis: aspects of the dual-head gamma-camera technique. *J Hepatol.* 2001;35:605-612. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(01\)00175-1](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(01)00175-1)
87. Kitamura K, Sakata J, Kangawa K, Kojima M, Matsuo H, Eto T. Cloning and characterization of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;194(2):720-725. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1993.1881>
88. Koch DG, Bogatkevich G, Ramshesh V, Lemasters JJ, Uflacker R, Reuben A. Elevated levels of endothelin-1 in hepatic venous blood are associated with intrapulmonary vasodilatation in humans. *Dig Dis Sci.* 2012;57(2):516-523. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1905-6>
89. Kohro S, Imaizumi H, Yamakage M, Masuda Y, Namiki A, Asai Y. Anandamide absorption by direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber improves the prognosis and organ failure assessment score in patients with sepsis. *J Anesth.* 2006;20:11-16. <https://doi.org/10.1007/s00540-005-0366-5>
90. Kojima H, Tsujimoto T, Uemura M, Takaya A, Okamoto S, Ueda S. Significance of increased plasma adrenomedullin concentration in patients with cirrhosis. *J Hepatology.* 1998;28(5):840-846. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(98\)80235-3](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(98)80235-3)
91. Kowalski HJ, Abelmann WH. Cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest.* 1953;32:1025-1033. <https://doi.org/10.1172/JCI102813>
92. Kuntzen Ch, Gülberg V, Gerbes al. Use of a mixed endothelin receptor antagonist in portopulmonary hypertension: A safe and effective therapy. *Gastroenterology.* 2005;128(1):164-168. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.09.005>
93. Laviña B, Gracia-Sancho J, Rodríguez-Vilarrupla A, Chu Y, Heistad DD, Bosch J. Superoxide dismutase gene transfer reduces portal pressure in CCl4 cirrhotic rats with portal hypertension. *Gut.* 2009;58:118-125. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.149880>
94. Lebrec D, Bataille C, Bercoff E, Valla D. Hemodynamic changes in patients with portal venous obstruction. *Hepatology.* 1983;3(4):550-553. <https://doi.org/10.1002/hep.1840030412>
95. Lee RF, Glenn TK, Lee SS. Cardiac dysfunction in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21:125-140. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2006.06.003>
96. Lee SS, Marty J, Mantz J, Samain E, Braillon A, Lebrec D. Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors in cirrhotic rats. *Hepatology.* 1990;12:481-485. <https://doi.org/10.1002/hep.1840120306>
97. Lee SS. Cardiac abnormalities in liver cirrhosis. *West J Med.* 1989;151:530-535.
98. Levy M, Maher E, Wexler MJ. Euvolemic cirrhotic dogs in sodium balance maintain normal systemic hemodynamics. *Canad J Physiol Pharmacol.* 1988;66(1):80-83. <https://doi.org/10.1139/y88-015>
99. Limas CJ, Guiha NH, Lekagul O, Cohn JN. Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis with ascites: ineffectiveness of ouabain. *Circulation.* 1974;49(4):754-760. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.49.4.755>
100. Lin HC, Yang YY, Huang YT, Lee TY, Hou MC, Lee FY. Vascular contractile response and signal transduction in endothelium-denuded aorta from cirrhotic rats. *World J Gastroenterol.* 2005;11:2306-2312. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i15.2306>
101. Liu H, Lee SS. Cardiopulmonary dysfunction in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999;14:600-608. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.1999.01920.x>
102. Liu H, Lee SS. What happens to cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation? *Hepatology.* 2005;42:1203-1205. <https://doi.org/10.1002/hep.20911>
103. Liu H, Ma Z, Lee SS. Contribution of nitric oxide to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Gastroenterology.* 2000;118:937-944. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(00\)70180-6](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(00)70180-6)
104. Liu H, Song D, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Gastroenterol Clin Biol.* 2002;26(10):842-847.
105. Liu H, Song D, Lee SS. Role of heme oxygenase-carbon monoxide pathway in pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;280:68-74.
106. Lopez-Talavera JC1, Cadelina G, Olchowski J, Merrill W, Groszmann RJ. Thalidomide inhibits tumor necrosis factor alpha, decreases nitric oxide synthesis, and ameliorates the hyperdynamic circulatory syndrome in portal-hypertensive rats. *Hepatology.* 1996;23:1616-1621. <https://doi.org/10.1053/jhep.1996.v23.pm0008675185>



107. Lotfy M, El-Kenawy Ael-M, Abdel-Aziz MM, El-Kady I, Talaat A. Elevated renin levels in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(5):1263-1266.
108. Loureiro-Silva MR, Cadelina GW, Groszmann RJ. DeDcit in nitric oxide production in cirrhotic rat livers is located in the sinusoidal and postsinusoidal areas. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;284:G567-G574. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00452.2002>
109. Lugo-Baruqui A, Muñoz-Valle JF, Arévalo-Gallegos S, Armendáriz-Borunda J. Role of angiotensin II in liver fibrosis-induced portal hypertension and therapeutic implications. *J Hepatol Res*. 2010;40(1):95-104. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2009.00581.x>
110. Lunseth JH, Olmstead EG, Assound FA. A study of heart disease in one hundred eight hospitalized patients dying with portal cirrhosis. *Arch Intern Med*. 1958;102(3):405-413. <https://doi.org/10.1001/archinte.1958.00030010405009>
111. Lunseth JH. Cardiac hypertrophy in rats with carbon tetrachloride cirrhosis. *Arch Pathol*. 1965;79:644-646.
112. Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology*. 1996;24(2):451-459. <https://doi.org/10.1002/hep.510240226>
113. Ma Z. Management of cirrhotic cardiomyopathy. *Medical Management of Liver Disease*. New-York: Marcel Dekker, 1999. 583-589.
114. Marnett LJ, Rowlinson SW, Goodwin DC, Kalgutkar AS, Lanzo CA. Arachidonic acid oxygenation by COX-1 and COX-2. Mechanisms of catalysis and inhibition. *J Biol Chem*. 1999;274:22903-22906. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.33.22903>
115. Martin PY, Xu DL, Niederberger M, Weigert A, Tsai P, St John J. Upregulation of endothelial constitutive NOS: a major role in the increased NO production in cirrhotic rats. *Am J Physiol*. 1996;270:F494-499.
116. McCormack TT, Sims J, Eyre-Brook I, Kennedy H, Goepel J, Johnson AG. Gastric lesions in portal hypertension: Inflammatory gastritis or congestive gastropathy? *Gut*. 1985;26:1226-1232. <https://doi.org/10.1136/gut.26.11.1226>
117. Mehtiyeva OA. Features of the state of the cardiovascular system in patients with chronic hepatitis, depending on the stage of the disease and the degree of portal hypertension [dissertation]. SPb, 2002. 28 p.
118. Michell BJ, Griffiths JE, Mitchelhill KI, Rodriguez-Crespo I, Tiganis T, Bozinovski S. The Akt kinase signals directly to endothelial nitric oxide synthase. *Curr Biol*. 1999;9:845-848. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(99\)80371-6](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(99)80371-6)
119. Mikulic E, Muñoz C, Puntoni LE, Lebrec D. Hemodynamic effects of dobutamine in patients with alcoholic cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther*. 1983;34:56-59. <https://doi.org/10.1038/clpt.1983.129>
120. Mittal MK, Gupta TK, Lee FY, Sieber CC, Groszmann RJ. Nitric oxide modulates hepatic vascular tone in normal rat liver. *Am J Physiol*. 1994;267:G416-G422.
121. Micano C, Garcia-Tsao G. Portal Hypertension. *Gastroenterol Clin North Amer*. 2010;39(3):681-695. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2010.08.015>
122. Moezi L, Ebrahimkhani MR, Kiani S, Karoon A, Farsam H, Dehpour AR. Endogenous opioid system modulates mesenteric bed responsiveness in cirrhotic rats. *J Hepatol*. 2004;40:93-94. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(04\)90305-4](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(04)90305-4)
123. Moezi L, Gaskari SA, Liu H, Baik SK, Dehpour AR, Lee SS. Anandamide mediates hyperdynamic circulation in cirrhotic rats via CB(1) and VR(1) receptors. *Br J Pharmacol*. 2006;149:898-908. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706928>
124. Moezi L, Mehr ShM, Dehpour AR. Cardiovascular Abnormalities in Cirrhosis: the Possible Mechanisms. *J Teh Univ Heart. Ctr*. 2007;4:191-200.
125. Mohamed R, Forsey PR, Davies MK, Neuberger JM. Effect of liver transplantation on QT interval prolongation and autonomic dysfunction in end-stage liver disease. *Hepatology*. 1996;23:1128-1134. <https://doi.org/10.1002/hep.510230529>
126. Møller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Determinants of the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis with special emphasis on the central bloodvolume. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(4):451-458. <https://doi.org/10.1080/00365520500292962>
127. Møller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Effect of volume expansion on systemic hemodynamics and central and arterial blood hemodynamics and central and arterial blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1995;109:1917-1925. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90759-9](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90759-9)
128. Møller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Vasoactive substances in the circulatory dysfunction of cirrhosis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2001;61:421-499. <https://doi.org/10.1080/00365510152567059>
129. Møller S, Gülberg V, Henriksen JH, Gerbes AL. Endothelin-1 and endothelin-3 in cirrhosis: relations to systemic and splanchnic haemodynamics. *J Hepatol*. 1995;23:135-144. [https://doi.org/10.1016/0168-8278\(95\)80327-0](https://doi.org/10.1016/0168-8278(95)80327-0)
130. Møller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Central and noncentral blood volumes in cirrhosis: relationship to anthropometrics and gender. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;284:G970-979. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00521.2002>
131. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut*. 2008;57:268-278. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.112177>
132. Møller S, Henriksen JH. Circulatory abnormalities in cirrhosis with focus on neurohumoral aspects. *Semin Nephrol*. 1997;17(6):505-519.
133. Møller S, Wiinberg N, Henriksen JH. Noninvasive 24-hour ambulatory arterial blood pressure monitoring in cirrhosis. *Hepatology*. 1995;22(1):88-95.
134. Morhunov HA, Strelzova HP, Prohov MY. Regional and general circulatory disorders in portal hypertension. *Novosibirsk: Nauka*, 1987. 191 p.
135. Morita T, Perrella MA, Lee ME, Kourembanas S. Smooth muscle cell-derived carbon monoxide is a regulator of vascular Cgmp. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:1475-1479. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.5.1475>
136. Morozova EI, Filev AP, Hovorin AV. Cardiohemodynamic disorders in patients with post-cirrhosis of the liver. *Far Eastern Medical Journal*. 2013;2:27-30.
137. Munshi MK, Uddin MN, Glaser SS. The role of the renin-angiotensin system in liver fibrosis. *Exp Biol Med*. (Maywood). 2011;236(5):557-566. <https://doi.org/10.1258/ebm.2011.010375>
138. Murray JF, Dawson AM, Sherlock S. Circulatory changes in chronic liver disease. *Am J Med*. 1958;24:358-367. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(58\)90322-X](https://doi.org/10.1016/0002-9343(58)90322-X)

139. Myers RP, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000;6(4):P. S44-S52. <https://doi.org/10.1002/lt.500060510>
140. Nagano T, Yamamoto K, Matsumoto S, Okamoto R, Tagashira M, Ibuki N. Cytokine profile in the liver of primary biliary cirrhosis. *J Clin Immunol.* 1999;19:422-427. <https://doi.org/10.1023/A:1020511002025>
141. Neef M, Biecker E, Heller J, Schepke M, Nischalke HD, Wolff M. Portal hypertension is associated with increased mRNA levels of vasopressor G-protein-coupled receptors in human hepatic arteries. *Eur J Clin Invest.* 2003;33:249-255. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2003.01131.x>
142. Nicholls KM, Shapiro MD, Van Putten VJ, Kluge R, Chung HM, Bichet DG. Elevated plasma norepinephrine concentrations in decompensated cirrhosis. Association with increased secretion rates, normal clearance rates, and suppressibility by central blood volume expansion. *Circ Res.* 1985;56:457-461. <https://doi.org/10.1161/01.RES.56.3.457>
143. Nishimatsu H, Suzuki E, Nagata D, Moriyama N, Satonaka H, Walsh K. Adrenomedullin induces endothelium-dependent vasorelaxation via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway in rat aorta. *Circ Res.* 2001;89:63-70. <https://doi.org/10.1161/hh1301.092498>
144. Ocel JJ, Edwards WD, Tazelaar HD, Petrovic LM, Edwards BS, Kamath PS. Heart and liver disease in 32 patients undergoing biopsy of both organs, with implications for heart or liver transplantation. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:492-450. <https://doi.org/10.4065/79.4.492>
145. Odeh M, Sabo T, Srugo I, Oliven A. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha correlate with severity of hepatic encephalopathy due to chronic liver failure. *Liver Int.* 2004;24:110-116. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2004.0894.x>
146. Pacher P, Batkai S, Kunos G. Cirrhosis cardiomyopathy: an endocannabinoid connection? *Br J Pharmacol.* 2005;146:313-314. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706332>
147. Pateron D, Beyne P, Laperche T, Logeard D, Lefilliatre P, Sogni P. Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 1999;29:640-643. <https://doi.org/10.1002/hep.510290332>
148. Pentyuk NO, Harchenko NV. The role of endotoxin and vasoactive metabolites in the development of decompensation of liver cirrhosis. *Hepatology.* 2010;3:32-40.
149. Pereira RM, dos Santos RA, da Costa Dias FL. Renin-angiotensin system in the pathogenesis of liver fibrosis. *World J Gastroenterology.* 2009;15(21):2579-2586. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.2579>
150. Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, de Ceglia S, Maggiolini S. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology.* 1997;26:1131-1137.
151. Pozzi M, Grassi G, Ratti L, Favini G, Dell'Oro R, Redaelli E. Cardiac, neuroadrenergic, and portal hemodynamic effects of prolonged aldosterone blockade in postviral child A cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1110-1116. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41060.x>
152. Qingyou Z, Junbao D, Weijin Z, Hui Y, Chaoshu T, Chunyu Z. Impact of hydrogen sulfide on carbon monoxide/heme oxygenase pathway in the pathogenesis of hypoxic pulmonary hypertension. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;317:30-37. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.02.176>
153. Raaschou F. Blood pressure and heart weight in chronic hepatitis. Does the liver play a role in the development of essential hypertension? *Nord Med.* 1949;46:1791-1795.
154. Radvan M, Svoboda P, Radvanová J. Brain natriuretic peptide in decompensation of liver cirrhosis in non-cardiac patients. *Hepatogastroenterology.* 2009;56(89):181-185.
155. Rasaratnam B, Kaye D, Jennings G, Dudley F, Chin-Dusting J. The effect of selective intestinal decontamination on the hyperdynamic circulatory state in cirrhosis. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2003;139:186-193. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-3-200308050-00008>
156. Regan TJ, Levinson GE, Oldewurtel HA. Ventricular function in non-cardiacs with alcoholic fatty liver: role of ethanol in the production of cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 1969;48:397-407. <https://doi.org/10.1172/JCI105997>
157. Ros J, Clària J, To-Figueras J, Planagumà A, Cejudo-Martín P, Fernández-Varo G. Endogenous cannabinoids: a new system involved in the homeostasis of arterial pressure in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology.* 2002;122:85-93. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.30305>
158. Schepke M, Heller J, Paschke S, Thomas J, Wolff M, Neef M. Contractile hyporesponsiveness of hepatic arteries in humans with cirrhosis: evidence for a receptor-specific mechanism. *Hepatology.* 2001;34:884-888. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.28794>
159. Schrier RW. Use of diuretics in heart failure and cirrhosis. *Semin Nephrol.* 2011;31(6):503-512. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2011.09.005>
160. Serhiyeni OV, Panina SS, Voytchak TH. Epidemiological aspects and causes of disability due to chronic hepatitis. *Gastroenterology: Interdepartmental compilation.* 2007;38:26-32.
161. Shah V, Toruner M, Haddad F, Cadelina G, Papapetropoulos A, Choo K. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology.* 1999;117:1222-1228. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(99\)70408-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70408-7)
162. Shastyn NN, Vylenchuk RE. Histamine content in acute epidemic hepatitis. *Sov Med.* 1972;6:143-144.
163. Sherlock S. Vasodilatation associated with hepatocellular disease: relation to functional organ failure. *Gut.* 1990;31:365-367. <https://doi.org/10.1136/gut.31.4.365>
164. Shozawa T, Otsu S. Pathology of the myocardium in cases of chronic liver disease. *Jap Circulation.* 1964;28:163-170. <https://doi.org/10.1253/jcj.28.163>
165. Shypulin VP. Liver Cirrhosis: Therapy Issues. Medical case. 2007;1-2:36-40.
166. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC Jr, Francis GS. BNP Consensus Panel. BNP Consensus Panel 2004: a clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest. Heart Fail.* 2004;10(3):1-30. <https://doi.org/10.1111/j.1527-5299.2004.03271.x>
167. Sitzmann JV, Campbell K, Wu Y, St Clair C. Prostacyclin production in acute, chronic, and long-term experimental portal hypertension. *Surgery.* 1994;115:290-294.
168. Spatt SD, Rosenblatt P. The incidence of hypertension in portal cirrhosis: a study of 80 necropsied cases of portal cirrhosis. *Ann Int Med.* 1949;31:479-483. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-31-3-479>

169. Stadlbauer V, Wright GA, Banaji M, Mukhopadhyaya A, Mookerjee RP, Moore K. Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2008;134(1):111-119. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.10.055>
170. Suematsu M, Wakabayashi Y, Ishimura Y. Gaseous monoxides: a new class of microvascular regulator in the liver. *Cardiovasc Res*. 1996;32:679-686. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(96\)00109-5](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(96)00109-5)
171. Suman A, Barnes DS, Zein NN, Levinthal GN, Connor JT, Carey WD. Predicting outcome after cardiac surgery in patients with cirrhosis: a comparison of Child-Pugh and MELD scores. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:719-723. [https://doi.org/10.1016/S1542-3565\(04\)00296-4](https://doi.org/10.1016/S1542-3565(04)00296-4)
172. Sumanovski LT, Battagay E, Stumm M, van der Kooij M, Sieber CC. Increased angiogenesis in portal hypertensive rats: role of nitric oxide. *Hepatology*. 1999;29:1044-1049. <https://doi.org/10.1002/hep.510290436>
173. Sztrymf B, Rabiller A, Nunes H, Savale L, Lebrec D, Le Pape A. Prevention of hepatopulmonary syndrome and hyperdynamic state by pentoxifylline in cirrhotic rats. *Eur Respir J*. 2004;23:752-758. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00080404>
174. Tam J, Liu J, Mukhopadhyay B, Cinar R, Godlewski G, Kunos G. Endocannabinoids in Liver Disease. *Hepatology*. 2011;53(1):346-355. <https://doi.org/10.1002/hep.24077>
175. Tamylevichyute DI, Vitanas AM. Diseases of the esophagus and cardia. Moscow: Medicyna, 1986. 224 p.
176. Therapondos G, Flapan AD, Plevris JN, Hayes PC. Cardiac morbidity and mortality related to orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10:1441-1453. <https://doi.org/10.1002/lt.20298>
177. Thornton JR, Losowsky MS. Plasma leucine enkephalin is increased in liver disease. *Gut*. 1989;30:1392-1395. <https://doi.org/10.1136/gut.30.10.1392>
178. Torregrosa M, Aguadé S, Dos L, Segura R, González A, Evangelista A. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol*. 2005;42:68-74. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.09.008>
179. Tsai MH, Iwakiri Y, Cadelina G, Sessa WC, Groszmann RJ. Mesenteric vasoconstriction triggers nitric oxide overproduction in the superior mesenteric artery of portal hypertensive rats. *Gastroenterology*. 2003;125:1452-1461. <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2003.07.014>
180. Tsai MH. Splanchnic and systemic vasodilatation: the patient. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(3):S266-S271. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181576d1a>
181. Tsivenko OI. Condition of cardioghemodynamics and metabolic disorders in chronic liver disease of alcoholic genesis in the dynamics of treatment [dissertation]. Kharkiv, 2002. 21 p.
182. Uehata M, Ishizaki T, Satoh H, Ono T, Kawahara T, Morishita T. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. *Nature*. 1997;389:990-994. <https://doi.org/10.1038/40187>
183. Urakami-Harasawa L, Shimokawa H, Nakashima M, Egashira K, Takeshita A. Importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human arteries. *J Clin Invest*. 1997;100:2793-2799. <https://doi.org/10.1172/JCI119826>
184. Van de Castele M, Omasta A, Janssens S, Roskams T, Desmet V, Nevens F. In vivo gene transfer of endothelial nitric oxide synthase decreases portal pressure in anaesthetised carbon tetrachloride cirrhotic rats. *Gut*. 2002;51:440-445. <https://doi.org/10.1136/gut.51.3.440>
185. Voloshyn OI, Prsyazhnyuk VP, Prsyazhnyuk PV. Defeat of the cardiovascular system in patients with cirrhosis of the liver not of viral origin. *Clinical and Experimental Pathology*. 2009;8:106-110.
186. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am J Physiol*. 1983;244:G52-G57.
187. Ward CA, Liu H, Lee SS. Altered cellular calcium regulatory systems in a rat model of cirrhotic cardiomyopathy. *Gastroenterology*. 2001;121:1209-1218. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.28653>
188. Wereszczynka-Siemiatkowska U, Swidnicka-Siergiejko A, Siemiatkowski A, Bondyra Z, Wasielica-Berger J, Mroczko B. Endothelin 1 and transforming growth factor- $\beta$ 1 correlate with liver function and portal pressure in cirrhotic patients. *Cytokine*. 2015;76(2):144-151. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.05.025>
189. Wiest R, Cadelina G, Milstien S, McCuskey RS, Garcia-Tsao G, Groszmann RJ. Bacterial translocation up-regulates GTP-cyclohydrolase I in mesenteric vasculature of cirrhotic rats. *Hepatology*. 2003;38:1508-1515. <https://doi.org/10.1016/j.hep.2003.09.039>
190. Wiest R, Shah V, Sessa WC, Groszmann RJ. NO overproduction by eNOS precedes hyperdynamic splanchnic circulation in portal hypertensive rats. *Am J Physiol*. 1999;276:G1043-G1051.
191. Wiest R. Splanchnic and systemic vasodilation: the experimental models. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(3):S272-S287. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318157cb57>
192. Woitas RP, Heller J, Stoffel-Wagner B, Spengler U, Sauerbruch T. Renal functional reserve and nitric oxide in patients with compensated liver cirrhosis. *Hepatology*. 1997;26:858-864. <https://doi.org/10.1002/hep.510260409>
193. Wong F, Liu P, Lilly L, Bomzon A, Blendis L. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. *Clin Sci (Lond.)*. 1999;97:259-267. <https://doi.org/10.1042/cs0970259>
194. Wong F, Siu S, Liu P, Blendis LM. Brain natriuretic peptide: is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis. *Clin Sci (Lond.)*. 2001;101:621-628. <https://doi.org/10.1042/cs1010621>
195. Wuhrmann F, Maerki HH. Dysproteinaemie und Paraproteinaemien. Basel, 1963. 168 p.
196. Xie QW, Cho HJ, Calaycay J, Mumford RA, Swiderek KM, Lee TD. Cloning and characterization of inducible nitric oxide synthase from mouse macrophages. *Science*. 1992;256:225-228. <https://doi.org/10.1126/science.1373522>
197. Yildiz R, Yildirim B, Karıncaoglu M, Harputluoglu M, Hilmioglu F. Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:1115-1120. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03906.x>
198. Zhao W, Zhang J, Lu Y, Wang R. The vasorelaxant effect of H<sub>2</sub>S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener. *EMBO J*. 2001;20:6008-6016. <https://doi.org/10.1093/emboj/20.21.6008>

199. Zhuravlyova LV. Features of left ventricular myocardial remodeling in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Modern Gastroenterology*. 2005;4:47-50.
200. Zhuravlyova LV. The state of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with essential hypertension, chronic hepatitis and with their combination. *Medicine Today and Tomorrow*. 2005;2:35-39.

Стаття надійшла до редакції журналу 3 травня 2017 р.

## **Характеристика та особливості стану системи кровообігу у хворих на цироз печінки як хвороби з поліорганим ураженням: патогенез; діагностика; принципи лікування її уражень (огляд літератури та опис клінічного випадку)**

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

**Вступ.** Цироз печінки (ЦП) посідає значне місце серед хвороб внутрішніх органів, а його коморбідні синтропічні ураження системи кровообігу є частою причиною інвалідизації нерідко й смерті пацієнтів, що визначає актуальність, медичну та соціально-економічну значущість, а також потребу удосконалення принципів його комплексного диференційованого лікування з урахуванням стану системи кровообігу.

**Мета.** Проаналізувати опубліковані дослідження щодо частоти, патогенезу, клінічних ознак, діагностики та лікування поліморбідних синтропічних позапечінкових уражень серцево-судинної системи у пацієнтів з ЦП.

**Матеріали й методи.** Опрацьовано результати клінічних досліджень за попередні роки та проаналізовано випадок захворювання пацієнта, який перебував під нашим спостереженням.

**Результати.** Ураження печінки, як ключового органа міжорганних і міжсистемних взаємовідносин, призводить до порушень системи кровообігу. Це виявляється передусім порушенням гемодинаміки з формуванням стійкої артеріальної гіпотонії та, як наслідок, порушенням мікроциркуляції і функціональної недостатності майже всіх органів, а також ушкодженням міокарда у вигляді циротичної кардіоміопатії із систолічною та діастолічною серцевою недостатністю і зміною параметрів серця. Клінічні ознаки ЦП з втягненням у патологічний процес органів системи кровообігу є бідними і, головне, неспецифічними. Найчастіше скарг немає або їх вважають проявом захворювання печінки, а результати фізикального, лабораторного та інструментального обстеження є малоінформативними. Найбільш специфічними є висока частота серцевих скорочень, наявність «хронотропної недостатності» та рівень і добові коливання артеріального тиску. Специфічних методів лікування уражень серцево-судинної системи за умов ЦП поки що не розроблено.

**Висновки.** Ураження печінки, як ключового органа міжорганних і міжсистемних взаємовідносин, призводить до порушень системи кровообігу й виявляється порушенням гемодинаміки з формуванням стійкої артеріальної гіпотонії та ушкодженням міокарда у вигляді циротичної кардіоміопатії з систолічною і діастолічною серцевою недостатністю та зміною параметрів серця.

**Ключові слова:** цироз печінки, система кровообігу, артеріальна гіпотонія, цирозна кардіоміопатія.

## **Characteristics and Features of the Circulatory System Status in Patients with Liver Cirrhosis as a Disease of Multiple Organ Lesions: Pathogenesis; Diagnostics; Principles of their Treatment (Literature Review and Clinical Case Description)**

**M. Farmaha, M. Abrahamovych, M. Ferko**

**Introduction.** Liver cirrhosis has a significant place among the diseases of internal organs and its comorbid syntropic lesions of the circulatory system are a common cause of disability, and often death of patients, determining the actuality, health, socio-economic importance and need for improvement of the principles of its integrated differential treatment, taking into account the state of the cardiovascular system.

**Aim.** To analyze the studies on frequency, pathogenesis, clinics, diagnostics and treatment of polymorbid syntropic extrahepatic lesions of the cardiovascular system in patients with liver cirrhosis published until now.

**Materials and methods.** We have worked on clinical research data for previous years and have analyzed a case of the disease of a particular patient who was under our observation.

**Results.** Diseases of a liver as a key organ of the interorgan and intersystem relationships, lead to the circulatory system disorders. It appears, first of all, by the hemodynamics disorders with the formation of stable arterial

hypotension and, consequently, microcirculatory disorders, functional failure of almost all organs and also myocardial damage resulting into cirrhotic cardiomyopathy with systolic and diastolic heart failure and changes of the heart's parameters. The study of this problem started in Cappadocien Aretacus and Claudius Galenus, but there were only isolated reports. Detailed study of this problem began in the twentieth century.

However, despite the lengthy study, today there is no final answer to the questions of pathogenesis of the circulatory system lesions in patients with cirrhosis. At this moment, it is well known that cardiovascular homeostasis in patients with liver cirrhosis is associated with the presence and severity of portal hypertension and hepatocellular insufficiency, and among the molecular mechanisms the leading role is given to endothelial dysfunction with an imbalance in the system of vasoconstrictors (endothelin-1) and vasodilators (nitric oxide, carbon monoxide, hydrogen sulfide, prostacyclin, kanabioids, endogenous opioids and others), disorders in the renin-angiotensin-aldosterone system and in the autonomic nervous system. An imbalance in the mentioned system leads to the systemic vasodilation, which is the most pronounced in splanhnic vessels, causing arterial hypotension and subsequent changes in the bloodstream and in the end, leads to polyorganic failure.

These vasoactive substances are able to make the cardiodepressive effect and potentially participate in the pathogenesis of cardiomyopathy in the cirrhotic patients. Clinical signs of liver cirrhosis with the involvement into the process organs of the cardiovascular system is poor and, most importantly, non-specific. Most often there are no complaints or regarded as a manifestation of liver disease and the results of physical, laboratory and instrumental examination are of low information. The most specific is a high heart rate, presence of «chronotropic insufficiency», the level and daily fluctuations of blood pressure. Specific treatment of the cardiovascular system lesions in case of liver cirrhosis have been not developed till now. Treatment of such patients should be individualized, aiming at the support of myocardial function and prevention of circulatory decompensation.

**Conclusions.** According to a literature review the injury of a liver as a key organ of interorgan and intersystem relationships, leads to the disorders of the circulatory system and manifests with the hemodynamics violation resulting into the formation of stable arterial hypotension and myocardial damage known as cirrhotic cardiomyopathy with systolic and diastolic heart failure and changes of the parameters of the heart. However, disorders of blood flow in patients with liver cirrhosis require further elucidation of features of the pathogenetical mechanisms of its appearance, which will justify the new principles of the effective treatment of this category of critically ill patients.

**Keywords:** liver cirrhosis, circulatory system, hypotension, cirrhotic cardiomyopathy.