



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

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Уміст деяких вазоактивних гуморально-метаболических чинників у хворих на цироз печінки та їх участь у патогенезі коморбідних синтропічних уражень системи кровообігу

Вступ. Цироз печінки (ЦП) – хронічне поліетіологічне захворювання, що виявляється ураженням паренхіматозної та інтерстиціальної тканини з некрозом і дистрофією гепатоцитів, вузловою регенерацією, дифузним розростанням сполучної тканини, порушенням архітекτονіки органа й виникненням печінкової недостатності [10].

ЦП належить до шести основних причин смерті пацієнтів у віці 35–60 років, що становить 14–30 випадків на 100 000 населення [8]. Зазвичай причинами смерті, а також чинниками, що визначають тактику лікування і прогноз для таких хворих, стають синтропічні поліморбідні ураження інших органів і систем, серед яких ураження системи кровообігу – кардіоміопатія (КМП) та артеріальна гіпотонія – є одними з найбільш частих [1, 2, 3].

Поліпшення діагностики та лікування хворих на ЦП з синтропічними ураженнями серцево-судинної системи передбачає насамперед вивчення їх патогенезу. Результати низки вітчизняних і зарубіжних клінічних досліджень, присвячених цьому питанню, є неоднозначними, а інколи й суперечливими [2, 3, 7, 12, 13, 15, 16, 21, 24, 26]. Доведено, що стан кардіоваскулярної системи у хворих на ЦП залежить від наявності й важкості портальної гіпертензії [17]. Але які саме чинники призводять до ураження системи кровообігу, зокрема, виникнення КМП й артеріальної гіпотонії, у хворих на ЦП досі остаточно не з'ясовано. Серед найбільш імовірних патогенетичних ланок розглядають ендотеліальну дисфункцію, дисбаланс у ренін-ангіотензин-альдостероновій системі (РААС), а також надпродукування мозкового натрійуретичного пептиду (МНП) [7, 11, 15, 24].

Мета дослідження. Визначити вміст вазоактивних гуморально-метаболических чинників, а саме: ендоте-

лійзалежних (циклічний гуанозинмонофосфат, ендотелін-1), показників ренін-альдостероновій системі (ренін, альдостерон) і мозкового натрійуретичного гормону в плазмі крові хворих на цироз печінки, та з'ясувати їх участь у патогенезі коморбідних синтропічних уражень системи кровообігу.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України у рандомізованій спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю ЦП у дослідження залучено 603 хворих (445 чоловіків (73,8 %) і 158 жінок (26,2 %) віком від 19 до 80 років (середній вік $49,2 \pm 10,6$ років)), які лікувалися в 2012–2015 рр. у Львівському обласному гепатологічному центрі, створеному на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та гастроентерологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні.

Пацієнтам проводили комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження всіх органів і систем до початку лікування відповідно до наказів Міністерства охорони здоров'я України від 13.06.2005 № 271 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія», № 436 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»».

Серед 603 пацієнтів із ЦП виокремлено 490 (81,3 %) хворих на ЦП з позапечінковими ураженнями системи кровообігу (дослідна група – ДГ). Їх стратифіковано на три підгрупи: за наявністю лише синтропічної КМП

(103 пацієнти) – ДГ А, лише синтропічної артеріальної гіпотонії (89 пацієнти) – ДГ Б, інші (306 пацієнтів). Ті хворі, що не мали ураження системи кровообігу (113; 18,7 %), увійшли до групи порівняння (ГП).

Рандомізованим способом для досягнення мети у частини пацієнтів із кожної групи (у 30 хворих з ДГ А, у 27 з ДГ Б та у 25 з ГП) досліджено вміст вазоактивних гуморально-метаболических чинників, а саме: ендотеліальних (цГМФ, Е-1), показників РААС (ренін, альдостерон) та МНП в плазмі крові. Контрольну групу (КГ) склали 17 практично здорових добровольців аналогічних статі й віку.

Дослідження виконано за два етапи. На першому виявляли ендотеліальну дисфункцію, вивчаючи вміст у крові цГМФ, який утворюється у міоцитах стінки периферійних судин під впливом вазодилатора NO [14] та достовірно свідчить про його кількість [4, 6], вміст найпотужнішого місцевого вазоконстриктора – Е-1, оцінюючи стан РААС за вмістом її компонентів – реніну, як одного з найпотужніших вазопресорів, та альдостерону, як регулятора обміну натрію та калію в організмі, а отже, й об'єму крові, що циркулює, а також вивчаючи вміст МНП. На другому етапі досліджували взаємозв'язки між цими ендотеліальними вазоактивними речовинами, що дають змогу комплексно оцінити їх вплив на патогенез коморбідних синтропічних уражень системи кровообігу.

Вміст цГМФ досліджували за допомогою тестового набору Assay Designs Correlate-EIA cyclic GMP (Сполучені Штати Америки), Е-1 – за допомогою тестового набору Assay Designs Correlate-EIA Е-1 (Сполучені Штати Америки), альдостерону – набором DRG International Inc. EIA-4128 (Сполучені Штати Америки), реніну – набором DRG International Inc. EIA-5125 (Сполучені Штати Америки) та вміст МНП – набором BioTek Instruments (Сполучені Штати Америки). Усі вазоактивні сполуки визначали методом імуноферментного аналізу.

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в програмі EView із використанням описової статистики, дисперсійного аналізу ANOVA, перцентильного аналізу та методу лінійної регресії. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати вивчення вмісту гуморально-метаболических речовин у вибірках і визначення статистично достовірної різниці між дослідними групами, ГП та КГ, наведено в табл. 1–10.

Вміст цГМФ у пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією найвищий і становить 90,20 нмоль/мл. Менша кількість метаболіту зафіксована у пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП (65,19 нмоль/мл). У пацієнтів ГП з ЦП без синтропічного ураження системи кровообігу вміст цГМФ дорівнює 52,69 нмоль/мл, а у практично здорових добровольців КГ вміст цГМФ найнижчий – 39,70 нмоль/мл (див. табл. 1).

Порівняння кількості цГМФ методом дисперсійного аналізу ANOVA у хворих на ЦП з КГ показало статистично достовірну різницю між КГ та ДГ А (Anova F-statistic = 19,71; $p = 0,00$) і КГ та ДГ Б (Anova F-statistic = 56,81;

$p = 0,00$); між КГ та ГП її немає (Anova F-statistic = 3,99; $p = 0,05$). Під час попарного порівняння кількості цГМФ у групах хворих на ЦП виявлено статистично значущу різницю у кожній парі: між ГП і ДГ А (Anova F-statistic = 11,64; $p = 0,00$), між ГП і ДГ Б (Anova F-statistic = 62,26; $p = 0,00$) та між ДГ А і ДГ Б (Anova F-statistic = 36,20; $p = 0,00$).

Таблиця 1

Уміст циклічного гуанозинмонофосфату в крові пацієнтів дослідних груп із цирозом печінки та синтропічними захворюваннями системи кровообігу й у контрольній групі

№ з/п	Показники вмісту цГМФ	Дослідні групи		ГП, $n = 23$	КГ, $n = 17$
		ДГ А $n = 26$	ДГ Б $n = 27$		
1	Середнє арифметичне, нмоль/мл	65,19*#	90,17*#^	52,69	39,70
2	Максимальна кількість, нмоль/мл	82,61	128,21	81,49	87,50
3	Мінімальна кількість, нмоль/мл	39,35	62,25	27,19	12,30
4	Стандартне відхилення, нмоль/мл	10,86	18,29	14,70	26,16
5	Нижня межа 95%-го довірчого інтервалу середнього значення, нмоль/мл	60,80	82,93	46,33	26,25
6	Верхня межа 95%-го довірчого інтервалу середнього значення, нмоль/мл	69,57	97,41	59,04	53,15

Примітки: * – статистично достовірні різниці порівняно з КГ ($p < 0,05$);

– статистично достовірні різниці порівняно з ГП ($p < 0,05$);

^ – статистично достовірні різниці порівняно з ДГ А ($p < 0,05$).

Найвища максимальна кількість цГМФ зафіксована у пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією. У пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП, пацієнтів ГП з ЦП, але без синтропічного ураження органів системи кровообігу та пацієнтів КГ він майже однаковий і становить 82,61, 81,49 і 87,50 нмоль/мл відповідно. Мінімальна кількість цГМФ також найвища у пацієнтів ДГ Б (62,25 нмоль/мл). Нижчий мінімальний вміст метаболіту виявлено у пацієнтів ДГ А (39,35 нмоль/мл) та ГП (27,19 нмоль/мл). Найнижча мінімальна кількість цГМФ спостерігається у пацієнтів КГ (12,30 нмоль/мл). Волатильність цГМФ у пацієнтів ДГ А становить 10,86 нмоль/мл, що є найнижчим результатом серед усіх вибірок. У ДГ Б волатильність метаболіту становить 18,29 нмоль/мл, у пацієнтів ГП – 14,70 нмоль/мл, а у пацієнтів КГ – 26,15 нмоль/мл, що найбільше серед усіх груп (див. табл. 1).

Додатково визначено 95%-ні довірчі інтервали цГМФ у кожній групі (рис. 1).

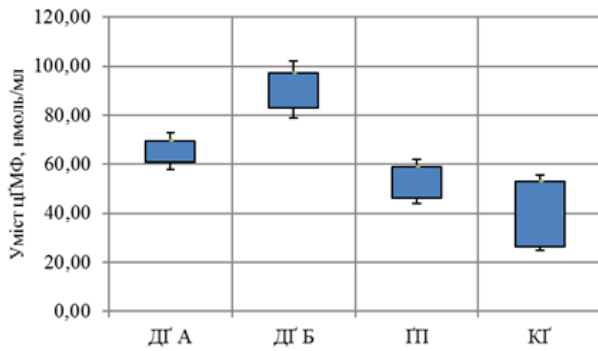


Рис. 1. Уміст циклічного гуанозинмонофосфату у крові пацієнтів дослідних груп із цирозом печінки й синтропічними захворюваннями системи кровообігу та в контрольній групі.

А саме, 95%-й довірчий інтервал цГМФ у пацієнтів ДГ Б найвищий і становить від 82,93 до 97,41 нмоль/мл. У пацієнтів ДГ А межі довірчого інтервалу цГМФ містяться між 60,80 і 69,57 нмоль/мл, ІП – між 46,33 і 59,04 нмоль/мл, а у пацієнтів КГ – між 26,25 та 53,15 нмоль/мл.

Для оцінки частоти розподілу результатів вивчення вмісту цГМФ у кожного пацієнта з ЦП використано перцентильний аналіз, який, незалежно від характеру розподілу досліджуваних ознак, дає змогу виділити осіб із середніми, високими та низькими показниками. Оцінювання здійснюється за таблицями перцентильного типу. Нормальними, середніми вважаємо результати, які властиві половині контингенту (25–75 перцентилів). Повною мірою перцентильна шкала подана п'ятьма цифрами, що відображає значення ознак: 5, 25, 50, 75, 95. Простір між цифрами (коридори) відображають діапазон або різноманітність величини ознаки: 5% (ділянка від 0 до 5 центилів або від 95 до 100 центилів), або 20% (ділянка від 5 до 25 або від 75 до 95 центилів), або 50% (ділянка від 25 до 75 центилів). Кожна вимірювана ознака може бути відповідно розміщена в своєму «коридорі». На основі перцентильних шкал визначено п'ять рівнів: 0–5 – дуже низькі, 5–25 – низькі, 25–75 – середні, 75–95 – високі, 95–100 – дуже високі величини.

Перцентильний розподіл вмісту цГМФ у кожній групі пацієнтів із ЦП наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Перцентильний розподіл величин циклічного гуанозинмонофосфату у крові пацієнтів із цирозом печінки та синтропічними захворюваннями системи кровообігу

Група хворих	Перцентильний розподіл величин цГМФ, нмоль/мл				
	5	25	50 (медіана)	75	95
ДГ А, n = 26	52,26	58,48	62,60	73,42	81,49
ДГ Б, n = 27	63,34	77,00	87,38	103,43	121,35
ІП, n = 23	30,86	44,47	52,65	61,92	75,11

Для зручнішого проведення аналізу перцентилі зображено графічно (рис. 2).

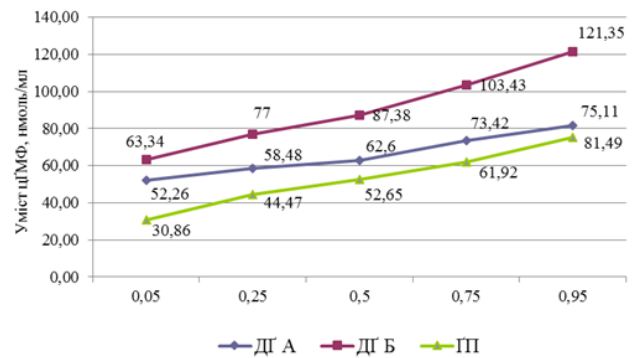


Рис. 2. Перцентильний розподіл величин циклічного гуанозинмонофосфату у крові пацієнтів із цирозом печінки та синтропічними захворюваннями системи кровообігу.

Як бачимо, у кожній вибірці величини цГМФ, що відповідають певним перцентильям, різні. Вони найвищі у хворих ДГ Б, де дуже низьким (5 перцентилів) є вміст цГМФ близько 63,34 нмоль/мл. У хворих ДГ А така кількість метаболіту відповідає середнім (25–75 перцентилів – від 58,48 до 73,42 нмоль/мл, 50 перцентилів – 62,60 нмоль/мл), а у хворих ІП – високим (75 перцентилів – від 61,92 до 75,11 нмоль/мл) величинам. Коридор низьких показників (5–25 перцентилів) у хворих ДГ Б не перевищує 77,00 нмоль/мл. Відповідно така ж кількість цГМФ у хворих ДГ А потрапляє у високу кількість (75 перцентилів – від 73,42 до 81,49 нмоль/мл), а у ІП – у дуже високу (95 перцентилів – від 75,11 нмоль/мл і більше). Межі середніх величин (25–75 перцентилів) цГМФ у вибірці пацієнтів ДГ Б становлять 77,00 і 103,43 нмоль/мл із медіаною (50 перцентилів) 87,38 нмоль/мл. Такі показники у пацієнтів ДГ А є високими (75–95 перцентилів – від 73,42 до 81,49 нмоль/мл) і дуже високими (95 перцентилів – від 81,49 нмоль/мл і більше), а у пацієнтів ІП – лише дуже високими (95 перцентилів – від 75,11 нмоль/мл і більше). Дуже високі величини цГМФ (95 перцентилів) у пацієнтів ДГ Б 121,35 нмоль/мл. У пацієнтів ДГ А дуже низькі (5 перцентилів) – величини до 52,26 нмоль/мл, а низькі (5–25 перцентилів) – від 52,26 до 58,48 нмоль/мл. Така кількість цГМФ у ІП є середньою (25–75 перцентилів – від 44,47 до 61,92 нмоль/мл, із медіаною 52,65 нмоль/мл). Дуже низькі величини (5 перцентилів) у ІП не перевищують 30,86 нмоль/мл.

Отже, отримані нами результати свідчать, що достовірно найбільша кількість цГМФ зафіксована у пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією, дещо нижча – у пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП і найнижча – у пацієнтів ІП з ЦП без коморбідного синтропічного ураження системи кровообігу та у КГ, які між собою статистично значуще не відрізняються. Це підтверджує участь NO, вміст якого відображає цГМФ, у формуванні ендотеліальної дисфункції із надпродукуванням вазодилататора і, як наслідок, у виникненні системної вазодилататії, що безпосередньо призводить до артеріальної гіпотонії та опосередковано, через перевантаження серця об'ємом, до – КМП.

Середнє арифметичне Е-1 у пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП – найвище і дорівнює 16,10 пг/мл. У пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією середній уміст Е-1 трохи нижчий, ніж у ДГ А (5,39 пг/мл). Найменша кількість Е-1 у пацієнтів ГП з ЦП без коморбідних синтропічних уражень (0,58 пг/мл). У практично здорових добровольців КГ вміст Е-1 становить 0,78 пг/мл.

Методом дисперсійного аналізу ANOVA підтверджено статистично достовірну різницю між кількістю Е-1 у парах ДГ А і КГ (Anova F-statistic = 30,50; $p = 0,00$), ДГ Б і КГ (Anova F-statistic = 4,24; $p = 0,04$), ДГ А і ГП (Anova F-statistic = 42,16; $p = 0,00$), ДГ Б і ГП (Anova F-statistic = 6,16; $p = 0,02$) та ДГ А і ДГ Б (Anova F-statistic = 12,41; $p = 0,00$). Статистично значущої різниці між ГП та КГ не зафіксовано (Anova F-statistic = 0,21; $p = 0,65$).

Таблиця 3

Уміст ендотеліну-1 у крові пацієнтів дослідних груп з цирозом печінки й синтропічними захворюваннями системи кровообігу та в контрольній групі

№ з/п	Показники вмісту Е-1	Дослідні групи		ГП $n=23$	КГ $n=17$
		ДГ А $n=30$	ДГ Б $n=20$		
1	Середнє арифметичне, пг/мл	16,10 *#	5,39 *#^	0,58	0,78
2	Максимальна кількість, пг/мл	25,00	25,00	7,25	2,80
3	Мінімальна кількість, пг/мл	0,10	0,04	0,04	0,04
4	Стандартне відхилення, пг/мл	11,35	9,14	1,59	1,06
5	Нижня межа 95%-го довірчого інтервалу середнього значення, пг/мл	11,86	1,11	0,08	0,24
6	Верхня межа 95%-го довірчого інтервалу середнього значення, пг/мл	20,34	9,67	1,25	1,33

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

Максимальна кількість Е-1 у пацієнтів обох ДГ становить 25,00 пг/мл, тоді як у ГП вона не перевищує 7,25 пг/мл, а в КГ – 2,80 пг/мл. Мінімальна кількість Е-1 у пацієнтів ДГ А найвища (0,10 пг/мл). У всіх інших групах пацієнтів (ДГ Б, ГП та КГ) мінімальний вміст Е-1 становить 0,04 пг/мл. Для пацієнтів ДГ А характерна найнижча волатильність Е-1 (стандартне відхилення 11,35 пг/мл). У пацієнтів ДГ Б мінливість Е-1 становить 9,14 пг/мл. У пацієнтів ГП та КГ волатильність вазоактивної сполуки найнижча – 1,59 і 1,06 пг/мл відповідно.

Окрім цього, були розраховані 95%-ні довірчі інтервали Е-1 для вибірок пацієнтів із ЦП. На рис. 3 довірчі інтервали зображено графічно.

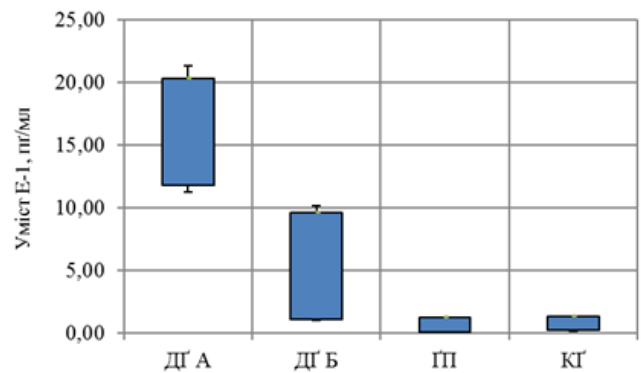


Рис. 3. Уміст ендотеліну-1 у крові пацієнтів дослідних груп з цирозом печінки й синтропічними захворюваннями системи кровообігу та в контрольній групі.

Уміст Е-1 у пацієнтів ДГ А з 95%-ю імовірністю коливається у межах 11,86–20,34 пг/мл, що найвище серед усіх груп пацієнтів. У ДГ Б кількість Е-1 становить 1,11–9,67 пг/мл, у ГП – 0,08–1,25 пг/мл, у КГ – 0,24–1,33 пг/мл.

Розподіл величин Е-1, визначений перцентильним методом, у кожній із вибірок пацієнтів із ЦП наведено в табл. 4.

Таблиця 4

Перцентильний розподіл величин ендотеліну-1 у крові пацієнтів із цирозом печінки та синтропічними захворюваннями системи кровообігу

Група хворих	Перцентильний розподіл величин Е-1, пг/мл				
	5	25	50 (медіана)	75	95
ДГ А, $n=30$	0,12	0,94	25,00	25,00	25,00
ДГ Б, $n=20$	0,04	0,06	0,55	4,86	25,00
ГП, $n=23$	0,04	0,04	0,07	0,21	2,25

Для зручнішого проведення аналізу перцентилі зображено графічно (рис. 4).

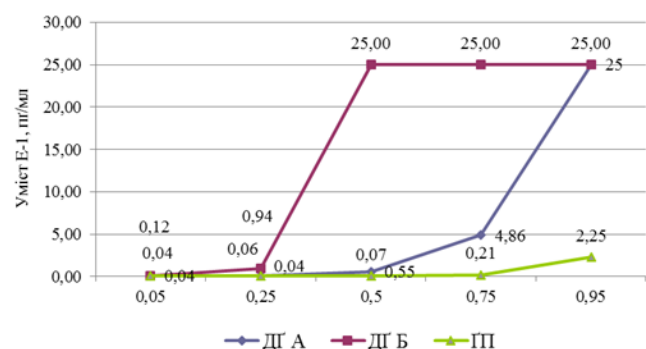


Рис. 4. Перцентильний розподіл величин ендотеліну-1 у крові пацієнтів із цирозом печінки та синтропічними захворюваннями системи кровообігу.

Результати перцентильного аналізу підтверджують, що у пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП зафіксовано найвищий уміст Е-1. Дуже низькі показники Е-1 (5 перцентилів) у пацієнтів ДГ А не перевищують 0,12 пг/мл. Така ж кількість

Е-1 у пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією вважається дуже низькою, низькою і середньою, оскільки дуже низькі (5 перцентилів) величини Е-1 менші або дорівнюють 0,04 пг/мл, низькі (5–25 перцентилів) містяться у межах 0,04–0,06 пг/мл і середні (25–75 перцентилів) – від 0,06 до 4,86 пг/мл з медіаною 0,55 пг/мл. У пацієнтів ГП ці величини Е-1 також потрапляють у «коридори» дуже низьких (5 перцентилів – 0,04 пг/мл), низьких (5–25 перцентилів – 0,04 пг/мл) та середніх (25–75 перцентилів – від 0,04 до 0,21 пг/мл з медіаною на рівні 0,07 пг/мл). Низькі показники Е-1 (5–25 перцентилів) у пацієнтів ДГ А перебувають у межах від 0,12 до 0,94 пг/мл, середні (25–75 перцентилів) – від 0,94 до 25,00 пг/мл і відповідно всі значення, що дорівнюють 25,00 пг/мл потрапляють у групи «високих» і «дуже високих». У пацієнтів ДГ Б високі (75–95 перцентилів) величини Е-1 – і від 4,86 до 25,00 пг/мл, а дуже високі (95 перцентилів) – усі результати, що дорівнюють 25,00 пг/мл. У пацієнтів ГП високі (75–95 перцентилів) показники Е-1 – результати від 0,21 до 2,25 пг/мл, а дуже високі (95 перцентилів) – від 2,25 пг/мл і більше.

Отже, достовірно найвищий уміст Е-1 зафіксовано у пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП, трохи нижчий – у пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією і найнижчий – у пацієнтів ГП та КГ, без статистично значущої різниці між останніми. Це свідчить про участь Е-1 у виникненні передусім КМП через формування дисфункції лівого шлуночка зі залученням Ca^{2+} -залежних механізмів, надмірну проліферацію кардіоміоцитів із формуванням ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка (мітогенна активність Е-1), а також безпосередню токсичну дію на серцевий м'яз [18, 20]. Е-1, впливаючи на кров'яне русло, провокує виникнення артеріальної гіпотонії зокрема, через надмірний вплив метаболіту на ендотеліальні рецептори $\text{E}_\text{в}$, що потенціюють синтез NO та інших вазорелаксантів [23].

Уміст реніну в досліджуваних групах наведено в табл. 5. У пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП найвищий серед усіх вибірок і становить 301,46 пг/мл. У пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією майже удвічі нижчий, ніж у ДГ А і дорівнює 161,40 пг/мл. У пацієнтів ГП (без коморбідних синтропічних уражень системи кровообігу) середнє арифметичне реніну значно нижче, ніж у досліджуваних групах (40,83 пг/мл). У пацієнтів КГ уміст реніну найнижчий (21,55 пг/мл).

Методом дисперсійного аналізу ANOVA визначено статистично значущу різницю між умістом реніну в КГ й у всіх групах пацієнтів із ЦП: між КГ і ДГ А (Anova F-statistic = 28,48; $p = 0,00$), між КГ і ДГ Б (Anova F-statistic = 12,97; $p = 0,00$), між ГП і ДГ А (Anova F-statistic = 34,68; $p = 0,00$), між ГП і ДГ Б (Anova F-statistic = 12,95; $p = 0,00$) та між ДГ А і ДГ

Б (Anova F-statistic = 7,48; $p = 0,01$). Між КГ і ГП статистично значущих відмінностей немає (Anova F-statistic = 2,18; $p = 0,15$).

Таблиця 5

Уміст реніну в крові пацієнтів дослідних груп із цирозом печінки й синтропічними захворюваннями системи кровообігу та в контрольній групі

№ з/п	Показники вмісту реніну	Дослідні групи		ГП $n = 25$	КГ $n = 17$
		ДГ А $n = 28$	ДГ Б $n = 27$		
1	Середнє арифметичне, пг/мл	301,46*#	161,40*#^	40,83	21,55
2	Максимальна кількість, пг/мл	584,33	586,26	227,79	34,40
3	Мінімальна кількість, пг/мл	17,83	26,97	1,78	14,30
4	Стандартне відхилення, пг/мл	215,22	159,35	53,46	6,01
5	Нижня межа 95%-го довірчого інтервалу середнього значення, пг/мл	218,00	98,35	18,77	18,46
6	Верхня межа 95%-го довірчого інтервалу середнього значення, пг/мл	384,92	224,45	62,90	24,64

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

Найвищу максимальну кількість реніну зафіксовано у пацієнтів із ЦП та синтропічними коморбідними ураженнями системи кровообігу – ДГ А (584,33 пг/мл) і ДГ Б (586,26 пг/мл). У пацієнтів ГП з ЦП, але без синтропічного ураження органів системи кровообігу, максимальна кількість реніну вдвічі менша, ніж у ДГ і становить 227,79 пг/мл. У практично здорових добровольців КГ максимальна кількість реніну становить 34,40 пг/мл. Мінімальна кількість метаболіту найбільша у пацієнтів ДГ Б, трохи менша у пацієнтів ДГ А (17,83 пг/мл). У ГП мінімальна кількість реніну становить 1,78 пг/мл, у КГ – 14,30 пг/мл. У хворих ДГ А зафіксовано найвищу волатильність реніну (215,22 пг/мл), у хворих ДГ Б вона на третину нижча ніж у ДГ А (159,35 пг/мл), у хворих ГП – майже в чотири рази нижча, ніж у ДГ А (53,46 пг/мл). У пацієнтів КГ мінливість реніну найнижча і дорівнює 6,01 пг/мл.

Визначено також 95%-ні довірчі інтервали показника реніну в кожній групі (рис. 5).

У пацієнтів ДГ А 95%-й довірчий інтервал реніну перебуває в межах 218,00–384,92 пг/мл, що є найвищим показником серед усіх груп. У пацієнтів ДГ Б величини реніну коливаються у нижчих межах – від 98,35 до 224,45 пг/мл, у пацієнтів ГП – від 18,77 до 62,90 пг/мл, а у пацієнтів КГ – у найнижчих – від 18,46 до 24,64 пг/мл.

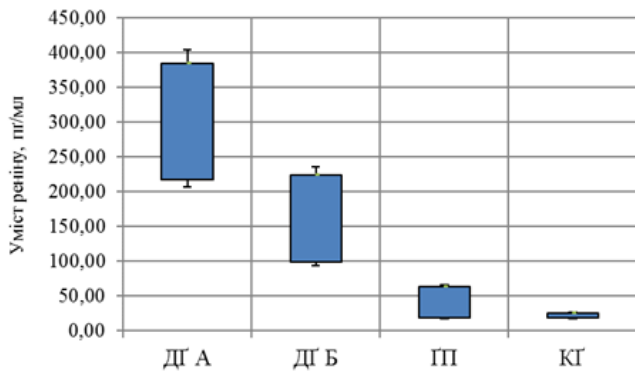


Рис. 5. Уміст реніну в крові пацієнтів дослідних груп із цирозом печінки й синтропічними захворюваннями системи кровообігу та в контрольній групі.

Для оцінки частоти розподілу кожної окремої величини у вибірках використовували перцентильний аналіз (табл. 6, рис. 6).

Таблиця 6

Перцентильний розподіл величин реніну в крові пацієнтів із цирозом печінки та синтропічними захворюваннями системи кровообігу

Група хворих	Перцентильний розподіл величин реніну, пг/мл				
	5	25	50 (медіана)	75	95
ДГ А, n = 28	32,84	128,05	231,07	569,88	582,96
ДГ Б, n = 27	35,64	62,31	100,04	173,93	569,00
ГП, n = 25	3,35	6,67	20,74	40,09	148,71

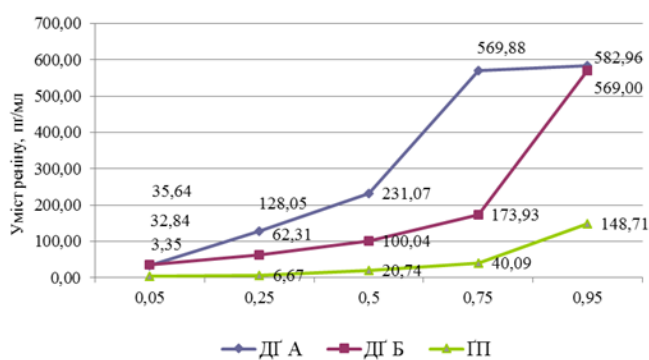


Рис. 6. Перцентильний розподіл величин реніну в крові пацієнтів із цирозом печінки та синтропічними захворюваннями системи кровообігу.

Як бачимо з табл. 6 і рис. 6, дуже низькі показники, що відповідають 5-му перцентилу, у пацієнтів ДГ А і ДГ Б майже однакові й не перевищують 32,84 і 35,64 пг/мл відповідно. Такі ж величини метаболіту у пацієнтів ГП потрапляють у «коридори» дуже низьких (5-й перцентиль – до 3,35 пг/мл), низьких (5–25-й перцентилі – від 3,35 до 6,67 пг/мл) та частково середніх (25–75-й перцентилі – від 6,67 до 40,09 пг/мл із медіаною 20,74 пг/мл). Низькі показники (5–25-й

перцентилі) реніну у пацієнтів ДГ А – це 32,84–128,05 пг/мл. Така ж кількість реніну в ДГ Б належить до низьких (5–25-й перцентилі – від 35,64 до 62,31 пг/мл) і середніх (25–75-й перцентилі – від 62,31 до 173,93 пг/мл із медіаною 100,04 пг/мл), а у пацієнтів ГП – до високих (75–95-й перцентилі – від 40,09 до 148,71 пг/мл) та дуже високих (95-й перцентиль – понад 148,71 пг/мл) величин. Середні показники (25–75-й перцентилі) реніну в ДГ А коливаються у межах 128,05–569,88 пг/мл із медіаною 231,07 пг/мл. Така кількість сполуки у пацієнтів ДГ Б належать до середніх, високих (75–95-й перцентилі – 173,93–569,00 пг/мл) і дуже високих (95-й перцентиль – понад 569,0 пг/мл) показників.

Отже, достовірно найвища кількість реніну зафіксована у пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП, трохи нижча – у пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією. Показники вмісту реніну у пацієнтів із ЦП та серцево-судинними синтропічними ураженнями достовірно відрізняються і між собою, і порівняно з ГП та КГ. Статистично значущих відмінностей між останніми не виявлено. Отримана нами інформація підтверджує участь РААС у патогенезі КМП й артеріальної гіпотонії, а саме – основними наслідками впливу надмірної кількості реніну є фіброз серцевого м'яза, що призводить до периваскулярної компресії, зменшення коронарного резерву, ремоделювання і зниження еластичності міокарда та, як наслідок, систолічної і діастолічної дисфункції [22]. Певну роль відіграє ренін у виникненні артеріальної гіпотонії, зокрема, через формування асцити й патологічний венозний застій. Активування РААС найімовірніше є безпосереднім наслідком порушеної внутрішньопечінкової гемодинаміки та стимулювання барорецепторів нирок унаслідок їх гіперперфузії [5, 9].

Аналіз вмісту альдостерону показав, що у пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією вміст гормону найвищий і становить 655,54 пг/мл. Трохи нижчий уміст сполуки у пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП (448,25 пг/мл). У пацієнтів ГП з ЦП і без синтропічного ураження системи кровообігу та у пацієнтів КГ кількість альдостерону практично однакова (140,86 та 96,24 пг/мл відповідно).

Методом дисперсійного аналізу ANOVA визначено різницю між кожною парою значень. Виявлено статистично значущу різницю між ДГ А і КГ (Anova F-statistic = 18,432; $p = 0,00$), між ДГ Б і КГ (Anova F-statistic = 38,49; $p = 0,00$), між ГП і ДГ А (Anova F-statistic = 19,55; $p = 0,00$), між ГП і ДГ Б (Anova F-statistic = 45,75; $p = 0,00$) та між ДГ А і ДГ Б (Anova F-statistic = 4,78; $p = 0,03$). Проте статистично достовірної різниці не зафіксовано між ГП та КГ (Anova F-statistic = 3,04; $p = 0,09$).

Таблиця 7

Уміст альдостерону в крові пацієнтів дослідних груп із цирозом печінки й синтропічними захворюваннями системи кровообігу та контрольної групи

№ з/п	Показники вмісту реніну	Дослідні групи		ГП n = 25	КГ n = 17
		ДГ А n = 28	ДГ Б n = 27		
1	Середнє арифметичне, пг/мл	448,25*#	655,54*#^	140,84	96,24
2	Максимальна кількість, пг/мл	1379,00	1346,00	430,07	178,90
3	Мінімальна кількість, пг/мл	106,08	165,47	33,41	32,60
4	Стандартне відхилення, пг/мл	334,68	368,32	98,17	45,80
5	Нижня межа 95%-го довірчого інтервалу середнього значення, пг/мл	318,47	509,81	100,32	72,69
6	Верхня межа 95%-го довірчого інтервалу середнього значення, пг/мл	578,04	801,28	181,37	119,79

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

У пацієнтів ДГ А і ДГ Б виявлено найвищі показники максимальної кількості альдостерону – 1379,00 і 1346,00 пг/мл відповідно. У пацієнтів ГП максимальна кількість альдостерону становить 430,07 пг/мл, а у пацієнтів КГ – 96,24 пг/мл. Найвищу мінімальну кількість альдостерону зафіксовано у пацієнтів ДГ Б (165,47 пг/мл), нижчу – у пацієнтів ДГ А (106,08 пг/мл). У пацієнтів ГП та КГ мінімальна кількість гормону найнижча (33,41 і 32,60 пг/мл відповідно). Волатильність показників альдостерону найвища у пацієнтів ДГ А та ДГ Б (334,68 і 368,32 пг/мл відповідно). У пацієнтів ГП виявлена утричі нижча мінливість альдостерону (98,17 пг/мл), а у пацієнтів КГ – більш ніж у шість разів нижча (45,80 пг/мл).

95%-ні довірчі інтервали значень альдостерону в кожній групі зображено на рис. 7.

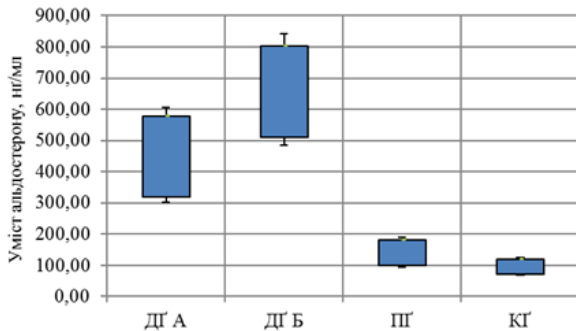


Рис. 7. Уміст альдостерону в крові пацієнтів дослідних груп із цирозом печінки й синтропічними захворюваннями системи кровообігу та контрольної групи.

Як бачимо з табл. 7 і рис. 7, 95%-й довірчий інтервал умісту альдостерону в пацієнтів ДГ Б найвищий і становить 509,81–801,28 пг/мл, у пацієнтів ДГ А – 318,47–578,04 пг/мл, у пацієнтів ГП – 100,32–181,37 пг/мл, а у пацієнтів КГ найнижчий – 72,69–119,79 пг/мл.

У табл. 8 наведено результати перцентильного аналізу частоти розподілу величин альдостерону.

Таблиця 8

Перцентильний розподіл величин альдостерону в крові пацієнтів із цирозом печінки та синтропічними захворюваннями системи кровообігу

Група хворих	Перцентильний розподіл величин альдостерону, пг/мл				
	5	25	50 (медіана)	75	95
ДГ А, n = 28	133,94	195,27	347,78	634,28	1186,63
ДГ Б, n = 27	175,81	346,30	651,49	821,95	1290,10
ГП, n = 25	46,15	78,02	113,00	173,00	369,97

Результати, наведені в табл. 8, графічно зображено на рис. 8.

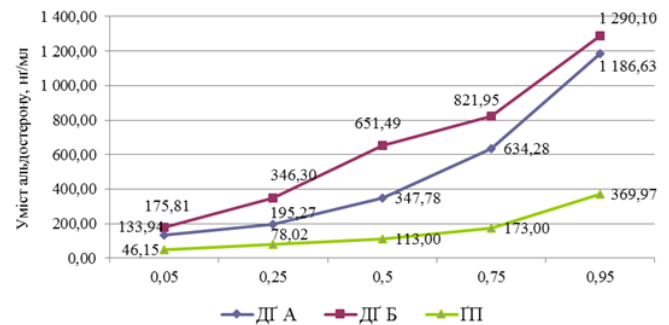


Рис. 8. Перцентильний розподіл величин альдостерону в крові пацієнтів дослідних груп із цирозом печінки та синтропічними захворюваннями системи кровообігу.

Згідно з результатами перцентильного аналізу, у пацієнтів ДГ Б виявлено найбільшу кількість альдостерону. Дуже низькі (5 перцентилів) величини гормону в ДГ Б – до 175,81 пг/мл. Таку ж кількість альдостерону зафіксовано у пацієнтів ДГ А, що належать до дуже низьких (5 перцентилів – до 133,94 пг/мл) та низьких (5–25 перцентилів – від 133,94 до 195,27 пг/мл), а у ГП – до дуже низьких (5 перцентилів – до 46,15 пг/мл), низьких (5–25 перцентилів – від 46,15 до 78,02 пг/мл) і середніх (25–75 перцентилів – від 78,02 до 173,00 пг/мл з медіаною 113,00 пг/мл) величин. Низькі показники (5–25 перцентилів) альдостерону в ДГ Б перебувають у межах 175,81–346,30 пг/мл. Такі ж величини альдостерону у пацієнтів ДГ А перебувають у «коридорах» середніх (25–75 перцентилів – від 195,27 до 634,28 пг/мл із медіаною 347,78 пг/мл), а в ГП – високих (75–95 перцентилів – від 173,00 до 369,97 пг/мл) показників. Середній (25–75 перцентилів) уміст альдостерону в ДГ Б – це кількість

сполуки від 346,30 до 821,95 пг/мл з медіаною 651,49 пг/мл, високий (75–95 перцентилів) – від 821,95 до 1290,10 пг/мл, а дуже високий (95 перцентилів) – понад 1290,10 пг/мл. У ДГ А високі (75–95 перцентилів) показники перебувають у межах 634,28 і 1186,63 пг/мл, а дуже високий (95 перцентилів) перевищують 1186,63 пг/мл. У ГП дуже високий (95 перцентилів) уміст альдостерону перевищує 369,97 пг/мл.

Отримані результати свідчать, що достовірно найбільша кількість альдостерону виявлена у пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією, трохи нижча – у пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП. Уміст альдостерону у пацієнтів ГП з ЦП без синтропічного ураження системи кровообігу майже такий, як КГ. Це віддзеркалює ключову роль вторинного гіперальдостеронізму у виникненні патологічної гемодинаміки за умов ЦП, що призводить до гіпернатріємії, гіпокаліємії, підвищення об'єму крові, значна частина якої депонується в судинах черевної порожнини, внаслідок чого різко знижується ефективний об'єм крові, виникає гіпоксія життєво важливих органів, зокрема нирок, та, як наслідок, реактивується РААС і замикається «хибне коло». Ураження серця в цьому випадку найімовірніше зумовлене переважанням його об'ємом.

У пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП уміст МНП становить 1115,23 пг/мл, що є найвищим результатом серед усіх груп пацієнтів. Удвічі менший уміст зафіксовано в пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією (592,67 пг/мл), майже в шість разів менший – у ГП з ЦП без коморбідного синтропічного ураження системи кровообігу (251,14 пг/мл). У пацієнтів КГ кількість МНП становить 170,09 пг/мл (табл. 9).

Таблиця 9

Уміст мозкового натрійуретичного пептиду в крові пацієнтів дослідних груп із цирозом печінки й синтропічними захворюваннями системи кровообігу та контрольної групи

№ з/п	Показники вмісту МНП	Дослідні групи		ГП n = 25	КГ n = 17
		ДГ А n = 28	ДГ Б n = 27		
1	Середнє арифметичне, пг/мл	1115,23*#	592,67*#^	251,14	170,09
2	Максимальна кількість, пг/мл	3921,00	3017,00	928,79	576,70
3	Мінімальна кількість, пг/мл	85,23	7,59	34,60	33,20
4	Стандартне відхилення, пг/мл	914,40	601,98	245,17	162,01
5	Нижня межа 95%-го довірчого інтервалу середнього значення, пг/мл	760,63	354,48	149,94	86,79
6	Верхня межа 95%-го довірчого інтервалу середнього значення, пг/мл	1469,83	830,86	352,36	253,39

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

Вибірки значень МНП пацієнтів із ЦП достовірно відрізняються між собою: ГП і ДГ А (Anova F-statistic = 20,94; $p = 0,00$), ГП і ДГ Б (Anova F-statistic = 6,97; $p = 0,01$) та ДГ А і ДГ Б (Anova F-statistic = 6,22; $p = 0,02$). У порівнянні з КГ отримано такі результати: статистично значущої різниці немає між КГ і ГП (Anova F-statistic = 1,43; $p = 0,24$), але є між КГ і ДГ А (Anova F-statistic = 17,67; $p = 0,00$) та між КГ і ДГ Б (Anova F-statistic = 7,95; $p = 0,01$).

У пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП максимальна кількість МНП найвища і становить 3921,00 пг/мл, у пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією вона трохи нижча (3017,00 пг/мл). Приблизно в чотири рази нижча максимальна кількість гормону в ГП (928,79 пг/мл) та приблизно у вісім разів нижча максимальна кількість МНП у практично здорових добровольців КГ (576,70 пг/мл). У пацієнтів ДГ А також найвища мінімальна кількість сполуки (85,23 пг/мл). У пацієнтів ГП і КГ мінімальна кількість МНП майже однакова й становить 34,60 і 33,20 пг/мл відповідно. У пацієнтів ДГ Б мінімальна кількість гормону найнижча (7,59 пг/мл). Волатильність показників МНП найвища у хворих ДГ А (914,4 пг/мл), нижча – у ДГ Б (601,98 пг/мл) та найнижча – у ГП (245,17 пг/мл) і КГ (162,01 пг/мл).

95%-ні довірчі інтервали значень альдостерону в кожній групі зображено на рис. 9.

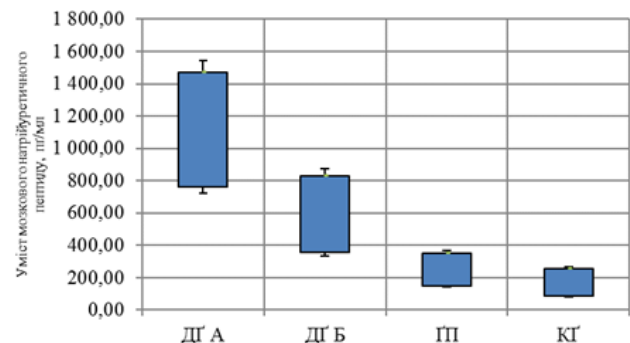


Рис. 9. Уміст мозкового натрійуретичного пептиду в крові пацієнтів дослідних груп із цирозом печінки й синтропічними захворюваннями системи кровообігу та контрольної групи.

Наведена в табл. 9 і на рис. 9 інформація свідчить, що з 95%-ю імовірністю найвищий діапазон величин МНП є у пацієнтів ДГ А з ЦП та КМП (від 760,63 до 1469,83 пг/мл), нижчий – у пацієнтів ДГ Б з ЦП й артеріальною гіпотонією (від 354,48 до 830,86 пг/мл) і найнижчий – у пацієнтів ГП без синтропічних захворювань системи кровообігу (від 149,94 до 352,36 пг/мл) та пацієнтів КГ (від 86,79 до 253,39 пг/мл).

У табл. 10 і на рис. 10 подано результати перцентильного аналізу частоти розподілу величин МНП у вибірках.

Згідно з результатами перцентильного аналізу, у пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП виявлені найвищі величини МНП. До дуже низьких показників (5 перцентилів) у пацієнтів ДГ А належать величини МНП, які не перевищують 250,34 пг/мл. Така ж кількість МНП у пацієнтів ДГ Б належить до дуже низьких (5 перцентилів – до 97,55 пг/мл) і низьких (5–25 пер-

центилів – від 97,55 до 243,99 пг/мл), а у пацієнтів ІП – до дуже низьких (5 перцентилів – до 45,07 пг/мл), низьких (5–25 перцентилів – від 45,07 до 86,92 пг/мл) та частково середніх (25–75 перцентилів – від 86,92 до 322,20 пг/мл з медіаною 169,62 пг/мл) величин.

Таблиця 10

Перцентильний розподіл величин мозкового натрійуретичного пептиду в крові пацієнтів із цирозом печінки та синтропічними захворюваннями системи кровообігу

Група хворих	Перцентильний розподіл величин МНП, пг/мл				
	5	25	50 (медіана)	75	95
ДГ А, n = 28	250,34	439,82	845,62	1571,75	2943,40
ДГ Б, n = 27	97,55	43,99	418,74	761,47	1405,70
ІП, n = 25	45,07	86,92	169,62	322,20	840,73

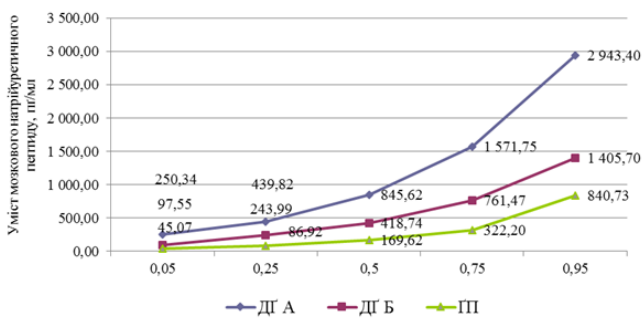


Рис. 10. Перцентильний розподіл величин мозкового натрійуретичного пептиду в крові пацієнтів із цирозом печінки та синтропічними захворюваннями системи кровообігу.

У пацієнтів ДГ А низькі показники (5–25 перцентилів) – це величини в межах від 250,34 до 439,82 пг/мл, середні (25–75 перцентилів) – від 439,82 до 1571,75 пг/мл з медіаною 845,62 пг/мл. Такий же вміст МНП у пацієнтів ДГ Б є як середніми (25–75 перцентилів – від 243,99 до 761,47 пг/мл з медіаною 418,74 пг/мл), так і високими (75–95 перцентилів – від 761,47 до 1405,70 пг/мл) та дуже високими (95 перцентилів – понад 1405,70 пг/мл) величинами, а у пацієнтів ІП – лише високими (75–95 перцентилів – від 322,20 до 840,73 пг/мл) та дуже високими (95 перцентилів – понад 840,73 пг/мл). Високі (75–95 перцентилів) показники МНП у пацієнтів ДГ А – це величини від 1571,75 до 2943,40 пг/мл, а дуже високі (95 перцентилів) – понад 2943,40 пг/мл.

Достовірно найбільша кількість МНП у пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП, нижча – у пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією зі статистично значущою різницею між собою та порівняно з ІП і КГ. Уміст МНП у пацієнтів ІП з ЦП й без синтропічного ураження системи кровообігу достовірно не відрізняється від показників КГ. У пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП МНП є не лише причиною, а й наслідком серцевого ураження.

Оскільки, згідно з результатами клінічних досліджень [19, 25, 26], МНП продукує лівий шлуночок у відповідь на міокардіальний стрес, щоб зменшити ефективний об'єм крові (збільшити судинну проникність), пригнічує викид катехоламінів, та безпосередньо впливає на стінку судин, спричинюючи їх вазодилатацію. Вказані ефекти за умов ЦП поглиблюють уже порушену гемодинаміку, знову ж таки замикаючи «хибне коло» з ураженням серця.

Отже, цГМФ, Е-1, ренін, альдостерон та МНП беруть участь у патогенезі коморбідних синтропічних уражень системи кровообігу у хворих на ЦП. Зокрема, у пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП переважає вплив Е-1, реніну та МНП, що зумовлюють систолічну та діастолічну дисфункцію безпосереднім токсичним впливом на міокард чи опосередковано – через перевантаження серця об'ємом. У пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією основними чинниками є цГМФ й альдостерон, які зумовлюють зниження артеріального тиску завдяки вазодилатації периферійних судин унаслідок дії місцевих вазодилаторів і вторинного гіперальдостеронізму, а також патологічного перерозподілу венозної крові.

Використовуючи метод лінійної регресії, ми проаналізували залежність між вибірками, що було другим кроком дослідження (табл. 11–13).

Таблиця 11

Залежність між вазоактивними речовинами у пацієнтів із цирозом печінки та синтропічною кардіоміопатією

№ з/п	Ендотеліязалежні вазоактивні речовини	цГМФ	Е-1	Ренін	Альдостерон	МНП
1	цГМФ		2,86*	5,16*	7,49*	0,03*
2	Е-1			-0,04*	-0,02*	0,01*
3	Ренін				0,40*	0,17*
4	Альдостерон					1,83*
5	МНП					

Примітка. * – статистично достовірна залежність ($p < 0,05$).

У пацієнтів ДГ А виявлено статистично значущу залежність між усіма парами величин. Коефіцієнт регресії між МНП і цГМФ дорівнює 0,03 ($p = 0,00$), між МНП та Е-1 – 0,01 ($p = 0,00$), а МНП та реніном – 0,17 ($p = 0,00$), що відображає наростання МНП на 1,0 нмоль/мл паралельно зі зростанням цГМФ на 0,03 пг/мл, Е-1 – на 0,01 пг/мл, альдостерону – на 0,17 пг/мл відповідно. Коефіцієнт залежності між реніном і цГМФ й альдостероном та цГМФ становить 5,16 ($p = 0,00$) і 7,49 ($p = 0,00$) відповідно, що свідчить про збільшення реніну на 5,16 пг/мл і альдостерону на 7,49 пг/мл під час зростання цГМФ на 1,0 нмоль/мл. Коефіцієнт залежності між альдостероном та Е-1 становить – 0,02 ($p = 0,01$), між альдостероном і реніном – 0,40 ($p = 0,00$), між альдостероном і МНП – 1,83 ($p = 0,00$), а отже, збільшення альдостерону на 1,0 пг/мл супроводжується наростанням умісту реніну на 0,40 пг/моль і МНП

– на 1,83 пг/мл та зменшенням умісту E-1 на 0,02 пг/мл. β -коефіцієнт між кількістю реніну й E-1 дорівнює – 0,04 ($p = 0,00$), що відображає зменшення рівня E-1 на 0,04 пг/мл під час наростання реніну на 1,0 пг/мл. Коефіцієнт залежності між кількістю E-1 та цГМФ дорівнює 2,86 ($p = 0,00$), тобто наростання цГМФ на 2,86 нмоль/мл супроводжується паралельним збільшенням E-1 на 1,0 пг/мл.

У пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП усі місцеві вазоактивні сполуки взаємозв'язані. Для виділення альдостерону у пацієнтів ДГ А потрібна висока концентрація реніну, як і для виділення 1,0 пг/мл цГМФ. Продування останнього відбувається також через надмір альдостерону, що свідчить про гіперактивність РААС у пацієнтів ДГ А. Окрім цього, у пацієнтів цієї групи виявлено й опосередковане – через МНП – активування цГМФ РААС. Своєю чергою активування РААС призводить до одночасного, але незначного зменшення концентрації E-1. У пацієнтів ДГ А зафіксовано також ендотеліальну дисфункцію, що виявляється одночасним паралельним наростанням кількості вазоконстриктора E-1 і вазодилатора цГМФ. Отже, у пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП спостерігається гіперактивність РААС, зокрема реніну, та ендотеліальна дисфункція з одночасним наростанням умісту як вазоконстриктора E-1, так і вазодилатора цГМФ, що підтверджує їх ключову участь у патогенезі синтропічної КМП за умов ЦП.

У пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією виявлено особливі зв'язки між місцевими вазоактивними речовинами (табл. 12).

Таблиця 12

Залежність між вазоактивними речовинами у пацієнтів із цирозом печінки та синтропічною артеріальною гіпотонією

№ з/п	Ендотелійзалежні вазоактивні речовини	цГМФ	E-1	Ренін	Альдостерон	МНП
1	цГМФ		4,45*	0,28*	7,38*	0,01*
2	E-1			-0,01	-7,00	-0,01
3	Ренін				0,19*	1,96*
4	Альдостерон					0,26*
5	МНП					

Примітка. * – статистично достовірна залежність ($p < 0,05$).

У пацієнтів ДГ Б спостерігається достовірна залежність між такими парами: вмістом E-1 і цГМФ, реніну та цГМФ, альдостерону та цГМФ, МНП та цГМФ, реніну й альдостерону, реніну та МНП й альдостерону та МНП. Між рівнями МНП та цГМФ і МНП й альдостероном коефіцієнт регресії становить 0,01 ($p = 0,02$) і 0,26 ($p = 0,03$) відповідно, що вказує на збільшення концентрації цГМФ на 0,01 нмоль/мл і альдостерону на 0,26 пг/мл паралельно зі зростанням МНП на 1,0 пг/мл. β -коефіцієнти між кількістю E-1 і цГМФ та кількістю реніну й цГМФ дорівнює 4,45 ($p = 0,02$) та 0,28 ($p = 0,00$) відповідно, що відображає наростання цГМФ на 4,45 нмоль/мл під час зростання E-1 на 1,0 пг/мл та на 0,28 нмоль/мл під час зростання реніну на 1,0 пг/мл. Коефіцієнт залежності між альдостероном та реніном і між МНП та реніном дорівнює 0,19 ($p = 0,02$) і 1,96

($p = 0,00$) відповідно, а отже, зростання альдостерону на 1,0 пг/мл призводить до зростання кількості реніну 0,19 пг/мл, а зростання кількості реніну на 1,0 пг/мл – до зростання МНП на 1,96 пг/мл. Між іншими парами значень статистично значущої залежності не виявлено: β -коефіцієнт між реніном та E-1 дорівнює -0,01 ($p = 0,39$), між альдостероном та E-1 – -7,00 ($p = 0,49$), між МНП та E-1 – -0,01 ($p = 0,18$), що вказує на зворотну залежність між змінними.

У пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією зафіксовано ендотеліальну дисфункцію з одночасним наростанням кількості вазоактивних сполук, функції яких протилежні – E-1 та цГМФ, зокрема, з виділенням удвічі більшої кількості цГМФ, ніж у ДГ А. Виділенню цГМФ сприяє також активування РААС, як самостійно, так і опосередковано – через МНП. Проте для зростання цГМФ у пацієнтів ДГ Б потрібна нижча кількість реніну, ніж у ДГ А, а також така ж кількість альдостерону як ДГ А. Вплив МНП на цГМФ у пацієнтів ДГ Б такий же, як і у пацієнтів ДГ А. Особливостей у зв'язку між реніном і альдостероном у пацієнтів ДГ Б не зафіксовано. Як бачимо з отриманих результатів, ключову роль у пацієнтів із ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією відіграє ендотеліальна дисфункція з надпродуванням цГМФ.

У табл. 13 наведено залежність між вазоактивними сполуками у пацієнтів ПГ з ЦП, але без коморбідного синтропічного ураження системи кровообігу.

Таблиця 13

Залежність між вазоактивними речовинами у пацієнтів із цирозом печінки без синтропічного ураження органів кровообігу

№ з/п	Ендотелійзалежні вазоактивні речовини	цГМФ	E-1	Ренін	Альдостерон	МНП
1	цГМФ		-1,43*	0,60*	2,40*	4,78*
2	E-1			11,12*	0,58	-25,07
3	Ренін				0,22*	-1,28
4	Альдостерон					-0,56
5	МНП					

Примітка. * – статистично достовірна залежність ($p < 0,05$).

Як бачимо з табл. 13, у пацієнтів ПГ статистично достовірну залежність виявлено між такими парами: реніном і цГМФ, реніном і E-1, альдостероном і цГМФ, альдостероном і реніном і МНП та цГМФ. Коефіцієнт регресії між реніном і цГМФ дорівнює 0,60 ($p = 0,00$), а отже, в разі збільшення вмісту цГМФ на 1,0 нмоль/мл кількість реніну зростає на 0,60 пг/мл. β -коефіцієнт між реніном та E-1 дорівнює 11,12 ($p = 0,03$), що відображає зростання реніну на 11,12 пг/мл паралельно зі збільшенням E-1 на 1,0 пг/мл. Коефіцієнт залежності між альдостероном і цГМФ дорівнює 2,40 ($p = 0,00$), що відображає збільшення альдостерону на 2,40 пг/мл паралельно з наростанням цГМФ на 1,0 нмоль/мл. Залежність між альдостероном і реніном становить 0,22 ($p = 0,04$), а отже, збільшення

альдостерону на 1,0 пг/мл супроводжується збільшенням реніну на 0,22 пг/мл. β -коефіцієнт між МНП та цГМФ дорівнює 4,78 ($p = 0,00$), що свідчить про зростання МНП на 4,78 пг/мл паралельно зі зростанням цГМФ на 1,0 нмоль/мл. Усі інші коефіцієнти залежності не є статистично значущими, проте за значенням ми можемо судити про напрямок зв'язку між ними: між цГМФ та Е-1 спостерігається обернена залежність ($-1,43$, $p = 0,52$), як і між МНП та Е-1 ($-25,07$, $p = 0,48$), між МНП та реніном ($-1,28$, $p = 0,18$) і між МНП та альдостероном ($-0,56$, $p = 0,28$), а між альдостероном та Е-1 – пряма ($0,58$, $p = 0,97$).

Отже, ренін, як перша ланка РААС, потенціює помірне виділення альдостерону, який своєю чергою унаслідок затримки електrolітів та рідини зумовлює розширення судин (наростання цГМФ під впливом альдостерону і відповідно реніну). Виділення цГМФ також урівноважується МНП, який і сам володіє незначними вазодилатативними властивостями. Водночас для врівноваження системи вазодилатації – вазоконстрикції незначною мірою зростає вміст вазоконстриктора Е-1 під впливом реніну. Усе це захищає від надмірного розширення судин і виникнення артеріальної гіпотонії, а також токсичного впливу на міокард високих концентрацій метаболітів.

Аналізуючи отримані результати, доходимо **висновку**, що такі гуморально-метаболічні сполуки, як циклічний гуанозинмонофосфат, ендотелін-1, ренін, альдостерон і мозковий натрійуретичний пептид, утворюючи патологічні взаємозв'язки, беруть участь у патогенезі синтропічних уражень системи кровообігу у хворих на цироз печінки. У пацієнтів із цирозом печінки та синтропічною кардіоміопатією спостерігається гіперактивність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи з надмірною кількістю реніну, розбалансування у системі місцевих ендотеліозалежних сполук із надвиробництвом ендотеліну-1, а також надпродукування мозкового натрійуретичного пептиду. Усе це в комплексі зумовлює токсичне ураження серця з виникненням систолічної і діастолічної дисфункції та перевантаження серця об'ємом крові. У пацієнтів із цирозом печінки та синтропічною артеріальною гіпотонією основними патогенетичними чинниками виступають ендотеліальна дисфункція з надміром циклічного гуанозинмонофосфату, що відображає гіперпродукування найпотужнішого місцевого вазодилатора NO, та гіперальдостеронізм, що призводить до розширення периферійних судин, депонування надмірної кількості крові в органах черевної порожнини і, як наслідок, зниження ефективного об'єму крові, що циркулює, до артеріальної гіпотонії.

Список літератури

1. Абрагамович МО, Абрагамович ОО, Фармага МЛ, Толопко СІ. Характеристика синтропічних поліморбідних уражень у хворих на цироз печінки та залежність їх частоти від тяжкості хвороби. Сучасна гастроентерологія. 2013;4:23–30 (Abrahamovych MO, Abrahamovych OO, Farmaha ML, Tolopko SI. Characteristics of syntropic polymorbid lesions in patients with the liver cirrhosis and their dependence on the severity of the disease. Modern Gastroenterology. 2013;4:23-30) (Ukrainian).
2. Бабак ОЯ, Колесникова ЕВ, Дубров КЮ. Современные представления о цирротической кардиомиопатии. Український терапевтичний журнал. 2009;2:102–108 (Babak OY, Kolesnykova EV, Dubrov KY. Modern ideas about cirrhotic cardiomyopathy. Ukrainian Therapeutic Journal. 2009;2:102-108) (Ukrainian).
3. Волошин ОІ, Присяжнюк ВП, Присяжнюк ПВ. Ураження серцево-судинної системи у хворих на цироз печінки невірусного походження. Клінічна та експериментальна патологія. 2009;8:106–110 (Voloshyn OI, Pryszyzhnyuk OI, Pryszyzhnyuk VP. Defeat of the cardiovascular system in patients with cirrhosis of the liver not of viral origin. Clinical and Experimental Pathology. 2009;8:106-110) (Ukrainian).
4. Ивашкин ВТ, Морозова МА, Маевская МВ. Гепатопульмональный синдром. Трансплантология. 2009;2:5–8 (Ivashkin VT, Morozova MA, Maevskaya MV. Hepatopulmonary syndrome. Transplantology. 2009;2:5-8) (Russian).
5. Коваленко ВН, Талаева ТВ, Братусь ВВ. Ренин-ангиотензиновая система в кардиальной патологии. Ч. 1. Український кардіологічний журнал. 2012;3:105–129 (Kovalenko VN, Talaeva TV, Bratus' VV. Renin-angiotensin system in cardiac pathology. Part 1. Ukrainian Journal of Cardiology. 2012;3:105-129) (Russian).
6. Курсов СВ, Михневич КГ, Лизогуб НВ, Скороплет СН. Гепатопульмональный синдром. Медицина неотложных состояний. 2009;24:75–82 (Kursov SB, Myhnevych KH, Lyhosub NV, Skoroplet SN. Hepatopulmonary syndrome. Emergency Medicine. 2009;24:75-82) (Russian).
7. Пентюк НО, Харченко НВ. Роль ендотоксину та вазоактивних метаболітів у розвитку декомпенсації цирозу печінки. Гепатологія. 2010;3:32–40 (Pentyuk NO, Harchenko NV. The role of endotoxin and vasoactive metabolites in the development of decompensatory cirrhosis of the liver. Hepatology. 2010;3:32-40) (Ukrainian).
8. Сергієні ОВ, Паніна СС, Войтчак ТГ та ін. Епідеміологічні аспекти та причини інвалідності внаслідок хронічного гепатиту. Гастроентерологія: міжвід. зб. 2007;38:26–32 (Serhieni OV, Panina SS, Voytchak TH et al. Epidemiological aspects and causes of disability due to chronic hepatitis. Gastroenterology: interagency collection. 2007;38:26-32) (Ukrainian).
9. Талаева ТВ, Братусь ВВ. Ренин-ангиотензиновая система в кардиоваскулярной патологии: возможности фармакологической коррекции. Український медичний часопис. 2012;1(87):115–122 (Talaeva TV, Bratus' VV. Renin-angiotensin system in cardiovascular pathology: the possibility of pharmacological correction. Ukrainskij Medicinskij Chasopis. 2012;1(87):115-122) (Ukrainian).
10. Шипулін ВП. Цироз печінки: питання терапії. Лікарська справа = Врачебное дело. 2007;1–2:36–40 (Shypulin VP. Liver Cirrhosis: Therapy Issues. Likars'ka Sprava. 2007;1-2:36-40) (Ukrainian).
11. Щекотова АП, Туев АВ, Щекотов ВВ и др. Взаимосвязь показателей эндотелиальной дисфункции и синдромов, возникающих при хронических диффузных заболеваниях печени. Казанский медицинский журнал. 2010;91(2):143–

- 148 (Shchekotova AP, Tuev AV, Shchekotov VV et al. Interconnection between the indices of endothelial dysfunction and syndromes caused by chronic diffuse liver diseases. *Kazan Medical Journal*. 2010;91(2):143-148) (Russian).
12. Baik SK, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: causes and consequences. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(1 Suppl):185-190. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2004.03639.x>
 13. 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>
 14. Iwakiri Y, Kim MY. Nitric oxide in liver diseases. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(8):524-536. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.05.001>
 15. 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>
 16. 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>
 17. Micano C, Garcia-Tsao G. Portal hypertension. *Gastroenterol Clin. North Am*. 2010;39(3):681-695. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2010.08.015>
 18. Munter K, Kirchengast M. The role of endothelin receptor antagonists in cardiovascular pharmacotherapy. *Exp Opin Emerg Drugs*. 2001;6:3-11. <https://doi.org/10.1517/14728214.6.1.3>
 19. Radvan M, Svoboda P, Radvanová J. Brain natriuretic peptide in decompensation of liver cirrhosis in non-cardiac patients. *Hepatogastroenterology*. 2009;56(89):181-185.
 20. Rothermund L, Pinto YM, Hoher B, Vetter R, Leggewie S, Kobetamehl P et al. Cardiac endothelin system impairs left ventricular function in renin-dependent hypertension via sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ uptake. *Circulation*. 2000;102(3):1582-1588. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.13.1582>
 21. Torregrosa M, Aguadé S, Dos L, Segura R, González A, Evangelista A et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol*. 2005;42(1):68-74. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.09.008>
 22. Unger T, Li J. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2004;5(1 Suppl):S7-10. <https://doi.org/10.3317/jraas.2004.024>
 23. Vatter H, Zimmermann M, Tesanovic V, Raabe A, Schilling L, Seifert V. Cerebrovascular characterization of clazosentan, the first nonpeptide endothelin receptor antagonist clinically effective for the treatment of cerebral vasospasm. Part I: inhibitory effect on endothelin(A) receptor-mediated contraction. *J Neurosurg*. 2005;102(6):1101-1107. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.6.1101>
 24. Wereszczynka-Siemiakowska U, Swidnicka-Siergiejko A, Siemiakowski A, Bondyra Z, Wasielica-Berger J, Mroczo B et al. Endothelin 1 and transforming growth factor-β1 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>
 25. Wong F, Siu S, Liu P, Blendis LM. Brain natriuretic peptide: is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis. *Clin Sci (Lond)*. 2001;101(6):621-628. <https://doi.org/10.1042/cs1010621>
 26. 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(7):1115-1120. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03906.x>

Стаття надійшла до редакції журналу 17 жовтня 2017 р.

Уміст деяких вазоактивних гуморально-метаболічних чинників у хворих на цироз печінки та їх участь у патогенезі коморбідних синтропічних уражень системи кровообігу

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

Вступ. Цироз печінки – хронічне поліетіологічне захворювання, що належить до шести основних причин летальності пацієнтів у віці 35–60 років. Тактику лікування і прогноз хворих на цироз печінки визначають передусім синтропічні поліморбідні ураження інших органів та систем, серед яких ураження системи кровообігу – кардіоміопатія й артеріальна гіпотонія – є одними з найбільш частих. Поліпшення діагностики та лікування таких хворих передбачає насамперед вивчення їх патогенезу. Серед найбільш імовірних патогенетичних ланок розглядають ендотеліальну дисфункцію, дисбаланс у ренін-ангіотензин-альдостероновій системі, а також надпродукування мозкового натрійуретичного пептиду.

Мета. Дослідити вміст вазоактивних гуморально-метаболічних чинників, а саме: ендотеліозалежних (циклічний гуанозинмонофосфат, ендотелін-1), показників ренін-альдостеронової системи (ренін, альдостерон) і мозкового натрійуретичного гормону в плазмі крові хворих на цироз печінки та з'ясувати їх участь у патогенезі коморбідних синтропічних уражень системи кровообігу.

Матеріали й методи. У рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю цирозу печінки у дослідження залучено 603 хворих (445 чоловіків (73,8 %) та 158 жінок (26,2 %), віком 19–80 років (середній вік 49,2 ± 10,6 року)), які лікувалися в 2012–2015 рр. у Львівському обласному гепатологічному

центрі, і яким проводили комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження всіх органів і систем до початку лікування відповідно до наказів Міністерства охорони здоров'я України. На основі отриманих результатів виокремлено 490 (81,3 %) хворих на цироз печінки з позапечінковими ураженнями системи кровообігу (дослідна група, яку поділено на три підгрупи: за наявністю тільки синтропічної КМП (103 пацієнти) – дослідна група А, тільки синтропічної артеріальної гіпотонії (89 пацієнти) – дослідна група Б та інші (306 пацієнтів). Тих, як не мали ураження системи кровообігу (113 хворих; 18,7 %), віднесено до групи порівняння. Рандомізованим способом для досягнення мети у частини пацієнтів із кожної підгрупи (у 30 хворих дослідної групи А, у 27 – із дослідної групи Б та у 25 із групи порівняння) досліджено вміст вазоактивних гуморально-метаболических чинників. Контрольну групу склали 17 практично здорових добровольців аналогічних статі й віку.

Результати. У пацієнтів обох дослідних груп зафіксовано вищу кількість вазоактивних гуморально-метаболических чинників. Зокрема, у пацієнтів із ЦП та синтропічною КМП переважає вплив ендотеліну-1, реніну та мозкового натрійуретичного пептиду, а у пацієнтів із ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією основними чинниками є циклічний гуанозинмонофосфат і альдостерон. Окрім цього, зафіксовано патологічний вплив одних вазоактивних речовин на інші. На відміну від групи порівняння, у пацієнтів із ЦП та синтропічною КМП місцеві вазоактивні сполуки перебувають у таких взаємозв'язках один з одним, що призводять до гіперактивності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та ендотеліальної дисфункції з одночасним значним наростанням вмісту як вазоконстриктора ендотеліну-1, так і вазодилататора NO, а у пацієнтів із ЦП й артеріальною гіпотонією – до вираженої ендотеліальної дисфункції з надпродукуванням NO.

Висновки. Циклічний гуанозинмонофосфат, ендотелін-1, ренін, альдостерон і мозковий натрійуретичний пептид, патологічно впливаючи один на одного, беруть участь у патогенезі синтропічних уражень системи кровообігу у хворих на цироз печінки. У пацієнтів із цирозом печінки та кардіоміопатією ураження серця відбувається через токсичне ураження міокарда надмірним впливом реніну, ендотеліну-1 і мозкового натрійуретичного пептиду з виникненням систолічної та діастолічної дисфункції і перевантаженням серця об'ємом крові, у пацієнтів із цирозом печінки й артеріальною гіпотонією – через виникнення ендотеліальної дисфункції та гіперальдостеронізму.

Ключові слова: цироз печінки, циклічний гуанозинмонофосфат, ендотелін-1, ренін, альдостерон, мозковий натрійуретичний пептид.

The Content of Some Vasoactive Humoral-metabolic Factors in Patients with Cirrhosis and their Participation in Pathogenesis of Comorbid Syntropic Disorders of Cardiovascular System

M. Abrahamovych, O. Abrahamovych, M. Farmaha

Introduction. Liver cirrhosis is an inveterate polyetiological disease that regards to the 6 main reasons of patients' mortality at the age of 35-60. The management of treatment and prediction for patients with cirrhosis particularly are defined by syntropic polymorbid damages of other organs and systems among which are circulatory system diseases – cardiomyopathy and arterial hypotension - the most frequent ones. First of all, the improvement of diagnostics and treatment of those patients supposes studying their pathogenesis. For the time being, the most probable pathogenetic chains are endothelial dysfunction, imbalance in renin-angiotensin-aldosterone system, and also overproduction of brain natriuretic peptide.

Aim. To examine the content of vasoactive humoral-metabolic factors, i.e. endothelium-dependent (cyclic guanosine monophosphate, endothelin-1), indices of renin-aldosterone system (renin, aldosterone) and brain natriuretic hormone in blood plasma in patients with cirrhosis and find out their participation in pathogenesis of comorbid syntropic damages of the cardiovascular system.

Materials and methods. Randomly, with the previous stratification on the presence of cirrhosis, 603 patients were involved (445 men (73.8 %) and 158 women (26.2 %) at the age of 19-80 (average age 49.2 ± 10.6)) who were treated in the Lviv Regional Hepatological Centre, with conducting the complex clinical-laboratory and instrumental investigations of all organs and systems before the treatment due to the orders of the Ministry of Health of Ukraine. Using these results, we have separated 490 (81.3 %) cirrhotic patients with extrahepatic damages of cardiovascular system (an investigational group which was stratified into 3 subgroups, i.e. those who have only syntropic cardiomyopathy (103 patients) – group A, only syntropic hypotension (89 patients) - group B and others (306 patients)), and also

those who did not have damages of the cardiovascular system (113 patients; 18.7 %) - a comparison group). Randomly, to achieve the aim, the part of the patients from every subgroup (30 patients from A-group, 27 – from B-group and 25 from group of comparison) were screened for the content of the vasoactive humoral-metabolic factors. Also, there were 17 almost healthy volunteers of the same gender and age in the control group.

Results and discussion. The patients of both experimental groups have reasonably higher number of vasoactive humoral-metabolic factors. In particular, the effects of endothelin-1, renin and brain natriuretic peptide dominated in patients with cirrhosis and syntropic cardiomyopathy, the effects of cyclic guanosine monophosphate and aldosterone - in patients with cirrhosis and syntropic arterial hypotension. Additionally, we recorded the pathological interaction among the vasoactive substances. In patients with liver cirrhosis and syntropic cardiomyopathy, unlike the results of the comparison group, the local vasoactive compounds are in such interactions that result in hyperactivity of the renin-angiotensin-aldosterone system and endothelial dysfunction with a significant increase of both - vasoconstrictor endothelin-1 and vasodilator NO, and in patients with liver cirrhosis and arterial hypotension - to severe endothelial dysfunction with overproduction of NO.

Conclusions. Cyclic guanosine monophosphate, endothelin-1, renin, aldosterone, and brain natriuretic peptide have a pathological effect on each other and are involved in the pathogenesis of syntropic damages of the circulatory system in patients with liver cirrhosis. In patients with cirrhosis and syntropic cardiomyopathy, heart damage occurs through toxic myocardial damage due to excessive effects of renin, endothelin-1, and brain natriuretic peptide with the onset of systolic and diastolic dysfunction and overload of the heart with blood volume. Also in patients with cirrhosis and syntropic arterial hypotension, the damage occurs due to the endothelial dysfunction with higher cyclic guanosine monophosphate level and hyperaldosteronism, which lead to the expansion of peripheral vessels, the depositing of excess blood in the organs and, consequently, the decrease of the circulation blood effective volume.

Key words: liver cirrhosis, cyclic guanosine monophosphate, endothelin-1, renin, aldosterone, brain natriuretic peptide.