



М. О. Абрагамович, М. Р. Ферко

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Характеристика стану вегетативної нервової системи у хворих на цироз печінки та його залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії за показниками дослідження варіабельності серцевого ритму

Вступ. Проблема поширення цирозу печінки (ЦП), зростання захворюваності серед молодого працездатного населення, а також визнання його найчастішою причиною летальності серед непухлинних захворювань органів травлення є однією з найскладніших у сучасній гастроентерології [3, 6–8, 12–14]. ЦП супроводжується ураженням усіх органів і систем, у тому числі й вегетативної нервової системи (ВНС), що значно пришвидшує негативний прогноз через участь у патогенезі провідного синдрому портальної гіпертензії (ПГ), який є основною причиною смерті гепатологічних хворих [1, 5, 11]. Чотирирічна смертність у хворих із вегетативними порушеннями становить 30,0 % порівняно з 6,0 % серед хворих із ураженням печінки та нормальною функцією ВНС. Поширеність вегетативної дисфункції у хворих із вірусним гепатитом В становить 85,0 %, алкогольною хворобою печінки – 72,0 %, первинним біліарним цирозом – 71,0 %, вірусним гепатитом С – 58,0 %, первинним склерозувальним холангітом – 46,0 % [1, 5].

У основі патогенезу вегетативної дисфункції – порушення інтегративної діяльності надсегментарних вегетативних структур (лімбіко-ретикулярного комплексу), внаслідок чого виникає дезінтеграція вегетативних, емоційних, сенсомоторних, ендокринно-вісцеральних співвідношень, а також циклу сон – активність [1, 4]. Щодо патогенезу дисфункції ВНС у хворих на ЦП з ПГ існує декілька гіпотез, проте інформація часто є фрагментарною, суперечливою і ґрунтується на невеликій кількості клінічного матеріалу [1, 4, 5].

Згідно з алгоритмом проведення експериментальних і клінічних досліджень, рекомендованим А. М. Вейном [5], оцінюючи стан ВНС, потрібно насамперед дослідити її функціональний стан за результата-

ми функціонально-динамічних тестів: тонусу, вегетативної реактивності та вегетативного забезпечення діяльності організму, з яких перших два характеризують гомеостатичні можливості організму, а останній – адаптивні.

Найбільш інформативним неінвазивним методом кількісної оцінки ВНС є вивчення варіабельності серцевого ритму (ВСР) – змін інтервалів часу між серцевими скороченнями нормального синусового ритму серця [1, 2, 4, 5]. Зміни частоти серцевих скорочень (ЧСС) зумовлені вегетативними впливами (симпатичними та парасимпатичними) на синусовий вузол серця. Аналіз ВСР є одним із методів оцінювання стану механізмів регуляції фізіологічних функцій в організмі людини, а саме – ступеня адаптації організму та напруження регуляційних систем, симпатико-парасимпатичного балансу, стану системи нервової регуляції серця, і ґрунтується на точному вимірюванні об'єктивних показників [1, 2, 4, 5].

Незважаючи на високу поширеність дисфункцій ВНС серед хворих на ЦП, стан ВНС та його залежність від ступеня важкості ПГ вивчений недостатньо.

Мета дослідження. Охарактеризувати стан вегетативної нервової системи у хворих на цироз печінки та з'ясувати його залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії за показниками дослідження варіабельності серцевого ритму.

Матеріали й методи дослідження. До дослідження за рандомізованим принципом із попередньою стратифікацією за наявністю ЦП залучено 240 пацієнтів дослідної групи (ДГ) із різним ступенем важкості ПГ [65 жінок (27,1 %) і 175 чоловіків (72,9 %) віком від 21 до 78 років згідно з другою класифікацією ВООЗ:

18–29 років (молодий вік) – 14 осіб (5,8 %), 30–44 роки (зрілий) – 69 (28,8 %), 45–59 років (середній) – 129 (53,7 %), 60–74 роки (похилий) – 27 (11,3 %) та 75–89 років (старечий) – 1 (0,4 %), середній вік ($48,4 \pm 0,8$ року), що свідчить про ураження осіб найбільш працездатної категорії населення; за соціальним станом інвалід 1-ї групи – 4 (1,7 %), інвалід 2-ї групи – 12 (5,0 %), інвалід 3-ї групи – 28 (11,7 %), робітник – 38 (15,8 %), службовець – 15 (6,2 %), не працює – 126 (52,5 %), пенсіонер – 17 (7,1 %); середня тривалість захворювання – ($4,2 \pm 0,2$ року) та 40 практично здорових осіб [27 жінок (67,5 %) і 13 чоловіків (32,5 %) віком 19–51 рік (середній вік $22,9 \pm 0,9$ року)], з яких сформовано контрольну групу (КГ). Пацієнти перебували на стаціонарному обстеженні та лікуванні у Львівському обласному гепатологічному центрі, створеному на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету та гастроентерологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні.

Дослідження проведено згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України. Пацієнти, рандомізовані в дослідження, підписали інформовану згоду.

Патологічний процес у печінці хворих на ЦП був різного генезу. У більшості з них (у 164 хворих – 68,4 %) була одна причина виникнення ЦП: у 142 (59,2 %) – алкоголь, у 16 (6,7 %) – вірус гепатиту С, у 6 (2,5 %) – вірус гепатиту В. Генетично зумовлений ЦП на ґрунті хвороби Вільсона – Коновалова та гемохроматозу виявлено у 2 пацієнтів (0,8 %). У 70 хворих (29,2 %) діагностовано ураження печінки змішаного генезу: у 6 (2,5 %) – комбіновані (наприклад, вірус гепатиту В і С), у 64 (26,7 %) – поєднані (наприклад, етанол і вірус гепатиту В) ураження. Первинний біліарний ЦП зафіксовано у 2 пацієнтів (0,8 %), криптогенний – у 2 (0,8 %).

Усім хворим проводили комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження органів та систем відповідно до вимог сучасної медицини (накази МОЗ України № 593 від 12.12.2004 р., № 271 від 13.06.2005 р., № 433 від 03.07.2006 р., № 436 від 03.07.2006 р., № 128 від 19.03.2007 р., № 647 від 30.06.2010 р., № 280 від 11.05.2011 р.), а також удосконалене нами ультразвукове доплеро-флоуметричне обстеження (УЗДФМО) судин черевної порожнини діагностичним приладом «Acuson computed sonography 128 XP/10 ART» з мультиточковими датчиками з частотою С – 3,5, L – 7–10 і V – 4 МГц за запатентованою нами методикою [9]. Ця методика передбачає отримання інформації про такі показники: аномальний (гепатофугальний) потік кровоплину у ворітній вені (ВВ) та селезінковій вені (СВ) (у нормі гепатопетальний потік кровоплину), реканалізація пупкової вени (РПВ) (у нормі не спостерігається), асцит (у нормі не спостерігається), спленомегалія (у нормі не спостерігається); діаметр ВВ (у нормі $\leq 1,3$ см), печінкової артерії (ПА) (у нормі $\leq 0,5$ см), СВ та селезінкової артерії (СА) (у нормі $\leq 0,7$ і $\leq 0,5$ см відповідно); ліній-

на швидкість кровоплину в реканалізованій пупковій вені (ЛШКРПВ) (у нормі не спостерігається), лінійна швидкість кровоплину у ворітній вені (ЛШКВВ) (у нормі $\geq 15,0$ см/с), максимальна (пікова) систолічна швидкість кровоплину в печінковій артерії (МСШКПА) (у нормі $\leq 40,0$ см/с), кінцева діастолічна швидкість кровоплину в печінковій артерії (КДШКПА) (у нормі $\leq 17,0$ см/с), лінійна швидкість кровоплину в селезінковій вені (ЛШКСВ) (у нормі $\geq 20,0$ см/с), максимальна (пікова) систолічна швидкість кровоплину в селезінковій артерії (МСШКСА) (у нормі $\leq 50,0$ см/с), кінцева діастолічна швидкість кровоплину в селезінковій артерії (КДШКСА) (у нормі $\leq 20,0$ см/с); об'ємна швидкість кровоплину в реканалізованій пупковій вені (ОШКРПВ) (у нормі не спостерігається), об'ємна швидкість кровоплину у ворітній вені (ОШКВВ) (у нормі $\geq 1150,0$ мл/хв), об'ємна швидкість кровоплину в печінковій артерії (ОШКПА) (у нормі $\leq 300,0$ мл/хв), об'ємна швидкість кровоплину в селезінковій вені (ОШКСВ) та об'ємна швидкість кровоплину в селезінковій артерії (ОШКСА) (у нормі $\leq 300,0$ і $450,0$ мл/хв відповідно), індекс застою портальної системи (ІЗПС) (у нормі $\leq 0,05$), ворітно-селезінковий венозний індекс (ВСВІ) (у нормі $\geq 3,5$), печінково-селезінковий артеріальний індекс (ПСАІ) (у нормі $\leq 50,0$ %), індекс резистентності печінкової артерії (ІРПА) (у нормі $\leq 0,61$), індекс резистентності селезінкової артерії (ІРСА) (у нормі $\leq 0,61$) та індекс негативного об'ємного кровоплину (ІНОК) (у нормі не спостерігається).

На підставі цих показників методом градації та підсумовування визначаємо коефіцієнт ПГ (КПГ), за яким діагностуємо ступінь важкості ПГ та можемо прогнозувати тривалість життя пацієнта: I ступінь важкості – КПГ від 2–9 балів, передбачена можливість виживання впродовж 5 років 45,0 % та 10 років – 25,0 % хворих; II ступінь важкості – КПГ від 10–25 балів, передбачена можливість виживання впродовж 5 років 20,0 % та 10 років – 7,0 % хворих; III ступінь важкості – КПГ від 26–41 бала, передбачена можливість виживання впродовж 5 років 16,0 % та 10 років – жодного.

Згідно з результатами неінвазивного УЗДФМО судин черевної порожнини та з'ясування ступеня важкості ПГ, усіх хворих стратифіковано на три групи: до першої (ПГ I ступеня) увійшли 122 особи [33 жінки (27,0 %) і 89 чоловіків (73,0 %)] віком 21–78 років (середній вік $46,4 \pm 1,0$ року), до другої (ПГ II ступеня) – 57 хворих [14 жінок (24,6 %) і 43 чоловіки (75,4 %)] віком 27–66 років (середній вік $48,2 \pm 1,3$ року), до третьої (ПГ III ступеня) – 61 пацієнт [18 жінок (29,5 %) і 43 чоловіки (70,5 %)] віком 29–73 роки (середній вік $50,2 \pm 1,3$ року).

Стан ВНС досліджували за запатентованою нами методикою [10], у якій передбачена комплексна оцінка показників неінвазивного обстеження ВСР. Показник ЧСС дає змогу охарактеризувати баланс між тонусом симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС, оскільки зміна серцевого ритму – універсальна реакція організму на різні подразники внутрішнього або зовнішнього середовища. Показники часового аналізу [R-R інтервалів нормального синусового ритму

або, як їх ще позначають, N-N інтервалів (Normal to Normal) – мінімальної (N-N min) та максимальної (N-N max) тривалості] характеризують кінцеві результати регуляційних впливів на синусовий ритм симпатичного і парасимпатичного відділів ВНС. Показник середньої тривалості N-N інтервалів [MNN (mean N-N intervals)] дає змогу оцінити загальний вегетативний тонус. Стандартний інтегральний показник [SDNN (standart deviation of the N-N interval)] використовується для оцінки симпатичного, парасимпатичного та нейрогуморального рівнів регуляції у вегетативному гомеостазі. Показник стандартного відхилення середніх N-N-інтервалів [RMSSD (the square root of the mean squared differences of successive N-N interval)], згідно зі стандартами Робочої групи Європейського товариства кардіології і Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіології, характеризує стан парасимпатичної нервової системи (ПНС). Показник, що відображає відсоток послідовних інтервалів N-N, різниця між якими перевищує 50 мс [pNN50 % (percent of consecutive NN intervals with difference more than 50 ms between)], використовується також для оцінки ПНС та коефіцієнта варіації [CV % (percent of variation coefficient)], що визначається як середнє квадратичне відхилення динамічного ряду та є одним із основних показників ВСР, який оцінює баланс між симпатичними, парасимпатичними та нейрогуморальними впливами на організм.

Показники спектрального аналізу дають змогу виявити періодичні складові в коливаннях серцевого ритму й визначити кількісний внесок кожного відділу ВНС у його динаміку, характеризуючи структуру спектра в діапазоні визначених частот, що не є взаємозамінними, тобто вважаються більш адекватними для оцінювання тону симпатичної нервової системи (СНС) і ПНС за коротший інтервал часу, ніж показники часового аналізу, та визначають переважаний рівень регуляції організму. (Показник загальної спектральної потужності [TP (total power)] відображає сумарну активність вегетативного впливу на серцевий ритм. Показник дуже низькочастотних коливань [VLF (very low frequency)] характеризує діапазон коливання ЧСС, зумовленого гуморальними чинниками, й стосується процесів терморегуляції.

Передбачено оцінку показника впливу нейрогуморальних чинників на організм у відсотковому відно-

шенні [VLF % (percent of very low frequency)], показника низькочастотних коливань [LF (low frequency)], потужність якого залежить від активності механізму підтримання барорефлексу та впливу СНС, що переважає, показника низькочастотних коливань у структурі загального спектра [LF % (percent of low frequency)], який відображає гіперактивність СНС, показника високочастотних коливань [HF (high frequency)], асоційованих із фазами дихання й активністю ПНС, показника [HF % (percent of high frequency)], який відображає відсоткове значення високочастотних коливань у загальній потужності, а також симпатовагального індексу (LF/HF), який свідчить про співвідношення або баланс симпатичних і парасимпатичних впливів на ритм серця.

Аналіз ВСР ґрунтувався на оцінці тривалості інтервалів R-R на електрокардіограмі у відведеннях I, II та AVF послідовних циклів серцевих скорочень упродовж 5 хв у положенні лежачи (проба до навантаження) та впродовж 6 хв у положенні стоячи (проба після навантаження) на комп'ютерному електрокардіографі «Полі-Спектр» із програмним забезпеченням («Нейрософт», м. Іваново, Росія) відповідно до стандартів Робочої групи Європейського товариства кардіології і Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіології [15].

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в програмі Excel і Statistica 6.0 з використанням описової статистики, критерію В. Левена для перевірки рівностей генеральних дисперсій. Для порівняння вибірок із нормальним розподілом використовували t-критерій Стюдента, двох відносних величин – z-критерій і метод порівняння двох часток. Силу зв'язку між змінними визначали за коефіцієнтом кореляції К. Пірсона (r). Отримані результати представляли у вигляді $M (m)$, n – кількість обстежених пацієнтів у групі. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$, $p < 0,01$ та $p < 0,001$.

Результати дослідження та їх обговорення. Відповідно до поставленої мети вивчено стан ВНС за показниками дослідження ВСР у хворих на ЦП та з'ясовано його залежність від ступеня важкості ПГ, зокрема, проаналізовано ЧСС, що дає змогу охарактеризувати баланс між тонусом симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС (табл. 1).

Таблиця 1

Показники частоти серцевих скорочень у хворих на цироз печінки та їх залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії у пробі до та після навантаження

№ з/п	Назва показника, одиниці виміру	Показник у осіб КГ; $M \pm m$; $n = 40$	Показник у хворих ДГ; $M \pm m$; $n = 240$	Ступені важкості ПГ у хворих ДГ			Достовірність						Кореляція, r	
				ПГ I ступеня; $M \pm m$; $n = 122$	ПГ II ступеня; $M \pm m$; $n = 57$	ПГ III ступеня; $M \pm m$; $n = 61$	p КГ – ЦП	p КГ – ПГ I ступеня	p КГ – ПГ II ступеня	p КГ – ПГ III ступеня	p ПГ I–II ступеня	p ПГ I–III ступеня		p ПГ II–III ступеня
1	ЧСС, до навантаження, уд./хв	$74,8 \pm 1,6$	$81,4 \pm 1,0$	$76,2 \pm 1,3$	$81,3 \pm 1,7$	$91,7 \pm 1,8$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$r = 0,41$; $p < 0,001$
2	ЧСС, після навантаження, уд./хв	$94,2 \pm 1,6$	$96,9 \pm 1,2$	$93,6 \pm 1,7$	$94,5 \pm 2,1$	$105,7 \pm 2,1$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$r = 0,26$; $p < 0,001$

Як бачимо з табл. 1, ЧСС у хворих на ЦП у ДГ в пробі до ($p < 0,001$) та після ($p < 0,05$) навантаження статистично достовірно збільшувалася порівняно з КГ.

Найбільшу ЧСС у пробі до та після навантаження верифіковано у хворих з ПГ III ступеня важкості – достовірно частіше, ніж у пацієнтів з ПГ I та II ступеня, різниця між якими також була статистично значущою ($p < 0,05$). Між ступенем важкості ПГ у хворих на ЦП та показником ЧСС у пробі до та після навантаження виявлено прямі кореляційні зв'язки

середньої сили [$(r = 0,41; p < 0,001)$] і [$(r = 0,26; p < 0,001)$] відповідно, на основі чого можна стверджувати, що ЧСС достовірно збільшувалася у відповідь на наростання ступеня важкості ПГ і що вплив СНС переважає над ПСНС із декомпенсацією ЦП, індукованого ПГ.

Під час вивчення стану ВНС у хворих на ЦП та його залежності від ступеня важкості ПГ оцінено показники часового аналізу ВСР у пробі до і після навантаження (табл. 2).

Таблиця 2

Показники часового аналізу варіабельності серцевого ритму у хворих на цироз печінки та їх залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії в пробі до і після навантаження

№ з/п	Назви показників часового аналізу, одиниці виміру		Показник у осіб КГ; М ± м; n = 40	Показник у хворих ДГ; М ± м; n = 240	Ступені важкості ПГ у хворих ДГ			Достовірність							Кореляція, r
					ПГ I ступеня; М ± м; n = 122	ПГ II ступеня; М ± м; n = 57	ПГ III ступеня; М ± м; n = 61	p КГ – ЦП	p КГ – ПГ I ступеня	p КГ – ПГ II ступеня	p КГ – ПГ III ступеня	p ПГ I–II ступеня	p ПГ I–III ступеня	p ПГ II–III ступеня	
1	N-N min, мс	До навантаження	673,6 ± 12,9	700,1 ± 8,0	740,4 ± 10,9	684,4 ± 17,3	634,1 ± 11,2	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$r = -0,34; p < 0,001$
		Після навантаження	538,2 ± 11,5	560,9 ± 8,1	573,6 ± 12,2	573,1 ± 16,2	524,0 ± 13,1	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$r = -0,14; p < 0,05$
2	N-N max, мс	До навантаження	982,9 ± 20,5	836,2 ± 11,1	898,6 ± 15,0	840,6 ± 21,2	707,2 ± 15,1	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$r = -0,44; p < 0,001$
		Після навантаження	864,6 ± 40,3	751,5 ± 17,3	831,4 ± 29,7	722,9 ± 20,8	618,4 ± 15,7	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$r = -0,33; p < 0,001$
3	MNN, мс	До навантаження	816,1 ± 17,1	771,5 ± 7,7	825,4 ± 14,0	762,6 ± 18,3	672,0 ± 13,5	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$r = -0,40; p < 0,001$
		Після навантаження	644,6 ± 11,3	639,4 ± 8,1	663,8 ± 11,6	648,9 ± 17,7	580,9 ± 12,0	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$r = -0,25; p < 0,001$
4	SDNN, мс	До навантаження	52,1 ± 2,6	21,5 ± 0,7	25,6 ± 0,8	22,4 ± 1,3	12,5 ± 0,9	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$r = -0,51; p < 0,001$
		Після навантаження	46,1 ± 2,9	31,1 ± 3,7	33,6 ± 3,3	33,5 ± 9,7	23,9 ± 9,2	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	-
5	RMSSD, мс	До навантаження	41,5 ± 2,8	14,2 ± 0,6	17,7 ± 0,9	14,8 ± 1,4	6,6 ± 0,6	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$r = -0,45; p < 0,001$
		Після навантаження	24,7 ± 4,2	16,1 ± 2,6	24,4 ± 4,9	9,4 ± 1,1	5,7 ± 0,7	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$r = -0,20; p < 0,01$
6	pNN50, %	До навантаження	20,2 ± 2,5	1,8 ± 0,3	2,8 ± 0,5	1,2 ± 0,3	0,2 ± 0,1	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$r = -0,28; p < 0,001$
		Після навантаження	3,1 ± 0,6	1,3 ± 0,3	1,8 ± 0,4	1,3 ± 0,6	0,4 ± 0,3	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$r = -0,14; p < 0,05$
7	CV, %	До навантаження	6,4 ± 0,3	2,7 ± 0,1	3,0 ± 0,1	2,9 ± 0,1	1,8 ± 0,1	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$r = -0,50; p < 0,001$
		Після навантаження	7,1 ± 0,4	4,0 ± 0,3	5,0 ± 0,5	3,5 ± 0,2	2,5 ± 0,2	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$r = -0,25; p < 0,001$

Проаналізувавши результати, подані в табл. 2, можемо стверджувати, що під час реєстрації ВСР до і після навантаження всі показники часового аналізу (N-N min, N-N max, MNN, SDNN, RMSSD pNN50 %, CV %) у хворих на ЦП ($p < 0,05$) були достовірно нижчими, ніж у здорових осіб, що свідчить про зменшення сумарної активності вегетативного впливу на серцевий ритм через зниження симпатичних і парасимпатичних впливів, а також гуморального компонента.

Так, показники N-N min та N-N max у пробі до та після навантаження статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнялись у всіх групах обстежених пацієнтів із різним ступенем важкості ПГ. Між значеннями показників N-N min, N-N max і ступенем важкості ПГ в пробі до та після навантаження виявлено середньої

сили й слабкі обернені кореляційні зв'язки [$(r = -0,34; p < 0,001)$, ($r = -0,14; p < 0,05$), ($r = -0,44; p < 0,001$), ($r = -0,33; p < 0,001$)] відповідно, які свідчать про пропорційне зниження показників N-N min, N-N max у відповідь на наростання ступеня важкості ПГ, на основі яких можна припустити зміщення вегетативного балансу у пацієнтів із ПГ в бік симпатикотонії.

Оцінюючи загальний вегетативний тонус за показником MNN, ми виявили, що його величина в пробі до навантаження у хворих із ПГ I ступеня була статистично достовірно більша порівняно з ПГ II ($p < 0,01$) та ПГ III ступенів важкості ($p < 0,001$); різниця між останніми також досягала достовірності ($p < 0,001$). Між значенням показника MNN і ступенем важкості ПГ під час запису до та після навантаження виявлено обернені кореляційні

зв'язки середньої сили [$(r = -0,40; p < 0,001)$] та ($r = -0,25; p < 0,001$) відповідно, тобто наростання ступеня важкості ПГ супроводжується зменшенням показника MNN та наростанням дисбалансу ВНС.

Значення показника SDNN у пробі до навантаження також достовірно знижувалося у відповідь на наростання ступеня важкості ПГ: різниця між усіма групами хворих з різним ступенем важкості ПГ була статистично значущою, зокрема, між ПГ I–II ступеня ($p < 0,05$), між ПГ I–III ступеня ($p < 0,001$) та між ПГ II–III ступеня ($p < 0,001$). Під час реєстрації ВСР у пробі після навантаження виявлено помірну тенденцію до зменшення показника SDNN у відповідь на наростання ступеня важкості ПГ, але достовірної різниці між групами пацієнтів не зафіксовано ($p > 0,05$). Між значенням показника SDNN у пробі до навантаження та ступенем важкості ПГ виявлено обернений кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,51; p < 0,001$) та жодного взаємозв'язку в пробі після навантаження, на основі чого можна припустити наявність дисбалансу ВНС, зокрема, можливе зміщення вегетативного балансу в бік симпатикотонії.

Під час реєстрації ВСР у пробах до та після навантаження значення показника RMSSD було достовірно більшим у хворих з ПГ I ступеня порівняно з хворими з ПГ II ($p < 0,05$ і $p < 0,01$) та III ступенів важкості ($p < 0,001$ і $p < 0,001$); різниця між останніми також була значущою ($p < 0,001$ і $p < 0,01$ відповідно). Між RMSSD і ступенем важкості ПГ у пробах до та після навантаження верифіковано обернені кореляційні зв'язки середньої сили та слабкі [$(r = -0,45; p < 0,001)$] і ($r = -0,20; p < 0,01$), які свідчать, що з наростанням важкості ПГ знижується показник RMSSD, на основі чого можна стверджувати про компенсаторне виникнення гіпертонусу СНС та зменшення впливу ПСНС.

Показник pNN50 % також достовірно знижувався з наростанням ступеня важкості ПГ у хворих на ЦП, зокрема, під час реєстрації ВСР у пробах до та після навантаження: у пацієнтів з ПГ I ступеня був достовірно більшим від цього ж показника у хворих із ПГ II і III ступенів важкості ($p < 0,01$ і $p > 0,05$; $p < 0,001$ і $p < 0,01$ відповідно), різниця між якими також була статистично вірогідною ($p < 0,001$ і $p > 0,05$). Між показником pNN50 % і ступенем важкості ПГ у пробах до та після навантаження верифіковано середньої сили й слабкі обернені кореляційні зв'язки [$(r = -0,28; p < 0,001)$, ($r = -0,14; p < 0,05$)] відповідно, які підтверджують порушення вегетативного балансу зі зменшенням активності ПСНС.

Різниця між значеннями показника CV %, за яким ми оцінювали баланс між симпатичними, парасимпатичними та нейрогуморальними впливами на організм обстежених осіб із різними ступенями важкості ПГ, також була статистично достовірною ($p < 0,05$) у пробі як до, так і після навантаження, з найвищим значенням у осіб із ПГ I ступеня ($3,0 \pm 0,1$ % та $5,0 \pm 0,5$ % відповідно). Між ступенем важкості ПГ та CV % у пробах до і після навантаження були обернено про-

порційні кореляційні зв'язки середньої сили [$(r = -0,50; p < 0,001)$] і ($r = -0,25; p < 0,001$) відповідно]. Звідси можна зробити висновок, що з наростанням ступеня важкості ПГ значення показника CV % інтенсивно зменшується, що є ознакою переходу організму на найнижчий місцевий нейрогуморальний рівень регуляції.

Отже, під час реєстрації ВСР до і після навантаження показники часового аналізу (N-N min, N-N max, MNN, SDNN, RMSSD pNN50 %, CV %) достовірно знижувалися у відповідь на наростання ступеня важкості ПГ, що свідчить про вегетативний дисбаланс із гіперактивністю СНС та переходом на найнижчий нейрогуморальний рівень регуляції у хворих із ПГ.

На основі вивчення стану ВНС у хворих на ЦП та його залежності від ступеня важкості ПГ оцінено також показники спектрального аналізу ВСР у пробах до і після навантаження, які дають змогу виявити періодичні складові в коливаннях серцевого ритму й визначити кількісний внесок кожного відділу ВНС у його динаміку, тобто переважаючий рівень регуляції організму (табл. 3).

За результатами обчислень (табл. 3) можна стверджувати, що у хворих ДГ всі показники спектрального аналізу ВСР статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнялися від показників КГ. Так, у пацієнтів ДГ показник TP у пробах до ($p < 0,001$) і після ($p < 0,001$) навантаження був достовірно меншим, ніж у КГ. Значення спектрального показника VLF у пробі до ($p < 0,001$) і після ($p < 0,001$) навантаження у хворих на ЦП також було достовірно меншим порівняно з практично здоровими особами. Дослідження показника VLF % показало, що у пацієнтів ДГ його значення було достовірно більшим порівняно з КГ у пробі як до ($p < 0,001$), так і після ($p < 0,001$) навантаження, що свідчить про зниження участі центральних механізмів ВНС із переходом на найнижчий – гуморально-метаболічний – рівень регуляції організму.

Характеризуючи показник низькочастотних коливань LF у пробах до ($p < 0,001$) і після ($p < 0,001$) навантаження, можна констатувати, що у хворих ДГ його значення було значно меншим, ніж у КГ. Визначено, що величина низькочастотних коливань у структурі загального спектра LF % у хворих ДГ, зокрема, у пробах до ($p < 0,001$) і після ($p < 0,001$) навантаження, була достовірно меншою, ніж у осіб КГ. Показники високочастотних коливань HF у пробах до ($p < 0,001$) і після ($p < 0,001$) навантаження у хворих на ЦП були значно меншими, ніж у практично здорових волонтерів. Показник HF % у хворих ДГ у пробах до ($p < 0,001$) і після ($p < 0,05$) навантаження також був достовірно меншим порівняно з показниками в осіб КГ ($p < 0,001$ і $p < 0,05$ відповідно). За результатами вивчення індексу LF/HF з'ясовано, що у хворих ДГ його значення в пробі до ($p < 0,001$) та після ($p < 0,05$) навантаження було статистично достовірно більшим, ніж у осіб КГ.

Показники спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму у хворих на цироз печінки та їх залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії у пробі до і після навантаження

№ з/п	Назви показників спектрального аналізу, одиниці виміру		Показник у осіб КГ; М ± м; n = 40	Показник у хворих ДГ; М ± м; n = 240	Ступені важкості ПГ у хворих ДГ			Достовірність							Кореляція, r
					ПГ I ступеня; М ± м; n = 48	ПГ II ступеня; М ± м; n = 57	ПГ III ступеня; М ± м; n = 61	p КГ – ЦП	p КГ – ПГ I ступеня	p КГ – ПГ II ступеня	p КГ – ПГ III ступеня	p ПГ I–II ступеня	p ПГ I–III ступеня	p ПГ II–III ступеня	
1	ТР, мс ² /Гц	До навантаження	3335,9 ± 319,4	760,7 ± 55,5	1008,5 ± 90,4	720,4 ± 81,8	302,9 ± 62,5	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,01	p < 0,001	p < 0,001	r = -0,34; p < 0,001
		Після навантаження	2804,2 ± 309,7	663,3 ± 45,1	769,0 ± 59,4	737,3 ± 101,5	382,7 ± 82,9	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p > 0,05	p < 0,001	p < 0,01	r = -0,23; p < 0,001
2	VLF, мс ² /Гц	До навантаження	1217,6 ± 122,6	348,8 ± 17,7	418,1 ± 23,5	382,9 ± 38,1	178,1 ± 27,8	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p > 0,05	p < 0,001	p < 0,001	r = -0,35; p < 0,001
		Після навантаження	1158,2 ± 162,3	390,3 ± 24,7	438,4 ± 30,4	449,5 ± 58,9	238,7 ± 47,5	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p > 0,05	p < 0,001	p < 0,01	r = -0,20; p < 0,01
3	VLF, %	До навантаження	38,0 ± 2,0	58,4 ± 1,2	51,9 ± 1,7	59,5 ± 2,3	70,6 ± 1,8	p < 0,001	p < 0,05	p < 0,01	p < 0,001	p < 0,01	p < 0,001	p < 0,001	r = 0,41; p < 0,001
		Після навантаження	41,6 ± 2,4	68,1 ± 1,2	65,3 ± 1,6	67,4 ± 2,4	74,1 ± 2,3	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p > 0,05	p < 0,01	p < 0,05	r = 0,21; p < 0,01
4	LF, мс ² /Гц	До навантаження	1136,4 ± 163,4	206,3 ± 16,9	281,2 ± 27,2	190,4 ± 27,6	71,5 ± 17,9	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,05	p < 0,001	p < 0,001	r = -0,34; p < 0,001
		Після навантаження	1150,2 ± 98,0	178,2 ± 16,1	210,9 ± 19,2	197,8 ± 42,1	94,6 ± 29,4	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p > 0,05	p < 0,001	p < 0,05	r = -0,19; p < 0,01
5	LF, %	До навантаження	32,8 ± 1,8	23,8 ± 0,6	26,0 ± 1,8	24,0 ± 1,4	19,1 ± 1,0	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p > 0,05	p < 0,001	p < 0,01	r = -0,31; p < 0,001
		Після навантаження	45,1 ± 1,8	22,6 ± 0,8	25,4 ± 1,0	22,3 ± 1,6	17,1 ± 1,3	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p > 0,05	p < 0,001	p < 0,01	r = -0,28; p < 0,001
6	HF, мс ² /Гц	До навантаження	981,8 ± 107,0	205,8 ± 30,9	309,2 ± 55,8	147,9 ± 31,5	53,2 ± 26,3	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,001	p < 0,05	r = -0,23; p < 0,001
		Після навантаження	497,4 ± 14,4	94,8 ± 16,4	119,7 ± 28,6	90,1 ± 23,4	49,4 ± 20,1	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p > 0,05	p < 0,05	p > 0,05	r = -0,13; p < 0,05
7	HF, %	До навантаження	29,1 ± 1,8	17,8 ± 0,9	22,1 ± 1,4	16,4 ± 1,7	10,3 ± 1,3	p < 0,001	p < 0,01	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,01	r = -0,34; p < 0,001
		Після навантаження	13,4 ± 1,9	9,4 ± 0,7	9,2 ± 1,0	10,3 ± 1,5	8,8 ± 1,5	p < 0,05	p < 0,05	p > 0,05	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	-
8	LF/HF	До навантаження	1,4 ± 0,1	2,7 ± 0,2	2,0 ± 0,2	2,8 ± 0,4	3,8 ± 0,6	p < 0,001	p < 0,05	p < 0,01	p < 0,001	p > 0,05	p < 0,01	p > 0,05	r = 0,22; p < 0,001
		Після навантаження	6,5 ± 1,0	5,0 ± 0,3	5,3 ± 0,4	4,9 ± 0,6	4,2 ± 0,5	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05	p > 0,05	p < 0,05	p > 0,05	-

Отже, на основі отриманих результатів дослідження спектральної потужності можна констатувати, що показники спектрального аналізу також достовірно знижуються з наростанням важкості патологічного процесу в печінці й свідчать про вилучення центральних механізмів у регуляції вегетативних процесів із переходом на місцеві – гуморально-метаболичні, оскільки, незважаючи на компенсаторну активацію СНС, у пацієнтів із ЦП її вплив незначний, що зумовлено зниженням чутливості рецепторів судин до вазоконстрикторів, у тому числі й до нейромедіаторів.

За результатами обчислень можна стверджувати, що показник ТР у пробі до навантаження достовірно зменшувався з наростанням ступеня важкості ПГ: у хворих із ПГ I ступеня важкості він був достовірно більшим порівняно з ПГ II ступеня ($p < 0,01$) і ПГ III ступеня ($p < 0,001$), з достовірною різницею між останніми ($p < 0,001$). Аналізуючи результати дослідження цього ж показника в пробі після навантаження, ми з'ясували, що у хворих із ПГ I ступеня важкості його значення

було достовірно більшим, ніж у хворих із ПГ III ступеня ($p < 0,001$) та дещо більшим, ніж у хворого з ПГ II ступеня ($p > 0,05$). Між значенням показника ТР, визначеного за допомогою ВСР у пробі до і після навантаження, та ступенем важкості ПГ виявлено слабкі та середньої сили кореляційні зв'язки [($r = -0,34$; $p < 0,001$) та ($r = -0,23$; $p < 0,01$) відповідно].

Значення показника VLF також статистично достовірно ($p < 0,05$) знижувалося з наростанням ступеня важкості ПГ під час реєстрації ВСР у пробах до і після навантаження: у першому випадку його значення у хворих із ПГ I ступеня було достовірно більшим порівняно з ПГ III ступеня ($p < 0,001$) та дещо більшим – ПГ II ступеня ($p > 0,05$), з достовірною різницею між останніми ($p < 0,001$). Між значенням показника VLF, визначеного за допомогою ВСР у пробі до і після навантаження, та ступенем важкості ПГ виявлено слабкі та середньої сили кореляційні зв'язки [($r = -0,35$; $p < 0,001$) і ($r = -0,20$; $p < 0,01$) відповідно].

Вивчення впливу нейрогуморальних чинників на організм у відсотковому відношенні за значенням VLF % у пробі до і після навантаження показало, що цей показник із наростанням ступеня важкості ПГ достовірно збільшується. Між значенням показника VLF % та ступенем важкості ПГ у пробах до і після навантаження верифіковано середньої сили та слабкі прямі кореляційні зв'язки [($r=0,41$; $p<0,001$) та ($r=0,21$; $p<0,05$) відповідно], на основі чого можна припустити, що наростання ступеня важкості ПГ у хворих на ЦП супроводжується дисфункцією ВНС, яка інтенсивно наростає.

За детальнішого дослідження показника LF % з'ясовано, що у хворих із ПГ I ступеня важкості, зокрема, у пробах до ($p<0,001$) і після ($p<0,001$) навантаження, він був достовірно більшим порівняно з ПГ III ступеня, між ПГ I–III ступенів важкості також виявлено тенденцію до зниження, між ПГ II–III ступенів важкості спостерігалася значуща різниця. Між показником LF %, визначеним за допомогою ВСР у пробах до і після навантаження, та ступенем важкості ПГ верифіковано слабкі та середньої сили обернені кореляційні зв'язки [($r=-0,31$; $p<0,001$), ($r=-0,28$; $p<0,001$) відповідно].

Показник HF у пробі до навантаження також достовірно знижувався з наростанням ступеня важкості ПГ. У пацієнтів із ПГ I ступеня він був достовірно більшим, ніж у хворих із ПГ II і III ступенів ($p<0,01$ і $p<0,001$ відповідно); різниця між останніми також була статистично значущою ($p<0,05$). Між показником HF, визначеним за допомогою ВСР у пробах до і після навантаження, та ступенем важкості ПГ верифіковано слабкі обернені кореляційні зв'язки [($r=-0,23$; $p<0,001$) і ($r=-0,12$; $p<0,05$) відповідно].

Значення показника HF % у пробі до навантаження також достовірно зменшувалося з наростанням ступеня важкості ПГ. У пацієнтів із ПГ I ступеня воно достовірно більше, ніж у хворих із ПГ II і III ступенів ($p<0,001$ і $p<0,001$ відповідно). Різниця між остан-

німи також була статистично значущою ($p<0,01$). Між показником HF % і ступенем важкості ПГ у пробі до навантаження виявлено обернений кореляційний зв'язок середньої сили ($r=-0,34$; $p<0,001$) та жодного взаємозв'язку в пробі після навантаження ($p>0,05$).

У дослідженні під час реєстрації ВСР у пробі після навантаження виявлено тенденцію до зниження індексу LF/HF із наростанням ступеня важкості ПГ, але достовірна різниця спостерігалася лише між групою хворих із ПГ I–III ступенів важкості ($p<0,01$ і $p<0,05$ відповідно). Слабкий прямий кореляційний зв'язок виявлено між індексом LF/HF і ступенем важкості ПГ тільки у пробі до навантаження ($r=0,22$; $p<0,001$), а в пробі після навантаження жодного статистично значущого взаємозв'язку не зафіксовано ($p>0,05$).

Отже, вивчення показників спектрального аналізу (TP, VLF, VLF %, LF, LF %, HF, HF %, LF/HF) методом реєстрації ВСР під час запису до і після навантаження дало змогу діагностувати переважаючі впливи симпатичного відділу ВНС над парасимпатичним із прямо пропорційним зростанням нейрогуморальних впливів у відповідь на наростання ступеня важкості ПГ.

Висновки. Стан вегетативної нервової системи у хворих на цироз печінки характеризується зниженням сумарної активності вегетативного впливу на серцевий ритм через зниження симпатичних і парасимпатичних впливів, а також гуморального компонента. Наростання вегетативної дисфункції, з переходом регуляції на місцеві (гуморально-метаболичні) рівні пропорційно залежить від ступеня важкості портальної гіпертензії у хворих на цироз печінки, що підтверджує роль вегетативної нервової системи у патогенезі виникнення портальної гіпертензії, а також може слугувати надійним допоміжним діагностичним критерієм виявлення портальної гіпертензії та одним із «маркерів» визначення ступенів її важкості.

Список літератури

1. Анализ variability ритма сердца в клинической практике (возрастные аспекты) / О. В. Коркушко, А. В. Писарук, В. Б. Шатило [и др.]. – К. : Институт геронтологии АМН Украины, 2002. – 191 с. (The Analysis of Heart Rate Variability in Clinical Practice (Age Aspects) / O. Korkushko, A. Pisaruk, V. Shatilo [et al.]. – K. : Institute of Gerontology AMS of Ukraine, 2002. – 191 p.).
2. Анализ variability сердечного ритма в клинической практике / З. Е. Григорьева, Н. Ф. Авраменко, И. В. Колбина [и др.]. // Запорожский медицинский журнал. – 2005. – № 1. – С. 96–100 (The Analysis of Heart Rate Variability in Clinical Practice / Z. Grigoriev, N. Avramenko, I. Kolbina [et al.] // Zaporozhye Medical Journal. – 2005. – N 1. – P. 96–100).
3. Бабак О. Я. Современные представления о цирротической кардиомиопатии / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, К. Ю. Дубров // Український терапевтичний журнал. – 2009. – № 2. – С. 102–108 (Babak O. Modern Ideas of Cirrhotic Cardiomyopathy / O. Babak, E. Kolesnikova, K. Dubrov // Ukrainian Therapeutic Journal. – 2009. – N 2. – P. 102–108).
4. Баевский Р. М. Анализ variability сердечного ритма : история и философия, теория и практика / Р. М. Баевский // Клиническая информатика и телемедицина. – 2004. – № 1. – С. 54–64 (Baevsky R. Heart Rate Variability Analysis : History and Philosophy, Theory and Practice / R. Baevsky // Clinical Informatics and Telemedicine. – 2004. – N 1. – P. 54–64).
5. Вегетативные расстройства : клиника, диагностика, лечение / А. М. Вейн, Т. Г. Вознесенская, О. В. Воробьева [и др.] ; под ред. А. М. Вейна. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 752 с. (Autonomic Dysfunction : Clinical Features, Diagnosis, Treatment / A. Wayne, T. Ascension, O. Vorobyov [et al.] ; ed. by A. M. Wayne. – M. : ООО "Medical News Agency", 2003. – 752 p.).
6. Гаврилюк О. М. Етіологічні чинники цирозу печінки // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – Vol. 46, № 2. – С. 22–25 (Havrylyuk O. Etiological Factors of Liver Cirrhosis / O. Havrylyuk // Modern Gastroenterol. – 2009. – Vol. 46, N 2. – P. 22–25).
7. Гастроентерологія / за ред. Н. В. Харченко, О. Я. Бабак. – К., 2007. – 720 с. (Gastroenterology / ed. by N. Kharchenko, O. Babak. – K., 2007. – 720 p.).

8. Паліброда Н. М. Патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування уражень слизової оболонки шлунка у хворих на цироз печінки : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.36 «Гастроентерологія» / Паліброда Н. М. – Івано-Франківськ, 2007. – 3 с. (Palibroda N. M. Pathogenic Justify of the Differential Treatment of Gastric Mucosa Lesions in Patients with Cirrhosis: Abstract of the Dissertation for the scient. degree – candidate of medical sciences : special. 14.01.36 / "Gastroenterology" / Palibroda N. M. – Ivano-Frankivsk, 2007. – 3 p.).
9. Пат. № 73518 України, МПК А61В 8/06, А61В 10/00. Спосіб діагностики ступеня портальної гіпертензії у хворих на цироз печінки / Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Довгань Ю. П., Абрагамович У. О., Толопко С. Я., Ферко М. Р., Лисак Л. Ф. ; патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. – № 201203268; заявл. 20.03.2012, опубл. 25.09.2011, Бюл. № 18. – 6 с. (Pat. N 73518 Ukraine, IPC 6.8 A61V, A61V 10/00. Method of the Diagnosis the Degree of Portal Hypertension in Patients with Liver Cirrhosis / Abrahamovych O. O., Abrahamovych M. O., Dovgan' Y. P., Abrahamovych U. O., Tolopko S. Y., Ferko M. R., Lysak L. F. ; patentee Danylo Halytsky Lviv National Medical University. – N 201203268; appl. 20.03.2012, publ. 25.09.2011, Bull. N 18. – 6 p.).
10. Пат. № 73615 України, МПК А61В 5/00, А61В 5/0205, А61В 8/00. Спосіб діагностики порушень вегетативної нервової системи у пацієнтів з цирозом печінки / Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Абрагамович У. О., Толопко С. Я., Ферко М. Р., Любашенко Ю. І. ; патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. – № 201205087; заявл. 24.04.2012, опубл. 25.09.2011, Бюл. № 18. – 6 с. (Pat. N 73615 Ukraine, IPC A61V5 / 00, A61V5 / 0205, A61V 8/00. The Method of Diagnostics of the Disorders of the Autonomic Nervous System in Patients with Liver Cirrhosis / Abrahamovych O. O., Abrahamovych M. O., Abrahamovych U. O., Tolopko S. Y., Ferko M. R., Lyubaschenko Y. I.; patentee Danylo Halytsky Lviv National Medical University – N 201205087; appl. 24.04.2012, publ. 25.09.2011, Bull. N 18. – 6 p.).
11. Подымова С. Д. Печеночная энцефалопатия. Болезни печени и желчевыводящих путей : руководство для врачей / Подымова С. Д. ; под ред. В. Т. Ивашкина. – М. : М-Вести, 2002. – С. 177–189 (Podymova S. Hepatic Encephalopathy. Diseases of the Liver and Biliary Tract: a Guide for Doctors / Podymova S. ; ed. by V. Ivashkina. – M. : M-News, 2002. – P. 177–189).
12. Степанов Ю. М. «Гепадиф®» – новый эффективный гепатопротектор для лечения диффузных хронических заболеваний печени / Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2. – С. 75 – 80. (Stepanov Y. "Hepadif®" – a New Effective Hepatoprotector for the Treatment of Diffuse Chronic Liver Diseases / Y. Stepanov, I. Kononov // Modern Gastroenterology. – 2010. – N 2. – P. 75–80).
13. Clinical Manifestations of Portal Hypertension / A. Said, S. Al-Busafi, J. McNabb-Baltar [et al.] // Int. J. Hepatol. – 2012. – Vol. 13, N 3. – P. 1044–1156.
14. Schuppan D. Liver Cirrhosis / D. Schuppan, N. H. Afdhal // Lancet. – 2008. – Vol. 371, N 9615. – P. 838–851.
15. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Europ. Heart J. – 1996. – N 17. – P. 354–381.

Стаття надійшла до редакції журналу 25 січня 2016 р.

Характеристика стану вегетативної нервової системи у хворих на цироз печінки та його залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії за показниками дослідження варіабельності серцевого ритму

М. О. Абрагамович, М. Р. Ферко

Наведено характеристику стану вегетативної нервової системи за показниками варіабельності серцевого ритму у хворих на цироз печінки, з'ясовано його залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії. До дослідження за рандомізованим принципом із попередньою стратифікацією залучено 240 хворих на цироз печінки з різним ступенем важкості портальної гіпертензії, верифікованої за допомогою удосконаленого нами неінвазивного ультразвукового доплеро-флоуметричного обстеження судин черевної порожнини. Стан вегетативної нервової системи у хворих на цироз печінки характеризується зниженням сумарної активності вегетативного впливу на серцевий ритм через зниження симпатичних і парасимпатичних впливів, а також гуморального компонента. Наростання вегетативної дисфункції, з переходом регуляції на місцеві (гуморально-метаболичні) рівні пропорційно залежить від ступеня важкості портальної гіпертензії у хворих на цироз печінки, що підтверджує роль вегетативної нервової системи у патогенезі виникнення портальної гіпертензії, а також може слугувати надійним допоміжним діагностичним критерієм виявлення портальної гіпертензії та одним із «маркерів» визначення ступенів її важкості.

Ключові слова: цироз печінки, портальна гіпертензія, варіабельність серцевого ритму, вегетативна нервова система.

Characteristics of the Autonomic Nervous System in Patients with Liver Cirrhosis and its Dependence on the Severity of Portal Hypertension due to the Values of the Heart Rate Variability Parameters

M. Abrahamovych, M. Ferko

Introduction. Liver cirrhosis, accompanied by the disorders of all organs and systems, including the autonomic nervous system disorders, which greatly accelerates the negative prognosis, taking part in the pathogenesis of the

leading syndrome – portal hypertension, is a major cause of death of the hepatological patients. According to the principles of clinical and experimental approach, recommended by A. M. Wein, exploring the autonomic nervous system, primarily it is important to assess its functional status according to the results of functional and dynamic studies: tone, autonomic reactivity and vegetative support of the body, the first two of which characterize the homeostatic capabilities of the organism, and the last – adaptive. The most informative non-invasive method to evaluate the autonomic nervous system status is the heart rate variability recording. Despite the high prevalence of the autonomic nervous system dysfunction in patients with liver cirrhosis, the condition of the autonomic nervous system in patients with liver cirrhosis and its dependence on the severity of portal hypertension is insufficiently studied, because clinicians often do not pay attention to it, focusing on the deviations of laboratory parameters and severity of liver disease.

Therefore, the **aim of our study** was to describe the state of the autonomic nervous system in patients with liver cirrhosis and determine its dependence on the severity of portal hypertension according to the study of heart rate variability indices.

Materials and research methods. Into the study in randomized manner with the preliminary stratification by the presence of liver cirrhosis were involved 240 patients with varying degrees of portal hypertension severity [65 women (27.1 %) and 175 men (72.9 %); aged 21 to 78 years, average age – (48.4 ± 0.8) years], who were hospitalized with the aim of the examination and treatment into created on the basis of the Internal Medicine Department N 1 of Lviv National Medical University and Gastroenterological Department of Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv Regional Hepatological Center. All the patients underwent a comprehensive clinical-laboratory and instrumental examination of all organs and systems, according to the requirements of modern medicine and also, improved by us, ultrasound doppler-floumetric examination of the abdominal cavity vessels, by our patented method, under which all the patients were stratified into three groups: the first group (PH of the 1st degree) included 122 persons [33 women (27.0 %) and 89 men (73.0 %)] aged 21 to 78 years (average age $46,4 \pm 1,0$ years), the second (PH of the 2nd degree) - 57 patients [14 women (24.6 %) and 43 men (75.4 %)] aged 27 to 66 years (average age 48.2 ± 1.3 years) and the 3rd group (PH of the 3rd degree) – 61 patients [18 women (29.5 %) and 43 men (70.5 %)] aged 29 to 73 years (average age 50.2 ± 1.3 years). Also were examined 40 healthy individuals [27 women (67.5 %) and 13 men (32.5 %)] aged 19 to 51 years (average age – 22.9 ± 0.9 years), which formed the control group. The study of the autonomic nervous system was also performed by our patented method, which provides a comprehensive evaluation of the indices of non-invasive examination of heart rate variability.

According to the results of our study, we can observe the dynamics of heart rate parameter, that, due to the heart rate variability indices in patients with liver cirrhosis before and after the physical activity was significantly ($p < 0,05$) increasing with the increase of the portal hypertension severity, demonstrating the prevailing of the influence of sympathetic over parasympathetic nervous system with the increase of the disease severity. Indices of the temporal and spectral analysis are significantly reducing with the increase of the pathological process in the liver and indicate the exceptions of the central mechanisms in regulating the autonomic processes with the transition to local – humoral-metabolic level, because despite the compensatory activation of the sympathetic nervous system in patients with liver cirrhosis, its influence remains small, which is associated with the decreased sensitivity of the receptors of the vessels to vasoconstrictors, including to neurotransmitters. When analyzing the influence of various parts of autonomic influence it was found, that on the basis of reduced total spectral power was observed the imbalance of the autonomic nervous system with the dominance of the sympathetic nervous system in patients of all three groups, especially pronounced in the probe with physical activity.

Conclusions. The state of the autonomic nervous system in patients with liver cirrhosis is characterized by the decrease of the total activity of the autonomic influence on the heart rate by the reducing the sympathetic and parasympathetic influences, as well as humoral component. Study of the heart rate variability, time and spectral analysis parameters using method for the detecting heart rate variability, recording it before and after the physical activity made it possible to verify the presence of autonomic disorders with predominant influences of the sympathetic branch of the autonomic nervous system over the parasympathetic with directly proportional increase of the neurohormonal effects in patients with different severity grades of portal hypertension, diagnosed using advanced by us noninvasive ultrasound doppler-floumetric examination of the abdominal vessels. Increasing of the autonomic dysfunction grade, with the transition of the regulation to local (humoral-metabolic) level, according to the heart rate variability parameters study, directly proportional on the severity of portal hypertension in patients with liver cirrhosis, which confirms the role of the autonomic nervous system in the pathogenesis of portal hypertension occurrence and can serve as a reliable diagnostic criterion of portal hypertension detecting and as one of the "markers" to determine the degree of its severity.

Keywords: liver cirrhosis, portal hypertension, heart rate variability, autonomic nervous system.