



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



**Виолета (А) Динић Радовић**

**ЕВАЛУАЦИЈА ПАРАМЕТАРА  
МИОКАРДНЕ ФУНКЦИЈЕ У РАЗВОЈУ  
ЦИРОТИЧНЕ КАРДИОМИОПАТИЈЕ**

**ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА**

Ниш, 2016.



UNIVERSITY OF NIŠ  
FACULTY OF MEDICINE



**Violeta (A) Dinić Radović**

**EVALUATION OF THE PARAMETERS OF  
MYOCARDIAL FUNCTION IN  
DEVELOPMENT OF CIRRHOTIC  
CARDIOMYOPATHY**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2016.

## Подаци о докторској дисертацији

Ментор:	Проф др Александар Нагорни, лекар субспецијалиста гастроентерохепатологије, Универзитет у Нишу, Медицински Факултет.
Наслов:	Евалуација параметара миокардне функције у развоју циротичне кардиомиопатије
Резиме:	<p><b>Увод/Циљ.</b> Циротична кардиомиопатија (ЦКМ) представља клинички синдром оболелих од цирозе јетре (ЦЈ), који карактерише успорен одговор миокарда на различите дражи, уз повећан минутни волумен у мировању. Циљ истраживања је био идентификација структуралних и функционалних промена миокарда код пацијената са ЦЈ, у предикцији настанка ЦКМ. <b>Методе.</b> Истраживање је спроведено по типу проспективне студије, на одабраних 40 пацијената са ЦЈ и негативном анамнезом на кардиоваскуларне болести и 40 здравих испитаника као контролом, у периоду од Јануара 2012. до децембра 2014. године. Одређивани су ЕКГ, ехокардиографски (УЗ) и серумски маркери миокардне некрозе и дисфункције од значаја, као потенцијални предиктори за настанак и развој ЦКМ. <b>Резултати.</b> Већина оболелих је била са алкохолном ЦЈ (80,0%), доминантно у Childh-Pogh C стадијуму болести (70,0%). Просечне вредности QT<sub>c</sub> интервала код оболелих од ЦЈ су биле значајно више (0,44±0,03 vs. 0,42±0,01 s; p&lt;0,001), као и серумске вредности можданог натриуретског пептида (BNP) (284,61±181,44 vs. 69,41±31,08 ng/l; p&lt;0,001), у поређењу са здравим испитаницима. Код оболелих од ЦЈ је доказана значајна повезаност између серумских вредности BNP-а и дијаметра леве преткоморе (p=0,031), ејекционе фракције леве коморе (p=0,014), систолног притиска у а.pulmonalis (p=0,000) и регургитацију трикуспидне валвуле од 2+ (p=0,000) са утицајем од 41,6%. <b>Закључак.</b> Резултати истраживања сугеришу да оболели од ЦЈ у одмаклим стадијумима болести имају значајне ЕКГ промене и УЗ знаке миокардне дисфункције, уз повећан ниво серумског BNP-а. Дијаметар леве преткоморе, ејекциона фракција леве коморе, притисак у а.pulmonalis и присуство регургитације трикуспидалне валвуле, представљају важне предикторе ЦКМ.</p>
Научна област:	Медицинске науке; Интерна медицина
Научна дисциплина:	Гастроентрологија са хепатологијом
Кључне речи:	цироза јетре, кардиомиопатије, ехокардиографија, BNP;
УДК:	616.36-004
CERIF класификација:	B 550 Гастроентерологија
Тип лиценце Креативне заједнице:	CC BY-NC-ND

## Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor:	Professor Aleksandar Nagorni, M.D., Ph.D., Faculty of Medicine University of Niš.
Title:	Evaluation of the parameters of myocardial function in development of cirrhotic cardiomyopathy
Abstract:	<p><b>Backgorund/Aim.</b> Cirrhotic cardiomyopathy (CCM) is a clinical syndrome in liver cirrhosis (LC) patients (pts), witch is characterized by abnormal cardiovascular (CV) response to physiologic, pathologic, or pharmacologic stress provocation, but increased cardiac output and contractility at rest. The aim of the study was to identify the structural and functional myocardial changes in LC pts , by two-dimensional echocardiography (EC) Doppler imaging evaluation in prediction of CCM. <b>Methods.</b> The research was performed as a prospective, case-control study, on selected 40 pts with LC and negative personal medical history on previous CV disease and 40 healthy subjects as a control, from January 2012.-December 2014. year. There were determining a significant ECG, EC and serum markers of myocardial dysfunction of LC pts in prediction of CCM. <b>Results.</b> Most of the LC patients were alcoholic one (80.0%), dominantly in Child-Pough C stage (70.0%). The average value of QT<sub>c</sub> interval in the LC pts was significantly higher (0.44±0.03 vs. 0.42±0.01 s; p&lt;0.001), as well as serum brain natriuretic peptide (BNP) level (284.61±181.44 vs. 69.41±31.08 ng/l; p&lt;0.001) compare to health subjects. There were strong association between serum BNP level values in LC pts and values of : left atrial (LA) diameter (p=0.031), left ventricular ejection fraction (LVEF) (p=0.014), pulmonary artery systolic pressure (PASP) (p=0.000) and the presence of tricuspid valve regurgitation (TVR) of 2+ (p=0.000), affecting its change of 41.6%. <b>Conclusion.</b> The obtained results suggests that LC pts had significant ECG and EC signs for myocardial dysfunction and the increased BNP serum level. LA diameter, LVEF, PASP and TVR are valuable EC predictors of CCM.</p>
Scientific Field:	Medical sciences; Internal medicine;
Scientific Discipline:	Gastroenterology and hepatology;
Key Words:	liver cirrhosis, cardiomyopathies, echocardiography, doppler, natriuretic peptide, brain;
UDC:	616.36-004
CERIF Classification:	B550 Gastro-enterology
Creative Commons License Type:	CC BY-NC-ND

*„ Rem tene, verba sequentur.“*

*Latinska izreka*

*Посвећено сенима мога оца прим.др Александра Динића.*

# САДРЖАЈ

<b>УВОД</b>	<b>4</b>
<b>1. ЦИРОЗА ЈЕТРЕ</b>	<b>5</b>
1.1. ЕПИДЕМИОЛОШКИ ПОДАЦИ	5
1.2. ЕТИОЛОГИЈА ЦИРОЗЕ ЈЕТРЕ	5
1.3. ПАТОГЕНЕЗА ЦИРОЗЕ ЈЕТРЕ	6
1.4. КЛИНИЧКА СЛИКА, ДИЈАГНОЗА И ТЕРАПИЈА ЦИРОЗЕ ЈЕТРЕ	6
1.4.2. ЛАБОРАТОРИЈСКА ДИЈАГНОСТИКА ЦИРОЗЕ	7
1.4.3. ОСТАЛИ ДИЈАГНОСТИЧКИ ПОСТУПЦИ	7
1.4.4. ОДРЕЂИВАЊЕ СТАДИЈУМА ЦИРОЗЕ	8
1.4.5. ТОК И ПРОГНОЗА ЦИРОЗЕ	8
<b>2. ПОСЛЕДИЦЕ И КОМПЛИКАЦИЈЕ ЦИРОЗЕ ЈЕТРЕ</b>	<b>9</b>
2.1. ПОРТНА ХИПЕРТЕНЗИЈА	9
2.2. АСЦИТЕС	11
2.3. ХЕПАТОРЕНАЛНИ СИНДРОМ	12
2.4. ХЕПАТОПУЛМОНАЛНИ СИНДРОМ	12
2.5. ПЛУЋНА ХИПЕРТЕНЗИЈА	13
2.6. ХЕПАТИЧНА ЕНЦЕФАЛОПАТИЈА	15
<b>3. ЦИРОТИЧНА КАРДИОМИОПАТИЈА</b>	<b>16</b>
3.1. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА И ЕТИОПАТОГЕНЕЗА	16
3.2. ЕЛЕКТРОФИЗИОЛОШКЕ ПРОМЕНЕ У ЦИРОЗИ ЈЕТРЕ	18
3.2.1. ПРОДУЖЕЊЕ QT ИНТЕРВАЛА	18
3.2.2. ЕЛЕКТРИЧНА И МЕХАНИЧКА ДИССИХРОНИЗАЦИЈА	19
3.3. ДИЈАСТОЛНА ДИСФУНКЦИЈА МИОКАРДА У ЦИРОЗИ	20
3.4. СИСТОЛНА ДИСФУНКЦИЈА МИОКАРДА У ЦИРОЗИ	21
3.5. БИОМАРКЕРИ МИОКАРДНЕ ДИСФУНКЦИЈЕ У ЦИРОТИЧНОЈ КАРДИОМИОПАТИЈИ	23
3.5.1. МИОКАРДНИ ТРОПОНИН	23
3.5.2. НАТРИУРЕТСКИ ПЕПТИДИ	24
3.5.3. Ц-РЕАКТИВНИ ПРОТЕИН	26

<b>3.6. ДИЈАГНОСТИЧКИ КРИТЕРИЈУМИ ЗА ЦИРОТИЧНУ КАРДИОМИОПАТИЈУ</b>	<b>28</b>
<b>3.7. ПРОГНОЗА ЦИРОТИЧНЕ КАРДИОМИОПАТИЈЕ</b>	<b>30</b>
<b>3.8. ПОТЕНЦИЈАЛНИ ТЕРАПИЈСКИ ПРИСТУПИ У ЦИРОТИЧНОЈ КАРДИОМИОПАТИЈИ</b>	<b>30</b>
<b>НАУЧНО - РАДНА ХИПОТЕЗА ИСТРАЖИВАЊА</b>	<b>31</b>
<b>ЦИЉ РАДА</b>	<b>32</b>
<b>МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА</b>	<b>33</b>
<b>1. ПАЦИЈЕНТИ - СУБЈЕКТИ ИСТРАЖИВАЊА</b>	<b>33</b>
<b>2. ДИЈАГНОЗА ЦИРОЗЕ ЈЕТРЕ</b>	<b>33</b>
<b>3. ОДРЕЂИВАЊЕ СТЕПЕНА ТЕЖИНЕ ЦИРОЗЕ</b>	<b>34</b>
<b>4. ЛАБОРАТОРИЈСКА ИСПИТИВАЊА</b>	<b>34</b>
<b>5. ИСПИТИВАЊА КАРДИОВАСКУЛАРНОГ СИСТЕМА</b>	<b>35</b>
<b>6. ПРАЂЕЊЕ ПАЦИЈЕНАТА – "FOLLOW-UP"</b>	<b>36</b>
<b>7. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА РЕЗУЛТАТА ИСПИТИВАЊА</b>	<b>36</b>
<b>8. МЕСТО И ИНСТИТУЦИЈЕ У КОЈИМ ЈЕ СПРОВЕДЕНО ИСТРАЖИВАЊЕ</b>	<b>37</b>
<b>РЕЗУЛТАТИ</b>	<b>38</b>
<b>1. КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ И КОНТРОЛНЕ ГРУПЕ</b>	<b>38</b>
<b>1.1. ОПШТИ ДЕМОГРАФСКИ ПОДАЦИ ИСПИТАНИКА</b>	<b>38</b>
<b>1.2. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ</b>	<b>39</b>
<b>2. АНАЛИЗА ИСПИТИВАНИХ ПАРАМЕТАРА КАРДИОВАСКУЛАРНОГ СИСТЕМА ОД ЗНАЧАЈА У ПРОЦЕНИ МИОКАРДНЕ ФУНКЦИЈЕ</b>	<b>42</b>
<b>2.1. ПРОСЕЧНЕ ВРЕДНОСТИ ПАРАМЕТАРА КАРДИОВАСКУЛАРНОГ СИСТЕМА КОД ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ</b>	<b>42</b>
<b>2.2. ПОРЕЂЕЊЕ ВРЕДНОСТИ ИСПИТИВАНИХ ПАРАМЕТАРА КАРДИОВАСКУЛАРНОГ СИСТЕМА ОД ЗНАЧАЈА У ПРОЦЕНИ МИОКАРДНЕ ФУНКЦИЈЕ ИЗМЕЂУ ИСПИТИВАНИХ ГРУПА</b>	<b>44</b>

2.2.1. ПОРЕЂЕЊЕ ВРЕДНОСТИ СИСТЕМСКОГ АРТЕРИЈСКОГ КРВНОГ ПРИТИСКА, СРЧАНЕ ФРЕКВЕНЦЕ И QT ИНТЕРВАЛА ИЗМЕЂУ ИСПИТИВАНИХ ГРУПА	44
2.2.2. ПОРЕЂЕЊЕ ВРЕДНОСТИ СЕРУМСКИХ БИОМАРКЕРА МИОКАРДНЕ ДИСФУНКЦИЈЕ ИЗМЕЂУ ИСПИТИВАНИХ ГРУПА	44
2.2.3. ПОРЕЂЕЊЕ ВРЕДНОСТИ ЕХОКАРДИОГРАФСКИХ ПАРАМЕТАРА ИЗМЕЂУ ИСПИТИВАНИХ ГРУПА	45
3. АНАЛИЗА ПОВЕЗАНОСТИ КЛИНИЧКИХ КАРАКТЕРИСТИКА И КАРДИОВАСКУЛАРНИХ ПАРАМЕТАРА ОД ЗНАЧАЈА КОД ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ	48
3.1. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ СИСТОЛНОГ АРТЕРИЈСКОГ КРВНОГ ПРИТИСКА	48
3.2. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ ДИЈАСТОЛНОГ АРТЕРИЈСКОГ КРВНОГ ПРИТИСКА	50
3.3. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ СРЧАНЕ ФРЕКВЕНЦЕ	51
3.4. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ QT <sub>c</sub> ИНТЕРВАЛА	52
3.5. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ СЕРУМСКОГ BNP-a	55
4. АНАЛИЗА ЕХОКАРДИОГРАФСКИХ КАРАКТЕРИСТИКА ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ЦИРОТИЧНЕ КАРДИОМИОПАТИЈЕ	57
4.1. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ ДИЈАМЕТРА ЛЕВЕ ПРЕТКОМОРЕ	57
4.2. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ ЕНДСИСТОЛНОГ ДИЈАМЕТРА ЛЕВЕ КОМОРЕ	59



<b>4.3. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ ЕНДИЈАСТОЛНОГ ДИЈАМЕТРА ЛЕВЕ КОМОРЕ</b>	<b>61</b>
<b>4.4. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ ЕЈЕКЦИОНЕ ФРАКЦИЈЕ ЛЕВЕ КОМОРЕ</b>	<b>63</b>
<b>4.5. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ Е/А ОДНОСА</b>	<b>65</b>
<b>4.6. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ ДЕЦЕЛЕРАЦИОНОГ ВРЕМЕНА (DT)</b>	<b>66</b>
<b>4.7. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ ВРЕМЕНА ИЗОВОЛУМЕТРИЈСКЕ РЕЛАКСАЦИЈЕ (IVRT)</b>	<b>68</b>
<b>4.8. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ОБОЛЕЛИХ ОД ЦИРОЗЕ ЈЕТРЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ ДИЈАМЕТРА ДЕСНЕ КОМОРЕ</b>	<b>71</b>
<b>4.9. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ОБОЛЕЛИХ ОД ЦИРОЗЕ ЈЕТРЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ ПРИТИСКА У ПЛУЋНОЈ АРТЕРИЈИ</b>	<b>72</b>
<b>5. АНАЛИЗА ПОВЕЗАНОСТИ ВРЕДНОСТИ ЕХОКАРДИОГРАФСКИХ КАРАКТЕРИСТИКА И СЕРУМСКОГ VNP-а КОД ОБОЛЕЛИХ ОД ЦИРОЗЕ ЈЕТРЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ЦИРОТИЧНЕ КАРДИОМИОПАТИЈЕ</b>	<b>75</b>
<b>ДИСКУСИЈА</b>	<b>78</b>
<b>ЗАКЉУЧАК</b>	<b>100</b>
<b>ЛИТЕРАТУРА</b>	<b>104</b>
<b>СПИСАК СКРАЋЕНИЦА</b>	<b>120</b>
<b>БИОГРАФИЈА</b>	<b>123</b>
<b>ЗАХВАЛА АУТОРА</b>	<b>124</b>

# УВОД

Последњих деценија, сведоци смо резултата бројних истраживања која су проучавала повезаност срчане слабости са болестима јетре. Иако се поједине болести и патолошка стања јетрене и миокардне дисфункције често удружено испољавају, узроци су им углавном различити. Према Naschitzu и сарадницима, сва обољења и патолошка стања која укључују присуство јетрене и миокардне дисфункције, подељена су у четири велике групе : 1) болести срца које утичу на јетрену функцију, 2) болести јетре које мењају функцију срца, 3) болести јетре и срца са заједничком етиологијом и 4) јетрена и срчана дисфункција без заједничке етиологије (1).

Појам кардиомиопатије генерално описује стање срчаног мишића дефинисано као „болест у којој је срчани мишић структурно и функционално абнормалан, а у одсуству коронарне болести, хипертензије, валвуларних мана или конгениталних анормалија“ (2). Временом, срчани мишић постаје слабији, смањује се његова пумпна и електрофизиолошка функција, са развојем срчане инсуфицијенције, различитих поремећаја ритма и слабљења функције срчаних залистака. Педестих година XX века, Kowalski i Abellman су у својим истраживањима на оболелима са цирозом јетре први регистровали повишен притисак у срчаним шупљинама ових пацијената, са електрофизиолошким абнормалностима у смислу продуженог QT интервала (3). Ови феномени су у почетку приписивани негативном утицају латентне конзумације алкохола код оболелих од алкохолне цирозе јетре, али су у накнадним истраживањима на анималним моделима потврђени као засебан клинички ентитет, дефинисан као циротична кардиомиопатија (4,5). Последња дефиниција циротичне кардиомиопатије је усвојена на Светском Конгресу гастроентеролога 2005. године у Бечу, Аустрија, као : „клинички синдром хроничне миокардне дисфункције код болесника с цирозом јетре, коју карактерише успорена контрактилност миокарда на провокационе дражи, и/или успорена дијастолна релаксација уз електрофизиолошке абнормалности, а у недостатку препознатљивог срчаног обољења, неvezано за узрок цирозе јетре, и поред сазнања да неки од фактора ризика за настанак цирозе јетре (прекомерна концентрација серумског гвожђа и унос алкохола) могу да утичу на структуру и функцију миокарда“ (6).

# 1. ЦИРОЗА ЈЕТРЕ

Цироза јетре представља хронично неинфламаторно обољење, кога карактерише некроза хепатоцита, нодуларна регенерација јетреног паренхима и увећање колагеног везивног ткива јетре, са последичним поремећајима у архитектоници хепатичних лобулуса. Клиничке манифестације цирозе су резултат комбинације поремећаја јетрене функције, опструкције жучних путева и алтерација хепатичног крвотока (7,8).

## 1.1. ЕПИДЕМИОЛОШКИ ПОДАЦИ

Према актуелним подацима у доступној литератури, данас се у земљама Европске Уније (EU), цироза јетре налази на четвртом месту смртности одраслих мушкараца од масовних хроничних незаразних болести, док се у земљама Сједињених Америчких Држава (USA) налази на петом месту, и то код особа млађих од 65 година, одмах иза цереброваскуларних обољења, малигних болести и политраума. У земљама Азије и Африке због пандемије хепатитиса Б и/или Ц вируса преваленца, морбидитет и морталитет од цирозе јетре су још и већи, а испољава се у свим добним групама, подједнако у оба пола (7,9,10). У нашој земљи, појединачна искуства говоре да се проценат накнадног обољевања од постхепатитисне цирозе јетре, код раније оболелих од акутних хепатитиса, креће од 3,5% у Београду, до чак 21,4% на југу Србије (11,12). Учесталост алкохолних облика цирозе је у развијеном свету све већа (у USA, Француској и Великој Британији и до 90% свих цироза јетре), а сличан раст се бележи и у нашој земљи (7,9,10).

## 1.2. ЕТИОЛОГИЈА ЦИРОЗЕ ЈЕТРЕ

У настанку и развоју цирозе јетре основну улогу имају :

1. прекомерно конзумирање алкохола,
2. вирусни хепатитиси,
3. хронична обољења жучних путева (холангитис и холестаза),
4. примарна метаболичка обољења јетре,
5. аутоимуни процеси,
6. токсини и лекови,
7. поремећаји функције венског система (Sy Budd-Chiari, срчана инсуфицијенција).

У појединим случајевима болест је идиопатска, кад је основни узрок непознат. Од свих поменутих узрока, најчешћи су алкохолни и вирусни хепатитис (13,14).

### 1.3. ПАТОГЕНЕЗА ЦИРОЗЕ ЈЕТРЕ

Примарни процес у настанку цирозе јетре представља некроза појединачних или група хепатоцита, при чему је значајан прогредијентан ток исте, док физички обим деструкције има секундарни значај. Некрозу хепатоцита истовремено прати и регенеративни процес паренхима, који доводи до стварања атипичних нодула и поремећаја архитектонике јетре. На периферији регенеративних нодула, на местима портоцентралних премошћавања долази до скретања крви кроз перзистентне синусоиде, због чега крв не долази у контакт са функционалним јетриним ткивом доводећи до централобуларне васкуларне инсуфицијенције и перзистирања циротичног процеса. Повећана активност стелатних ћелија, повећано стварање екстрацелуларног матрикса са колагеном типа I и III као и смањена синтеза протеина матрикса доводе до умножавања фибробласта и развоја фиброзе, која временом прогредира у иреверзибилно стање (15,16).

Током некрозе хепатоцита развија се и сложен инфламаторни процес, у којем се ослобађају различити цитокини и медијатори, који подстичу даљу активацију лимфоцита и макрофага стимулишући стварање фибробласта и везивног-колагеног ткива (17,18).

Овај процес је посебно карактеристичан за алкохолну цирозу јетре, у којој миофибробласти чине и до 60% свих мезенхимских ћелија јетре. У даљем току болести, хијалиним склерозирањем централних вена и стварањем централобуларне фиброзе, настаје портна хипертензија, која претходи развоју клинички манифестне цирозе јетре (19,20).

### 1.4. КЛИНИЧКА СЛИКА, ДИЈАГНОЗА И ТЕРАПИЈА ЦИРОЗЕ

Цироза јетре се манифестује широким спектром симптома и знакова. У манифестној цирози јетре, од симптома доминирају губитак апетита, мучнина, слабост и осећај тупог бола и напетости у горњем делу трбуха, а прегледом се региструју неравна површина јетре, спидер-невуси, палмарни еритем, телеангиектазије и Dupuytren-ове контрактуре (8,9).

У одмаклој фази болести појављује се асцитес, иктерус, енцефалопатија, крварење из варикозитета који представљају неповољан прогностички фактор. Појам "декомпензоване цирозе јетре", означава стање у коме наступају хемодинамске и метаболичке промене условљене циротичним процесом (21,22).

### 1.4.1. ЛАБОРАТОРИЈСКА ДИЈАГНОСТИКА ЦИРОЗЕ

Лабораторијска дијагностика цирозе јетре се, у зависности од врсте и значаја испитивања дели у три групе. То су пре свега лабораторијске анализе серума које указују на оштећење ћелија јетре и функцију јетре: одређивање каталитичке активности ензима, испитивање синтетичке функције јетре одређивањем концентрације албумина и фактора згрушавања, испитивање екскрецијске функције јетре одређивањем концентрације билирубина и жучних киселина, те испитивање метаболичке функције јетре (одређивање концентрације амонијака). У другој групи налазе се лабораторијске анализе којима се може утврдити узрок болести, а то су: вирусни маркери, аутоантитела, специфични протеини и микроелементи. Трећу групу лабораторијских анализа чине динамички тестови којима се процењује функција јетре, али се они ретко изводе, јер су методолошки сложени, а потенцијално непријатни за пацијента (8,10,11).

Лабораторијска дијагностика цирозе јетре укључује почетне скрининг тестове, у смислу одређивања каталитичке активности ензима аланин аминотрансферазе (ALT), аспартат аминотрансферазе (AST) и алкалне фосфатазе (ALP) у серуму, одређивање концентрације билирубина у серуму и евентуалног одређивања концентрације укупних протеина и албумина. Зависно о добијеним резултатима, спектар анализа се проширује, како би се поставила дефинитивна дијагноза. Осим за постављање дијагнозе, лабораторијске анализе серума се користе и за праћење и прогнозу клиничког стања оболелог (10).

За разлику од латентних облика, у случајевима манифестне цирозе јетре, лабораторијске анализе серума по правилу показују патолошки измењене вредности. Региструју се повишене вредности серумског билирубина, трансаминаза (AST, ALT, гама-глутамил трансферазе (GGT)), ALP, хипоалбуминемија и хипергамаглобулинемија, снижене вредности I, V, VII, IX и X фактора коагулације, продужење протромбинског, парцијалног тромбoplastинског и тромбинског времена и панцитопенија (8).

Серолошким и имунолошким тестовима може се одредити и етиологија цирозе јетре (постхепатитисна и аутоимуна цироза) (8,10,11).

### 1.4.2. ОСТАЛИ ДИЈАГНОСТИЧКИ ПОСТУПЦИ

Ехосонографијом се одређују величина и структура јетре, величина слезине, присуство асцитеса, а посебним методама (Kolor-Doppler ехосонографија јетре), одређујемо и хемодинамске параметре портног крвотока, што омогућује праћење

прогресије портне хипертензије. Мулти - слајсна компјутеризована томографија (МССТ) јетре, значајна је у откривању фокалних интрахепатичних процеса у цирози (23,24).

Биопсија јетре са хистопатолошком верификацијом, данас представља златни стандард у постављању дефинитивне дијагнозе цирозе, као и у процени активности болести и праћењу ефеката терапије (25).

#### **1.4.3. ОДРЕЂИВАЊЕ СТАДИЈУМА ЦИРОЗЕ**

У одређивању степена тежине цирозе јетре, данас је у употреби Child-Pough класификација, којом се на основу серумских вредности албумина, билирубина и протромбинског времена, као и клиничких карактеристика цирозе (присуство / одсуство асцитес-а и клинички манифестне енцефалопатије), дефинишу адекватни скорови, односно стадијуми болести. Child-Pough скор од 5 поена значи одличну јетрену функцију, и расте до максималних 15 поена са њеним погоршањем.

На основу вредности укупног скорa, оболели се класификују у три стадијума болести : А стадијум болести - укупан скор поена од 1 до 6, Б стадијум - од 7 до 9 и стадијум Ц ако је укупан скор већи од 9 поена (26).

#### **1.4.4. ТОК И ПРОГНОЗА ЦИРОЗЕ**

Ток цирозе јетре зависи од њене етиологије, брзине развоја и степена изражености карактеристичних патолошких промена у јетри, учешћа других органа и система, непосредних последица, компликација и начина лечења (10).

Нелечена цироза јетре се завршава смрћу, а просечна дужина преживљавања лечених болесника је 19 месеци од момента постављања дијагнозе. Асцитес, иктерус, хипотензија и смањена синтетска функција јетре скраћују овај период на 10 месеци (12,13).

У данашње време трансплантација јетре битно поправља прогнозу пацијената са декомпензованом цирозом јетре (27).

## 2. ПОСЛЕДИЦЕ И КОМПЛИКАЦИЈЕ ЦИРОЗЕ ЈЕТРЕ

Цироза јетре последично, утиче на различите органе и системе, углавном на терену артериовенских анастомоза. Ипак, у зависности од клиничког стадијума болести и степена компензације, хемодинамске и метаболичке промене условљене циротичним процесом, остварују различит утицај на циљне органе и ткива у организму.

Последице изазване цирозом јетре се могу сврстати у три велике групе :

1. Метаболичке последице (поремећај метаболизма угљених хидрата, липида, липопротеина, протеина и аминокиселина),
2. Хемодинамске последице (портна хипертензија, портокавне и артериовенске анастомозе, хиперспленизам, повећана продукција лимфе) и
3. Комбиноване метаболичко - хемодинамске последице (асцитес, хепатопулмонални синдром, хепаторенални синдром, хепатична енцефалопатија и секундарне имунодефицијенције) (10,12,13).

### 2.1. ПОРТНА ХИПЕРТЕНЗИЈА

Портни крвоток представља систем под малим притиском (<10 mmHg) и чине га вене интраперитонеланих органа : слезине, жучне кесице, панкреаса и шупљих гастроинтестиналних органа. Вене које скупљају крв из ових органа формирају лијеналну вену, горњу и доњу мезентеричну вену, које се спајају чинећи портну вену (28).

Портна хипертензија подразумева стање повишеног притиска у систему вене порте чије се нормалне вредности крећу од 3 до 6 mmHg. Повишењем портног венског притиска расте градијент притиска између вене порте и доње шупље вене изнад нормалних вредности. Портна хипертензија настаје када дође до пораста градијента портног притиска изнад 10-12 mmHg (29).

Битан фактор у настанку портне хипертензије представља постојање механичке препреке у циркулацији у систему портне вене, која може бити прехепатичног, интрахепатичног и постхепатичног порекла. Портна хипертензија је најчешће узрокована интрахепатичким патолошким процесима који могу бити на пресинусоидном, синусоидном и постсинусоидном нивоу. Цироза јетре је најчешћи узрок синусоидног и постсинусоидног блока (30,31).

Волумен крви који протиче кроз јетру се знатно смањује због пораста васкуларне резистенције на нивоу јетрене микроциркулације, условљене поремећајем архитектонике

јетре и повећаним стварањем вазоактивних супстанци, ендотелина, алфа-адренергичних стимуланса и ангиотензина II, које делују вазоконстрикторно. Са друге стране пораст крвног протока у систему вене порте, који настаје због сплахничне артериолне вазодилатације узроковане повећаним ослобађањем ендогених вазодилататора, доводи до пораста портног притиска упркос развоју широке мреже портосистемских колатерала. Сплахнична вазодилатација је праћена и системском вазодилатацијом што развија хиперциркулаторни (хипердинамски) поремећај, са повећањем волумена циркулишуће крви. Хипердинамска циркулација условљава снижење артеријског притиска, повећање минутног волумена срца, пораст укупног крвног волумена и скраћење времена циркулације. Ове промене настају на терену отварања прекапиларних атериовенских анастомоза под утицајем вазоактивних супстанци (32).

Портна хипертензија се развија у више од 90% болесника са цирозом. Када градијент портног притиска достигне вредности 10-12 mmHg, настаје клинички значајна портна хипертензија јер доводи до настанка бројних компликација у цирози јетре. Она је удружена са настанком варикозитета, асцитеса, конгестивне спленомегалије, хепатичне енцефалопатије, артеријске хипоксемије и метаболичких поремећаја (33).

Варикозитети су део колатерала које настају дилатацијом васкуларне мреже која повезује портну и системску венску циркулацију, и могу се наћи у једњаку, желуцу, ретроперитонеуму и аноректалној регији. Најзначајнији су варикозитети једњака, који се значајно повећавају под утицајем повишеног портног притиска преко 12 mmHg, што доводи до њихове руптуре и обилнијег крварења. Крварење из варикозитета једњака је озбиљна компликација са средњом стопом смртности од 30% и захтева ургентно интензивно лечење. Међу преживелима, ризик од рецидивантног крварења се креће и до 70%, у двогодишњем периоду (34,35).

Правовремено препозната портна хипертензија и примена одговарајућих медикамената који имају за циљ снижење портног притиска, спречавају и одлажу настанак и развој бројних компликација.



## 2.2. АСЦИТЕС

Асцитес представља накупљање слободне течности у трбушној дупљи под дејством различитих фактора. Најчешће настаје због поремећаја јетрене циркулације, кад долази до покретања низа поремећаја у организму који имају одређену улогу у патогенези настанка асцитне течности. Фактори који доводе до настанка асцитеса су : хипоалбуминемија, пад колоидно-осмотског притиска у капиларима, повишен хидростатски притисак у синусодима јетре и систему вене порте, хипоперфузија бубрега (36,37). Са напредовањем фиброзе и развојем синусоидне хипертензије албумини све теже пролазе поре синусоида заједно са течношћу. Временом, са напредовањем болести, само течност, без албумина, напушта синусоиде и улази у лимфне судове јетре. Континуирано накупљање лимфе превазилази капацитет њеног отицања, а вишак течности се цеди са површине јетре у трбушну дупљу. Хипоалбуминемија се погоршава са даљим оштећењем функције јетре, смањује се колоидно-осмотски притисак у капиларима, долази до повећања екстрацелуларног волумена, и настанка асцитеса (38).

Стварање асцитеса у цирози јетре је удружено и са низом поремећаја бубрежне функције који се огледају у повећаној ретенцији натријумових јона са накнадним повећањем екстрацелуларног волумена. Повећана ретенција јона натријума је најранија промена бубрежне функције, која настаје и пре појаве асцитеса. Одвија се на нивоу бубрежних тубула и узрокована је хипералдостеронизмом и повећаном активношћу симпатичког нервног система (39,40).

Патогенеза ретенције воде код оболелих од цирозе је комплексан процес, који је повезан са смањеном филтрацијом на улазном делу Хенлеове петље, смањеном синтезом бубрежног простагландина и повећаним лучењем антидиуретског хормона. Бубрежна вазоконстрикција која се касније јавља у оболелих са цирозом и асцитесом, додатно узрокује смањење бубрежног крвног протока и гломеруларне филтрације. Све веће накупљање течности узрокује дилуцијску хипонатријемију, упркос повећаној ретенцији јона натријума, што представља лош прогностички знак (41).

Повећана синтеза азот-оксида (NO), моћног вазодилатора, која је доказана код оболелих од цирозе, доводи до смањења системске васкуларне резистенције, периферне артеријске вазодилатације, вазодилатације у спланхничном крвотоку, узрокујући снижење артеријског крвног притиска, пораста волумена плазме, срчаног минутног волумена и развоја хипердинамске циркулације. Одржавање адекватног артеријског крвног притиска, захтева сталну активност система ренин-ангиотензин-алдостерон, симпатичког нервног система и антидиуретског хормона, али и доводи до повећане

ретенције натријума и воде. Крајња последица свих дешавања је повећано истицање течности у трбушну дупљу и стварање асцитеса. Појава асцитеса код оболелих од цирозе јетре указује на значајно лошију прогнозу цирозе, а петогодишње преживљавање након прве епизоде појаве асцитеса се креће до 20% (42,43,44).

### 2.3. ХЕПАТОРЕНАЛНИ СИНДРОМ

У различитим стадијумима цирозе јетре бубрег има улогу у регулисању хомеостазе течности, али са напредовањем болести он постаје неспособан за одржавање волумена ванћелијске течности унутар нормалних граница. Стварање асцитеса и активност системских вазоконстриктора компромитује бубрежну перфузију, смањује гломеруларну филтрацију доводећи до настанка хепатореналног синдрома. Бубрежна дисфункција настаје у одсуству значајних морфолошких промена у бубрегу, на шта указује то да се након успешне трансплантације јетре, функција бубрега значајно поправља (слика 1.) (45).

Хепаторенални синдром се одликује повећаном ретенцијом воде, натријумових јона и бубрежном вазоконстрикцијом, која је у тесној вези са хемодинамским променама на нивоу системске циркулације (46). Описана су два типа хепатореналног синдрома (HRS). HRS тип 1 се карактерише брзим и прогресивним пропадањем бубрежне функције, порастом вредности креатинина у серуму изнад  $220 \mu\text{mol/l}$ , прогресивном олигуријом и хипонатријемијом. Често се као преципитирајући фактор наводи спонтани бактеријски перитонитис или терапијске парацентезе. HRS тип 2 се јавља код болесника са релативно очуваном јетреном функцијом и удружен је са рефрактарним асцитесом и умереном редукцијом гломеруларне филтрације (36,47).

Ова два типа HRS-а имају различиту прогнозу. Болесници са HRS-ом тип 1 имају најгору прогнозу са медијаном преживљавања мањом од две недеље. Новија испитивања су показала да давање албумина значајно спречава настанак HRS-а и побољшава преживљавање ових болесника (48,49).

### 2.4. ХЕПАТОПУЛМОНАЛНИ СИНДРОМ

Хепатопулмонални синдром представља компликацију цирозе јетре, која се карактерише артеријском хипоксемијом, дилатацијом плућних крвних судова, нормалним притиском у плућној артерији, у одсуству плућне и/ или срчане болести. Инциденца ове компликације цирозе јетре је различита у зависности од стадијума основне болести и присуства осталих компликација. Ако се за критеријум постојања хепатопулмоналног синдрома подразумева присуство артеријске хипоксемије, у литератури се овај синдром

описује као значајна компликација цирозе и до 56% оболелих у узнапредовалој болести (50,51). Сматра се да је учесталост хепатопулмоналног синдрома у цирози јетре у једне трећине оболелих, при чему се вредности парцијалног притиска кисеоника у артеријској крви (PaO<sub>2</sub>) крећу од 65 до 75 mm Hg (52).

Повећана синтеза NO у ендотелу плућне циркулације, и повећана синтеза ендотелина-1 у јетри узрокују дилатацију интрапулмоналне васкуларне мреже (53,54). Ретенција течности у цирози додатно ремети плућну вентилацију, због развоја едема дисајних путева и плућног интерстицијума, чиме се ремети вентилацијско-перфузијски однос. Отварају се артеријско - венске анастомозе, настаје комуникација између плућних артерија и вена, која доводи до настанка десно - левог интрапулмоналног шанта, алвеокапиларног дефекта у дифузији, што условљава смањену оксигенацију артеријске крви у плућним венама (слика 1.) (55,56,57).

Мали број оболелих, до 18% има и изражене респираторне сметње. У просеку, након 4,8 година од развоја првих респираторних тегоба, код оболелих се поставља дефинитивна дијагноза хепатопулмоналног синдрома. Просечно преживљавање је по постављеној дијагнози до 2,5 година, а морталитет до 41%, при чему је узрок смрти чешће последица варикозног крварења и сепсе, а ређе респираторне инсуфицијенције (58,59).

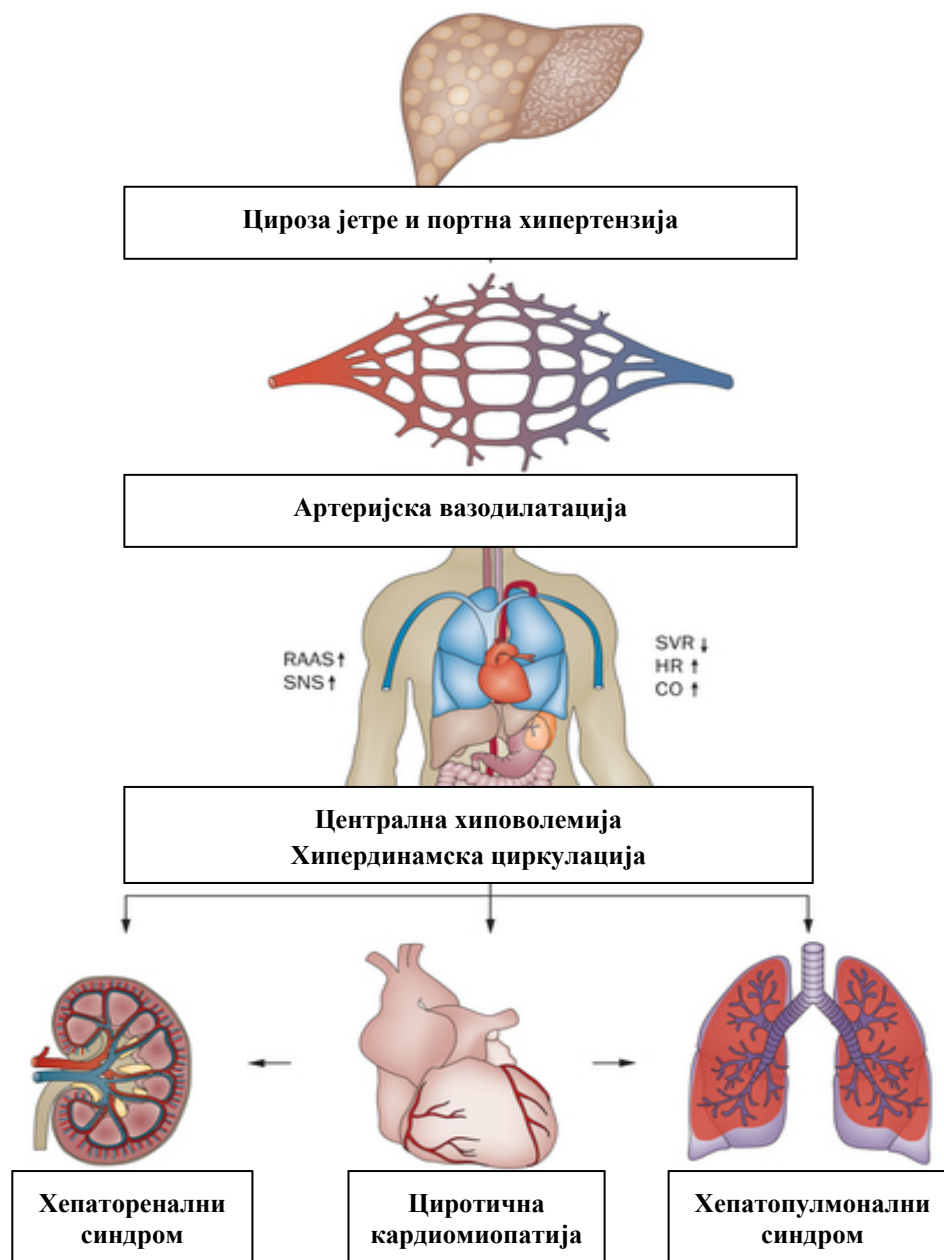
## 2.5. ПЛУЋНА ХИПЕРТЕНЗИЈА

Повишен притисак у плућној артерији код оболелих од цирозе јетре са портном хипертензијом је знатно ређа компликација, у односу на хепатопулмонални синдром. Инциденца плућне хипертензије у цирози јетре износи до 2% оболелих, док се у оштој популацији креће до 0,13%. Плућна хипертензија се дефинише као пораст средњег притиска у плућној артерији за више од 25 mmHg и клинички се манифестује појавом диспнеје у напору, а патофизиолошки са дисфункцијом десне коморе (слика 1.) (60,61).

Повећана активност вазоактивних супстанци, вазоконстрикција и рецидивирајуће микроемболије плућних артериола, најзначајнији су механизми настанка плућне хипертензије (62). Доказано је да се унутар 5 до 6 година од настанка портне хипертензије, развија и плућна хипертензија. Просечно животно доба за настанак и развој плућне хипертензије у цирози јетре је 47 година и у до 60% оболелих је асимптоматска, а у 25% њих може да буде праћена синкопама, замарањем при напору и хемоптизијама (63,64).

Измењена плућна функција иде у правцу смањене дифузије и умереног рестриктивног респираторног синдрома, а измењене вредности респирацијских гасова у артеријској крви и ацидо - базни статус, указују на хипоксемију и респираторну

алкалозу (62,65,66). Ехокардиографским прегледом се верификује увећана десна комора, трикуспидална и пулмонална регургитација, а са увећањем десне преткоморе долази до функционалне декомпензације десних срчаних шупљина (Слика 1.) (61,67,68).



Извор : Wiese S, Hove J D, Bendtsen FD, Møller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2014; 11:177–186.

**Слика 1.** Хемодинамске и системске компликације цирозе јетре.

Просечно преживљавање оболелих, од времена постављања дијагнозе, износи до 15 месеци, и корелише са вредностима крвног притиска у десној преткомори (69,70). Што су симптоми болести израженији, а притисак у плућној артерији већи, прогноза је лошија. Половина оболелих умире на терену компликација плућне хипертензије (71,72).

## 2.6. ХЕПАТИЧНА ЕНЦЕФАЛОПАТИЈА

Хепатична енцефалопатија представља сложен, потенцијално реверзибилан неуролошко-психијатријски синдром који се испољава од лаких промена личности, поремећаја моторних и интелектуалних функција, до измењеног стања свести и коме. Једна је од бројних компликација цирозе јетре, али се јавља и код акутног попуштања јетрене функције. Бројни механизми, попут неуротоксичног дејства амонијака и других неуротоксина, поремећај крвно-мождану баријеру и измењен састав неуротрансмитера и њихових рецептора, су одговорни за настанак овог синдрома (73,74).

Хиперамонијемичка је доказана у 90% оболелих са хепатичном енцефалопатијом (75). Токсично дејство амонијака се огледа у постсинаптичкој инхибицији и неуронској дисфункцији узрокованој поремећајем неуротрансмисије глутамата, у порасту интрацелуларне осмоалалности астроцита и развоју можданог едема, што представља кључни догађај у развоју хепатичне енцефалопатије (76,77). Синергистичко дејство амонијака са другим токсинима, промене у метаболизму аминокиселинских прекурсора и мождана оксидација глукозе, доводе до повећане инхибиторне активности неуротрансмитера ГАВА-бензодиазепина и смањене ексцитацијске активности неуротрансмитера, глутамата и неуралне инхибиције. Као преципитирајући фактори се наводе гастроинтестинално крварење, повећан унос беланчевина, инфекција и опстипација (78,79,80). Клинички манифестна хепатичка енцефалопатија се може наћи у 50% до 70% болесника са хроничном болести јетре, али је тешко проценити њену стварну инциденцу и преваленцу, због разлика у дијагностичком поступку и испитиваним скуповима болесника (81).

Рано откривање клинички манифестне енцефалопатије и правовремено деловање на преципитирајуће факторе, који се могу отклонити, би било оправдано и ефикасно у лечењу и спречавању развоја даљих компликација.

### 3. ЦИРОТИЧНА КАРДИОМИОПАТИЈА

Пре више од 50 година, уочено је да особе с алкохолном цирозом јетре имају повећан срчани минутни волумен, што се приписује слабијем искоришћавању тиаминa или присуством неког од ендогених вазодилататора (82). Хипертрофија и едем срчаног мишића у недостатку коронарне болести, хипертензија или валвуларна оштећења су описана у серијама обдукованих пацијената с цирозом јетре (83). Накнадне студије описују ослабљен хемодинамски одговор на физиолошке (вежбе) и фармаколошке дражи упркос повећаном минутном волумену у мировању (84).

Ови резултати су потврђени и у животињским моделима с алкохолном цирозом јетре, где се утврђује значајна повезаност исте са ослабљеном контрактилном функцијом миокарда, што је касније потврђено и у хуманим истраживањима (85,86,87). Овај клинички синдром је званично означен као циротична кардиомиопатија, дефинисан као: „хронична миокардна дисфункција код болесника с цирозом јетре, коју карактерише успорена контрактилност миокарда на провокационе дражи, и/или успорена дијастолна релаксација уз елктрофизиолошке абнормалности, а у недостатку препознатљивог срчаног оболења, невезано за узрок цирозе јетре, и поред сазнања да неки од фактора ризика за настанак цирозе јетре (прекомерна концентрација серумског гвожђа и унос алкохола) могу да утичу на структуру и функцију миокарда” (6).

У настанку овог синдрома, сматра се да значајну независну улогу имају, како портна хипертензија тако и сама цироза, које узрокују унутрашње (intrinsic) промене у миокардној структури и функцији (88). У чак 50% болесника с цирозом јетре, који су у припреми за трансплатацију јетре, региструју се знаци срчане дисфункције, због којих код 7% до 21% њих након исте наступа непланирани смртни исход (89).

#### 3.1. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА И ЕТИОПАТОГЕНЕЗА

Веома је мало доступних података и информација у савременој литератури о епидемиологији циротичне кардиомиопатије у хуманој популацији, обзиром да је дијагностика овог синдрома, значајно отежана нормалном срчаном функцијом оболелих у мировању. Већина њих се дијагностикује у фази узрапредовале и декомпензоване цирозе, где се већ региструју дијастолна дисфункција и/или хипертрофична кардиомиопатија (90). Реална преваленца овог синдрома и данас је недовољно позната, као и узроци за његов настанак и развој. Хистопатолошке промене у циротичној кардиомиопатији су неспецифичне. Већина аутопсија је показала хипертрофију

кардиомиоцита, интерстицијални и интрацелуларни едем и знаке ћелијског оштећења. Лева комора је задебљана, хипертрофично измењена, али се ове промене могу видети и у десној комори, и знатно су чешће код болесника са асцитесом (91,92).

Патогенеза настанка циротичне кардиомиопатије вероватно се може преписати и повећаном интраабдоминалном притиску, због асцитеса, који последично доводи до повећања и интраторакалног притиска, али обзиром да је нађена и у болесника без асцитеса, упућује на то да сем механичких фактора постоје и други разлози за њен настанак (93).

Доказано је да хипердинамска циркулација представља кључни механизам у настанку и развоју циротичне кардиомиопатије. Она почиње периферном артеријском вазодилатацијом уз повећање сплахничног крвног протока, што узрокује слабије пуњење артеријског васкуларног корита, чиме се знатно смањује after-load а повећава pre-load. Већина аутора се слаже да је кључни фактор у настанку хипердинамске циркулације и периферне вазодилатације, повећана продукција азот-оксида, која је доказана код оболелих од цирозе. Последњих година откривена је и повећана синтеза адреномедулина, атријалног натриуретског пептида, ендотоксина и TNF- $\alpha$  који су снажни вазодилататори и утичу на повећано стварање азот-оксида. Значајну улогу остварује и аутономна дисфункција, кроз поремећај вагусне и симпатичке активности, а која је доказана у две трећине болесника са цирозом јетре. Она је удружена са повећаном срчаном фреквенцом, смањеним периферним васкуларним отпором и повећаним срчаним минутним волуменом (94-97).

Из ових разлога, срчана слабост у циротичној кардиомиопатији, не може да савлада смањење ефективног циркулишућег волумена крви, а даља спланхична артеријска вазодилатација смањује пуњење комора, водећи у њихову инсуфицијенцију, дисфункцију барорецептора и аутономне регулације миокардне активности. У калцијум-тетрахлоридном моделу цирозе јетре на заморцима, брза корекција функционалне хиповолемије инфузијама физиолошког раствора, узрокује нагли пад минутног волумена (98,99).

Веома широк спектар миокардних поремећаја карактерише клиничку слику циротичне кардиомиопатије, која се углавном региструје као срчана инсуфицијенција с повећаним минутним волуменом, порастом срчане фреквенце, снижењем артеријског крвног притиска и смањеним периферним васкуларним отпором, мада хронолошки развој свих поремећаја и стања која доводе до ње и даље није до краја дефинисан.

## 3.2. ЕЛЕКТРОФИЗИОЛОШКЕ ПРОМЕНЕ НА СРЦУ У ЦИРОЗИ

Вишеструке електричне абнормалности су препознате у цирози јетре (продужење QT-интервала, електрична и механичка дисинхронија, хронотропна инкомпетентност), а чији је развој повезан са дисфункцијом аутономног нервног система (дефекти у симпатичком нервном систему и оштећења вагуса), тешком портном хипертензијом и дисфункцијом јетре, дејством цитокина и ендотоксина (100,101). Ове електричне абнормалности су независне у односу на етиолошки фактор цирозе јетре, условљене су смањеном густином бета рецептора на површини кардиомиоцита, због повећане активности симпатичког нервног ситема. Употреба бета блокатора на почетку терапије може погоршати симптоме, али временом већа густина ових рецептора на површини кардиомиоцита може побољшати инотропни одговор на адренергичне стимулусе и тако побољшати перформансе систоле леве коморе (102,103,104).

### 3.2.1. ПРОДУЖЕЊЕ QT ИНТЕРВАЛА

QT интервал у електрокардиограму (ЕКГ) представља интервал од почетка Q зупца до завршетка T таласа и еквивалент је акционог потенцијала комора, тј. трајања њихове деполаризације и реполаризације. На његову дужину утичу фреквенција срчаног рада, године живота и пол. Као прецизнија мера срчаног циклуса комора узима се коригована вредност QT интервала (QTc) која се израчунава по Bazett-овој формули тако што се вредност QT интервала подели квадратним кореном растојања између два R зупца. Нормалне вредности QT интервала су до 440ms. Познато је да продужење QT интервала повећава ризик за настанак вентрикуларних аритмија, синкопе и срчаног застоја (105).

У основи ових догађаја налази се настанак вентрикуларне тахикардије типа „*torsade de pointes*“ (TdP). Овај тип аритмија у ЕКГ запису праћен је специфичним налазом: после синусног ритма настаје вентрикуларна екстрасистола праћена компензаторном паузом, потом стиже синусни импулс са продуженим QT интервалом, а затим настаје низ ектопичних вентрикуларних импулса са променљивом амплитудом QRS комплекса, што ствара утисак њиховог увијања око изоелектричне линије.

Епизода TdP завршава се најчешће спонтано, али може да пређе и у вентрикуларну фибрилацију која се завршава смрћу. Синдром продуженог QT интервала може бити урођен, када настаје као последица мутације гена који најчешће кодирају волтажно-сензитивне Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> канале. Доказано је да поједини лекови могу да проузрокују продужење QT интервала и код особа код којих је QTc нормалан (106,107).



Код оболелих од цирозе јетре, продужен QT интервал се региструје ( $>0,44$  s) и при лаким повећањима портног притиска, али и код нециротичних пацијената након постављања TIPS-а (108,109). Обе закаснеле реполаризације кардиомиоцита, због поремећене пропустљивости  $K^+$  канала, као и симпатикомиметичка хиперреактивност, могу да продуже QT интервал (110). Дисперзија QT интервала је повезана с тежином дисфункције јетре (111). Његове вредности се разликују током дана и ноћи, одражавајући дневне варијације аутономног нервног система, стања системске циркулације, као и од обима респирација и захтева организма за кисеоником (112). QT интервал се исправља у само 50% оболелих након трансплације јетре (113).

Прерачунавање QT интервала на основу срчане фреквенце и параметра оштећења јетрене функције, значајно доприноси раздвајању промена у QT интервалу насталих на терену кардиоваскуларних компликација с једне стране и морбидитета и морталитета у цирози јетре, са друге (114). Према неким ауторима, продужење QT интервала, може да буде од значаја у правовременој идентификацији и лечењу оних оболелих од цирозе јетре, који су у ризику за развој циротичне кардиомиопатије (115).

### 3.2.2. ЕЛЕКТРИЧНА И МЕХАНИЧКА ДИССИХРОНИЗАЦИЈА

Запажени су случајеви напрасне срчане смрти од вентрикуларних аритмија код пацијената лечених вазопресином због варикозних крварења и након плазмаферезе. Поремећаји у систему ексцитација-контракција се такође могу уочити у циротичних болесника са продуженим QT интервалом, што се приписује измењеној функцији  $K^+$  канала у кардиомиоцитима комора (116).

У истраживању на циротичним болесницима без асцитеса, повећано задржавање интрацелуларног  $Na^+$  изазива повећање енд-систоличног волумена, иако су ови пацијенти у мировању хемодинамски били релативно стабилни. По развоју асцитеса, било је више очигледних доказа о контрактилној дисфункцији миокарда, упркос паду after-load-а (артеријска вазодилатација) и pre-load-а (смањени венски прилив) (117).

И хипертензивни и нормотензивни испитаници са компензованом цирозом јетре, показали су смањење свих срчаних индекса и повећање системске васкуларне резистенције (118).

### 3.3. ДИЈАСТОЛНА ДИСФУНКЦИЈА МИОКАРДА У ЦИРОЗИ

Дијастолна дисфункција миокарда код оболелих од цирозе јетре је по први пут регистрована у истраживањима 1997. године. Дијастолна коморна дисфункција је регистрована и у нециротичних пацијената са портном хипертензијом, али и код цирозе са асцитесом, без хипертрофије миокарда. Она настаје због хипертрофије леве коморе, фиброзе и/или интерстицијалног едема. Хипертрофија доводи до смањене еластичности леве коморе, чиме се мења њена контрактилност, релаксација и спроводљивост. Код пацијената са цирозом јетре, сматра се да је хипертрофија леве коморе адаптивни одговор на хронично преоптерећење срца волуменом крви, услед повећане ретенције натријума и воде (119).

Хронотропна инкомпетентност је повезана са повећаним ризиком од учесталих аритмија и могућег инфаркта миокарда као и са повећаним ризиком од смрти у првим месецима након трансплантације јетре, али ипак није независан предиктор морталитета код пацијената са цирозом. Трансјугуларни порто-системски шант (TIPS) доводи до значајног повећања preload-а, пребацивањем крви из система вене порте у системску циркулацију, што погоршава хемодинамски статус због пораста угљен-моноксида (CO) и повећања преткоморског енддијастолног волумена. Процењује се да 1% пацијената развија срчану инсуфицијенцију након TIPS-а (120). Занимљив је и податак, да након парацентезе и евакуације асцитеса, циротични пацијенти значајно поправљају дијастолну дисфункцију миокарда кроз повећање Е/А односа и смањено време релаксације (121,122).

Поједине клиничке студије, указују да оболели од цирозе са хипертрофијом комора и тежим степеном дијастолне дисфункције, чешће развијају срчану инсуфицијенцију након трансплатације јетре (123). Трансплантација јетре може бити један од разлога за настанак циротичне кардиомиопатије. У постоперативном периоду, она је трећи водећи узрок смрти након одбацивања и инфекције. Око 47% болесника након трансплантације развија акутни едем плућа, док 3% развија дилатантну кардиомиопатију у првих шест месеци. Код оних који нису развили срчану инсуфицијенцију, дијастолна дисфункција се најчешће губи у периоду од 6 до 12 месеци након трансплантације (124).

Данас се у свакодневној пракси, за процену дијастолне функције, измерени пулсном Допплер ехокардиографском техником, користе следећи параметри:

1. Е талас - максимална брзина ране фазе коморског пуњења,
2. А талас - максимална брзина касне фазе коморског пуњења,
3. Е/А однос - рачуна се из добијених вредности,

4. IVRT ( изоволуметријско време релаксације) - време од затварања аортне валвуле до отварања митралне валвуле и
5. DT (децелерационо време) - време од врха Е таласа до пресека нулте линије.

У многим студијама за анализу дијастолне функције одређиван је Е/А однос, који је у већине био  $\leq 1$ , и указивао је на повећан ризик од морталитета (125,126). Однос  $E/A \leq 1$  присутан је у 50-70% пацијената са крајњим стадијумом цирозе (127).

### 3.4. СИСТОЛНА ДИСФУНКЦИЈА МИОКАРДА У ЦИРОЗИ

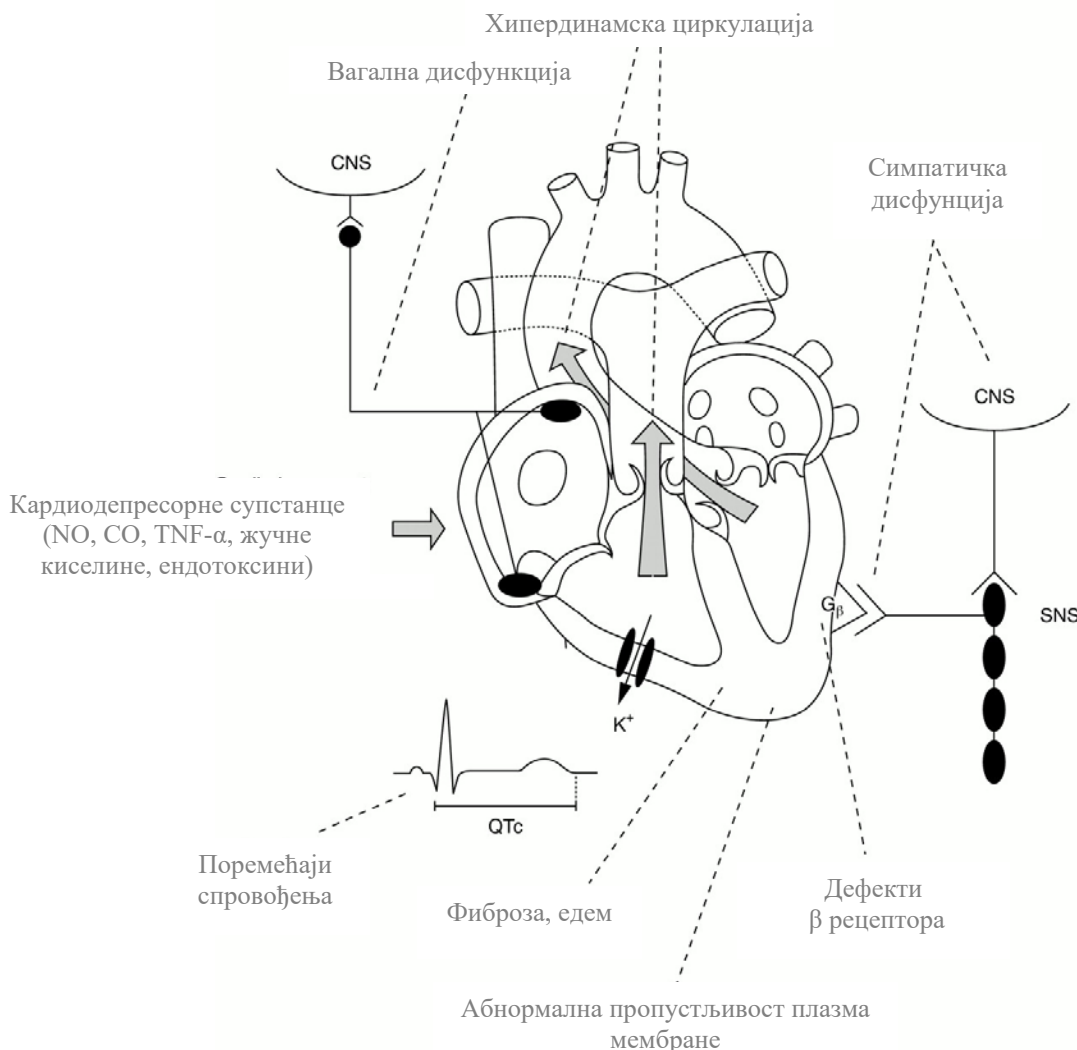
Већи број хуманих и анималних студија су показале да је систолна функција миокарда у цирозу јетре, наизглед нормална или чак повећана у мировању, али се значајно смањује након физичке активности, стреса или других надражаја. Вентрикуларна функција је значајно умањена након фармаколошки изазваног стреса миокарда у болесника са алкохолном цирозом јетре. Иако се систолној дисфункцији код оболелих са цирозом јетре, углавном приписује дејство алкохола на миокард, иста се такође појављује и код оболелих од неалкохолне цирозе, што је утврђено кроз измењену контрактилну перформансу комора, како у стању мировања, тако и након физичког оптерећења, мерењем систолног времена у интервалима, кроз истовремено праћење електрокардиограма, пулса каротидних артерија и фонокардиограма (128).

Срчана контрактилност је првенствено регулисана симпатичком активности преко бета адренергичких рецептора. Када се бета агонист веже за  $\beta_1$  и  $\beta_2$  рецепторе, активира се аденил-циклаза путем стимулације Gs протеина, што води повећаној синтези цикличног аденозин-монофосфата (сАМФ) из аденозин-трифосфата (АТФ) (129). Gs протеин стимулише директну активацију L-типа калцијумових канала у сарколеми. Протеин киназа уз помоћ сАМФ-а фосфорилише неколико субстрата, укључујући и калцијум ослобађајуће рецепторе локализоване унутар саркоплазматског ретикулума, што омогућује повећан прилив  $Ca^{+}$  у цитоплазму кардиомиоцита, доводећи до ћелијске контракције (130).

У анималним моделима цирозе контрактилност леве коморе показује субнормални одговор на симпатичку стимулацију. Смањена густина бета адренергичких рецептора, измењена активност плазма мембране, редукција Gs протеина и смањена активност аденил циклазе негативно утичу на контрактилност кардиомиоцита (131).

Недавна истраживања, указују на ендоканабиноиде, чија је активност високо регулисана у цирозу, као потенцијални узрок поремећаја контрактилности миокарда у карбо-тетрахлоридном моделу цирозе код замораца, кроз испољавање негативног инотропног ефекта и активирања инхибитора Gs протеина, што доводи до смањене

синтезе сАМР-а и смањеног прилива  $\text{Ca}^{+}$  у кардиомиоците. Повећан ниво цитокина, који је доказан у цирози, стимулише стварање  $\text{NO}$  и  $\text{CO}$ , који стимулацијом гванилат-циклазе инхибишу улаз  $\text{Ca}^{+}$  у ћелије миокарда (слика 2.) (132).



*Извор* : Møller S, Henriksen J H. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. Heart 2002;87:9-15.

**Слика 2.** Патофизиолошке компоненте у развоју циротичне кардиомиопатије. (CNS-централни нервни систем; CO-угљен моноксид; NO-азот оксид; QTc-коригована вредност QT интервала; SNS-симпатички нервни систем; TNF- $\alpha$  -фактор некрозе тумора  $\alpha$ .)

Примећено је да на систолну дисфункцију значајно утичу pre-load, after-load и дијастолна дисфункција, али смањена миокардна резерва и оштећена размена кисоника на ћелијском нивоу, највероватније као последица интрацелуларног дисбаланса у производњи и потрошњи  $\text{NO}$ , се појављују као њени основни узроци (133). Недавна

истраживања, указују на ендоканабиноиде као потенцијални узрок поремећаја контрактилности миокарда у карбо-тетрахлоридном моделу цирозе код замораца (134).

### **3.5. БИОМАРКЕРИ МИОКАРДНЕ ДИСФУНКЦИЈЕ У ЦИРОТИЧНОЈ КАРДИОМИОПАТИЈИ**

Миокардни биомаркери се дефинишу као клиничко-лабораторијски маркери који се користе за детекцију акутног инфаркта миокарда (АИМ), срчане инсуфицијенције и других мањих срчаних оштећења. Највећи број биомаркера су протеини миокарда. Они се међусобно разликују по месту где се налазе у миоциту, кретању након оштећења миоцита и брзини уклањања из циркулације. Њихова анализа подразумева мерење каталитичке активности и примену имунотестова. Коришћење имунотестова омогућава детекцију ниских концентрација, бољу прецизност и већу брзину извођења теста (135).

У најчешће испитиване маркере кардио-васкуларних оболења спадају:

1. биомаркери миокардне некрозе, као што су кардијални тропонини Т и И (сТnТ и сТnI);
2. маркери срчане инсуфицијенције, као што су В тип натриуретског пептида (BNP) и његов неактивни N-терминални фрагмент (NT-proBNP);
3. маркер системске инфламације, C-реактивни протеин (CRP);
4. хомоцистеин; и
5. асиметрични диметиларгинин (ADMA) (136,137).

#### **3.5.1. МИОКАРДНИ ТРОПОНИН**

Тропонин представља регулаторни, контрактилни протеин миофибрила. Он је примарно смештен у миофибрилама (94-97%), а нешто мало га има у цитоплазми (3-6%). Тропонин је протеински комплекс кога чине три субјединице: тропонин С, тропонин I и тропонинТ. Субјединица С је  $Ca^{2+}$  - везујућа компонента. Калцијум је физиолошки регулатор мишићне контракције и при везивању калцијума, тропонин Ц подлеже променама при покретању филамената. Тропонин I је инхибиторна, а Т је тропомиозин-везујућа компонента. Ове субјединице се могу наћи у више изоформи. Само две велике изоформе тропонина С су пронађене у хуманом срцу и скелетним мишићима. Оне су карактеристичне за спору и брзу скелетну контракцију, док су изоформе Т и I срчано специфичне. Тропонин I и Т имају различиту аминокиселинску секвенцу и кодирани су од стране различитих гена (138). Тропонински комплекс укључен је у  $Ca^{2+}$  осетљиви механизам који регулише интеракцију актина и миозина.

Тропонин I као инхибиторна субјединица спречава контракције у одсуству калцијума и тропонина C. Тропонин T везује тропонински комплекс са тропомиозином. Тропонин C нема срчано-специфичну структуру, тако да је смањење његове концентрације у крви последица или оштећења скелетних мишића или срчаног мишића (139). Супротно овом, срчани тропонин I разликује се за око 40 одсто од тропонина T из скелетних мишића, тако да ова разлика омогућава специфично одређивање срчаног тропонина I. Кинетика изласка срчаног тропонина је много сложенија од излажења цитоплазматских компоненти. Иако је он маркер иреверзибилног оштећења миокарда, иницијални излазак срчаног тропонина потиче од цитоплазматске компоненте (3-6%), док се продужено јавља услед разлагања миофибрила (94-97%). Срчани тропонини имају кратак полуживот, око 120 минута. Пацијенти са минорним оштећењем миокарда могу имати повећану концентрацију тропонина, у одсуству повећања креатинин киназе - МВ (140). Код пацијената са нестабилном ангином пекторис, долази до пролазног повећања тропонина, које траје око 1 или 2 дана. Механизам изласка тропонина при реверзибилном оштећењу могу се довести у везу с миокардијалним депресивним факторима (TNF- $\alpha$ ), који се ослобађају у току инфламације. Ови фактори повећавају пермеабилност ендотелних ћелија. Алтернативно објашњење је да се тропонин разлаже *in situ*, у току периода исхемије, тако да се повећане концентрације тропонина могу наћи већ у првим сатима од појаве бола у току исхемије (141). Очекиване нормалне вредности тропонина I не треба да буду више од 0,05 ng/ml. Вредности изнад ове, могу бити индикација за АИМ. Међутим, много је важније пратити вредности тропонина I у временским интервалима након првог кардијалног бола, па уз остале клиничке и лабораторијске параметере интерпретирати резултате. У зависности од класификације пацијената, специфичност тестова може бити и до 70-85%. Незнатно повећање тропонина је нађено и код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом, неисхемијске етиологије. Braunwald је доказао да је тропонин I већи од 0,04 ng/ml код половине болесника са унапредовалом неисхемијском срчаном инсуфицијенцијом. Након прилагођавања са другим предикторима лоше прогнозе, присуство повећаног тропонина постаје независтан предиктор морталитета (142,143).

### 3.5.2. НАТРИУРЕТСКИ ПЕПТИДИ

Натриуретски пептиди су добро описана фамилија хормона са главном улогом у хомеостази соли и телесног волумена. Главни чланови ове фамилије су: атријални натриуретски пептид (ANP), B - тип натриуретског пептида (BNP), C - тип

натриуретског пептида (CNP), D - tip натриуретског пептида и њихови прохормони (144). Синтеза и ослобађање ових пептида су углавном стимулисани повећањем екстрацелуларног волумена течности које се опажа путем атријалних и вентрикуларних рецептора на истезање. Њихова главна улога је да индукују натриурезу деловањем на реналну хемодинамику и тубуларну функцију. Други ефекти натриуретских пептида укључују вазодилатацију услед смањења симпатичког тонуса у периферној васкулатури, редукацију крвног притиска и прелоад-а, као и инхибицију ослобађања аргинин вазопресина. Натриуретски пептиди такође имају важне антифибротске, антипролиферативне и антиинфламаторне особине и могу деловати као локални фактори који антагонизују ефекте ренин-ангиотензин-алдостерон система (145).

Мождани натриуретски пептид (BNP) је полипептид са 32 аминокиселине (АК), који садржи прстен од 17 АК, заједнички за све натриуретске пептиде. Он се синтетише као високо-молекуларни пре- proBNP у миокарду вентрикула и ензимски се цепа до proBNP-а у одговору на растезање миоцита. У циркулацију се ослобађа као хормонски активан BNP и инактивни N-терминални фрагмент (NT-proBNP) (144,145). Многе клиничке студије су потврдиле да је мерење BNP-а и NT-proBNP-а користан додатак другим клиничким информацијама за постављање или искључивање дијагнозе конгестивне срчане инсуфицијенције у акутним стањима. Доказано је да мерење BNP и/или NT-proBNP-а може пружити вредну прогностичку информацију код болесника са установљеном дисфункцијом леве коморе и акутним коронарним синдромом, док се ван акутних стања мерење BNP-а/proBNP-а предлаже као средство за процену вероватноће дисфункције леве коморе (146). Бројни клинички фактори утичу на концентрацију BNP-а и NT-proBNP-а, као што су године, пол, ренална функција и слично. На пример, показало се да је код референтне, здраве, популације концентрација већа код жена него код мушкараца и да она расте кроз животно доба по декадама. Такође, када се прати концентрација BNP-а код особа старијих од 60 година у односу на млађе, при референтној концентрацији већој од 100  $\mu\text{g/ml}$ , cut-off има високу негативну предиктивну вредност за конгестивну срчану инсуфицијенцију (147). Одређивање плазматског BNP-а или NT-proBNP-а треба да омогући: потврду дијагнозе конгестивне срчане инсуфицијенције код пацијената са симптомима сличним хроничној опструктивној болести плућа, напредовање у дијагностичкој тачности за детекцију конгестивне срчане инсуфицијенције и праћење конгестивне срчане инсуфицијенције, када су пронађене вредности натриуретичног пептида нормалне. Доказано је да праћење BNP-а има значајне резултате у откривању конгестивне срчане инсуфицијенције.

За cut-off вредност од 100 ng/L истраживања тестова показују 90% клиничке осетљивости, 75% специфичности и 81% тачности. Управо сазнања о BNP-у су смањила проценат пацијената, код којих су лекари имали недоумицу за потврду дијагнозе, са 43% на 11% (148).

Најважније је знати да сам по себи BNP није довољан у разматрању конгестивне срчане инсуфицијенције (KSI) и да се у обзир морају узети клиничка слика и други фактори попут година и пола пацијента. До повећања BNP-а може доћи и код других поремећаја неузрокованих срчаном инсуфицијенцијом као што су хипертрофија леве коморе, инфламаторно срчано обољење, артеријска и пулмонална хипертензија, цироза јетре, акутно и хронично бубрежно обољење и неки ендокрини поремећаји (149,150).

### 3.5.3. Ц-РЕАКТИВНИ ПРОТЕИН

Ц-реактивни протеин (CRP) је први откривени позитивни протеин акутне фазе, чији ниво у серуму се вишеструко увећава током инфламаторних процеса. Откривен је 1930. године (Tillet i Fransis), у серуму пацијента са пнеумонијом, као супстанца, која је реаговала са С полисахаридом у зиду *Streptococcus pneumoniae*. CRP припада групи пентамерних протеина и први пут је изолован у серуму оболелог 1941. године. Ген за његову синтезу је локализован на првом хромозому (1q21-q23), а сам молекул је изграђен од пет идентичних, негликозилисаних, нековалентно везаних, полипептидних субјединица масе 5106 Da (151). Синтезише се у јетри током инфекције или инфламације ткива, под дејством IL-6, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , ослобођених од стране активираних макрофага, ендотелних ћелија и Т лимфоцита. Његова синтеза у хепатоцитима, је посебно индукована од стране IL-6 који делује на нивоу генома (152, 153). Повећана вредност CRP потенцира ослабаћање веће количине IL-6 $\gamma$  (рецептора) од стране леукоцита, а створени комплекси IL-6/IL-6 $\gamma$  делују антиинфламаторно, те на тај начин CRP утиче на интензитет инфламаторне реакције (154). Сматра се да CRP игра велику улогу у урођеном, природном имунитету, односно у раној одбрани организма. CRP је инфламаторни маркер за кога је у многим епидемиолошким студијама утврђена предиктивна особина у предвиђању настанка инфаркта миокарда, možданог удара, периферних артеријских обољења и изненадне срчане смрти код наизглед здравих људи (150,155,156).

Референтне вредности CRP у плазми се крећу од 0,0068 до 8,0 mg/l, односно 0,8-8 mg/l, без разлике у концентрацији између полова. У стањима акутне инфламације и инфекције удвостручује своју вредност за 8 сати, а највећу концентрацију достиже за 48-72 сати, има полуживот од 18 сати и константан клиренс. Захваљујући кратком полуживоту, концентрација му нагло опада смањењем интензитета инфламације (157).



У већини рутинских метода горња граница нормалних вредности CRP-а креће се од 5-10 мг/л. Благе инфекције су удружене са нивоом CRP од 10-50 mg/l и могу бити и бактеријског и вирусног порекла. У вирусним инфекцијама концентрација CRP расте, и након 2-4 дана показује максималне вредности (10-50 mg/l). Веће вредности CRP од ових се често налазе код инфекције инфлуенза или аденовируса, али не прелазе вредност од 100 mg/l. Након четвртог дана болести вредности нагло падају, и после десетог дана инфекције вредности обично буду мање од 10 mg/l, ако у међувремену није дошло до бактеријске суперинфекције. Ниво CRP већи од 100 mg/l указује више на бактеријску него вирусну инфекцију (158).

Најновија сазнања о његовом значају показују да повећане концентрације CRP-а у оквиру референтног интервала, показују повезаност са будућим коронарним догађајима код наизглед здравих мушкараца и жена. Код особа чија се основна концентрација CRP-а налази у највишем кварталу, су два до четири пута на већем ризику од настанка АИМ, исхемијског шлога, периферних артеријских обољења и изненадне срчане смрти у будућности, у поређењу са концентрацијама које се налазе у доњем кварталу. У поређењу са осталим новим и традиционалним маркерима коронарних срчаних обољења, CRP у комбинацији са укупним холестеролом, HDL холестеролом и LDL холестеролом, још више повећава могућност предвиђања за настанак нових догађаја. За потребе процене ризика будућих коронарних догађаја неопходно је да се концентрација CRP-а одређује као hsCRP (159,160).

Велика студија спроведена на 27 937 здравих жена је показала не само да је CRP супериорнији у односу на LDL холестерол, већ и да су жене које имају висок CRP и низак HDL холестерол под већим ризиком од настанка коронарних догађаја од оних који имају висок LDL-холестерол и низак CRP (161). Добијени подаци из истог испитивања жена су показали да CRP доприноси клинички важним прогностичким информацијама у случају метаболичког синдрома.

CRP налази употребу и као прогностички маркер код оболелих са акутним коронарним синдромом, чак и у одсуству некрозе миокарда, при чему његове вредности одражавају нестабилност плака и вероватноћу његове руптуре. Показано је да се код особа са повишеним концентрацијама CRP-а, применом аспирина или статина може смањити ризик будућих коронарних догађаја (158-160).

### 3.6. ДИЈАГНОСТИЧКИ КРИТЕРИЈУМИ ЗА ЦИРОТИЧНУ КАРДИОМИОПАТИЈУ

Циротична кардиомиопатија се дијагностикује ако постоје докази било о систолној или дијастолној дисфункцији, заједно са пратећим критеријумима као што су: електрофизиолошке абнормалности и/или измењене вредности серумских маркера (88,89). У бројним клиничким и епидемиолошким студијама утврђена је веза између смањене функције леве коморе и повећане концентрације натриуретских пептида у плазми, што је отворило могућност биохемијске потврде срчане инсуфицијенције (147).

Најпоузданији резултати су добијени са N-терминалним преткоморским натриуретским пептидом (NT ANP), можданим натриуретским пептидом (BNP) и његовим претходником N терминалним про BNP (NT про BNP). Одређивање ових пептида је клинички значајно као тест за искључивање дијагнозе срчане инсуфицијенције с обзиром на њихов висок негативни предиктивни значај (149). Висок серумски ниво натриуретских пептида указује да постоји висок ризик за настанак фаталних кардиоваскуларних компликација, укључујући и смртни исход (150). Натриуретски пептиди су значајни и за скрининг асимптоматских пацијената који имају повећан ризик за развој срчане инсуфицијенције. Незнатно повећање тропонина је нађено код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом, неисхемијске етиологије. Braunwald је доказао да је тропонин I већи од 0,04 ng/ml код половине болесника са унапредовалом неисхемијском срчаном инсуфицијенцијом (142). Након прилагођавања са другим предикторима лоше прогнозе, присуство повећаног тропонина постаје независтан предиктор mortalитета (143).

Инфламација је такође значајна у патогенези и прогресији многих форми срчане дисфункције, а биомаркери инфламације су постали врло важни у њеном испитивању (159). Доказано је да CRP има директан утицај на ендотел крвних судова, смањењем ослобађања азот оксида, повећањем продукције ендотелина 1 и повећањем експресије адхезивних молекула ендотела (160). Повећање вредности CRP-а није специфично; акутне и хроничне инфекције, хроничне болести, пушење цигарета, акутни коронарни синдроми и активни запаљенски процеси су најчешће повезани са повећаним вредностима CRP-а (157).

Сматра се да су основни критеријуми систолне дисфункције миокарда :

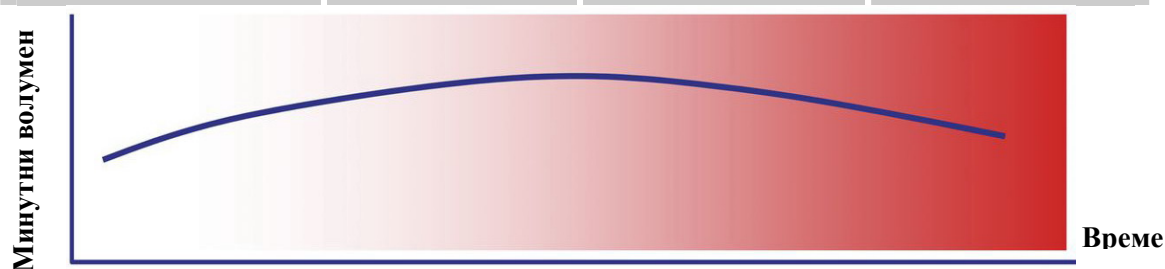
1. повећање минутног волумена срца узроковано променом укупног волумена и
2. ејекциона фракција леве коморе < 55% .

У критеријуме дијастолне дисфункције миокарда спадају:

1. Е/А однос < 1,0,
2. продужено децелерационо време (DT) > 200 ms и
3. продужено време изоволуметријске релаксације (IVRT) > 80 ms (слика 3.) (88,161).



Морфологија миокарда	Нормална	Хипертрофија (фиброза, едем)	Хипертрофија / Дилатација
Миокардна функција	Нормална	Дијастолна дисфункција	Систолна дисфункција Срчана слабост
Хепатична функција	Компензована цироза јетре	Компензована и благо декомпензована цироза јетре Асцитес	Декомпензована цироза Асцитес Ренална дисфункција
Системска циркулација	Вазодилатација	Хипердинамско стање	Хипердинамско стање Смањен минутни волумен срца
Знаци миокардне дисфункције	QT↑	QT↑↑, EA↓, DT↑, LVEF↑	QT↑, LA i LVEDD↑, LVEF↑



Извор : Møller S , Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. European Heart Journal 2014; doi:10.1093/eurheartj/eh246, first published online: 12 July 2013.

**Слика 3.** Промене у морфологији миокарда током развоја компликација цирозе јетре.

Као додатни дијагностички критеријуми у процени миокардне дисфункције код оболелих од цирозе јетре у данашњој клиничкој пракси од користи су и следећи подаци и параметри: 1) присуство електрофизиолошких абнормалности, 2) измењен хронотропни одговор, 3) продужен Q-T интервал >0,44 s, 4) увећање леве преткоморе, 5) увећање масе миокарда, 6) повећан ниво pro-BNP-а и BNP-а, и 7) повећан ниво тропонина (88,161).

### 3.7. ПРОГНОЗА ЦИРОТИЧНЕ КАРДИОМИОПАТИЈЕ

Болесници са цирозом јетре имају лошу прогнозу своје болести, уколико трансплантација јетре није могућа. Цироза јетре повећава ризик за настанак канцера, крварења или инфекција, при чему додатни фактори могу убрзати ионако већ неповољан ток болести. Ослабљена срчана функција која се често дијагностикује у цирози јетре, доводи до повећаног ризика од смртног исхода, посебно у акутно насталој декомпензованој цирози. Немогућност повећања минутног волумена додатно доприноси неповољној прогнози цирозе, погоршањем перфузије бубрега и развоју хепатореналног синдрома (162).

Трансплантација јетре би требала да доведе до снижења концентрације циркулишућих кардиотоксина и вазоактивних супстанци, што може да побољша већ постојеће циркулаторне промене. Трансплантација јетре је повезана и са бројним кардиоваскуларним компликацијама, током саме интервенције и након ње, као што је постоперативни едем плућа (163,164). Студија на 40 болесника са цирозом јетре, након трансплантације, показала је смањење хипертрофије леве коморе и побољшање дијастолне дисфункције, као и нормалан систолни одговор на физички напор. У случајевима са придруженом тешком кардиомиопатијом, поједини аутори предлажу и разматрање могућности трансплантације срца (165).

### 3.8. ПОТЕНЦИЈАЛНИ ТЕРАПИЈСКИ ПРИСТУПИ У ЦИРОТИЧНОЈ КАРДИОМИОПАТИЈИ

Још увек не постоји адекватан терапијски третман у лечењу циротичне кардиомиопатије. Конзервативно лечење диуретицима,  $\beta$ -блокаторима и АСЕ-инхибиторима није потврдило своју ефикасност у досадашњим истраживањима, мада лонгитудиналне клиничке студије о ефекту ове врсте медикамената, на великом броју испитаника, до сад нису ни рађене. Трансплантација јетре би могла да доведе до значајног побољшања циротичне кардиомиопатије, али и она уз остале инвазивне процедуре (TIPS, парацентеза), не доводи код једног броја оболелих с непрепознатом циротичном кардиомиопатијом, до значајног повећања минутног волумена и смањивања ризика од даљих декомпензација (166,167). Ипак, већина аутора истиче чињеницу, да једном идентификовану, циротичну кардиомиопатију, у актуелном недостатку поузданих терапијских модалитета, је за сад, најбоље третирати у складу са терапијским смерницама за срчану инсуфицијенцију Америчког Колеџа за Кардиологију (American College of Cardiology) и Америчког Удружења за Срце (American Heart Association) (168).

# НАУЧНО - РАДНА ХИПОТЕЗА ИСТРАЖИВАЊА

На основу наведених различитих ставова о значају појединих индекса оштећења јетрене функције код оболелих од цирозе јетре у настанку и развоју циротичне кардиомиопатије, поставили смо следећу хипотезу истраживања:

## 1. $X_0$ - НУЛТА ХИПОТЕЗА ИСТРАЖИВАЊА

Електрокардиографски параметри (продужено трајање  $QT_c$  интервала), снижене вредности артеријског крвног притиска, вредности срчане фреквенце, вредности серумских биомаркера (можданог натриуретског пептида - BNP, тропонина I - Tpr I i Ц-реактивног протеина - CRP), ехокардиографски параметри (ендијастолни дијаметар леве коморе, ендсistolни дијаметар леве коморе, ејекциона фракција леве коморе, дијаметар леве преткоморе, E/A однос, децелерационо време - DT и време изоволуметријске релаксације - IVRT), нису зависни од : демографских карактеристика, клиничких симптома и знакова погоршања болести код оболелих од цирозе јетре, стадијума цирозе јетре по Child - Pough класификацији и серумских вредности параметара функционалног оштећења јетре.

Ако се и утврди постојање одређеног степена зависности, та зависност није настала под дејством системског фактора, већ је случајног карактера и није статистички значајна.

## 2. $X_1$ - РАДНА ХИПОТЕЗА ИСТРАЖИВАЊА

Електрокардиографски параметри (продужено трајање  $QT_c$  интервала), снижене вредности артеријског крвног притиска, вредности срчане фреквенце, вредности серумских биомаркера (можданог натриуретског пептида - BNP, тропонина I - Tpr I i Ц-реактивног протеина - CRP), ехокардиографски параметри (ендијастолни дијаметар леве коморе, ендсistolни дијаметар леве коморе, ејекциона фракција леве коморе, дијаметар леве преткоморе, E/A однос, децелерационо време - DT и време изоволуметријске релаксације - IVRT), зависни су од : демографских карактеристика, клиничких симптома и знакова погоршања болести код оболелих од цирозе јетре, стадијума цирозе јетре по Child - Pough класификацији и серумских вредности параметара функционалног оштећења јетре.

Ако се утврди постојање одређеног степена зависности, та зависност је настала под дејством системског фактора - зависних компоненти и статистички је значајна (169).

## ЦИЉ РАДА

За доказивање постављене хипотезе о врсти и степену међузависности различитих потенцијалних предиктивних фактора у настанку и развоју циротичне кардиомиопатије код оболелих од цирозе јетре, постављени су следећи циљеви истраживања :

- ⌚ Одредити опште демографске карактеристике оболелих од цирозе јетре и проценити њихов потенцијални значај у развоју циротичне кардиомиопатије.
- ⌚ Одредити клиничке симптоме и знакове погоршања цирозе јетре, као и стадијум болести по Child - Pough класификацији, код оболелих од цирозе јетре и проценити њихов утицај у развоју циротичне кардиомиопатије.
- ⌚ Одредити значај серумских вредности параметара јетрене функције, код оболелих од цирозе јетре и проценити њихов утицај у развоју циротичне кардиомиопатије.
- ⌚ Одредити значај промена у вредностима артеријског крвног притиска, срчане фреквенце и електрокардиограма, код оболелих од цирозе јетре и проценити утицај истих у предикцији развоја циротичне кардиомиопатије.
- ⌚ Одредити значај серумских вредности биомаркера - можданог натриуретског пептида - BNP, тропонина I - Tpn I и Ц-реактивног протеина - CRP, код оболелих од цирозе јетре и проценити утицај истих у предикцији развоја циротичне кардиомиопатије.
- ⌚ Одредити значај ехокардиографских параметара - енддијастолног дијаметра леве коморе, ендсistolног дијаметра леве коморе, ејекционе фракције леве коморе, дијаметра леве преткоморе, E/A односа, децелерационог времена - DT и времена изоволуметријске релаксације - IVRT, код оболелих од цирозе јетре и проценити утицај истих у предикцији развоја циротичне кардиомиопатије.

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

Истраживање је извршено по типу проспективне клиничке студије истраживања парова („nest-case control study“), на планираних 40 пацијената са верификованом цирозом јетре, дијагностикованих и лечених у Клиници за гастроентерологију и хепатологију, Клиничког Центра у Нишу, и 40 здравих особа, у периоду од Јануара 2012. до Децембра 2014. године. Протокол истраживања је прегледан и одобрен од стране Наставно-научног већа Медицинског факултета, уз сагласност Универзитета у Нишу (број: 04-828/12, од 26. Јуна 2012. године). Све процедуре спроведене у истраживању су обављене у складу са начелима Хелсиншке Декларације.

### 1. ПАЦИЈЕНТИ - СУБЈЕКТИ ИСТРАЖИВАЊА

Сви испитивани пацијенти су подељени у две испитиване групе :

- **I - експерименталну групу**, од 40 пацијената са верификованом цирозом јетре различите етиологије и стадијума болести, са негативном анамнезом за постојање кардиоваскуларног обољења и уредним клиничким кардиолошким налазом.
- **II - контролну групу**, од 40 здравих добровољаца, различитих добних група и нивоа образовања.

Сви испитаници су били припадници беле расе, држављани Републике Србије, регрутовани из Клинике за гастроентерологију и хепатологију, Клиничког Центра у Нишу. Од свих испитаника је пре почетка истраживања, добијен писани информисани пристанак за учешће у студији, који је обезбеђиван од стране независног квалификованог медицинског радника у односу на спроведено истраживање.

### 2. ДИЈАГНОЗА ЦИРОЗЕ ЈЕТРЕ

Дијагноза цирозе јетре је постављена на основу клиничких, ехосонографских (Toshiba Ecossee 96, 3,75 MHz конвексна сонда, 1996, Јапан) и лабораторијских параметара оштећења јетре, а у појединим случајевима и хистолошки, биопсијом паренхима (10,11,12).

### 3. ОДРЕЂИВАЊЕ СТЕПЕНА ТЕЖИНЕ ЦИРОЗЕ

Степен тежине цирозе јетре оцењиван је „scoring“ системом оштећења јетрене функције коришћењем Child-Pough класификације, која укључује одређивање три биохемијска параметра : серумског нивоа укупних албумина, билирубина, као и одређивање протромбинског времена, и два клиничка параметра - присуство/одсуство асцитес-а и клинички манифестне хепатичне енцефалопатије. Распон од минималних 5 бодова, до максималних 15, израчунатог скорa сврстава пацијента у једну од три групе по тежини болести: А ( $\leq 6$  бодова) - блага цироза, В (од 7 - 9 бодова) - умерена, С ( $< 9$  бодова) - тешка цироза јетре (12).

### 4. ЛАБОРАТОРИЈСКА ИСПИТИВАЊА

Од хематолошких анализа свим пацијентима у обе испитиване групе урађене су :  
Брзина седиментације еритроцита (SE) стандардном хематолошком процедуром - SED timer-има, Вектон-Dickenson, UK,

- Комплетна крвна слика са леукоцитарном формулом, на хематолошком анализатору Analyzer AVL 816, USA методом импеданце и спектрофотометрије,
- Скрининг коагулације - одређивање протромбинског времена (ACL-7000, Femili, 2004, USA)

а од биохемијских анализа серумски ниво:

#### 1. Параметара јетрене функције :

- Директног и укупног билирубина ( $\mu\text{mol/l}$ ), фотометријским колор тестом (Olympus, AU 400, 2003, Japan),
- Укупних протеина (TPR) (g/l), фотометријским колор тестом (Olympus, AU 400, 2003, Japan),
- Албумина (g/l), фотометријским колор тестом (Olympus, AU 400, 2003, Japan),
- Аспартат-аминотрансферазе (AST) (U/l) и Аланин-аминотрансферазе (ALT) (U/l), кинетичким UV тестом (Olympus, AU 400, 2003, Japan),
- Гама глутамил трансептидазе (GGT) (U/l), кинетичким UV тестом (Olympus, AU 400, 2003, Japan),
- Алкалне фосфатазе (ALP) (U/l), кинетичким UV тестом (Olympus, AU 400, 2003, Japan),



- Лактат дехидрогеназе (LDH) (U/l), кинетичким УВ тестом (Olympus, AU 400, 2003, Japan) и
- Холестерола (mmol/l), ензимским колор тестом (Olympus, AU 400, 2003, Japan), и

## 2. Осталих параметара:

- Уреје (mmol/l), кинетичким УВ тестом (Olympus, AU 400, 2003, Japan), и
- Креатинина ( $\mu\text{mol/l}$ ), кинетичким УВ тестом (Olympus, AU 400, 2003, Japan),

Све наведене методе хематолошког и биохемијског испитивања крви и серума, су прихваћене од стране међународне федерације за клиничку хемију (International Federation for Clinical Chemistry-IFCC) (170).

## 5. ИСПИТИВАЊА КАРДИОВАСКУЛАРНОГ СИСТЕМА

Свим испитаницима ће током истраживања бити урађене следећа испитивања кардиоваскуларног система :

- Стандардни електрокардиограм у 12 одвода - одређивање вредности  $QT_c$  интервала у секундама,
- Одређивање вредности артеријског крвног притиска у mm Hg,
- Одређивање вредности срчане фреквенце.
- Одређивање серумских вредности биомаркера :
  - можданог натриуретског пептида (BNP) (0 - 0,99 ng/l),
  - Тропонина I (Tpr I) (0 - 0,1 ng/ml) и
  - Ц - реактивног протеина (CRP) - (mg/l), квантитативном турбидиметријском методом на анализатору Olympus AV 400, Japan,

Ехокардиографски преглед :

- одређивање енддијастолног дијаметра леве коморе, ендсистоличног дијаметра леве коморе, ејекционе фракције леве коморе (Teiholtz методом) и дијаметра леве преткоморе,
- одређивање Е/А односа, децелерационог времена (DT) и времена изоволуметријске релаксације (IVRT), и
- одређивање дијаметра десне коморе, присуства трикуспидалне регургитације и притиска у a.pulmonalis.

Ехокардиографско испитивање је вршено М-mod техником, дводимензионалном ехокардиографијом и Doppler-ехокардиографским испитивањем (161).

## 6. ПРАЋЕЊЕ ПАЦИЈЕНАТА – "FOLLOW-UP"

Сваки пацијент - испитаник је по пријему на болничко лечење, прошао стандардну клиничку, ехосонографску и лабораторијску обраду у циљу верификације етиологије и степена тежине цирозе јетре, а потом, у складу са инклузионим и ексклузионим критеријумима за улазак у студију, сврстан у адекватно дефинисану експерименталну групу испитаника, са у циљем даље евалуације. Након тога, код ових испитаника су урађене и планиране кардиоваскуларне анализе, док су код испитаника контролне групе урађене само кардиоваскуларне анализе.

Сви испитаници експерименталне групе су током хоспитализације били третирани хепатопротективном и супституционом терапијом у складу са стадијумом цирозе (7,8,10).

## 7. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА РЕЗУЛТАТА ИСПИТИВАЊА

Статистичка анализа је спроведена на рачунару. За уписивање, рангирање, груписање, табеларно и графичко приказивање података коришћен је Excel програм из Microsoft Office 2003 програмског пакета. Сви прорачуни вршени су коришћењем SPSS програма у верзији 18.0.

Статистичком обрадом добијених резултата приказивани су следећи статистички параметри: аритметичка средина ( $\bar{X}$ ), стандардна девијација (SD), индекс структуре (%) и 95% интервал поверења (95% IP) (171).

Поређење средњих вредности нумеричких обележја између две групе испитаника вршено је Student-овим t тестом или Мен-Витнијевим тестом (Mann-Whitney U test) када дистрибуција вредности није испуњавала захтеве нормалног распореда. Поређење учесталости појединих категорија атрибутивних обележја вршено је Хи квадрат тестом (Chi square test) или Фишеровим тестом (Fisher exact test) у случајевима када је нека очекивана фреквенција била мања од пет (169,171,172).

Анализа повезаности испитиваних фактора и показатеља срчане функције вршена је линеарном регресионом анализом. Израчунаване су вредности коефицијената регресије ( $\beta$ ) и границе њихових 95% интервала поверења. Сви испитивани фактори су укључивани у униваријантну анализу. Они фактори који су у униваријантној анализи показали значајну повезаност са зависно променљивим варијаблама укључивани су у мултиваријантне моделе, а затим су применом backward

(уназад) метода из мултиваријантног модела искључивани фактори који, под контролом утицаја осталих укључених фактора, у њему нису испољили значајан утицај на зависно променљиву, све док модел не би садржавао само значајне факторе и константу регресије (173,174).

Као праг статистичке значајности коришћен је ниво грешке процене мањи од 5% ( $p < 0,05$ ). Резултати статистичке анализе приказани су табеларно и графички (175).

## **8. МЕСТО И ИНСТИТУЦИЈЕ У КОЈИМА ЈЕ СПРОВЕДЕНО ИСТРАЖИВАЊЕ**

Истраживање ће бити спроведено у Клиници за гастроентерологију и хепатологију, Клиници за кардиоваскуларне болести и Центру за медицинску биохемију, Клиничког Центра у Нишу, Република Србија.

# РЕЗУЛТАТИ

## 1. КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ И КОНТРОЛНЕ ГРУПЕ

У циљу провере хомогености формираних група пацијената, између којих је изводљива адекватна евалуација добијених резултата, одређиване су и тестиране полазне вредности битних карактеристика (параметара) испитаника од значаја, у смислу: општих демографских података свих испитаника и карактеристичних клиничких параметара цирозе јетре код испитаника експерименталне групе.

### 1.1. ОПШТИ ДЕМОГРАФСКИ ПОДАЦИ ИСПИТАНИКА

Просечна старост испитаника у експерименталној групи је износила  $55,70 \pm 7,71$  година (г), а у контролној групи  $53,58 \pm 6,46$  г и разлика између ових вредности није била статистички значајна ( $p=0,185$ ) (табела 1.).

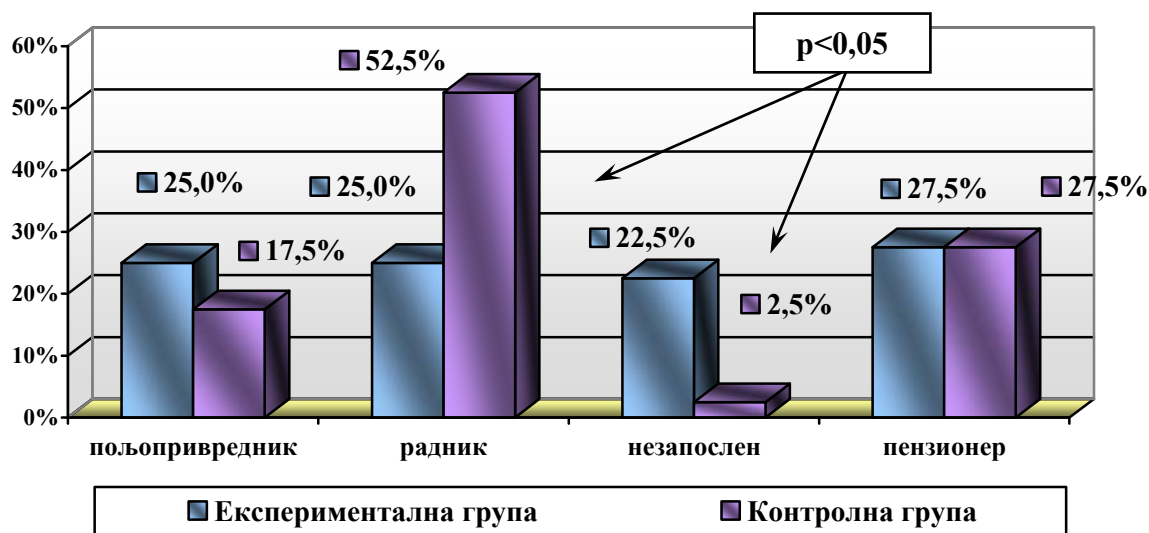
Табела 1. Поређење основних демографских карактеристика испитаника.

Обележје	Експериментална група (n=40)	Контролна група (n=40)	Поређење (p вредност)
Старост (године)	55,70±7,71	53,58±6,46	0,185
<b>Пол</b>			
Мушкарци	34 (85,0%)	28 (70,0%)	0,180
Жене	6 (15,0%)	12 (30,0%)	
<b>Социјални статус</b>			
Пензионер	11 (27,5%)	11 (27,5%)	0,013
Радник	10 (25,0%)	21 (52,5%)	
Незапослен	9 (22,5%)	1 (2,5%)	
Пољопривредник	10 (25,0%)	7 (17,5%)	
<b>Место живљења</b>			
Град	19 (47,5%)	26 (65,0%)	0,176
Село	21 (52,5%)	14 (35,0%)	

У експерименталној групи је било 85,0% мушкараца и 15,0% жена, а у контролној 70,0% мушкараца и 30,0% жена, а дистрибуција испитаника по полу између испитиваних група се није статистички значајно разликовала ( $p=0,180$ ) (табела 1.).

Половина испитаника у обе групе је припадала урбаном становништву (47,5% vs.65,0%), тако да разлика између испитиваних група у дистрибуцији по месту живљења није била статистички сигнификантна ( $p=0,176$ ).

У обе испитиване групе, пензионери су представљали трећину испитаника, али је у експерименталној групи било мање радника (25,0% vs.52,5%), а више незапослених (22,5% vs.2,5%) и пољопривредника (25,0% vs.17,5%), тако да се структура група у односу на социјални статус испитаника статистички значајно разликовала ( $p=0,013$ ) (графикон 1.).



Графикон 1. Дистрибуција испитаника обе испитиване групе по социјалном статусу.

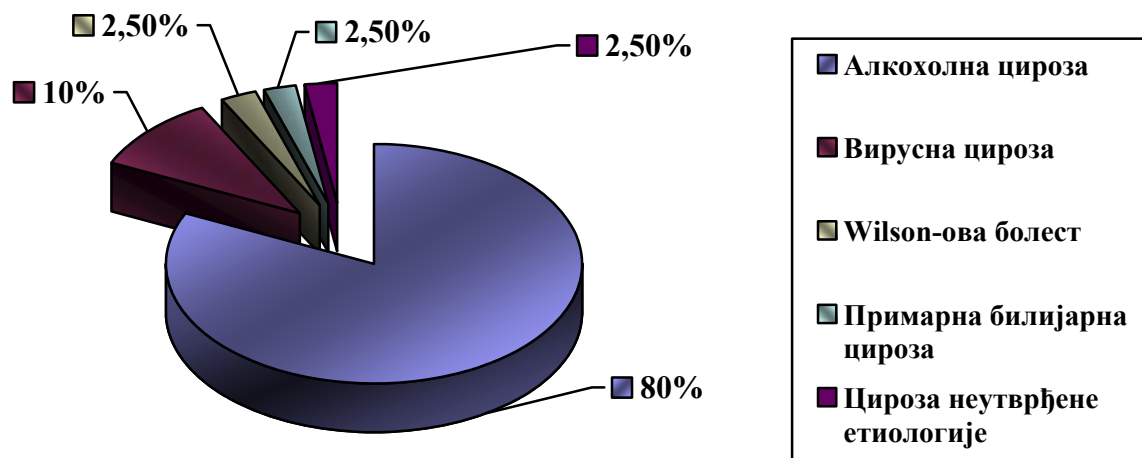
## 1.2. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ

У односу на етиологију цирозе јетре, код испитаника експерименталне групе регистрован је највећи број пацијената са алкохолном цирозом јетре (80,0%), док је у мањем проценту регистрована цироза осталих етиологија (дијаграм 1.).

Просечна дужина трајања болести од момента постављања дијагнозе цирозе јетре, је била  $30,45 \pm 22,9$  месеци.

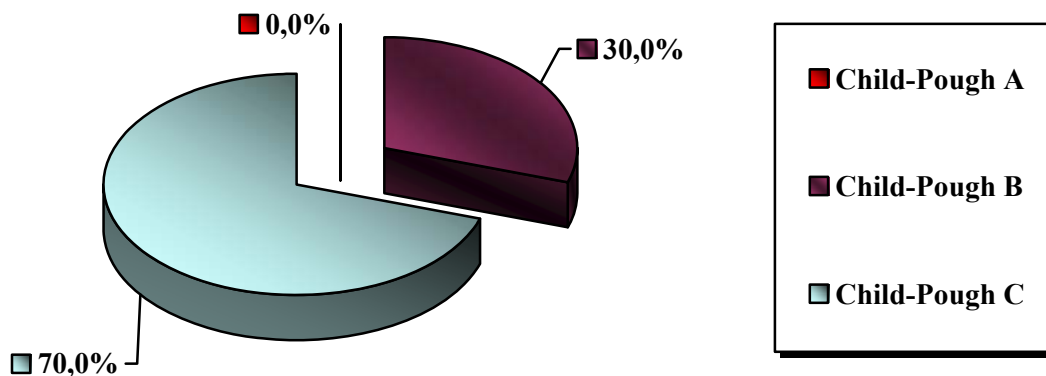
Од карактеристичних клиничких симптома и знакова погоршања алкохолне цирозе јетре, који су били опредељујући параметри у даљој процени утицаја цирозе на кардиоваскуларну функцију испитаника, код пацијената експерименталне групе су регистровани : асцитес код 72,5%, енцефалопатија у 47,5%, жутица код 52,5% и присуство варикозитета једњака код 75,0%. У односу на степен тежине регистрованих варикозитета једњака, по трећина испитаника је имала регистрована варикозитете I (30,0%) и II степена (30,0%), док су код 15,0% испитаника регистровани варикозитети

III степена. Једна четвртина испитаника експерименталне групе (25,0%), је имала претходно регистровану епизоду варикозног крварења.



Дијаграм 1. Поређење пацијената у односу на етиологију цирозе јетре.

У односу на степен тежине цирозе јетре по Child-Pough класификацији, регистрован је значајно већи број испитаника у C стадијуму цирозе (70,0%), док је једна трећина испитаника била у B стадијуму (30,0%). Није регистрован ниједан испитаник у A стадијуму цирозе (дијаграм 2.).



Дијаграм 2. Дистрибуција испитаника експерименталне групе у односу на стадијум цирозе јетре.

Из групе хематолошких параметара од значаја у овом испитивању, а који у свакодневној клиничкој пракси показују значајну корелацију са системским инфламаторним одговором, код испитаника експерименталне групе су регистроване у размазу периферне крви, патолошки сигнификатно снижене просечне вредности броја еритроцита (Er) и хемоглобина (Hgb), уз патолошки повишене вредности брзине седиментације еритроцита (SE) у првом сату, што је приказано у табели 2.

Табела 2. Вредности параметара хематолошких анализа код испитаника експерименталне групе.

Хематолошки параметри	$\Sigma \pm SD$ (n=40)
SE (mm/h)	56,08±20,05
<b>Размаз периферне крви</b>	
Le (x10 <sup>9</sup> /l)	8,28±4,02
Er (x10 <sup>12</sup> /l)	3,24±0,58
Hgb (g/l)	106,48±18,78
Tr (x10 <sup>9</sup> /l)	119,85±63,33

Од серумских параметара јетрене функције регистроване су патолошки повишене средње вредности : директног и укупног билирубина, аспартат-аминотрансферазе (AST), аланин-аминотрансферазе (ALT), гама глутамил трансептидазе (GGT), алкалне фосфатазе (ALP) и лактат-дехидрогеназе (LDH), а патолошки су значајно биле снижене просечне вредности укупних протеина (TPR), албумина и холестерола, као и протромбинског времена (PT) (табела 3.).

Табела 3. Вредности параметара јетрене функције код испитаника експерименталне групе.

Вредности серумских параметра јетрене функције	$\Sigma \pm SD$ (n=40)
<b>Хепатограм</b>	
Директни билирубин (μmol/l)	38,98±42,98
Укупни билирубин (μmol/l)	107,28±96,06
TPR (g/l)	69,29±7,23
Албумини (g/l)	28,06±5,51
AST (U/l)	105,7±72,16
ALT (U/l)	59,79±45,46
GGT (U/l)	201,23±133,42
ALP (U/l)	150,09±68,05
LDH (U/l)	494,69±148,08
Холестерол (mmol/l)	2,92±0,98
<b>Коагулациони скрининг</b>	
PT (%)	49,78±13,61
APTT (s)	31,66±4,91
INR	1,79±0,42
<b>Индиректни параметри јетрене функције</b>	
уреја (mmol/l)	7,13±5,96
креатинин (μmol/l)	110,78±66,91

## 2. АНАЛИЗА ИСПИТИВАНИХ ПАРАМЕТАРА КАРДИОВАСКУЛАРНОГ СИСТЕМА ОД ЗНАЧАЈА У ПРОЦЕНИ МИОКАРДНЕ ФУНКЦИЈЕ

У циљу евалуације степена миокардне дисфункције код оболелих од цирозе јетре, а у односу на здраве особе, одређивани су клинички, електрокардиографски, лабораторијски и ехокардиографски параметри кардиоваскуларног система од значаја у процени потенцијалног настанка и развоја циротичне кардиомиопатије.

### 2.1. ПРОСЕЧНЕ ВРЕДНОСТИ ПАРАМЕТАРА КАРДИОВАСКУЛАРНОГ СИСТЕМА КОД ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ

Вредности системског артеријског крвног притиска код испитаника експерименталне групе су биле у опсегу нормалних вредности и износиле  $113,38 \pm 14,82$  mmHg за систолни крвни притисак, односно  $70,13 \pm 10,03$  mmHg за дијастолни у просеку. Код ових испитаника, регистрована је и просечно умерено повишена вредност срчане фреквенце од  $86,9 \pm 14,45$  откуцаја на минут. Електрокардиографски, код 22 (55,0%) испитаника су регистроване продужене вредности QT<sub>c</sub> интервала ( $>0,44$  s), просечних вредности на нивоу групе од  $0,44 \pm 0,03$  секунди (графикон 2.).

Одређивањем вредности серумских биомаркера срчане функције, код испитаника експерименталне групе, код 34 (85,0%) су регистроване су патолошки повишене вредности можданог натриуретског пептида (BNP), просечно на нивоу групе од  $284,61 \pm 181,44$  ng/l, а код свих испитаника и просечно повишене вредности Ц - реактивног протеина (CRP) од  $29,51 \pm 15,56$  mg/l (графикон 2.). Просечне регистроване вредности серумског Тропонина I (Trp I) су биле у опсегу нормалних вредности од  $0,01 \pm 0,04$  ng/ml.

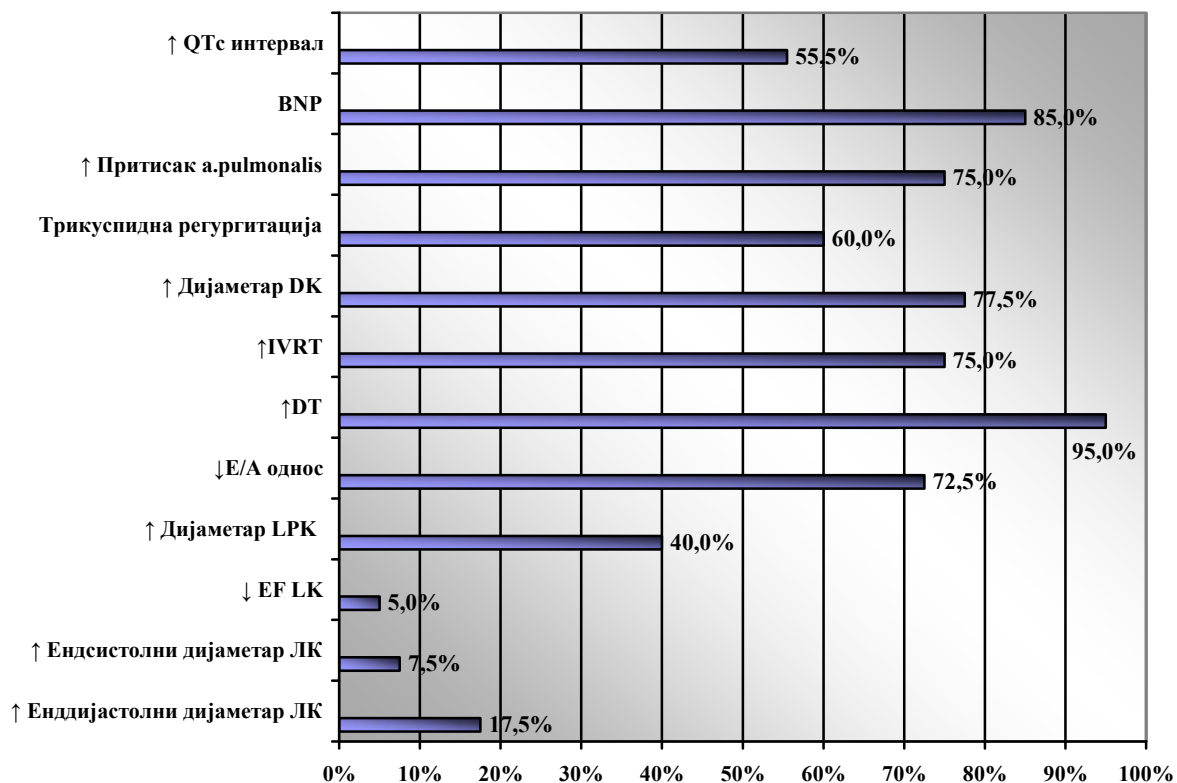
Ехокардиографским прегледом, 17,5% испитаника експерименталне групе је имало повећани енддијастолни дијаметар леве коморе ( $>56$  mm), са просечним вредностима од  $47,78 \pm 5,48$  mm на нивоу групе. Код свега 7,5% испитаника је регистрован повећани ендсistolни дијаметар леве коморе ( $>39$  mm), са просечним вредностима од  $29,48 \pm 5,35$  mm на нивоу групе (графикон 2.).

Свега 5% испитаника је имало смањену ејекциону фракцију леве коморе (EF LK) ( $<55\%$ ), са просечним вредностима на нивоу групе од  $64,43 \pm 4,12\%$ .



Увећан дијаметар леве преткоморе (>40 mm) је регистрован код 40,0% испитаника, просечно на нивоу групе од 38,28±6,17 mm (графикон 2.).

Смањен Е/А однос (<1), је регистрован код 29 (72,5%) испитаника, просечних вредности на нивоу групе од 0,93±0,28. Продужене вредности децелерационог времена (DT) (>200 ms), су регистрована код 38 (95%) испитаника, са просечним вредностима на нивоу групе од 275,65±71,25 ms. Продужено време изволуметријске релаксације (IVRT) (>80 ms), је регистровано код 30 (75%) испитаника, са просечним вредностима од 90,52±22,82 ms на нивоу групе (графикон 2.)



Графикон 2. Присуство патолошки измењених вредности параметара кардиоваскуларног система у процени миокардне дисфункције код испитаника експерименталне групе.

Увећан дијаметар десне коморе (DK) (>25 mm), је регистрован код 31 (77,5%) испитаника експерименталне групе, са просечним вредностима од 26,63±2,93 mm на нивоу групе, а трикуспидна регургитација је регистрована код 24 (60,0%), код већине I степена (55,0%). Просечна вредност дијаметра доње шупље вене (VCI) у инспиријуму је износила 2,27±3,69 cm. Код 30 (70,0%) испитаника је регистрован повишен притисак у плућној артерији (>25 mm), на нивоу групе од 31,75±7,89 mm (графикон 2.).

## 2.2. ПОРЕЂЕЊЕ ВРЕДНОСТИ ИСПИТИВАНИХ ПАРАМЕТАРА КАРДИОВАСКУЛАРНОГ СИСТЕМА ОД ЗНАЧАЈА У ПРОЦЕНИ МИОКАРДНЕ ФУНКЦИЈЕ ИЗМЕЂУ ИСПИТИВАНИХ ГРУПА

Поређењем вредности испитиваних параметара кардиоваскуларног система у процени миокардне функције између испитаника формираних група, извршена је детерминација сигнификантних фактора у потенцијалном настанку и развоју циротичне кардиомиопатије код оболелих од цирозе јетре.

### 2.2.1. ПОРЕЂЕЊЕ ВРЕДНОСТИ СИСТЕМСКОГ АРТЕРИЈСКОГ КРВНОГ ПРИТИСКА, СРЧАНЕ ФРЕКВЕНЦЕ И QT<sub>c</sub> ИНТЕРВАЛА ИЗМЕЂУ ИСПИТИВАНИХ ГРУПА

Просечна вредност артеријског систолног крвног притиска код испитаника експерименталне групе је износила 113,38±14,82 mmHg, а у контролној групи 125,38±8,65 mmHg и разлика између ових вредности је била статистички значајна (p<0,001) (табела 4.).

Табела 4. Поређење вредности системског артеријског крвног притиска, срчане фреквенце и QT<sub>c</sub> интервала, код испитаника обе групе.

Клиничке и електрокардиографске карактеристике	Експериментална група (n=40)	Контролна група (n=40)	Поређење (p вредност)
<b>Системски крвни притисак (ТА)</b>			
Систолни крвни притисак (mm Hg)	113,38±14,82	125,38±8,65	0,001
Дијастолни крвни притисак (mm Hg)	70,13±10,03	72±8,83	0,378
<b>Електрокардиографски параметри</b>			
Срчана фреквенца (n/min)	86,9±14,45	70,97±6,07	0,001
QT <sub>c</sub> интервал (s)	0,44±0,03	0,42±0,01	0,001

Просечне вредности артеријског дијастолног крвног притиска се нису статистички значајно разликовале између испитаника експерименталне и контролне групе и биле су у опсегу нормалних вредности (p=0,378) (табела 4.).

Од испитиваних електрокардиографских параметара, просечне вредности срчане фреквенце и QT<sub>c</sub> интервала, биле су статистички значајно више код испитаника експерименталне групе у односу на контролну (p<0,001), што је приказано у табели 4.

## 2.2.2. ПОРЕЂЕЊЕ ВРЕДНОСТИ СЕРУМСКИХ БИОМАРКЕРА МИОКАРДНЕ ДИСФУНКЦИЈЕ ИЗМЕЂУ ИСПИТИВАНИХ ГРУПА

Од испитиваних серумских биомаркера миокардне дисфункције, код испитаника експерименталне групе су регистроване просечне вредности можданог натриуретског пептида (BNP) од  $284,61 \pm 181,44$  ng/l, које су биле патолошки повишене и статистички значајно веће у односу на регистроване вредности код испитаника контролне групе које су биле у опсегу нормалних ( $p < 0,001$ ) (табела 5.).

Табела 5. Поређење вредности серумских биомаркера миокардне дисфункције.

Серумски биомаркери миокардне дисфункције	Експериментална група (n=40)	Контролна група (n=40)	Поређење (p вредност)
BNP (ng/l)	$284,61 \pm 181,44$	$69,41 \pm 31,08$	<b>0,001</b>
CRP (mg/l)	$29,51 \pm 15,56$	$3,71 \pm 2,07$	<b>0,001</b>
Trp I (ng/ml)	$0,01 \pm 0,04$	0,00	-

Просечне вредности серумског Ц-реактивног протеина су код испитаника експерименталне групе такође биле патолошки повишене и износиле  $29,51 \pm 15,56$  mg/l, а и статистички значајно веће него код испитаника контролне групе, код којих су биле у опсегу нормалних ( $p < 0,001$ ) (табела 5.).

Код испитаника експерименталне групе регистроване су просечно нормалне вредности Тропонина I (Trp I), док је код испитаника контролне групе, овај маркер миокардне дисфункције код свих испитаника био негативан (табела 5.)

## 2.2.3. ПОРЕЂЕЊЕ ВРЕДНОСТИ ЕХОКАРДИОГРАФСКИХ ПАРАМЕТАРА ИЗМЕЂУ ИСПИТИВАНИХ ГРУПА

Ехокардиографским прегледом морфолошких и функционалних карактеристика левих срчаних шупљина, просечна вредност дијаметра леве преткоморе код испитаника експерименталне групе је износила  $38,28 \pm 6,17$  mm, а у контролној групи  $34,73 \pm 1,91$  mm и разлика између ових вредности је била статистички значајна ( $p < 0,001$ ).

Просечна вредност ендсistolног дијаметра леве коморе је код испитаника експерименталне групе износила  $29,48 \pm 5,35$  mm, а у контролној групи  $27,33 \pm 1,69$  и разлика између ових вредности је такође била статистички значајна ( $p = 0,018$ ). Између просечних вредности енддијастолног дијаметра леве коморе испитаника експерименталне и контролне групе није постојала статистички значајна разлика ( $p = 0,281$ ) (табела 6.).

Просечна вредност ејекционе фракције леве коморе је код испитаника експерименталне групе износила  $64,43 \pm 4,12$  %, а у контролној групи  $69,68 \pm 3,29$  % и разлика између ових вредности је била статистички значајна ( $p < 0,001$ ) (табела 6.).

Табела 6. Поређење вредности ехокардиографских параметара левих срчаних шупљина, код испитаника експерименталне и контролне групе.

Ехокардиографски параметри левих срчаних шупљина	Експериментална група (n=40)	Контролна група (n=40)	Поређење (p вредност)
Дијаметар леве преткоморе (mm)	$38,28 \pm 6,17$	$34,73 \pm 1,91$	<b>0,001</b>
Ендсistolни дијаметар леве коморе (mm)	$29,48 \pm 5,35$	$27,33 \pm 1,69$	<b>0,018</b>
Енддијастолни дијаметар леве коморе (mm)	$47,78 \pm 5,48$	$46,68 \pm 3,32$	0,281
Ејекциона фракција леве коморе (EF LK) (%)	$64,43 \pm 4,12$	$69,68 \pm 3,29$	<b>0,001</b>

Просечна вредност Е/А односа код испитаника експерименталне групе је износила  $0,93 \pm 0,28$ , а у контролној групи  $1,16 \pm 0,07$  и ова разлика је била статистички значајна ( $p < 0,001$ ) (табела 7.). Просечна вредност децелерационог времена (DT) код испитаника експерименталне групе је износила  $275,65 \pm 71,25$  ms, а у контролној групи  $185,15 \pm 8,34$  ms, тако да је разлика и ових вредности била статистички значајна ( $p < 0,001$ ).

Просечна вредност времена изоволуметријске релаксације (IVRT) код испитаника експерименталне групе је износила  $90,52 \pm 22,82$  ms, а у контролној групи  $76,95 \pm 2,29$  ms, тако да је разлика и ових вредности била статистички значајна ( $p < 0,001$ ) (табела 7.).

Табела 7. Поређење вредности ехокардиографских параметара дијастолне функције, код испитаника експерименталне и контролне групе.

Ехокардиографски параметри дијастолне дисфункције	Експериментална група (n=40)	Контролна група (n=40)	Поређење (p вредност)
Е/А однос	$0,93 \pm 0,28$	$1,16 \pm 0,07$	<b>0,001</b>
DT (ms)	$275,65 \pm 71,25$	$185,15 \pm 8,34$	<b>0,001</b>
IVRT (ms)	$90,52 \pm 22,82$	$76,95 \pm 2,29$	<b>0,001</b>

Ехокардиографским прегледом морфолошких и функционалних карактеристика десних срчаних шупљина, код испитаника експерименталне групе, просечна вредност дијаметра десне коморе код испитаника експерименталне групе је износила  $26,63 \pm 2,93$  mm, а у контролној групи  $23,38 \pm 3,03$  mm и разлика између ових вредности је била статистички значајна ( $p < 0,001$ ).

Просечна вредност измереног притиска у плућној артерији је код испитаника експерименталне групе износила  $31,75 \pm 7,89$  mm Hg, а у контролној групи  $23,35 \pm 2,66$  mm Hg и ова разлика је била статистички значајна ( $p < 0,001$ ) (табела 8.).

Табела 8. Поређење вредности ехокардиографских параметара

десних срчаних шупљина, код испитаника обе групе.

Ехокардиографски параметри десних срчаних шупљина	Експериментална група (n=40)	Контролна група (n=40)	Поређење (p вредност)
Дијаметар десне коморе (DK) (mm)	$26,63 \pm 2,93$	$23,38 \pm 3,03$	<b>0,001</b>
Притисак у плућној артерији (mm Hg)	$31,75 \pm 7,89$	$23,35 \pm 2,66$	<b>0,001</b>
Дијаметар доње шупље вене (VCI) у инспиријуму (cm)	$2,27 \pm 3,69$	$1,59 \pm 0,14$	0,253
Трикуспидна регургитација 1+	22 (55%)	6 (15%)	<b>0,001</b>
Трикуспидна регургитација 2+	2 (5%)	0 (0%)	0,494

Просечна вредност дијаметра доње шупље вене у инспиријуму је износила  $2,27 \pm 3,69$  cm, а у контролној групи  $1,59 \pm 0,14$  cm и разлика између ових вредности није била статистички значајна ( $p = 0,253$ ). Трикуспидна регургитација од 1+ је регистрована у 55% испитаника експерименталне групе, насупрот у свега 15% испитаника контролне групе што је статистички значајна разлика ( $p < 0,001$ ) (табела 8.).

### **3. АНАЛИЗА ПОВЕЗАНОСТИ КЛИНИЧКИХ КАРАКТЕРИСТИКА И КАРДИОВАСКУЛАРНИХ ПАРАМЕТАРА ОД ЗНАЧАЈА КОД ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ**

Евалуацијом повезаности клиничких, електрокардиографских и биохемијских параметара миокардне функције од значаја за настанак и развој циротичне кардиомиопатије и клиничких параметара цирозе јетре код испитаника експерименталне групе, у униваријантном линеарном и мултиваријантном регресионом моделу анализе утврђена је сигнификантна повезаност између присуства и броја епизода варикозног крварења и артеријског крвног притиска, стадијума цирозе и срчане фреквенце, вредности INR-а и QT<sub>c</sub> интервала и Ц-реактивног протеина са вредностима серумског BNP-а.

#### **3.1. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ СИСТОЛНОГ АРТЕРИЈСКОГ КРВНОГ ПРИТИСКА**

Униваријантна линеарна регресиона анализа је као значајне предикторе вредности систолног артеријског крвног притиска код испитаника експерименталне групе потврдила: присуство варикозног крварења, серумске вредности директног и укупног билирубина, укупних протеина и холестерола (табела 9.).

Присуство варикозног крварења код ових испитаника, значајно је повезано са умањењем вредности систолног крвног притиска, у просеку за 26,240 mm Hg по епизоди (95% ИП: 40,856 до 11,624 mmHg;  $p=0,0029$ ) (табела 9.).

Свако повећање вредности укупног билирубина, укупних протеина и холестерола за једну мерну јединицу повезано је са значајним порастом систолног артеријског крвног притиска и то: укупног билирубина за 0,258 mmHg (95% ИП: 0,038 до 0,478 mmHg;  $p=0,024$ ), укупних протеина за 0,918 mmHg (95% ИП: 0,099 до 1,738 mmHg;  $p=0,030$ ), а холестерола за 11,942 mmHg у просеку (95% ИП: 2,556 до 21,329 mmHg;  $p=0,016$ ). Свако повећање нивоа директног билирубина за 1  $\mu\text{mol/l}$  повезано је са значајним падом систолног артеријског крвног притиска и то за 0,466 mmHg у просеку (95% ИП: 0,845 до 0,086;  $p=0,019$ ) (табела 9.).

Табела 9. Повезаност испитиваних клиничких карактеристика цирозе јетре и вредности систолног артеријског крвног притиска код испитаника експерименталне групе, резултати униваријантне линеарне регресионе анализе.

Клиничке карактеристике испитаника експерименталне групе	β	Границе 95% ИП за β		р
		Доња	Горња	
<b>Клиничке карактеристике цирозе јетре</b>				
Асцитес	1,646	-13,083	16,374	0,816
Енцефалопатија	-11,892	-28,963	5,180	0,159
Иктерус	-14,286	-31,941	3,369	0,106
Варикозно крварење	-26,240	-40,856	-11,624	<b>0,002</b>
<b>Хепатограм</b>				
Директни билирубин (μmol/l)	-0,466	-0,845	-0,086	<b>0,019</b>
Укупни билирубин (μmol/l)	0,258	0,038	0,478	<b>0,024</b>
TPR (g/l)	0,918	0,099	1,738	<b>0,030</b>
Албумини (g/l)	-1,051	-2,812	0,709	0,224
AST (U/l)	0,047	-0,094	0,188	0,492
ALT (U/l)	0,024	-0,182	0,230	0,809
GGT (U/l)	-0,017	-0,065	0,030	0,456
ALP (U/l)	-0,007	-0,128	0,113	0,897
LDH (U/l)	0,000	-0,057	0,057	0,990
Холестерол (mmol/l)	11,942	2,556	21,329	<b>0,016</b>
<b>Коагулациони скрининг</b>				
PT (%)	0,253	-0,532	1,039	0,504
APTT (s)	-0,513	-2,064	1,037	0,493
INR	28,041	-2,135	58,217	0,066
<b>Индиректни параметри јетрене функције</b>				
Уреја (mmol/l)	0,253	-0,532	1,039	0,504
креатинин (μmol/l)	-0,513	-2,064	1,037	0,493
Child Pough стадијум С цирозе јетре	28,041	-2,135	58,217	0,066
<b>Маркери инфламације</b>				
CRP (mg/l)	0,216	-0,363	0,795	0,441
SE (mm/h)	-0,036	-0,301	0,228	0,774
Le (x10 <sup>9</sup> /l)	0,959	-0,498	2,416	0,182

Мултиваријантна регресиона анализа је као најважнији анализирани фактор индивидуалних и клиничких карактеристика цирозе јетре, повезане са вредношћу систолног крвног притиска издвојила само присуство варикозног крварења, са вредношћу коефицијента регресије идентичном оном из униваријантне анализе (табела 10.).

Модел који садржи варикозно крварење и константу регресије утиче на промену вредности систолног крвног притиска са 23,8% (коефицијент детерминације  $R^2=0,238$ ).

Табела 10. Повезаност испитиваних клиничких карактеристика цирозе јетре и вредности систолног артеријског крвног притиска код испитаника експерименталне групе, резултати мултиваријантне линеарне регресионе анализе.

Клиничке карактеристике испитаника експерименталне групе	β	Границе 95% ИП за β		р
		Доња	Горња	
Варикозно крварење	-26,240	-40,856	-11,624	<b>0,002</b>
Константа регресије	117,500	112,656	122,344	0,000

### 3.2. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ ДИЈАСТОЛНОГ АРТЕРИЈСКОГ КРВНОГ ПРИТИСКА

Униваријантна линеарна регресиона анализа је као значајне предикторе вредности дијастолног артеријског крвног притиска код испитаника експерименталне групе потврдила : присуство варикозног крварења и вредности INR-а. Присуство варикозног крварења код пацијената експерименталне групе, значајно је повезано са умањењем вредности дијастолног крвног притиска, у просеку за 13,783 mm Hg по епизоди (95% ИП: 25,246 до 2,319 mm Hg;  $p=0,021$ ), а свако повећање вредности INR-а за једну мерну јединицу, повезано је са значајним порастом дијастолног артеријског крвног притиска за 29.274 mm, у просеку (95% ИП: 5,605 до 52,942 mmHg;  $p=0,018$ ).

Мултиваријантна регресиона анализа је као најважнији анализирани фактор индивидуалних и клиничких карактеристика цирозе, повезан са вредношћу дијастолног крвног притиска издвојила само присуство варикозног крварења, са вредношћу коефицијента регресије идентичном оном из униваријантне анализе (табела 11.).

Модел који садржи варикозно крварење и константу регресије утиче на промену вредности дијастолног крвног притиска са 7,3% (коефицијент детерминације  $R^2=0,073$ ).

Табела 11. Присуство варикозног крварења код испитаника експерименталне групе у предикцији вредности дијастолног артеријског крвног притиска, резултати мултиваријантне линеарне регресионе анализе.

Клиничке карактеристике испитаника експерименталне групе	β	Границе 95% ИП за β		р
		Доња	Горња	
Варикозно крварење	-13,783	-25,246	-2,319	<b>0,021</b>
Константа регресије	71,667	68,050	75,284	0,000



### 3.3. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ СРЧАНЕ ФРЕКВЕНЦЕ

Униваријантна линеарна регресиона анализа је као значајне предикторе вредности срчане фреквенце код испитаника експерименталне групе потврдила : вредности протромбинског времена (РТ) и Child Pough стадијум С цирозе јетре (табела 12.).

Табела 12. Повезаност испитиваних клиничких карактеристика цирозе јетре и вредности срчане фреквенце код испитаника експерименталне групе, резултати униваријантне линеарне регресионе анализе.

Клиничке карактеристике испитаника експерименталне групе	β	Границе 95% ИП за β		р
		Доња	Горња	
<b>Клиничке карактеристике цирозе јетре</b>				
Асцитес	3,682	-10,351	17,716	0,586
Енцефалопатија	-14,408	-30,674	1,857	0,079
Иктерус	-7,108	-23,930	9,714	0,384
Варикозно крварење	-4,185	-18,111	9,741	0,533
<b>Хепатограм</b>				
Директни билирубин (μmol/l)	-0,111	-0,472	0,251	0,525
Укупни билирубин (μmol/l)	0,047	-0,162	0,256	0,639
TPR (g/l)	0,188	-0,593	0,969	0,617
Албумини (g/l)	0,485	-1,193	2,162	0,549
AST (U/l)	-0,083	-0,218	0,051	0,208
ALT (U/l)	0,048	-0,148	0,245	0,609
GGT (U/l)	0,004	-0,041	0,049	0,848
ALP (U/l)	0,014	-0,100	0,129	0,795
LDH (U/l)	0,011	-0,044	0,065	0,685
Холестерол (mmol/l)	-2,113	-11,056	6,831	0,623
<b>Коагулациони скрининг</b>				
РТ (%)	0,777	0,029	1,525	<b>0,043</b>
APTT (s)	-0,073	-1,550	1,404	0,918
INR	24,678	-4,074	53,430	0,088
<b>Индиректни параметри јетрене функције</b>				
Уреја (mmol/l)	-0,784	-3,635	2,066	0,568
Креатинин (μmol/l)	0,049	-0,230	0,329	0,713
Child Pough стадијум С цирозе јетре	18,974	1,280	36,668	<b>0,037</b>
<b>Маркери инфламације</b>				
CRP (mg/l)	0,341	-0,210	0,893	0,208
SE (mm/h)	-0,014	-0,267	0,238	0,906
Le (x10 <sup>9</sup> /l)	1,085	-0,302	2,473	0,117

Свако повећање вредности протромбинског времена за 1%, статистички је значајно повезано са повећањем вредности срчане фреквенце, у просеку за 0,777 n/min, (95% ИП: 0,029 до 1,525 n/min; p=0,043) (табела 12.).

Пацијенти експерименталне групе у Child Pough стадијуму С цирозе јетре, имали су статистички значајну већу вредност срчане фреквенце, у просеку за 18,974 n/min (95% ИП: 1,280 до 36,668 n/min; p=0,037), у односу на пацијенте у Child Pough В стадијуму цирозе (табела 12.).

Мултиваријантна регресиона анализа је као најважнији анализирани фактор индивидуалних и клиничких карактеристика цирозе јетре код пацијената експерименталне групе, сигнификантно повезан са предикцијом вредности срчане фреквенце издвојила само присуство Child Pough стадијума С цирозе јетре, са вредношћу коефицијента регресије идентичном оном као из униваријантне линеарне регресионе анализе (табела 13.).

Табела 13. Повезаност испитиваних клиничких карактеристика цирозе јетре и вредности срчане фреквенце код испитаника експерименталне групе, резултати мултиваријантне линеарне регресионе анализе.

Клиничке карактеристике испитаника експерименталне групе	β	Границе 95% ИП за β		p
		Доња	Горња	
Child Pough стадијум С цирозе јетре	18,974	1,280	36,668	<b>0,037</b>
Константа регресије	86,900	82,278	91,522	0,000

Модел који садржи овај сигнификантан предиктивни фактор на вредност срчане фреквенце и константу регресије, утиче на промену вредности срчане фреквенце са 1,5% (коефицијент детерминације  $R^2=0,015$ ).

### 3.4. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ QTc ИНТЕРВАЛА

Униваријантна линеарна регресиона анализа је као значајне предикторе вредности QTc интервала код испитаника експерименталне групе потврдила : вредности протромбинског времена (PT), INR-а и Ц-реактивног протеина (CRP) (табела 14.).

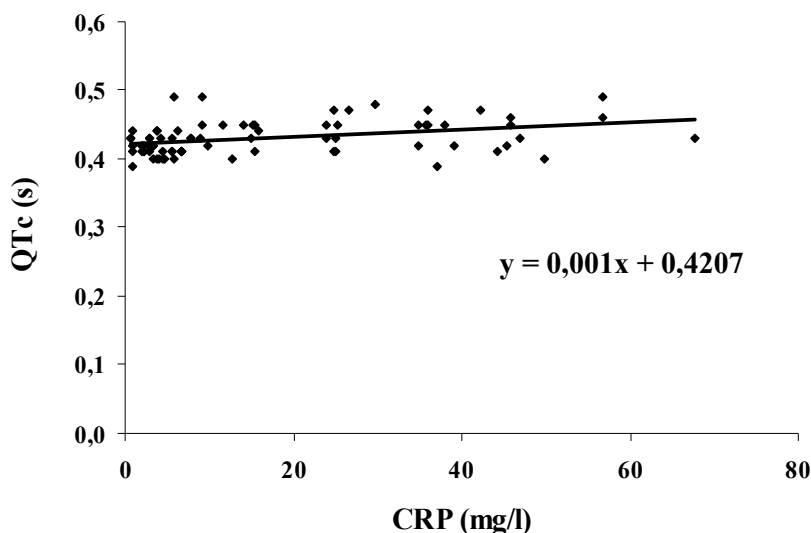
Свако повећање вредности протромбинског времена за 1%, статистички је значајно повезано са скраћењем вредности QTc интервала, у просеку за 0,001 s, (95% ИП: -0,001 до 0,000 s; p=0,044), а свако повећање вредности INR-а за једну мерну

јединицу, статистички је значајно повезано са продужењем вредности QT<sub>c</sub> интервала, у просеку за 0,023 s, (95% ИП: 0,004 до 0,042 s; p=0,017) (табела 14.).

Табела 14. Повезаност клиничких карактеристика цирозе јетре и вредности QT<sub>c</sub> интервала код испитаника експерименталне групе, резултати униваријантне линеарне регресионе анализе.

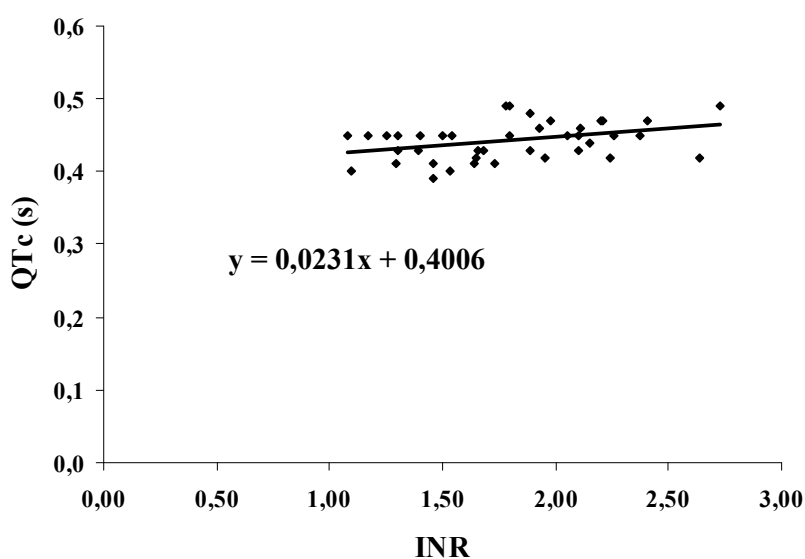
Клиничке карактеристике испитаника експерименталне групе	β	Границе 95% ИП за β		p
		Доња	Горња	
<b>Клиничке карактеристике цирозе јетре</b>				
Асцитес	-0,010	-0,049	0,029	0,607
Енцефалопатија	0,000	-0,045	0,046	0,990
Иктерус	-0,009	-0,056	0,038	0,691
Варикозно крварење	0,000	-0,039	0,039	0,994
<b>Хепатограм</b>				
Директни билирубин (μmol/l)	0,000	-0,001	0,001	0,373
Укупни билирубин (μmol/l)	0,000	0,000	0,001	0,266
TPR (g/l)	0,000	-0,002	0,002	0,862
Албумини (g/l)	-0,001	-0,005	0,004	0,729
AST (U/l)	0,000	0,000	0,000	0,629
ALT (U/l)	0,000	-0,001	0,000	0,719
GGT (U/l)	0,000	0,000	0,000	0,175
ALP (U/l)	0,000	0,000	0,000	0,512
LDH (U/l)	0,000	0,000	0,000	0,834
Холестерол (mmol/l)	0,003	-0,022	0,028	0,796
<b>Коагулациони скрининг</b>				
PT (%)	-0,001	-0,001	0,000	<b>0,044</b>
APTT (s)	-0,001	-0,005	0,003	0,726
INR	0,023	0,004	0,042	<b>0,017</b>
<b>Индиректни параметри јетрене функције</b>				
Уреја (mmol/l)	-0,003	-0,011	0,005	0,440
Креатинин (μmol/l)	0,000	-0,001	0,001	0,667
Child Pough стадијум С цирозе јетре	-0,011	-0,061	0,038	0,638
<b>Маркери инфламације</b>				
CRP (mg/l)	0,001	0,0002	0,001	<b>0,001</b>
SE (mm/h)	0,000	-0,001	0,001	0,963
Le (x10 <sup>9</sup> /l)	0,000	-0,004	0,004	0,986

Са друге стране, свако повећање Ц-реактивног протеина за 1 mg/l, доводи до статистички значајног продужења вредности QT<sub>c</sub> интервала, у просеку за 0,001 s, (95% ИП: 0,0002 до 0,001 s; p=0,001) (графикон 3.).



Графикон 3. Повезаност вредности Ц-реактивног протеина и вредности QT<sub>c</sub> интервала код испитаника експерименталне групе, резултати униваријантне линеарне регресионе анализе.

Мултиваријантна регресиона анализа је као најважнији анализирани фактор клиничких карактеристика цирозе јетре код пацијената експерименталне групе, који је сигнификантно повезан са предикцијом вредности QT<sub>c</sub> интервала, издвојила само присуство INR-а, са вредношћу коефицијента регресије идентичном оном као из униваријантне линеарне регресионе анализе, тако да овај модел који садржи вредност INR-а и константу регресије, утиче на промену вредности QT<sub>c</sub> интервала са 14,1% (коефицијент детерминације  $R^2=0,141$ ) (графикон 4).



Графикон 4. Повезаност вредности INR-а и вредности QT<sub>c</sub> интервала код испитаника експерименталне групе, резултати мултиваријантне регресионе анализе.

### 3.5. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ СЕРУМСКОГ BNP-а

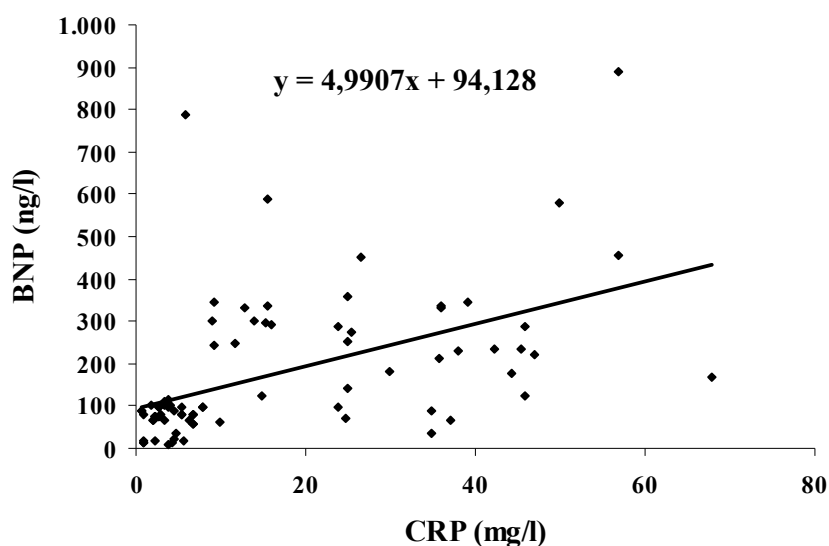
Униваријантна линеарна регресиона анализа је као значајне предикторе вредности серумског BNP-а код испитаника експерименталне групе потврдила : серумске вредности холестерола и Ц-реактивног протеина (CRP) (табела 15.).

Табела 15. Повезаност клиничких карактеристика цирозе јетре и вредности серумског BNP-а, код испитаника експерименталне групе, резултати униваријантне линеарне регресионе анализе.

Клиничке карактеристике испитаника експерименталне групе	β	Границе 95% ИП за β		p
		Доња	Горња	
<b>Клиничке карактеристике цирозе јетре</b>				
Асцитес	81,510	-133,914	296,934	0,434
Енцефалопатија	40,091	-209,606	289,788	0,738
Иктерус	12,246	-245,986	270,477	0,921
Варикозно крварење	-56,300	-270,078	157,478	0,584
<b>Хепатограм</b>				
Директни билирубин (μmol/l)	2,808	-2,743	8,359	0,299
Укупни билирубин (μmol/l)	-0,381	-3,593	2,832	0,805
TPR (g/l)	-1,205	-13,197	10,786	0,834
Албумини (g/l)	-1,608	-27,358	24,143	0,896
AST (U/l)	-0,219	-2,284	1,846	0,825
ALT (U/l)	0,193	-2,822	3,207	0,894
GGT (U/l)	-0,225	-0,920	0,471	0,503
ALP (U/l)	-0,831	-2,592	0,930	0,332
LDH (U/l)	0,140	-0,692	0,971	0,726
Холестерол (mmol/l)	-77,336	-132,55	-22,119	<b>0,007</b>
<b>Коагулациони скрининг</b>				
PT (%)	-1,512	-13,002	9,977	0,784
APTT (s)	10,473	-12,202	33,149	0,342
INR	-114,312	-555,682	327,058	0,591
<b>Индиректни параметри јетрене функције</b>				
Уреја (mmol/l)	-24,140	-67,899	19,619	0,259
Креатинин (μmol/l)	2,986	-1,310	7,282	0,160
Child Pough стадијум С цирозе јетре	-79,510	-351,128	192,108	0,544
<b>Маркери инфламације</b>				
CRP (mg/l)	4,991	3,063	6,918	<b>0,000</b>
SE (mm/h)	0,853	-3,022	4,728	0,647
Le (x10 <sup>9</sup> /l)	-15,676	-36,982	5,631	0,138

Свако повећање вредности серумског холестерола за 1 mmol/l, статистички је значајно повезано са смањењем вредности BNP-а, у просеку за 77,3 ng/l, (95% ИП: -132,55 до -22,119 ng/l;  $p=0,007$ ) (табела 15.).

Са друге стране, свако повећање Ц-реактивног протеина за 1 mg/l, доводи до статистички значајног повећања вредности BNP-а, у просеку за 4,991 ng/l, (95% ИП: 3,063 до 6,918 ng/l;  $p=0,000$ ) (графикон 5.).



Графикон 5. Повезаност вредности Ц-реактивног протеина (CRP), са серумским вредностима можданог натриуретског пептида (BNP) код испитаника експерименталне групе, резултати униваријантне регресионе анализе.

Мултиваријантна регресиона анализа је као најважнији анализирани фактор клиничких карактеристика цирозе јетре, који је сигнификантно повезан са предикцијом серумских вредности BNP-а, издвојила само вредности серумског холестерола, са вредношћу коефицијента регресије идентичном оном као из униваријантне линеарне регресионе анализе. Вредности холестерола у овом моделу представљају најзначајнији предиктор серумских вредности BNP-а (табела 16.).

Табела 16. Повезаност вредности серумског холестерола са серумским вредностима BNP-а, резултати мултиваријантне регресионе анализе.

Клиничке карактеристике испитаника експерименталне групе	β	Границе 95% ИП за β		p
		Доња	Горња	
Холестерол (mmol/l)	-77,336	-132,55	-22,119	<b>0,007</b>
Константа регресије	510,086	340,459	679,714	0,000

Модел који садржи вредност холестерола и константу регресије утиче на промену вредности BNP-а са 17,5% (коефицијент детерминације  $R^2=0,175$ ) (табела 16.).

## **4. АНАЛИЗА ЕХОКАРДИОГРАФСКИХ КАРАКТЕРИСТИКА ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ЦИРОТИЧНЕ КАРДИОМИОПАТИЈЕ**

Евалуацијом повезаности ехокардиографских параметара левих срчаних шупљина које су од значаја за настанак и развој циротичне кардиомиопатије и клиничких параметара цирозе јетре код испитаника експерименталне групе, у униваријантном линеарном и мултиваријантном регресионом моделу анализе утврђена је сигнификантна повезаност између вредности серумског директног билирубина и АРТТ-а са дијаметром леве преткоморе, серумских албумина и РТ-а са ендсistolним дијаметром леве коморе, присуства асцитеса и серумских вредности директног билирубина са ендијастолним дијаметром леве коморе, као и GGT-а у серуму и АРТТ-а са вредностима ејекционе фракције леве коморе.

Анализом повезаности ехокардиографских параметара дијастолне дисфункције миокарда и клиничких параметара цирозе јетре код испитаника експерименталне групе, у истим моделима анализе утврђена је сигнификантна повезаност између броја Le у размазу периферне крви са вредностима E/A односа, серумске LDH са вредностима децелерационог времена, као и присуства иктеруса и варикозног крварења са вредностима времена изоволуметријске релаксације.

Евалуацијом повезаности ехокардиографских параметара десних срчаних шупљина које су од значаја за настанак и развој циротичне кардиомиопатије и клиничких параметара цирозе јетре код испитаника експерименталне групе, у униваријантном линеарном и мултиваријантном регресионом моделу анализе утврђена је сигнификантна повезаност између вредности серумских албумина и GGT-а са вредностима дијаметра десне коморе, као и вредностима РТ-а са притиском у плућној артерији.

### **4.1. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ ДИЈАМЕТРА ЛЕВЕ ПРЕТКОМОРЕ**

Униваријантна линеарна регресиона анализа је као значајне предикторе вредности дијаметра леве преткоморе код испитаника експерименталне групе потврдила : серумске вредности директног билирубина и АРТТ-а. Свако повећање

вредности серумског директног билирубина за 1  $\mu\text{mol/l}$ , статистички је значајно повезано са повећањем вредности дијаметра леве преткоморе, у просеку за 0,240 mm, (95% ИП: 0,046 до 0,0434 mm;  $p=0,018$ ). Са друге стране, свако повећање АРТТ-а за 1 s, доводи до статистички значајног умањења вредности дијаметра леве преткоморе, у просеку за 0,881 mm, (95% ИП: -1,672 до -0,090 mm;  $p=0,031$ ) (табела 17.).

Табела 17. Повезаност клиничких карактеристика цирозе јетре и вредности дијаметра леве преткоморе, код испитаника експерименталне групе, резултати униваријантне линеарне регресионе анализе.

Клиничке карактеристике испитаника експерименталне групе	В	Границе 95% ИП за В		р
		Доња	Горња	
<b>Клиничке карактеристике цирозе јетре</b>				
Асцитес	-0,812	-8,331	6,706	0,822
Енцефалопатија	4,138	-4,577	12,852	0,329
Иктерус	3,798	-5,214	12,810	0,385
Варикозно крварење	-1,880	-9,340	5,581	0,601
<b>Хепатограм</b>				
Директни билирубин ( $\mu\text{mol/l}$ )	0,240	0,046	0,434	<b>0,018</b>
Укупни билирубин ( $\mu\text{mol/l}$ )	-0,100	-0,212	0,012	0,077
TPR (g/l)	-0,239	-0,657	0,180	0,244
Албумини (g/l)	0,316	-0,582	1,215	0,466
AST (U/l)	-0,060	-0,132	0,012	0,095
ALT (U/l)	-0,017	-0,122	0,089	0,743
GGT (U/l)	0,005	-0,019	0,030	0,649
ALP (U/l)	0,010	-0,051	0,071	0,735
LDH (U/l)	0,015	-0,014	0,044	0,276
Холестерол (mmol/l)	-4,401	-9,192	0,390	0,069
<b>Коагулациони скрининг</b>				
PT (%)	-0,072	-0,473	0,329	0,710
APTT (s)	-0,881	-1,672	-0,090	<b>0,031</b>
INR	-0,523	-15,926	14,881	0,944
<b>Индиректни параметри јетрене функције</b>				
Уреја (mmol/l)	-0,412	-1,940	1,115	0,575
Креатинин ( $\mu\text{mol/l}$ )	0,045	-0,105	0,195	0,533
Child Pough стадијум С цирозе јетре	-3,361	-12,840	6,118	0,463
<b>Маркери инфламације</b>				
CRP (mg/l)	-0,047	-0,343	0,248	0,739
SE (mm/h)	-0,045	-0,180	0,090	0,491
Le ( $\times 10^9/l$ )	-0,023	-0,767	0,720	0,948



Мултиваријантна регресиона анализа је као најважније анализирани факторе повезане са вредношћу дијаметра леве преткоморе издвојила серумски ниво директног билирубина и АРТТ-а (табела 18.).

Свако повећање нивоа директног билирубина у серуму за 1  $\mu\text{mol/l}$ , статистички је значајно повезано са повећањем вредности дијаметра леве преткоморе, у просеку за 0,155 mm, (95% ИП: 0,051 до 0,259 mm;  $p=0,005$ ). Са друге стране, свако повећање вредности АРТТ-а, статистички сигнификантно је повезано са смањењем вредности дијаметра леве преткоморе, у просеку за 0,732 mm, (95% ИП: -1,135 до -0,33 mm;  $p=0,001$ ) (табела 18.).

Табела 18. Повезаност испитиваних клиничких карактеристика цирозе јетре и вредности дијаметра леве преткоморе код испитаника експерименталне групе, резултати мултиваријантне регресионе анализе.

Клиничке карактеристике испитаника експерименталне групе	β	Границе 95% ИП за β		p
		Доња	Горња	
Директни билирубин ( $\mu\text{mol/l}$ )	0,155	0,051	0,259	<b>0,005</b>
АРТТ (s)	-0,732	-1,135	-0,33	<b>0,001</b>
Константа регресије	49,585	29,981	69,189	0,000

## 4.2. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ ЕНДСИСТОЛНОГ ДИЈАМЕТРА ЛЕВЕ КОМОРЕ

Униваријантна линеарна регресиона анализа је као значајне предикторе вредности ендсистолног дијаметра леве коморе код испитаника експерименталне групе потврдила : присуство варикозног крварења, серумске вредности директног билирубина, албумина, протромбинског времена и INR-а.

Присуство варикозног крварења код пацијената експерименталне групе, значајно је повезано са повећањем вредности ендсистолног дијаметра леве коморе, у просеку за 5,805 mm по епизоди (95% ИП: 0,735 до 10,874 mm;  $p=0,027$ ) (табела 19.).

Свако повећање вредности директног билирубина и албумина за једну мерну јединицу повезано је са статистички значајним порастом вредности ендсистолног дијаметра леве коморе и то: директног билирубина за 0,137 mm у просеку (95% ИП: 0,005 до 0,268 mm;  $p=0,043$ ) и албумина за 0,357 mm (95% ИП: 0,061 до 0,654 mm;  $p=0,019$ ). Са друге стране, свако повећање протромбинског времена (PT) и INR-а за једну мерну јединицу, доводи до статистички значајног умањења вредности

ендсистоличног дијаметра леве коморе и то: РТ за 0,387 mm у просеку, (95% ИП: -0,660 до -0,115 mm;  $p=0,008$ ), а INR-а за 12,479 mm у просеку (95% ИП: -22,945 до -2,012 mm;  $p=0,022$ ) (табела 19.).

Табела 19. Повезаност клиничких карактеристика цирозе јетре и вредности ендсистоличног дијаметра леве коморе, код испитаника експерименталне групе, резултати униваријантне линеарне регресионе анализе.

Клиничке карактеристике испитаника експерименталне групе	β	Границе 95% ИП за β		p
		Доња	Горња	
<b>Клиничке карактеристике цирозе јетре</b>				
Асцитес	-3,420	-8,529	1,688	0,175
Енцефалопатија	1,821	-4,100	7,742	0,524
Иктерус	-2,724	-8,847	3,400	0,360
Варикозно крварење	5,805	0,735	10,874	<b>0,027</b>
<b>Хепатограм</b>				
Директни билирубин (μmol/l)	0,137	0,005	0,268	<b>0,043</b>
Укупни билирубин (μmol/l)	-0,033	-0,110	0,043	0,366
TPR (g/l)	0,077	-0,208	0,361	0,576
Албумини (g/l)	0,357	0,061	0,654	<b>0,019</b>
AST (U/l)	-0,040	-0,089	0,009	0,105
ALT (U/l)	0,019	-0,053	0,090	0,590
GGT (U/l)	0,014	-0,002	0,030	0,091
ALP (U/l)	0,023	-0,018	0,065	0,252
LDH (U/l)	0,014	-0,006	0,034	0,158
Холестерол (mmol/l)	-0,785	-4,041	2,471	0,616
<b>Коагулациони скрининг</b>				
РТ (%)	-0,387	-0,660	-0,115	<b>0,008</b>
APTT (s)	0,143	-0,395	0,681	0,581
INR	-12,479	-22,945	-2,012	<b>0,022</b>
<b>Индиректни параметри јетрене функције</b>				
Уреја (mmol/l)	0,059	-0,979	1,097	0,906
Креатинин (μmol/l)	0,009	-0,093	0,111	0,856
Child Pough стадијум С цирозе јетре	-1,127	-7,568	5,314	0,716
<b>Маркери инфламације</b>				
CRP (mg/l)	-0,172	-0,373	0,029	0,088
SE (mm/h)	0,006	-0,086	0,098	0,895
Le (x10 <sup>9</sup> /l)	0,337	-0,168	0,842	0,176

Мултиваријантна регресиона анализа је као најважније анализирани факторе цирозе јетре код пацијената експерименталне групе, а повезане са вредношћу ендсистоличног дијаметра леве коморе издвојила серумски ниво албумина и вредности протромбинског времена. У овом моделу регресионе анализе, свако повећање нивоа

албумина у серуму за 1 g/l, статистички је значајно повезано са повећањем вредности ендсистоличног дијаметра леве коморе, у просеку за 0,503 mm, (95% ИП: 0,197 до 0,81 mm;  $p=0,002$ ). Са друге стране, свако повећање вредности РТ-а за 1%, статистички сигнификантно је повезано са смањењем вредности ендсистоличног дијаметра леве коморе, у просеку за 0,146 mm, (95% ИП: -0,27 до -0,022 mm;  $p=0,022$ ) (табела 20.).

Табела 20. Повезаност испитиваних клиничких карактеристика цирозе јетре и вредности ендсистоличног дијаметра леве коморе код испитаника експерименталне групе, резултати мултиваријантне регресионе анализе.

Клиничке карактеристике испитаника експерименталне групе	β	Границе 95% ИП за β		p
		Доња	Горња	
Албумини (g/l)	0,503	0,197	0,81	<b>0,002</b>
РТ (%)	-0,146	-0,27	-0,022	<b>0,022</b>
Константа регресије	22,606	14,163	31,049	0,000

#### 4.3. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ ЕНДИЈАСТОЛНОГ ДИЈАМЕТРА ЛЕВЕ КОМОРЕ

Униваријантна линеарна регресиона анализа је као значајне предикторе вредности енддијастолног дијаметра леве коморе код испитаника експерименталне групе потврдила : присуство асцитес-а, серумске вредности директног билирубина, протромбинског времена и INR-а.

Присуство асцитес-а код пацијената експерименталне групе, значајно је повезано са смањењем вредности енддијастолног дијаметра леве коморе, у просеку за 8,119 mm (95% ИП: -13,480 до -2,757 mm;  $p=0,005$ ) (табела 21.).

Свако повећање вредности серумског директног билирубина за 1  $\mu\text{mol/l}$ , статистички је значајно повезано са повећањем вредности енддијастолног дијаметра леве коморе, у просеку за 0,143 mm, (95% ИП: 0,005 до 0,281 mm;  $p=0,043$ ).

Са друге стране, свако повећање протромбинског времена (РТ) и INR-а за једну мерну јединицу, доводи до статистички значајног умањења вредности енддијастолног дијаметра леве коморе и то: РТ за 0,457 mm у просеку, (95% ИП: -0,743 до -0,171 mm;  $p=0,004$ ), а INR-а за 15,959 mm у просеку (95% ИП: -26,943 до -4,974 mm;  $p=0,007$ ) (табела 21.).

Табела 21. Повезаност клиничких карактеристика цирозе јетре и вредности енддијастолног дијаметра леве коморе, код испитаника експерименталне групе, резултати униваријантне линеарне регресионе анализе.

Клиничке карактеристике испитаника експерименталне групе	β	Границе 95% ИП за β		р
		Доња	Горња	
<b>Клиничке карактеристике цирозе јетре</b>				
Асцитес	-8,119	-13,480	-2,757	<b>0,005</b>
Енцефалопатија	-1,148	-7,362	5,067	0,701
Иктерус	2,012	-4,414	8,439	0,516
Варикозно крварење	3,307	-2,013	8,627	0,206
<b>Хепатограм</b>				
Директни билирубин (μmol/l)	0,143	0,005	0,281	<b>0,043</b>
Укупни билирубин (μmol/l)	-0,033	-0,113	0,047	0,390
TPR (g/l)	-0,099	-0,397	0,200	0,494
Албумини (g/l)	0,126	-0,515	0,767	0,683
AST (U/l)	-0,024	-0,075	0,028	0,346
ALT (U/l)	0,007	-0,068	0,082	0,838
GGT (U/l)	0,010	-0,007	0,027	0,234
ALP (U/l)	0,000	-0,044	0,044	0,991
LDH (U/l)	0,012	-0,009	0,032	0,252
Холестерол (mmol/l)	-1,040	-4,457	2,376	0,528
<b>Коагулациони скрининг</b>				
PT (%)	-0,457	-0,743	-0,171	<b>0,004</b>
APTT (s)	0,134	-0,430	0,699	0,621
INR	-15,959	-26,943	-4,974	<b>0,007</b>
<b>Индиректни параметри јетрене функције</b>				
Уреја (mmol/l)	-0,242	-1,331	0,847	0,644
Креатинин (μmol/l)	0,052	-0,055	0,159	0,322
Child Pough стадијум С цирозе јетре	-2,810	-9,570	3,950	0,391
<b>Маркери инфламације</b>				
CRP (mg/l)	-0,147	-0,357	0,064	0,160
SE (mm/h)	0,030	-0,067	0,126	0,523
Le (x10 <sup>9</sup> /l)	0,263	-0,268	0,793	0,310

У мултиваријантном моделу регресионе анализе присуство асцитес-а, значајно умањује енддијастолни дијаметар леве коморе, у просеку за 4,211 mm (95% ИП: -7,801 до -0,62 mm;  $p=0,023$ ), а свако повећање нивоа директног билирубина у серуму за 1 μmol/l, повезано је са повећањем вредности енддијастолног дијаметра леве коморе, у просеку за 0,044 mm (95% ИП: 0,006 до 0,081 mm;  $p=0,025$ ). Модел који садржи асцитес, вредност директног билирубина и константу регресије утиче на промену вредности са 21,6% (коэффициент детерминације  $R^2=0,216$ ) (табела 22.).

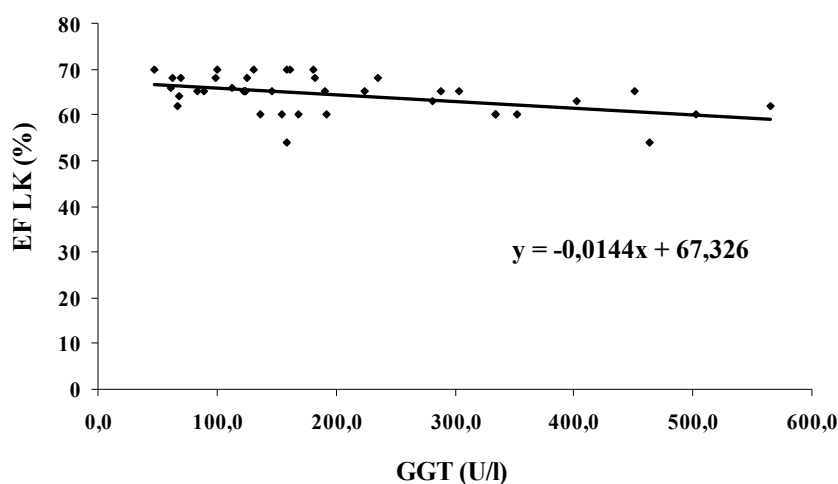
Табела 22. Повезаност испитиваних клиничких карактеристика цирозе јетре и вредности енддијастолног дијаметра леве коморе код испитаника експерименталне групе, резултати мултиваријантне регресионе анализе.

Клиничке карактеристике испитаника експерименталне групе	β	Границе 95% ИП за β		р
		Доња	Горња	
Асцитес	-4,211	-7,801	-0,62	<b>0,023</b>
Директни билирубин (μmol/l)	0,044	0,006	0,081	<b>0,025</b>
Константа регресије	49,126	45,844	52,408	0,000

#### 4.4. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ ЕЈЕКЦИОНЕ ФРАКЦИЈЕ ЛЕВЕ КОМОРЕ

Униваријантна линеарна регресиона анализа је као значајне предикторе вредности ејекционе фракције леве коморе код испитаника експерименталне групе потврдила : серумске вредности , гама-глутамил трансептидазе (GGT), АРТТ-а и Ц-реактивног протеина (CRP) и присуство варикозног крварења.

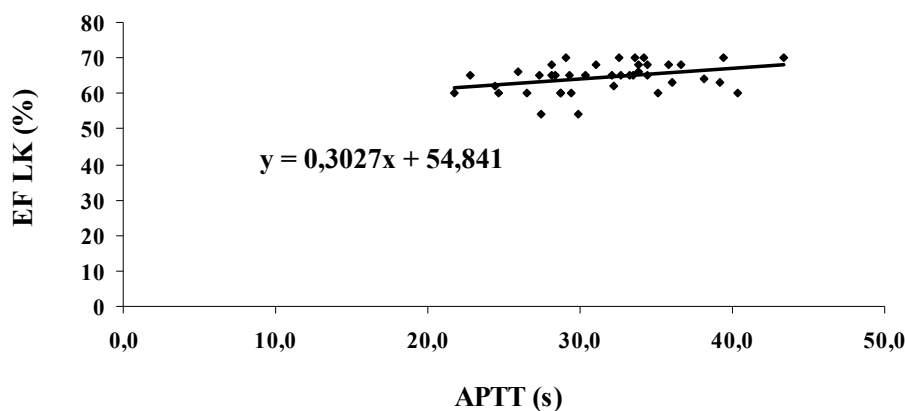
Свако повећање серумских вредности GGT-а, статистички је значајно повезано са умањењем вредности ејекционе фракције леве коморе за 0,017% у просеку (95% ИП: -0,032 до -0,003%;  $p=0,024$ ), код ових испитаника (графикон 6.).



Графикон 6. Повезаност вредности GGT-а са вредностима ејекционе фракције леве коморе (EF LK) код испитаника експерименталне групе.

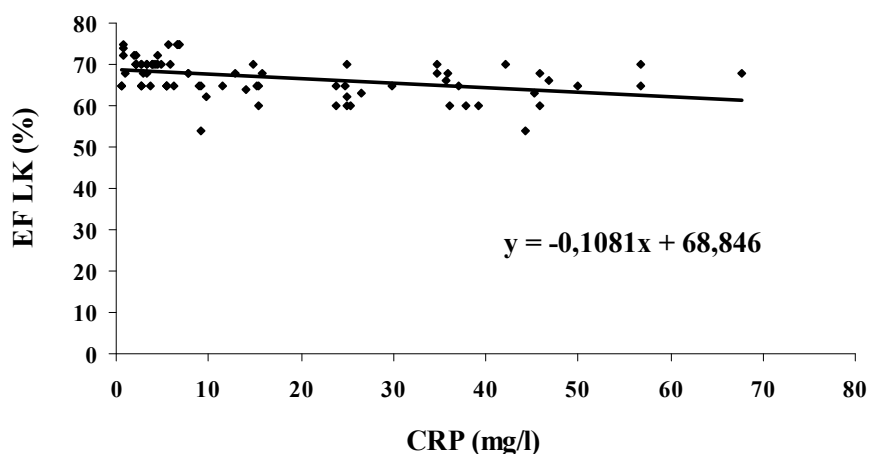
Присуство варикозног крварења код пацијената експерименталне групе, статистички је значајно повезано са повећањем вредности ејекционе фракције леве коморе, у просеку за 3,70% по епизоди (95% ИП: 0,865 до 6,535%;  $p=0,012$ ).

Свако повећање вредности АРТТ-а за 1 s, статистички је сигнификантно је повезано са повећањем вредности ејекционе фракције леве коморе за 0,303% у просеку (95% ИП: 0,046 до 0,560%;  $p=0,022$ ) (графикон 7.).



Графикон 7. Повезаност вредности АРТТ-а са вредностима ејекционе фракције леве коморе (EF LK) код испитаника експерименталне групе.

Са друге стране, свако повећање вредности CRP-а за 1 mg/l, статистички је сигнификантно је повезано са смањењем вредности ејекционе фракције леве коморе за 0,108 % у просеку (95% ИП: -0,163 до -0,053%;  $p=0,000$ ) (графикон 8.).



Графикон 8. Повезаност вредности CRP-а а са вредностима ејекционе фракције леве коморе (EF LK) код испитаника експерименталне групе.

Мултиваријантна регресиона анализа је као најважнији анализирани фактор клиничких карактеристика цирозе јетре, повезан са вредношћу ејекционе фракције леве коморе издвојила вредности GGT-а и АРТТ-а. Модел који садржи вредности GGT-а, АРТТ-а и константу регресије утиче на промену вредности ејекционе фракције леве коморе са 30,0% (коэффициент детерминације  $R^2=0,300$ ) (табела 23.).

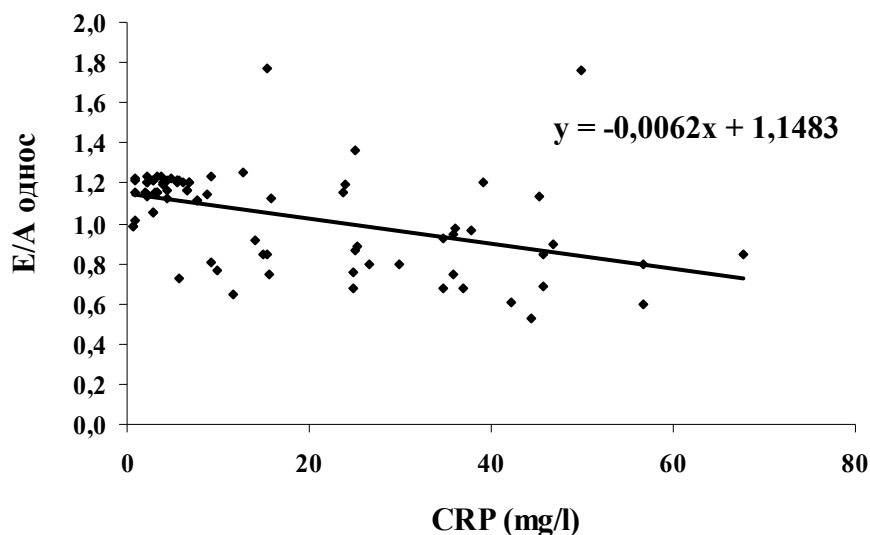
Табела 23. Повезаност испитиваних клиничких карактеристика цирозе јетре и вредности ејекционе фракције леве коморе код испитаника експерименталне групе, резултати мултиваријантне регресионе анализе.

Клиничке карактеристике испитаника експерименталне групе	β	Границе 95% ИП за β		р
		Доња	Горња	
GGT (U/l)	-0,013	-0,022	-0,004	<b>0,005</b>
APTT (s)	0,244	0,006	0,481	<b>0,044</b>
Константа регресије	59,304	51,226	67,383	0,000

#### 4.5. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ Е/А ОДНОСА

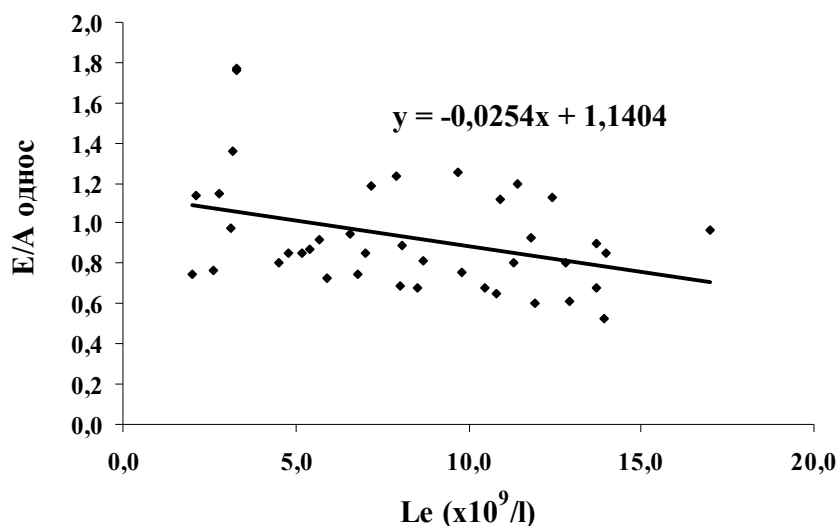
Униваријантна линеарна регресиона анализа је као значајне предикторе вредности Е/А односа код испитаника експерименталне групе потврдила : серумске вредности Ц-реактивног протеина (CRP) и броја леукоцита (Le) у размазу периферне крви.

Свако повећање вредности CRP-а за 1 mg/l, статистички је сигнификантно је повезано са смањењем вредности Е/А односа, у просеку за 0,006 (95% ИП: -0,009 до -0,003; p=0,000) (графикон 9.).



Графикон 9. Повезаност вредности Ц-реактивног протеина (CRP), са вредностима Е/А односа код испитаника експерименталне групе.

Свако повећање броја леукоцита у размазу периферне крви (Le) за једну мерну јединицу ( $1 \times 10^9$ ), статистички је значајно повезано са смањењем Е/А односа, у просеку за 0,025 (95% ИП: -0,047 до -0,004; p=0,020) (графикон 10.).



Графикон 10. Повезаност вредности броја леукоцита у размазу периферне крви (Le), са вредностима Е/А односа код испитаника експерименталне групе, резултати униваријантне регресионе анализе.

Мултиваријантна регресиона анализа је као најважнији анализирани фактор клиничких карактеристика цирозе јетре, повезан са вредношћу Е/А односа издвојила само број леукоцита у размазу периферне крви (Le), са вредношћу коефицијента регресије идентичном оном из униваријантне анализе. Модел који садржи број леукоцита и константу регресије, утиче на промену вредности Е/А односа са 13,4% (коефицијент детерминације  $R^2=0,134$ ) (табела 24.).

Табела 24. Повезаност броја леукоцита у размазу периферне крви (Le) и вредности Е/А односа код испитаника експерименталне групе.

Клиничке карактеристике испитаника експерименталне групе	β	Границе 95% ИП за β		р
		Доња	Горња	
Le (x10 <sup>9</sup> /l)	-0,025	-0,047	-0,004	<b>0,020</b>
Константа регресије	1,14	0,946	1,335	<b>0,000</b>

#### 4.6. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ ДЕЦЕЛЕРАЦИОНОГ ВРЕМЕНА (DT)

Униваријантна линеарна регресиона анализа је као значајне предикторе вредности децелерационог времена (DT), код испитаника експерименталне групе потврдила : серумске вредности аланин-аминотрансферазе (ALT), лактат-деhidрогеназе (LDH) и Ц-реактивног протеина (CRP) (табела 25.).



Табела 25. Повезаност клиничких карактеристика цирозе јетре и вредности децелерационог времена (DT), код испитаника експерименталне групе.

Клиничке карактеристике испитаника експерименталне групе	в	Границе 95% ИП за в		р
		Доња	Горња	
<b>Клиничке карактеристике цирозе јетре</b>				
Асцитес	4,882	-68,160	77,923	0,889
Енцефалопатија	42,744	-41,917	127,406	0,300
Иктерус	-22,519	-110,074	65,036	0,593
Варикозно крварење	-2,972	-75,455	69,511	0,932
<b>Хепатограм</b>				
Директни билирубин ( $\mu\text{mol/l}$ )	-0,690	-2,572	1,192	0,448
Укупни билирубин ( $\mu\text{mol/l}$ )	0,346	-0,744	1,435	0,511
TPR (g/l)	-1,198	-5,264	2,868	0,541
Албумини (g/l)	-0,831	-9,562	7,900	0,843
AST (U/l)	-0,491	-1,191	0,209	0,156
ALT (U/l)	1,058	0,035	2,080	<b>0,043</b>
GGT (U/l)	-0,038	-0,274	0,197	0,735
ALP (U/l)	0,235	-0,362	0,832	0,417
LDH (U/l)	-0,159	-0,308	-0,010	<b>0,037</b>
Холестерол (mmol/l)	3,269	-43,281	49,818	0,884
<b>Коагулациони скрининг</b>				
PT (%)	-2,741	-6,637	1,155	0,155
APTT (s)	-6,785	-14,473	0,903	0,080
INR	-0,977	-150,627	148,673	0,989
<b>Индијектни параметри јетрене функције</b>				
Уреја (mmol/l)	-9,424	-24,261	5,413	0,197
Креатинин ( $\mu\text{mol/l}$ )	0,358	-1,099	1,814	0,610
Child Pough стадијум С цирозе јетре	-86,103	-178,197	5,991	0,065
<b>Маркери инфламације</b>				
CRP (mg/l)	1,512	0,681	2,344	<b>0,001</b>
SE (mm/h)	0,391	-0,922	1,705	0,537
Le ( $\times 10^9/l$ )	3,636	-3,588	10,860	0,302

Свако повећање вредности ALT-а у серуму за 1 U/l, статистички је значајно повезано са продужењем децелерационог времена, у просеку за 1,058 ms (95% ИП: 0,035 до 2,080 ms;  $p=0,043$ ), а свако повећање вредности CRP-а за 1 mg/l, у серуму, статистички је такође сигнификантно повезано са продужењем децелерационог времена, али у просеку за 1,512 ms (95% ИП: 0,681 до 2,344 ms;  $p=0,001$ ) (табела 25.).

Са друге стране, свако повећање вредности лактат-дехидрогеназе (LDH) у серуму за 1 U/l, статистички је сигнификантно повезано са скраћењем децелерационог времена, у просеку за 0,159 ms (95% ИП: -0,308 до -0,010 ms;  $p=0,037$ ) (табела 25.).

Мултиваријантна регресиона анализа је као најважнији анализирани фактор клиничких карактеристика цирозе јетре, повезан са вредношћу децелерационог времена издвојила само вредност лактат-дехидрогеназе у серуму (LDH), са вредношћу коефицијента регресије идентичном оном из униваријантне анализе (табела 26.).

Табела 26. Повезаност вредности лактат-дехидрогеназе (LDH) у серуму и децелерационог времена код испитаника експерименталне групе, резултати мултиваријантне линеарне регресионе анализе.

Клиничке карактеристике испитаника експерименталне групе	β	Границе 95% ИП за β		p
		Доња	Горња	
LDH (U/l)	-0,159	-0,308	-0,010	<b>0,037</b>
Константа регресије	354,425	277,502	431,348	<b>0,000</b>

#### 4.7. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ ВРЕМЕНА ИЗОВОЛУМЕТРИЈСКЕ РЕЛАКСАЦИЈЕ (IVRT)

Униваријантна линеарна регресиона анализа је као значајне предикторе вредности времена изоволуметријске релаксације (IVRT), код испитаника експерименталне групе потврдила : присуство иктеруса и варикозног крварења, као и вредности Ц-реактивног протеина (CRP) у серуму (табела 27.).

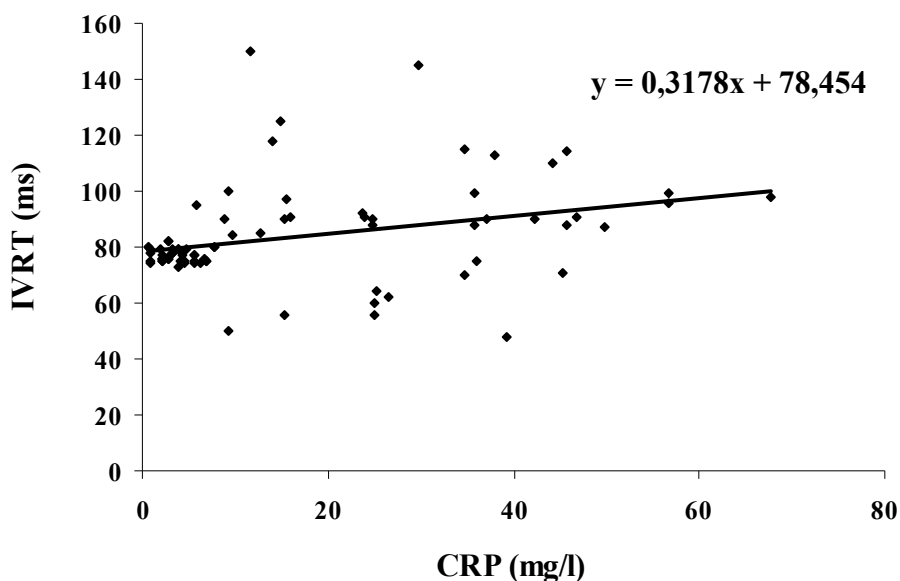
Од анализираних клиничких карактеристика цирозе јетре код испитаника експерименталне групе, присуство иктеруса је статистички значајно повезано са продужењем времена изоволуметријске релаксације (IVRT), у просеку за 43,870 ms (95% ИП: 12,262 до 75,478 ms;  $p=0,010$ ), а присуство варикозног крварења код ових испитаника је такође статистички сигнификантно повезано са продужењем времена изоволуметријске релаксације (IVRT), у просеку за 17,273 ms по епизоди (95% ИП: 1,156 до 33,390 ms;  $p=0,036$ ) (табела 27.).

Са друге стране, свако повећање вредности CRP-а за 1 mg/l, у серуму, статистички је такође сигнификантно повезано са продужењем времена изоволуметријске релаксације (IVRT), у просеку за 0,318 ms (95% ИП: 0,098 до 0,538 ms;  $p=0,001$ ) (графикон 11.).

Табела 27. Повезаност клиничких карактеристика цирозе јетре и вредности времена изоволуметријске релаксације (IVRT), код испитаника експерименталне групе, резултати униваријантне линеарне регресионе анализе.

Клиничке карактеристике испитаника експерименталне групе	β	Границе 95% ИП за β		р
		Доња	Горња	
<b>Клиничке карактеристике цирозе јетре</b>				
Асцитес	11,430	-14,939	37,798	0,372
Енцефалопатија	7,709	-22,854	38,273	0,600
Иктерус	43,870	12,262	75,478	<b>0,010</b>
Варикозно крварење	17,273	1,156	33,390	<b>0,036</b>
<b>Хепатограм</b>				
Директни билирубин (μmol/l)	0,048	-0,632	0,727	0,884
Укупни билирубин (μmol/l)	-0,259	-0,652	0,134	0,181
TPR (g/l)	-0,633	-2,101	0,835	0,374
Албумини (g/l)	1,821	-1,331	4,973	0,238
AST (U/l)	0,157	-0,095	0,410	0,205
ALT (U/l)	-0,189	-0,558	0,180	0,295
GGT (U/l)	-0,016	-0,101	0,069	0,694
ALP (U/l)	0,158	-0,057	0,374	0,139
LDH (U/l)	-0,073	-0,175	0,029	0,147
Холестерол (mmol/l)	-9,885	-26,690	6,919	0,230
<b>Коагулациони скрининг</b>				
PT (%)	-0,572	-1,978	0,835	0,402
APTT (s)	-1,709	-4,484	1,067	0,210
INR	-3,139	-57,163	50,886	0,904
<b>Индиректни параметри јетрене функције</b>				
Уреја (mmol/l)	-2,234	-7,590	3,123	0,390
Креатинин (μmol/l)	0,040	-0,486	0,565	0,875
Child Pough стадијум С цирозе јетре	-7,583	-40,830	25,663	0,635
<b>Маркери инфламације</b>				
CRP (mg/l)	0,318	0,098	0,538	<b>0,005</b>
SE (mm/h)	0,359	-0,115	0,833	0,128
Le (x10 <sup>9</sup> /l)	0,431	-2,177	3,039	0,731

Мултиваријантна регресиона анализа је као најважније предиктивне факторе вредности IVRT-а, код испитаника експерименталне групе, издвојила присуство иктеруса и варикозног крварења.



Графикон 11. Повезаност вредности Ц-реактивног протеина (CRP), са вредностима времена изоволуметријске релаксације (IVRT), код испитаника експерименталне групе, резултати униваријантне регресионе анализе.

У овом моделу, присуство иктеруса је значајно повезано са продужењем IVRT-а, у просеку за 14,499 ms (95% ИП: 1,165 до 27,832 ms;  $p=0,034$ ), а присуство варикозног крварења код ових испитаника је такође сигнификантно повезано са продужењем IVRT-а, у просеку за 17,757 ms по епизоди (95% ИП: 2,38 до 33,134 ms;  $p=0,025$ ) (табела 28.).

Табела 28. Повезаност присуства иктеруса и варикозног крварења са вредностима времена изоволуметријске релаксације (IVRT), код испитаника експерименталне групе, резултати мултиваријантне регресионе анализе.

Клиничке карактеристике испитаника експерименталне групе	β	Границе 95% ИП за β		p
		Доња	Горња	
Иктерус	14,499	1,165	27,832	<b>0,034</b>
Варикозно крварење	17,757	2,38	33,134	<b>0,025</b>
Константа регресије	78,464	67,993	88,935	<b>0,000</b>

## 4.8. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ОБОЛЕЛИХ ОД ЦИРОЗЕ ЈЕТРЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ ДИЈАМЕТРА ДЕСНЕ КОМОРЕ

Униваријантна линеарна регресиона анализа је као значајне предикторе вредности дијаметра десне коморе (ДК), од испитиваних индивидуалних и клиничких карактеристика цирозе јетре, код испитаника експерименталне групе потврдила : вредности албумина, гама-глутамил трансептидазе (GGT) и Ц-реактивног протеина (CRP) у серуму (табела 29.).

Табела 29. Повезаност клиничких карактеристика цирозе јетре са вредностима дијаметра десне коморе, резултати униваријантне регресионе анализе.

Клиничке карактеристике испитаника експерименталне групе	β	Границе 95% ИП за β		р
		Доња	Горња	
<b>Клиничке карактеристике цирозе јетре</b>				
Асцитес	-2,413	-5,850	1,024	0,156
Енцефалопатија	-1,603	-5,587	2,380	0,406
Иктерус	1,993	-2,127	6,113	0,320
Варикозно крварење	2,904	-0,506	6,315	0,090
<b>Хепатограм</b>				
Директни билирубин (μmol/l)	0,039	-0,050	0,127	0,369
Укупни билирубин (μmol/l)	-0,028	-0,079	0,024	0,269
TPR (g/l)	0,014	-0,177	0,205	0,878
Албумини (g/l)	-0,501	-0,912	-0,090	<b>0,020</b>
AST (U/l)	0,011	-0,022	0,043	0,508
ALT (U/l)	-0,046	-0,094	0,002	0,060
GGT (U/l)	0,013	0,002	0,024	<b>0,026</b>
ALP (U/l)	0,013	-0,015	0,041	0,330
LDH (U/l)	-0,007	-0,021	0,006	0,255
Холестерол (mmol/l)	-0,347	-2,538	1,843	0,741
<b>Коагулациони скрининг</b>				
PT (%)	-0,010	-0,193	0,174	0,911
APTT (s)	-0,126	-0,487	0,236	0,472
INR	-1,665	-8,707	5,377	0,623
<b>Индиректни параметри јетрене функције</b>				
Уреја (mmol/l)	-0,628	-1,327	0,070	0,074
Креатинин (μmol/l)	0,066	-0,002	0,135	0,057
Child Pough стадијум С цирозе јетре	-2,543	-6,876	1,791	0,231
<b>Маркери инфламације</b>				
CRP (mg/l)	0,072	0,030	0,113	<b>0,001</b>
SE (mm/h)	-0,020	-0,081	0,042	0,511
Le (x10 <sup>9</sup> /l)	0,149	-0,191	0,489	0,367

Свако повећање вредности албумина у серуму за 1 g/l, статистички је значајно повезано са смањењем дијаметра десне коморе, у просеку за 0,501 mm (95% ИП: -0,912 до -0,090 mm;  $p=0,020$ ) (табела 29.).

Са друге стране, свако повећање вредности гама-глутамил трансептидазе (GGT) у серуму за 1 U/l, статистички је сигнификантно повезано са повећањем дијаметра десне коморе, у просеку за 0,013 mm (95% ИП: 0,002 до 0,020 mm;  $p=0,026$ ), а свако повећање вредности CRP-а за 1 mg/l, у серуму, статистички је такође сигнификантно повезано са повећањем дијаметра десне коморе, али у просеку за 0,072 mm (95% ИП: 0,030 до 0,113 mm;  $p=0,001$ ) (табела 29.).

Мултиваријантна регресиона анализа је од анализираних индивидуалних и клиничких карактеристика цирозе јетре код испитаника експерименталне групе, као најважније предикторе вредности дијаметра десне коморе, издвојила ниво албумина и GGT-а у серуму. Свако повећање вредности албумина у серуму за 1g/lit, статистички сигнификантно је повезано са смањењем дијаметра десне коморе за 0,315 mm (95% ИП: -0,106 до -0,524 mm;  $p=0,004$ ), а свако повећање вредности GGT-а у серуму за 1 U/l, је статистички значајно повезано са повећањем дијаметра десне коморе за 0,007 mm (95% ИП: 0,001 до 0,014 mm;  $p=0,032$ ) (табела 30.).

Табела 30. Повезаност серумских вредности албумина и GGT-а са вредностима дијаметра десне коморе, код испитаника експерименталне групе, резултати мултиваријантне линеарне регресионе анализе.

Клиничке карактеристике испитаника експерименталне групе	β	Границе 95% ИП за β		p
		Доња	Горња	
Албумини (g/l)	-0,315	-0,524	-0,106	<b>0,004</b>
GGT (U/l)	0,007	0,001	0,014	<b>0,032</b>
Константа регресије	35,325	28,468	42,183	<b>0,000</b>

#### 4.9. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ОБОЛЕЛИХ ОД ЦИРОЗЕ ЈЕТРЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ ПРИТИСКА У ПЛУЋНОЈ АРТЕРИЈИ

Униваријантна линеарна регресиона анализа је као значајне предикторе вредности притиска у плућној артерији, од испитиваних индивидуалних и клиничких карактеристика цирозе јетре, код испитаника експерименталне групе потврдила : присуство варикозног крварења, као и вредности протромбинског времена (РТ), уреје, креатинина и Ц-реактивног протеина (CRP) у серуму (табела 31.).

Табела 31. Повезаност клиничких карактеристика цирозе јетре са вредностима притиска у плућној артерији, код испитаника експерименталне групе.

Клиничке карактеристике испитаника експерименталне групе	В	Границе 95% ИП за В		р
		Доња	Горња	
<b>Клиничке карактеристике цирозе јетре</b>				
Асцитес	4,395	-5,143	13,933	0,343
Енцефалопатија	-5,742	-16,797	5,313	0,287
Иктерус	5,071	-6,362	16,504	0,361
Варикозно крварење	-9,611	-19,076	-0,147	<b>0,047</b>
<b>Хепатограм</b>				
Директни билирубин ( $\mu\text{mol/l}$ )	0,051	-0,195	0,296	0,669
Укупни билирубин ( $\mu\text{mol/l}$ )	-0,008	-0,150	0,134	0,906
TPR (g/l)	-0,187	-0,718	0,344	0,467
Албумини (g/l)	-0,790	-1,930	0,350	0,161
AST (U/l)	-0,006	-0,097	0,086	0,899
ALT (U/l)	0,114	-0,019	0,248	0,089
GGT (U/l)	-0,016	-0,047	0,015	0,292
ALP (U/l)	-0,048	-0,126	0,030	0,206
LDH (U/l)	-0,031	-0,068	0,006	0,094
Холестерол (mmol/l)	5,803	-0,275	11,882	0,060
<b>Коагулациони скрининг</b>				
PT (%)	0,227	0,052	0,402	<b>0,012</b>
APTT (s)	0,188	-0,816	1,192	0,697
INR	8,956	-10,585	28,497	0,346
<b>Индиректни параметри јетрене функције</b>				
Уреја (mmol/l)	-2,528	-4,466	-0,591	<b>0,014</b>
Креатинин ( $\mu\text{mol/l}$ )	0,224	0,034	0,414	<b>0,024</b>
Child Pough стадијум С цирозе јетре	-8,810	-20,836	3,215	0,140
<b>Маркери инфламације</b>				
CRP (mg/l)	0,565	0,190	0,940	<b>0,006</b>
SE (mm/h)	-0,132	-0,303	0,040	0,123
Le ( $\times 10^9/l$ )	-0,391	-1,334	0,553	0,393

Свако повећање вредности РТ, креатинина и CRP за једну мерну јединицу повезано је са значајним порастом притиска у плућној артерији и то: РТ за 0,227 mm Hg (95% ИП: 0,052 до 0,402 mm Hg;  $p=0,012$ ), креатинина за 0,224 mm Hg (95% ИП: 0,034 до 0,414 mm Hg;  $p=0,024$ ), а CRP-а за 0,565 mmHg (95% ИП: 0,190 до 0,940 mm Hg;  $p=0,006$ ). Свако повећање нивоа уреје за 1 mmol/l повезано је са значајним падом притиска у плућној артерији, за 2,528 mm Hg, у просеку (95%ИП: 0,591 до 4,466;  $p=0,014$ ) (табела 31.).

Код испитаника експерименталне групе свака епизода варикозног крварења је у просеку умањивала притисак у плућној артерији, у просеку за 9,611 mm Hg (95% ИП: -19,076 до -0,147;  $p=0,014$ ) (табела 31.).

Мултиваријантна регресиона анализа је као најважнији анализирани фактор индивидуалних и клиничких карактеристика цирозе јетре код испитаника експерименталне групе, повезане са вредношћу притиска у плућној артерији, издвојила само вредности протромбинског времена (РТ), са вредношћу коефицијента регресије идентичном оном из униваријантне анализе (табела 32.).

Табела 32. Повезаност вредности протромбинског времена, са вредностима притиска у плућној артерији, код испитаника експерименталне групе, резултати мултиваријантне линеарне регресионе анализе.

Клиничке карактеристике испитаника експерименталне групе	β	Границе 95% ИП за β		р
		Доња	Горња	
РТ (%)	0,227	0,052	0,402	<b>0,012</b>
Константа регресије	20,439	11,408	29,471	<b>0,000</b>



## 5. АНАЛИЗА ПОВЕЗАНОСТИ ВРЕДНОСТИ ЕХОКАРДИОГРАФСКИХ КАРАКТЕРИСТИКА И СЕРУМСКОГ BNP-а КОД ОБОЛЕЛИХ ОД ЦИРОЗЕ ЈЕТРЕ У ПРЕДИКЦИЈИ ЦИРОТИЧНЕ КАРДИОМИОПАТИЈЕ

Униваријантна линеарна регресиона анализа је као значајне предикторе серумских вредности можданог натриуретског пептида (BNP), од испитиваних ехокардиографских карактеристика срчаних шупљина, као и параметара дијастолне дисфункције, код испитаника експерименталне групе потврдила : вредности дијаметра леве преткоморе (LPK), ејекционе фракције леве коморе (EF LK), децелерационог времена (DT), дијаметра десне коморе (DK), притиска у плућној артерији и присуства трикуспидне регургитације (табела 33.).

Табела 33. Повезаност ехокардиографских параметара испитаника експерименталне групе са вредностима серумског BNP-а.  
(униваријантна регресиона анализа)

Ехокардиографске карактеристике испитаника експерименталне групе	В	Границе 95% ИП за В		р
		Доња	Горња	
<b>Ехокардиографски параметри левих срчаних шупљина</b>				
Дијаметар леве преткоморе (LPK) (mm)	12,927	5,698	20,156	<b>0,001</b>
Ендсistolни дијаметар леве коморе (LK) (mm)	-3,021	-14,41	8,371	0,598
Енддијастолни дијаметар леве коморе (LK) (mm)	6,058	-3,997	16,112	0,233
Ејекциона фракција леве коморе (EF LK) (%)	-13,528	-21,30	-5,748	<b>0,001</b>
<b>Ехокардиографски параметри дијастолне дисфункције</b>				
Е/А однос	53,522	-120,0	227,046	0,540
DT (ms)	0,733	0,199	1,268	<b>0,008</b>
IVRT (ms)	0,996	-1,436	3,428	0,417
<b>Ехокардиографски параметри десних срчаних шупљина</b>				
Дијаметар десне коморе (DK) (mm)	12,998	2,146	23,850	<b>0,020</b>
Притисак у плућној артерији (mm Hg)	11,977	4,631	19,323	<b>0,002</b>
Дијаметар доње шупље вене (VCI) у инспиријуму (mm)	2,058	-16,03	20,146	0,821
Трикуспидна регургитација +	152,444	81,066	223,822	<b>0,000</b>
Трикуспидна регургитација ++	404,293	722,3	86,380	<b>0,013</b>

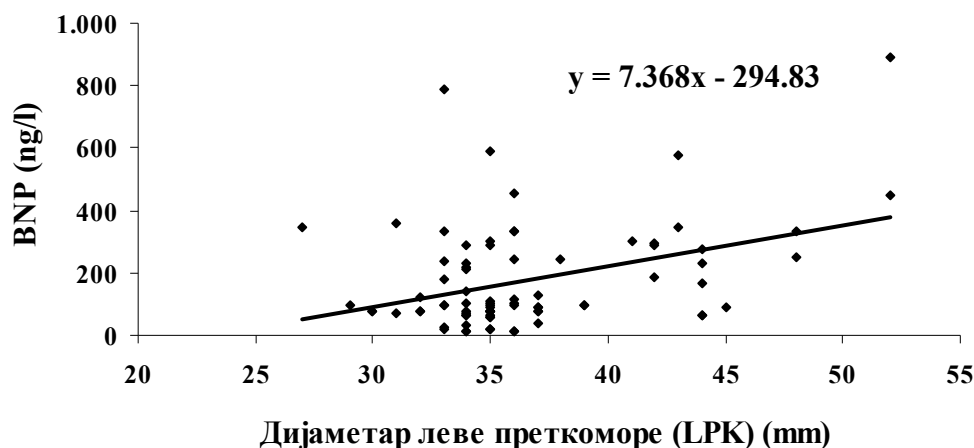
Мултиваријантна регресиона анализа је као најважније предикторе серумских вредности можданог натриуретског пептида (BNP), од ехокардиографских карактеристика испитаника експерименталне групе, издвојила вредности :

дијаметра леве преткоморе, ејекционе фракције леве коморе, притиска у плућној артерији и присуства трикуспидне регургитације од ++ (табела 34.).

Табела 34. Повезаност ехокардиографских параметара испитаника експерименталне групе са вредностима серумског BNP-а.  
(мултиваријантна регресиона анализа)

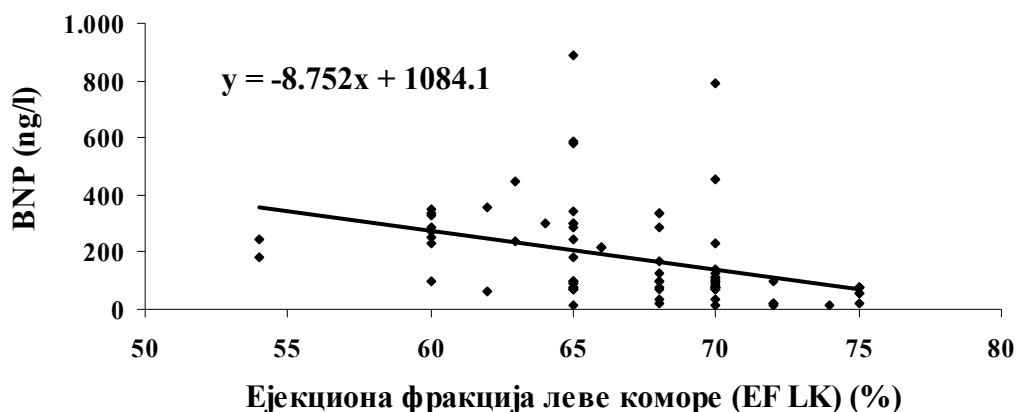
Ехокардиографске карактеристике испитаника експерименталне групе	β	Границе 95% ИП за β		р
		Доња	Горња	
Дијаметар леве преткоморе (LPK) (mm)	7,368	0,711	14,025	<b>0,031</b>
Ејекциона фракција леве коморе (EF LK) (%)	-8,752	-15,675	-1,829	<b>0,014</b>
Притисак у плућној артерији (mm Hg)	12,940	7,405	18,474	<b>0,000</b>
Трикуспидна регургитација ++	477,794	714,254	241,334	<b>0,000</b>
Константа регресије	150,344	-424,484	725,172	<b>0,604</b>

Код испитаника експерименталне групе, свако повећање дијаметра леве преткоморе за 1 mm, статистички је сигнификантно повезано са повећањем вредности BNP-а у серуму од 7,368 ng/l у просеку (95% ИП: 0,711 до 14,025 ng/l ; p=0,031) (графикон 12.).



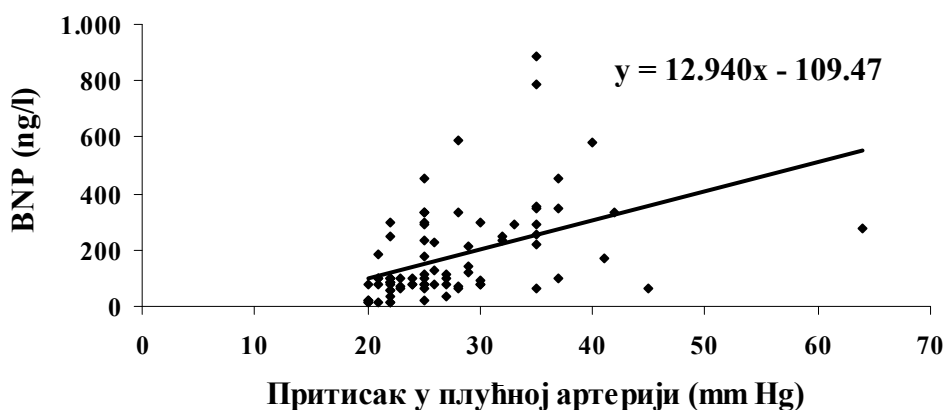
Графикон 12. Повезаност вредности дијаметра леве преткоморе, са вредностима BNP-а, код испитаника експерименталне групе, резултати мултиваријантне регресионе анализе.

Свако повећање вредности ејекционе фракције леве коморе (EF LK) за 1%, код испитаника експерименталне групе, статистички је сигнификантно повезано са умањењем серумских вредности BNP-а од 8,752 ng/l у просеку (95% ИП: -15,675 до -1,829 ng/l ; p=0,014) (графикон 13.).



Графикон 13. Повезаност вредности ејекционе фракције леве коморе (EF LK), са вредностима BNP-а, код испитаника експерименталне групе, резултати мултиваријантне регресионе анализе.

Код ових испитаника, свако повећање притиска у плућној артерији за 1 mm Hg, значајно је повезано са повећањем вредности BNP-а у серуму просечно од 12,940 ng/l, док је присуство трикуспидне регургитације од ++, сигнификантно повезано са просечним увећањем вредности BNP-а у серуму од чак 477,794 ng/l (графикон 14.).



Графикон 14. Повезаност вредности притиска у плућној артерији, са вредностима BNP-а, код испитаника експерименталне групе, резултати мултиваријантне регресионе анализе.

Модел који садржи дијаметар леве преткоморе, ејекциону фракцију леве коморе, притисак у плућној артерији и трикуспидну регургитацију од ++, утиче на промену вредности BNP-а са 41,6% (коэффициент детерминације  $R^2=0,416$ ) (табела 33.).

## ДИСКУСИЈА

Цироза јетре као хронична, прогредијентна болест, последично утиче на различите органе и системе, углавном на терену артериовенских анастомоза. У зависности од клиничког стадијума болести и степена компензације, узрокује бројне хемодинамске, метаболичке и комбиноване метаболичко - хемодинамске последице, условљене циротичним процесом, остварујући различит утицај на циљне органе и ткива у организму (7,10,14). Ток цирозе јетре зависи од њене етиологије, брзине развоја и степена изражености карактеристичних патоморфолошких промена у јетри, учешћа других органа и система, непосредних последица, компликација и начина лечења (12,14). Цироза јетре је удружена и са многим кардиоваскуларним променама укључујући хипердинамску циркулацију, портну хипертензију, хепатопулмонални и хепаторенални синдром (1,4,5,8).

Последњих деценија, сведоци смо резултата бројних истраживања која су проучавала повезаност срчане слабости са болестима јетре. Иако се поједине болести и патолошка стања јетрене и миокардне дисфункције често удружено испољавају, узроци су им углавном различити. Према Naschitzu и сарадницима, сва обољења и патолошка стања која укључују присуство јетрене и миокардне дисфункције, подељена су у четири велике групе : 1) болести срца које утичу на јетрену функцију, 2) болести јетре које мењају функцију срца, 3) болести јетре и срца са заједничком етиологијом и 4) јетрена и срчана дисфункција без заједничке етиологије (1).

### **Миокардна дисфункција у цирози јетре**

Главна промена кардиоваскуларне функције код циротичних пацијената се манифестује повећаним срчаним минутним волуменом и снижењем артеријског крвног притиска. Пре више од педесет година, уочено је да особе с алкохолном цирозом јетре имају повећан срчани минутни волумен, што се приписује слабијем искоришћавању тиамина или присуством неког од ендогених вазодилататора (82,83). Из ових разлога, иако се претпоставља да им је срчана контрактилна функција нормална, многи циротични пацијенти имају клиничке манифестације срчане дисфункције или знаке ране срчане инсуфицијенције (88,89,128).

Појам кардиомиопатије генерално описује стање срчаног мишића дефинисано као „болест у којој је срчани мишић структурно и функционално абнормалан, а у

одсуству коронарне болести, хипертензије, валвуларних мана или конгениталних аномалија“ (2). Временом, срчани мишић постаје слабији, смањује се његова пумпна и електрофизиолошка функција, са развојем срчане инсуфицијенције, различитих поремећаја ритма и слабљења функције срчаних залистака. Педестих година XX века, Kowalski i Abellman су у својим истраживањима на оболелима са цирозом јетре први регистровали повишен притисак у срчаним шупљинама ових пацијената, са електрофизиолошким абнормалностима у смислу продуженог QT<sub>c</sub> интервала (2,3). Ови феномени су у почетку приписивани негативном утицају латентне конзумације алкохола код оболелих од алкохолне цирозе јетре, али су у накнадним истраживањима на анималним моделима потврђени као засебан клинички ентитет, дефинисан као циротична кардиомиопатија (4,5). Хипертрофија и едем срчаног мишића у недостатку коронарне болести, хипертензија или валвуларна оштећења су описана у бројним серијама обдукованих пацијената с цирозом јетре (83). Накнадне студије описују ослабљен хемодинамски одговор на физиолошке (вежбе) и фармаколошке дражи упркос повећаном минутном волумену у мировању (84). Ови резултати су потврђени и у животињским моделима с алкохолном цирозом јетре, где се утврђује значајна повезаност исте са ослабљеном контрактилном функцијом миокарда, што је касније потврђено и у хуманим истраживањима (85,86,87).

Последња дефиниција циротичне кардиомиопатије је усвојена на Светском Конгресу гастроентеролога 2005. године у Бечу, Аустрија, као : „клинички синдром хроничне миокардне дисфункције код болесника с цирозом јетре, коју карактерише успорена контрактилност миокарда на провокационе дражи, и / или успорена дијастолна релаксација уз електрофизиолошке абнормалности, а у недостатку препознатљивог срчаног оболења, невезано за узрок цирозе јетре, и поред сазнања да неки од фактора ризика за настанак цирозе јетре (прекомерна концентрација серумског гвожђа и унос алкохола) могу да утичу на структуру и функцију миокарда“ (6). У настанку овог синдрома, сматра се да значајну независну улогу имају, како портна хипертензија тако и сама цироза, које узрокују унутрашње (intrinsic) промене у миокардној структури и функцији (88).

Веома широк спектар миокардних поремећаја карактерише клиничку слику циротичне кардиомиопатије, која се углавном региструје као срчана инсуфицијенција с повећаним минутним волуменом, порастом срчане фреквенце, снижењем артеријског крвног притиска и смањеним периферним васкуларним отпором, мада хронолошки развој свих поремећаја и стања која доводе до ње и даље није до краја дефинисан (84,85). У чак 50% болесника с цирозом јетре, који су у припреми за

трансплатацију јетре, региструју се знаци срчане дисфункције, због којих код 7% до 21% њих након исте наступа непланирани смртни исход (89).

У циљу истраживања, процене и поређења различитих индивидуалних и клиничко-функционалних карактеристика јетре и клиничких параметара кардиоваскуларног система, код оболелих од цирозе јетре различите етиологије и степена тежине болести, као и врсте и степена међузависности различитих системских фактора у предикцији настанка и потенцијалног развоја циротичне кардиомиопатије, поставили смо и спровели истраживање по типу проспективне клиничке студије истраживања парова („nest-case control study“), на планираних 40 пацијената са верификованом цирозом јетре, као испитиване - експерименталне групе и на 40 здравих особа, као контролне групе.

### Епидемиолошки показатељи

Прегледом епидемиолошких података у доступној литератури, запажа се чињеница да су преваленца и морбидитет од цирозе јетре, како у свету, тако и у нашој земљи, подједнако испољени у свим добним групама и значајно више у мушкој популацији (10-13). Мало је доступних података у литератури о епидемиологији циротичне кардиомиопатије у хуманој популацији, обзиром да је дијагностика овог синдрома, значајно отежана нормалном срчаном функцијом оболелих у мировању.

У нашем истраживању, просечна старост испитаника у експерименталној групи је износила  $55,70 \pm 7,71$  година, а у контролној групи  $53,58 \pm 6,46$  година, док је разлика између ових вредности била изван статистичког значаја. У експерименталној групи је регистровано 85,0% мушкараца и 15,0% жена, а у контролној 70,0% мушкарца и 30,0% жена, а дистрибуција испитаника по полу између испитиваних група се није статистички значајно разликовала.

У социјалном статусу испитаника, у обе испитиване групе, пензионери су представљали трећину испитаника, али је у експерименталној групи било мање радника (25,0% vs.52,5%), а више незапослених (22,5% vs.2,5%) и пољопривредника (25,0% vs.17,5%), тако да се структура група у односу на социјални статус испитаника статистички значајно разликовала, док је половина испитаника у обе групе припадала урбаном становништву (47,5% vs.65,0%), тако да разлика између испитиваних група у дистрибуцији по месту живљења није била статистички сигнификантна, што одговара подацима у доступној литератури о већој учесталости цирозе јетре у нижим социјалним слојевима и у популацијама неразвијених земаља (7,10).

Према актуелним литературним подацима, у етиологији цирозе јетре најчешћу улогу имају алкохолни и вирусни хепатитис (7,8,10). У нашем истраживању, у

експерименталној групи регистрован је већи број пацијената са алкохолном цирозом јетре (80,0%), док је у мањем проценту регистрована цироза осталих етиологија. Просечна дужина трајања болести од момента постављања дијагнозе цирозе јетре, је била  $30,45 \pm 22,9$  месеци и одговара доступним подацима у литератури (7,9,10,13,).

### **Клинички, хемодинамски и биохемијски показатељи цирозе јетре од утицаја на миокардну функцију**

Испитујући потенцијални утицај и значај цирозе јетре у настанку и развоју циротичне кардиомиопатије, а у односу на степен тежине цирозе по Child-Pough класификацији, регистровали смо у нашем истраживању статистички значајно већи број испитаника у С стадијуму цирозе (70,0%), док је једна трећина испитаника била у В стадијуму (30,0%), док у А стадијуму цирозе, није регистрован ниједан испитаник. Овај резултат одговара налазима Wong-а, који указује да одмакли стадијум цирозе носи већи ризик за развој циротичне кардиомиопатије, али и Moller са сарадницима, такође истиче већу предиспонираност пацијената у Child-Pough С стадијуму цирозе ка развоју циротичне кардиомиопатије (82,85).

Од карактеристичних клиничких симптома и знакова погоршања алкохолне цирозе јетре, који су били опредељујући параметри у даљој процени утицаја цирозе на кардиоваскуларну функцију испитаника, код пацијената експерименталне групе су регистровани : асцитес код 72,5%, енцефалопатија у 47,5%, жутица код 52,5% и присуство варикозитета једњака код 75,0%. Једна четвртина испитаника експерименталне групе је имала претходно регистровану епизоду варикозног крварења. Прегледом доступне литературе, Pozzi са сарадницима, као и Van Obbergh са сарадницима, у својим истраживањима истичу присуство асцитеса, као најзначајнији клинички параметар одговоран за настанак миокардне дисфункције (86,91). Са друге стране, у истраживањима Trevisani-а и сарадника потврђено је значајно веће присуство и значај гастроинтестиналног крварења из варикозитета једњака, у односу на остале знаке погоршања болести, у настанку циротичне кардиомиопатије (176). Многе клиничке студије су показале да учешће цирозе јетре у миокардној дисфункцији и настанку циротичне кардиомиопатије се остварује преко хипердинамске циркулације која представља кључни механизам и последично доводи до периферне артеријске вазодилатације уз повећање сплахничног крвног протока, што узрокује слабије пуњење артеријског васкуларног корита, чиме се знатно смањује after-load, а повећава pre-load. Већина аутора се слаже да је кључни фактор у настанку хипердинамске циркулације и периферне вазодилатације, повећана продукција азот-

оксида, која је доказана код оболелих од цирозе (94-97). Сличне податке показују и Dumске и Liu са сарадницима у својим истраживањима (93,94).

У нашем истраживању, код пацијената експерименталне групе, регистроване су значајно повишене просечне средње вредности : директног и укупног билирубина, аспартат-аминотрансферазе (AST), аланин-аминотрансферазе (ALT), гама глутамил трансептидазе (GGT), алкалне фосфатазе (ALP) и лактат-деhidрогеназе (LDH), и значајно снижене просечне вредности укупних протеина (TPR), албумина и холестерола, а у рутинском коагулационом скринингу, регистроване су значајно снижене просечне вредности протромбинског времена (PT). Из групе хематолошких параметара, а који у свакодневној клиничкој пракси показују значајну корелацију са системским инфламаторним одговором, код испитаника експерименталне групе су регистроване у размазу периферне крви, сигнификатно снижене просечне вредности броја еритроцита (Er) и хемоглобина (Hgb), уз сигнификантно повишене вредности брзине седиментације еритроцита (SE) у првом сату. Wolf у својим истраживањима истиче значајно погоршање свих параметара јетрене функције у узрапредовалој фази болести, кроз сигнификатно снижене параметре синтетске функције јетре и снижене вредности коагулационог статуса (7). Такође и Argoу са својим сарадницима, истиче значајно нарушену синтетску функцију јетре, кроз сигнификантно снижене вредности укупних протеина и албумина, као и коагулационог статуса и показује тесну везу са погоршањем стања цирозе јетре, доводећи до развоја рефрактарног асцитеса и хепатореналног синдрома (36).

Прегледом података у доступној литератури, запажа се чињеница да је све више непосредних доказа да системска инфламација у узрапредовалим стадијумима цирозе јетре и портној хипертензији, показује тесну везу са негативним исходом болести, кроз утицај на даље погоршање већ постојећих системских поремећаја коагулације. Код оболелих од цирозе јетре, системска инфламација фаворизује настанак и развој озбиљних компликација, попут варикозног крварења, енцефалопатије и акутног, или хроничног попуштања јетрене функције. Поједина истраживања упућују да степен системског инфламаторног одговора у организму ових болесника, повећава ризик за настанак и развој компликација цирозе и смртог исхода, услед попуштања како јетрене, тако и бубрежне функције (177-180).

Поређењем вредности системског артеријског крвног притиска и срчане фреквенце, у нашем истраживању, регистровани смо статистички сигнификатно ниже просечне вредности артеријског систолног крвног притиска код оболелих од цирозе јетре ( $113,38 \pm 14,82$  mmHg), у односу на здраве особе ( $125,38 \pm 8,65$  mmHg), док се просечне вредности дијастолног крвног притиска нису статистички сигнификантно



разликовале између испитиваних група. Просечна вредност срчане фреквенце, је била умерено повишена код оболелих од цирозе јетре, и износила је  $86,9 \pm 14,45$  откуцаја на минут, док је код здравих особа износила  $70,97 \pm 6,07$ , а разлика између ових вредности је била статистички сигнификантна. Ови резултати одговарају истраживањима Аггоуо-а и сарадника, као и Vallance-а и сарадника, који указују да повећана синтеза азот-оксида (NO), моћног вазодилататора, која је доказана код оболелих од цирозе, доводи до смањења системске васкуларне резистенције, периферне артеријске вазодилатације, вазодилатације у спланхничном крвотоку, узрокујући снижење артеријског крвног притиска, пораста волумена плазме, срчаног минутног волумена и развоја хипердинамске циркулације. Одржавање адекватног артеријског крвног притиска, захтева сталну активност система ренин-ангиотензин-алдостерон, симпатичког нервног система и антидиуретског хормона (42,43,44). Møller са сарадницима, у својим ревијалним радовима, али и Alqahtani са сарадницима, наводе да је последњих година откривена и повећана синтеза адреномедулина, атријалног натриуретског пептида, ендотоксина и TNF- $\alpha$  који су снажни вазодилататори и утичу на повећано стварање азот-оксида и указују на веома широк спектар миокардних поремећаја који карактеришу клиничку слику циротичне кардиомиопатије, која се углавном региструје као срчана инсуфицијенција с повећаним минутним волуменом, порастом срчане фреквенце, снижењем артеријског крвног притиска и смањеним периферним васкуларним отпором, мада хронолошки развој свих поремећаја и стања која доводе до ње и даље није до краја дефинисан (88-90).

Од испитиваних електрокардиографских параметара, просечне вредности QT<sub>c</sub> интервала, су биле статистички значајно више код оболелих од цирозе јетре, у односу на здраве особе, што одговара резултатима у доступној литератури. Истраживања Puthumana-а и сарадника су показала знатно већи број оболелих са продуженим QT<sub>c</sub> интервалом, у узнапредовалој фази цирозе јетре и утврђено је да дужина трајања QT<sub>c</sub> интервала расте са степеном дисфункције јетре (181). Сличне налазе су добили и Kosar са сарадницима, који су изнели да је продужен QT интервал удружен са степеном оштећења јетре по Child Poughовој класификацији болести (182). Lee и сарадници, али и Ma и сарадници такође указују на продужену вредност QT<sub>c</sub> интервала, код оболелих од цирозе јетре, независно од етиологије болести и доводе га у везу са повећаном активношћу симпатичког нервног система, смањеном густином бета рецептора на површини кардиомиоцита, тешким степеном портне хипертензије и узнапредовалим стадијумом болести (102,103).

Од испитиваних серумских биомаркера миокардне дисфункције, у нашем истраживању, смо регистровали код испитаника експерименталне групе статистички сигнификантно повишене просечне вредности можданог натриуретског пептида (BNP) од  $284,61 \pm 181,44$  ng/l, у односу на регистроване вредности код испитаника контролне групе, које су биле у опсегу нормалних, што одговара доступним подацима из литературе (148-150). Jeong Jo са сарадницима, у свом истраживању, наводи да је просечна серумска вредност BNP-а, била статистички сигнификатно повишена код пацијената са цирозом јетре, како у групи пацијената без асцитеса, тако и у групи пацијената са асцитесом, у односу на здраве особе, и да су нађене вредности BNP-а, биле у тесној вези са узрапредовалим стадијумом цирозе јетре и верификованом срчном дисфункцијом (183). McCullough са сарадницима потврђује да серумске вредности BNP-а, могу представљати значајан прогностички маркер како акутне, тако и хроничне срчане инсуфицијенције, независно од стандардних ехокардиографских параметара (184). Доказано је да мерење BNP и/или NT-proBNP-а може пружити вредну прогностичку информацију код болесника са установљеном дисфункцијом леве коморе и акутним коронарним синдромом, док се ван акутних стања мерење односа BNP-а и proBNP-а, предлаже као средство за процену вероватноће дисфункције леве коморе (146). До повећања вредности серумског BNP-а може доћи и код других поремећаја, који нису узроковани срчаном инсуфицијенцијом, као што су хипертрофија леве коморе, инфламаторно срчано обољење, артеријска и пулмонална хипертензија, цироза јетре, акутно и хронично бубрежно обољење и поједини ендокрини поремећаји (149,150).

Код оболелих од цирозе јетре, у нашем истраживању, регистроване су просечно нормалне вредности Тропонина I (Tpn I), као и код код здравих особа, тако да је овај маркер миокардне дисфункције код свих испитаника био негативан и није било сигнификантне разлике између добијених вредности код циротичних пацијената у односу на здраве особе, што одговара и доступним подацима у литератури (142,143).

Просечне вредности серумског Ц-реактивног протеина (CRP) су код испитаника експерименталне групе биле статистички сигнификатно повишене и износиле  $29,51 \pm 15,56$  mg/l, у односу на просечне вредности испитаника контролне групе, код којих су биле у опсегу нормалних, што одговара резултатима истраживања у доступној литератури (155). Wiese са сарадницима у свом истраживању истиче значајну повезаност и удруженост повишених вредности CRP-а, системске инфламације и маркера срчане дисфункције са тежином цирозе јетре, степеном портне хипертензије и стопом преживљавања (185). У нашим претходним истраживањима смо доказали да пацијенти у одмаклим стадијумима цирозе јетре, који су имали

сигнификатно повишене вредности CRP-а, су имали значајно лошију прогнозу болести, у смислу дужег хоспиталног лечења, развоја чешћих бактеријских инфекција и компликација болести, и повећан ризик од интрахоспиталног морталитета (186-189).

Многе епидемиолошке студије указују да је CRP инфламаторни маркер за кога је утврђен предиктивни значај у предвиђању настанка инфаркта миокарда, можданог удара, периферних артеријских обољења и изненадне срчане смрти код наизглед здравих људи (155,156). Најновија сазнања о његовом значају показују да повећане концентрације CRP-а у оквиру референтног интервала, показују повезаност са будућим коронарним догађајима код наизглед здравих мушкараца и жена. Код особа чија се основна концентрација CRP-а налази у највишем кварталу, су два до четири пута на већем ризику од настанка АИМ, исхемијског шлога, периферних артеријских обољења и изненадне срчане смрти у будућности, у поређењу са концентрацијама које се налазе у доњем кварталу. У поређењу са осталим новим и традиционалним маркерима коронарних срчаних обољења, CRP у комбинацији са укупним холестеролом, HDL холестеролом и LDL холестеролом, још више повећава могућност предвиђања за настанак нових догађаја. За потребе процене ризика будућих коронарних догађаја неопходно је да се концентрација CRP-а одређује као hsCRP (159-160).

#### **Ехокардиографски показатељи миокардне функције код оболелих од цирозе јетре**

У нашем истраживању смо ехокардиографским прегледом код пацијената оболелих од цирозе јетре, утврдили да је 17,5% њих имало повећани енддијастолни дијаметар леве коморе ( $>56$  mm), са просечним вредностима од  $47,78 \pm 5,48$  mm, свега 7,5% је имало повећани ендсistolни дијаметар леве коморе ( $>39$  mm), са просечним вредностима од  $29,48 \pm 5,35$  mm, 5% пацијената је имало смањену ејекциону фракцију леве коморе (EF LK) ( $<55\%$ ), са просечним вредностима од  $64,43 \pm 4,12\%$ , док је увећан дијаметар леве преткоморе ( $>40$  mm) регистрован код 40,0% испитаника, са просечним вредностима од  $38,28 \pm 6,17$  mm, на нивоу групе. Од ехокардиографских параметара дијастолне дисфункције, у нашем истраживању смо регистровали код пацијената са цирозом јетре, смањен Е/А однос ( $<1$ ), код њих 29 (72,5%), просечних вредности од  $0,93 \pm 0,28$ , продужено децелерационо време (DT) ( $>200$  ms) код 38 (95%) пацијената, са просечним вредностима од  $275,65 \pm 71,25$  ms, док је продужено време изоволуметријске релаксације (IVRT) ( $>80$  ms) имало 30 (75%) болесника, са просечним вредностима од  $90,52 \pm 22,82$  ms, на нивоу групе. Увећан дијаметар десне коморе (DK) ( $>25$  mm), је регистрован код 31 (77,5%) болесника, са просечним вредностима од  $26,63 \pm 2,93$  mm на нивоу групе, а трикуспидна регургитација је регистрована код њих 24 (60,0%). Код 30

(70,0%) пацијената је регистрован повишен притисак у плућној артерији ( $>25$  mm), на нивоу групе од  $31,75 \pm 7,89$  mm. Истраживања Van Obbergh-a и сарадника, као и Inserte-a и сарадника, указују да је већина аутопсија показала постојање хипертрофије кардиомиоцита, интерстицијални и интрацелуларни едем и знаке ћелијског оштећења. Лева комора је задебљана, хипертрофично измењена, али се ове промене могу видети и у десној комори, и знатно су чешће код болесника са асцитесом (91,92). Хипердинамска циркулација која је доказана код оболелих од цирозе јетре је кључни механизам у настанку и развоју срчане слабости. Периферна артеријска вазодилатација и повећање сплахничног крвног протока, узрокују слабије пуњење артеријског васкуларног корита, чиме се знатно смањује after-load а повећава pre-load. Срчана слабост у циротичној кардиомиопатији, не може да савлада смањење ефикасног циркулишућег волумена крви, а даља спланхична артеријска вазодилатација смањује пуњење комора, водећи у њихову инсуфицијенцију, дисфункцију барорецептора и аутономне регулације миокардне активности(98,99). У истраживању на циротичним болесницима без асцитеса, повећано задржавање интрацелуларног  $\text{Na}^+$  изазива повећање енд-сistolног волумена, иако су ови пацијенти у мировању хемодинамски били релативно стабилни. По развоју асцитеса, било је више очигледних доказа о контрактилној дисфункцији миокарда, упркос паду after-load-a (артеријска вазодилатација) и pre-load-a (смањени венски прилив) (117).

Код пацијената са цирозом јетре, сматра се да је хипертрофија леве коморе адаптивни одговор на хронично преоптерећење срца волуменом крви, услед повећане ретенције натријума и воде. Хипертрофија доводи до смањене еластичности леве коморе, чиме се мења њена контрактилност, релаксација и спроводљивост. Због хипертрофије леве коморе, фиброзе и/или интерстицијалног едема, настаје дијастолна коморна дисфункција, која је регистрована и у нециротичних пацијената са портном хипертензијом, али и код цирозе са асцитесом (119). Занимљив је и податак, да након парацентезе и евакуације асцитеса, циротични пацијенти значајно поправљају дијастолну дисфункцију миокарда кроз повећање E/A односа и смањено време релаксације (121,122). Therapondos са сарадницима указује да је однос  $E/A \leq 1$  присутан у 50-70% пацијената са крајњим стадијумом цирозе, и да је повезан са повећаним ризиком од морталитета (127). Већи број хуманих и анималних студија су показале да је систолна функција миокарда у цирози јетре, наизглед нормална или чак повећана у мировању, али се значајно смањује након физичке активности, стреса или других надражаја. Иако се систолној дисфункцији код оболелих са цирозом јетре, углавном приписује дејство алкохола на миокард, иста се такође појављује и код оболелих од неалкохолне цирозе, што је утврђено кроз измењену

контрактилну перформансу комора, како у стању мировања, тако и након физичког оптерећења, мерењем систолног времена у интервалима, кроз истовремено праћење електрокардиограма и pulsa каротидних артерија (128). Смањена густина бета адренергичких рецептора, измењена активност плазма мембране, редукција Gs протеина и смањена активност аденил циклазе негативно утичу на контрактилност кардиомиоцита (131). На систолну дисфункцију значајно утиче и смањена миокардна резерва и оштећена размена кисеоника на ћелијском нивоу, највероватније као последица интрацелуларног дисбаланса у производњи и потрошњи NO, која се појављује као њен основни узрок (133).

У нашем истраживању, поређењем вредности ехокардиографских параметара левих срчаних шупљина између група, регистровали смо статистички сигнификантно веће просечне вредности дијаметра леве преткоморе,  $38,28 \pm 6,17$  mm код пацијената са цирозом јетре, у односу на просечне вредности исте, које су износиле  $34,73 \pm 1,91$  mm, код здравих особа, и разлика између њих је била статистички сигнификантна. Просечна вредност ендсистоног дијаметра леве коморе је код испитаника експерименталне групе износила  $29,48 \pm 5,35$  mm, а у контролној групи  $27,33 \pm 1,69$  и разлика између ових вредности је такође била статистички значајна. Између просечних вредности енддијастолног дијаметра леве коморе испитаника експерименталне и контролне групе није постојала статистички значајна разлика. Просечна вредност ејекционе фракције леве коморе је код испитаника експерименталне групе износила  $64,43 \pm 4,12$  %, а у контролној групи  $69,68 \pm 3,29$  % и разлика између ових вредности је била статистички значајна. Овај резултат одговара налазима Хиаоренг и сарадници, који такође истичу повећане просечне вредности дијаметра леве преткоморе, вредности ендсистоног и енддијастолног дијаметра леве коморе и дебљине интервентрикуларног септума леве коморе, код оболелих од цирозе јетре и значајно корелишу са узрапредовалим стадијумом болести по MELD класификацији, док се вредности ејекционе фракције нису значајно разликовале између испитиваних група (190). Сличне резултате наводи и Pozzi са сарадницима, у својим радовима, који указује на постојање значајног ремоделовања и хипертрофије леве коморе, задебљање зида леве коморе и интервентрикуларног септума, као и увећање леве преткоморе, код оболелих од цирозе јетре у узрапредовалом стадијуму болести (191). Наша истраживања су такође показала да је просечна вредност E/A односа, код пацијената са цирозом јетре била статистички сигнификантно нижа ( $0,93 \pm 0,28$ ), у односу на контролну групу ( $1,16 \pm 0,07$ ), док су просечне вредности децелерационог времена (DT) од  $275,65 \pm 71,25$  ms и времена изоволуметријске релаксације (IVRT) од  $90,52 \pm 22,82$  ms, код пацијената са цирозом јетре, биле статистички сигнификантно веће у односу на здраве особе. Ови резултати

одговарају налазима Хаоренг-а и сарадника, као и Нан-а и сарадника, који су у групи пацијената са цирозом јетре, такође верификовали смањене просечне вредности Е/А односа, и значајно повећане просечне вредности DT времена, са статистички сигнификантном разликом у односу на просечне вредности истих, код здравих особа, док није доказана статистички значајна повезаност ових параметара са стадијумом болести, код оболелих од цирозе јетре (190,192).

Ехокардиографским прегледом морфолошких и функционалних карактеристика десних срчаних шупљина, код пацијената са цирозом јетре, просечна вредност дијаметра десне коморе је износила  $26,63 \pm 2,93$  mm, а у групи здравих је износила  $23,38 \pm 3,03$  mm и разлика између ових вредности је била статистички значајна. Просечна вредност измереног притиска у плућној артерији је такође код оболелих од цирозе јетре била статистички сигнификантно већа у односу на здраве испитанике и разлика између ових вредности је била статистички значајна. Трикуспидна регургитација од 1+ је регистрована у 55% оболелих од цирозе, на супрот у свега 15% здравих испитаника, што је статистички значајна разлика, што одговара подацима у доступној литератури. Wehmeyer са сарадницима је спровео велику аутопсијску студију на 895 индивидуа са цирозом јетре различите етиологије, у циљу верификације промена у структури миокарда, и доказао постојање значајно изражене хипертрофије и дилатације десне коморе као и то, да је степен изражености промена структуре миокарда независтан у односу на етиологију цирозе јетре (193). Silvestre са сарадницима, такође наводи сличне резултате у свом истраживању, у коме је доказао присуство значајних промена у вредностима ехокардиографских параметара код пацијената са цирозом јетре, као што је увећање леве преткоморе, десне коморе и постојање значајно виших вредности притиска у плућној артерији, које корелишу са унапредовалим стадијумом болести (194).

#### **Фактори од утицаја код оболелих од цирозе јетре у предикцији клиничких, електрокардиографских и биохемијских показатеља миокардне функције**

У нашем истраживању, од клиничких карактеристика испитаника експерименталне групе у предикцији вредности систолног артеријског крвног притиска, униваријантна линеарна регресиона анализа је као значајне предикторе потврдила присуство варикозног крварења, серумске вредности директног и укупног билирубина, укупних протеина и холестерола, а у предикцији дијастолног крвног притиска је као значајне предикторе потврдила присуство варикозног крварења и вредности INR-а. У накнадном мултиваријантном моделу, као најважнији анализирани фактор повезан са вредношћу систолног крвног притиска, потврђено је присуство варикозног крварења, са вредношћу коефицијента регресије идентичном оном из униваријантне анализе и које је

значајно повезано са умањењем вредности систолног крвног притиска, у просеку за 26,240 mm Hg, по епизоди крварења, и утиче на промену вредности систолног крвног притиска са 23,8%. Присуство варикозног крварења се такође издваја и као најзначајнији предиктор дијастолног крвног притиска, у мултиваријантној анализи, и повезано је са умањењем вредности дијастолног крвног притиска, у просеку за 13,783 mm Hg по епизоди, и утиче на промену истог са 7,3%. Као значајне предикторе вредности срчане фреквенце, у нашем истраживању, униваријантна линеарна регресиона анализа је потврдила вредности протромбинског времена (РТ) и Child Pough стадијум С цирозе јетре. У накнадном мултиваријантном моделу, као најважнији анализирани фактор који је сигнификантно повезан са предикцијом вредности срчане фреквенце потврђен је само Child Pough С стадијум цирозе јетре, тако да модел који садржи овај сигнификантан предиктивни фактор на вредност срчане фреквенце и константу регресије, утиче на промену вредности исте са 1,5%, што одговара резултатима у доступној литератури. Moller са сарадницима истиче значај унапредовалог стадијума цирозе јетре, присуство портне хипертензије као и њених компликација, као најзначајније факторе у развоју системске артеријске хипотензије, и пораста срчане фреквенце (84,85). Arroyo, Vallance, као и Henriksen и сарадници, такође истичу значај портне хипертензије и њених компликација у развоју кардиоваскуларних и хемодинамских поремећаја, наводећи као главни разлог повећану синтеза азот-оксида (NO), која је доказана у цирози јетре, узрокујући снижење артеријског крвног притиска, пораст волумена плазме, срчаног минутног волумена, пораст срчане фреквенце и развој хипердинамске циркулације. Одржавање адекватног артеријског крвног притиска, захтева сталну активност система ренин-ангиотензин-алдостерон, симпатичког нервног система и антидиуретског хормона (42,43,44).

Портна хипертензија се развија у више од 90% болесника са цирозом. Она је удружена са настанком варикозитета, асцитеса, конгестивне спленомегалије, хепатичне енцефалопатије, артеријске хипоксемије и метаболичких поремећаја (33). Варикозитети и крварење из варикозитета једњака представљају озбиљну компликацију портне хипертензије, са средњом стопом смртности од 30% које захтева ургентно интензивно лечење. Међу преживелима, ризик од рецидивантног крварења се креће и до 70%, у двогодишњем периоду (34,35). Резултати нашег истраживања, корелишу са налазима Ljubičić-а и сарадника, који је указао на присуство значајно нижих вредности системског артеријског притиска и повишених вредности срчане фреквенце, код пацијената са варикозитетима једњака и асцитесом, у унапредовалој фази болести, у односу на оне без верификованих варикозитеата једњака (195).

У нашем истраживању, у предикцији вредности  $QT_c$  интервала код пацијената са цирозом јетре, униваријантна линеарна регресиона анализа је као значајне предикторе потврдила вредности протромбинског времена (PT), INR-а и CRP-а, где свако повећање CRP-а за 1 mg/l, доводи до статистички значајног продужења вредности  $QT_c$  интервала, у просеку за 0,001 s. У мултиваријантном моделу се као најважнији анализирани фактор издвојила само вредности INR-а, где свако повећање вредности INR-а за једну мерну јединицу, статистички је значајно повезано са продужењем вредности  $QT_c$  интервала, у просеку за 0,023 s, и утиче на промену вредности  $QT_c$  интервала са 14,1%. Lee са сарадницима, као и Ма и сарадници, указују да се код оболелих од цирозе јетре, региструје продужен  $QT_c$  интервал ( $>0,44$  s) и при лаким повећањима портног притиска, али и код нециротичних пацијената након постављања TIPS-а. Такође указују на продужену вредност  $QT_c$  интервала, код оболелих од цирозе јетре, независно од етиологије болести и доводе га у везу са повећаном активности симпатичког нервног система, смањеном густином бета рецептора на површини кардиомиоцита, тешким степеном портне хипертензије и узнапредовалим стадијумом болести (103,104). Истраживања Puthumana-а и сарадника су показала знатно већи број оболелих са продуженим  $QT_c$  интервалом, у узнапредовалој фази цирозе јетре и утврђено је да дужина трајања  $QT_c$  интервала расте са степеном дисфункције јетре (181). Сличне налазе су добили и Kosar са сарадницима, који су изнели да је продужен QT интервал удружен са степеном оштећења јетре по Child Poughovoj класификацији болести (182). Bernardi и сарадници налазе у својим радовима, значајно продужење QT интервала код пацијената са цирозом јетре, које корелише за степеном тежине болести, и портном хипертензијом (105). Код пацијената који су у припреми за трансплантацију јетре, такође се региструју значајно продужене вредности  $QT_c$  интервала, које се коригују у само 50% оболелих након трансплатације јетре (108,113). Претраживањем резултата из доступне литературе нисмо регистровали значајна истраживања у корелацији и утицају доказане коагулопатије у цирози јетре на трајање  $QT_c$  интервала. Међутим постоје бројни докази о значају и улози системског инфламаторног одговора на трајање и продуженост QT интервала. Посебно су значајни резултати CARLA студије, у којој је доказан сигнификантан утицај системске инфламације на продужење QT интервала код жена, одређивањем вредности TNF-alpha, hs CRP-а и интерлеукина 6, као статистички значајних предиктора исходних вредности овог електрокардиографског параметра (196).

Миокардни биомаркери налазе највећу клиничку примену у детекцији акутног инфаркта миокарда, срчане инсуфицијенције и других мањих срчаних оштећења. Највећи број биомаркера су протеини миокарда, а разликују се по локализацији у



миоциту, кретању након његовог оштећења и брзини уклањања из циркулације (135). Многе клиничке студије потврђују значај серумских вредности BNP-а као вредну прогностичку информацију код болесника са установљеном дисфункцијом леве коморе и акутним коронарним синдромом, док се ван акутних стања мерење BNP-а и /или proBNP-а предлаже као средство за процену вероватноће дисфункције леве коморе (146). Бројни клинички фактори утичу на концентрацију овог маркера миокардне дисфункције, као што су године, пол, ренална функција и слично. У популацији здравих особа, његова концентрација је већа у жена и расте кроз животно доба по декадама. Код особа старијих од 60 година, при референтној концентрацији већој од 100 pg/ml, cut-off има високу негативну предиктивну вредност за конгестивну срчану инсуфицијенцију (147). Актуелна сазнања о динамици концентрације серумског BNP-а, су сигнификантно умањила проценат пацијената, код којих су лекари имали недоумицу за потврду дијагнозе срчане инсуфицијенције, са 43% на 11% (148). Ипак, серумске концентрације BNP-а, саме по себи, нису довољне у дијагностици срчане инсуфицијенције код оболелих од цирозе јетре, обзиром да комбиноване хемодинамске и метаболичке последице, као и присуство системске инфламације у цирози, значајно утичу на повећање његових вредности (149, 150).

У нашем истраживању, као значајни предиктори серумских вредности BNP-а код оболелих од цирозе јетре су се издвојиле серумске вредности холестерола и Ц-реактивног протеина (CRP), тако да је свако повећање вредности серумског холестерола за 1 mmol/l, статистички значајно повезано са смањењем вредности BNP-а, у просеку за 77,3 ng/l, а свако повећање Ц-реактивног протеина за 1 mg/l, доводи до сигнификантног повећања вредности BNP-а, у просеку за 4,991 ng/l. Мултиваријантна регресиона анализа је у нашем истраживању, као најважнији анализирани фактор индивидуалних и клиничких карактеристика цирозе јетре, а који је најсигнификантније повезан са предикцијом серумских вредности BNP-а, издвојила само вредности серумског холестерола, које утичу на промену вредности BNP-а са 17,5%, што делом корелише са доступним подацима у литератури, мада само једна од клиничких студија потврђује да су серумске вредности BNP-а независно сигнификантно повезане са профилем гојазности оболелих, у смислу повезаности између срчане функције и дистрибуције масног ткива посредоване овим серумским биомаркером, док су остале студије махом потврђивале његову повезаност са радиолошким и ехокардиографским параметрима (197-203).

Анализом повезаности клиничких карактеристика цирозе јетре испитаника експерименталне групе и ехокардиографских параметара левих срчаних шупљина у

предикцији циротичне кардиомиопатије, у нашем истраживању, је униваријантна линеарна регресиона анализа као значајне предикторе вредности дијаметра леве преткоморе код испитаника експерименталне групе потврдила : серумске вредности директног билирубина и АРТТ-а, који су се и у мултиваријантном моделу издвојили као најважнији анализирани фактори повезани са вредношћу дијаметра леве преткоморе, тако да је свако повећање нивоа директног билирубина у серуму за 1  $\mu\text{mol/l}$  код ових испитаника, статистички значајно повезано са повећањем вредности дијаметра леве преткоморе, у просеку за 0,155 mm, а са друге стране, свако повећање вредности АРТТ-а, статистички сигнификантно повезано са смањењем вредности дијаметра леве преткоморе, у просеку за 0,732 mm.

У предикцији вредности ендсistolног дијаметра леве коморе, униваријантна линеарна регресиона анализа је у нашем истраживању, као значајне предикторе код испитаника експерименталне групе потврдила : присуство варикозног крварења, серумске вредности директног билирубина, албумина, протромбинског времена и INR-а. Накнадна мултиваријантна регресиона анализа је као најважније анализирани факторе цирозе јетре код пацијената експерименталне групе, а повезане са вредношћу ендсistolног дијаметра леве коморе издвојила серумски ниво албумина и вредности протромбинског времена. У овом моделу регресионе анализе, свако повећање нивоа албумина у серуму за 1 g/l, статистички је значајно повезано са повећањем вредности ендсistolног дијаметра леве коморе, у просеку за 0,503 mm, док са друге стране, свако повећање вредности PT-а за 1%, статистички сигнификантно је повезано са смањењем вредности ендсistolног дијаметра леве коморе, у просеку за 0,146 mm.

Наше истраживање, као значајне предикторе вредности енддијастолног дијаметра леве коморе, код пацијената са цирозом јетре, потврђује присуство асцитеса, серумских вредности директног билирубина, протромбинског времена и INR-а. У мултиваријантном моделу регресионе анализе присуство асцитеса, значајно умањује енддијастолни дијаметар леве коморе, у просеку за 4,211 mm, а свако повећање нивоа директног билирубина у серуму за 1  $\mu\text{mol/l}$ , повезано је са повећањем вредности енддијастолног дијаметра леве коморе, у просеку за 0,044 mm. Модел ове анализе, који садржи асцитес, вредност директног билирубина и константу регресије утиче на промену њихових вредности са 21,6% .

У нашем истраживању, као сигнификантни предиктори вредности ејекционе фракције леве коморе код испитаника експерименталне групе, униваријантна линеарна регресиона анализа је потврдила : серумске вредности гама-глутамил трансептидазе (GGT), АРТТ-а и Ц-реактивног протеина (CRP), као и присуство

варикозног крварења. Свако повећање серумских вредности GGT-а, статистички је значајно повезано са умањењем вредности ејекционе фракције леве коморе за 0,017 mm у просеку, док је присуство варикозног крварења код пацијената експерименталне групе, статистички значајно повезано са повећањем вредности ејекционе фракције леве коморе, у просеку за 3,70 mm по епизоди, а са друге стране, свако повећање вредности CRP-а за 1 mg/l, статистички је сигнификантно је повезано са смањењем вредности ејекционе фракције леве коморе за 0,108 mm у просеку.

Наши резултати о утицају повишених вредности билирубина на ехокардиографске параметре срца и срчану функцију, код пацијената са цирозом јетре, корелишу са налазима Ма и сарадника, који у својим истраживањима на анималном моделу, наводе значајан утицај иктеруса на срчану функцију у цирози јетре, мерењем изоловане вентрикуларне контрактилности папиларног мишића. Активност кардијалних бета-адренергичких рецептора, одређивана мерењем цикличног аденозин-монофосфата, преко стимулације Gs-протеина и аденил циклазе, је била на заморцима значајно снижена (204). Њихови резултати, али и резултати сличних истраживања су показала да цироза јетре, сама по себи, доводи до промена у срчаној функцији, али и да значајна хипербилирубинемиа утиче на смањену активност аденил циклазе, која последично доводи до инхибиције бета-адренергичких рецептора, што за последицу има смањену контрактилност срчаног мишића и измењену срчану функцију (103,125,130,204). Сличне резултате наводи и Xiaorenг са сарадницима, који у својој клиничкој студији, такође истичу да повећане просечне вредности дијаметра леве преткоморе, вредности ендсistolног и енддијастолног дијаметра леве коморе и дебљине интервентрикуларног септума леве коморе, код оболелих од цирозе јетре, сигнификантно корелишу са унапредовалим стадијумом болести по MELD класификацији (190). Имајући у виду да се MELD класификација заснива на одређивању серумских вредности укупног билирубина, вредностима INR-а, и серумских вредности креатинина, можемо рећи да наши резултати корелишу са резултатима у доступној литератури.

Nazar и сарадници указују на постојање дијастолне дисфункције левог срца код пацијената са цирозом јетре, кроз регистровано увећање свих параметара левих срчаних шупљина, како код пацијената без асцитеса, тако и код оних са асцитесом и хепатореналним синдромом, при чему наводе значајну корелацију између увећаних ехокардиографских параметара функције левог срца и степена јетрене инсуфицијенције, односно унапредовалог стадијума цирозе, али не доказују корелацију са присуством асцитеса и развијеним хепатореналним синдромом, што

делимично одговара и резултатима нашег истраживања (205). Pozzi и сарадници, у свом истраживању на циротичним болесницима без асцитеса, утврђују да повећано задржавање интрацелуларног  $\text{Na}^+$  доводи до повећања укупног ендсистолног волумена, иако су ови пацијенти у мировању хемодинамски били релативно стабилни, а да по развоју асцитеса, се региструје више очигледних доказа о контрактилној дисфункцији миокарда, упркос паду after-load-а (артеријска вазодилатација) и pre-load-а (смањени венски прилив) (117). Са друге стране, Huonker са сарадницима наводи у својим резултатима истраживања, да присуство асцитеса у пацијената са цирозом јетре, али и сама портна хипертензија код нециротичних болесника, преко хипердинамске циркулације, узрокује интерстицијални едем, хипертрофију леве коморе и дијастолну коморну дисфункцију (119). Прегледом доступних литературних података, нема значајнијих података о повезаности и изолованом утицају варикозног крварења на ехокардиографске параметре миокарда у циротичној кардиомиопатији, обзиром да је већина студија искључила пацијенте са активним варикозним крварењем из даљих анализа, али имајући у виду да варикозитети једњака настају као значајна компликација портне хипертензије, може се рећи да резултати нашег истраживања, показују у значајним сегментима корелацију са налазима сличних истраживања у доступној литератури. Са друге стране, Ljubičić и сарадници у свом истраживању о значају миокардне дисфункције код оболелих од алкохолне цирозе јетре са придруженим варикозитетима једњака, налазе сигнификантно ниже вредности системског артеријског притиска, повишене вредности срчане фреквенце, као и значајно повишене вредности BNP-а, код пацијената са варикозитетима једњака и асцитесом у унапредовалој фази цирозе јетре, у односу на оне без варикозитета (195).

Анализом повезаности клиничких карактеристика цирозе јетре и ехокардиографских параметара дијастолне дисфункције, у предикцији циротичне кардиомиопатије, униваријантна линеарна регресиона анализа је у нашем истраживању, као значајне предикторе вредности Е/А односа код оболелих од цирозе јетре потврдила : серумске вредности Ц-реактивног протеина (CRP) и броја леукоцита (Le) у размазу периферне крви. У накнадном моделу мултиваријантне регресионе анализе, као најважнији анализирани фактор је потврђен само број Le у размазу периферне крви, где свако њихово повећање за једну мерну јединицу ( $1 \times 10^9$ ), је статистички сигнификантно повезано са умањењем Е/А односа, у просеку за 0,025. Овакав модел, који садржи Le и константу регресије, утиче на промену вредности Е/А односа са 13,4%. Са друге стране, као значајни предиктори вредности децелерационог времена (DT), униваријантна линеарна регресиона анализа је у нашем истраживању

потврдила : серумске вредности аланин-аминотрансферазе (ALT), лактат-дехидрогеназе (LDH) и Ц-реактивног протеина (CRP). Мултиваријантна регресиона анализа је као најважнији анализирани фактор повезан са вредношћу децелерационог времена издвојила само вредност лактат-дехидрогеназе у серуму (LDH), у којој је свако повећање вредности лактат-дехидрогеназе (LDH) у серуму за 1 U/l, статистички сигнификантно повезано са скраћењем децелерационог времена, у просеку за 0,159 ms. Такође смо истим моделом униваријантне линеарне регресионе анализе, у нашем истраживању, као значајне предикторе вредности времена изоволуметријске релаксације (IVRT), код испитаника експерименталне групе потврдили : присуство иктеруса и варикозног крварења, као и вредности Ц-реактивног протеина (CRP) у серуму. У накнадном мултиваријантном моделу као најзначајније предикторе IVRT-а потврђени су варикозно крварење и присуство иктеруса. Присуство иктеруса је у нашем истраживању код оболелих од цирозе јетре, значајно повезано са продужењем IVRT-а, у просеку за 14,499 ms, а присуство варикозног крварења такође је сигнификантно повезано са продужењем IVRT-а, у просеку за 17,757 ms по епизоди.

Од испитиваних клиничких карактеристика цирозе јетре, код испитаника експерименталне групе, у предикцији вредности дијаметра десне коморе (DK), униваријантна линеарна регресиона анализа је у нашем истраживању потврдила вредности албумина, гама-глутамил транспептидазе (GGT) и Ц-реактивног протеина (CRP) у серуму. У мултиваријантној регресионој анализи повезаности истих фактора, као најважнији предиктори вредности дијаметра десне коморе, су се издвојиле вредности албумина и GGT-а у серуму, у којој свако повећање вредности албумина у серуму за 1g/lit, статистички је сигнификантно повезано са смањењем дијаметра десне коморе за 0,315 mm, а свако повећање вредности GGT-а у серуму за 1 U/l, је статистички значајно повезано са повећањем дијаметра десне коморе за 0,007 mm. У предикцији вредности притиска у плућној артерији код оболелих од цирозе јетре наше истраживање је као значајне индивидуалне и клиничке карактеристике цирозе потврдила присуство варикозног крварења, као и вредности протромбинског времена (PT), уреје, креатинина и Ц-реактивног протеина (CRP) у серуму. У мултиваријантном моделу регресионе анализе, као најзначајнији предиктор се издвојила само вредност протромбинског времена (PT), у коме је свако повећање његове вредности за једну мерну јединицу, сигнификантно повезано са статистички значајним порастом притиска у плућној артерији за 0,227 mm Hg, у просеку.

## Утицај системског инфламаторног одговора у цирози на миокардну функцију

Резултати нашег истраживања упућују на значајну улогу и активност системског инфламаторног одговора код оболелих од цирозе јетре, кроз регистроване статистички значајне корелације серумских вредности CRP-а, са вредностима Е/А односа, децелерационог времена (DT), времена изоволуметријске релаксације (IVRT), дијаметром десне коморе (DK) и вредностима притиска у плућној артерији, у настанку миокардне дисфункције, што одговара бројним налазима и резултатима у доступној литератури. Већина аутора се слаже да смањена активност ретикулоендотелног система јетре, смањен број и функција Kupffer-ових ћелија у цирози јетре, као и слаба фагоцитна активност, доприносе значајном покретању системског инфламаторног одговора код оболелих од цирозе (151-154). Са друге стране, потхрањеност и смањена синтетска функција јетре узрокују поремећаје како ћелијског, тако и хуморалног имунитета, кроз недостатак компоненти комплемента или кроз њихову повећану потрошњу (14,15,16). Ц-реактивни протеин (CRP) је први откривени позитивни протеин акутне фазе, чији ниво у серуму се вишеструко увећава током инфламаторних процеса. Синтезише се у јетри током инфекције или инфламације ткива, под дејством IL-6, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , ослобођених од стране активираних макрофага, ендотелних ћелија и Т лимфоцита. Његова синтеза у хепатоцитима, је посебно индукована од стране IL-6 који делује на нивоу генома (152,153). Повећана вредност CRP-а потенцира ослабаћање веће количине IL-6г (рецептора) од стране леукоцита, а створени комплекси IL-6/IL-6г делују антиинфламаторно, те на тај начин CRP утиче на интензитет инфламаторне реакције (154). Сматра се да CRP игра велику улогу у урођеном, природном имунитету, односно у раној одбрани организма. Ц-реактивни протеин је инфламаторни маркер за кога је у бројним епидемиолошким студијама утврђена сигнификантна предиктивност у настанку инфаркта миокарда, možданог удара, периферних артеријских обољења и изненадне срчане смрти код наизглед здравих људи (152). Велика студија спроведена на 27 937 здравих жена, је показала не само да је у предикцији акутних коронарних догађаја CRP супериорнији у односу на LDL холестерол, већ и да су жене које имају висок CRP и низак HDL холестерол под већим ризиком од настанка истих, од оних који имају висок LDL холестерол и низак CRP (160,161). Che и сарадници у свом истраживању наводе значајну повезаност ехокардиографских параметара и hs-CRP-а, код пацијената са хроничном HCV инфекцијом, мерењем дијастолног дијаметра леве коморе, дебљине задњег зида леве коморе, дебљине интервентрикуларног септума, одређивањем ејекционе фракције леве коморе, Е/А односа и децелерационог времена (DT), што корелише са резултатима нашег истраживања (206). Са друге стране, Tsuruda и сарадници такође упућују на значајну

корелацију CRP-а и величине леве преткоморе, као и ејекционе фракције леве коморе, код пацијената са дијабетес мелитусом, у предвиђању будућих коронарних догађаја (207).

Већина пацијената у нашем истраживању је имала цирозу јетре алкохолног порекла и припадала С стадијуму болести, по Child-Pough класификацији, што говори да се ради о узрапредовалој фази цирозе јетре и присуству њених компликација, портне хипертензије, асцитеса, варикозитета једњака. Значајно нарушена функција јетре се огледала и кроз сигнификатно повишене вредности укупног и директног билирубина, AST, ALT, GGT, ALP и LDH, као и кроз значајно снижене просечне вредности укупних протеина, албумина и холестерола и умањених вредности параметара рутинског коагулационог скрининга, у смислу продужене коагулабилности крви. У корелацији свих серумских параметара јетрене функције, серумске вредности GGT-а и албумина су показале значајну повезаност са појединим екокардиографским параметрима, али у доступној литератури нема података који би указивали на корелацију истих у предикцији циротичне кардиомиопатије, мада Umgelter и сарадници у својој проспективној студији наводе значајно побољшање појединих параметара, као што су укупни крвни волумен, укупни енддијастолни волумен крви, пораст индекса системске васкуларне резистенције и побољшање бубрежне функције, код оболелих од цирозе јетре у узрапредовалој фази, након инфузије албуминима и корекције хипоалбуминемije (208). Са друге стране, постоје и други докази о негативном утицају алкохола на функцију миокарда и настанак срчане инсуфицијенције и дилатантне кардиомиопатије. Још крајем XIX века, патолог Bolinger је први посумњао на везу између прекомерне употребе алкохола и изненадне срчане смрти код младих особа, када је на аутопсијама доказао постојање хипертрофије и дилатације леве коморе (209). McKenzie у својим истраживањима, такође потврђује развој прогресивне срчане инсуфицијенције код особа које су конзумирале алкохол, налазећи на аутопсијама масну дегенерацију зидова комора и дилатацију свих срчаних шупљина (210). Masani и сарадници доказују значајно побољшање функције леве коморе након алкохолне апстиненције у трајању од шест месеци, кроз значајно побољшање ејекционе фракције леве коморе, смањење енддијастолног дијаметра леве коморе, побољшање односа између радијуса леве коморе и дебљине зида леве коморе, као и редукцију дијаметра леве преткоморе (211). У својим истраживањима La Vecchia и сарадници такође доказују значајно побољшање ејекционе фракције леве коморе и значајан пад притиска у плућној артерији, након алкохолне апстиненције, али и смањење интерстицијалне фиброзе миокарда, доказане ендомиокардном биопсијом коморе (212). Ови подаци су у сагласности са резултатима нашег истраживања, имајући у виду да повишене серумске вредности GGT прате

алкохолно оштећење јетре, као и чињеница да је у експерименталној групи био сигнификантно већи број оболелих од алкохолне цирозе јетре.

### **Значај ехокардиографских показатеља код оболелих од цирозе јетре у предикцији миокардне дисфункције**

Анализом свих испитиваних ехокардиографских карактеристика срчаних шупљина, као и параметара миокардне дијастолне дисфункције код оболелих од цирозе јетре, у предикцији серумских вредности можданог натриуретског пептида (BNP) у нашем истраживању, као значајне предикторе смо потврдили : вредности дијаметра леве преткоморе (LPK), ејекционе фракције леве коморе (EF LK), децелерационог времена (DT), дијаметра десне коморе (DK), притиска у плућној артерији и присуства трикуспидне регургитације. У мултиваријантном моделу регресионе анализе повезаности истих ехокардиографских карактеристика, као најважнији предиктори серумских вредности BNP-а су се издвојиле вредности : дијаметра леве преткоморе, ејекционе фракције леве коморе, притиска у плућној артерији и присуства трикуспидне регургитације од ++. Код оболелих од цирозе јетре, свако повећање дијаметра леве преткоморе за 1 mm, статистички је значајно повезано са повећањем вредности BNP-а у серуму од 7,368 ng/l, а свако повећање вредности ејекционе фракције леве коморе за 1 mm, сигнификантно је повезано са умањењем серумских вредности BNP-а од 8,752 ng/l, у просеку. Такође, свако повећање притиска у плућној артерији за 1 mm Hg, статистички је значајно повезано са повећањем вредности BNP-а у серуму, просечно од 12,940 ng/l. Овај модел анализе, који садржи као ехокардиографске параметре од значаја: дијаметар леве преткоморе, ејекциону фракцију леве коморе, притисак у плућној артерији и трикуспидну регургитацију од ++, утиче на промену вредности BNP-а са 41,6%.

Многи аутори у својим истраживањима налазе и описују значајну улогу вредности серумског BNP-а у предикцији циротичне кардиомиопатије и његову повезаност са вредностима ехокардиографских параметра код оболелих од цирозе јетре. Wong са сарадницима у свом истраживању на оболелима са цирозом јетре, налазе статистички високу повезаност између серумских вредности BNP-а и дијаметра леве коморе, чак и код асимптоматских пацијената и предлажу употребу овог маркера у раном скринингу оболелих на циротичну кардиомиопатију (213). Са друге стране, Henriksen са сарадницима у свом истраживању не налази значајну разлику у вредностима pro-BNP-а и BNP-а између оболелих од цирозе јетре и здравих пацијента, али разлог за њихове повишене вредности код оболелих од цирозе јасно указује на последицу оптерећења левих срчаних шупљина, а не хипердинамских циркулаторних промена (214). Pimenta са сарадницима наводи да вредности BNP-а у цирози јетре одражавају систолну функцију миокарда и представљају



независтан предиктор дужине ремисије узнатредовалих стадијума цирозе, што указује на његову корист у процени ризика од честих декомпензација (215). Сличне резултате наводи и Poliwczak са сарадницима указујући на значајну корелацију вредности BNP-а са дијаметром леве пректоморе (216). Са друге стране, истраживања Yılmaz-а и сарадника указују да високе вредности BNP-а корелишу са степеном хепатоцелуларне инсуфицијенције и портне хипертензије, али су у статистички непоузданој позитивној корелацији као маркер циротичне кардиомиопатије (217). Shaikh са сарадницима у својој клиничкој студији методолошки постављеној на сличној основи као и наша, на 79 оболелих од цирозе јетре у 44,6% њих верификују постојање асимптоматске циротичне кардиомиопатије, сигнификанто повезану са узнатредовалим стадијумом цирозе ( $p=0.001$ ), серумским вредностима pro-BNP-а ( $p=0.003$ ), продужењем QT<sub>c</sub> интервала за више од 0,44 s ( $p=0.004$ ), ејекционе фракције > 55% ( $p=0.004$ ) и Е/А односа мањег од 1 ( $p=0.005$ ) и закључују да је асимптоматска кардиомиопатија присутна у значајном проценту код оболелих од цирозе јетре, са већом преваленцом у одмаклим стадијумима болести, а да су продужење QT<sub>c</sub> интервала на електрокардиограму оболелих веће од 0,44 s, уз ехокардиографске параметре увећаних левих срчаних шупљина и вредности Е/А односа мањег од 1, као и повишене серумске вредности pro-BNP-а поуздани дијагностички критеријуми циротичне кардиомиопатије (218).

## ЗАКЉУЧАК

На основу резултата спроведеног истраживања, проценом и поређењем различитих индивидуалних и клиничко-функционалних карактеристика јетре, клиничких параметара кардиоваскуларног система, као и врсте и степена међузависности различитих системских фактора код испитаника са цирозом јетре и здравих особа, у предикцији настанка и потенцијалног развоја циротичне кардиомиопатије, на посматраним групама испитаника је утврђено да :

- ⌚ Пацијенти са цирозом јетре имају статистички значајно лошији социјални положај у односу на здраве особе, али исти сигнификантно не утиче на настанак и развој циротичне кардиомиопатије. Хронична конзумација алкохола као најучесталији етиолошки фактор цирозе јетре, представља потенцијално значајан фактор и у настанку циротичне кардиомиопатије.
- ⌚ Пацијенти у Child-Pough C стадијуму алкохолне цирозе имају статистички значајно већу вредност срчане фреквенце, у просеку за 18,974 n/min, у односу на пацијенте у В стадијуму цирозе, тако да С стадијум цирозе јетре представља сигнификантан предиктивни фактор вредности срчане фреквенце.
- ⌚ Најзначајнији клинички симптоми и знаци погоршања цирозе јетре, који се издвајају као опредељујући параметри у процени утицаја цирозе на кардиоваскуларну функцију оболелих су : асцитес, енцефалопатија, иктерус и присуство варикозитета једњака.
- ⌚ Код оболелих од цирозе јетре присуство асцитес-а, значајно умањује енддијастолни дијаметар леве коморе, у просеку за 4,211 mm и представља најзначајнији клинички предиктивни фактор овог параметра у развоју циротичне кардиомиопатије. Присуство иктеруса је статистички значајно повезано са продужењем времена изоволуметријске релаксације (IVRT), у просеку за 14,499 ms и представља најзначајнији клинички фактор у предикцији овог параметра кардиоваскуларне функције оболелих од цирозе. Са друге стране, присуство варикозног крварења, значајно је повезано са умањењем вредности систолног крвног притиска, у просеку за 26,240 mm Hg, као и са умањењем вредности дијастолног крвног притиска, у просеку за 13,783 mm Hg по епизоди

истог, а значајно је и повезано са повећањем вредности ендсistolног дијаметра леве коморе, у просеку за 5,805 mm, као и продужењем IVRT-а, у просеку за 17,757 ms по епизоди крварења. Свака епизода варикозног крварења, у просеку умањује и притисак у плућној артерији, за 9,611 mm Hg, тако да уз асцитес и иктерус, присуство варикозног крварење представља најзначајнији клинички предиктивни фактор у настанку и развоју циротичне кардиомиопатије.

- ① Оболели од цирозе јетре имају значајно повишене просечне средње вредности серумских параметара јетрене функције и то : директног и укупног билирубина, аспартат-аминотрансферазе (AST), аланин-аминотрансферазе (ALT), гама глутамил транспептидазе (GGT), алкалне фосфатазе (ALP) и лактат-деhidрогеназе (LDH), као и значајно снижене просечне вредности укупних протеина (TPR), албумина и холестерола, уз значајно снижене и просечне вредности протромбинског времена (PT) у рутинском коагулационом скринингу.
- ① Свако повећање серумског нивоа директног билирубина за 1  $\mu\text{mol/l}$  статистички је значајно повезано са: умањењем систолног артеријског крвног притиска за 0,466 mmHg, повећањем вредности дијаметра леве преткоморе за 0,155 mm, ендсistolног дијаметра леве коморе за 0,137 mm, као и вредности енддијастолног дијаметра леве коморе за 0,044 mm у просеку, тако да серумски ниво директног билирубина представља најзначајнији предиктивни фактор ових параметара кардиоваскуларне функције оболелих од цирозе јетре у настанку и развоју циротичне кардиомиопатије.
- ① Свако повећање вредности ALT-а у серуму за 1 U/l, статистички је значајно повезано са продужењем децелерационог времена, у просеку за 1,058 ms, док је свако повећање серумских вредности GGT-а, статистички значајно повезано са умањењем вредности ејекционе фракције леве коморе за 0,017% и са повећањем дијаметра десне коморе за 0,007 mm у просеку, док је свако повећање серумских вредности укупних протеина и холестерола за једну мерну јединицу сигнификантно повезано са порастом систолног артеријског крвног притиска и то: укупних протеина за 0,918 mmHg, а холестерола за 11,942 mmHg у просеку.
- ① Свако повећање нивоа албумина у серуму за 1 g/l, статистички је значајно повезано са повећањем вредности ендсistolног дијаметра леве коморе, у просеку за 0,503 mm као и са смањењем дијаметра десне коморе за 0,315 mm, тако да серумске вредности албумина представљају најзначајнији биохемијски предиктор ових параметара кардиоваскуларне функције код оболелих од цирозе јетре.

- ⌚ Свако повећање вредности протромбинског времена за 1%, статистички је значајно повезано са : повећањем вредности срчане фреквенце, за 0,777 n/min, смањењем вредности ендсistolног дијаметра леве коморе, за 0,146 mm и вредности енддијастолног дијаметра леве коморе за 0,457 mm у просеку, као и са значајним порастом притиска у плућној артерији у просеку за 0,227 mmHg, тако да вредности РТ времена представљају најзначајнији предиктивни фактор ових параметара кардиоваскуларне функције код оболелих од цирозе јетре, у настанку и развоју циротичне кардиомиопатије.
- ⌚ Оболели од цирозе јетре имају статистички значајно снижене вредности систолног крвног притиска, а повишене вредности срчане фреквенце и продужен QT<sub>c</sub> интервал, у односу на здраве особе, што указује на значајну повезаност цирозе јетре са настанком и развојем миокардне дисфункције код оболелих.
- ⌚ Просечна серумска вредност можданог натриуретског пептида (BNP) је статистички сигнификантно повишена код оболелих од цирозе јетре, у односу на здраве особе, и представља најзначајнији предиктивни фактор серумских биомаркера миокардне дисфункције у настанку и развоју циротичне кардиомиопатије оболелих. Анализом свих серумских параметара јетрене функције, као најзначајнији предиктор вредности BNP-а, издваја се просечна серумска вредност холестерола, чије свако повећање за 1 mmol/l, статистички значајно је повезано са смањењем вредности BNP-а, у просеку за 77,3 ng/l, и утиче на промену вредности истог са 17,5%.
- ⌚ Оболели од цирозе јетре имају статистички значајно повишене вредности серумског Ц-реактивног протеина (CRP), у односу на здраве особе. Анализом утицаја вредности серумског CRP-а на параметре миокардне дисфункције регистровано је да свако повећање CRP-а за 1 mg/l, доводи до статистички значајног продужења вредности QT<sub>c</sub> интервала, у просеку за 0,001 s, повећања вредности BNP-а, за 4,991 ng/l, продужења децелерационог времена (DT) за 1,512 ms и времена изоволуметријске релаксације (IVRT), у просеку за 0,318 ms, повећања дијаметра десне коморе, за 0,072 mm, као и пораста притиска у плућној артерији за 0,565 mmHg, а са друге стране, свако повећање вредности CRP-а за 1 mg/l, статистички је сигнификантно повезано са смањењем вредности ејекционе фракције леве коморе у просеку за 0,108% и смањењем вредности Е/А односа за 0,006 и указује на значајну улогу системског инфламаторног одговора у настанку и развоју циротичне кардиомиопатије.

- Ⓘ Од ехокардиографских параметара левих срчаних шупљина, оболели од цирозе јетре имају статистички сигнификантно повећан дијаметар леве преткоморе и ендсistolни дијаметар леве коморе, као и статистички сигнификантно снижену вредност ејекционе фракције, у односу на здраве особе, што указује да су они значајни предиктори у процени настанка и развоја циротичне кардиомиопатије.
- Ⓘ Од ехокардиографских параметара десних срчаних шупљина, оболели од цирозе јетре имају статистички сигнификантно повећан дијаметар десне коморе и притисак у плућној артерији, као и значајно присуство трикуспидне регургитације, у односу на здраве особе, тако да су и ови ехокардиографски параметри значајни предиктори у процени настанка и развоја циротичне кардиомиопатије.
- Ⓘ Ехокардиографски параметри дијастолне дисфункције миокарда, децелерационо време (DT) и време изоволуметријске релаксације (IVRT), су код оболелих од цирозе јетре статистички сигнификантно повишени у односу на здраве особе, уз статистички значајно мање вредности E/A односа и указује на њихов значај као предиктора у процени настанка и развоја циротичне кардиомиопатије.
- Ⓘ Најзначајнији ехокардиографски параметри, у предикцији серумских вредности можданог натриуретског пептида (BNP) код оболелих од цирозе јетре, су дијаметар леве преткоморе, ејекциона фракција леве коморе, притисак у плућној артерији, као и присуство трикуспидне регургитације од ++. Ови ехокардиографски параметри у заједничком моделу анализе повезаности са серумским вредностима BNP-а, утичу на његову промену са 41,6%.

Подаци добијени у овом истраживању, указују да се код оболелих од цирозе јетре, морфолошка и функционална оштећења миокарда у форми циротичне кардиомиопатије, настају и развијају на терену унапредовале цирозе у С стадијуму болести и последично измењене системске хемодинамике, али и интензивнијег системског инфламаторног одговора, првенствено на терену хроничне конзумације алкохола. Из ових разлога, у постојећим стратегијама дијагностиковања, лечења и клиничког праћења оболелих од цирозе јетре, треба размотрити и чињеницу да у превенцији настанка и развоја раних миокардних компликација, правремена детекција циротичне кардиомиопатије применом периодичних ехокардиографских прегледа и одређивањем вредности серумских биомаркера миокардне дисфункције, код оболелих у С стадијуму цирозе, може да представља ефикасан приступ у превенцији даљег потенцијалног хроничног нарушавања њиховог здравља.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Nasitz JE, Slobodin G, Lewis RJ, Zuckerman E, Yeshrun D. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J* 2000; 140:111-120.
2. Kowalski HJ, Abelmann WH, Mc NW, Frank NR, Ellis LB. The cardiac output of normal subjects determined by the dye-injection method at rest and during exercise. *Am J Med Sci* 1954; 228(6):622-625.
3. Abelman WH, Kowalski HJ, Mc NW. The hemodynamic response to exercise in patients with Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1955; 34:690-695.
4. Ma Z, Lee S. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the hearth of the matter. *Hepatology* 1996; 24:451-459.
5. Liu H, Lee S. Cardiopulmonary dysfunction in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14:600-608.
6. Gaskari SA, Honar H, Lee SS. Therapy insight: Cirrothic cardiomyopathy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 329-337.
7. Wolf DC. Cirrhosis. 2008; <http://http://emedicine.medscape.com/article/185856>, last updated 02.02.2010.
8. Nagorni A. Ciroza jetre. U : Ilić S (ed), *Interna medicina*, Prosveta, Niš, Srbija, 2004: 331-334. (in Serbian)
9. Podolsky D, Isselbacher K. Alcohol-related liver disease and cirrhosis. In : Harrison T, Isselbacher K, Braunwald E (eds), *Principles of internal medicine*. Mc Graw Hill inc., USA, 1999: 1483-1494.
10. Teodorović J. Ciroza jetre. U : Teodorović J (ed) *Gastroenetrologija-treći deo*, Dečije novine, Beograd, Srbija, 1991:257-309. (in Serbian)
11. Glišić LJ. Ciroza jetre. U : Glišić LJ (ed), *Dijagnostika i terapija gastrointestinalnih, hepatobilijarnih i pankreasnih obolenja*,. Službeni list, Beograd, 1999 : 428-431. (in Serbian)
12. Tasić T. Ciroza jetre i portna hipertenzija. U : Tasić T (ed), *Portna hipertenzija i varikozno krvarenje u cirozi jetre: patogeneza, dijagnoza, prevencija i terapija*. Prosveta, Niš, 2002:95-99. (in Serbian)
13. Friedman SL. Alkoholna bolest jetre, ciroza i glavne posledice. In : Goldman L, Claude-Benett C (eds), *Sesil-udžbenik interne medicine*, Slavjanskaja, Beograd, Srbija, 2007:804-812. (in Serbian)

14. Anthony I, Ishak KG, Nayak NC et al. The morphology of cirrhosis: recommendations on definition, nomenclature and classification by a working group sponsored by the World Health Organisation. *J Clin Pathol* 1978; 31:395-97.
15. Friedman SL. The cellular basis of hepatic fibrosis: mechanisms and treatment strategies. *N Engl J Med* 1993; 328:1828-31.
16. Pinzani M, Milani S, De Franco R et al. Endothelin 1 is over-expressed in human cirrhotic liver and exerts multiple effects on activated hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 1996; 110:534.
17. Arthur MJP, Iredale JP. Hepatic lymphocytes, TIMP-1 and liver fibrosis. *J Roy Coll Phys London* 1994; 28:200-201.
18. Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E et al. Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. *Hepatology* 1983;3:928-929.
19. La Brecque D. Liver regeneration: a picture emerges from the puzzle. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 586-587.
20. Gines P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7:122-124.
21. Herlong H, Klein A. Cirrhosis. In : Pitt H, Carr-Locke D, Ferrucci T (eds), *Hepatobiliary and Pancreatic Disease*. Little, Brown and company, Boston, 1995 : 21-31.
22. Diehl AM. Akutno i hronično otkazivanje jetre i hepatična encefalopatija. U : Goldman L, Claude-Benett (eds), *Sesil-udžbenik interne medicine*, Slavjanskaja, Beograd, Srbija, 2007:813-816. (in Serbian)
23. Teodorović J et al. Ultrasonografija jetre. In Teodorović J (ed), *Gastroenterologija – treći deo*, Dečije Novine, Beograd, 1991:81-91.
24. Ishak KG. Benign tumors and pseudotumors of the liver. *Appl Pathol* 1988; 6: 82-104.
25. Brkić T, Banić M. Et al. Ultrasound- Guided Aspiration Biopsy of the Liver and Pancreas. *Hospimed* 1992; 24: 36-42.
26. McIntyre N. The Child-Turcotte and Child-Pugh classification. In: Reichen J, Poupon RE. *Surrogate Markers to Assess Efficacy of Treatment in Chronic Liver Disease*. Kluwer Academic Publishers, London 1996; 69-74.
27. Consensus statement of indications for liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20:63-64.
28. Bosch J,(ed). *Pathophysiology and management of portal hypertension*. Seminars Liver Disease, 1999; 19(4):29-34.
29. De Franchis R (Ed). *Portal hypertension II: Proceedings of the Second Baveno international consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies*. Blackwell Science, Oxford,UK, 1996.

30. Groszman RJ, Bosch J, Grace N et al. Effects of low sodium diet and spironolactone on portal pressure in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19:1095-1099.
31. D' Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995; 22:332-337.
32. Bernardi M, Fornalè L, Di Marco C, et al. Hyperdynamic circulation of advanced cirrhosis: a re-appraisal based on posture-induced changes in hemodynamics. *J Hepatol* 1995;22:309–18.
33. Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology* 2008;134:1715–1728.
34. Pagliaro L, D' Amico G, Sorensen TIA et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis. A metaanalysis of randomized trials of nonsurgical treatment. *Ann Intern Med* 1992; 117:59-67.
35. Feu F, Garcia- Pagan JC, Bosch J et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346:1056-1062.
36. Arroyo V, Ginès P, Gerbes A, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23:164-169.
37. Arroyo V, Ginès P, Planas R, Rodès J. Pathogenesis, diagnosis and treatment of ascites in cirrhosis. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzeto M, Rodès J, (eds). *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, 2<sup>nd</sup> Edition. Oxford University Press, 1999:697-735.
38. Ginès P, Fernández- Esparrach G, Arroyo V, Rodès J. Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Semin Liv Dis* 1997; 17:175-177.
39. Ginès P, Rodès J. Clinical disorders of renal function in cirrhosis with ascites. In: Arroyo V, Ginès P, Rodès J, Schrier RW, (eds). *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease*. Malden: Blackwell Science, 1999; 36-42.
40. Martin PY, Ginès P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998; 33: 339-533.
41. Fernandez-Seara J, Prieto J, Quiroga J, et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology* 1989; 97:1304-1307.
42. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* 1991; 337:776-780.
43. Arroyo V, Clària J, Saló J, Jiménez W. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. *Semin Liver Dis* 1994; 14:44-48.



44. Henriksen JH, Bendtsen F, Gerbes AL, et al. Estimated central blood volume in cirrhosis: relationship to sympathetic nervous activity, beta-adrenergic blockade and atrial natriuretic factor. *Hepatology* 1992; 16:1163-1169.
45. Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 52:605-608.
46. Papadakis MA, Arieff AI. Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis. Prospective study. *Am J Med* 1987; 82:945-949.
47. Ginès P, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1833-1837.
48. Gines A, Escorsell A, Gines P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1993;105:229–236.
49. Arroyo V, Guevara M, Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology*. 2002;122:1658–1676.
50. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome – a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008; 358: 2378–2387.
51. Palma DT, Fallon MB. The hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 2006; 45: 617–625.
52. Gómez FP, Martínez-Pallí G, Barberà JA, Roca J, Navasa M, Rodríguez-Roisin R. Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 2004; 40: 660–666.
53. Cremona G, Higenbottam TW, Mayoral V et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J* 1995; 8: 1883–1885.
54. Zhang M, Luo B, Chen SJ, Abrams GA, Fallon MB. Endothelin-1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol* 1999; 277: 944–952.
55. Berthelot P, Walker JG, Sherlock S, Reid L. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver – lung spider nevi. *N Engl J Med* 1966; 274: 291–298.
56. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB; ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24: 861–880.
57. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO<sub>2</sub> response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning. *Chest* 2000; 118: 615–624.
58. Rabiller A, Nunes H, Lebrec D et al. Prevention of gramnegative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 514–517.
59. Fallon MB, Mulligan DC, Gish RG et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2006; 12: 105-107.

60. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991; 100: 520–528.
61. Benjaminov FS, Prentice M, Sniderman KW, Siu S, Liu P, Wong F. Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites. *Gut* 2003; 52: 1355–1362.
62. Hervé P, Lebrec D, Brenot F et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998; 11: 1153-1166.
63. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant* 2008; 8: 2445-2453.
64. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995; 122 (7): 521–529.
65. Ćulafić Đ, Perišić M, Rebić P. Hepatopulmonalni sindrom u portnoj hipertenziji. Beograd: Knjiga komerc; 2001.
66. Sussman NL, Kochar R, Fallon MB. Pulmonary complications in cirrhosis. *Curr Opin Organ Transplant* 2011; 16(3):281-288.
67. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(7):615-621.
68. Al-Naamani N, Roberts KE. Portopulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2013;34(4):719-737.
69. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2546-52.
70. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992; 327(2):76-81.
71. Bosch J, Garcia-Pagan JC. Complication of cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 32(1):141-156.
72. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome. *Gut* 2000;46 (1):1-4.
73. Blei AT, Córdoba J. Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96(7):1968-1976.
74. Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:3-9.
75. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35(3):716-721.

76. Brusilow SW. Hyperammonemic encephalopathy. *Medicine*, Baltimore 2002;81(3):240-249.
77. Donovan JP, Schafer DF, Shaw BW JR, et al. Cerebral oedema and increased intracranial pressure in chronic liver disease. *Lancet* 1998;351:719-721.
78. Ahboucha S, Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at GABA from the molecular standpoint. *Metab Brain Dis* 2004;19(3-4):331-343.
79. Butterworth RF. The astrocytic ("peripheral-type") benzodiazepine receptor: role in the pathogenesis of portal-systemic encephalopathy. *Neurochem Int* 2000;36(4-5):411-416.
80. Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: new insights from neuroimaging and molecular studies. *J Hepatol* 2003;39(2):278-285.
81. Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, Heuman DM, Thacker LR, Sterling RK, et al. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol* 2011;106(9):1646-1653.
82. Wong F. Cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatol Int* 2009;3:294 -304.
83. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002; 87: 9-15.
84. Moller S, Dümcke CW, Krag A. The heart and liver. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;3:51-64.
85. Moller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Postgrad Med J* 2009;85:44-54.
86. Pozzi M, Carugo S, Boari G, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997;26:1131-1137.
87. Wong F, Liu P, Lilly L, Bomzon A, Blendis L. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. *Clin Sci* 1999;97:259-267.
88. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut* 2008; 57: 268-278.
89. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular dysfunction in cirrhosis. Pathophysiological evidence of a cirrhotic cardiomyopathy *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 785-794.
90. Alqahtani SA, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 59-69.
91. Van Obbergh L, Vallieres Y, Blaise G. Cardiac modifications occurring in the ascitic rat with biliary cirrhosis are nitric oxide related. *J Hepatol* 1996; 24:747-775.
92. Inserte J, Perello A, Agullo L, Ruiz-Meana M, Schlute KD, Escalona N, et al. Left ventricular hypertrophy in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology* 2003; 38:589-598.
93. Dumcke CW, Møller S. Autonomic dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 4:1-11.

94. Liu H, Gaskari SA, Lee SS. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol* 2006; 12:837-842.
95. Kelbæk H, Rabøl A, Brynjolf I, Eriksen J, Bonnevie O, Godtfredsen J et al. Haemodynamic response to exercise in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Clin Physiol* 1987; 7: 35–41.
96. Garcia-Estan J, Ortiz MC, Lee SS. Nitric oxide and renal and cardiac dysfunction in cirrhosis. *Clin Sci Lond* 2002; 102:213-222.
97. Bomzon A, Blendis LM. The nitric oxide hypothesis and the hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20:1343-1350.
98. Valeriano V, Funaro S, Lionetti R, et al. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3200-3205.
99. Hennenberg M, Trebicka J, Sauerbruch T, Heller J. Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension. *Gut* 2008;57:1300–1314.
100. Zambruni A, Trevisani F, Caraceni P, Bernardi M. Cardiac electrophysiological abnormalities in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2006;44:994 -1002.
101. Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, Christensen E, Møller S. Dyssynchronous electrical and mechanical systole in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2002;36:513-520.
102. Lee SS, Marty J, Mantz J, Samain E, Braillon A, Lebrec D. Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors in cirrhotic rats. *Hepatology* 1990; 12:481-485.
103. Ma Z, Miyamoto A, Lee SS. Role of altered beta-adrenoceptor signal transduction in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in rats. *Gastroenterology* 1996;110:1191-1198.
104. Jaue DN, Ma ZH, Lee SS. Cardiac muscarinic receptor function in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatology* 1997;25:1361-1365.
105. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, et al. Q–T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology* 1998; 27: 28-34.
106. Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, Napolitano C, Antzelevitch C, Stramba-Badiale M, et al. A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2000; 343(4): 262–267.
107. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004; 350(10):1013-1022.
108. Bal JS, Thuluvath PJ. Prolongation of QTc interval: relationship with etiology and severity of liver disease, mortality and liver transplantation. *Liver Int* 2003;23(4):243-248.
109. Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The effect of cirrhotic cardiomyopathy on the cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 2001; 49: 268-275.

110. Henriksen JH, Bendtsen F, Hansen EF, Moller S. Acute non-selective-adrenergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted Q-T interval (QTc) in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40:239-246.
111. Hansen S, Møller S, Bendtsen F, Jensen G, Henriksen JH. Diurnal variation and dispersion in QT interval in cirrhosis: relation to haemodynamic changes. *J Hepatol* 2007;47:373-380.
112. Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackerman MJ. Clinical and genetic characteristics of long QT syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60(7): 739-752.
113. Zambruni A, Di Micoli A, Lubisco A, Domenicali M, Trevisani F, Bernardi M. QT interval correction in patients with cirrhosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:77– 82.
114. Zoghbi GJ, Patel AD, Ershadi RE, Heo J, Bynon JS, Iskandrian AE. Usefulness of preoperative stress perfusion imaging in predicting prognosis after liver transplantation. *Am J Cardiol* 2003;92(9):1066-1071.
115. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Møller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010; 59: 105-110.
116. Gaskari SE, Liu H, Moezi L, Li Y, Baik SK, Lee SS. Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct ligated rats. *Br J Pharmacol* 2005; 146: 315-323.
117. Pozzi M, Grassi G, Ratti L, Favini G, Dell'Oro R, Redaelli E, Calchera I, et al. Cardiac, neuroadrenergic, and portal hemodynamic effects of prolonged aldosterone blockade in postviral Child A cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1110-1116.
118. Gentilini P, Romanelli RG, Laffi G, et al. Cardiovascular and renal function in normotensive and hypertensive patients with compensated cirrhosis: effects of posture. *J Hepatol* 1999;30:632-638.
119. Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, Sorichter S, Keul J, Rössle M. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *Gut* 1999; 44:743-748.
120. Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, Dionigi E, Visentin S, Cirello I, Merzagaglia D. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2007; 56: 869-875.
121. Rabie R, Cazzaniga M, Salerno M, Wong F. The use of E/A to predict the outcome of patients with cirrhosis treated with TIPS for complications of portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2458-2466.

122. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Jimenez W, Garcia-Plaza A, Arroyo V, Rodes J. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 579-586.
123. Torregrosa M, Aguadé S, Dos L, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol* 2005;42:68-74.
124. Fouad TR, Abdel-Razek WM, Burak KW, Bain VG, Lee SS. Prediction of cardiac complications after liver transplantation. *Transplantation*. 2009; 87:763-770.
125. Zile M, Brutsaert D. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002; 105: 1387-1393.
126. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194-202.
127. Therapondos G, Flapan AD, Plevris JN, Hayes PC: Cardiac morbidity and mortality related to orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2004, 10:1441-1453.
128. Grose RD, Nolan J, Dillon JF, Errington M, Hannan WJ, Bouchier IA, et al. Exercise- induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1995; 22: 326-332.
129. Ceolotto G, Papparella I, Sticca A, Bova S, Cavalli M, Cargnelli G, Semplicini A, et al. An abnormal gene expression of the beta-adrenergic system contributes to the pathogenesis of cardiomyopathy in cirrhotic rats. *Hepatology* 2008; 48: 1913-1923.
130. Ma Z, Meddings JB, Lee SS. Membrane physical properties determine cardiac beta-adrenergic receptor function in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1994;267:87-93.
131. Gazawi H, Ljubuncic P, Cogan U, Hochgraff E, Ben-Shachar D, Bomzon A. The effects of bile acids on beta-adrenoceptors, fluidity, and the extent of lipid peroxidation in rat cardiac membranes. *Biochem Pharmacol* 2000;59:1623-1628.
132. Liu H, Lee SS. Nuclear factor-kappa B inhibition improves myocardial contractility in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *Liver Int* 2008; 28: 640-648.
133. Liu H, Ma Z, Lee SS. Contribution of nitric oxide to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Gastroenterology* 2000; 118: 937-944.
134. Ba'tkai S, Mukhopadhyay P, Harvey-White J, Kechrid R, Pacher P, Kunos G. Endocannabinoids acting at CB1 receptors mediate the cardiac contractile dysfunction in vivo in cirrhotic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:1689-1695.
135. Jaffe SA. WHO Criteria. Where do we go from here ? In markers in cardiology. Current and future clinical applications. American Heart Association. Monograph Series. Futura Publishing Company 2001; 7: 63-74.

136. Hamm WC, Heeschen C. Biochemical Markers of Myocardial Necrosis. In: Acute Coronary Syndromes, Pierre Theroux, Saunders 2003, 187-196.
137. Fromm R, Roberts R. Creatinine Kinase: A Marker for the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. In Markers in Cardiology. Current and Future Clinical Applications. American Heart Association. Monograph Series. Futura Publishing Company, Leander, Texas, USA, 2001;12: 131-137.
138. Wu HBA. Analytical Issues Affecting the Clinical Performance of Cardiac Troponin Assays In Markers in Cardiology. Current and Future Clinical Applications. American Heart Association. Monograph Series. Futura Publishing Company. Leander, Texas, USA, 2001; 1: 1-3.
139. Apple SF, Adams EJ III, Wu HA, Jaffe SA. Report on a Survey of Analytical and Clinical Characteristics of Cardiac Troponin Assays. In Markers in Cardiology. Current and Future Clinical Applications. American Heart Association. Monograph Series. Futura Publishing Company, Leander, Texas, USA, 2001; 4: 31-34.
140. Jurlender A, Clemmensen P, Wagner GS, Grande P. Very early diagnosis and risk stratification of patients admitted with suspected acute myocardial infarction by the combined evaluation of single serum value of cardiac troponin T, myoglobin, and creatinin kinase MB mass. Eur Heart J 2000; 21: 382-389.
141. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicary R, Lakkis N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. JAMA 2001; 286: 2405-2412.
142. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. N Engl J Med 2008; 358: 2148-2159.
143. La Vecchia I, Mezzena G, Zanolla L et al. Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. J Heart Lung Transplant 2000;19: 644-652.
144. Joffy S, Rossner MH. Natriuretic peptides in ESRD. Am J Kidney Dis 2005; 46: 1-10
145. Levin E, Gardner D, Samson K. Natriuretic peptides. New Engl J Med 1998; 339: 321-328.
146. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002; 347: 161-167.
147. Dutka DP, Olivotto I, Ward S et al. Plasma neuroendocrine activity in very elderly subjects and patients with and without heart failure. Eur Heart J 1995; 16: 1223-1230.
148. Hobbs FD, Davis RC, Roalfe AK et al. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. BMJ 2002; 324:1498-1502.

149. Wong F, Siu S, Liu P, Blendis L. Brain natriuretic peptide, is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis? *Clin Sci* 2001; 101: 651-657.
150. Troughton RW, Frampton CM; Yandle TG et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-1130.
151. Đorđević BV. Proteini akutne faze. U : Koraćević D, Bjelaković G, Šorđević BV, Nikolić J, Pavlović D, Kocić G. (eds). *Biohemija* (IV edition). Savremena administracija, Beograd, 2006:1195-1205. (in Serbian)
152. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J med* 1999;340:448-454.
153. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, et al. Acute-phase response of human hepatocytes:regulation of acute-phase protein synthesis by IL-6. *Hepatology* 1990;12:1179-1186.
154. Jones AS, Novick D, Horiuchi S, et al. C-reactive protein: a physiological activator of IL-6 shedding. *J Exp Med* 1999; 189:599-604.
155. Ridker MP. High-Sensitivity C-Reactive Protein: A Novel Inflammatory Marker for Predicting the Risk of Coronary Artery Disease. In *Markers in Cardiology. Current and Future Clinical Applications*. American Heart Association. Monograph Series. Futura Publishing Company, Leander, Texas, USA, 2001; 15; 173-183.
156. Libby P. Molecular Mechanisms of the Acute Coronary Syndromes: The Roles of Inflammation and Immunity. In *Acute Coronary Syndromes*, Pierre Theroux, Saunders 2003:80-87.
157. Deodhare GS. C-reactive protein:clinical applications. *Pathology, Microbiology and Clinical pathology Series*. Group of hospitals. Mumbai 2001.
158. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004;279:48487-48490.
159. Venugopal SK, Deveraj S, Jialal J . Effect of C-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 33-37.
160. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 1486-1491.
161. Otto CM, Pearlman AS. Echocardiographic evaluation of left and right systolic and diastolic function. In Otto CM, Pearlman AS (eds). *Textbook of Clinical Echocardiography*. WB Saunders: Philadelphia, PA, 1995; 85-136.
162. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42: 439–447.



163. Ripoll C, Catalina MV, Yotti R, et al. Cardiac dysfunction during liver transplantation: incidence and preoperative predictors. *Transplantation* 2008;85:1766-1772.
164. Tiukinhoy-Laing SD, Rossi JS, Bayram M, et al. Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation. *Am J Cardiol* 2006;98:178-181.
165. Hsu RB, Chang CI, Lin FY, et al. Heart transplantation in patients with liver cirrhosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:307–312.
166. Renga B, Mencarelli A, Migliorati M, et al. Bile-acid-activated farnesoid X receptor regulates hydrogen sulfide production and hepatic microcirculation. *World J Gastroenterol* 2009;15:2097-2108.
167. Fiorucci S, Antonelli E, Brancaleone V, et al. NCX-1000, a nitric oxide-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, ameliorates portal hypertension and lowers norepinephrine-induced intrahepatic resistance in the isolated and perfused rat liver. *J Hepatol* 2003;39:932-939.
168. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1343-1382.
169. Stanišić DV. Formulisanje i testiranje hipoteza. In: Stanišić DV(ed), *Osnovne statističke metode za medicinare*. SZR “Simić Zuhra”, Beograd, Jugoslavija, 1994: 160-186.
170. IFCC/EMD Committee on Clinical Laboratory Medicine. IFCC Statement on the use of ISO 15189 in the accreditation of medical laboratories, 2007 (available on : [http://www.ifcc.bigone.bz/PDF/ISO15189\\_C-CLM.pdf](http://www.ifcc.bigone.bz/PDF/ISO15189_C-CLM.pdf))
171. Basant KP. Choosing a statistical test. In: Basant KP (ed), *SPSS in practice-an illustrated guide*, Arnold, London, UK 2002: 35-40.
172. Campbell MJ. Models, tests and data. In: Campbell MJ (ed), *Statistics at square two*, BMJ Books, London, UK, 2001: 1-11.
173. Peacock J, Kerry S. Single group studies. In: Peacock J, Kerry S (eds), *Presenting medical statistics from proposal to publication*, Oxford University Press, London, UK, 2007: 45-50.
174. Lilford RJ, Pauker G, Brauholtz D. Decision analysis and the implementation of research findings. In: Haines A, Donald A (eds), *Getting research findings into practice*, 2<sup>nd</sup> ed., BMJ books, London, UK, 2002: 138-153.

175. Donald A, Ruairdh M. Implementing research findings in clinical practice. In: Haines A, Donald A (eds), Getting research findings into practice, 2<sup>nd</sup> ed., BMJ books, London, UK, 2002: 95-106.
176. Trevisani F, Di Micoli A, Zambruni A, Biselli M, Santi V, Erroi V, Lenzi B, Caraceni P, Domenicali M, Cavazza M, Bernardi M. QT interval prolongation by acute gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2012 ;32(10):1510-1515.
177. Wong F, Bernardi M, Bolk R et al. Sepsis in cirrhosis: Report on the 7<sup>th</sup> meeting of the international asites club. *Gut* 2005; 54:718-725.
178. Kuo CH, Changchien CS, Yang CY, et al. Bacteriemia in patients with cirrhosis of the liver. *Liver* 1999; 11:334-339.
179. Graudal N, Huback B, Bonde J, et al. The prognostic significance of bacteriemia in hepatic cirrhosis. *Liver* 1987;7:138-141.
180. Thabut D, Massard J, Gangloff A, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients and acute renal failure. *Hepatology* 2007;46:1872-1882.
181. Puthumana L, Chaudhry V, Thuluvath PJ. Prolonged QTc interval and its relationship to autonomic cardiovascular reflexes in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 35: 733-738.
182. Kosar F, Ates F, sahin I, Karıncaoglu M, Yildirim B. QT interval analysis in patients with chronic liver disease: a prospective study. *Angiology* 2007; 58: 218-224.
183. Woo JJ, Koh YY, Kim HJ, Chung JW, Chang KS, Hong SP. N-terminal Pro B-type Natriuretic Peptide and the Evaluation of Cardiac Dysfunction and Severity of Disease in Cirrhotic Patients. *Yonsei Med J* 2008; 49(4): 625-631.
184. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: A diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4:72–80.
185. Wiese S, Mortensen C, Götze JP, Christensen E, Andersen O, Bendtsen F, Møller S. Cardiac and proinflammatory markers predict prognosis in cirrhosis. *Liver Int* 2014; 34(6): 19-30.
186. Dinić-Radović V, Radovanović-Dinić B, Radović M, Nagorni A, Bjelaković G. Značaj bakterijskih respiratornih infekcija donjih disajnih puteva kod pacijenatra sa umereno teškom alkoholnom cirozom jetre. *Majski pulmološki dani 2006-zbornik radova, Klinika za plućne bolesti Banja Luka, Banja Luka, Republika Srpska, 2006:113-118.*
187. Dinic-Radovic, Nagorni A, Ristic L. Importance of acute phase inflammation serum level markers for early detection, follow-up and initial prognosis of bacterial low respiratory tract infections in patients with alcohol liver cirrhosis. *Acta Medica Medianae* 2008;47:38-42.

188. Dinić-Radović V, Nagorni A, Brzački V, Ristic L, Radovic M. Importance of certain pro-inflammatory indices in patients with liver cirrhosis and bacterial infection on prognosis and course of the disease. *Med Arch* 2012; 66 (1):19-23.
189. Dinić-Radović V. Značaj vrednosti nespecifičnih serumskih markera inflamacije, kao potencijalnih prognostičkih faktora kod pacijenata sa cirozom jetre i klinički manifestnom bakterijskom infekcijom. *Magistarska teza* 2010; Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, Srbija:26-68.
190. Xiaopeng L, Shanshan YLL, Han D, Dai S, Gao S. Cirrhosis-related changes in left ventricular function and correlation with the model for end-stage liver disease score. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7(12): 5751-5757.
191. Pozzi M, Redaelli E, Ratti L, Poli G, Guidi C, Milanese M, Calchera I, Mancina G. Time course of diastolic dysfunction in different stages of chronic HCV related liver diseases. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005;51:179-181.
192. Han DG, Zhao XL, Lei XY. Left ventricular function of cirrhosis observed by color Doppler echocardiographic image. *Chin J Med Imag Techn* 2002;18:203–204.
193. Wehmeyer MH, Heuer AJ, Benten D, Püschel K, Sydow K, Lohse AW, Lüth S. High Rate of Cardiac Abnormalities in a Postmortem Analysis of Patients Suffering From Liver Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2015 (in press).
194. Silvestre OM, Bacal F, de Souza Ramos D, Andrade JL, Furtado M, Pugliese V, Belletti E, Andraus W, Carrilho FJ, Carneiro D'Albuquerque LA, Queiroz Farias A. Impact of the severity of end-stage liver disease in cardiac structure and function. *Ann Hepatol* 2013;12(1):85-91.
195. Ljubičić H, Gomerčić M, Zekanović D, Bodrožić- Džakić T, Đuzel A. New insight into the role of NT-proBNP in alcoholic liver cirrhosis as a noninvasive marker of esophageal varices. *Croat Med J* 2012; 53(4): 374-378.
196. Medenwald D, Kors JA, Loppnow H, Thiery J, Kluttig A, et al. Inflammation and prolonged qt time: results from the cardiovascular disease, living and ageing in halle (CARLA) study. *PloS one*. 2014; 9(4): e95994.
197. Neeland IL, Winders BR, Ayers CR, Das SR, Chang AY, et al. Higher natriuretic peptide levels associate with a favorable adipose tissue distribution profile. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(8): 10.1016/j.jacc.2013.03.038.
198. Cheng S, Fox CS, Larson MG, Massaro JM, McCabe EL, et al. Relation of visceral adiposity to circulating natriuretic peptides in ambulatory individuals. *Am J Cardiol* 2011;108(7):979-984.

199. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol* 2014;176(3):611-7.
200. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, Ohnishi M, Sugimoto Y, Kinoshita M. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96(2):509-16.
201. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, Nakao K, Imura H. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87(2):464-469.
202. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345(14):1014-1021.
203. Ogawa K, Oida A, Sugimura H, Kaneko N, Nogi N, Hasumi M, Numao T, Nagao I, Mori S. Clinical significance of blood brain natriuretic peptide level measurement in the detection of heart disease in untreated outpatients: comparison of electrocardiography, chest radiography and echocardiography. *Circ J* 2002; 66(2):122-126.
204. Ma Z, Zhang Y, Huet PM, Lee SS. Differential effects of jaundice and cirrhosis on beta-adrenoceptor signaling in three rat models of cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol*. 1999; 30(3):485-91.
205. Nazar A, Guevara M, Sitges M, Terra C, Solà E, Guigou C, Arroyo V, Ginès P. Left ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *J Hepatol* 2013; 58(1):51-57.
206. Che W, Zhang B, Liu W, Wei Y, Xu Y, Hu D. Association between High-Sensitivity C-Reactive Protein and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients with Hepatitis C Virus Infection. *Mediators Inflamm* 2012; 2: 730-923.
207. Tsuruda T, Kato J, Sumi T, Mishima K, Masuyama H, Nakao H, Imamura T, Eto T, Kitamura K. Combined use of brain natriuretic peptide and C-reactive protein for predicting cardiovascular risk in outpatients with type 2 diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag*. 2007; 3(4): 417–423.
208. Umgelter A, Wagner K, Reindl W, Nurtsch N, Wolfgang Huber W, Schmid M R. Haemodynamic effects of plasma-expansion with hyperoncotic albumin in cirrhotic patients with renal failure: a prospective interventional study. *BMC Gastroenterol*. 2008; 8: 39-46.
209. Bollinger O. Ueber die haufigkeit und ursachen der idiopathischen herzhypertrophie in munchen. *Deutsch Med Wehnschr* 1884; 1:180-189.

210. Mackenzie W. The study of the pulse, arterial, venous, and hepatic, and of the movements of the heart. *Am J Med Sci.* 1902:124-132.
211. Masani F, Kato H, Sasagawa Y, Izumi T, Shibata A, Oda H, Higuma N, Aoki T, Yazawa Y, Ootsuka H. An echocardiographic study of alcoholic cardiomyopathy after total abstinence. *J Cardiol* 1990;20(3):627-634.
212. La Vecchia LL, Bedogni F, Bozzola L, Bevilacqua P, Ometto R, Vincenzi M. Prediction of recovery after abstinence in alcoholic cardiomyopathy: role of hemodynamic and morphometric parameters. *Clin Cardiol* 1996; 19(1):45-50.
213. Wong F, Siu S, Liu P, Blendis L M. Brain natriuretic peptide: is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis? *Clinical Science* 2001; 101:621-628.
214. Henriksen J H, Fuglsang S B, Christensen E D, Bendtsen F A, Maller S B. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: Relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut* 2003; 52(10):1511-1517.
215. Pimenta J, Paulo C, Gomes A, Silva S, Rocha-Gonçalves F, Bettencourt P, B-type natriuretic peptide is related to cardiac function and prognosis in hospitalized patients with decompensated cirrhosis. *Liver International* 2010; 30: 1059–1066.
216. Poliwczak A R, Bialkowska J, Broncel M, Kozirałg M, Dworniak K, Kotecka K, Jablkowski M. Heart rhythm turbulence and NT-proBNP in decompensated liver cirrhosis-a pilot study. *Medical Science Monitor* 2011;17(6):5-11.
217. Yilmaz V T, Eken C, Avci A B, Duman A, Tuna Y, Akin M, Yildirim B. Relationship of increased serum brain natriuretic peptide levels with hepatic failure, portal hypertension and treatment in patients with cirrhosis. *Turkish Journal of Gastroenterology* 2010; 21 (4): 381-386.
218. Shaikh S, Abro M, Qazi I, Yousfani A. Frequency of cirrhotic cardiomyopathy in patients with cirrhosis of liver: A tertiary care hospital experience. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 2011; 27(4):744-748.

## СПИСАК СКРАЋЕНИЦА

### **A**

- AST - аспартат аминотрансфераза;  
ALT - аланин аминотрансфераза;  
ALP - алкална фосфатаза;  
А талас - максимална брзина касне фазе коморског пуњења;  
АТП – аденозин-трифосфат;  
AIDS - синдром стечене имунодефицијенције;  
AIM - акутни инфаркт миокарда;  
ADMA - асиметрични диметиларгинин;  
ANP - А тип натриуретског пептида;  
American Heart Association – Америчко Удружење за Срце;  
American College of Cardiology - Амерички Колеџ за Кардиологију;  
АРТТ – активирано парцијално тромбoplastинско време;

### **B**

- BNP - мождани натриуретски пептид;

### **C**

- cAMP - циклични аденозин-монофосфат;  
cTnT - кардијални тропонин;  
CBNP - Ц тип можданог натриуретског пептида;  
CO<sub>2</sub> - угљен-диоксид;  
CRP - Ц-реактивни протеин;

### **D**

- DT - децелерационо време;  
DK - десна комора;  
DPK - десна преткомора;

### **E**

- Е талас - максимална брзина ране фазе коморског пуњења;  
EF LK - ејекциона фракција леве коморе;  
EU - Европска Унија;  
ЕКГ - електрокардиограм;

E/A однос - вредност односа E таласа и A таласа;

E<sub>r</sub> - број еритроцита у размазу периферне крви;

## G

GGT - гама-глутамил трансфераза;

## H

ХРС - хепаторенални синдром;

HIV - вирус хумане имунодефицијенције;

Hgb - вредност хемоглобина у еритроцитима у размазу периферне крви;

HDL холестерол - холестерол високе густине;

hs-CRP - високо сензитивни CRP;

## I

IVRT - изоволуметријско време релаксације;

INR – интернационални нормализовани однос PT.

IL - интерлеукин;

## L

LDH - лактат дехидрогеназа у серуму;

Le - број леукоцита у размазу периферне крви;

LK - лева комора;

LDL холестерол - холестерол ниске густине;

LPK - лева преткомора;

## M

МСЦТ - Мулти - слајсна компјутеризована томографија;

MELD Score - класификација терминалног стадијума болести јетре;

## N

NT-proBNP - N терминални фрагмент BNP-а;

NT ANP - N-терминални преткоморски натриуретски пептид;

## O

O<sub>2</sub> - кисеоник;

## P

PaO<sub>2</sub> - парцијални притисак кисеоника у артеријској крви;

PT - протромбинско време;

## Q

QT<sub>c</sub> - коригована вредност QT-интервала;

## S

SE - брзина седиментације еритроцита;

## T

TA - системски артеријски крвни притисак;

TNF- $\alpha$  - алфа фактор туморске некрозе;

TdP - вентрикуларна тахикардија типа „torsade de pointes“;

TIPS - трансјугуларни порто-системски шант;

Trp I - тропонин I;

TPR - укупни протеини у серуму;

Tr - број тромбоцита у размазу периферне крви;

## U

USA - Сједињене Америчке Државе;

## V

VCI - просечан дијаметар *vene cave inferior* у инспиријуму;





## БИОГРАФИЈА (CURRICULUM VITAE)

Виолета Динић Радовић је рођена 28.07.1970. године (г) у Нишу, Република Србија, где је завршила основну и средњу медицинску школу, са одличним успехом, као носилац "Вукове дипломе". Медицински факултет Универзитета у Нишу уписала је школске 1989/90 године (г), а дипломирала 25.11.1994. г са просечном оценом 9,50. Током студија, учествовала је у извођењу практичне наставе студентима медицине из предмета хистологија и ембриологија као демонстратор.

Одлуком директора Клиничког центра Ниш од 10.06.1996.г, заснива радни однос на неодређено време, на радном месту доктора медицине на специјализацији из интерне медицине у Клиници за гастроентерологију и хеопатологију, Клиничког Центра Ниш, а по положеном специјалистичком испиту одлуком директора Клинике распоређена је на Одељење за болести хепатобилијарног тракта, где се и данас налази као одељењски лекар.

У Јуну 1996. г је отпочела специјализацију из интерне медицине на Медицинском факултету Универзитета у Нишу, а специјалистички испит положила 24.01.2003.г, са одличном оценом и стекла звање лекара специјалисте интерне медицине.

Одбраном магистарске тезе под насловом : „Значај вредности неспецифичних серумских маркера инфламације, као потенцијалних прогностичких фактора код пацијената са цирозом јетре и клинички манифестном бактеријском инфекцијом“ у јулу 2010.г на Медицинском факултету, Универзитета у Нишу, стекла је звање магистра медицинских наука из области гастроентерологије и хепатологије.

У Априлу 2014. године одбраном уже специјалистичког рада под насловом : „Фактори ризика за развој бактеријске инфекције код хоспитализованих пацијената са алкохолном цирозом јетре“ на Медицинском факултету Универзитета у Нишу, стекла је звање субспецијалисте гастроентерохепатологије.

Аутор је више научних и стручних радова објављених и саопштених у часописима са рецензијом и на скуповима гастроентеролога и хепатолога.

## ЗАХВАЛА

Захваљујем се свом ментору **проф. др Александру Нагорном**, као и **проф. др Горану Бјелаковићу** и **проф. др Биљани Радовановић Динић**, на свим датим сугестијама, несебичној стручној, научној и колегијалној подршци и великој помоћи у дефинисању, изради и материјализацији овог истраживања.

Посебно се захваљујем **проф. др Светлани Апостоловић** и **проф. др Петру Сворцану**, на инспиративним и сугестивним дискусијама, које су ми биле додатна мотивација у избору теме докторске дисертације и каснијем савладавању многих научно-стручних дилема током њене израде.

Захваљујем се **прим. мр сц мед Ружици Јанковић Томашевић**, на несебичној стручној помоћи у припреми, извођењу и интерпретацији резултата ехокардиографских прегледа код испитиваних пацијената током израде дисертације, као и стручном особљу Одсека неинвазивне дијагностике Клинике за кардиоваскуларне болести, КЦ Ниш, на показаном разумевању.

Захваљујем се и **проф. др Драгану Богдановићу**, на великој помоћи у техничкој реализацији резултата истраживања.

Захваљујем се госпођи **Марини Петровић** на великој људској и пријатељској подршци.

Посебно сам захвална својој породици на неизмерном разумевању, оданости и подршци коју ми је пружила током израде овог рада.

## ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

### ЕВАЛУАЦИЈА ПАРАМЕТАРА МИОКАРДНЕ ФУНКЦИЈЕ У РАЗВОЈУ ЦИРОТИЧНЕ КАРДИОМИОПАТИЈЕ

која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, \_\_\_\_\_, 2016.

Потпис аутора дисертације:

  
Др Виолета А Динић Радовић

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНОГ И ЕЛЕКТРОНСКОГ ОБЛИКА  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације:

**ЕВАЛУАЦИЈА ПАРАМЕТАРА МИОКАРДНЕ ФУНКЦИЈЕ У РАЗВОЈУ  
ЦИРОТИЧНЕ КАРДИОМИОПАТИЈЕ**

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предала за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан штампаном облику.

У Нишу, \_\_\_\_\_ . 2016.

Потпис аутора дисертације:

  
Др Виолета А Динић Радовић

## ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

### ЕВАЛУАЦИЈА ПАРАМЕТАРА МИОКАРДНЕ ФУНКЦИЈЕ У РАЗВОЈУ ЦИРОТИЧНЕ КАРДИОМИОПАТИЈЕ

Дисертацију са свим прилозима предала сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
- 3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, \_\_\_\_\_ .2016.

Потпис аутора дисертације:

  
Др Виолета А Динић Радовић