

**lek. Joanna Bidiuk**

**Odmienności w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentek z  
pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC).**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. Maciej Siński

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2022r.

## **Słowa kluczowe**

PBC, myocardial work, GLS

## **Key words**

PBC, myocardial work, GLS

## **PODZIĘKOWANIA**

*Składam serdeczne podziękowania mojemu Promotorowi,  
Panu Docentowi Maciejowi Sińskiemu za poświęcony czas i bezcenne wsparcie na  
każdym etapie przygotowywania niniejszej rozprawy doktorskiej.*

*Wyrazy wdzięczności kieruję do Pana Prof. Zbigniewa Gacionga, dzięki  
któremu ścieżka mojej kariery naukowej ponownie mogła się dla mnie otworzyć.*

*Wyrazy wdzięczności kieruję również  
do Pani Docent Agnieszki Kuch - Wocial za pozytywną motywację  
i kobiece wsparcie.*

*Dziękuję Rodzicom za niezłomną wiarę i nieocenioną pomoc.*

## SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W TEKŚCIE.....	10
STRESZCZENIE.....	16
SUMMARY.....	18
1. WSTĘP.....	20
1.1. Kardiopatologia.....	20
1.2. Czynniki zwiększające ryzyko sercowo-naczyniowe.....	22
1.3. Pierwotne zapalenie dróg żółciowych – charakterystyka choroby.....	24
1.3.1. Definicja.....	24
1.3.2. Epidemiologia.....	24
1.3.3. Patogeneza.....	24
1.3.4. Obraz kliniczny.....	25
1.3.5. Rozpoznanie.....	26
1.3.6. Leczenie.....	26
1.3.7. PBC a układ sercowo-naczyniowy.....	27
2. Cel pracy.....	28
3. Hipoteza badawcza.....	28
4. Materiały i metody.....	28
4.1. Grupa badana.....	28
4.2. Schemat badania.....	29
4.2.1. Kryteria włączenia.....	29
4.2.2. Kryteria wyłączenia.....	29
4.2.3. Plan badania.....	30
4.3. Metody.....	30
4.3.1. Echokardiografia przezklatkowa z zastosowaniem metod klasycznych.....	31
4.3.2. Badanie echokardiograficzne przy użyciu metody śledzenia markerów akustycznych (STE) z zastosowaniem oprogramowania GE EchoPAC.....	32
4.3.3. Kardiografia impedancyjna (ICG), ocena zmienności rytmu serca (HRV) oraz zmienności ciśnienia tętniczego (BPV), czułość odruchu z baroreceptorów (BRS).....	38
4.3.3.1. Parametry hemodynamiczne i parametry kurczliwości mięśnia sercowego.....	39
4.3.3.2. Ocena zmienności rytmu serca (HRV) i zmienności ciśnienia tętniczego (BPV).....	40
4.3.3.3. Czułość odruchu z baroreceptorów (BRS).....	41
4.3.3.4. Opis przeprowadzenia badania z zastosowaniem aparatu TFM.....	42
5. Analiza statystyczna.....	46

6. Wyniki .....	46
6.1. Charakterystyka pacjentów.....	46
6.2. Charakterystyka kliniczna grupy PBC non ESLD.....	49
6.3. Charakterystyka kliniczna grupy kontrolnej.....	50
6.4. Charakterystyka w oparciu o badania laboratoryjne.....	50
6.5. Charakterystyka w oparciu o parametry echokardiograficzne.....	53
6.6. Charakterystyka w oparciu o parametry kardiografii impedancyjnej.....	62
6.6.1. Parametry hemodynamiczne.....	62
6.6.2. Charakterystyka w oparciu o analizę zmienności rytmu serca i ciśnienia tętniczego oraz czułość odruchu z baroreceptorów tętniczych.....	63
7. Dyskusja.....	68
7.1. Ograniczenia.....	74
8. Wnioski.....	75
9. Piśmiennictwo.....	76
Opinia Komisji Bioetycznej.....	82

## **SPIS TABEL**

TABELA 1. Charakterystyka podstawowych cech biologicznych osób badanych: porównanie grupy kontrolnej (CON) z grupą PBC non ESLD (PBC).....	48
TABELA 2. Charakterystyka podstawowych cech biologicznych osób badanych: porównanie grupy kontrolnej (CON) z grupą PBC non ESLD non cirrhosis (PBC nC).....	48
TABELA 3. Charakterystyka kliniczna grupy PBC non ESLD i grupy kontrolnej (CON).....	49
TABELA 4. Charakterystyka podstawowych parametrów życiowych osób badanych: porównanie grupy kontrolnej (CON) z grupą PBC non ESLD (PBC).....	50
TABELA 5. Analiza statystyczna wyników badań laboratoryjnych pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD (PBC).....	52
TABELA 6. Porównanie wyników badań laboratoryjnych pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD .....	52
TABELA 7. Porównanie wyników badań laboratoryjnych w obrębie grupy PBC non ESLD z uwzględnieniem podziału na pacjentki bez marskości wątroby (non cirr PBC) i z marskością wątroby (cirr PBC).....	53
TABELA 8. Porównanie wymiarów jam serca i LVEF pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD (PBC).....	54
TABELA 9. Porównanie wymiarów jam serca i LVEF pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD non cirrhosis (PBC nC).....	55
TABELA 10. Porównanie wybranych parametrów funkcji rozkurczowej LV i czynności RV pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD (PBC).....	56
TABELA 11. Porównanie parametrów funkcji rozkurczowej LV i czynności RV pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD non cirrhosis (PBC nC).....	57
TABELA 12. Porównanie parametrów hemodynamicznych wyliczanych za pomocą echokardiografii pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD (PBC).....	57
TABELA 13. Porównanie parametrów hemodynamicznych wyliczanych za pomocą echokardiografii pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD non cirrhosis (PBC nC).....	58

TABELA 14. Porównanie parametrów GLS i myocardial work pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD (PBC).....	58
TABELA 15. Porównanie parametrów GLS i myocardial work pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD non cirrhosis (PBC nC).....	59
TABELA 16. Porównanie parametrów hemodynamicznych mierzonych metodą kardiografii impedancyjnej pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD (PBC).....	62
TABELA 17. Porównanie parametrów hemodynamicznych mierzonych metodą kardiografii impedancyjnej pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą non ESLD non cirrhosis (PBC nC).....	63
TABELA 18. Porównanie parametrów HRV pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD (PBC).....	64
TABELA 19. Porównanie parametrów HRV pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD (PBC) non cirrhosis (PBC nC).....	65
TABELA 20. Porównanie parametrów BPV i BRS pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD (PBC).....	66
TABELA 21. Porównanie parametrów BPV i BRS pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD (PBC) non cirrhosis (PBC nC).....	67

## **SPIS RYCIN**

Rycina 1a. Odkształcenie podłużne w projekcji 3-jamowej warstwy środkowej mięśnia sercowego LV.....	34
Rycina 1b. Odkształcenie podłużne w projekcji 4-jamowej warstwy środkowej mięśnia sercowego LV.....	34
Rycina 1c. Odkształcenie podłużne w projekcji 2-jamowej warstwy środkowej mięśnia sercowego LV.....	35
Rycina 2. Wartości odcinkowego szczytowego odkształcenia podłużnego LV (peak systolic strain) przedstawione w formie 17-segmentowej mapy planarnej, tzw. Bull's eye.....	35
Rycina 3a. Wyliczenie parametrów dla myocardial work, etap pierwszy: projekcja koniuszkowa 3-jamowa.....	37
Rycina 3b. Wyliczenie parametrów dla myocardial work, etap drugi.....	37
Rycina 3c. Wyliczenie parametrów dla myocardial work, etap trzeci.....	38
Rycina 4. Przykładowy zapis uzyskiwany podczas rejestracji badania za pomocą aparatu TFM.....	43
Rycina 5. Zapis parametrów hemodynamicznych uzyskany podczas rejestracji aparatem TFM u jednej z uczestniczek badania.....	44
Rycina 6. Zapis analizy widmowej częstości skurczów serca uzyskany podczas rejestracji aparatem TFM u jednej z uczestniczek badania.....	44
Rycina 7. Zapis analizy widmowej zmienności skurczowego ciśnienia tętniczego uzyskany podczas rejestracji aparatem TFM u jednej z uczestniczek badania.....	45
Rycina 8. Zapis analizy widmowej zmienności rozkurczowego ciśnienia tętniczego uzyskany podczas rejestracji aparatem TFM u jednej z uczestniczek badania.....	45
Rycina 9. Zapis graficzny oznaczania BRS metodą sekwencyjną w czasie samoistnych zmian ciśnienia tętniczego uzyskany podczas rejestracji aparatem TFM u jednej z uczestniczek badania.....	46
Rycina 10. Schemat przedstawiający grupy badane.....	47



Rycina 11. Porównanie parametrów morfologii serca (LV, LA, LVMI, RWT, RV), frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), odkształcenia podłużnego lewej komory (GLSAVG) oraz myocardial work (GWI) pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD (PBC).....60

Rycina 12. Porównanie parametrów morfologii serca (LV, LA, LVMI, RWT, RV), frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), odkształcenia podłużnego lewej komory (GLSAVG) oraz myocardial work (GWI) pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD non cirrhosis (PBC nC).....61

## WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W TEKŚCIE

2D – dwuwymiarowy (ang. 2-dimensional)

A – maksymalna prędkość fali późnego napływu mitralnego

ABI – indeks kostkowo-ramienny (ang. ankle brachial index)

ACI – wskaźnik przyspieszenia (ang. acceleration index)

Ao – aorta wstępująca

AIH – autoimmunologiczne zapalenie wątroby (ang. autoimmune hepatitis)

ALP – fosfataza zasadowa (ang. alkaline phosphatase)

ALT – aminotransferaza alaninowa (ang. alanine aminotransferase)

AMA – przeciwciała antymitochondrialne (ang. anti-mitochondrial antibodies)

Anty-GP210 – przeciwciała skierowane przeciwko glikoproteinie 210

Anty-SP100 – przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi jądrowemu SP 100

AST – aminotransferaza asparaginianowa (ang. aspartate aminotransferase)

AUN – autonomiczny układ nerwowy

AVC – czas zamknięcia zastawki aortalnej (ang. aortic time closure)

BEI – wskaźnik efektywności odruchu z baroreceptorów (ang. baroreflex effectiveness index)

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)

BPV – zmienność ciśnienia tętniczego (ang. blood pressure variability)

BRS – czułość odruchu z baroreceptorów (ang. baroreflex sensitivity)

BSA – powierzchnia ciała (ang. body surface area)

CH-T – cholesterol całkowity (ang. total cholesterol)

CI – wskaźnik sercowy (ang. cardiac index)

CO – pojemność minutowa serca (ang. cardiac output)

CRP – białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein)

CVD – choroba sercowo-naczyniowa (ang. cardiovascular disease)

CW – dopler fali ciągłej (ang. continuous wave doppler)

DBP (dBp) – rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. diastolic blood pressure)

E – maksymalna prędkość fali wczesnego napływu mitralnego

e' – średnia arytmetyczna prędkości ruchu bocznej i przegrodowej części pierścienia mitralnego

E/A – stosunek maksymalnej prędkości fali wczesnego napływu mitralnego do maksymalnej prędkości fali późnego napływu mitralnego

EDI – objętość końcowo-rozkurczowa indeksowana na powierzchnię ciała (ang. end-diastolic index)

E/e' – stosunek maksymalnej prędkości wczesnego napływu mitralnego E do wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (e')

EKG – elektrokardiogram

ES – koniec skurczu (ang. end systole)

ESLD – schyłkowa niewydolność wątroby marskiej (ang. end-stage liver disease)

FGF-19 – analogi czynnika wzrostu fibroblastów<sup>19</sup> (ang. fibroblast growth factor 19)

FXR – farnesoid X (ang. farnesoid X receptor)

GCW – ang. global constructive work

GLS – globalne odkształcenie podłużne lewej komory (ang. global longitudinal strain)

GLSAVG – średnie odkształcenie podłużne lewej komory (ang. global longitudinal strain average)

GLSLAX – odkształcenie podłużne w projekcji koniuszkowej 3-jamowej (ang. global longitudinal strain long-axis)

GLS4C – odkształcenie podłużne w projekcji koniuszkowej 4-jamowej (ang. global longitudinal strain 4-chamber)

GLS2C – odkształcenie podłużne w projekcji koniuszkowej 2-jamowej (ang. global longitudinal strain 2-chamber)

GS – odkształcenie globalne (ang. global strain)

GWE – ang. global work efficiency

GWI – ang. global work index

GWW – ang. global work waste

HDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości (ang. high-density lipoprotein cholesterol)

HF – wysoka częstotliwość (ang. high frequency)

HF-dBP – składowa widmowa wysokiej częstotliwości widma ciśnienia rozkurczowego

HF-RRI – składowa widmowa wysokiej częstotliwości widma zmienności rytmu serca

HFnu-RRI – wartość znormalizowana dla składowej widmowej wysokiej częstotliwości widma zmienności rytmu serca

HFnu-dBP – wartość znormalizowana dla składowej widmowej wysokiej częstotliwości widma ciśnienia rozkurczowego

HFnu-sBP – wartość znormalizowana dla składowej widmowej wysokiej częstotliwości widma ciśnienia skurczowego

HF-sBP – składowa widmowa wysokiej częstotliwości widma ciśnienia skurczowego

HGB – hemoglobina

HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus)

HR – częstość skurczów serca (ang. heart rate)

HRV – zmienność rytmu serca (ang. heart rate variability)

IC – wskaźnik kurczliwości (ang. index of contractility)

ICG – kardiografia impedancyjna (ang. impedance cardiography)

IFG – nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. impaired fasting glycaemia)

Il – interleukina

IMID – przewlekła choroba zapalna mediowana immunologicznie (ang. immune-mediated inflammatory disease)

IQR – przedział międzykwartylowy (ang. interquartile range)

IVS – przegroda międzykomorowa (ang. intraventricular septum)

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

kg – kilogram

LA – lewy przedsionek (ang. left atrium)

LAVI – indeks objętości lewego przedsionka (ang. left atrial volume index)

LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. low-density cholesterol)

LF – niska częstotliwość (ang. low frequency)

LF-dBP – składowa widmowa niskiej częstotliwości widma ciśnienia rozkurczowego

LFnu-dBP – wartość znormalizowana dla składowej widmowej niskiej częstotliwości widma ciśnienia rozkurczowego

LF/HF-dBP – stosunek składowych niskiej do wysokiej częstotliwości widma mocy ciśnienia rozkurczowego w jednostkach znormalizowanych

LF/HFDBP – stosunek składowych niskiej do wysokiej częstotliwości widma mocy ciśnienia rozkurczowego

LF-RRI – składowa widmowa niskiej częstotliwości widma zmienności rytmu serca

LF/HF-RRI – stosunek składowych niskiej do wysokiej częstotliwości widma mocy zmienności rytmu serca w jednostkach znormalizowanych

LF/HFRRI – stosunek składowych niskiej do wysokiej częstotliwości widma mocy zmienności rytmu serca

LF/HF-sBP – stosunek składowych niskiej do wysokiej częstotliwości widma mocy ciśnienia skurczowego w jednostkach znormalizowanych

LF/HFSBP – stosunek składowych niskiej do wysokiej częstotliwości widma mocy ciśnienia skurczowego

LFnu-RRI – wartość znormalizowana dla składowej widmowej niskiej częstotliwości widma zmienności rytmu serca

LFnu-sBP – wartość znormalizowana dla składowej widmowej niskiej częstotliwości widma ciśnienia skurczowego

LF-sBP – składowa widmowa niskiej częstotliwości widma ciśnienia skurczowego

Lp-X – lipoproteina X

LV – lewa komora (ang. left ventricle)

LVEDD – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (ang. left ventricular end-diastolic diameter)

LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction)

LVET – czas wyrzutu z lewej komory (ang. left ventricular ejection time)

LVOT – droga odpływu z lewej komory (ang. left ventricular outflow tract)

LVOT VTI – całka prędkości przepływu w czasie w drodze odpływu z lewej komory

LVMI – wskaźnik masy lewej komory (ang. left ventricular mass index)

LVWI – ang. left ventricular work index

MAP – średnie ciśnienie tętnicze (ang. mean arterial pressure)

m – metr

mmHg – milimetry słupa rtęci

mL – mililitr

ms – milisekunda

MW – ang. myocardial work

N/A – nie dotyczy (ang. not applicable)

NAFLD – niealkoholowa stłuszczeniową choroba wątroby (ang. non-alcoholic fatty liver disease)

NMR – rezonans magnetyczny (ang. Nuclear Magnetic Resonance)

NTproBNP – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (ang. N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide)

NTS – jądro pasma samotnego (ang. nucleus of the solitary tract)

NT – nadciśnienie tętnicze

OCA – kwas obeticholowy (ang. obeticholic acid)

OLT – ortotropowe przeszczepienie wątroby (ang. orthotopic liver transplantations)

PBC – pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. primary biliary cholangitis)

PDC-E2 – komponent E2 kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej (ang. E2 subunit of pyruvate dehydrogenase complex)

PLT – płytki krwi (ang. platelets)

PP – ciśnienie tętna (ang. pulse pressure)

p – prawdopodobieństwo (ang. probability)

PSC – pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. primary sclerosing cholangitis)

PSD – całkowita gęstość widma mocy (ang. power spectral density)

PSD-RRI – całkowita gęstość widma mocy zmienności rytmu serca

PSD-dBP – całkowita gęstość widma mocy ciśnienia rozkurczowego

PSD-sBP – całkowita gęstość widma mocy ciśnienia skurczowego

PW – ściana tylna (posterior wall)

PW – dopler fali pulsacyjnej (ang. pulsed wave doppler)

RBC – erytrocyty (ang. red blood cells)

ROI – obszar zainteresowania (ang. region of interest)

RRI – odstęp RR (ang. RR interval)

RV – prawa komora (ang. right ventricle)

RV S' – skurczowa prędkość miokardialna bocznej części pierścienia zastawki trójdzielnej

RWT – względna grubość ścian lewej komory (ang. relative wall thickness)

S – sekunda

SBP (sBP) – skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. systolic blood pressure)

SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

SI – wskaźnik skurczowy serca (ang. stroke index)

SLE – toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus)

STE – metoda śledzenia markerów akustycznych (ang. speckle tracking echocardiography)

SV – objętość wyrzutowa (ang. stroke volume)

TAPSE – pomiar wychylenia skurczowego pierścienia trójdzielnego (ang. tricuspid annular plane systolic excursion)

TDI – dopler tkankowy (ang. tissue doppler imaging)

TG – trójglicerydy

TIPS – przeszłyjne wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-systemowe (ang. transjugular intrahepatic portosystemic shunt)

TFC – zawartość płynu w klatce piersiowej (ang. thoracic fluid content)

TFM – ang. Task Force Monitor

TNF- $\alpha$  – czynnik martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor)

TPR – obwodowy opór naczyniowy (ang. total peripheral resistance)

TPRI – wskaźnik obwodowego oporu naczyniowego (ang. total peripheral resistance index)

TTE – echokardiografia przezklatkowa (ang. transthoracic echocardiography)

WBC – leukocyty (ang. white blood cells)

VLf – bardzo niska częstotliwość (ang. very low frequency)

VLf-RRI – składowa widmowa bardzo niskiej częstotliwości widma zmienności rytmu serca

VLf-dBP – składowa widmowa bardzo niskiej częstotliwości widma ciśnienia rozkurczowego

VLf-sBP – składowa widmowa bardzo niskiej częstotliwości widma ciśnienia skurczowego

VTI – całka prędkości przepływu w czasie (ang. velocity time integral)

UDCA – kwas ursodeoksycholowy (ang. ursodeoxycholic acid)

Ud./min – udrzenia na minutę

## STRESZCZENIE

Wstęp: Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (PBC) to przewlekła, autoimmunologiczna choroba wątroby prowadząca do uszkodzenia drobnych, wewnątrzwątrobowych przewodników żółciowych. U pacjentów z PBC rozwijają się także objawy pozawątrobowe, najczęściej dotyczące skóry, układu nerwowego czy nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. Dane dotyczące zajęcia serca są niespójne, choć u większości pacjentów wykrywa się wysokie stężenie cholesterolu we krwi. Dzięki skutecznemu leczeniu, jakim jest kwas ursodeoksycholowy, wielu pacjentów na początkowym etapie choroby ma oczekiwaną długość życia zbliżoną do tej dla populacji ogólnej. Co za tym idzie, wraz z wiekiem, osoby z PBC przy współistniejącej hipercholesterolemii mogłyby charakteryzować się zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Zależność ta nie jest jednak dobrze opisana.

Cel: Celem niniejszej pracy była ocena morfologii i funkcji układu sercowo-naczyniowego u pacjentek z PBC oraz w zdrowej grupie kontrolnej, wykonana z pomocą echokardiografii, reografii impedancyjnej i nieinwazyjnej oceny układu autonomicznego.

Metody: W badaniu wzięło udział 52 chorych z PBC, z której to grupy wyróżniono 38 pacjentek z PBC bez schyłkowej niewydolności wątroby (ESLD – end-stage liver disease) oraz 44 zdrowe ochotniczki, dopasowane pod względem wieku ( $54,5 \pm 8,7$  i  $51 \pm 8,3$  lat, odpowiednio,  $p = 0,064$ ). Porównania między grupami dotyczyły jedynie chorych z PBC bez ESLD. Wykonywano przekłatkowe badanie echokardiograficzne, następnie ocenę globalnego odkształcenia podłużnego oraz myocardial work. Ponadto u każdej z pacjentek wykonano badanie metodą reografii impedancyjnej, oceniając nieinwazyjnie parametry hemodynamiczne, w tym: CO, CI, SV, SI, TPR, TRRI, EDI, IC i TFC. Analizowano także parametry aktywności układu autonomicznego: BRS, HRV i BPV. Dodatkowo każda z pacjentek miała wykonane podstawowe badania laboratoryjne, w tym profil lipidowy.

Wyniki: Skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) różniło się pomiędzy grupą PBC i grupą kontrolną ( $128 \pm 17$  mmHg i  $116 \pm 11$  mmHg, odpowiednio,  $p = 0,006$ ), podczas gdy rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP) ( $78 \pm 10$  mmHg i  $76 \pm 10$  mmHg,  $p = 0,2$ ) oraz częstość serca (HR) ( $73 \pm 12$  ud./min i  $70 \pm 8$  ud./min,  $p = 0,32$ ) nie.

Nie obserwowano różnic w końcoworozkurczowym wymiarze lewej komory (LVEDD) i wymiarze indeksowanym (LVEDD/BSA). Pacjentki z grupy PBC miały natomiast większe wymiary pozostałych jam serca w wartościach bezwzględnych i indeksowanych na powierzchnię ciała (BSA), w tym wymiar lewego przedsionka (LA, LA/BSA), prawej komory (RV, RV/BSA) i aorty (Ao, Ao/BSA). Wskaźnik masy lewej komory (LWMI) i względna jej grubość (RWT) oraz



grubość przegrody (IVS) i ściany tylnej (PW) były większe w grupie chorych z PBC. Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) mierzona metodą Simpsona także była istotnie większa w grupie chorych z PBC. Podobne wyniki uzyskano porównując grupę kontrolną z podgrupą pacjentek z PBC bez marskości wątroby. Parametry funkcji rozkurczowej lewej komory (E/A, E/e') różniły się w porównaniu do grupy kontrolnej, aczkolwiek nie pozwalały na rozpoznanie dysfunkcji rozkurczowej lewej komory. Pacjentki z grupy PBC miały wyższe wartości parametrów odkształcenia podłużnego (GLSAVG, GLSLAX, GLS4C, GLS2C), a także wskaźniki myocardial work (MW): global myocardial work (GWI) oraz global constructive work (GCW). Wskaźniki global work efficiency (GWE) oraz global wasted work (GWW) nie wykazywały różnic pomiędzy grupami. Nieinwazyjna ocena układu autonomicznego ujawniła mniejszą zmienność rytmu serca (HRV) i jej składowych oraz parametrów zmienności ciśnienia tętniczego (BPV) u chorych z PBC.

Wnioski: Pacjentki z PBC charakteryzuje przebudowa morfologiczna i zmiany funkcjonalne serca mogące świadczyć o rozwoju krążenia hiperkinetycznego także przed wystąpieniem marskości wątroby, co potwierdziła dodatkowa analiza grupy pacjentek z PBC bez marskości wątroby. Ponadto u tych pacjentek występują zaburzenia funkcji układu autonomicznego.

## **SUMMARY**

### **Variation in cardiovascular system in primary biliary cholangitis (PBC) patients.**

Background: Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic, autoimmune liver disease causing destruction of the small intralobular bile ducts in the liver. PBC patients can also develop extrahepatic manifestations, mostly related to skin, nervous system and laboratory abnormalities. Cardiac involvement is inconsistent in PBC studies despite the high levels of serum lipids. The treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA) caused that many patients with early-stage PBC may have a normal life expectancy and therefore the cardiovascular complications can develop. This correlation is not well proved and described in literature.

Purpose: The purpose of the study was to assess cardiac morphology and cardiovascular function in patients with PBC and in control subjects using echocardiographic indices, impedance cardiography and non-invasive autonomic assessment.

Methods: 52 female patients with PBC and 44 healthy females, matched for age ( $54.5 \pm 8.7$  years and  $51 \pm 8.3$  years respectively,  $p = 0.064$ ) were investigated. Comparison was made between 38 subjects from PBC group without ESLD and 44 healthy subjects. TTE study was performed and analysis of left ventricular (LV) global longitudinal strain (GLS) and myocardial work was performed. Moreover, impedance cardiography was carried out and parameters such as CO, CI, SV, SI, TPR, TRRI, EDI, IC, LVET and TFC were assessed. Analysis of autonomic function was made using BRS, HRV and BPV. Additionally routine laboratory tests were taken including lipid profile.

Results: Systolic blood pressure (SBP) differed between PBC and control group ( $128 \pm 17$  mmHg and  $116 \pm 11$  mmHg respectively,  $p = 0.006$ ), while diastolic blood pressure (DBP) ( $78 \pm 10$  mmHg and  $76 \pm 10$  mmHg,  $p = 0.2$ ) and heart rate (HR) ( $73 \pm 12$  bpm and  $70 \pm 8$  bpm,  $p = 0.32$ ) did not. PBC group had increased diameter of cardiac chambers when adjusted for body surface area (BSA), including left atrium (LA/BSA) and right ventricle (RV/BSA), as well as left ventricular mass (LWMI) and relative wall thickness (RWT) with no difference in left ventricular end diastolic diameter (LVEDD/BSA). LV ejection fraction (EF) measured by Simpson method was increased in PBC group. Analysis between healthy subjects and PBC patients without cirrhosis revealed similar outcomes. LV diastolic function parameters (E/A, E/e') differed in patients with PBC when compared with controls, nevertheless there were no criteria of diastolic dysfunction. LV GLS indices (GLSAVG, GLSLAX, GLS4C, GLS2C) were significantly higher

in PBC group, as well as global myocardial work indexes: global myocardial work (GWI) and global constructive work (GCW). Global work efficiency (GWE) and global wasted work (GWW) indexes were not different. Non-invasive autonomic assessment showed lower heart rate variability (HRV) as well as lower blood pressure variability (BPV) in patients with PBC.

Conclusion: Our study shows that PBC patients are characterized by remodeling and functional changes of the heart that could imply hyperkinetic circulation even before the development of cirrhosis, what was demonstrated after additional analysis with PBC group without cirrhosis. Moreover PBC patients have impaired autonomic function.

# 1. WSTĘP

W ostatnich latach przykłada się coraz większą uwagę do wpływu chorób niekardiologicznych, a także ich leczenia, na układ sercowo-naczyniowy. Wyodrębniają się nawet poszczególne podspecjalizacje łączące ze sobą dotychczas rozpatrywane odrębnie dziedziny medycyny, takie jak: kardiopunkologia, kardiopdiabetologia, kardiopnefrologia czy kardiopneurologia.

Według raportów Światowej Organizacji Zdrowia choroby układu sercowo-naczyniowego pozostają wiodącą przyczyną zgonów wśród osób powyżej 75 roku życia, nieznacznie tylko ustępując chorobom nowotworowym w populacji osób pomiędzy 55 a 74 rokiem życia w krajach takich jak Stany Zjednoczone czy Polska. W Zjednoczonym Królestwie Wielkiej Brytanii i Irlandii Północnej znajdują się na pierwszym miejscu także w tej młodszej kategorii wiekowej<sup>1</sup>. Tym samym choroby układu sercowo-naczyniowego rokrocznie odpowiadają za przeszło 4 miliony zgonów w Europie<sup>2</sup>.

Biorąc pod uwagę powyższe dane, nie dziwi fakt, że od dawna duże zainteresowanie budzą czynniki zwiększające ryzyko sercowo-naczyniowe. Dzięki badaniu Framingham Heart Study<sup>3</sup> wiele z nich ma obecnie ugruntowaną pozycję, ale wciąż toczą się badania nad rolą kolejnych czynników.

Coraz częściej okazuje się, że trudno nie rozpatrywać organizmu ludzkiego jako całości, gdyż wszelkie zachodzące w nim procesy są ze sobą ściśle związane, co w dobie bardzo wąskich specjalności lekarskich przestało być takie oczywiste i może przyczyniać się do niepowodzeń w procesie leczenia pacjentów.

## 1.1. Kardiohepatologia

Pojęcie kardiohepatologii nie ma tak ugruntowanej pozycji jak np. kardiopunkologia, ale o nierozzerwalnym znaczeniu i wzajemnych relacjach między sercem, a wątrobą nie trzeba nikogo przekonywać.

Przewlekłe choroby wątroby mogą prowadzić do upośledzenia czynności serca. Wyróżniono jednostkę chorobową nazywaną kardiopmiopatią wątrobową (ang. cirrhotic cardiomyopathy). Według definicji zaproponowanej na Światowym Kongresie Gastroenterologicznym w Montrealu w 2005 roku rozpoznaje się ją u pacjentów z marskością wątroby, u których występuje nieprawidłowa odpowiedź skurczowa lewej komory na stres i/lub zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory wraz z towarzyszącymi nieprawidłowościami elektrofizjologicznymi, przy nieobecności znanej choroby serca<sup>4</sup>. Początkowo była ona uważana za pewnego rodzaju ciekawostkę bez znaczenia klinicznego. W ostatnich dwóch dekadach okazało się, że

kardiomiopatia wątrobowa ma swój wkład w patogenezę takich powikłań marskości wątroby, jak zespół wątrobowo-nerkowy, infekcje, krwotoki, a co najważniejsze – może znacznie pogorszyć przebieg wykonywanych procedur chirurgicznych, takich jak zabieg przeszłyjnego wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-systemowego (TIPS) czy ortotropowe przeszczepienie wątroby (OLT)<sup>5</sup>.

W przebiegu marskości wątroby dochodzi do włóknienia jej mięszu i przebudowy narządu w strukturalnie nieprawidłowe guzki regeneracyjne oraz do rozwoju nadciśnienia wrotnego, jako konsekwencji utrudnionego przepływu krwi przez marski narząd. W obszarze tym rozwija się krążenie oboczne. Śródbłonek naczyń trzewnych jest stymulowany do produkcji substancji naczyniorozszerzających, takich jak tlenek azotu. Spada opór obwodowy, a krew z krążenia centralnego kieruje się do poszerzonego łożyska trzewnego. Pojawia się hipowolemia i niskie ciśnienie tętnicze, a w mechanizmie kompensacyjnym dochodzi do przyspieszenia częstości serca i zwiększenia rzutu serca, rozwija się krążenie hiperdynamiczne<sup>5</sup>.

W patogenezie choroby zwraca się uwagę na obecność endotoksyn bakteryjnych uwalnianych przez bakterie jelitowe do krwi. Endotoksyny, takie jak lipopolisacharyd, zmniejszają kurczliwość mięśnia sercowego, a także stymulują kardiomiocyty do wydzielania cytokin zapalnych, takich jak TNF- $\alpha$ , Il-1 $\beta$  czy Il-6. Cytokiny te także upośledzają kurczliwość mięśnia serca<sup>5, 6</sup>.

Kolejnym wymienianym mechanizmem, prowadzącym do rozwoju kardiomiopatii wątrobowej, jest zmniejszona gęstość i wrażliwość receptorów  $\beta$ -adrenergicznych w błonach komórkowych kardiomiocytów, jak również zmiany zachodzące w potasowych i wapniowych kanałach błonowych<sup>5, 7</sup>.

W październiku 2018 r, po niemalże 15 latach od pierwszej roboczej definicji, grupa ekspertów z Cirrhotic Cardiomyopathy Consortium zaproponowała nowe kryteria diagnostyczne dla rozpoznania kardiomiopatii wątrobowej<sup>8</sup>.

W przypadku kardiomiopatii wątrobowej dysfunkcja serca jest zwykle nieobecna w spoczynku, ujawnia się natomiast w odpowiedzi na stresory, np. wyżej wymienione przeszczepienie wątroby. W nowej definicji kardiomiopatii wątrobowej zaproponowano rozpoznanie dysfunkcji skurczowej przy spełnieniu następujących kryteriów uwzględniających nowe wytyczne echokardiograficzne oraz nowsze metody obrazowania:

- Obecność jednego z poniższych

1. LVEF  $\leq$  50%

2. Bezwzględna wartość GLS  $<$  18%

W przypadku dysfunkcji rozkurczowej należy spełnić co najmniej 3 z poniższych nieprawidłowości:

1. Prędkość  $e'$  przegrodowego  $< 7$  cm/s
2.  $E/e' \geq 15$
3. LAVI  $> 34$  mL/m<sup>2</sup>
4. Prędkość niedomykalności przez zastawkę trójdzielną  $> 2,8$  m/s

Wśród parametrów, które należałoby brać pod uwagę, ale które wymagają jeszcze potwierdzenia, wymieniono:

1. Nieprawidłową odpowiedź chronotropową i inotropową
2. Zmiany elektrokardiograficzne, szczególnie wydłużenie odstępu QT
3. Rozkojarzenie elektromechaniczne
4. Zmiana masy mięśnia serca
5. Biomarkery w surowicy: BNP, NTproBNP, troponina
6. Powiększenie jam serca
7. Obrazowanie serca metodą rezonansu magnetycznego<sup>8, 9, 10</sup>.

Jedyną skuteczną metodą leczenia kardiomiopatii wątrobowej na chwilę obecną pozostaje przeszczepienie wątroby. U części pacjentów powoduje ono regresję zmian sercowych: poprawia się funkcja skurczowa i rozkurczowa lewej komory, zmniejsza stężenie biomarkerów sercowych oraz skraca odstęp QT. Z drugiej strony sam zabieg przy współistnieniu kardiomiopatii wątrobowej stanowi istotne wyzwanie pod względem potencjalnych powikłań sercowo-naczyniowych<sup>5, 11</sup>.

Wśród chorób wątroby, w przebiegu których obserwuje się nieprawidłowości dotyczące serca, wymienia się ponadto niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby (NASLD) czy zapalenie wątroby typu C<sup>9, 10</sup>.

Z drugiej strony ostra i przewlekła niewydolność serca mogą wywołać ostre uszkodzenie wątroby (acute hepatic injury) lub przewlekłą hepatopatię zastoinową<sup>9</sup>.

Dane te pokazują, jak ważna jest ścisła współpraca pomiędzy hepatologami i kardiologami, pozwalająca na lepszą diagnostykę, leczenie oraz poprawę rokowania w wyżej wymienionych grupach pacjentów.

## **1.2. Czynniki zwiększające ryzyko sercowo-naczyniowe**

Najważniejsze czynniki zwiększające ryzyko sercowo-naczyniowe znane są od prawie 70 lat, kiedy to zostały opublikowane pierwsze wyniki badania Framingham Heart Study. Czteroletnia obserwacja liczącej ponad 5 tysięcy osób grupy wykazała, że wysokie wartości ciśnienia tętniczego, wysokie stężenie cholesterolu oraz nadmierna masa ciała przyczyniają się do

zwiększonej zapadalności na chorobę wieńcową<sup>3</sup>. W toku trwających w kolejnych latach analiz do czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych włączono płeć męską, starszy wiek, przerost mięśnia lewej komory, palenie tytoniu, cukrzycę, niską aktywność fizyczną, niski przyrost częstości serca w odpowiedzi na wysiłek fizyczny (chronotropic incompetence), zmniejszoną zmienność rytmu serca (HRV)<sup>12</sup>.

Biorąc pod uwagę znaczenie w obciążeniu systemów zdrowotnych przez choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD) w ślad za badaczami populacji z Framingham podążali inni, dopisując do wyżej wymienionej listy kolejne czynniki ryzyka, w tym wskaźnik uwapnienia naczyń >100 j. Agatstona, prędkości fali tętna między tętnicą szyjną a udową >10 m/s lub obecność blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych lub udowych stwierdzoną w badaniu ultrasonograficznym, wskaźnik kostka-ramię (ABI) <0,9 lub >1,4<sup>13</sup>. Okazało się również, że podłoże wielu przyczyn CVD stanowi tzw. deprywacja społeczna, a także stres psychospołeczny<sup>14</sup>.

Regulacja układu sercowo-naczyniowego przez autonomiczny układ nerwowy (AUN) stanowi dynamiczny proces tak u osób zdrowych, jak i chorych. Dysfunkcja AUN może być spowodowana pierwotnymi chorobami układu autonomicznego lub wtórnie, w odpowiedzi na chorobę serca lub inną chorobę układową. Wiąże się ona z niekorzystnym rokowaniem, w tym zwiększoną śmiertelnością. Wśród metod oceniających funkcję układu autonomicznego wymienia się ocenę zmienności rytmu serca (HRV), zmienności ciśnienia tętniczego (BPV) czy czułość odruchu z baroreceptorów tętniczych (BRS)<sup>15</sup>.

Najczęstszą przyczyną chorób sercowo-naczyniowych jest miażdżycy. Ten patofizjologiczny proces coraz częściej postrzegany jest jako zjawisko mediowane przez układ immunologiczny. Nagromadzenie i wzajemne oddziaływanie w obszarze podśródbłonkowym ściany tętnicy licznych komórek zapalnych i odpornościowych (w tym autoreaktywnych limfocytów) z komórkami śródbłonka, mięśni gładkich i komórek dendrytycznych oraz innych składowych układu odpornościowego takich jak cytokiny, chemokiny i przeciwciała skutkuje powstaniem blaszki miażdżycowej<sup>16</sup>. Biorąc pod uwagę leżący u podłoża powstania miażdżycy mechanizm, nie dziwi fakt, że przewlekłe mediowane immunologicznie choroby zapalne (IMID) takie jak łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy czy reumatoidalne zapalenie stawów wiążą się z wyższymi wskaźnikami śmiertelności sercowo-naczyniowej, przede wszystkich na tle przyspieszonego tworzenia się blaszek miażdżycowych<sup>17</sup>.

## **1.3. Pierwotne zapalenie dróg żółciowych – charakterystyka choroby**

### **1.3.1. Definicja**

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (PBC), dawniej pierwotna marskość żółciowa, to przewlekła, autoimmunologiczna choroba wątroby. Jej istotą jest niszczenie komórek nabłonka dróg żółciowych, czyli cholangiocyty, za pośrednictwem limfocytów T. W wyniku martwicy cholangiocyty dochodzi do gromadzenia się nacieków z komórek zapalnych, co ostatecznie powoduje cholestazę i włóknienie<sup>18</sup>. W populacji osób z rozpoznaną PBC znajdują się zarówno osoby bezobjawowe, jak i osoby ze schyłkową niewydolnością wątroby marskiej (ESLD, ang. end-stage liver disease). Wśród objawów choroby wymienia się świąd, przewlekłe zmęczenie, obecność kępek żółtych, obserwuje się również obniżoną gęstość mineralną kości i hiperlipidemię. Często współistnieją inne choroby autoimmunologiczne, takie jak zespół Sjogrena, choroba Hashimoto, reumatoidalne zapalenie stawów, twardzina układowa<sup>18, 19</sup>.

### **1.3.2. Epidemiologia**

Częstość występowania PBC pozostaje niska w porównaniu do innych chorób wątroby, ale w ostatnich dziesięcioleciach obserwuje się stopniowy wzrost zapadalności<sup>20</sup> szacując, że waha się ona od 0,33 do 5,8 na 100 000 osób. Chorobowość, czyli rozpowszechnienie tej choroby ocenia się na 1,91 do 33,8 na 100 000 osób w zależności od badanego regionu<sup>18</sup>.

### **1.3.3. Patogeneza**

W patogenezie choroby biorą udział zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. PBC najczęściej rozwija się pomiędzy 40 a 60 rokiem życia. Znacznie częściej chorują kobiety. W zależności od badań stosunek kobiet do mężczyzn wynosi średnio 9:1 (minimalnie 2,1:1 obserwowany w regionie Lombardii)<sup>21</sup>.

Dokładna etiologia i patogeneza PBC pozostają nie w pełni wyjaśnione. Jak wspomniano wyżej, wiadomo, że w jej przebiegu dochodzi do niszczenia wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych, przede wszystkim przez limfocyty T. Najprawdopodobniej u predysponowanych genetycznie osób zjawisko to jest inicjowane poprzez kontakt z antygenem, którym mogą być wirusy, alergeny, toksyczne cząsteczki chemiczne lub leki, co prowadzi do powstania reakcji autoimmunologicznej<sup>19</sup>. Wykrywane u większości pacjentów autoprzeciwciała mitochondrialne (AMA) są skierowane przeciwko komponentowi E2 kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej (PDC-E2). Jest to enzym zlokalizowany w wewnętrznej błonie mitochondriów. W efekcie końcowym dochodzi do wspomnianej wyżej destrukcji cholangiocyty, a następnie ich



włóknienia. U części pacjentów PBC może doprowadzić do przebudowy marskiej i niewydolności wątroby<sup>18, 19</sup>.

#### **1.3.4. Obraz kliniczny**

Obraz kliniczny PBC może być bardzo różny. U ponad połowy pacjentów w momencie rozpoznania choroby nie obserwuje się żadnych objawów, a jedynie nieprawidłowe czynnościowe parametry wątrobowe w badaniach laboratoryjnych. Najczęstszym zgłaszanym objawem jest zmęczenie. Pojawia się ono u 80% chorych. Dość często występuje również świąd, który typowo nasila się w nocy, pod wpływem ciepła, a także w ciąży. Wśród objawów skórnych wymienia się zwiększoną pigmentację skóry, żółtaki oraz dermatografizm. Obserwuje się też powiększenie wątroby, bolesność w prawej okolicy podżebrowej. W zaawansowanym stadium choroby pojawia się żółtaczka oraz objawy związane z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym<sup>18</sup>. Do objawów związanych bezpośrednio z cholestazą poza zmęczeniem i świądem zalicza się też hiperlipidemię, osteoporozę oraz upośledzenie wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach<sup>22</sup>. Podobnie jak u innych osób z przewlekłymi chorobami wątroby również u pacjentów z PBC występuje zwiększone, choć niższe niż w przypadku marskości wątroby na innym tle, ryzyko wystąpienia raka wątrobowokomórkowego<sup>18</sup>.

Istnieje podział PBC na cztery stadia. Stadium przedkliniczne charakteryzuje się obecnością przeciwciał antymitochondrialnych, nie występują objawy kliniczne ani inne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. Kolejne stadium jest również asymptotyczne, w jego przebiegu pojawiają się nieprawidłowe testy wątrobowe w badaniach biochemicznych krwi. W trzecim stadium rozwijają się objawy, takie jak zmęczenie lub świąd. Ostatnie, czwarte stadium to rozwój marskości wątroby, a następnie jej niewydolności<sup>23</sup>. Niewydolność wątroby nazywana jest też zdekompensowaną marskością wątroby, zaawansowaną chorobą wątroby, schyłkową niewydolnością wątroby marskiej, czy ESLD (end-stage liver disease) i ten ostatni synonim będzie używany w niniejszej pracy do określenia grupy najciężej chorych pacjentów z PBC.

U około 70% pacjentów z PBC obserwuje się współwystępowanie chorób towarzyszących. Rozpowszechnienie tych chorób jest większe wśród pacjentów z PBC w porównaniu do populacji ogólnej. Jak pisano we wstępie typowo są to inne choroby autoimmunologiczne, najczęściej zespół Sjogrena, autoimmunologiczna choroba tarczycy i twardzina układowa. Nieco rzadziej obserwuje się występowanie reumatoidalnego zapalenia stawów, tocznia układowego rumieniowatego lub celiakii<sup>22</sup>.

### 1.3.5. Rozpoznanie

Rozpoznanie PBC ustala się na podstawie spełnienia dwóch z trzech kryteriów, do których należą:

1. zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej (ALP) 1,5 raza przekraczająca górną wartość normy
2. obecność przeciwciał AMA w mianie 1:40 lub większym lub innych przeciwciał swoistych dla PBC (anty-GP210 lub anty-SP100), gdy AMA są nieobecne
3. typowy obraz histologiczny biopsji wątroby, opisywany jako przewlekłe nieropne zapalenie przewodów żółciowych (ang. chronic nonsuppurative biliary ductal destruction)<sup>18</sup>.

### 1.3.6. Leczenie

Leczenie w PBC ma na celu zmniejszenie objawów związanych z cholestazą, zapobieganie progresji włóknienia oraz uniknięcie powikłań związanych ze schyłkową niewydolnością wątroby marskiej. Obecnie do leczenia PBC wskazane są dwa leki: kwas ursodeoksycholowy (UDCA) oraz kwas obeticholowy (OCA).

Pierwszy z nich to naturalnie występujący, hydrofilny i zwiększający przepływ żółci kwas żółciowy, który znajduje zastosowanie w leczeniu PBC od ponad 20 lat, mimo to jego dokładny mechanizm działania nadal nie jest do końca poznany. Obserwuje się, że wywiera on pozytywny wpływ na wszystkich etapach choroby i jest uważany za lek pierwszego rzutu w PBC. Zmniejsza aktywność ALP, opóźnia histologiczną progresję choroby redukując stan zapalny, cholestazę i lizę komórek, co przekłada się na opóźnienie wystąpienia powikłań związanych z rozwojem nadciśnienia wrotnego. Lek jest zwykle dobrze tolerowany, ale tylko około 40-60% pacjentów odpowiada na ten rodzaj terapii<sup>18</sup>. Odpowiedź na leczenie UDCA według kryteriów barcelońskich definiuje się jako zmniejszenie aktywności ALP w surowicy o co najmniej 40% aktywności wyjściowej lub jako całkowitą normalizację ALP w rok od rozpoczęcia leczenia. Inne kryteria biorą również pod uwagę stężenie bilirubiny.

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie UDCA wdraża się terapię drugiej linii, tj. OCA. Jest to półsyntetyczny kwas żółciowy, który aktywuje jądrowy receptor farnezoidu X (FXR), prowadząc w ten sposób do zahamowania produkcji kwasów żółciowych. Podobnie jak UDCA, także OCA jest dobrze tolerowany, prowadzi do redukcji reakcji zapalnej oraz cech cholestazy. W badaniach biochemicznych obserwuje się tym samym zmniejszenie aktywności ALP oraz spadek stężenia bilirubiny.

Wśród toczących się badań klinicznych korzystny efekt obserwuje się w trakcie stosowania fibratów (bezafibrat). Inne obiecujące terapie, wymagające jednak dalszych badań to m.in. zastosowanie analogów czynnika wzrostu fibroblastów 19 (FGF-19), innych agonistów FXR, leków antyfibrotycznych, kwasów: norursodeoksycholowego oraz tauroursodeoksycholowego czy leków immunomodulujących<sup>18</sup>.

Pomimo opisywanej w przebiegu PBC hiperlipidemii w jej leczeniu nie znajdują zastosowania główne leki dedykowane temu schorzeniu, czyli statyny. Okazuje się, że u większości pacjentów obserwowany w dokładniejszej analizie laboratoryjnej profil lipidowy jest w efekcie korzystny (o czym szerzej napisano w dyskusji) i nie upoważnia do takiej terapii. Jeśli jednak na podstawie dodatkowych czynników oceni się ryzyko sercowo-naczyniowe jako wysokie, to na podstawie kilku prac wykazano, że poza zdekompensowaną marskością wątroby sama przewlekła choroba wątroby nie jest przeciwwskazaniem do włączenia statyny<sup>24, 25, 26</sup>.

### **1.3.7. PBC a układ sercowo-naczyniowy**

Jak opisywano wyżej, pierwotne zapalenie dróg żółciowych może manifestować się pozawątrobowym przebiegiem. Od wielu lat osoby zajmujące się tą chorobą zadają sobie następujące pytania:

1. czy wobec tego do klinicznych manifestacji choroby można również zaliczyć zajęcie naczyń i serca, a także:
2. czy pacjenci z PBC mają zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe, a jeśli tak, to jaka jest tego przyczyna?

Dane dotyczące tego zagadnienia są nieliczne, często niestety sprzeczne. Większość badań wykazała brak takiego związku, jednak pojawiają się doniesienia, że może być zgoła odmiennie. Badania epidemiologiczne wykazały istotny statystycznie wzrost śmiertelności ogólnej w populacji pacjentów z PBC, przy czym znaczącym komponentem tej liczby były przyczyny niezwiązane bezpośrednio z chorobą wątroby<sup>9, 27, 28</sup>. Biorąc pod uwagę odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej należałoby wziąć pod uwagę mechanizmy sercowe jako prawdopodobne przyczyny zwiększonej śmiertelności niezwiązanej z chorobą wątroby<sup>9</sup>. Analizując wymienione wyżej czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego należałoby przypuszczać, że taki związek jest bardzo prawdopodobny.

PBC znajduje się w grupie przewlekłych chorób zapalnych mediowanych immunologicznie. Większość pacjentów ma zaburzenia profilu lipidowego. Zmęczenie, zgłaszane

przez pacjentów jako jeden z dominujących objawów nie sprzyja regularnej aktywności fizycznej, to z kolei może prowadzić do otyłości. Choroba przewlekła może sprzyjać depresji, izolacji społecznej, naraża na stres. Obserwowana u pacjentów z PBC dysfunkcja układu autonomicznego prowadzi do zwiększonej śmiertelności z przyczyn sercowych<sup>29, 30, 31</sup>. Opisywane istotne nieprawidłowości dotyczące bioenergetyki mięśni poprzecznie prążkowanych dały pole do dalszej dyskusji i przełożenia ich na mięsień sercowy<sup>29, 32</sup>.

## **2. Cel pracy**

Celem niniejszej pracy była ocena morfologii i funkcji układu sercowo-naczyniowego u pacjentek z PBC wykonana z pomocą echokardiografii, reografii impedancyjnej i nieinwazyjnej oceny układu autonomicznego.

## **3. Hipoteza badawcza**

Zmiany morfologiczne i funkcjonalne układu sercowo-naczyniowego u pacjentek z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) różnią się w porównaniu do osób zdrowych.

## **4. Materiały i metody**

### **4.1. Badana grupa**

W badaniu uczestniczyło 96 kobiet spełniających kryteria włączenia i wyłączenia. Materiał stanowiło 52 kobiety z potwierdzonym PBC oraz 44 kobiety stanowiące grupę kontrolną. Pacjentki z PBC były rekrutowane z Poradni i Kliniki Hepatologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Chorobę rozpoznawano w oparciu o kryteria American Association for the Study of Liver Diseases, w tym podwyższonej aktywności ALP, obecności przeciwciał antymitochondrialnych i charakterystycznego obrazu w biopsji wątroby, gdzie do rozpoznania PBC konieczne jest spełnienie dwóch z trzech wyżej wymienionych nieprawidłowości<sup>33</sup>.

Grupę kontrolną stanowiły kobiety dobrane pod względem wieku, które nie miały chorób będących kryterium wyłączenia z badania.

Każda osoba złożyła pisemną zgodę na udział w badaniu. Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

## **4.2. Schemat badania**

### **4.2.1. Kryteria włączenia**

Do badania włączano następujące osoby:

- płci żeńskiej
- w wieku pomiędzy 18 a 75 rokiem życia
- z potwierdzonym PBC
- wyrażające zgodę na udział w badaniu

### **4.2.2. Kryteria wyłączenia**

Z badania wyłączono następujące osoby:

- płci męskiej
- poniżej 18 roku życia i powyżej 75 roku życia
- z przewlekłym zespołem wieńcowym, napadowymi lub utrwalonymi zaburzeniami rytmu serca, ciężkimi wadami serca, przewlekłymi chorobami płuc, powikłaną cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek w stadium co najmniej 3b wg KDIGO, z przewlekłymi chorobami neurologicznymi.
- nie wyrażające zgody na udział w badaniu

### 4.2.3. Plan badania

Wizyta w Klinice Hepatologii

- godzina 7:30: podpisanie zgody na udział w badaniu
- godzina 8:00: pobranie krwi



Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii - godz. 9:00

Pracownia Echokardiografii

- odpoczynek w pozycji leżącej: 10 minut
- pomiar ciśnienia tętniczego i tętna
- badanie echokardiograficzne: 45 minut



Pracownia Badań Czynnościowych Układu Krążenia

- odpoczynek w pozycji leżącej: 15 minut
- badanie z zastosowaniem Task Force Monitor: 10 minut

### 4.3. Metody

Wszystkie procedury wykonywano w godzinach rannych, w cichych pomieszczeniach, w których temperatura powietrza wynosiła 20 - 21°C. Uczestniczki badania zostały poproszone, aby na 12 godzin przed badaniem nie spożywały napojów z kofeiną oraz napojów alkoholowych, a także nie paliły papierosów. Każda pacjentka zgłaszała się do Kliniki na czczo. Pacjentki z PBC zgłaszały się najpierw do Kliniki Hepatologii, w której miały pobieraną próbkę krwi żyłnej na podstawowe badania laboratoryjne (morfologię krwi, stężenie kreatyniny, CRP, glukozy, bilirubiny i lipidogramu, aktywność ALT, AST, ALP). Pacjentkom z grupy kontrolnej pobierano krew w Klinice Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii.

Od każdej pacjentki zbierano podstawowy wywiad medyczny. Uzyskiwano pomiar masy ciała i wzrostu, który w dalszym etapie pozwalał na oszacowanie wskaźnika masy ciała (BMI) oraz powierzchni ciała (BSA).

Przed przystąpieniem do badania echokardiograficznego pacjentki były poproszone o zjedzenie lekkiego śniadania. Bezpośrednio przed wykonaniem badania odpoczywały w pozycji leżącej w Pracowni Echokardiografii przez 10 minut. Następnie w pozycji siedzącej rejestrowano pomiar ciśnienia tętniczego oraz tętna za pomocą ciśnieniomierza automatycznego. Ich wartości uzyskano jako średnie ciśnienie tętnicze oraz tętno z dwóch postępujących po sobie pomiarów w odstępach co najmniej 1-minutowych. Pomiarów te wykorzystywano później do obliczeń parametrów echokardiograficznych. W trakcie badania echokardiograficznego u każdej pacjentki rejestrowano 1-odprowadzeniowe EKG. Badanie trwało około 45 minut.

Następnie pacjentka przechodziła do drugiej pracowni, gdzie po 15-minutowym odpoczynku w pozycji leżącej wykonywano kardiografię impedancyjną oraz nieinwazyjną rejestrację parametrów układu autonomicznego.

#### **4.3.1. Echokardiografia przezklatkowa z zastosowaniem metod klasycznych**

Wszystkie badania echokardiograficzne przeprowadzono w Pracowni Echokardiografii Kliniki Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii. Przezklatkowe badanie echokardiograficzne (TTE), ang. transthoracic echocardiography, przeprowadzono na aparacie VIVID 9 (GE Healthcare, Horten, Norway). Badanie wykonywał doświadczony echokardiografista, który nie posiadał informacji, w której grupie znajduje się pacjentka.

Bezpośrednio przed badaniem wykonywano pomiar ciśnienia tętniczego na tętnicy ramiennej za pomocą ciśnieniomierza automatycznego, pomiar częstości serca, podłączano pacjentce 1-odprowadzeniowy zapis EKG.

Dwuwymiarowe badanie TTE wykonywano u pacjentek w pozycji leżącej na boku, z uniesioną lewą kończyną górną, w czasie spokojnego oddychania. Rejestracje obrazów wykonywane były podczas zatrzymanego oddechu w czasie trzech cykli pracy serca. Zwracano uwagę na optymalną widoczność załamka R w zapisie EKG.

Badanie 2D TTE wykonywano w standardowych projekcjach echokardiograficznych: przymostkowo w osi długiej i krótkiej; w projekcji koniuszkowej wykonano rejestrację w projekcjach: 4-jamowej, 3-jamowej i 2-jamowej. Korzystano z zapisu doplera fali pulsacyjnej (PW), doplera fali ciągłej (CW), doplera tkankowego oraz doplera kolorowego.

Wszystkie nagrania zapisano na dysku twardym aparatu echokardiograficznego, następnie jako „surowe dane” (raw data) zostały skopiowane na dysk zewnętrzny i przeniesione do oprogramowania komputerowego EchoPAC (wersja 202 i 204), na którym wykonywano analizę off-line.

Pomiary ilościowe dokonywane były zgodnie z wytycznymi wykonywania badań TTE<sup>34</sup>: wymiary lewej i prawej komory, przegrody międzykomorowej, grubości ściany tylnej wymiar lewego przedsionka oraz aorty wstępującej wykonano w projekcjach 2D. Wartość frakcji wyrzutowej lewej komory uzyskano za pomocą dwupłaszczyznowej metody sumowania dysków Simpsona. Masę lewej komory wyliczano zgodnie ze wzorem American Society of Echocardiography<sup>34</sup>. Parametry napływu mitralnego (prędkości E i A) mierzone metodą doplera pulsacyjnego (PW) oraz prędkość e' części przegrodowej i bocznej pierścienia mitralnego (średnia arytmetyczna z obu pomiarów) mierzone metodą doplera tkankowego (TDI) uzyskano zgodnie z wytycznymi<sup>34</sup>. Wymiar drogi odpływu z lewej komory (LVOT), ang. left ventricular outflow tract, mierzono w odległości 5 mm od zastawki aortalnej w okresie śródskurczu, z tej wartości aparat automatycznie wyliczał pole powierzchni LVOT (LVOT area). Całą prędkość przepływu w czasie w drodze odpływu z lewej komory (LVOT VTI) uzyskiwano z projekcji pięciojamowej poprzez obrysowanie pola spektrum doplerowskiego. Celem zapewnienia precyzji, każdy pomiar wykonywano trzykrotnie i wyciągano średnią wartość. Mnożąc uzyskany wynik przez wartość pola powierzchni LVOT wyliczano objętość wyrzutową (SV), ang. stroke volume. Pojemność minutową (CO), ang. cardiac output, uzyskiwano przez pomnożenie objętości wyrzutowej przez częstość serca. Wartość SV i CO indeksowano w oparciu o BSA<sup>35</sup>. Parametry funkcji skurczowej prawej komory, które analizowano to pomiar wychylenia skurczowego pierścienia trójdzielnego (TAPSE) i skurczowa prędkość miokardialna bocznej części pierścienia zastawki trójdzielnej (RV S'). Wartość TAPSE wyliczano w obrazowaniu M-mode ruchu pierścienia trójdzielnego w projekcji czterojamowej, a parametr RV S' przy zastosowaniu TDI, zgodnie z wytycznymi<sup>34</sup>.

#### **4.3.2. Badanie echokardiograficzne przy użyciu metody śledzenia markerów akustycznych (STE) z zastosowaniem oprogramowania GE EchoPAC**

Techniką służącą do oceny odkształcenia mięśnia lewej komory jest metoda śledzenia markerów akustycznych, tzw. speckle tracking echocardiography (STE) lub 2D strain. Markery akustyczne to plamki (speckles) powstające podczas odbijania się od mięśnia sercowego fal dźwiękowych o niskich częstotliwościach. Dzięki opracowanej metodzie komputerowej można śledzić ruch tych plamek we wszystkich kierunkach, określając ich odkształcenie (strain). Metoda STE opiera się na pomiarze tzw. *Lagrangian strain*, który opisuje deformację danego segmentu jako iloraz zmiany długości podczas skurczu do długości końcoworozkurczowej. STE jest niezależna od kąta padania wiązki doplerowskiej i odzwierciedla tylko ruch aktywnie kurczących



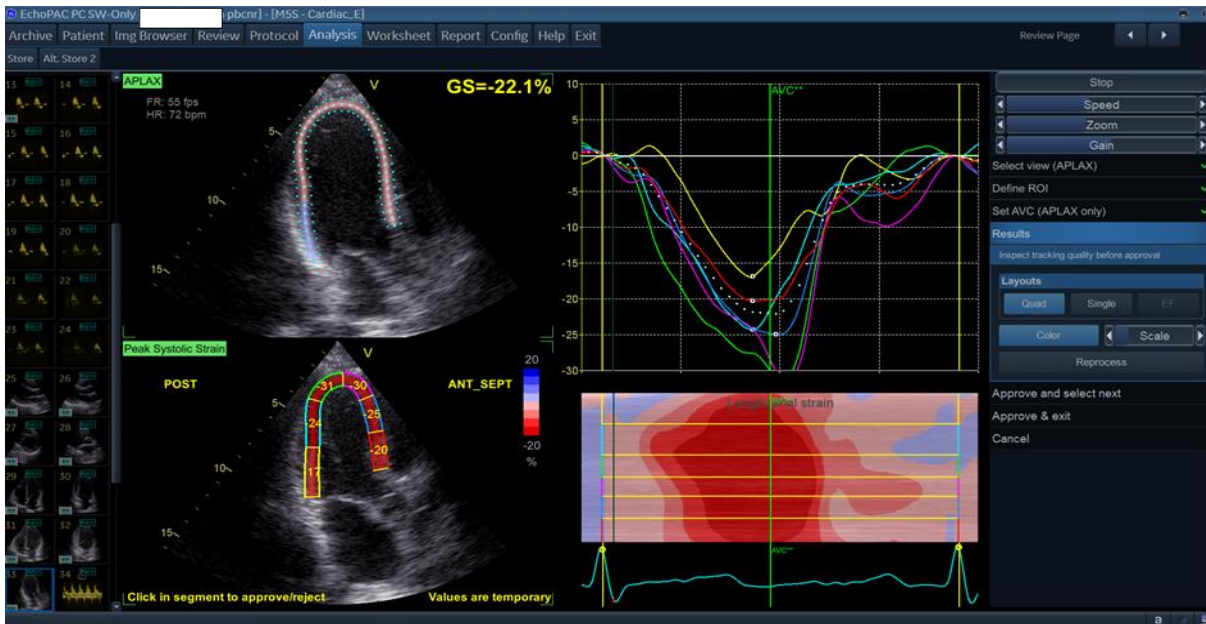
się segmentów miokardium. Istnieje coraz więcej danych na to, że ocena odkształcenia mięśnia sercowego dostarcza unikalne informacje dotyczące regionalnej i globalnej funkcji lewej komory. Obecnie metoda STE ma ugruntowaną pozycję w diagnostyce choroby wieńcowej, kardiomiopatii, dysfunkcji rozkurczowej lewej komory oraz oceny dysfunkcji mięśnia serca u pacjentów nowotworowych otrzymujących chemioterapię<sup>36, 37, 38</sup>.

W przedstawionej pracy oceniano globalne odkształcenie podłużne (GLS), czyli deformację miokardium od podstawy w kierunku koniuszka serca. Parametr ten określa zmianę względnej długości mięśnia serca między okresem końcoworozkurczowym, a okresem końcowoskurczowym i w normalnych warunkach przyjmuje on wartość ujemną. Założono, że  $GLS < -20\%$  odpowiada wartościom prawidłowym. GLS wnosi dodatkową wartość prognostyczną w stosunku do frakcji wyrzutowej lewej komory, co ma szczególne znaczenie w subklinicznej fazie choroby serca, kiedy LVEF zachowuje jeszcze wartość prawidłową<sup>38, 39</sup>.

Analizę STE wykonywano w aplikacjach służących do analizy odkształcenia, będących integralną częścią „stacji roboczej” danego producenta echokardiografu, w tym przypadku GE EchoPAC - AFI (Automated Function Imaging).

Globalne odkształcenie podłużne (GLS) oceniano przy wykorzystaniu trzech projekcji koniuszkowych: 4-jamowej, 3-jamowej oraz 2-jamowej. Analizę rozpoczynano od projekcji trzyjamowej, tak, aby móc oszacować czas zamknięcia zastawki aortalnej (AVC), ang. aortic valve closure, potrzebny do dalszej analizy. AVC oznacza zakończenie fazy skurczu (end systole; ES) i początek rozkurczu izowolumetrycznego. System automatycznie wyświetla klatkę nagrania w momencie końca skurczu LV. Tak zwany obszar zainteresowania (ROI) był wyznaczany automatycznie poprzez obrysowanie konturu wsierdzia, ale podlegał weryfikacji manualnej przez echokardiografistę w razie takiej potrzeby. Po zatwierdzeniu ewentualnych zmian program prezentował dane w formie graficznej 2D i M-mode, wykres wartości danego parametru w czasie z odniesieniem do zapisu EKG. (Rycina 1a). W podobny sposób wykonywano pomiary w projekcji czterojamowej (Rycina 1b) i dwujamowej (Rycina 1c).

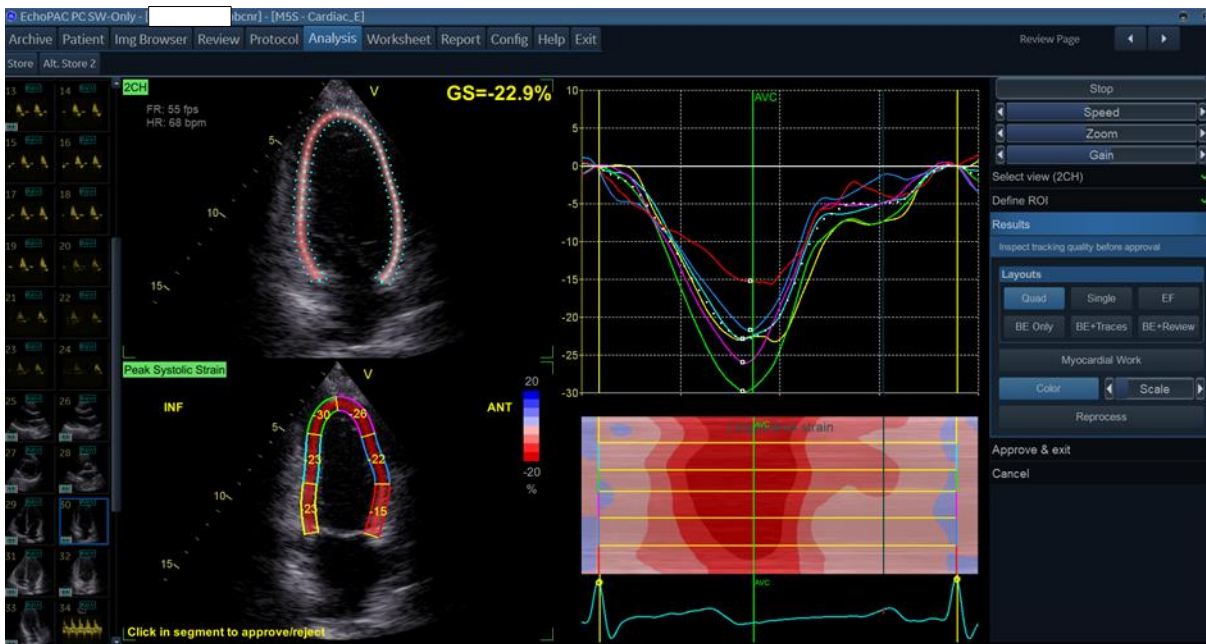
Końcowy efekt analizy danych przedstawiany jest w postaci tzw. oka byka (ang. bull's eye), czyli 17-segmentowej mapy planarnej dla projekcji koniuszkowych (Rycina 2).



Rycina 1a. Odształcenie podłużne w projekcji 3-jamowej warstwy środkowej mięśnia sercowego LV. Po stronie lewej na górze kolorami zaznaczono segmenty mięśnia i podano wartość globalną odkształcenia dla tej warstwy mięśnia (GS). Po lewej stronie na dole prezentacja liczbowa GS dla każdego segmentu mięśnia LV. Po stronie prawej na górze obraz odkształcenia na wykresie, a po stronie prawej na dole prezentacja jednowymiarowa.



Rycina 1b. Odształcenie podłużne w projekcji 4-jamowej warstwy środkowej mięśnia sercowego LV.



Rycina 1c. Odkształcenie podłużne w projekcji 2-jamowej warstwy środkowej mięśnia sercowego LV.



Rycina 2. Wartości odcinkowego szczytowego odkształcenia podłużnego LV (peak systolic strain) przedstawione w formie 17-segmentowej mapy planarnej, tzw. Bull's eye. Na górze po stronie prawej znajdują się wartości liczbowe globalnych wartości odkształcenia dla projekcji 4-jamowej, 2-jamowej i 3-jamowej oraz globalnej wartości odkształcenia dla warstwy środkowej mięśnia sercowego (GLS Avg).

Analiza odkształcenia miokardium, pomimo wielu zalet, nie jest metodą doskonałą. Jest zależna m.in. od obciążenia wstępnego i następczego serca. W ostatnich latach pojawił się nowy

parametr oceniający funkcję skurczową lewej komory, myocardial work (MW), który pozwala jednocześnie na ocenę odkształcenia (strain), jak i obciążenia.

Do wyliczenia myocardial work używa się tego samego oprogramowania (EchoPac). Po wyliczeniu GLS lewej komory wprowadza się wartości ciśnienia tętniczego zmierzone na tętnicy ramiennej przed rozpoczęciem badania echokardiograficznego (Rycina 3a). Program wykreśla pętle ciśnienie tętnicze – odkształcenie poprzez synchronizację odkształcenia podłużnego, aktualnego ciśnienia tętniczego oraz czasu, jaki upływa od zamknięcia zastawki mitralnej do czasu jej otwarcia (Rycina 3a, 3b i 3c). Na ich podstawie możemy uzyskać następujące parametry:

1. GMWI (ang. global myocardial work index), odpowiadający całkowitej pracy w obszarze pętli ciśnienie lewej komory – odkształcenie lewej komory, począwszy od zamknięcia zastawki mitralnej do otwarcia zastawki mitralnej.

2. GCW (ang. global constructive work): praca wykonana podczas skracania mięśnia lewej komory w czasie jej skurczu i wydłużania mięśnia lewej komory w czasie izowolumetrycznego czasu relaksacji.

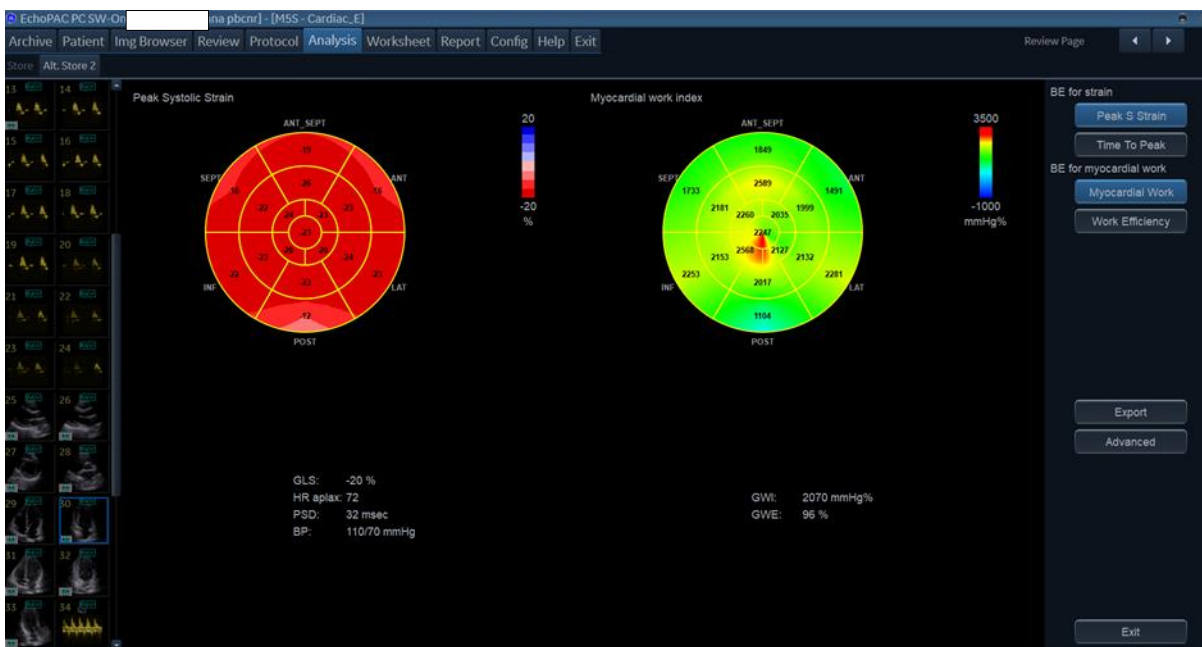
3. GWW (ang. global wasted work): praca wykonana podczas wydłużania mięśnia lewej komory w czasie jej skurczu i skracania mięśnia lewej komory po zamknięciu zastawki aortalnej (post-systolic shortening) i w czasie izowolumetrycznej relaksacji.

4. GWE (ang. global work efficiency): jest to iloraz GCW i sumy GCW i GWW.

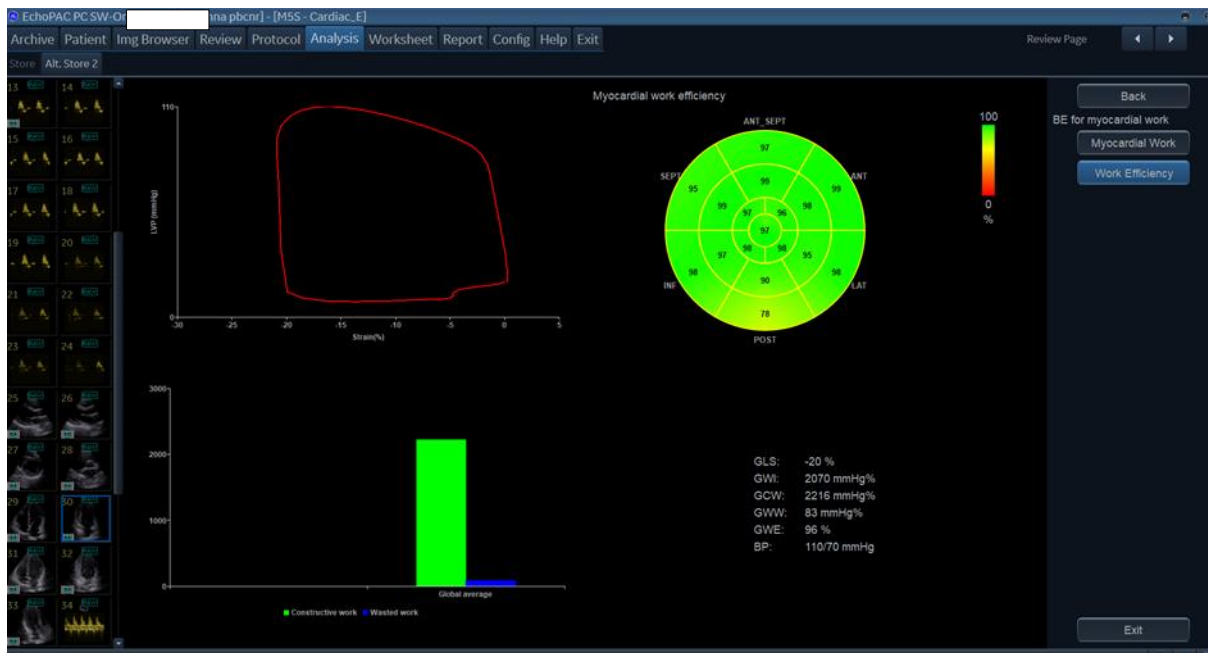
Walidacja wykorzystanego oprogramowania echokardiograficznego do wyliczania analiz pętli ciśnienie – odkształcenie oraz ich korelacja z pomiarami inwazyjnymi była wykonywana przez innych badaczy<sup>40, 41, 42</sup>.



Rycina 3a. Wylczenie parametrów dla myocardial work, etap pierwszy: projekcja koniuszkowa 3-jamowa. W dolnej części zaznaczono czasy zamknięcia i otwarcia zastawki mitralnej oraz aortalnej. W bocznej części po prawej stronie widoczna jest wartość ciśnienia tętniczego badanej pacjentki



Rycina 3b. Wylczenie parametrów dla myocardial work, etap drugi: po stronie lewej na górze mapa planarna Bull's eye dla GLS. Po stronie prawej na górze mapa planarna Bull's eye dla myocardial work index.



Rycina 3c: Wyliczenie parametrów dla myocardial work, etap trzeci. Na górze po stronie lewej pętla ciśnienie tętnicze – odkształcenie; na górze po stronie lewej mapa planarna Bull’s eye dla myocardial work efficiency; na dole po stronie lewej wykres słupkowy dla myocardial constructive work i myocardial wasted work; po stronie prawej na dole przedstawione wyniki analizy globalnych wartości myocardial work.

### 4.3.3. Kardiografia impedancyjna (ICG), ocena zmienności rytmu serca (HRV) oraz zmienności ciśnienia tętniczego (BPV), czułość odruchu z baroreceptorów (BRS)

Pomiary parametrów kardiografii impedancyjnej oraz wskaźników aktywności układu autonomicznego: HRV, BPV i BRS przeprowadzono za pomocą aparatu Task Force Monitor (TFM, CNSystems, Medizintechnik, Graz, Austria).

Powtarzalność i wiarygodność wyników przy zastosowaniu tej metody została potwierdzona w wielu badaniach<sup>43, 44, 45</sup>.

Moduły pomiarowe tego systemu umożliwiają rejestrację, przetwarzanie, analizowanie i zapisywanie sygnałów przy użyciu elektrokardiografii (EKG), kardiografii impedancyjnej (ICG), ciągłego (beat-to-beat) pomiaru ciśnienia tętniczego z kompletną korekcją sygnału oraz interwałowego oscylometrycznego pomiaru ciśnienia tętniczego (Ryciny 4 – 9).

Elektrokardiograf rejestruje czynność elektryczną mięśnia serca z powierzchni klatki piersiowej.

ICG w sposób nieinwazyjny mierzy zmiany zachodzące w impedancji (oporności) klatki piersiowej. Zmiany te są wytwarzane poprzez fluktuujące objętości krwi. TFM odczytuje zmiany impedancji przez trzy elektrody paskowe, wyliczając pochodną impedancji  $dZ/dt: \pm 10 \Omega/s$ .

Dzięki temu można ocenić czynność serca (cardiac function) oraz wyliczyć parametry charakteryzujące obciążenie wstępne (preload), obciążenie następcze (afterload) oraz kurczliwość mięśnia lewej komory (myocardial contractility).

Ciągły pomiar ciśnienia tętniczego prowadzony był za pomocą pletyzmografu. Jego wypełniony powietrzem mankiet zakładano na palec wskazujący i środkowy pacjentki. Działanie tego urządzenia polega na pomiarze ciśnienia środowiska okołonaczyniowego na kończynie górnej, które odpowiada ciśnieniu krwi w naczyniu, przenoszonemu przez jego ścianę do otoczenia (metoda fotoelektryczna)<sup>46</sup>.

Urządzenie do oscylometrycznego pomiaru ciśnienia tętniczego krwi rejestruje zmiany ciśnienia przenoszone przez tętno w obrębie tętnicy ramiennej uciśniętej mankiem. Odstęp czasowy pomiędzy kolejnymi pomiarami wynosił 3 minuty.

Wszystkie sygnały biologiczne rejestrowane i parametry hemodynamiczne wyliczane przez system zbierane są w sposób całkowicie nieinwazyjny w trybie beat-to-beat. Do ostatecznej analizy użyto wartości średnich.

#### **4.3.3.1. Parametry hemodynamiczne i parametry kurczliwości mięśnia sercowego**

Parametry hemodynamiczne uzyskane metodą ICG, to:

- objętość wyrzutowa serca (SV) i wskaźnik skurczowy serca (SI), tj. objętość wyrzutowa serca indeksowana w stosunku do powierzchni ciała
- pojemność minutowa serca (CO) i wskaźnik sercowy (CI)
- obwodowy opór naczyniowy (TPR) i wskaźnik obwodowego oporu naczyniowego (TPRI) jako parametry oceniające obciążenie następcze
- objętość końcowo-rozkurczowa indeksowana na powierzchnię ciała (EDI) jako parametr oceniający obciążenie wstępne<sup>29</sup>.

Parametry kurczliwości mięśnia sercowego uzyskane metodą ICG, to:

- czas wyrzutu krwi z lewej komory LVET; jest to czas, jaki upływa pomiędzy otwarciem a zamknięciem zastawki aortalnej (skurcz mechaniczny)<sup>29</sup>
- wskaźnik kurczliwości IC; odzwierciedla maksymalny przepływ krwi podczas wyrzutu przez lewą komorę
- wskaźnik przyspieszenia ACI: określa maksymalne przyspieszenie przepływu krwi w aorcie

Ponadto oceniano:

- zawartość płynu w klatce piersiowej (TFC)<sup>47</sup>.

### 4.3.3.2. Ocena zmienności rytmu serca (HRV) i zmienności ciśnienia tętniczego (BPV)

Ocena zmienności rytmu serca (HRV, ang. heart rate variability), oraz zmienności ciśnienia tętniczego (BPV, ang. blood pressure variability), jest nieinwazyjną metodą pozwalającą na ocenę aktywności składowych układu autonomicznego.

Nierównowaga autonomicznego układu nerwowego, z jej przesunięciem w stronę zwiększonej aktywności współczulnej i zmniejszonego napięcia nerwu błędnego jest związana z wyższym ryzykiem wystąpienia zgonu z przyczyn sercowych. Dlatego ocena HRV stanowi doskonałe narzędzie służące do identyfikacji osób, u których takie ryzyko występuje<sup>48, 49</sup>. W licznych badaniach zauważono, że także zmienność ciśnienia tętniczego (BPV) zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe<sup>50</sup>.

Jak wspomniano wyżej, aparat TFM pozwala na automatyczną, nieinwazyjną i ciągłą rejestrację ciśnienia tętniczego metodami: fotoelektryczną (vascular unloading method), oscylometryczną oraz na ciągły zapis EKG. Dzięki temu możliwa jest analiza częstotliwości interwału RR i sygnału ciśnienia tętniczego krwi w trybie ciągłym (beat-to-beat). Sygnały te transformowane są z domeny czasu do domeny częstotliwości jako:

- pasmo wysokich częstotliwości (HF 0,15 – 0,4 Hz), które odpowiada napięciu nerwu błędnego i reprezentuje część przywspółczulną autonomicznego układu nerwowego
- pasmo niskich częstotliwości (LF 0,04 – 0,15 Hz), które jest związane z napięciem układu współczulnego, a według niektórych badaczy także przywspółczulnego, i powstaje na skutek oscylacyjnych zmian odstępów RR oraz towarzyszącym im zmianom ciśnienia tętniczego w odruchu z baroreceptorów tętniczych
- pasmo bardzo niskich częstotliwości (pasmo VLF 0,003 – 0,04 Hz)<sup>48, 51</sup>.

Aparat TFM w sposób automatyczny wykonuje analizę spektralną (widmową) HRV i BPV wykorzystując algorytm adaptacyjny autoregresji (ARR)<sup>48</sup>. Uzyskujemy w ten sposób następujące parametry:

- całkowitą gęstością widma mocy (PSD)
- składowe częstotliwości:
  - a. bardzo niską częstotliwość (VLF, very low frequency)
  - b. niską częstotliwość (LF, low frequency)
  - c. wysoką częstotliwość (HF, high frequency)

Składowa LF i HF przedstawiono w jednostkach całkowitych, a także w jednostkach znormalizowanych:



1. dla HRV: LFnu-RRI, HFnu-RRI
2. dla ciśnienia skurczowego: LFnu-sBP, HFnu-sBP
3. dla ciśnienia rozkurczowego: LFnu-dBP, HFnu-dBP

Ze względu na to, że stosunek LH/HF uznaje się za wskaźnik równowagi współczulno-przywspółczulnej<sup>51,52</sup>, oceniano także proporcję zmian składowych HRV i BPV:

— dla HRV: LF/HF-RRI dla wartości w jednostkach znormalizowanych i LF/HFRRI dla wartości w jednostkach całkowitych

— dla sBP: LF/HF-sBP dla wartości w jednostkach znormalizowanych i LF/HFSPB dla wartości w jednostkach całkowitych

— dla dBP: LF/HF-dBP dla wartości w jednostkach znormalizowanych i LF/HFDPB dla wartości w jednostkach całkowitych

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego analizie poddawano 5-minutowe zapisy EKG i nie uwzględniano składowej VLF. Pod uwagę brano jedynie składowe LF i HF, ponieważ tylko one związane są z szybką regulacją autonomiczną rytmu serca i ciśnienia tętniczego<sup>48, 51</sup>.

#### **4.3.3.3. Czulość odruchu z baroreceptorów (BRS)**

Baroreceptory tętnicze to mechanoreceptory znajdujące się w łuku aorty oraz w zatokach tętnic szyjnych. Są one pobudzane przez mechaniczne rozciągnięcie struktur, w których się znajdują, na przykład poprzez wzrost ciśnienia tętniczego. Impulsy przewodzone są włóknami nerwu językowo-gardłowego i nerwu błędnego do jądra pasma samotnego (NTS) w rdzeniu przedłużonym. Pobudzenie baroreceptorów zwiększa częstotliwość wyładowań, aktywuje neurony NTS, a te z kolei pobudzają nerw błędny, który na drodze eferentnej powoduje osłabienie kurczliwości mięśnia sercowego, zwolnienie częstości serca i zmniejszenie pojemności minutowej (składowa sercowa odruchu). Jednocześnie obniża się ciśnienie tętnicze na drodze hamowania tonicznej aktywności współczulnej włókien zwężających tętnice (składowa naczyniowa odruchu). Przy spadku ciśnienia tętniczego dochodzi do odwrotnej sytuacji: odbarczenia baroreceptorów, odhamowania tonicznej aktywności współczulnej i wzrostu ciśnienia tętniczego i częstości serca<sup>53</sup>.

Odruch z baroreceptorów tętniczych stanowi swoiste połączenie współdziałania układu współczulnego i przywspółczulnego, dlatego jego badanie pozwala na ocenę czynności układu autonomicznego, regulującego układ sercowo-naczyniowy.

Obecnie jedną z najczęściej wykorzystywanych metod oceny odruchowej aktywności z baroreceptorów jest tzw. analiza sekwencyjna, oparta na regresji liniowej wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (sBP) i cyklu serca (RRI) w danej sekwencji. Metoda ta polega na znalezieniu co najmniej 3 postępujących po sobie ewolucji serca, w trakcie których zmianom ciśnienia tętniczego towarzyszy zmiana odstępu RR. Tak zwane sekwencje narastające to te, w czasie których obserwuje się wzrost ciśnienia skurczowego krwi oraz wydłużenie interwału R-R, a tzw. sekwencje opadające, to takie, podczas których dochodzi do spadku ciśnienia skurczowego krwi oraz skrócenia interwału R-R. W ten sposób wylicza się zmianę długości cyklu serca na jednostkę ciśnienia tętniczego (ms/mmHg). Przyjęta wartość progowa dla skurczowego ciśnienia krwi (sBP) to 1 mmHg, a dla interwałów R-R to 6 ms. Wyniki przedstawia się w formie funkcji zmian odstępu RR w stosunku do zmian ciśnienia tętniczego, a kąt nachylenia takiej funkcji (slope) mówi o wrażliwości baroreceptorów tętniczych<sup>53, 54</sup>. Na Rycinie 9 przedstawiono przykładowy zapis graficzny BRS uzyskany w trakcie badania.

Metoda sekwencyjna pozwala na wyliczenie dodatkowego parametru, tzw. wskaźnika efektywności odruchu z baroreceptorów tętniczych (BEI, baroreflex effectiveness index). Jest to stosunek wszystkich zarejestrowanych w danym przedziale sekwencji baroreceptorów (narastających i opadających) do całkowitej liczby wszystkich zarejestrowanych odcinków ciśnienia skurczowego. Parametr ten obrazuje jak często zmiana sBP, niezależnie od jej wielkości, powoduje zmianę odstępu RR<sup>55, 56</sup>.

W przedstawionej pracy analizie poddano dwa parametry oceniające BRS:

- Total-Events Slope Mean: średnie nachylenie krzywej funkcji regresji liniowej wszystkich zarejestrowanych sekwencji baroreceptorów [ms/mmHg]
- Total-Events BEI (wskaźnik efektywności odruchu baroreceptorów): stosunek wszystkich, zarejestrowanych w danym przedziale sekwencji baroreceptorów do całkowitej liczby wszystkich zarejestrowanych odcinków ciśnienia skurczowego [%].

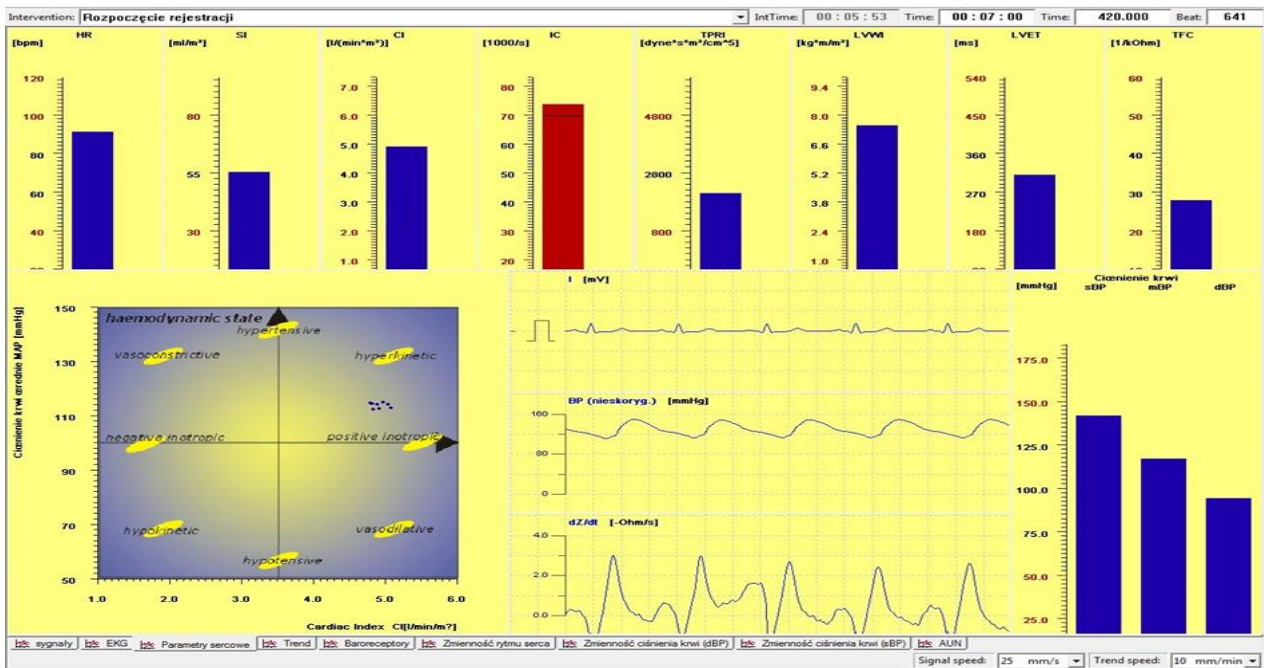
#### **4.3.3.4. Opis przeprowadzenia badania z zastosowaniem aparatu TFM**

Badanie z zastosowaniem aparatu TFM rozpoczynano po około 5 minutowym odpoczynku w pozycji leżącej. Sześć-odprowadzeniowy zapis elektrokardiograficzny (odprowadzenia kończynowe) uzyskiwano poprzez umieszczenie na tułowie pacjentek elektrod EKG. Sygnał z kardiografii impedancyjnej otrzymywano poprzez elektrody ICG umieszczone na karku (jedna elektroda), bo bokach klatki piersiowej na wysokości wyrostka mieczykowatego (dwie elektrody) oraz w okolicy prawej kostki bocznej kończyny dolnej (elektroda obojętna). Aparat do ciągłego

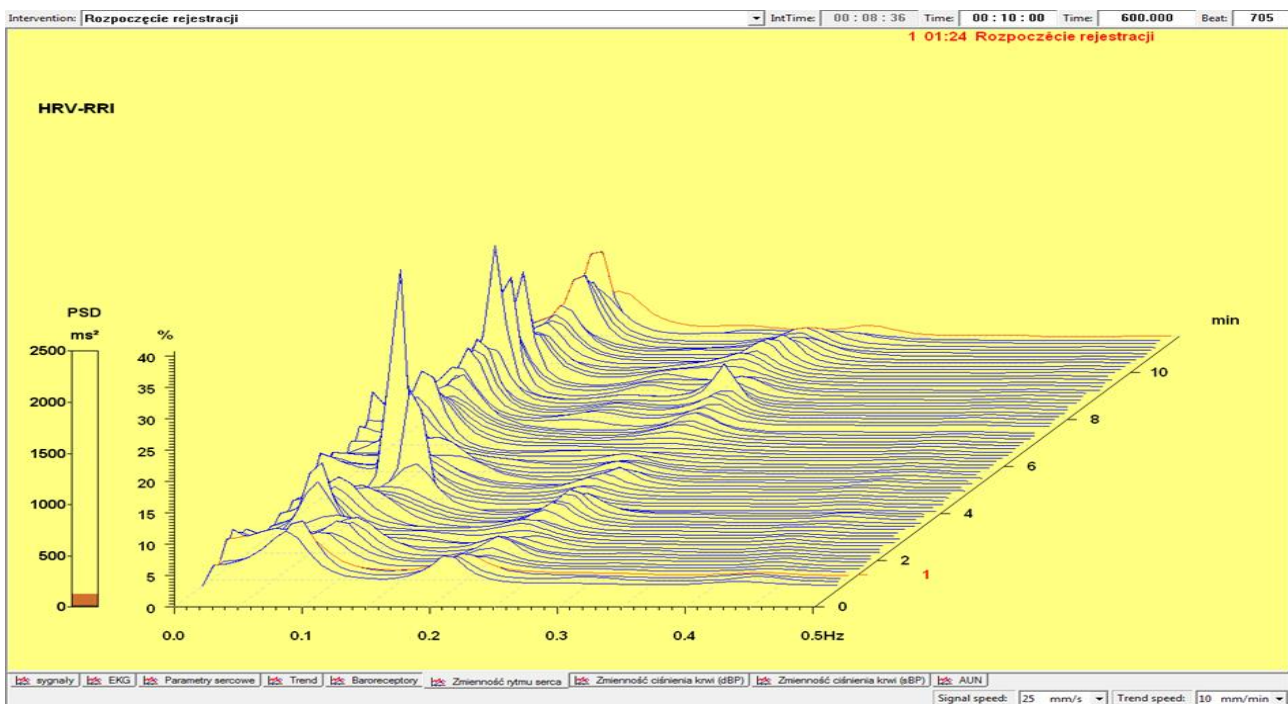
pomiaru ciśnienia tętniczego umieszczano na prawej kończynie górnej, zakładając mankiety pompujące na palec wskazujący i środkowy. Pomiar ciśnienia tętniczego metodą oscylometryczną wykonywano na tętnicy ramiennej na lewym ramieniu. Następnie, począwszy od uzyskania stabilnego sygnału, dane rejestrowano w sposób ciągły przez 10 minut.



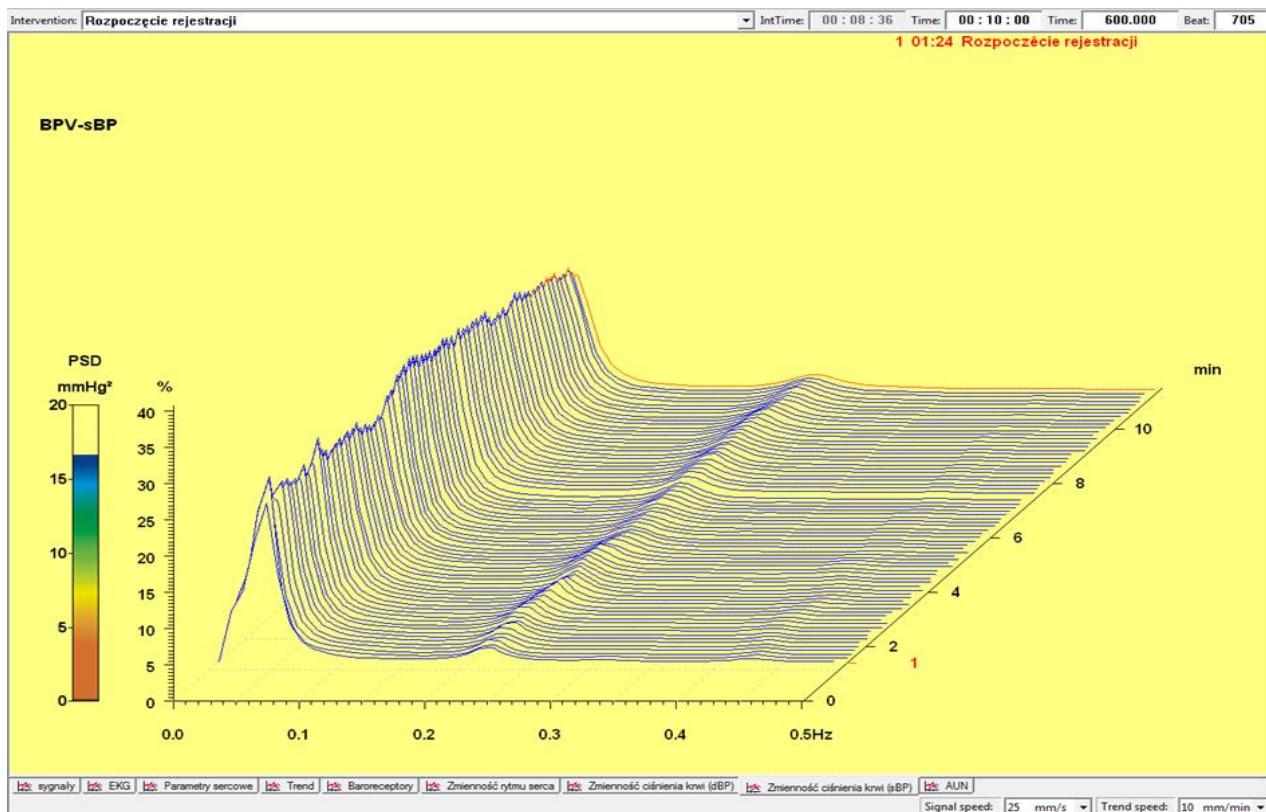
Rycina 4. Przykładowy zapis uzyskiwany podczas rejestracji badania za pomocą aparatu TFM. Od góry: zapis EKG z odprowadzenia I i II; poniżej: ciągły zapis ciśnienia tętniczego; na dole: zapis krzywej pochodnej impedancji klatki piersiowej. Niebieskie tło, od góry: wartości HR i odstępu RR uzyskane z ciągłego zapisu ekg; niżej wartości ciśnienia tętniczego uzyskane z pomiaru metodą oscylometryczną; niżej: wartości ciśnienia tętniczego uzyskane z pomiaru metodą pletyzmograficzną; najniżej: wartości SV, CO i TPR uzyskane metodą kardiografii impedancyjnej



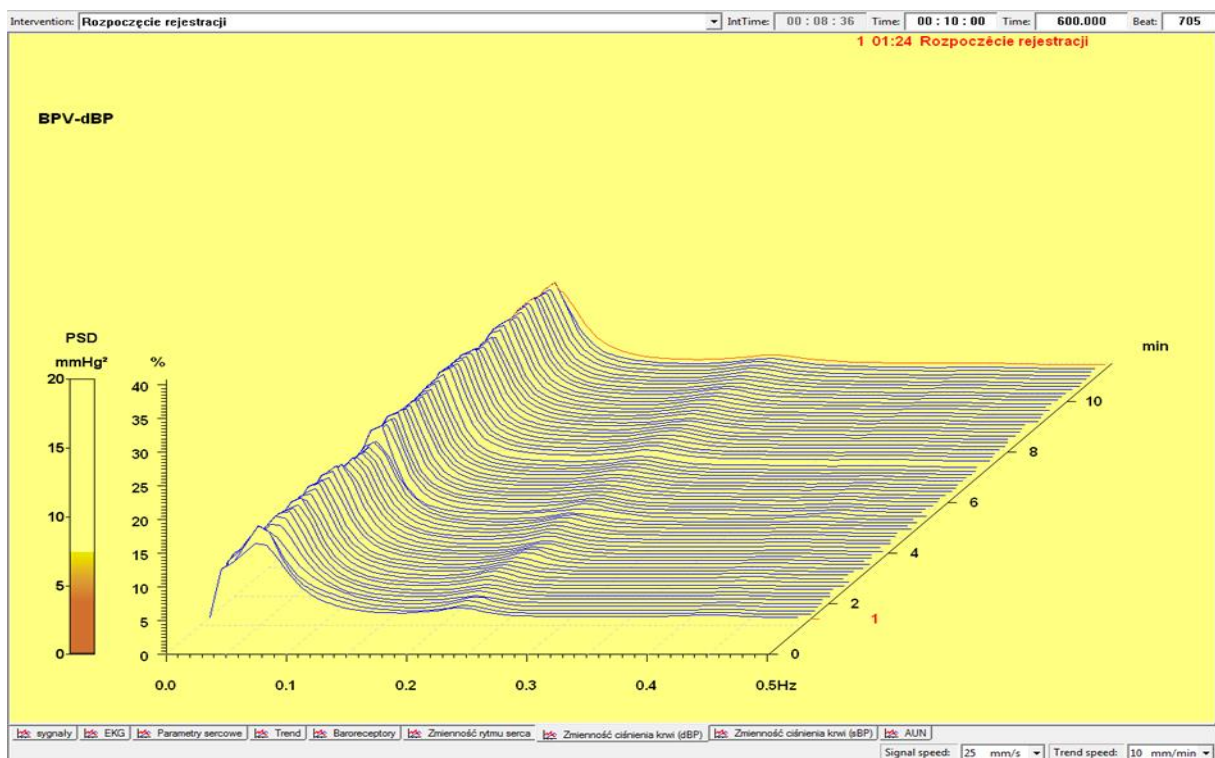
Rycina 5. Zapis parametrów hemodynamicznych uzyskany podczas rejestracji aparatem TFM u jednej z uczestniczek badania.



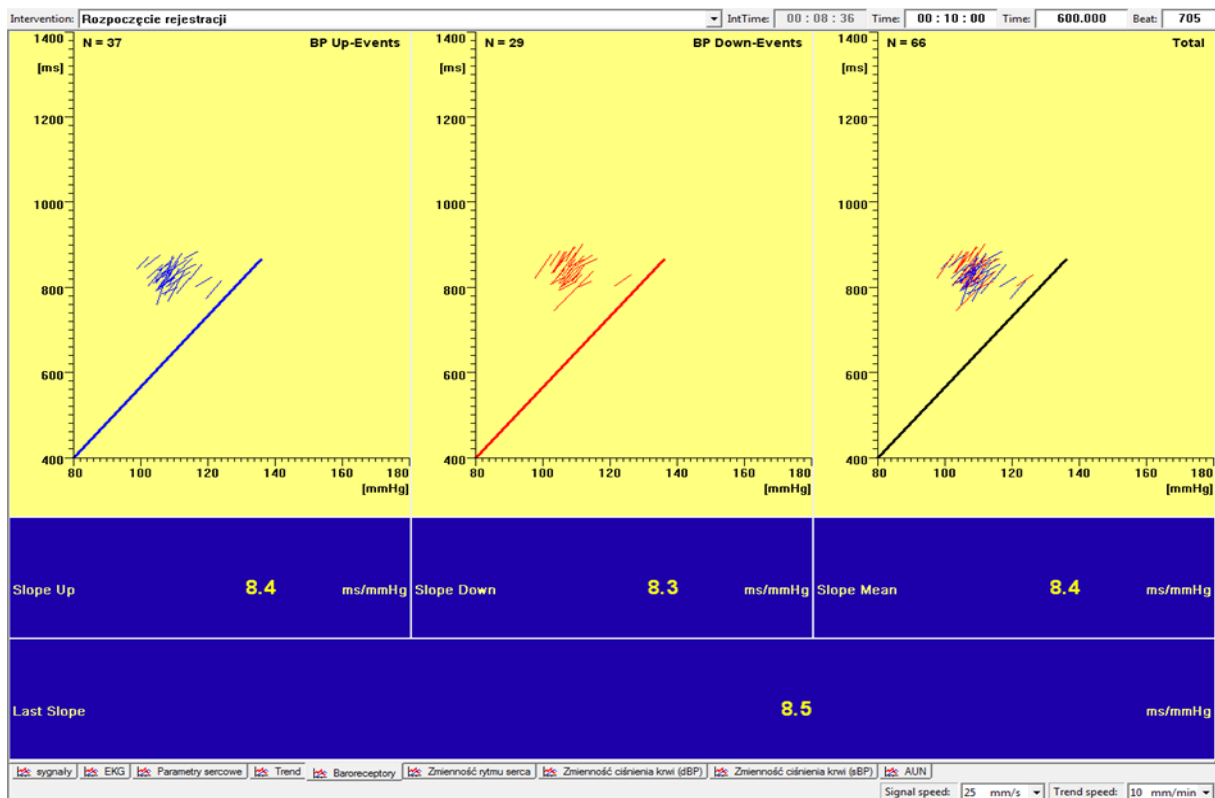
Rycina 6. Zapis analizy widmowej częstości skurczów serca uzyskany podczas rejestracji aparatem TFM u jednej z uczestniczek badania.



Rycina 7. Zapis analizy widmowej zmienności skurczowego ciśnienia tętniczego uzyskany podczas rejestracji aparatem TFM u jednej z uczestniczek badania.



Rycina 8. Zapis analizy widmowej zmienności rozkurczowego ciśnienia tętniczego uzyskany podczas rejestracji aparatem TFM u jednej z uczestniczek badania.



Rycina 9. Zapis graficzny oznaczania BRS metodą sekwencyjną w czasie samoistnych zmian ciśnienia tętniczego uzyskany podczas rejestracji aparatem TFM u jednej z uczestniczek badania. BRS obliczana jest komputerowo jako funkcja zmiany odstępu RR w ciągłym zapisie EKG przypadającej na jednostkę ciśnienia tętniczego.

## 5. Analiza statystyczna

Wyniki obserwacji poddano analizie statystycznej, wykorzystując oprogramowania R version 4.1.0 (2021-05-18) "Camp Pontanezen". Przyjęto poziom istotności dla  $p < 0,05$ . Dane przedstawiono jako średnią  $\pm$  błąd standardowy średniej lub medianę i przedział międzykwartylowy. W pierwszym etapie analizowano normalność rozkładu z zastosowaniem testu Shapiro-Wilka. W przypadku danych pochodzących z rozkładu normalnego wykonywano porównanie średnich stosując test t-Studenta dla grup niezależnych. W przypadku danych pochodzących z rozkładu nienormalnego stosowano test Wilcoxon.

## 6. Wyniki

### 6.1. Charakterystyka pacjentów

W badaniu wzięło udział 96 kobiet. Grupa pacjentek z PBC liczyła w sumie 52 kobiety. W jej obrębie 14 pacjentek miało schyłkową niewydolnością wątroby marskiej (ESLD). Ze względu na względnie ciężki stan pacjentek z ESLD zostały one wykluczone z ostatecznej analizy.

Pozostałe 38 pacjentek stanowiło grupę PBC bez schyłkowej niewydolności wątroby (non ESLD). Do tej grupy dobrano grupę kontrolną liczącą 44 kobiety.

Biorąc pod uwagę fakt, że w obrębie grupy PBC non ESLD 16 pacjentek miało rozpoznaną marskość wątroby, która może mieć wpływ na układ sercowo-naczyniowy, wyodrębniono podgrupę 22 pacjentek PBC non ESLD bez rozpoznanej marskości wątroby.

Tabela 1 przedstawia parametry antropometryczne pacjentek z PBC non ESLD oraz kobiet z grupy kontrolnej, w tabeli 2 grupę kontrolną porównano z pacjentkami z PBC bez marskości wątroby. W tabeli 3 zamieszczono charakterystykę kliniczną grupy PBC non ESLD i grupy kontrolnej.

Rycina 10. Schemat przedstawiający grupy badane

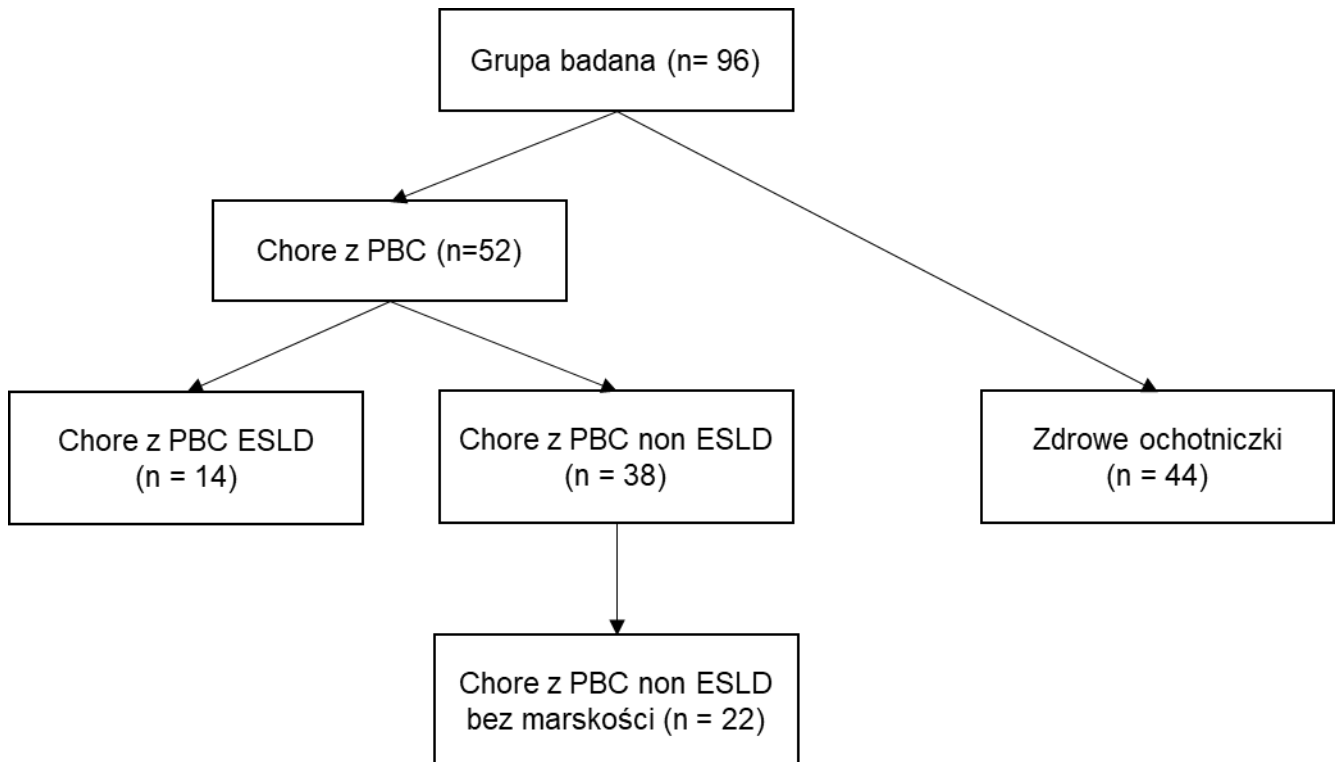


TABELA 1. Podstawowa charakterystyka badanej populacji: porównanie grupy kontrolnej (CON) z grupą PBC non ESLD (PBC).

	CON Średnia ± SD	CON Mediana [IQR]	PBC Średnia ± SD	PBC Mediana [IQR]	p
Wiek (lata)	51 ± 8,3	51 [11]	54,5 ± 8,7	56,5 [13,5]	0,064
Masa ciała (kg)	73,9 ± 14,2	70 [22,3]	68,8 ± 11,5	69,5 [16,8]	0,189
BSA (m <sup>2</sup> )	1,8 ± 0,2	1,8 [0,2]	1,8 ± 0,2	1,8 [0,3]	0,162
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,4 ± 5,1	26,3 [7,6]	26,4 ± 4,4	26,1 [6,1]	0,338

BMI – wskaźnik masy ciała; BSA – powierzchnia ciała; IQR – przedział międzykwartyłowy; kg – kilogram; m – metr; p – prawdopodobieństwo; SD – odchylenie standardowe;

TABELA 2. Podstawowa charakterystyka badanej populacji: porównanie grupy kontrolnej (CON) z grupą PBC non ESLD non cirrhosis (PBC nC).

	CON Średnia ± SD	CON Mediana [IQR]	PBC nC Średnia ± SD	PBC nC Mediana [IQR]	p
Wiek (lata)	51 ± 8,3	51 [11]	53,4 ± 9,2	56 [14]	0,312
Masa ciała (kg)	74 ± 14,2	70 [22,3]	70,1 ± 10,2	70 [16]	0,500
BSA (m <sup>2</sup> )	1,8 ± 0,2	1,8 [0,2]	1,8 ± 0,1	1,8 [0,21]	0,404
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,4 ± 5,1	26,3 [7,6]	27 ± 4,3	26,9 [5,1]	0,750

BMI – wskaźnik masy ciała; BSA – powierzchnia ciała; IQR – przedział międzykwartyłowy; kg – kilogram; m – metr; p – prawdopodobieństwo; SD – odchylenie standardowe;



TABELA 3. Charakterystyka kliniczna grupy PBC non ESLD (PBC) i grupy kontrolnej (CON).

	CON n = 44	PBC n = 38
Nadwaga	13	13
Otyłość	13	7
UDCA	N/A	34
NT	2	4
Cukrzyca t.2	1	2
PBC/AIH	N/A	5
Prednizon	N/A	4
Statyna	1	6

NT – nadciśnienie tętnicze; PBC/AIH – zespół nakładania pierwotnego zapalenia dróg żółciowych i autoimmunologicznego zapalenia wątroby; UDCA – kwas ursodeoksycholowy; N/A – nie dotyczy;

## 6.2. Charakterystyka kliniczna grupy PBC non ESLD

Podgrupę 38 pacjentek bez schyłkowej niewydolności wątroby stanowiły osoby pomiędzy 37 a 68 rokiem życia, średni wiek wynosił  $54,5 \pm 8,7$  lat. Średnia masa ciała wynosiła  $68,7 \pm 11,5$  kg (Tabela 1). Trzydzieści pacjentek z analizowanej grupy PBC non ESLD w oparciu o wskaźnik masy ciała (BMI) miało rozpoznaną nadwagę, u 7 rozpoznano otyłość (średnie BMI wynosiło  $26,4 \pm 4,4$  kg/m<sup>2</sup> – Tabela 1).

Szesnaście kobiet miało potwierdzoną marskość wątroby, ale nie spełniało kryteriów ESLD. Żadna z tych kobiet nie miała wydłużonego odstępu QTc w zapisie EKG. Trzydzieści cztery pacjentki stosowały kwas ursodeoksycholowy, u 5 współistniało autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH), z tego powodu 4 spośród tych pacjentek były leczone także prednizonem. U jednej z pacjentek z AIH współistniała choroba Hashimoto i zespół Sjogrena, ponadto jedna pacjentka miała rozpoznaną łuszczycę, a jedna zespół nakładania SLE/twardzina. Cztery pacjentki miały rozpoznane nadciśnienie tętnicze, u dwóch kolejnych obecna była cukrzyca typu 2 leczona lekiem doustnym. Sześć pacjentek wyjściowo było leczonych statyną (Tabela 3).

### 6.3. Charakterystyka kliniczna grupy kontrolnej

Grupa kontrolna składała się z 44 kobiet pomiędzy 35 a 64 rokiem życia. Średni wiek wynosił  $51 \pm 8,3$  lat. Średnia masa ciała wynosiła  $73,9 \pm 14,2$  kg (Tabela 1). Trzydzieści pacjentek grupy kontrolnej w oparciu o BMI miało rozpoznaną nadwagę, otyłość rozpoznano u kolejnych 13 kobiet (średnie BMI wynosiło  $27,4 \pm 5,1$  kg/m<sup>2</sup> – Tabela 1). Dwie pacjentki miały rozpoznane nadciśnienie tętnicze, w tym jedna z nich stosowała także statynę (Tabela 3). Pacjentki z grupy PBC non ESLD i z grupy kontrolnej nie różniły się między sobą statystycznie w odniesieniu do wieku, masy ciała, BMI i BSA.

Skurczowe ciśnienie tętnicze było wyższe w grupie PBC w porównaniu do grupy kontrolnej ( $125,4 \pm 15,7$  mmHg i  $116 \pm 11$  mmHg odpowiednio,  $p = 0,007$ ), podczas gdy rozkurczowe ciśnienie tętnicze ( $75,8 \pm 10,2$  mmHg i  $75,1 \pm 8,3$  mmHg,  $p = 0,704$ ) i częstość serca ( $72,4 \pm 11,9$  ud./min i  $70,6 \pm 7,9$  ud./min,  $p = 0,32$ ) nie różniły się (Tabela 4).

TABELA 4. Charakterystyka podstawowych parametrów życiowych osób badanych: porównanie grupy kontrolnej (CON) z z grupą PBC non ESLD (PBC).

	CON	CON	PBC	PBC	p
	Średnia $\pm$ SD	Mediana [IQR]	Średnia $\pm$ SD	Mediana [ IQR]	
SBP mmHg	$116,6 \pm 11$	116 [19,8]	$125,4 \pm 15,7$	122 [18]	<b>0,007</b>
DBP mmHg	$75,1 \pm 8,3$	74 [10]	$75,8 \pm 10,2$	77 [11]	0,704
HR ud./min	$70,6 \pm 7,9$	72 [12]	$72,4 \pm 11,9$	72 [14,8]	0,447

HR – częstość skurczów serca; SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze; IQR – przedział międzykwartylny; p – prawdopodobieństwo; SD – odchylenie standardowe; mmHg – milimetry słupa rtęci; ud./min – uderzenia na minutę;

### 6.4. Charakterystyka w oparciu o badania laboratoryjne

Obserwowano istotne różnice w stężeniu bilirubiny całkowitej, CRP, glukozy na czczo, aktywności AST i ALT (wyższe wartości w grupie PBC), stężeniu hemoglobiny oraz liczby płytek krwi i leukocytów (niższe wartości obserwowane były w grupie PBC) (Tabela 5). Porównywane grupy pacjentek nie różniły się między sobą, jeśli chodzi o stężenie glukozy, kreatyniny, a także lipidogramu (Tabela 5).

W grupie kontrolnej u 3 pacjentek stwierdzono niedokrwistość, definiowaną jako stężenie hemoglobiny  $\leq 12$  g/dl. U 16 pacjentek stwierdzono nieprawidłową glikemię na czczo, definiowaną jako stężenie glukozy we krwi żyłnej  $\geq 100$  mg/dl (w tym u jednej pacjentki z rozpoznaną wcześniej cukrzycą). U osiemnastu pacjentek stwierdzono hipercholesterolemię definiowaną jako stężenie LDL- C  $\geq 115$  mg/dl, u 8 pacjentek rozpoznano hipertrójglicydemię, definiowaną jako stężenie trójglicerydów  $\geq 150$  mg/dl. U trzech pacjentek współistniała hipercholesterolemia z hipertrójglicydemią. Pacjentka leczona wcześniej statyną miała wartości LDL - C i TG w granicach normy (Tabela 6).

W grupie PBC non ESLD niedokrwistość rozpoznano u 10 pacjentek, nieprawidłową glikemię na czczo u 8 pacjentek, w tym dwie z tych pacjentek miały wcześniej rozpoznaną cukrzycę, hipercholesterolemię miało 15 pacjentek, w tym 4 z tych pacjentek były leczone już statyną (pozostałe 2 pacjentki leczone statyną miały prawidłowe stęż. LDL- C). Hipertrójglicydemię rozpoznano u 8 pacjentek (Tabela 6). W Tabeli 7 scharakteryzowano pacjentki z grupy PBC non ESLD z uwzględnieniem rozpoznania marskości wątroby.

TABELA 5. Porównanie wyników badań laboratoryjnych pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD (PBC).

	CON Średnia ± SD	CON Mediana [IQR]	PBC Średnia ± SD	PBC Mediana [IQR]	p
WBC (10 <sup>3</sup> /μl)	6,9 ± 1,8	6,5 [2,5]	5,8 ± 2	5,5 [3,2]	<b>0,022</b>
RBC (10 <sup>6</sup> /μl)	4,5 ± 0,4	4,4 [0,4]	4,2 ± 0,6	4,2 [0,7]	<b>0,004</b>
HGB (g/dl)	13,5 ± 1,3	13,6 [1,3]	12,7 ± 1,6	13 [1,7]	<b>0,009</b>
PLT (10 <sup>3</sup> /μl)	263 ± 59,3	250 [61,5]	191,5 ± 101	197 [136]	<b>&lt;0,001</b>
Glukoza (mg/dl)	97,3 ± 12,2	98 [11,5]	96,1 ± 11,9	95,5 [8,5]	0,316
Kreatynina (mg/dl)	0,8 ± 0,1	0,8 [0,1]	0,7 ± 0,1	0,7 [0,1]	0,066
AST (U/l)	26,1 ± 10,6	23 [8]	62,6 ± 35,6	55 [48,3]	<b>&lt;0,001</b>
ALT (U/l)	30,6 ± 25,3	25,5 [14,3]	60,8 ± 34,1	53,5 [32]	<b>&lt;0,001</b>
Bilirubina (mg/dl)	0,5 ± 0,2	0,5 [0,2]	2,2 ± 3,2	1 [1,6]	<b>&lt;0,001</b>
CRP (mg/dl)	2,5 ± 5	1,4 [1,4]	5,6 ± 7	2,9 [6,9]	<b>&lt;0,001</b>
CH-T (mg/dl)	196 ± 33	192 [40]	198 ± 51	194 [74,5]	0,833
HDL -C (mg/dl)	56 ± 16	56 [17,8]	59 ± 30	64 [39]	0,252
LDL -C (mg/dl)	114 ± 28	110 [26,75]	117 ± 40	112 [36]	0,911
TG (mg/dl)	128 ± 68	112 [75]	117 ± 47	124 [69]	0,867

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; CH-T– cholesterol całkowity; CRP – białko C-reaktywne; HDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; p – prawdopodobieństwo; PLT – płytki krwi; RBC – erytrocyty; TG – trójglicerydy; WBC – leukocyty;

TABELA 6. Porównanie wyników badań laboratoryjnych pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD (PBC).

	CON n = 44	PBC n = 38
Niedokrwistość	3	10
IFG	16	8
Hiper-LDL-C	18	15
Hiper-TG	8	8
Hiper-LDL-C + Hiper-TG	3	3

Hiper-LDL-C – podwyższone stężenie frakcji LDL cholesterolu; Hiper-TG – hipertrójglicerydemia; IFG – nieprawidłowa glikemia na czczo;

TABELA 7. Porównanie wyników badań laboratoryjnych w obrębie grupy PBC non ESLD (PBC) z uwzględnieniem podziału na pacjentki bez marskości wątroby (PBC nC) i z marskością wątroby (PBC c).

	PBC n = 38	PBC nC n = 22	PBC C n = 16
Niedokrwistość	10	2	8
IFG	8	5	3
Hiper-LDL-C	15	11	4
Hiper-TG	8	6	2
Hiper-LDL-C + Hiper-TG	3	2	1

Hiper-LDL-C – podwyższone stężenie frakcji LDL cholesterolu; Hiper-TG – hipertrójglicydemia; IFG – nieprawidłowa glikemia na czczo;

## 6.5. Charakterystyka w oparciu o parametry echokardiograficzne

W obecnej pracy nie obserwowano różnic w końcoworozkurczowym wymiarze lewej (LVEDD) i wymiarze indeksowanym (LVEDD/BSA). Pacjentki z grupy PBC miały natomiast większe wymiary pozostałych jam serca w wartościach bezwzględnych i indeksowanych na powierzchnię ciała (BSA), w tym wymiar lewego przedsionka (LA, LA/BSA), prawej komory (RV, RV/BSA) i aorty (Ao, Ao/BSA). Wskaźnik masy lewej komory (LWMI) i względna jej grubość (RWT) oraz grubość przegrody (IVS) i ściany tylnej (PW) były większe w grupie chorych z PBC (Tabela 10). Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) mierzona metodą Simpsona także była istotnie większa w grupie chorych z PBC (Tabela 8). Podobne wyniki uzyskano porównując grupę kontrolną z podgrupą pacjentek z PBC bez marskości wątroby (Tabela 9).

Parametry funkcji rozkurczowej lewej komory (E/A, E/e', e') różniły się między grupami (Tabela 10). Różnice w parametrach funkcji rozkurczowej E/A i E/e' były wyraźnie zaznaczone także podczas analizy porównawczej grupy kontrolnej z grupą PBC bez marskości wątroby (Tabela 11).

Nie wykazano istotności statystycznej w zakresie funkcji prawej komory mierzonych wybranymi w badaniu parametrami (Tabela 10 i 11).

Nie wykazano istotnych różnic w wartościach parametrów hemodynamicznych (CO, CI, SV, SI) wyliczanych za pomocą echokardiografii zarówno w grupie PBC non ESLD, jak i podgrupie PBC bez marskości wątroby (Tabela 12 i Tabela 13).

Pacjentki z grupy PBC miały wyższe wartości parametrów odkształcenia podłużnego (GLSAVG, GLSLAX, GLS4C, GLS2C), a także wskaźniki myocardial work: global myocardial work oraz global constructive work. Wskaźniki global work efficiency oraz global wasted work nie wykazywały różnic pomiędzy grupami (Tabela 14).

Podobne wyniki uzyskano porównując grupę kontrolną z podgrupą pacjentek z PBC bez marskości wątroby (Tabela 15).

Ryciny 11 i 12 przedstawiają w sposób graficzny różnice dotyczące parametrów morfologii serca (LV, LA, LVMI, RWTRV), frakcji wyrzutowej lewej komory, odkształcenia podłużnego lewej komory oraz myocardial work pomiędzy badanymi grupami.

TABELA 8. Porównanie wymiarów jam serca i LVEF pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD (PBC).

	CON	CON	PBC	PBC	p
	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	
LVEDD (cm)	4,5 ± 0,4	4,6 [0,6]	4,4 ± 0,3	4,4 [0,4]	0,155
LVEDD/BSA (cm/m <sup>2</sup> )	2,5 ± 0,2	2,5 [0,3]	2,5 ± 0,3	2,6 [0,4]	0,798
LA (cm)	3,6 ± 0,5	3,6 [0,6]	3,9 ± 0,4	3,9 [0,5]	<b>0,001</b>
LA/BSA (cm/m <sup>2</sup> )	2,0 ± 0,2	2 [0,3]	2,2 ± 0,3	2,2 [0,4]	<b>&lt;0,001</b>
Ao (cm)	3 ± 0,3	3 [0,3]	3,1 ± 0,3	3,1 [0,3]	<b>0,030</b>
Ao/BSA (cm/m <sup>2</sup> )	1,7 ± 0,1	1,6 [0,1]	1,8 ± 0,2	1,8 [0,3]	<b>0,004</b>
RV (cm)	3,0 ± 0,3	3 [0,4]	3,3 ± 0,3	3,4 [0,4]	<b>&lt;0,001</b>
RV/BSA (cm/m <sup>2</sup> )	1,7 ± 0,1	1,6 [0,2]	1,9 ± 0,2	1,9 [0,4]	<b>&lt;0,001</b>
IVS (cm)	1,0 ± 0,1	0,9 [0,2]	1,1 ± 0,1	1,1 [0,1]	<b>&lt;0,001</b>
PW (cm)	0,9 ± 0,1	0,8 [0,1]	1,0 ± 0,1	1 [0,1]	<b>&lt;0,001</b>
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	75,2 ± 13,2	74 [23]	91,3 ± 16,1	88 [24,3]	<b>&lt;0,001</b>
RWT	0,4 ± 0,1	0,4 [0,1]	0,5 ± 0,1	0,5 [0,1]	<b>&lt;0,001</b>
LVEF (%)	59,9 ± 4,1	60 [4]	68,1 ± 5,8	69 [7]	<b>&lt;0,001</b>

Ao – aorta wstępująca; BSA – powierzchnia ciała; IVS – przegroda międzykomorowa; LA – lewy przedsionek; LVEDD – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory; LVMI – wskaźnik masy lewej komory; p – prawdopodobieństwo; PW – ściana tylna; RV – prawa komora; RWT – względna grubość ścian lewej komory;

TABELA 9. Porównanie wymiarów jam serca i LVEF pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD non cirrhosis (PBC nC).

	CON	CON	PBC nC	PBC nC	p
	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	
LVEDD (cm)	4,5 ± 0,4	4,6 [0,6]	4,5 ± 0,3	4,4 [0,4]	0,160
LVEDD/BSA (cm/m <sup>2</sup> )	2,5 ± 0,2	2,5 [0,3]	2,5 ± 0,2	2,4 [0,4]	0,708
LA (cm)	3,6 ± 0,5	3,6 [0,6]	3,8 ± 0,35	3,8 [0,4]	<b>0,033</b>
LA/BSA (cm/m <sup>2</sup> )	2,0 ± 0,2	2 [0,3]	2,15 ± 0,25	2,2 [0,4]	<b>0,008</b>
Ao (cm)	3,0 ± 0,3	3 [0,3]	3,0 ± 0,2	3 [0,2]	0,492
Ao/BSA (cm/m <sup>2</sup> )	1,7 ± 0,1	1,6 [0,1]	1,71 ± 0,2	1,71 [0,2]	0,182
RV (cm)	3,0 ± 0,3	3 [0,4]	3,35 ± 0,3	3,4 [0,3]	<b>&lt;0,001</b>
RV/BSA (cm/m <sup>2</sup> )	1,7 ± 0,1	1,6 [0,2]	1,9 ± 0,2	1,9 [0,2]	<b>&lt;0,001</b>
IVS (cm)	1,0 ± 0,1	0,9 [0,2]	1,02 ± 0,1	1 [0,1]	<b>0,020</b>
PW (cm)	0,9 ± 0,1	0,8 [0,1]	1,0 ± 0,1	1 [0]	<b>&lt;0,001</b>
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	75,2 ± 13,2	74 [23]	86,0 ± 15,68	81 [22,5]	<b>0,009</b>
RWT	0,4 ± 0,1	0,4 [0,1]	0,46 ± 0,04	0,46 [0,04]	<b>&lt;0,001</b>
LVEF (%)	59,9 ± 4,1	60 [4]	67,19 ± 6,37	67 [9]	<b>&lt;0,001</b>

Ao – aorta wstępująca; BSA – powierzchnia ciała; IVS – przegroda międzykomorowa; LA – lewy przedsionek; LVEDD – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory; LVMI – wskaźnik masy lewej komory; p – prawdopodobieństwo; PW – ściana tylna; RV – prawa komora; RWT – względna grubość ścian lewej komory;

TABELA 10. Porównanie wybranych parametrów funkcji rozkurczowej LV i czynności RV pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD (PBC).

	CON		PBC		p
	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	
E (m/s)	0,8 ± 0,2	0,8 [0,2]	0,8 ± 0,2	0,8 [0,2]	0,980
A (m/s)	0,7 ± 0,1	0,7 [0,2]	0,8 ± 0,1	0,8 [0,2]	<b>0,002</b>
e' (cm/s)	11,5 ± 2,3	11,5 [3,4]	9,3 ± 2,2	9 [2,6]	<b>&lt;0,001</b>
E/A	1,2 ± 0,3	1,2 [0,3]	1,1 ± 0,3	1 [0,3]	<b>0,01</b>
E/e'	7,2 ± 1,6	7,2 [1,7]	8,8 ± 1,8	8,1 [2,2]	<b>&lt;0,001</b>
TAPSE (mm)	23,7 ± 3,5	24 [4,8]	24,4 ± 3,5	24 [5]	0,359
RV S' (cm/s)	13,2 ± 2,1	12,5 [2]	12,9 ± 2	12,5 [2,8]	0,736

A – maksymalna prędkość fali późnego napływu mitralnego; E – maksymalna prędkość fali wczesnego napływu mitralnego; e' – średnia arytmetyczna prędkości ruchu bocznej i przegrodowej części pierścienia mitralnego; E/A – stosunek maksymalnej prędkości fali wczesnego napływu mitralnego do maksymalnej prędkości fali późnego napływu mitralnego; E/e' – stosunek maksymalnej prędkości wczesnego napływu mitralnego (E) do wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (e'); p – prawdopodobieństwo; RV S' – skurczowa prędkość miokardialna bocznej części pierścienia zastawki trójdzielnej; TAPSE – pomiar wychylenia skurczowego pierścienia trójdzielnego;



TABELA 11. Porównanie parametrów funkcji rozkurczowej LV i czynności RV pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD non cirrhosis (PBC nC).

	CON		PBC nC		p
	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	
E (m/s)	0,8 ± 0,2	0,8 [0,2]	0,8 ± 0,2	0,8 [0,2]	0,482
A (m/s)	0,7 ± 0,1	0,7 [0,2]	0,8 ± 0,1	0,9 [0,2]	<b>&lt;0,001</b>
e' (cm/s)	11,5 ± 2,3	11,5 [3,4]	9,8 ± 2,4	9,5 [3]	<b>0,011</b>
E/A	1,2 ± 0,3	1,2 [0,3]	1,0 ± 0,2	1,1 [0,3]	<b>0,006</b>
E/e'	7,2 ± 1,6	7,2 [1,7]	8,7 ± 1,4	8,2 [2]	<b>&lt;0,001</b>
TAPSE (mm)	23,7 ± 3,5	24 [4,8]	25,0 ± 3,5	25,5 [4,8]	0,170
RV S' (cm/s)	13,2 ± 2,1	12,5 [2]	12,8 ± 2,2	12 [2]	0,644

A – maksymalna prędkość fali późnego napływu mitralnego; E – maksymalna prędkość fali wczesnego napływu mitralnego; e' – średnia arytmetyczna prędkości ruchu bocznej i przegrodowej części pierścienia mitralnego; E/A – stosunek maksymalnej prędkości fali wczesnego napływu mitralnego do maksymalnej prędkości fali późnego napływu mitralnego; E/e' – stosunek maksymalnej prędkości wczesnego napływu mitralnego (E) do wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (e'); p – prawdopodobieństwo; RV S' – skurczowa prędkość miokardialna bocznej części pierścienia zastawki trójdzielnej; TAPSE – pomiar wychylenia skurczowego pierścienia trójdzielnego;

TABELA 12. Porównanie parametrów hemodynamicznych wyliczanych za pomocą echokardiografii pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD (PBC).

	CON		PBC		p
	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	
LV CO (L/min)	5,2 ± 1,6	5 [2,4]	5,6 ± 1,3	5,4 [2,2]	0,175
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	2,9 ± 0,9	2,8 [1,2]	3,2 ± 0,8	3,1 [1,2]	0,104
SV (mL)	73,0 ± 20,1	65,5 [31]	76,9 ± 15,8	74,1 [23,6]	0,352
SI (mL/m <sup>2</sup> )	40,9 ± 11	38,4 [16]	44,1 ± 9,3	43,1 [8,7]	0,124

CI – wskaźnik sercowy; LV CO – pojemność minutowa lewej komory; SI – wskaźnik skurczowy serca; SV – objętość wyrzutowa serca; p – prawdopodobieństwo;

TABELA 13. Porównanie parametrów hemodynamicznych wyliczanych za pomocą echokardiografii pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD non cirrhosis (PBC nC).

	CON		PBC nC		p
	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	
LV CO (L/min)	5,2 ± 1,6	5 [2,4]	5,8 ± 1,4	5,4 [2,1]	0,112
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	2,9 ± 0,9	2,8 [1,2]	3,3 ± 0,8	3,3 [1,2]	0,098
SV (mL)	73,0 ± 20,1	65,5 [31]	77,8 ± 13,6	76,6 [18,8]	0,281
SI (mL/m <sup>2</sup> )	40,9 ± 11	38,4 [16]	44,1 ± 8	44,7 [7,9]	0,217

CI – wskaźnik sercowy; LV CO – pojemność minutowa lewej komory; SI – wskaźnik skurczowy serca; SV – objętość wyrzutowa serca; p – prawdopodobieństwo;

TABELA 14. Porównanie parametrów GLS i myocardial work pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD (PBC).

	CON		PBC		p
	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	
GLSAVG (%)	20,9 ± 2,6	21,1 [2,8]	23,7 ± 2,3	23,4 [3,1]	<b>&lt;0,001</b>
GLSLAX (%)	21,2 ± 3,6	21,4 [4,5]	24,2 ± 3,5	23,9 [5,2]	<b>&lt;0,001</b>
GLS4C (%)	20,3 ± 2,4	20,2 [2,5]	23,4 ± 2,1	23,6 [2,4]	<b>&lt;0,001</b>
GLS2C (%)	21,2 ± 3,3	21,4 [4,15]	23,4 ± 3,02	22,7 [5,9]	<b>0,010</b>
GWI (mmHg%)	1949 ± 262	1896 [315]	2333 ± 295	2393 [311]	<b>&lt;0,001</b>
GCW (mmHg%)	2218 ± 268	2176 [333]	2677 ± 3	2708 [409]	<b>&lt;0,001</b>
GWW (mmHg%)	66,7 ± 36	60 [39,8]	69,4 ± 38,6	57,5 [38]	0,896
GWE (%)	96,1 ± 1,5	97 [2]	96,7 ± 1,6	97 [1,3]	0,122

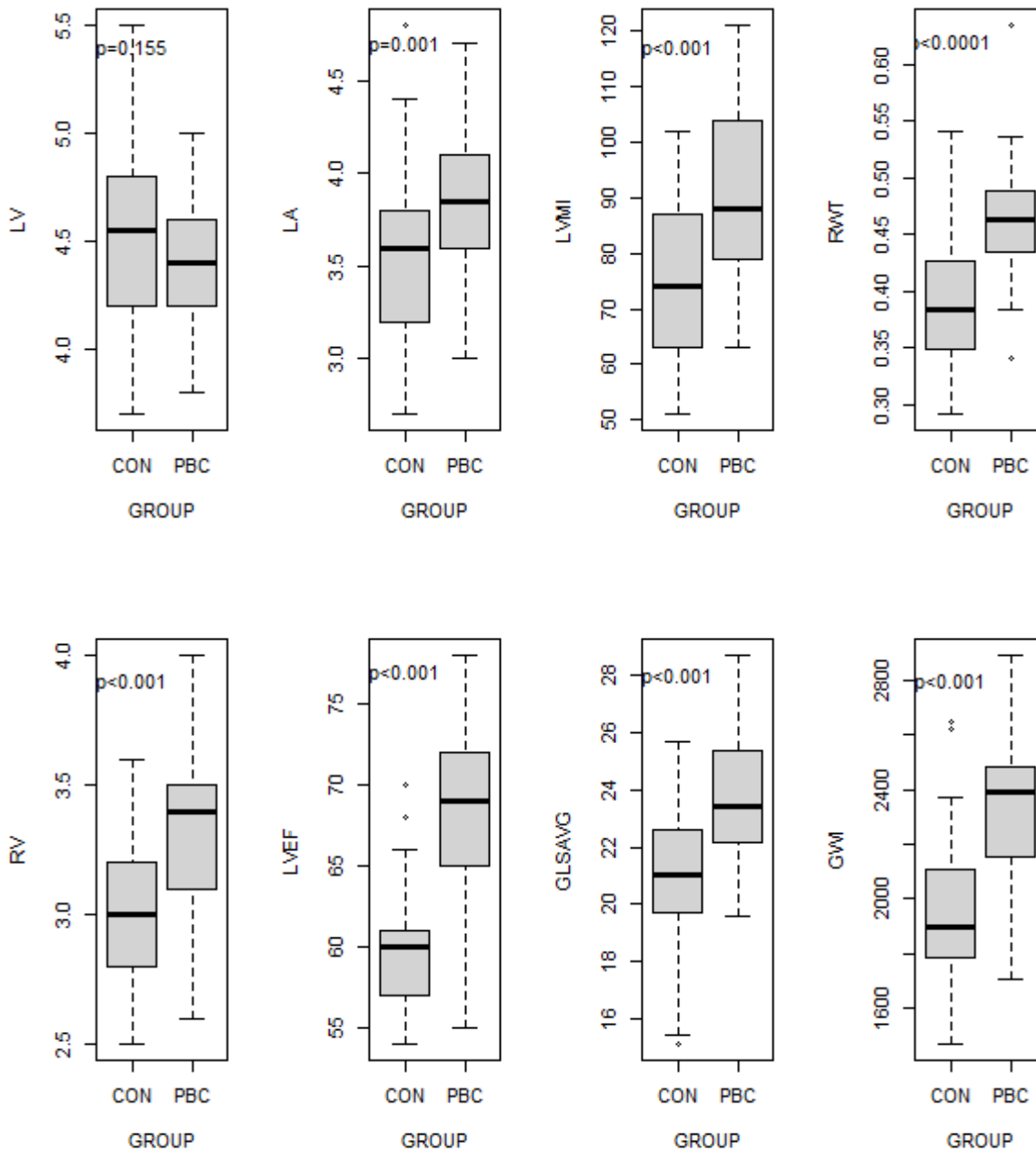
GLSAVG – średnie odkształcenie podłużne lewej komory; GLSLAX – odkształcenie podłużne w projekcji koniuszkowej 3-jamowej; GLS4C – odkształcenie podłużne w projekcji koniuszkowej 4-jamowej; GLS2C – odkształcenie podłużne w projekcji koniuszkowej 2-jamowej; GWI – global work index; GCW – global constructive work; GWW – global work waste; GWE – global work efficiency; p – prawdopodobieństwo;

TABELA 15. Porównanie parametrów GLS i myocardial work pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD non cirrhosis (PBC nC).

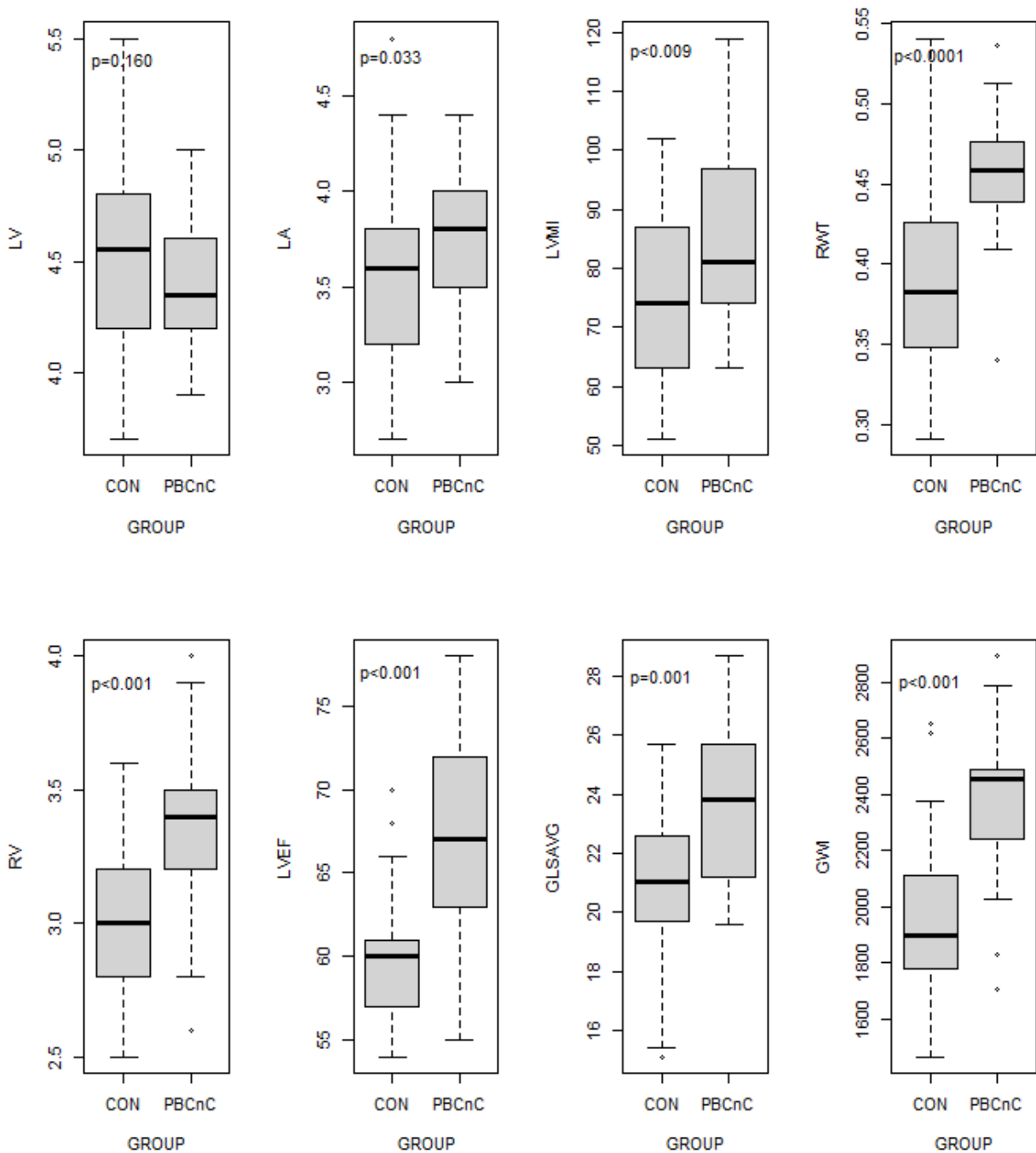
	CON		PBC nC		p
	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	
GLSAVG (%)	20,9 ± 2,6	21,1 [2,8]	23,7 ± 2,8	23,8 [4,5]	<0,001
GLSLAX (%)	21,2 ± 3,6	21,4 [4,5]	24,6 ± 4,1	24,7 [7]	0,006
GLS4C (%)	20,3 ± 2,4	20,2 [2,5]	23,2 ± 2,6	23,3 [2,5]	<0,001
GLS2C (%)	21,2 ± 3,3	21,4 [4,15]	23,3 ± 3,2	23,5 [5,9]	0,031
GWI (mmHg%)	1949 ± 262	1896 [315]	2353 ± 309	2457 [250]	<0,001
GCW (mmHg%)	2218 ± 268	2176 [333]	2703 ± 347	2753 [459]	<0,001
GWW (mmHg%)	66,7 ± 36	60 [39,8]	65,5 ± 38,8	55 [37]	0,714
GWE (%)	96,1 ± 1,5	97 [2]	96,7 ± 1,8	97 [2]	0,220

GLSAVG – średnie odkształcenie podłużne lewej komory; GLSLAX – odkształcenie podłużne w projekcji koniuszkowej 3-jamowej; GLS4C – odkształcenie podłużne w projekcji koniuszkowej 4-jamowej; GLS2C – odkształcenie podłużne w projekcji koniuszkowej 2-jamowej; GWI – global work index; GCW – global constructive work; GWW – global work waste; GWE – global work efficiency; p – prawdopodobieństwo;

Rycina 11. Porównanie parametrów morfologii serca (LV, LA, LVMI, RWT, RV), frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), odkształcenia podłużnego lewej komory (GLSAVG) oraz myocardial work (GWI) pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD (PBC).



Rycina 12. Porównanie parametrów morfologii serca (LV, LA, LVMI, RWT, RV), frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), odkształcenia podłużnego lewej komory (GLSAVG) oraz myocardial work (GWI) pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD non cirrhosis (PBC nC).



## 6.6. Charakterystyka w oparciu o parametry kardiografii impedancyjnej

### 6.6.1. Parametry hemodynamiczne

Nie wykazano istotnych różnic w parametrach hemodynamicznych ocenianych przy zastosowaniu metody ICG, w tym SV, SI, CO i CI. Obie grupy nie różniły się też istotnie w zakresie pozostałych parametrów uzyskanych metodą ICG, takich jak TPR, TPRI, EDI, IC, ACI, LVWI, LVET z wyjątkiem TFC (Tabela 16). Podobne wyniki uzyskano poddając analizie podgrupę pacjentek bez marskości wątroby (Tabela 17).

TABELA 16. Porównanie parametrów hemodynamicznych mierzonych metodą kardiografii impedancyjnej pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD (PBC).

	CON	CON	PBC	PBC	P
	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	
SV (ml)	80,2 ± 18,5	77,7 [21,5]	75,6 ± 16,1	77,4 [26,2]	0,305
SI (mL/m <sup>2</sup> )	45,1 ± 11,8	44,8 [18,2]	44,5 ± 9,4	43,3 [14,1]	0,957
CO (L/min)	5,7 ± 1,4	5,4 [1,6]	5,1 ± 1,3	4,8 [2,2]	0,075
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	3,2 ± 0,8	3,1 [1,1]	3,0 ± 0,8	2,9 [1,11]	0,308
TPR (dyna*s/cm <sup>5</sup> )	1314 ± 371	1295 [451]	1459 ± 438	1469 [702]	0,198
TPRI (dyna*s*m/cm <sup>5</sup> )	2377 ± 745	2369 [1004]	2480 ± 751	2301 [1009]	0,596
EDI (ml/m <sup>2</sup> )	72,7 ± 18,3	73,5 [25,5]	73,9 ± 15,4	71,8 [20]	0,679
IC (1000/s)	51,1 ± 21,3	49,4 [31,9]	52,8 ± 18,4	48,4 [22,97]	0,606
ACI (100/s <sup>2</sup> )	77,19 ± 33,6	78 [42,5]	77,8 ± 26	75,9 [29]	0,824
LVWI (mmHg*l/min/m <sup>2</sup> )	3,7 ± 1	3,5 [1,2]	3,7 ± 1,3	3,4 [0,9]	0,418
LVET (ms)	313 ± 17	316 [26]	315 ± 16	317 [30]	0,651
TFC (1/kOhm)	25 ± 3,8	24 [4,8]	27,4 ± 4,9	26 [7,4]	<b>0,040</b>

SV – objętość wyrzutowa; SI – wskaźnik skurczowy serca; CO – objętość minutowa serca; CI – wskaźnik sercowy; TPR – obwodowy opór naczyniowy; TPRI – wskaźnik obwodowego oporu naczyniowego; EDI – objętość końcowo-rozkurczowa indeksowana na powierzchnię ciała; IC – wskaźnik kurczliwości; ACI – wskaźnik przyspieszenia; LVWI – left ventricular work index; LVET – czas wyrzutu z lewej komory; TFC – zawartość płynu w klatce piersiowej; p – prawdopodobieństwo;

TABELA 17. Porównanie parametrów hemodynamicznych mierzonych metodą kardiografii impedancyjnej pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą non ESLD non cirrhosis (PBC nC).

	CON	CON	PBC nC	PBC nC	p
	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	
SV (ml)	80,2 ± 18,5	77,7 [21,5]	74,6 ± 16,2	73,2 [18,08]	0,293
SI (mL/m <sup>2</sup> )	45,1 ± 11,8	44,8 [18,2]	44,4 ± 10,1	42,2 [15,01]	0,949
CO (L/min)	5,7 ± 1,4	5,4 [1,6]	5,0 ± 1,5	4,7 [2,47]	0,118
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	3,2 ± 0,8	3,1 [1,1]	3,0 ± 0,9	2,8 [1,46]	0,469
TPR (dyna*s/cm <sup>5</sup> )	1314 ± 371	1295 [451]	1529 ± 500	1484 [766]	0,187
TPRI (dyna*s*m/cm <sup>5</sup> )	2377 ± 745	2369 [1004]	2584 ± 872	2621 [1166]	0,434
EDI (ml/m <sup>2</sup> )	72,7 ± 18,3	73,5 [25,5]	71,8 ± 15,1	68,1 [19,1]	0,993
IC (1000/s)	51,1 ± 21,3	49,4 [31,9]	51,27 ± 18,49	45 [25,8]	0,794
ACI (100/s <sup>2</sup> )	77,2 ± 33,6	78 [42,5]	73,72 ± 24,5	72,46 [21,1]	0,822
LVWI (mmHg*l/min/m <sup>2</sup> )	3,7 ± 1	3,5 [1,2]	3,57 ± 1,4	3,3 [1]	0,317
LVET (ms)	313 ± 17	316 [26]	315 ± 15,9	313 [30,2]	0,850
TFC (1/kOhm)	25 ± 3,8	24 [4,8]	26,16 ± 4,1	25,8 [4,02]	0,344

HR – częstość skurczów serca; SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SV – objętość wyrzutowa; SI – wskaźnik skurczowy serca; CO – objętość minutowa serca; CI – wskaźnik sercowy; TPR – obwodowy opór naczyniowy; TPRI – wskaźnik obwodowego oporu naczyniowego; EDI – objętość końcowo-rozkurczowa indeksowana na powierzchnię ciała; IC – wskaźnik kurczliwości; ACI – wskaźnik przyspieszenia; LVWI – left ventricular work index; LVET – czas wyrzutu z lewej komory; TFC – zawartość płynu w klatce piersiowej; p – prawdopodobieństwo;

### 6.6.2. Charakterystyka w oparciu o analizę zmienności rytmu serca i ciśnienia tętniczego oraz czułość odruchu z baroreceptorów tętniczych

Ocena zmienność rytmu serca wskazała na istotne różnice między grupą PBC i grupą kontrolną dotyczące składowych widmowych niskich i wysokich częstotliwości (LF i HF) mierzonych w wartościach znormalizowanych, a także współczynnika LF/HF dla tych wartości. Stwierdzono ponadto istotnie niższą wartość całkowitej gęstości widma mocy zmienności rytmu serca w grupie PBC w stosunku do grupy kontrolnej (Tabela 18). Analiza podgrupy PBC bez

marskości wątroby nie wykazała istotnych różnic w zakresie HRV w porównaniu do grupy kontrolnej (Tabela 19).

Analiza zmienności ciśnienia tętniczego (BPV) wykazała różnice w całkowitej gęstości widma mocy (PSD) zmienności ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz składowych widmowych niskich i wysokich częstotliwości (LF i HF) dla ciśnienia rozkurczowego i składowej widmowej niskich częstotliwości (LF) dla ciśnienia skurczowego (Tabela 20). Nie obserwowano istotnych różnic dotyczących BRS. W analizie podgrupy bez marskości wątroby odniesieniu do analizy zmienności ciśnienia tętniczego (BPV) różnice między grupami były słabiej zaznaczone. Jedynie całkowita gęstość widma mocy (PSD) zmienności ciśnienia skurczowego oraz składowe widmowe wysokich częstotliwości (HF) dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego wykazywały istotne różnice między grupami (Tabela 21).

TABELA 18. Porównanie parametrów HRV pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD (PBC).

	CON	CON	PBC	PBC	P
	Średnia $\pm$ SD	Mediana [IQR]	Średnia $\pm$ SD	Mediana [IQR]	
LFnu-RRI	54,8 $\pm$ 18,4	57,3 [25]	45,0 $\pm$ 17,2	47,4 [23,5]	<b>0,033</b>
HFnu-RRI	45,2 $\pm$ 18,4	42,7 [25]	55,0 $\pm$ 17,2	52,6 [23,5]	<b>0,033</b>
LF-RRI	538 $\pm$ 921	277 [412]	272 $\pm$ 299	155 [275,7]	0,199
HF-RRI	752 $\pm$ 1814	196 [470]	419 $\pm$ 654	165 [289]	0,894
PSD-RRI	1592 $\pm$ 2996	742 [996]	1052 $\pm$ 1082	557 [1325]	0,985
LFHF-RRI	2,0 $\pm$ 1,9	1,4 [1,5]	1,0 $\pm$ 0,6	0,9 [0,9]	<b>0,027</b>
LFHFRRRI	1,6 $\pm$ 1,4	1,1 [1]	0,9 $\pm$ 0,4	0,9 [0,5]	0,055

LFnu-RRI – wartość znormalizowana dla składowej widmowej niskiej częstotliwości widma HRV; HFnu-RRI – wartość znormalizowana dla składowej widmowej wysokiej częstotliwości widma HRV; VLF-RRI – składowa widmowa bardzo niskiej częstotliwości widma HRV; LF-RRI – składowa widmowa niskiej częstotliwości widma HRV; HF-RRI – składowa widmowa wysokiej częstotliwości widma HRV; PSD-RRI – całkowita gęstość widma mocy zmienności rytmu serca; LFHF-RRI – stosunek składowych niskiej do wysokiej częstotliwości widma mocy zmienności rytmu serca dla jednostek znormalizowanych; LFHFRRRI – stosunek składowych niskiej do wysokiej częstotliwości widma mocy zmienności rytmu serca; p – prawdopodobieństwo;



TABELA 19. Porównanie parametrów HRV pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD non cirrhosis (PBC nC).

	CON		PBC nC		p
	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	
LFnu-RRI	54,8 ± 18,4	57,3 [25]	48,3 ± 11,8	49,6 [17,2]	0,131
HFnu-RRI	45,2 ± 18,4	42,7 [25]	51,7 ± 11,8	50,4 [17,2]	0,131
LF-RRI	538 ± 921	277 [412]	314 ± 342	175 [250]	0,660
HF-RRI	752 ± 1814	196 [470]	414 ± 677	165 [288]	0,921
PSD-RRI	1592 ± 2996	742 [996]	1250 ± 1186	732 [1280]	0,547
LFHF-RRI	2,0 ± 1,9	1,4 [1,5]	1,1 ± 0,5	1,1 [0,8]	0,235
LFHFRRI	1,6 ± 1,4	1,13	1,1 ± 0,4	0,9 [0,5]	0,461

LFnu-RRI – wartość znormalizowana dla składowej widmowej niskiej częstotliwości widma HRV; HFnu-RRI – wartość znormalizowana dla składowej widmowej wysokiej częstotliwości widma HRV; VLF-RRI – składowa widmowa bardzo niskiej częstotliwości widma HRV; LF-RRI – składowa widmowa niskiej częstotliwości widma HRV; HF-RRI – składowa widmowa wysokiej częstotliwości widma HRV; PSD-RRI – całkowita gęstość widma mocy zmienności rytmu serca; LFHF-RRI – stosunek składowych niskiej do wysokiej częstotliwości widma mocy zmienności rytmu serca dla jednostek znormalizowanych; LFHFRRI – stosunek składowych niskiej do wysokiej częstotliwości widma mocy zmienności rytmu serca; p – prawdopodobieństwo;

TABELA 20. Porównanie parametrów BPV i BRS pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD (PBC).

	CON	CON	PBC	PBC	P
	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	Średnia ± SD	Mediana IQR]	
LFnu-dBP (%)	47,8 ± 15,5	46,5 [17,5]	45,1 ± 13,1	43,1 [16,8]	0,454
HFnu-dBP (%)	14,8 ± 10,3	11,9 [10,4]	16,5 ± 12,4	9,4 [15]	0,770
LF-dBP (mmHg)	5,2 ± 5,7	3,9 [4,4]	2,4 ± 1,7	2 [1,4]	<b>0,002</b>
HF-dBP (mmHg)	1,3 ± 1	0,9 [0,8]	0,8 ± 0,6	0,6 [0,7]	<b>0,013</b>
PSD-dBP (mmHg)	11,4 ± 10,3	8,8 [9]	5,4 ± 4,2	3,7 [3,5]	<b>0,002</b>
LF/HF-dBP	5,5 ± 4,8	3,9 [5,3]	4,6 ± 3	4,3 [5,4]	0,678
LF/HFDBP	1,55 ± 1,37	1,13 [1,00]	0,9 ± 0,4	0,9 [0,5]	0,055
LFnu-sBP (%)	43,2 ± 14,5	43,1 [19,4]	40,9 ± 12,6	42,2 [11,3]	0,507
HFnu-sBP (%)	15,3 ± 10,3	13,2 [12,7]	18 ± 14,8	12,9 [13,4]	0,638
LF-sBP (mmHg)	8,9 ± 9,5	6,4 [7]	5,6 ± 7	3,4 [3,39]	<b>0,002</b>
HF-sBP (mmHg)	2,44 ± 1,63	2,03 [1,92]	1,9 ± 1,9	1,3 [1,8]	0,081
PSD-sBP (mmHg)	21,2 ± 17,9	16,5 [14,8]	13,1 ± 14	9,3 [7,4]	<b>0,002</b>
LFHF-sBP	4,8 ± 4,6	3,3 [4,4]	4,1 ± 3,3	3,6 [3]	0,773
LFHFSBP	1,6 ± 1,8	0,9 [0,9]	0,9 ± 0,4	0,8 [0,4]	0,088
BRS Total	12,2 ± 5,8	10,5 [7,8]	12,1 ± 7,1	11,2 [5,66]	0,787
BEI	62,5 ± 17,1	63 [22]	56,8 ± 17,4	56,6 [17,6]	0,213

PSD-dBP, PSD-sBP – całkowita gęstość widma mocy ciśnienia rozkurczowego i skurczowego; LF-dBP, LF-sBP – składowa niskiej częstotliwości widma mocy ciśnienia rozkurczowego i skurczowego;; HF-dBP, HF-sBP – składowa wysokiej częstotliwości widma mocy ciśnienia rozkurczowego i skurczowego; LFnu-dBP, LFnu-sBP – składowa niskiej częstotliwości widma mocy ciśnienia rozkurczowego i skurczowego w jednostkach znormalizowanych; HFnu-dBP, HFnu-sBP – składowa wysokiej częstotliwości widma mocy ciśnienia rozkurczowego i skurczowego w jednostkach znormalizowanych; LFHF-dBP, LFHF-sBP – stosunek składowych niskiej do wysokiej częstotliwości widma mocy ciśnienia rozkurczowego i skurczowego w jednostkach znormalizowanych; LFHFDBP, LFHFSBP - stosunek składowych niskiej do wysokiej częstotliwości widma mocy ciśnienia rozkurczowego i skurczowego; BRS – czułość odruchu z baroreceptorów; BEI – wskaźnik efektywności odruchu z baroreceptorów; p – prawdopodobieństwo;

TABELA 21. Porównanie parametrów BPV i BRS pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD (PBC) non cirrhosis (PBC nC).

	CON		PBC nC		p
	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	
LFnu-dBP (%)	47,8 ± 15,5	46,5 [17,5]	50,3 ± 11,8	50 [13,5]	0,540
HFnu-dBP (%)	14,8 ± 10,3	11,9 [10,4]	10,7 ± 5,9	8,9 [4,2]	0,197
LF-dBP (mmHg)	5,2 ± 5,7	3,9 [4,4]	3,1 ± 1,8	2,4 [1,4]	0,166
HF-dBP (mmHg)	1,3 ± 1	0,9 [0,8]	0,7 ± 0,5	0,4 [0,7]	<b>0,023</b>
PSD-dBP (mmHg)	11,4 ± 10,3	8,8 [9]	6,8 ± 4,7	5,2 [4,2]	0,087
LF/HF-dBP	5,5 ± 4,8	3,9 [5,3]	6,0 ± 2,7	6,7 [3,5]	0,197
LF/HFDBP	1,55 ± 1,37	1,13 [1,00]	1,1 ± 0,4	0,9 [0,5]	0,461
LFnu-sBP (%)	43,2 ± 14,5	43,1 [19,4]	47 ± 9,6	45,4 [11,1]	0,265
HFnu-sBP (%)	15,3 ± 10,3	13,2 [12,7]	12,1 ± 6,4	10,2 [9,2]	0,373
LF-sBP (mmHg)	8,9 ± 9,5	6,4 [7]	7,3 ± 8,5	3,8 [3,9]	0,106
HF-sBP (mmHg)	2,44 ± 1,63	2,03 [1,92]	1,4 ± 0,9	1,3 [1,3]	<b>0,034</b>
PSD-sBP (mmHg)	21,2 ± 17,9	16,5 [14,8]	15,9 ± 17,2	9,6 [10, 6]	<b>0,045</b>
LFHF-sBP	4,8 ± 4,6	3,3 [4,4]	5,5 ± 3,5	4,6 [4,6]	0,173
LFHFSBP	1,6 ± 1,8	0,9 [0,9]	1,0 ± 0,4	0,9 [0,5]	0,698
BRS Total	12,2 ± 5,8	10,5 [7,8]	12,9 ± 7	11,7 [4,3]	0,799
BEI	62,5 ± 17,1	63 [22]	60 ± 16,4	57,7 [15,6]	0,627

PSD-dBP, PSD-sBP – całkowita gęstość widma mocy ciśnienia rozkurczowego i skurczowego; LF-dBP, LF-sBP – składowa niskiej częstotliwości widma mocy ciśnienia rozkurczowego i skurczowego; HF-dBP, HF-sBP – składowa wysokiej częstotliwości widma mocy ciśnienia rozkurczowego i skurczowego; LFnu-dBP, LFnu-sBP – składowa niskiej częstotliwości widma mocy ciśnienia rozkurczowego i skurczowego w jednostkach znormalizowanych; HFnu-dBP, HFnu-sBP – składowa wysokiej częstotliwości widma mocy ciśnienia rozkurczowego i skurczowego w jednostkach znormalizowanych; LFHF-dBP, LFHF-sBP – stosunek składowych niskiej do wysokiej częstotliwości widma mocy ciśnienia rozkurczowego i skurczowego w jednostkach znormalizowanych; LFHFDBP, LFHFSBP – stosunek składowych niskiej do wysokiej częstotliwości widma mocy ciśnienia rozkurczowego i skurczowego; BRS – czułość odruchu z baroreceptorów; BEI – wskaźnik efektywności odruchu z baroreceptorów; p – prawdopodobieństwo;

## 7. DYSKUSJA

W niniejszej pracy poddano analizie chore z PBC, charakteryzując je pod względem parametrów laboratoryjnych, hemodynamicznych oraz parametrów analizy układu współczulnego oraz porównując ww. parametry do dobranej grupy kontrolnej. Uczestniczki badania nie chorowały wcześniej na choroby układu sercowo-naczyniowego poza nadciśnieniem tętniczym.

Dane dotyczące morfologii mięśnia serca u chorych z PBC są ograniczone. W jednej z nielicznych dostępnych prac dotyczących oceny morfologii i funkcji skurczowej oraz rozkurczowej lewej komory u chorych z PBC stosowano metodę NMR serca oraz kardiografii impedancyjnej<sup>29</sup>. Badacze ocenili strukturę i funkcję mięśnia sercowego u 30 pacjentów z PBC, w zdrowej grupie kontrolnej oraz w grupie kontrolnej z inną chorobą cholestatyczną, tj. pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (PSC). Nie wykazali istotnych różnic dotyczących morfologii serca, w tym masy lewej komory. W obecnej pracy w ocenie echokardiograficznej u pacjentek z PBC stwierdzono większe wymiary jam serca indeksowanych na powierzchnię ciała (BSA), w tym wymiar lewego przedsionka (LA/BSA) i prawej komory (RV/BSA), masę lewej komory (LWMI) i względną grubość jej ścian (RWT). Wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory był taki sam w obu grupach. W tym miejscu warto przypomnieć, że nieprawidłowości dotyczące powiększenia jam serca czy zmiana masy serca to parametry, których znaczenie podkreśla się w przypadku kardiomiopatii wątrobowej. Według Cirrhotic Cardiomyopathy Consortium należy je brać pod uwagę przy stawianiu takiego rozpoznania<sup>8, 9, 10</sup>.

Ocena funkcji skurczowej lewej komory u chorych z PBC była dotychczas wykonywana z zastosowaniem NMR i metody kardiografii impedancyjnej w cytowanej powyżej pracy<sup>29</sup>. Nie wykazano różnic w funkcji skurczowej lewej komory w grupie chorych z PBC i grupie kontrolnej<sup>29</sup>. W obecnym badaniu w pomiarze frakcji wyrzutowej lewej komory metodą Simpsona stwierdzono zachowaną funkcję skurczową (EF >50%) w obu grupach, z wyższymi wartościami u pacjentek z PBC. Obserwacja ta jest nowa i interesująca, ponieważ, jak już wcześniej wspomniano, chore z PBC charakteryzują się większą śmiertelnością z powodów niezwiązanych z patologią wątroby<sup>9, 27, 28</sup> i uszkodzenie skurczowe serca wydawałoby się logicznym wytłumaczeniem. Obecne wyniki wydają się temu jednak przeczyć.

W przeprowadzonym badaniu do oceny funkcji skurczowej zastosowano także metodę oceny odkształcenia podłużnego lewej komory oraz nową, mniej zależną od obciążenia wstępnego i następczego serca, metodę oceny pracy mięśnia serca – myocardial work. Pacjentki z grupy PBC uzyskały wyższe wartości bezwzględne globalnego odkształcenia podłużnego lewej komory. Analiza myocardial work (GWI) wykazała wyższe wartości dla global myocardial work

(GWI) oraz global constructive work (GCW). Wyniki uzyskane w obecnym badaniu trudno jest jednak odnieść do danych z literatury, ponieważ analizy tego typu nie były dotychczas wykonywane u chorych z PBC. Mogą one natomiast wskazywać na tendencję do rozwoju hiperkinetycznego charakteru krążenia systemowego. Ponieważ krążenie hiperkinetyczne kojarzy się w populacji pacjentów z chorobami wątroby przede wszystkim z obecnością marskości wątroby, wyodrębniliśmy z grupy pacjentek z PBC te bez udokumentowanej marskości wątroby. Uzyskane w ten sposób wyniki potwierdziły nasze obserwacje wskazując, że wyższe parametry funkcji lewej komory występują także u pacjentek z PBC bez marskości wątroby (Tabela 9 i Tabela 11).

Podobną obserwację, kiedy cechy pełnego krążenia hiperdynamicznego ze zwiększoną pojemnością minutową i wskaźnikiem sercowym, występują u osób z chorobą wątroby bez jej marskości poczynił Styczyński *et al.*<sup>58</sup> w populacji pacjentów z otyłością olbrzymią oraz z niealkoholową tłuszczeniową chorobą wątroby lub niealkoholowym tłuszczeniowym zapaleniem wątroby.

Populacja badanych obecnie pacjentek z PBC miała prawidłową pojemność minutową i indeks sercowy, mierzone zarówno za pomocą echokardiografii, a także metodą kardiografii impedancyjnej. Nie można zatem mówić w tej grupie chorych o rozpoznaniu krążenia hiperkinetycznego, natomiast należy wziąć pod uwagę, że może być to okres poprzedzający rozwój kardiomiopatii wątrobowej. W dyskusji na temat braku pełnego hiperkinetycznego fenotypu krążenia w badanej grupie chorych z PBC należy wziąć również pod uwagę wpływ zastosowania beta-andrenolityków: 10 pacjentek było leczonych tymi właśnie preparatami.

Podkreślenia wymaga fakt, że wyniki oceny parametrów hemodynamicznych, w tym CO, CI, SV, SI mierzone dwiema zastosowanymi metodami: echokardiografią i kardiografią impedancyjną były dosyć spójne, nawet w wartościach bezwzględnych (Tabela 12, Tabela 13, Tabela 14, Tabela 15).

W obecnej pracy nie stwierdzono zmniejszonej objętości płynu w klatce piersiowej (TFC) u chorych z PBC (Tabela 16, Tabela 17). Dostępne są doniesienia literaturowe<sup>47</sup> wykazujące na to, że pacjenci z PBC w jej wczesnym stadium mogą charakteryzować się zmniejszoną zawartością płynu w klatce piersiowej. Zawartość płynu w klatce piersiowej, która jest odwrotnością impedancji klatki piersiowej, odzwierciedla ilość płynu wewnątrz- i zewnątrzkomórkowego. Redukcja TFC była w wyżej wymienionej pracy specyficzna dla osób z wczesnym stadium PBC, nie wykazano takiej zależności dla pacjentów z niealkoholową tłuszczeniową chorobą wątroby (NAFLD) czy przewlekłym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (PSC). Zaobserwowana rozbieżność między danymi uzyskanymi obecnie, a dostępną w literaturze obserwacją nie jest

prosta do wyjaśnienia i może mieć związek z zastosowanym leczeniem hipotensyjnym lub stosowaną steroidoterapią w grupie badanej.

Parametry funkcji rozkurczowej lewej komory u pacjentek z PBC różniły się w porównaniu do grupy kontrolnej (niższe wartości  $E/A$  i  $e'$ , wyższe wartości stosunku  $E/e'$ ), ale nie spełniały kryteriów dla rozpoznania dysfunkcji rozkurczowej, tj.  $E/A \leq 0,8$ ;  $E/e' > 10$ , a także zwiększenia prędkości fali niedomykalności trójdzielnej i powiększenia indeksu lewego przedsionka  $> 34$  ml/m<sup>2</sup> <sup>57</sup>. W pracy, na którą wcześniej już się powoływano <sup>29</sup> oceniano także parametry funkcji rozkurczowej (parametry:  $E/A$ , Early filling rate, Late filling rate, Time to peak flow rate, Early filling percentage, Early filling rate/end-diastolic volume). Nie wykazano jednak, podobnie jak w obecnym badaniu, różnic między grupą PBC i grupą kontrolną.

Problem dysfunkcji układu autonomicznego w PBC był już wcześniej analizowany <sup>29, 59, 60</sup>. Zwracano uwagę, że obecność dysfunkcji autonomicznej aż 5-krotnie zwiększa ryzyko zgonu u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby. Obok najpoważniejszych powikłań związanych z dysfunkcją autonomiczną, mogących doprowadzić do zgonu, takich jak nieme niedokrwienie i zawał serca, nagle zatrzymanie krążenia czy złożone arytmie, wymienia się także zmniejszenie dobowej zmienności rytmu serca (HRV) i ciśnienia tętniczego (BPV)<sup>59, 61</sup>.

Analiza zmienności rytmu serca (HRV) i zmienności ciśnienia tętniczego (BPV) w prezentowanej pracy wskazuje na dysfunkcję układu autonomicznego w grupie pacjentek z PBC. Zwracały uwagę niższe wartości HRV dla składowych widmowych niskich częstotliwości mierzone w wartościach znormalizowanych oraz niższa wartość całkowitej gęstości widma mocy dla HRV (Tabela 18). Ponadto analiza zmienności ciśnienia tętniczego (BPV) wykazała mniejsze wartości całkowitej gęstości widma mocy (PSD) zmienności ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz składowych widmowych niskich i wysokich częstotliwości (LF i HF) dla ciśnienia rozkurczowego i składowej widmowej niskich częstotliwości (LF) dla ciśnienia skurczowego (Tabela 20). Dane te wskazują na nieznaczną przewagę aktywności współczulnej w grupie pacjentek z PBC w porównaniu do grupy kontrolnej. Gdy wyodrębniono grupę bez marskości, to parametry te przestały być istotne.

Badacze węgierscy<sup>59</sup> w swojej pracy na grupie 24 pacjentek z PBC wykazali, że dysfunkcja układu autonomicznego oceniana za pomocą 5 testów badających odruchy sercowo-naczyniowe oraz 24-godzinnej analizy HRV jest częsta (wykazano, że u 58% co najmniej jeden z tych testów był nieprawidłowy). Wykazano także istotną redukcję HRV u wszystkich badanych pacjentek w porównaniu do grupy kontrolnej. Analiza tych danych pozwoliła także na sugestię, iż dysfunkcja autonomiczna w dużej mierze zależy od ciężkości choroby, czasu jej trwania oraz obecności markerów laboratoryjnych dysfunkcji wątroby. W obecnej pracy uzyskano podobne wyniki. Gdy

przeanalizowano parametry zmienności rytmu serca i ciśnienia tętniczego w grupie chorych z PBC i bez marskości wątroby, obserwowane wcześniej różnice okazały się nieistotne, co mogłoby przemawiać za wysuniętym przez badaczy węgierskich wnioskiem, że stopień dysfunkcji autonomicznej koreluje z stanem zaawansowania PBC.

W pracy Newton<sup>60</sup> zbadano grupę 57 pacjentek z PBC. W tej grupie 10 pacjentek było po przeszczepieniu wątroby, a 12 miało cechy marskości wątroby. HRV i BRS wyliczano z odstępu RR rejestrowanego za pomocą powierzchniowego EKG oraz skurczowego ciśnienia tętniczego uzyskiwanego metodą pletyzmograficzną. Analiza spektralna HRV i BRS również w tym przypadku wykazała zmniejszone wartości tych parametrów. Pacjenci z PBC mieli istotnie niższe wartości całkowitej HRV, z redukcją pojawiającą się głównie w zakresie składowej widmowej niskich częstotliwości, istotnie niższe były wartości BRS. Badacze nie wykazali różnic w HRV i BRS pomiędzy pacjentami z marskością i bez marskości wątroby, dodatkowo parametry te były niższe dla tej grupy pacjentów w porównaniu z grupą pacjentów po przeszczepieniu wątroby. Wykazano natomiast istotnie niższe wartości dla HRV i BRS w grupie PBC charakteryzującej się cięższą postacią zespołu przewlekłego zmęczenia w porównaniu do pacjentów z PBC nie wykazujących ciężkich cech zespołu przewlekłego zmęczenia.

W obecnej pracy nie obserwowaliśmy istotnych różnic dotyczących analizy czułości odruchu z baroreceptorów tętniczych (BRS). W cytowanej wcześniej pracy Zalewskiego<sup>47</sup> wykazano słabą pozytywną korelację pomiędzy TFC a funkcją układu autonomicznego ocenianą parametrem BEI – jednym z parametrów wchodzących w skład analizy BRS.

Problematyka dysfunkcji układu autonomicznego u pacjentów z PBC opisywana jest też w badaniu Jones i wsp.<sup>29</sup>. W pracy tej, cytowanej już w niniejszej dyskusji przy okazji oceny morfologii serca, badacze wyszli od hipotezy uszkodzenia serca w przebiegu PBC związanego z nieprawidłowościami bioenergetycznymi na poziomie komórkowym. To one miały być odpowiedzialne za dysfunkcję układu autonomicznego, a także za zwiększone ryzyko sercowe u pacjentów z PBC. Swoje przypuszczenia potwierdzili przy użyciu metody kardiografii impedancyjnej (ICG) oraz spektroskopii rezonansu magnetycznego (MRS), oceniając strukturę i funkcję mięśnia sercowego u 30 pacjentów z PBC, w zdrowej grupie kontrolnej oraz w grupie kontrolnej z inną chorobą cholestatyczną, tj. pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (PSC). Dodatkowo morfologia i czynność serca zostały ocenione za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI), co opisano wyżej. Wykazano dwie istotne statystycznie nieprawidłowości, w tym pierwsza to odpowiedź na pionizację u pacjentów z PBC, scharakteryzowana poprzez mniejsze niż normalnie skrócenie czasu wyrzutu z lewej komory (LVET) w teście pochyleniowym. LVET zmierzono metodą kardiografii impedancyjnej (ICG).

To „wydłużenie” skrócenia LVET świadczy o upośledzonej fizjologicznej odpowiedzi układu sercowego na stresor, jakim jest pionizacja. Ponadto stwierdzono znamienne statystycznie obniżenie współczynnika PCr/ATP (PCr- fosfokreatyna; ATP - adenozynotrójfosforan), parametru określającego tzw. cardiac bioenergetic integrity, co wykazano metodą MRS. Wartości tego współczynnika  $< 1,6$  wskazują na zwiększone ryzyko zgonu u osób z kardiomiopatią. Opisane odmienności nie były obserwowane w grupie PSC ani w zdrowej grupie kontrolnej.

W tym miejscu warto też wskazać na pracę chińskich badaczy<sup>62</sup>, którzy zwrócili uwagę na potencjalne nieprawidłowości bioenergetyczne w kardiomiocytach. Poddali oni analizie retrospektywnej 580 pacjentów z PBC. W ich długiej, bo 14-letniej obserwacji zajęcie serca stwierdzili w grupie 24 osób, tj u 4,1% pacjentów. Zajęcie serca definiowane było jako obserwowanie arytmii (głównie komorowych zaburzeń rytmu, choć autorzy zaliczyli do tej grupy również zaburzenia przewodzenia) lub kardiomiopatii definiowanej jako dysfunkcja skurczowa lewej komory lub dysfunkcja obukomorowa. Arytmię zarejestrowano u 21 pacjentów, kardiomiopatię u 17 pacjentów, w tym u 14 pacjentów obie te patologie współwystępowały. Marskość wątroby udokumentowano u 5 osób (20,9%) z zajęciem serca oraz u 162 osób (29,1%) u pacjentów bez zajęcia serca. Badacze wykazali, że zajęcie serca jest możliwe, ale rzadkie, częściej występuje u mężczyzn, częściej jest związane z długotrwałym przebiegiem choroby. Wykazali również, że jedynym niezależnym czynnikiem ryzyka zajęcia serca u pacjentów z PBC było współwystępowanie miopatii zapalnej. Jako potencjalny mechanizm zajęcia serca wskazali na naciekanie tkanki mięśniowej przez limfocyty, a także upośledzenie metabolizmu energetycznego serca przez przeciwciała antymitochondrialne (AMA). W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach oraz *in vitro* wykazano, że dzieje się tak w wyniku zahamowania transportu nukleotydów. Obecność AMA wykrywa się u większości pacjentów z PBC. Dodatkowo, AMA mają wchodzić w reakcje krzyżowe z białkami kanałów wapniowych i w tym mechanizmie indukować efekt cytotoksyczny<sup>63</sup>.

Większość pacjentów z PBC ma prawidłowe lub nieznacznie podwyższone stężenie trójglicerydów i podwyższone stężenie LDL- C<sup>24</sup>. To przede wszystkim nieprawidłowy profil lipidowy stał się przyczynkiem do poszukiwania odpowiedzi na pytanie, czy pacjenci z PBC mają zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe.

W obecnej pracy w badaniach laboratoryjnych zwracało uwagę, że pacjentki nie różniły się pod względem stężenia LDL-C w porównaniu do grupy kontrolnej. Może to wynikać z faktu, że 6 na 38 pacjentek z PBC było już uprzednio leczonych statyną, ponadto 34 pacjentki były leczone kwasem ursodeoksycholowym, co również może przyczyniać się do redukcji stężenia



cholesterolu<sup>24</sup>. Z drugiej strony aż u osiemnastu zdrowych ochotniczek (41% grupy kontrolnej) zostały spełnione kryteria hipercholesterolemii.

W 2018 r ukazała się praca pt. Hyperlipidaemia in primary biliary cholangitis: treatment, safety and efficacy<sup>24</sup>, w której podjęto się podsumowania informacji dostępnych na temat patofizjologii gospodarki lipidowej w PBC. Zagadnienie to jest niezwykle ciekawe. Jak wspomniano, większość pacjentów z PBC ma prawidłowe lub nieznacznie podwyższone stężenie trójglicerydów i podwyższone stężenie LDL-C. Autorzy pracy zwracają uwagę na jednocześnie występujące wysokie stężenie adiponektyny, a także lipoproteiny X (Lp-X), której gęstość jest zbliżona do LDL-C. Obie te cząsteczki mają z kolei działanie kardioprotekcyjne. Dodatkowo, lek pierwszego rzutu w terapii PBC, kwas ursodeoksycholowy (UDCA) zwiększa wchłanianie cholesterolu, a wdrażane coraz częściej fibraty regulują transport kwasów żółciowych i cholesterolu, co też może pozostawać nie bez znaczenia. W prawidłowych warunkach kwasy żółciowe prowadzą do obniżenia stężenia cholesterolu we krwi poprzez ich zwiększone wchłanianie do jelit. W przypadku cholestazy produkcja kwasów żółciowych jest upośledzona. Dochodzi do wzmożonej syntezy cholesterolu w wątrobie, jednocześnie usuwanie LDL z krążenia jest zaburzone z uwagi na zmniejszoną aktywność receptora LDL na hepatocytach oraz zmieniony skład cząsteczek LDL. Wspomniana wyżej lipoproteina X jest rodzajem pęcherzyka bogatego w fosfolipidy i wolny cholesterol. W zdrowej wątrobie enzym acylotransferaza lecytynowo-cholesterolowa (LCAT) przekształca wolny cholesterol obecny w Lp-X w estry cholesterolu obecne w LDL. W przypadku PBC aktywność LCAT jest obniżona, czego efektem jest niższe stężenie LDL i zwiększone stężenie Lp-X. Lp-X chroni cząsteczki LDL przed oksydacją, a to z kolei chroni komórki nabłonka i spowalnia rozwój miażdżycy. We wszystkich stadiach PBC, poza stadium ESLD PBC obserwuje się także wysokie stężenie HDL-C. Ponadto, u osób z PBC wykrywa się niskie stężenia lipoproteiny (a), uważanej za niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. Profil lipidowy oznaczany tradycyjnymi metodami laboratoryjnymi nie pozwala na odróżnienie cząsteczek Lp-X od LDL-C, stąd stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z PBC na podstawie LDL-C okazuje się bezcelowa. Zwrócono uwagę na cząsteczkę apolipoproteiny B-100, która wykazuje liniową zależność ze stężeniem LDL-C i nie występuje w Lp-X. Dlatego u pacjentów z PBC i dodatkowymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, takimi jak palenie tytoniu czy zespół metaboliczny, autorzy sugerują ocenę stężenia apolipoproteiny B-100 i wdrożenie leczenia hipolipemizującego, jeśli jest ono podwyższone. W innym razie zakłada się, że opisany wyżej korzystny profil lipidowy nie upoważnia do takiej terapii, biorąc pod uwagę także jej ewentualną hepatotoksyczność.

U pacjentek biorących udział w obecnym badaniu i stosujących statynę nie obserwowano istotnie wyższych wartości aktywności enzymów wątrobowych, a tolerancja tych leków była dobra.

## 7.1. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę średni wiek pacjentek ( $54,5 \pm 8,7$  dla grupy PBC i  $51 \pm 8,3$  dla grupy kontrolnej), rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego czy choroby otyłościowej w populacji ogólnej, a do tego chorobę rzadką, jaką jest PBC problemem była selekcja grupy kontrolnej. Optymalne byłoby wyselekcjonowanie większej grupy pacjentek w początkowych stadiach choroby, u których nie występują cechy marskości wątroby i które nie przyjmują leków wpływających na układ sercowo- naczyniowy. Selekcja takiej grupy chorych jest jednak bardzo długotrwała, a w okresie stale zmieniających się ograniczeń pandemicznych była trudna do realizacji.

Do badania w rezultacie zakwalifikowano 13 pacjentek z nadwagą i 7 pacjentek z otyłością w grupie PBC oraz 13 pacjentek z nadwagą i 13 pacjentek z otyłością w grupie kontrolnej. Obie grupy nie różniły się pod względem masy ciała. Cztery pacjentki z grupy PBC i dwie pacjentki z grupy kontrolnej miały rozpoznane nadciśnienie tętnicze. Ponadto dwie pacjentki z grupy PBC i 1 z grupy kontrolnej chorowały na cukrzycę typu 2. Średnie wartości ciśnienia tętniczego w obu grupach nie przekraczały wartości prawidłowych ( $\geq 140/90$  mmHg), jednak w grupie PBC wartości te były istotnie wyższe dla ciśnienia skurczowego ( $125,4 \pm 15,7$  vs  $116,6 \pm 11$  mmHg). Cztery pacjentki z grupy PBC były leczone jednocześnie prednizonem, co mogło mieć wpływ na wyższe wartości ciśnienia tętniczego w tej grupie pacjentek.

W przyszłych badaniach planowane jest zbadanie osób już na etapie stawiania wstępnego rozpoznania PBC i jeszcze przed włączeniem leczenia kwasem ursodeoksycholowym.

Wśród ograniczeń badania można też wymienić niezastosowanie referencyjnej metody służącej do oceny funkcji serca, jaką jest rezonans magnetyczny (NMR). Metoda ta jest jednak kosztowna i trudniej dostępna. Z tego powodu nawet w ocenie kardiotoksyczności u pacjentów poddawanych chemioterapii wybiera się ocenę odkształcenia mięśnia lewej komory metodą echokardiograficzną, a nie NMR.

## **8. Wnioski**

1. Pacjentki z PBC bez schyłkowej niewydolności wątroby charakteryzuje przebudowa morfologiczna i zmiany funkcjonalne serca mogące świadczyć o rozwoju krążenia hiperkinetycznego.
2. U pacjentek z PBC występuje dysfunkcja układu autonomicznego zależna od stopnia ciężkości choroby, oceniana metodami analizy zmienności rytmu serca i ciśnienia tętniczego.

## 9. PIŚMIENNICTWO

1. ([www.who.int/data/mortality/country-profile](http://www.who.int/data/mortality/country-profile)).
2. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe--epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;36(40):2696-705. (In eng). DOI: 10.1093/eurheartj/ehv428.
3. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health* 1957;47(4 Pt 2):4-24. (In eng). DOI: 10.2105/ajph.47.4\_pt\_2.4.
4. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 2010;53(1):179-90. (In eng). DOI: 10.1016/j.jhep.2010.02.023.
5. Yoon KT, Liu H, Lee SS. Cirrhotic Cardiomyopathy. *Curr Gastroenterol Rep* 2020;22(9):45. (In eng). DOI: 10.1007/s11894-020-00783-1.
6. Fukui H. Gut-liver axis in liver cirrhosis: How to manage leaky gut and endotoxemia. *World J Hepatol* 2015;7(3):425-42. (In eng). DOI: 10.4254/wjh.v7.i3.425.
7. Lee RF, Glenn TK, Lee SS. Cardiac dysfunction in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21(1):125-40. (In eng). DOI: 10.1016/j.bpg.2006.06.003.
8. Izzy M, VanWagner LB, Lin G, et al. Redefining Cirrhotic Cardiomyopathy for the Modern Era. *Hepatology* 2020;71(1):334-345. (In eng). DOI: 10.1002/hep.30875.
9. Fouad YM, Yehia R. Hepato-cardiac disorders. *World J Hepatol* 2014;6(1):41-54. (In eng). DOI: 10.4254/wjh.v6.i1.41.
10. Møller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J* 2013;34(36):2804-11. (In eng). DOI: 10.1093/eurheartj/ehv428.
11. Torregrosa M, Aguadé S, Dos L, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol* 2005;42(1):68-74. (In eng). DOI: 10.1016/j.jhep.2004.09.008.
12. Andersson C, Johnson AD, Benjamin EJ, Levy D, Vasan RS. 70-year legacy of the Framingham Heart Study. *Nat Rev Cardiol* 2019;16(11):687-698. (In eng). DOI: 10.1038/s41569-019-0202-5.
13. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *Jama* 2012;308(8):788-95. (In eng). DOI: 10.1001/jama.2012.9624.
14. Foster HME, Celis-Morales CA, Nicholl BI, et al. The effect of socioeconomic deprivation on the association between an extended measurement of unhealthy lifestyle factors and

- health outcomes: a prospective analysis of the UK Biobank cohort. *Lancet Public Health* 2018;3(12):e576-e585. (In eng). DOI: 10.1016/s2468-2667(18)30200-7.
15. Goldberger JJ, Arora R, Buckley U, Shivkumar K. Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(10):1189-1206. (In eng). DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.064.
  16. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol* 2011;12(3):204-12. (In eng). DOI: 10.1038/ni.2001.
  17. Fernández-Gutiérrez B, Perrotti PP, Gisbert JP, et al. Cardiovascular disease in immune-mediated inflammatory diseases: A cross-sectional analysis of 6 cohorts. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(26):e7308. (In eng). DOI: 10.1097/md.00000000000007308.
  18. Galoosian A, Hanlon C, Zhang J, Holt EW, Yimam KK. Clinical Updates in Primary Biliary Cholangitis: Trends, Epidemiology, Diagnostics, and New Therapeutic Approaches. *J Clin Transl Hepatol* 2020;8(1):49-60. (In eng). DOI: 10.14218/jcth.2019.00049.
  19. Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, et al. Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2019;114(1):48-63. (In eng). DOI: 10.1038/s41395-018-0390-3.
  20. Boonstra K, Kunst AE, Stadhouders PH, et al. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. *Liver Int* 2014;34(6):e31-8. (In eng). DOI: 10.1111/liv.12434.
  21. Lleo A, Jepsen P, Morenghi E, et al. Evolving Trends in Female to Male Incidence and Male Mortality of Primary Biliary Cholangitis. *Sci Rep* 2016;6:25906. (In eng). DOI: 10.1038/srep25906.
  22. Chalifoux SL, Konyon PG, Choi G, Saab S. Extrahepatic Manifestations of Primary Biliary Cholangitis. *Gut Liver* 2017;11(6):771-780. (In eng). DOI: 10.5009/gnl16365.
  23. Suraweera D, Fanous C, Jimenez M, Tong MJ, Saab S. Risk of Cardiovascular Events in Patients with Primary Biliary Cholangitis - Systematic Review. *J Clin Transl Hepatol* 2018;6(2):119-126. (In eng). DOI: 10.14218/jcth.2017.00064.
  24. Wah-Suarez MI, Danford CJ, Patwardhan VR, Jiang ZG, Bonder A. Hyperlipidaemia in primary biliary cholangitis: treatment, safety and efficacy. *Frontline Gastroenterol* 2019;10(4):401-408. (In eng). DOI: 10.1136/flgastro-2018-101124.
  25. Cash WJ, O'Neill S, O'Donnell ME, et al. Randomized controlled trial assessing the effect of simvastatin in primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2013;33(8):1166-74. (In eng). DOI: 10.1111/liv.12191.

26. Abu Rajab M, Kaplan MM. Statins in primary biliary cirrhosis: are they safe? *Dig Dis Sci* 2010;55(7):2086-8. (In eng). DOI: 10.1007/s10620-009-0988-9.
27. Jackson H, Solaymani-Dodaran M, Card TR, Aithal GP, Logan R, West J. Influence of ursodeoxycholic acid on the mortality and malignancy associated with primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. *Hepatology* 2007;46(4):1131-7. (In eng). DOI: 10.1002/hep.21795.
28. Prince M, Chetwynd A, Newman W, Metcalf JV, James OF. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology* 2002;123(4):1044-51. (In eng). DOI: 10.1053/gast.2002.36027.
29. Jones DE, Hollingsworth K, Fattakhova G, et al. Impaired cardiovascular function in primary biliary cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;298(5):G764-73. (In eng). DOI: 10.1152/ajpgi.00501.2009.
30. Parati G, Di Rienzo M, Mancia G. Dynamic modulation of baroreflex sensitivity in health and disease. *Ann N Y Acad Sci* 2001;940:469-87. (In eng). DOI: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03699.x.
31. Baranchuk A, Nault MA, Morillo CA. The central nervous system and sudden cardiac death: what should we know? *Cardiol J* 2009;16(2):105-12. (In eng).
32. Hollingsworth KG, Newton JL, Taylor R, et al. Pilot study of peripheral muscle function in primary biliary cirrhosis: potential implications for fatigue pathogenesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(9):1041-8. (In eng). DOI: 10.1016/j.cgh.2008.04.013.
33. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019;69(1):394-419. (In eng). DOI: 10.1002/hep.30145.
34. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32(1):1-64. (In eng). DOI: 10.1016/j.echo.2018.06.004.
35. Li L, Ai Y, Huang L, Ai M, Peng Q, Zhang L. Can bioimpedance cardiography assess hemodynamic response to passive leg raising in critically ill patients: A STROBE-compliant study. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(51):e23764. (In eng). DOI: 10.1097/md.00000000000023764.
36. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry

- Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(2):183-93. (In eng). DOI: 10.1016/j.echo.2014.11.003.
37. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med* 2011;30(1):71-83. (In eng). DOI: 10.7863/jum.2011.30.1.71.
38. Cameli M, Mandoli GE, Sciacaluga C, Mondillo S. More than 10 years of speckle tracking echocardiography: Still a novel technique or a definite tool for clinical practice? *Echocardiography* 2019;36(5):958-970. (In eng). DOI: 10.1111/echo.14339.
39. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12(3):167-205. (In eng). DOI: 10.1093/ejehocard/jer021.
40. Hubert A, Le Rolle V, Leclercq C, et al. Estimation of myocardial work from pressure-strain loops analysis: an experimental evaluation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19(12):1372-1379. (In eng). DOI: 10.1093/ehjci/jey024.
41. Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20(5):582-590. (In eng). DOI: 10.1093/ehjci/jey188.
42. Tadic M, Cuspidi C, Pencic B, et al. Association between myocardial work and functional capacity in patients with arterial hypertension: an echocardiographic study. *Blood Press* 2021;30(3):188-195. (In eng). DOI: 10.1080/08037051.2021.1902267.
43. Braun MU, Schnabel A, Rauwolf T, Schulze M, Strasser RH. Impedance cardiography as a noninvasive technique for atrioventricular interval optimization in cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol* 2005;13(3):223-9. (In eng). DOI: 10.1007/s10840-005-2361-z.
44. Cybulski G, Strasz A, Niewiadomski W, Gąsiorowska A. Impedance cardiography: recent advancements. *Cardiol J* 2012;19(5):550-6. (In eng). DOI: 10.5603/cj.2012.0104.
45. Osbak PS, Henriksen JH, Kofoed KF, Jensen GB. Non-invasive measurements of cardiac output in atrial fibrillation: inert gas rebreathing and impedance cardiography. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71(4):304-13. (In eng). DOI: 10.3109/00365513.2011.563790.
46. Lakhali K, Martin M, Faiz S, et al. The CNAP™ Finger Cuff for Noninvasive Beat-To-Beat Monitoring of Arterial Blood Pressure: An Evaluation in Intensive Care Unit Patients

and a Comparison with 2 Intermittent Devices. *Anesth Analg* 2016;123(5):1126-1135. (In eng). DOI: 10.1213/ane.0000000000001324.

47. Zalewski P, Jones D, Lewis I, Frith J, Newton JL. Reduced thoracic fluid content in early-stage primary biliary cirrhosis that associates with impaired cardiac inotropy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013;305(6):G393-7. (In eng). DOI: 10.1152/ajpgi.00097.2013.
48. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996;17(3):354-81. (In eng).
49. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(18):1725-33. (In eng). DOI: 10.1016/j.jacc.2008.01.038.
50. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2016;354:i4098. (In eng). DOI: 10.1136/bmj.i4098.
51. Cygankiewicz I, Zareba W. Heart rate variability. *Handb Clin Neurol* 2013;117:379-93. (In eng). DOI: 10.1016/b978-0-444-53491-0.00031-6.
52. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986;59(2):178-93. (In eng). DOI: 10.1161/01.res.59.2.178.
53. La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008;13(2):191-207. (In eng). DOI: 10.1111/j.1542-474X.2008.00219.x.
54. Zalewski P, Buszko K, Zawadka-Kunikowska M, et al. Cardiovascular and autonomic responses to whole-body cryostimulation in essential hypertension. *Cryobiology* 2014;69(2):249-55. (In eng). DOI: 10.1016/j.cryobiol.2014.07.014.
55. Di Rienzo M, Parati G, Castiglioni P, Tordi R, Mancina G, Pedotti A. Baroreflex effectiveness index: an additional measure of baroreflex control of heart rate in daily life. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280(3):R744-51. (In eng). DOI: 10.1152/ajpregu.2001.280.3.R744.
56. Silva LEV, Dias DPM, da Silva CAA, Salgado HC, Fazan R, Jr. Revisiting the Sequence Method for Baroreflex Analysis. *Front Neurosci* 2019;13:17. (In eng). DOI: 10.3389/fnins.2019.00017.



57. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29(4):277-314. (In eng). DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
58. Styczynski G, Kalinowski P, Michałowski Ł, et al. Cardiac Morphology, Function, and Hemodynamics in Patients With Morbid Obesity and Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Am Heart Assoc* 2021;10(8):e017371. (In eng). DOI: 10.1161/jaha.120.017371.
59. Keresztes K, Istenes I, Folhoffer A, et al. Autonomic and sensory nerve dysfunction in primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2004;10(20):3039-43. (In eng). DOI: 10.3748/wjg.v10.i20.3039.
60. Newton JL, Allen J, Kerr S, Jones DE. Reduced heart rate variability and baroreflex sensitivity in primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2006;26(2):197-202. (In eng). DOI: 10.1111/j.1478-3231.2005.01214.x.
61. Hendrickse MT, Thuluvath PJ, Triger DR. Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. *Lancet* 1992;339(8807):1462-4. (In eng). DOI: 10.1016/0140-6736(92)92042-e.
62. Bian S, Chen H, Wang L, et al. Cardiac involvement in patients with primary biliary cholangitis: A 14-year longitudinal survey-based study. *PLoS One* 2018;13(3):e0194397. (In eng). DOI: 10.1371/journal.pone.0194397.
63. Urlich G. KU, Janda I., Schultheiss H-P. Antibodies to the ADP/ATP carrier of the inner mitochondrial membrane cross-react with cell surface antigens and induce a cytotoxic effect on isolated adult cardiac myocytes. *European Heart Journal* 1987;8:Issue suppl\_J:215–217. DOI: doi.org/10.1093/eurheartj/8.suppl\_J.215.



## Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303  
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61  
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl  
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB/2003/2016

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

w dniu 11 października 2016 r. po zapoznaniu się z wnioskiem:

**Dr n. med. Grzegorz Styczyński**  
Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii,  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

**dotyczącym:** wyrażenia opinii w sprawie badania pt. „Ocena morfologii i funkcji układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z pierwotną żółciową marskością wątroby (PBC-primary biliary cirrhosis).”

### wyraża następującą opinię

- stwierdza, że jest ono dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi\*.
- stwierdza, że jest ono niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.\*

### Uwagi Komisji – *verte*

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) oraz Zarządzenie nr 56/2007 z dnia 15 października 2007r. w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.

Komisja działa zgodnie z zasadami GCP .

W załączeniu: skład komisji oraz lista obecności

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

  
Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Wierzbicki

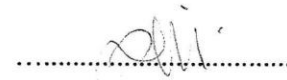
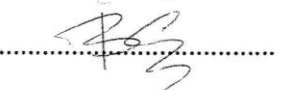
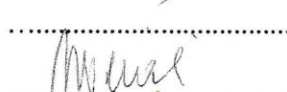
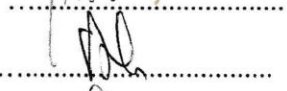
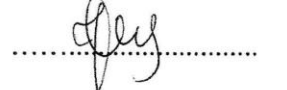
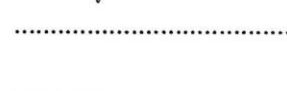
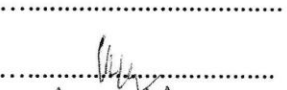
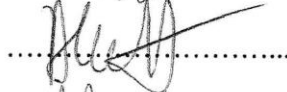
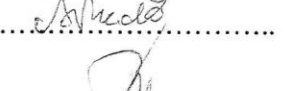
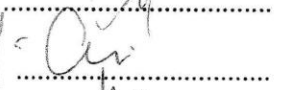

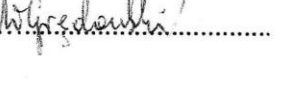


\*niepotrzebne skreślić

Komisja wyraża pozytywną opinię w sprawie przeprowadzenia wnioskowanych badań- na warunkach określonych we wniosku oraz dodatkowo zastrzegając:

1/ obowiązek przedstawienia Komisji:

- wszystkich zmian w protokole mających wpływ na przebieg oraz ocenę badania,
- wszystkich przypadków zdarzeń niepożądanych,
- zawiadomienia o przyczynach przedwczesnego zakończenia badania,
- sprawozdania w toku przeprowadzonych badań-za sześć miesięcy,
- raportu końcowego.

**strona podpisowa do uchwały Komisji Bioetycznej przy Warszawskim  
Uniwersytecie Medycznym nr KB/.....<sup>203</sup>..... z dnia 11 października 2016r.**

1. Prof. dr hab. med. Zbigniew WIERZBICKI 
2. Prof. dr hab. Barbara GAJKOWSKA 
3. Prof. dr hab. med. Jadwiga KOMENDER 
4. Prof. dr hab. med. Bożenna WOCIAL 
5. Prof. nadzw. dr hab. med. Andrzej KAŃSKI 
6. Prof. dr hab. med. Jadwiga DWILEWICZ-TROJACZEK 
7. Prof. dr hab. med. Krzysztof J. FILIPIAK 
8. Dr n. med. Zygmunt JAMROZIK 
9. Dr hab. n. med. Mariusz JASIK 
10. Dr hab. n. med. Andrea HORVATH-STOLARCZYK 
11. Dr Agnieszka PIECHAL 
12. Mec. Ryszard PŁACZKOWSKI 
13. Prof. dr hab. Joanna GÓRNICKA-KALINOWSKA 
14. Alicja JAWORSKA 
15. Ksiądz Władysław GRĘDOWSKI 