

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЦИРРОТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, К.Ю. Дубров

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков

Ключевые слова: кардиоваскулярные нарушения, портальная гипертензия, цирроз печени, цирротическая кардиомиопатия.

Несмотря на то, что во всем мире в последнее десятилетие наметилась тенденция к снижению показателей заболеваемости и смертности от цирроза печени (ЦП), в Украине, напротив, четко прослеживается тенденция к росту этих показателей. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (2008) уровень смертности жителей Украины от хронических заболеваний печени, в том числе и от ЦП, превышает аналогичные показатели как в экономически развитых странах (Германия — 15,52 на 10 000 населения, 2004 год), так и в развивающихся (Польша — 14,07 на 10 000 населения, 2004 год) и составляет — 35,98 на 10 000 населения (2004) [25].

Факторов, которые влияют на течение и исход цирроза печени, как конечной стадии практически всех хронических заболеваний печени, включая хронические вирусные гепатиты, неалкогольную жировую болезнь печени, врожденные нарушения метаболизма, длительные токсические повреждения, большое многообразие. Среди них ведущее значение приобретает степень выраженности портальной гипертензии. Однако определенное количество пациентов с ЦП имеют системные гемодинамические нарушения, проявляющиеся как вазодилатацией, так и вазоконстрикцией. Впервые гипердинамические системные нарушения у больных ЦП описали Kowalski и Abelmann в 1953 году, и только в 1998 году Schrier и соавторы показали, что артериальная вазодилатация является главной причиной задержки жидкости при ЦП [1, 2, 26].

Сегодня известно, что помимо системных нарушений микроциркуляции, ЦП ассоциируется с многочисленными нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Характер и выраженность этих изменений не зависят от этиологии ЦП. Кардиоваскулярные осложнения при ЦП и портальной гипертензии являются частью полиорганного синдрома.

Усиленная работа сердца, снижение артериального давления, общего периферического сосудистого сопротивления у больных ЦП со временем

приводит к ухудшению систолической и диастолической функции миокарда и даже к развитию его электрической нестабильности [20].

Тип сердечной дисфункции, который характеризуется угнетением контрактильной реактивности на стресс и/или изменениями диастолической релаксации с типичными электрофизиологическими проявлениями без какой-либо другой кардиальной патологии у пациентов с ЦП, принято обозначать как *цирротическая кардиомиопатия* (Монреаль, 2005) [24, 29].

Пациенты с цирротической кардиомиопатией (ЦКМ) — это группа высокого периоперационного риска при трансплантации печени. ЦКМ является причиной смерти в 7—15 % общей летальности при ортотопической трансплантации печени. Именно левожелудочковая недостаточность приводит к высокой интраоперационной летальности и в большинстве случаев является противопоказанием к трансплантации печени [21, 27, 28].

Среди больных циррозом печени распространенность ЦКМ не изучена. Отсутствие этих данных свидетельствует о недостаточной осведомленности практикующих врачей об изменениях в сердечно-сосудистой системе при циррозе печени, кроме того, нет четких критериев диагностики этой патологии. Тем не менее, приведенные ниже особенности у больного ЦП, позволяют предположить ЦКМ:

- Удлинение интервала Q—T является важным критерием ЦКМ, который регистрируют у 30—60 % случаев ЦП стадии В и С по Чайлд-Пью.

- Появление симптомов сердечной недостаточности (у 12 % больных, перенесших операцию портосистемного шунтирования [12], может стать признаками манифестации клинических проявлений ЦКМ.

- Изменения показателей трансмитрального кровотока (пик А, пик Е, соотношения Е/А), которые фиксируют у подавляющего большинства больных ЦП, свидетельствуют о диастолической дисфункции миокарда, которая имеет прямую зависимость от степени тяжести ЦП.

Знання цих особливостей дозволяє обратити увагу лікарів на високу зустрічальність цього ускладнення.

ПАТОГЕНЕЗ ЦКМ

Механізми розвитку ЦКМ вивчаються з 90-х років ХХ століття. В останні роки суттєво змінилися уявлення про патогенез серцево-судинної дисфункції при ЦП.

Давно відомо, що основним патогенетичним механізмом гемодинамічних змін при ЦП печінки є спланхнічна і периферична артеріальна вазодилатація. В основі перелічених вище явищ лежить синдром гіпердинамічної циркуляції (СГЦ). Складає його структуру підвищений серцевий виброс, частота серцевих скорочень (ЧСС) і об'єм циркулюючої крові (ОЦК), поряд зі зменшеним загальним периферичним судинним опірністю (ОПСС), податливістю артеріальної стінки (ПАС) і артеріальним тиском (АД), викликають перерозподіл крові в судинному руслі, формуючи патогенетичну основу ЦКМ [15, 22].

Розвиток портальної гіпертензії і гепатоцелюлярної недостаточності запускає каскад гуморальних механізмів, кінцевою ланкою яких є ниркова вазоконстрикція, що призводить до розвитку гіпердинамічної циркуляції з затримкою натрію і збільшенням внутрисудинного об'єму (рис. 1).

Достоверно відомо, що формування портосистемних шунтів призводить до диспропорції вазоконстрикторів і вазодилаторів. Поступаючи в надмірному кількості в системний кровотік, вазоактивні речовини (ендотоксини) — глюкагон, простагліцилін, аденозин, жовчні кислоти, бактеріальні ліпо-

полісахарид, канабіноїди, опіоїди — маючи виражений гіпотензивний ефект, викликають зниження постнагрузки. Саме вони вторично призводять до активації симпатическої нервової системи (СНС), ренин-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), підвищенню концентрацій натрійуретического пептида, ендотеліна-1 (ЕТ-1) [9, 13, 23].

В той же час на фоні синдрому гіпердинамічної циркуляції затримка води і електролітів призводить до підвищення портального кровотоку і прогресуванню портальної гіпертензії по механізмові зворотного зв'язку. В умовах сформованої портальної гіпертензії починає функціонувати система портокавальних анастомозів, через яку значительна частина вазоактивних речовин, минувши печеночний кровотік, потрапляє в системну циркуляцію і викликає розвиток кардіодепресивних ефектів і дисфункцію вегетативної нервової системи (рис. 2) [4, 6, 10, 36].

При ЦП в аорті і верхній бривжеєчній артерії відзначається гіперактивність NOS (NO-synthase), найбільшій показателю якої відзначено у хворих асцитом. В основі цього феномена лежить ендотоксемія, яка через цитокіновий каскад стимулює NOS ендотелію судин, збільшуючи продукцію NO. NO визначається в підвищених концентраціях в плазмі, мочі і видихуваному повітрі у хворих з циррозом печінки, при цьому кількість виділяемого азоту оксиду, синтезуемого з L-аргініну за допомогою NO-синтезас, корелює зі ступенем спланхнічної вазодилатації. Блокування азоту оксиду при циррози печінки призводить до зниження затримки натрію в організмі і зменшенню об'єму плазми в судинному руслі, зниженню інтенсивності кровотоку в верхній бривжеєчній артерії, портосистемному шун-



Рис. 1. Механізм розвитку синдрому гіпердинамічної циркуляції при ЦП, ускладненому портальною гіпертензією

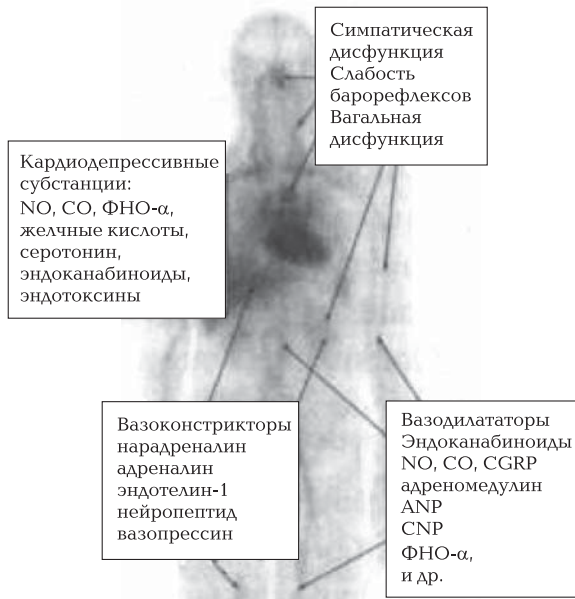


Рис. 2. Дисбаланс вазоактивных субстанций при ЦП на фоне портальной гипертензии:

CGRP — кальцитонин-ген-ассоциированный пептид;
ANP — натрийуретический пептид; *CNP* — натрийуретический гормон; *CO* — углерода оксид;
NO — азота оксид (J.H. Henriksen, 2004)

тированию, что свидетельствует о преобладающей роли NO-групп в развитии гипердинамической циркуляции. Тенденция к снижению эффективного артериального объема и артериального давления, а также повышенное количество NO-субстрата активируют выброс вазоактивных цитокинов (эндотелин-1, вазопрессин, активация РААС), которые как опосредованно, через задержку воды и натрия, так и напрямую, через специфические рецепторы, повышают минутный и ударный объемы крови, объем циркулирующей крови, сердечный индекс. Существует прямая связь этих изменений со степенью патологического процесса и выраженностью печеночной недостаточности: чем глубже поражение печени, тем более выражены гемодинамические изменения [30, 32, 33].

ГипокINETический тип центральной гемодинамики при ЦП сам по себе является прогностически неблагоприятным, особенно у лиц старше 40 лет, в плане формирующихся портокавальных шунтов. Именно при этом типе центральной гемодинамики снижение насосной функции левого желудочка сочетается со снижением объемной нагрузки на левое предсердие за счет возврата крови через периферию и шунтирования через печень.

В последнее время активно обсуждается роль «новых» вазодилататоров в развитии синдрома гипердинамической циркуляции. Предполагаются прямые кардиодепрессивные эффекты простаглицлина, медиаторов эндоканабиноидной системы, кальцитонин-ген-ассоциированного пептида (сGRP), углерода оксида и опиоидов. Относительно недавно синтезированные лиганды канабиноидных рецепторов открыли новые возможные пути коррекции спланхической вазодилатации. В эксперименте

при введении антагонистов канабиноидных рецепторов (CB-1, CB-2) удалось достичь значимого снижения спланхической вазодилатации за счет уменьшения давления в системе портальной вены и повышения артериального давления и периферического сопротивления в верхней брыжеечной артерии. Существует еще немало противоречий относительно CB-1 и CB-2 в редукции спланхической вазодилатации, однако очевидно, что канабиноидная система играет не последнюю роль в регуляции спланхического кровотока [11, 17—19].

Интерес представляют факты, подтверждающие участие углерода оксида (CO) в регуляции сосудистого спланхического сопротивления. Для печени характерно повышение активности гемоксигеназы-1, участвующей в расщеплении гемической части гемоглобина до билирубина и CO, который через активацию гуанилатциклазы гладкомышечной клетки сосудистой стенки вызывает ее расслабление. Подтверждением этому может служить применение цинк-протопорфирина — ингибитора гемсинтезазы-1, что в значительной степени редуцировало проявления кардиодепрессии. Эти наблюдения подтверждают существование патогенетического CO-опосредованного пути развития кардиоваскулярных нарушений при ЦП [26].

Таким образом, весьма вероятно, что основными факторами вазодилатации при ЦП с признаками портальной гипертензии являются синергические эффекты CO и NO.

Гипотеза о роли простаглицлина в развитии спланхической вазодилатации подтверждена рядом исследований с использованием индометацина. Простаглицлин способен вызывать расслабление гладких мышц посредством влияния на систему циклического аденозинмонофосфата (сAMP). В эксперименте зафиксированы повышенные концентрации простаглицлина в сыворотке крови при ЦП. Применение индометацина позволяет снизить его концентрацию, при этом отмечена редукция спланхического гиперкинетического кровотока [34].

Роль опиоидных пептидов в участии кардиодепрессивного действия подтверждена в эксперименте с применением налтрексона, где показана их способность вызывать в кардиоваскулярной системе гипореактивный ответ на экзогенные раздражители. Вероятно, этот эффект реализуется за счет повышенного их образования в сосудистом русле и снижения деактивации, вследствие сброса крови по портосистемным шунтам, минуя печень. Низкое перфузионное мезентериальное давление при циррозе печени, которое возможно нормализовать введением налтрексона на фоне высокой концентрации азота оксида, что подтверждает независимое влияние опиоидных пептидов на спланхический кровоток [10].

Синдром гипердинамической циркуляции (СГЦ) приводит к формированию прямых и опосредованных кардиотоксических эффектов (рис. 3), в основе которых лежат:

1) гиперкинетическая циркуляция во внутренних органах;

- 2) симпатическая дисфункция (дефект β -адренорецепторов);
- 3) диастолическая дисфункция (фиброз и отек сердечной мышцы);
- 4) эндотоксемия (воздействие ФНО- α , желчных кислот, серотонина);
- 5) дисэлектролитные нарушения (гипокалиемия).

Описанный ранее механизм активации РААС при содействии вазоактивных пептидов (эндотелин-1, натрийуретический пептид) поддерживает эффективное кровообращение за счет альдостерона. Последний путем реализации своих прямых эффектов способствует увеличению реабсорбции воды и электролитов в почках, увеличивая тем самым внутрисосудистый объем. Возросший уровень ОЦК приводит к поддержанию повышенного сердечного выброса, что вызывает перегрузку миокарда. И хотя сниженная постнагрузка и повышение ПАС маскируют у пациента кардиальную дисфункцию, прогрессирование заболевания и развитие его осложнений предопределяют увеличение ЧСС, ударного объема, сердечного индекса, что способствует клинической манифестации кардиодепрессии [27, 28].

Симпатическая дисфункция — одна из важных и доказанных патогенетических составляющих патогенеза ЦКМ. Размеры и объемы сердца при систолической дисфункции у пациентов с портальной гипертензией меняются незначительно. С развитием гемодинамического стресса манифестирует сердечная недостаточность. После физического напряжения у пациентов с ЦП возрастает конечнодиастолическое давление в левом желудочке, при этом ожидаемого увеличения показателя его фракции выброса и ухудшения состояния миокарда не происходит, либо имеются незначительные отклонения, указывающие на неадекватную реакцию левожелудочкового резерва на возрастание наполнения левого желудочка. Увеличение постнагрузки левого желудочка более чем на 30 %, ин-

дуцированное при помощи вазоконстрикторов, приводит к возрастанию более чем в два раза давления заклинивания в легочных капиллярах, без изменения сердечного выброса. Попытки нормализовать показатели сердечной постнагрузки у пациентов ЦП способствуют демаскированию левожелудочковой недостаточности, устойчивой к применению инотропных препаратов.

Глубокая скелетно-мышечная дистрофия миокарда при ЦП вызывает прогрессирование систолической дисфункции, в механизме развития которой лежит кардиодепрессия, проявления повышенной продукцией NO и нитрирование сократительных белков, дефекта β -адренергического рецептора, дисэлектролитных нарушений в цитозоле кардиомиоцита, избыточной стимуляции СВ-1 рецепторов, что угнетает контрактильную функцию кардиомиоцита. Снижение функциональной активности β -адренорецептора постсинаптической мембраны обусловлено изменением текучести жидкой части плазматической мембраны, вызванной дисбалансом холестерина и фосфолипидов. В результате нарушается взаимосвязь в системе β -адренорецептор — Gs-протеин — аденилатциклаза, которая принимает непосредственное участие в проведении адренергического импульса. Gs-протеин, обладая стимулирующим эффектом на аденилатциклазу, может играть ключевую роль в передаче импульса, увеличивая содержание в клетке циклического аденозинмонофосфата. Последний способствует освобождению Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула, участвующего в сокращении миофибрилл кардиомиоцита. Повышение активности ингибиторов ФНО- α , NO, CO увеличивает содержание гуанозилмонофосфата в клетке, что приводит к отрицательному инотропному эффекту (механизм обусловлен возрастшей деградацией циклического аденозинмонофосфата вследствие действия фосфодиэстеразы-2; угнетением L-типа Ca^{2+} -каналов с последующим снижением проникновения Ca^{2+} в клетку, уменьшением его концентрации в саркоплазматическом ретикуле). Повышение стимуляции СВ-1 рецепторов также вызывает депрессию сократимости кардиомиоцита вследствие угнетения активности Gs-протеина. Потеря клеткой ионов калия лежит в основе удлиненного интервала Q—T [38, 40].

В отношении понимания роли диастолической дисфункции в развитии сердечной недостаточности при ЦП нет единого мнения. Диастолическая дисфункция подразумевает изменение наполнения левого желудочка во время диастолы при сохраненном давлении наполнения, возрастание жесткости миокардиальной стенки вследствие уменьшения наполнения левого желудочка. Патологической основой диастолической дисфункции является субэндотелиальный отек миокарда, его гипертрофия и очаговый фиброз. Влияние альдостерона на вышеописанные изменения миокарда не нашло подтверждения. Использование антагонистов альдостерона не подтвердило их влияние на позитивные изменения показателей систолической

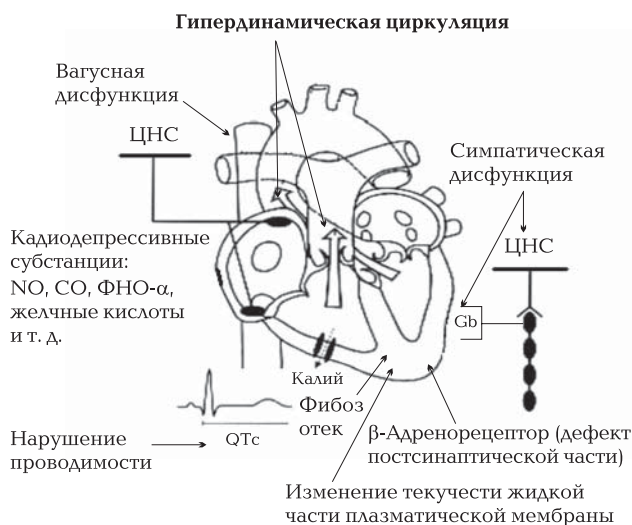


Рис. 3. Ведущие патогенетические механизмы в развитии кардиодепрессии при ЦП (Soren Moller, 2008)

(ФВ ЛЖ) и диастолической (пик E, пик A, соотношение E/A) дисфункции. При более выраженной жесткости миокарда диастолическая дисфункция может быть причиной отека легких и сердечной недостаточности [7].

Кардиотоксический эффект эндотоксинов, в частности желчных кислот, обусловлен их способностью угнетать автоматизм синусового узла, что является одним из факторов вагальной дисфункции и сниженной реактивности симпатической нервной системы.

Гипокалиемия, развившаяся вследствие повышенной активности альдостерона в почечных канальцах, угнетает процессы деполяризации в миокарде. Четким маркером этих дисэлектролитных нарушений является удлиненный интервал Q—T, способный формировать электрическую нестабильность миокарда с возможным развитием нарушений внутрижелудочковой проводимости и жизненно опасных аритмий по типу re-entry [5].

Столь выраженный полиморфизм кардиодепрессивных эффектов при ЦП, к сожалению, не позволяет выявить ведущий патогенетический механизм развития ЦКМ, что требует уточнения и продолжения исследований в этом направлении.

КЛИНИКА ЦКМ

На ранних этапах формирования кардиомиопатии при ЦП кардиальных жалоб нет. Более 60 % пациентов с ЦКМ имеют жалобы кардиального характера, однако клиническая картина не является специфичной. Наиболее часто пациенты отмечают кардиалгии, локализующиеся в области верхушки сердца, длительные, не имеющие четкой связи с физической нагрузкой в момент ее выполнения, не устранивающиеся после приема нитроглицерина. Иногда боль может возникать без видимой причины. Многих пациентов беспокоят ощущения нехватки воздуха, одышка, сердцебиение. Могут появляться отеки, одышка в покое, нарушения ритма и проводимости. Быстрая утомляемость, снижение работоспособности, плохая переносимость физических нагрузок без явных клинических признаков левожелудочковой недостаточности в покое могут быть расценены как проявления основного заболевания.

Особенностью клинического течения ЦКМ является скрытое течение недостаточности левого желудочка. Вследствие уменьшения общего периферического сопротивления и тонуса артериальных сосудов, приводящих к снижению постнагрузки, манифестация левожелудочковой недостаточности чаще происходит при значительной физической нагрузке или лечении вазоконстрикторами. В случае развития декомпенсации ЦП ухудшается функция сердечно-сосудистой системы.

При объективном осмотре больного циррозом печени необходимо выявлять «стигмы» гипердинамической циркуляции, к которым относят пальмарную эритему и телеангиэктазии (кожные проявления СГЦ). Высокие показатели ЧСС, слабо реагирующие на рефлекторные пробы (кожная хо-

лодовая проба, проба Вальсальвы) свидетельствуют о развитии симпатической дисфункции [1, 2].

ДИАГНОСТИКА ЦКМ

Основными методами диагностики ЦКМ являются электрокардиография, доплерэхокардиография, биопсия сердца. К главным диагностическим критериям ЦКМ относятся:

• *Признаки систолической дисфункции:*

- снижение ФВ менее 55 %;

- снижение прироста сердечного выброса в ответ на нагрузку, фармакологическую стимуляцию.

• *Признаки диастолической дисфункции:*

- E/A < 1 (зависит от возраста);

- увеличение времени замедления скорости кровотока в фазу ранней диастолы более 200 мс;

- пролонгирование изоволюмической релаксации более 80 мс.

Дополнительные критерии:

- удлинение Q—T;

- изменение ожидаемого ЧСС на нагрузку (уменьшение);

- электромеханическая диссинхрония;

- гипертрофия миокарда;

- увеличение концентрации тропонина I в крови;

- увеличение концентрации мозгового натрийуретического пептида в крови;

- увеличение размеров левого предсердия.

Электрокардиография. Электрокардиографически при ЦКМ определяется удлинение интервала Q—T. Вероятность обнаружения этого критерия ЦКМ колеблется от 30 до 60 %. Удлинение интервала Q—T является причиной электрической нестабильности миокарда, потенциально опасной развитием желудочковой аритмии и внезапной кардиальной смерти. После лечения β-адреноблокаторами или проведения пересадки печени возможна редукция удлиненного интервала Q—T.

При *УЗИ сердца* структурные изменения левых отделов сердца у больных ЦП зависят от стадии компенсации портальной гипертензии и проявляются изменением массы миокарда желудочка, геометрией его полости и стенок, увеличением толщины стенок желудочка, а также перегрузкой левого предсердия. Наиболее неблагоприятные варианты ремоделирования левого желудочка — изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки и концентрическая гипертрофия миокарда. Их формирование сопровождается развитием наиболее тяжелых нарушений диастолической функции левого желудочка — псевдонормализацией и рестриктивностью, которая ухудшается при асците и физической нагрузке. Показатели трансмитрального кровотока (пик E, пик A, соотношение E/A) позволяют регистрировать диастолическую дисфункцию даже в покое.

Важно отметить, что наблюдаемое увеличение интервала Q—T и ультразвуковые признаки диастолической дисфункции миокарда встречаются при стадиях цирроза печени B и C по Чайлд-Пью. Пролонгация Q—T имеет прямую корреляционную связь с тяжестью поражения печени [14].

При исследовании сердечной гемодинамики у больных ЦП следует не только определять методом доплер-ЭхоКГ тип центральной гемодинамики, но и наличие митральной, трикуспидальной дисфункции и легочной гипертензии. Митральная и трикуспидальная дисфункции обусловлены нарушением сократимости папиллярных мышц миокарда при интактном клапанном аппарате. Легочная гипертензия у пациентов с ЦП носит идиопатический характер.

При исследовании биопсийного материала выявляются гипертрофия миокарда, участки фиброза, субэндотелиальный отек.

ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЦКМ

Специфическое лечение ЦКМ в настоящее время не разработано. Основные направления, которые способны повлиять на сердечно-сосудистые изменения при ЦП, — TIPS, парацентез, перитонеовенозное шунтирование и ортотопическая трансплантация печени. Проведение трансплантации печени доказало свою способность редуцировать систолическую и диастолическую дисфункции миокарда, удлинять интервал Q—T, вследствие чего считается эффективным методом лечения осложнений при ЦП. Однако всегда есть риск резкого ухудшения течения ЦКМ, ее переход из скрытого течения в стадию выраженных клинических проявлений сердечной недостаточности после проведения трансплантации печени, введении терлипрессина при гепаторенальном синдроме, TIPS-терапии [16, 31, 35, 37, 39].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов АПФ с целью улучшения сократительной способности следует применять с осторожностью, из-за возможной провокации артериальной гипотензии и острой почечной недостаточности. Применение β -блокаторов оправдано не только их кардиопротективным эффектом. Назначение пропранолола внутривенно однократно больным с ЦКМ уменьшает пролонгацию Q—T, но способствует ли их длительное применение улучшению сократимости миокарда, неизвестно [11, 14].

Имеются сообщения о клинической эффективности препарата «Карведилол», который способен влиять на блокаду симпатического звена при сердечной

недостаточности, а также оказывать вазодилатирующий эффект за счет α -блокирующего эффекта, что приводит к процессам ремодулирования миокарда левого желудочка и способствует регрессу клинических проявлений ЦКМ. Следует помнить, что дозу карведилола необходимо титровать под контролем АД и данных ЭКГ. Кроме того, назначение карведилола в условиях портальной гипертензии, при риске повторного кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, позволит снизить давление в системе портальной вены. Это профилактическое мероприятие, необходимое для превенции острых желудочно-кишечных кровотечений.

В целом вопросы влияния ИАПФ и β -блокаторов на прогноз заболевания пока остаются дискуссионными.

Применение антагонистов рецепторов к альдостерону в течение 24 нед в значительной степени уменьшает толщину стенок миокарда, периферическую симпатическую активацию, однако влияние на диастолическую дисфункцию менее значительно, что, возможно, обусловлено сроком проводимой терапии и недостаточно оттитрованной дозировкой препарата. В этой связи использование долгосрочной терапии антагонистами альдостероновых рецепторов может оказать существенный положительный эффект на регресс диастолической дисфункции [29].

ВЫВОДЫ

Таким образом, кардиоваскулярная дисфункция в целом является результатом сочетанных нейрогуморальных и гемодинамических нарушений при ЦП. В этой связи ЦКМ рассматривается как составная часть мультиорганного синдрома, который влияет на выживаемость и качество жизни пациентов. Остается много не до конца понятных звеньев развития ЦКМ, а значит, далека от совершенства схема терапии таких пациентов. Все это диктует необходимость продолжения исследований, направленных на понимание комплексных механизмов, лежащих в основе кардиоваскулярных нарушений при патологии печени, так как это может стать ключевым моментом в разработке терапии, которая позволит не только лечить, но и предотвратить развитие ЦКМ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Al Hamoudi W., Lee S.S. Cirrhotic cardiomyopathy // *Ann. Hepatol.*— 2005.— Vol. (3).— P. 132—139.
2. Alqahtani SA., Fouad T.R., Lee S.S. Cirrhotic cardiomyopathy // *Semin. Liver. Dis.*— 2008.— Vol. 28 (1).— P. 59—69.
3. Batkai S., Mukhopadhyay P., Pacher P. et al. The role of the endocannabinoid system in cirrhotic cardiomyopathy // *The FASEB J.*— 2008.— Vol. 22 — P. 970—943.
4. Bal J.S., Thuluvath P.J. Prolongation of QTc interval: relationship with etiology and severity of liver disease, mortality and liver transplantation // *Liver Int.*— 2003.— Vol. 23.— P. 243—248.
5. Bonz A., Laser M., Kullmer S. et al. Cannabinoids acting on CB1 receptors decrease contractile performance in human atrial muscle // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 2003.— Vol. 41.— P. 657—664.
6. Cazzaniga M., Salerno F., Pagnozzi G. et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt // *Gut.*— 2007.— Vol. 56.— P. 869—875.
7. Cazzaniga M. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in cirrhotic patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt // *Gut.*— 2007.— Vol. 56.— P. 869—875.
8. D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a sys-

tematic review of 118 studies // *J. Hepatol.*— 2006.— Vol. 44.— P. 217—231.

9. *Ford W.R., Honan S.A., White R. et al.* Evidence of a novel site mediating anandamide-induced negative inotropic and coronary vasodilator responses in rat isolated hearts // *Br. J. Pharmacol.*— 2002.— Vol. 135.— P. 1191—1198.

10. *Gazawi H., Ljubuncic P., Cogan U. et al.* The effects of bile acids on beta-adrenoceptors, fluidity, and the extent of lipid peroxidation in rat cardiac membranes // *Biochem. Pharmacol.*— 2000.— Vol. 59.— P. 1623—1628.

11. *Gaskari S.A., Honar H., Lee S.S.* Cirrhotic cardiomyopathy // *Therapy Insight.*— 2006.— Vol. 3 (6).— P. 329—337.

12. *Gaskari S.A.* Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats // *Br. J. Pharmacol.*— 2005.— Vol. 146.— P. 315—323.

13. *Henriksen J.H.* Acute non-selective beta-adrenergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted Q—T interval (QTc) in patients with cirrhosis // *J. Hepatol.*— 2004.— Vol. 40.— P. 239—246.

14. *Kim M.Y., Baik S.K.* Cirrhotic cardiomyopathy // *Korean J. Hepatol.*— 2007.— Vol. 13 (1).— P. 20—26.

15. *Krag A.* Cardiac effects of terlipressin in cirrhosis. Unmasking a cirrhotic cardiomyopathy // *J. Hepatol.*— 2007.— Vol. 46.— P. 96.

16. *Kuddus R.H., Nalesnik M.A., Subbotin V.M. et al.* Enhanced synthesis and reduced metabolism of endothelin-1 (ET-1) by hepatocytes—an important mechanism of increased endogenous levels of ET-1 in liver cirrhosis // *J. Hepatol.*— 2000.— Vol. 33.— P. 725—732.

17. *Lee S.S.* Cardiac dysfunction in spontaneous bacterial peritonitis: a manifestation of cirrhotic cardiomyopathy? // *Hepatology.*— 2003.— Vol. 38.— P. 1089—1091.

18. *Lee S.S., Glen T.K., Lee S.S.* Cardiac dysfunction in cirrhosis // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 21.— P. 125—140.

19. *Liu H., Gaskari S.A., Lee S.S.* Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms // *World J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 12.— P. 837—842.

20. *Liu H., Lee S.S.* What happens to cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation? // *Hepatology.*— 2005.— Vol. 42.— P. 1203—1205.

21. *Liu H., Feng A., Wang J.Z. et al.* Miocardial apoptosis and pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy. Alberta <http://www.pulsus.com/cddw2008/abs/154.htm>.

22. *Magyar J., Iost N., Kortvely A. et al.* Effects of endothelin-1 on calcium and potassium currents in undiseased human ventricular myocytes // *Pflugers Arch.*— 2000.— Vol. 441.— P. 144—149.

23. *Milani A., Zaccaria R., Bombardier G. et al.* Cirrhotic cardiomyopathy // *Dig. Liver Dis.*— 2007.— Vol. 39.— P. 507—515.

24. *Moller S., Henriksen J.H.* Cardiovascular complications of cirrhosis // *Gut.*— 2008.— Vol. 57.— P. 268—278.

25. *Moller S., Henriksen J.H.* Cardiovascular dysfunction in cirrhosis: pathophysiological evidence of a cirrhotic cardiomyopathy // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 36.— P. 785—794.

26. *Myers R.P., Lee S.S.* Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation // *Liver. Transpl.*— 2000.— Vol. 6 (suppl. 1).— P. 44—52.

27. *Naschitz J.E., Slobodin G., Lewis R. et al.* Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart // *Am. Heart. J.*— 2000.— Vol. 140.— P. 111—120.

28. *Pozzi M.* Cardiac, neuroadrenergic, and portal hemodynamic effects of prolonged aldosterone blockade in postviral child A cirrhosis // *Am. J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 100 (5).— P. 1110—1116.

29. *Pacher P., Batkai S., Kunos G.* Cirrhotic cardiomyopathy: an endocannabinoid connection? // *Br. J. Pharmacol.*— 2005.— Vol. 146.— P. 313—314.

30. *Rabie R., Cazzaniga M., Salerno F. et al.* The effect of cirrhotic cardiomyopathy on the post-TIPS outcome of patients treated for complications of portal hypertension // *Hepatology.*— 2006.— Vol. 44 (suppl. 1).— P. 444A.

31. *Ruiz-del-Arbol L., Urman J., Fernandez J. et al.* Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis // *Hepatology.*— 2003.— Vol. 38.— P. 1210—1218.

32. *Ruiz-del-Arbol L., Monescillo A., Arocena C. et al.* Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis // *Hepatology.*— 2005.— Vol. 42.— P. 439—447.

33. *Seyed.* Therapy Insight: cirrhotic cardiomyopathy // *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology.*— 2006.— Vol. 3.— P. 329—337.

34. *Suman A., Barnes D.S., Zein N.N. et al.* Predicting outcome after cardiac surgery in patients with cirrhosis: a comparison of Child-Pugh and MELD scores // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2004.— Vol. 2.— P. 719—723.

35. *Therapondos G., Flapan A.D., Plevris J.N. et al.* Cardiac morbidity and mortality related to orthotopic liver transplantation // *Liver. Transpl.*— 2004.— P. 1441—1453.

36. *Torregrosa M.* Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation // *J. Hepatol.*— 2005.— Vol. 42.— P. 68—74.

37. *Trevisani F., Merli M., Savelli F. et al.* QT interval in patients with non-cirrhotic portal hypertension and in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt // *Orphanet Journal of Rare Diseases.*— 2007.— Vol. 38.— P. 461—467.

38. *Zambruni A., Trevisani F., Caraceni P. et al.* Cardiac electrophysiological abnormalities in patients with cirrhosis // *J. Hepatol.*— 2006.— Vol. 44.— P. 994—1002.

39. *Zambruni A., Trevisani F., Di Micoli A. et al.* Effect of chronic beta-blockade on QT interval in patients with liver cirrhosis // *J. Hepatol.*— 2008.— Vol. 48.— P. 415—421.

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЦИРОТИЧНУ КАРДІОМІОПАТІЮ

О.Я. Бабак, О.В. Колесникова, К.Ю. Дубров

У статті представлено сучасний погляд на патогенетичні механізми розвитку і прогресування цирротичної кардіоміопатії. Розглянуто питання, що є предметом дискусій, щодо розвитку цього ускладнення. Детально викладено питання клініки, діагностики і терапевтичні підходи до лікування цирротичної кардіоміопатії.

THE MODERN CONCEPTS OF CIRRHOTIC CARDIOMYOPATHY

О.Ya. Babak, Ye.V. Kolesnikova, K.Yu. Dubrov

The article presents modern views on the pathogenetic mechanisms of development and progression of cirrhotic cardiomyopathy. The contentions concerning development of this complication have been examined. The issues of the clinical course, diagnostics and therapeutic approaches to the cirrhotic cardiomyopathy treatment have been particularized.