

## ЦИРРОТИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*Среди заболеваний печени, формирующих осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, особое место занимает цирроз печени. С циррозом ассоциированы гепатопульмонарный синдром; портальная гипертензия; гидрперикард; цирротическая кардиомиопатия.*

**T.G. Rayevneva, N.I. Artishevskaya, A.A. Savchenko**  
**TSIRROTICHESKAYA CARDIOMYOPATHY**

**В** клинике внутренних болезней зачастую поражения сердца сосуществуют с заболеваниями печени. Так выраженная и длительно существующая сердечная недостаточность приводит к застойному фиброзу печени и как следствие нарушению ее функции. В результате острой сердечной недостаточности может развиваться ишемический гепатит, отличающийся высоким цитолизом и быстрой его динамикой. Известны причины, вызывающие как повреждение сердца, так и печени: некоторые инфекционные и паразитарные заболевания (например, энтеровирусная инфекция); метаболические расстройства (например, наследственный гемохроматоз и неалкогольный стеатогепатит); системные заболевания соединительной ткани и васкулиты; а также некоторые токсины. Еще совсем недавно цирротическая кардиомиопатия описывалась в разделе орфанных заболеваний (rare disease, orphan disease) – заболеваний, затрагивающих небольшую часть популяции [1].

**Одно из первых описаний** нарушения функции сердца у пациентов с циррозом печени было сделано в далеком 1953 году Kowalski HJ. и Abelman WH.. Авторы нашли у части пациентов с алкогольным циррозом печени (у 1/3) увеличение сердечного выброса в покое и низкое периферическое сосудистое сопротивление [2,3]. Долгое время исследователи и практические врачи относили данный феномен исключительно к токсическому воздействию алкоголя.

Однако в конце 80-х годов появились сообщения об изменениях функций сердца при циррозе печени неалкогольной этиологии [4,5,6,7]. На данном этапе стало известно, что состоятельная в покое функция сердца в стрессовой ситуации декомпенсируется. Laffi

G. и коллеги продемонстрировали, что у пациентов с циррозом печени неалкогольной этиологии в ортостазе гемодинамика отличается от здоровых добровольцев: нарушается диастолическая функция миокарда левого желудочка [8]. Wong F. и сотрудники установили, что при циррозе печени снижается толерантность к физической нагрузке за счет гипертрофии миокарда левого желудочка; нарушений диастолической, инотропной и хронотропной функций левого желудочка [9]. Moreau R. и соавторы обнаружили аномальный по продолжительности прессорный эффект вазопрессина у пациентов с циррозом печени в отличие от группы сравнения [10]. Нарушения систолической функции левого желудочка у пациентов с циррозом, по данным Wong F., усугубляются при избыточном поступлении натрия, и проявляются системной вазодилатацией и снижением преднагрузки [11].

Таким образом, сегодня известно, что цирроз печени может сопровождаться нарушением функций сердца, латентным в покое, и проявляющимся под воздействием стрессовых факторов. Стрессорами могут служить физиологические, физические, фармакологические и другие причины.

В 2005 году рабочая группа, состоящая из авторитетных гепатологов и кардиологов, приняла **определение цирротической кардиомиопатии**. Цирротическая кардиомиопатия, по определению экспертов, является одной из форм хронической сердечной дисфункции и характеризуется снижением сократимости в ответ на стресс и/или изменением диастолической функции с электрофизиологическими особенностями в отсутствие других известных болезней сердца [12]. Таким образом, констатированы общие подходы к диа-

## □ В помощь практикующему врачу

гностике данного патологического состояния с целью уточнить распространенность, систематизировать изучение и выработать эффективную тактику ведения таких пациентов.

Ввиду отсутствия до недавнего времени четких критериев цирротической кардиомиопатии распространенность ее остается неизвестной. По мнению Soon Koo Baik и коллег такие отличительные признаки цирротической кардиомиопатии, как удлинение интервала QT и диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка, определяемая при эхокардиоскопии присутствует у большинства пациентов с циррозами печени класса В и С по Child-Pugh [1]. По нашим данным у 18% пациентов с циррозами печени присутствуют ЭКГ-признаки цирротической кардиомиопатии вне зависимости от класса тяжести цирроза печени и его этиологии.

**Патогенез** цирротической кардиомиопатии в настоящее время продолжает активно изучаться.

Сократимость кардиомиоцитов в основном регулируется стимуляцией  $\beta$ -адренергических рецепторов. Связывание адреналина/норадреналина на  $\beta$ -адренергических рецепторах приводит к взаимодействию рецептора и связывающего белка известного как Gs или стимулирующего белка. В результате активируется другой мембраносвязанный белок – аденилатциклаза. Конечным результатом является производство циклической АМФ из аденозинтрифосфата. Белок Gs также участвует в прямой активации кальциевых каналов сарколеммы. Это способствует притоку кальция в цитоплазму кардиомиоцитов и их сокращению [13]. В эксперименте Alqahtani SA и коллеги обнаружили при циррозе несколько отклонений функционирования  $\beta$ -адренергических сигнальных путей: снижение плотности  $\beta$ -адренергических рецепторов; уменьшение концентрации Gs – белка; нарушение активности аденилатциклазы, что приводит к снижению сократимости кардиомиоцитов [14].

Для ранней и поздней реполяризации кардиомиоцитов необходимым условием является активация калиевых каналов, среди которых выделяют три типа [15]. Ward C.A и коллеги в эксперименте показали, что при циррозе печени происходит снижение плотности тока для всех трех типов калиевых каналов, что может способствовать удлинению интервала QT-интервала у пациентов с циррозом печени.

Кроме того, показано нарушение проницаемости клеточных мембран в связи с изменениями в липидном ее составе при циррозе, что приводит к нарушению функционирования  $\beta$ -адренергических рецепторов [16,17].

Есть и другие ингибирующие сократительную способность кардиомиоцитов пути, например, эндоканнабиноидная сигнальная система. Каннабиноидные рецепторы — класс клеточных рецепторов, принадлежащих семейству G - протеинсвязанных мембранных рецепторов и связывающихся с эндогенными (анандамидом и 2-арахидонилглицерином) и экзогенными лигандами (собственно каннабиноидами и их синтетическими аналогами). Известны две разновидности каннабиноидных рецепторов млекопитающих:  $KB_1$  (в центральной и периферической нервной системе) и  $KB_2$  (преимущественно в иммунокомпетентных и гемопо-

этических клетках). На кардиомиоцитах присутствуют рецепторы  $KB_1$ , посредством которых ингибируется активность аденилатциклазы, снижается приток кальция. В результате при активации  $KB_1$  рецепторов наблюдается отрицательный инотропный эффект. В естественном состоянии данные рецепторы активируются анандамидами и способствуют торможению гиперактивности, вызванной избытком дофамина. Введение в организм экзогенных каннабиноидов воздействует на  $KB_1$  – рецепторы аналогичным образом, но значительно более интенсивно [18].

В здоровой печени экспрессия каннабиноидных рецепторов минимальна. Однако при прогрессирующих заболеваниях печени роль системы эндоканнабиноидов значительно возрастает. Доказано ее участие в патогенезе неалкогольного стеатогепатита, фиброгенезе, цирротической кардиомиопатии [19,20,21].

Негативное влияние на сократимость миокарда оказывают так же оксид азота и оксид углерода. Обе субстанции образуются в цирротическом сердце при адаптивно повышенной активности синтетаз (NO синтетазы и гемоксигеназы) и стимулируют образование циклического гуанозинмонофосфата. В свою очередь циклический аденозинмонофосфат активирует протеинкиназу G, которая задерживает ток кальция в цитоплазму кардиомиоцитов. Стимуляция образования оксида азота связана также с увеличением содержания цитокинов при циррозе печени, в частности фактора некроза опухоли  $\alpha$  [22]. В другом экспериментальном исследовании Liu H. и коллеги показали, что при циррозе печени в желудочках сердца повышается содержание активной формы гемоксигеназы, а ингибирование ее функции с помощью цинка протопорфина улучшает сократимость миокарда [23]. В целом, эти данные подтверждают роль оксида азота и оксида углерода как ингибиторов сократительной функции миокарда.

Уже в 2008 году Liu H. и коллеги изучали роль ядерного фактора каппа В и нашли, что уровень ядерного фактора повышен при циррозе печени и взаимосвязан с систолической и диастолической дисфункцией сердца, что химическим ингибированием активности ядерного фактора возможно улучшает функцию сердца [24].

Наконец, Lin RS. и коллеги показали, что эндотоксинемия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями печени тем выше, чем выше активность хронического гепатита и класс тяжести цирроза [25], в то же время эндотоксинемия способствует уменьшению концентрации кальция в цитоплазме кардиомиоцитов и тем самым приводит к нарушению сократимости миокарда и деформации желудочкового комплекса [26].

Таким образом, **о патогенезе** цирротической кардиомиопатии известны следующие факты. Дисфункция систолы и/или диастолы сердца обусловлена дефектами функции и плотности  $\beta$ -адренергических рецепторов сердца; проницаемости клеточной мембраны; повышения активности кардиодепрессорных субстанций (оксида азота; оксида углерода; ядерного фактора каппа В); дисбалансом каннабиноидных рецепторов. В то же время далеко не все патогенетические механизмы формирования цирротической кардиомиопатии известны к настоящему времени.



**Гистологические изменения**, характеризующие цирротическую кардиомиопатию, включают миокардиальный фиброз; субэндокардиальный отек; вакуолизацию ядер и цитоплазмы кардиомиоцитов [27, 28].

Достаточно серьезны **клинические последствия** цирротической кардиомиопатии. Систолическая функция при циррозе печени в покое, как правило, сохранена и сопровождается тахикардией, высокой фракцией выброса – так называемый гиперкинетический тип гемодинамики [29]. Гипертрофии и дилатации подвержены левые отделы сердца. Правые страдают в случае развития портальной гипертензии, гепатопульмонарного синдрома, компрессионных ателектазов, гидроторакса и др.

Нарушения сократимости миокарда и признаки сердечной недостаточности становятся манифестными в условиях стресса [8,9, 30], в частности при спонтанном бактериальном перитоните [31] и других инфекционных осложнениях.

Ruiz-del-Arbol L. и коллеги показали, что гепаторенальный синдром является результатом снижения сердечного выброса в условиях тяжелой артериальной вазодилатации, а снижение сердечного выброса предшествует развитию гепаторенального синдрома [32].

Систолическая дисфункция может способствовать активации симпатoadrenalовой системы, задержке натрия в организме, и тем самым усугублять асцит [11,33, 34].

Электрофизиологические аномалии представлены синдромом удлиненного QT, тахикардией, зачастую низким вольтажем на зарегистрированной поверхностной электрокардиограмме.

**Тактика ведения** пациентов с цирротической кардиомиопатией. На сегодняшний день нет общепризнанных клинических рекомендаций по лечению цирротической кардиомиопатии. В то же время, поскольку большинство случаев цирротической кардиомиопатии протекает бессимптомно, дополнительного лечения таким пациентам не требуется. При развитии манифестной сердечной недостаточности применяются общие принципы ведения пациентов с сердечной недостаточностью [35,36].

**Таким образом**, дисфункция систолы и/или диастолы сердца при циррозе печени обусловлена дефектами функции и плотности  $\beta$ -адренергических рецепторов сердца; проницаемости клеточной мембраны; повышения активности кардиодепрессорных субстанций (оксида азота; оксида углерода; ядерного фактора каппа В); дисбалансом каннабиноидных рецепторов.

Цирротическая кардиомиопатия, по определению экспертов, является одной из форм хронической сердечной дисфункции и характеризуется снижением сократимости в ответ на стресс и/или изменением диастолической функции с электрофизиологическими особенностями в отсутствие других известных болезней сердца.

Клинические последствия цирротической кардиомиопатии связаны с развитием манифестной сердечной недостаточности в условиях стресса.

По мнению большинства авторов необходимо дальнейшее изучение данного вида сердечной недостаточности для выработки эффективных методов ее лечения и профилактики.

#### Литература

1. Soon, K. Baik1, Tamer R Fouad, Samuel S Lee. Cirrhotic cardiomyopathy. Orphanet Journal of Rare Diseases.- 2007.- 2:15.-1750-1172.
2. Kowalski, HJ, Abelman WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. J Clin Invest. 1953.- 32(10). P.-1025–1033.
3. Abelmann, WH, Kowalski HJ, McNeely WF. The hemodynamic response to exercise in patients with Laennec's cirrhosis. Clin Invest.- 1955.- 34.-P.690-695.
4. Day, CP, James OF, Butler, Campbell RW. QT prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. Lancet.- 1993.- 5.-1423-1428.
5. Rayes, N, Bechstein WO, Keck H et al. Causes of death after liver transplantation: an analysis of 41 cases in 382 patients. Zentralblatt Chir 1995.-120.-P.435–438
6. Bernardi, M, Calandra S, Colantoni A et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. Hepatology.1998.-27(1).- P.28-34.
7. Lee, SS. Cardiac abnormalities in liver cirrhosis. West J Med .- 1989.-151.-P. 530–539.
8. Laffi, G, Barletta G, La Villa G et al. Altered cardiovascular responsiveness to active tilting in nonalcoholic cirrhosis. Gastroenterology.- 1997.-113.-P. 891–898.
9. Wong, F, Girgrah N, Graba J et al. The effect of cirrhotic cardiomyopathy on the cardiac response to exercise in cirrhosis. Gut.- 2001.-49.-P.268–275.
10. Moreau, R, Hadengue A, Soupison T et al. Abnormal pressor response to vasopressin in patients with cirrhosis: evidence for impaired buffering mechanism. Hepatology.- 1990.- 12.-P.7–12.
11. Wong, F, Liu P, Lilly L et al. The role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. Clin Sci.- 1999.-97. P.259–267.
12. Møller, S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. Gut.- 2008.-57.- P. 268–278.
13. Xiao, RP, Cheng H, Zhou YY et al. Recent advances in cardiac beta-adrenergic signal transduction. Circ Res. – 1999.- 85.-P.1092–1100.
14. Alqahtani, SA, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. Sem Liver Dis.- 2008.-28.-P.59–69.
15. Ward, C.A., Ma Z., Lee S.S. et al. Potassium currents in atrial and ventricular myocytes from a rat model of cirrhosis. Am J Physiol.- 1997.-273.-P. 537-544.
16. Ma Z, Lee SS, Meddings JB. Effects of altered cardiac membrane fluidity on beta-adrenergic receptor signalling in rats with cirrhotic cardiomyopathy. J Hepatol.- 1997.-26.-P.904–912.
17. Ma, Z, Miyamoto A, Lee SS. Role of altered beta-adrenoreceptor signal transduction in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in rats. Gastroenterology 1996.- 110.-P.1191–1198.
18. Devane, W.A., Miyamoto A, Lee SS. et al. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. Molecular Pharmacology. 1988.- 34(5).-P.605-613.
19. Caraceni, P, Domenicali M, Bernardi M. The endocannabinoid system and liver diseases. J Neuroendocrinol.- 2008.-20.-P.47–52.
20. Gaskari, SE, Liu H, Moezi L et al. Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct ligated rats. Br J Pharmacol.- 2005.-146.-P.315–323.
21. Batkai, S, Mukhopadhyay P, Harvey-White J et al. Endocannabinoids acting at CB1 receptors mediate the cardiac contractile dysfunction in vivo in cirrhotic rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol.-2007.-293.-P.1689–1695.
22. Liu, H, Ma Z, Lee SS. Contribution of nitric oxide to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. Gastroenterology.- 2000.-118.-P. 937–944.
23. Liu, H, Song D, Lee SS. Role of heme oxygenase-carbon monoxide pathway in pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in the rat. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.- 2001.-280.-P.68–74.

## В помощь практикующему врачу

24. *Liu, H, Lee SS.* Nuclear factor-kappa B inhibition improves myocardial contractility in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *Liver Int.*- 2008.-28.-P.640–648.

25. *Lin, RS, Lee FY, Lee SD et al.* Endotoxemia in patients with chronic liver diseases: relationship to severity of liver diseases, presence of esophageal varices, and hyperdynamic circulation. *J Hepatol.*- 1995.-22.-P.165–172.

26. *Ma, Z, Lee SS.* Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology.*- 1996.- 24.- P.451-459.

27. *Liu, H, Lee SS.* Cardiopulmonary dysfunction in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.*- 1999.- 14.-P.600-608.

28. *Zhong, J, Hwang TC, Adams HR et al.* Reduced L-type calcium current in ventricular myocytes from endotoxemic guinea pigs. *Am J Physiol.*- 1997.- 273.-P.2312–2324.

29. *Gould, L, Shariff M, Zahir M et al.* Cardiac hemodynamics in alcoholic patients with chronic liver disease and a presystolic gallop. *J Clin Invest.*- 1969.-48.-P. 860–868

30. *Kelbaek, H, Eriksen J, Brynjolf I et al.* Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver. *Am J Cardiol.*- 1984.-54.-P.852–855.

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.-38.-P.1210–1218.

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

33. *Bernardi, M, Rubboli A, Trevisani F et al.* Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis. *J Hepatology.*- 1991.-12.-P.207–216.

34. *F Wong, P Liu, L Blendis.* Sodium homeostasis with chronic sodium loading in preascitic cirrhosis. *Gut.*- 2001.-49.-P.847–851.

35. *Pozzi, M, Grassi G, Ratti et al.* Cardiac, neuroadrenergic, and portal hemodynamic effects of prolonged aldosterone blockade in postviral child A cirrhosis. *Am J Gastroenterol.*- 2005.-100.-P. 1110–1116.

36. *Pitt, B, Zannad F, Remme WJ et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators.* *N Engl J Med.*- 1999.-341.-P.709–717.

Поступила 28.01.2013 г.