

Морозова Т.С.

## Структурно-функциональные изменения сердца при хронических вирусных заболеваниях печени (обзор литературы)

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Morozova T.S.

### Structural and functional changes of the heart in chronic viral liver diseases (review of literature)

#### Резюме

В последнее десятилетие отмечается рост хронических вирусных гепатитов с дальнейшим прогрессированием и развитием цирроза печени с портальной гипертензией, и высоким риском смертельных осложнений. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы при хронических диффузных заболеваниях печени являются следствием сочетанных гемодинамических и нейрогуморальных нарушений. Цирротическая кардиомиопатия рассматривается как часть мультиорганного синдрома, влияющего на выживаемость и качество жизни пациентов. В обзоре литературы представлены современные данные о структурно-функциональных изменениях миокарда у больных хроническими вирусными заболеваниями печени. **Ключевые слова:** хронические гепатиты, цирроз печени, цирротическая кардиомиопатия

#### Summary

In the last decade, the rise of chronic viral hepatitis with further progression and development of liver cirrhosis with portal hypertension and high risk of lethal complications. Changes in the cardiovascular system in chronic diffuse liver diseases are the consequence of combined hemodynamic and neurohumoral disorders. Cirrhotic cardiomyopathy is considered as part of a multiorgan syndrome that affect the survival and quality of life of patients. The literature review presents current data on structural and functional changes of the myocardium in patients with chronic viral liver diseases.

**Key words:** chronic hepatitis, liver cirrhosis, cirrhotic cardiomyopathy

#### Введение

В настоящее время известно, что среди внепеченочных проявлений хронического вирусного гепатита (ХВГ) поражение сердца, во многом определяющее прогноз заболевания, составляет от 8 до 18,4% [1, 2, 3, 4]. Ягода А.В. и соавт., 2004, указывают на повышение уровня антимиокардиальных антител у каждого третьего больного хроническим гепатитом В (ХГ В), у половины пациентов с ХГ С (с преобладанием 3а генотипа HCV) и в 2/3 случаев ХГ В + С в стадии репликации вирусов [5]. Многие исследователи считают, что патология миокарда остается зачастую нераспознанной, маскируясь другими поражениями. До сих пор нет однозначного мнения о патоморфологической основе кардиальных проявлений ХВГ [6].

Поражение сердца у больных ХВГ может быть обусловлено следующими причинами:

- прямое повреждающее действие на миокард;
- не прямой иммуноопосредованный путь;
- гемодинамические нарушения вследствие портальной гипертензии, системного васкулита;

- дисбаланс ряда нейрогуморальных факторов (дисбаланс эндотелиальных факторов, продукция провоспалительных цитокинов) [3, 6].

Следует отметить, что иммуноопосредованный путь повреждения миокарда осуществляется при участии В-клеток, Т-клеток и макрофагов. Обнаружение (+) и (-) цепей HCV РНК в ткани миокарда у больных миокардитом, дилатационной кардиомиопатией и (+)-цепей HCV РНК в миокарде больных гипертрофической кардиомиопатией, сочетающихся с HCV-инфекцией, позволяют обсуждать возможность репликации HCV в ткани миокарда [7]. Обсуждается также роль реакций клеточного иммунитета на тканевые антигены вируса и индуцированные им аутоантигены, роль иммунных комплексов в патогенезе поражения миокарда. Кроме того, отмечена роль цитокинов (продуцируемых активированными вирусом иммунными клетками), которые через механизм повышения продукции оксида азота вызывают отрицательный инотропизм и повреждение сердечной мышцы [8].

По данным ряда авторов, эндокардиальная биопсия подтверждает клинический диагноз миокардита в 17-37% случаев [3, 9]. При анализе ЭКГ у пациентов с ХВГ отмечаются патологические нарушения, характеризующиеся наличием синусовой брадикардии и нарушениями процессов реполяризации [3, 10]. При эхокардиографическом исследовании сердца установлено локальное нарушение сократимости межжелудочковой перегородки. Эти изменения можно объяснить развитием раннего миокардиосклероза как исхода воспалительного или дистрофического процессов в сердечной мышце [11]. Данные о состоянии процессов ремоделирования сердца у больных ХВГ немногочисленны и противоречивы. В большинстве случаев происходит изменение геометрии левого желудочка (ЛЖ), в частности, увеличение массы миокарда и индекса массы миокарда ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ [12, 13, 14, 15].

Систолическая функция сохранена у пациентов с ХВГ и в основном соответствует эукинетическому типу центральной гемодинамики [15]. При хронических гепатитах вирусной этиологии выявлено нарушение диастолической функции ЛЖ [12, 13, 15, 16, 17, 18]. При проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом отмечается накопление препарата средней интенсивности, процесс носит диффузный характер, что свидетельствует о дистрофическом характере поражения миокарда при ХВГ [17].

По данным Чистяковой М.В. и соавт., 2014, установлено, что у пациентов с умеренной степенью активности и стадией фиброза хронического вирусного гепатита, осложненного наличием умеренной легочной гипертензии (ЛГ), формируется нарушение функции диастолы правого желудочка (ПЖ). Выявленные корреляционные взаимосвязи указывают на возможность неблагоприятного влияния вирусного гепатита на функциональную способность кардиомиоцитов с формированием нарушения расслабления ПЖ и развитием ЛГ [19].

Более широко изучалось поражение миокарда у больных циррозами печени (ЦП). В настоящее время известно, что помимо системных нарушений микроциркуляции, ЦП ассоциируется с многочисленными нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы [20]. Усиленная работа сердца, снижение артериального давления (АД), общего периферического сосудистого сопротивления у больных ЦП со временем приводит к ухудшению систолической и диастолической функции миокарда и даже к его электрической нестабильности [21, 22].

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 г.) [23].

Известно, что основным патогенетическим механизмом гемодинамических изменений при ЦП является спланхническая артериальная вазодилатация под воздей-

ствием, в первую очередь, оксида азота (NO) [24, 25]. У пациентов с ЦП происходит формирование гиперкинетического типа кровообращения, характеризующегося повышением сердечного выброса, частоты сердечных сокращений (ЧСС) в сочетании со снижением сопротивления сосудистой стенки, вазодилатацией и снижением артериального давления [21, 26, 27, 28, 29]. Такие изменения центральной гемодинамики на начальных стадиях хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) имеют компенсаторный характер, поддерживая внутрипеченочный кровоток и препятствуя снижению давления в воротной вене при развитии порто-системных коллатералей [30, 31]. Однако уже на ранних этапах формирования ЦП это способствует функциональной перегрузке миокарда и токсическому воздействию на миокард биологически активных веществ из-за шунтирования крови и функциональной недостаточности печени, что может приводить к дисметаболическим расстройствам и миокардиодистрофии [32, 33, 34, 35]. Считается, что гемодинамические нарушения развиваются на любых стадиях ХДЗП, но наиболее глубокие из них встречаются при декомпенсированном ЦП [36, 37].

Формирование портосистемных шунтов при ЦП приводит к диспропорции вазоконстрикторов и вазодилаторов. Поступая в избытке в системный кровоток, вазоактивные вещества – глюкагон, простаглицлин, аденозин, желчные кислоты, бактериальный липополисахарид, каннабионды, опиоиды – обладая выраженным гипотензивным эффектом, вызывают снижение постнагрузки. Тем самым они вторично приводят к активации симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышению концентраций натрийуретического пептида, эндотелина-1 [38, 39, 40, 41].

При ЦП в аорте и верхней брыжеечной артерии отмечается гиперактивность NOS (NO-synthase), наиболее высокие показатели которой отмечены у больных ЦП с асцитом. В основе этого феномена лежит эндотоксемия, которая через цитокиновый каскад стимулирует NOS эндотелия сосудов, увеличивая продукцию NO [20]. Тенденция к снижению эффективного артериального объема и АД, а также повышенное количество NO-субстрата активируют выброс вазоактивных веществ (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, сердечный индекс [42, 43].

Синдром гипердинамической циркуляции приводит к формированию прямых и опосредованных кардиотоксических эффектов, в основе которых лежат: гиперкинетическая циркуляция во внутренних органах; симпатическая дисфункция (дефект  $\beta$ -адренорецепторов); диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ; эндотоксемия (воздействие ФНО- $\alpha$ , желчных кислот, серотонина); дисэлектролитные нарушения (гипокалиемия) [20].

В ответ на перегрузку сердца объемом изменяются структура и функции сердца, развиваются фиброз стромы и дилатация полостей с изменением геометрических характеристик желудочков и развитием ремоделирования

миокарда [33, 35, 44, 45, 46]. Согласно данным Эхо-КГ у больных ЦП выявляется увеличение размеров камер сердца и толщины стенок левого и правого желудочков [13, 36, 37, 47, 48]. По мнению ряда исследователей, изменения в системе кровообращения только в редких случаях приводят к развитию сердечной недостаточности [37, 49].

Несмотря на нормальные или повышенные показатели сердечного выброса у пациентов с ЦП в покое, при физической нагрузке фракция выброса (ФВ) ЛЖ у них увеличивается в значительно меньшей степени, чем у здоровых лиц [50]. В ряде исследований было показано, что при физической нагрузке у пациентов с ЦП увеличивается конечное диастолическое давление в левом желудочке и уменьшаются ударный объем и фракция выброса ЛЖ, что свидетельствует о неадекватном ответе на повышение давления наполнения желудочков [44, 51, 52, 53]. Скрытую дисфункцию ЛЖ у больных ЦП в виде увеличения КДО и снижения ФВ можно выявить после физической или фармакологической нагрузки [21]. Следует отметить, что установлена связь между снижением сократительной способности ЛЖ и тяжестью заболевания, а также проявлениями портальной гипертензии [30]. При анализе фракции выброса ЛЖ у пациентов с ЦП выявлена тенденция как к увеличению [13], так и к уменьшению данного показателя [27, 36].

Эхокардиографическое исследование с использованием тканевого доплера показало значительное увеличение КДО и уменьшение пиковой систолической скорости и систолической деформации ЛЖ [34].

В работе Altekin R. и соавт., 2014, проводилось сравнение систолической функции ЛЖ с помощью speckle-tracking-эхокардиографии среди пациентов с неалкогольным ЦП и здоровыми добровольцами. Выявлено снижение продольной деформации ЛЖ у пациентов с ЦП, что, вероятно, свидетельствует о субклинической дисфункции ЛЖ [54].

При тяжелом ЦП нарушение систолической функции ассоциировано с развитием гепаторенального синдрома вследствие выраженной вазодилатации, артериальной гипотензии, снижения почечного кровотока и активации РААС [55]. Ruiz-del-Arbol L. и соавт., 2005, выявили более низкие сердечный выброс и АД у пациентов с гепаторенальным синдромом [43].

Поддержание нормальной сократительной способности представляется важным фактором для профилактики почечной дисфункции и развития гепаторенального синдрома при ЦП [56]. Krag A. et al., 2010, продемонстрировали значимую связь между степенью систолической и почечной дисфункции и выживаемостью пациентов с декомпенсированным ЦП [57].

Таким образом, систолическая дисфункция при ЦП является скрытой, однако может манифестировать под влиянием как физической, так и фармакологической нагрузки. С появлением новых эхокардиографических методик появились возможности для диагностики систолической дисфункции до развития клинической симптоматики. Сниженная систолическая функция мо-

жет способствовать развитию почечной дисфункции [23].

Одним из важных механизмов нарушения состояния сердечно-сосудистой системы при ЦП является диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ, характеризующаяся снижением способности принимать достаточный объем крови ЛЖ во время диастолы, несмотря на нормальный КДО и высокий УО крови [13, 36, 38]. Рядом авторов по результатам ЭхоКГ приводятся данные о выявлении ДД ЛЖ у 30-60% больных ЦП, которая не связана с возрастом, полом и этиологией заболевания [30, 58, 59, 60]. К основным признакам ДД ЛЖ у больных ЦП относят: снижение коэффициента E/A, замедление раннего диастолического трансмитрального наполнения и удлинение периода изоволюмического расслабления ЛЖ по данным ЭхоКГ [61, 62].

При циррозах печени диастолическую дисфункцию ЛЖ объясняют повышенной жесткостью стенки миокарда, возникающей при гипертрофии миокарда, фиброзе и субэндотелиальном отеке [20, 49]. Развитию гипертрофии миокарда может также способствовать повышенное потребление или задержка натрия у больных ЦП [44, 63]. Кроме того, натрий усиливает фиброгенез, опосредованный альдостероном. При одновременном введении альдостерона и назначении диеты с высоким содержанием натрия было отмечено увеличение экспрессии натрий-калий-АТФазы в различных клетках [64]. Повышение концентрации натрия в фибробластах сопровождается усилением их митогенной активности и фиброгенеза [65]. Предполагается, что высокое потребление натрия приводит к внутрисердечной выработке различных цитокинов, включая TGF- $\beta$ 1, который вызывает гиперпродукцию эндотелина-1 [66], оказывающего прямое трофическое действие на миокард [65].

У пациентов с декомпенсированным ЦП выявлено увеличение концентрации предсердного натрийуретического пептида (ANP) – общепризнанного маркера перегрузки сердца объемом [67]. По данным некоторых авторов, повышение уровня ANP и активация РААС коррелировали с диастолической дисфункцией ЛЖ у больных ЦП [68]. Пациенты с диастолической дисфункцией более чувствительны к изменениям объема циркулирующей крови, например, при установке трансвенозных внутрипеченочных портосистемных шунтов (TIPS), используемых при лечении варикозного расширения вен пищевода и рефрактерного асцита. Снижение давления в системе воротной вены при TIPS может привести к увеличению диаметра левого предсердия и к увеличению давления заклинивания легочных капилляров, что указывает на то, что сердце больного ЦП неспособно адекватно ответить на увеличение преднагрузки [69, 70]. Также имеются данные о том, что ухудшение диастолической функции ассоциировано с более медленным регрессом асцита [71].

Cazzaniga M. и соавт., 2007, исследовали диастолическую функцию у пациентов с ЦП после TIPS и установили, что наличие диастолической дисфункции является предиктором смертности после TIPS [38].

Согласно данным Конышевой А.А. и соавт., 2011, 2012, ранними признаками поражения сердца у больных заболеваниями печени вирусной этиологии являются нарушение диастолической функции, гипертрофия миокарда ЛЖ и удлинение интервала QT [58, 72]. ДД наиболее выражена у пациентов с декомпенсированным ЦП, у которых, как правило, отмечается сочетание гипертрофии миокарда, нарушений сократительной функции, изменение объемов камер сердца [73]. Через несколько месяцев после установки трансвенозных внутривенных порто-системных шунтов увеличенные диастолические объемы камер сердца нормализуются, однако сохраняется незначительная гипертрофия ЛЖ [71]. После трансплантации печени диастолическая функция ЛЖ может нормализоваться [20, 21, 51, 53, 73].

Касьяновой Т.Р. и соавт., 2012, показано, что у пациентов с ЦП изменения со стороны левых отделов сердца проявляются в виде систоло-диастолической дисфункции ЛЖ и носят умеренный характер. Наиболее значимые изменения в работе сердца, которые можно расценивать как проявления «цирротической кардиомиопатии», наблюдались у больных ЦП с гипокинетическим и «псевдонормокинетическим» типами портального кровотока [74].

Согласно данным Морозовой Е.И. и соавт., 2012, у 45% больных с поствирусным ЦП диагностировано нарушение диастолической функции ЛЖ. Авторы считают, что кардиогемодинамические нарушения прогрессируют по мере нарастания тяжести цирроза, что может быть связано с нарастанием портальной гипертензии, асцитом и повышением внутрибрюшного давления. У больных вирусным ЦП развиваются структурные изменения миокарда, характеризующиеся увеличением размеров полостей сердца, преимущественно левого предсердия (ЛП), и развитием гипертрофии ЛЖ и ПЖ. Установлено, что при ЦП тяжелой степени чаще развивается концентрическая гипертрофия ЛЖ [49].

Nazar A. et al., 2013, выявили высокую частоту нарушения диастолической функции ЛЖ у пациентов с ЦП, не связанную с тяжестью печеночной и почечной патологии. Систолическая функция ЛЖ в покое была не изменена [56].

В результате проведенного исследования, Чистякова М.В. и соавт., 2014, установили, что у больных вирусным ЦП без асцита наблюдается снижение сегментарной диастолической функции ЛЖ и сегментарное снижение потока быстрого наполнения ПЖ, увеличение массы миокарда ЛЖ, полости левого предсердия, легочной артерии, артерий и вен спланхнического кровообращения. Данные изменения более выражены у больных с асцитом. Наличие асцита сопровождается увеличением давления в легочной артерии, снижением глобального и сегментарного продольного систолического стрейна с увеличением ЧСС, что приводит к увеличению минутного объема, сердечного индекса. Диастолическая дисфункция желудочков способствует снижению сегментарного систолического стрейна [46].

Радаева Е.В. и соавт., 2014, пришли к выводу, что особенностью структурно-функциональных изменений

сердца у больных хроническим вирусным гепатитом является развитие гипертрофии ЛЖ, а при наличии лабораторной активности гепатита – относительной дилатации правых отделов сердца и диастолической дисфункции желудочков сердца [15].

Finucci G. et al. с помощью доплер-ЭхоКГ констатировали нарушение релаксации ЛЖ, снижение отношения Е/А и задержку раннего диастолического трансмитрального наполнения у пациентов с ЦП [75].

В результате исследования Sampaio F. и соавт., 2013, выявили диастолическую дисфункцию в 40% случаев. Эхокардиографические изменения не различались у пациентов с компенсированным и декомпенсированным ЦП и в зависимости от этиологии цирроза [76].

Механическое растяжение (перегрузка объемом) ЛЖ активирует ренин-ангиотензиновую систему миокарда и увеличивает образование ангиотензина II в сердце [77]. Взаимодействие ангиотензина II с АТ1-рецепторами запускает каскад реакций, включая изменение цитоплазматической концентрации  $Ca^{2+}$  и активацию протеинкиназы, которые в конечном итоге приводят к развитию гипертрофии кардиомиоцитов. Ангиотензин II усиливает также пролиферацию фибробластов и продукцию внеклеточного матрикса [65]. У больных декомпенсированным ЦП гипертрофию миокарда могут вызывать также эндотелин и норадреналин [44]. Следует отметить, что повышение уровня ФНО- $\alpha$  может опосредовать развитие диастолической дисфункции сердца при ЦП, однако этот механизм до конца не изучен [78].

Рядом авторов выявлено изолированное поражение правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ) при ХДЗП [36, 37, 79]. На начальной стадии формирования ЦП, кроме дилатации левого предсердия (ЛП), нарастает давление в полости ПЖ и систолическое давление в легочной артерии, а на поздней стадии – развивается дилатация ПЖ [37]. В литературе встречаются публикации, свидетельствующие о связи нагрузки на правые отделы сердца с развитием гипертрофии ПЖ, ДД ПЖ, изменениями показателя миокардиального стресса, увеличением толщины стенки ПЖ у больных ЦП по сравнению с контролем [36, 47, 49, 80].

Вопросом нарушения центральной гемодинамики и ремоделирования сердца при ХДЗП посвящали свои работы ряд исследователей [10, 19, 48, 49, 63, 79, 81, 82]. В литературных источниках приводятся данные о том, что в процессы ремоделирования сердца у пациентов с ХГ и ЦП вовлекаются левые и правые отделы сердца, включающие гипертрофию стенок ЛЖ и ПЖ [12, 13, 83].

В работе Морозовой Е.И. и соавт., 2012, показано, что у пациентов с ЦП вирусной этиологии чаще развиваются концентрическое ремоделирование и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. Авторами отмечена существенная роль нарушения энергетического метаболизма, проявляющаяся увеличением содержания незэтерифицированных жирных кислот в крови и сдвигом в системе АТФ-АДФ-АМФ, в формировании структурных изменений миокарда ЛЖ у больных поствирусным ЦП [82].

Денисов А.А., 2007, при обследовании пациентов с ХДЗП вирусной этиологии выявил, что у больных хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) с умеренной степенью активности структурно-функциональные изменения сердца проявляются развитием концентрического ремоделирования миокарда. При ХВГ высокой степени активности структурно-функциональные изменения сердца характеризуются развитием концентрической гипертрофии миокарда. У больных вирусным ЦП класса «В» по Child-Pugh изменения сердца проявляются преобладанием концентрической гипертрофии миокарда, а при ЦП класса «С» - эксцентрической гипертрофии миокарда [12].

Согласно данным Чистяковой М.В. и соавт., 2013, у больных поствирусным ЦП наблюдается диастолическая дисфункция как левого (в 79% случаев), так и правого (в 81% случаев) желудочков. Нарушение функции диастолы зависит от выраженности нарушений эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии. У 11% больных вирусным ЦП формируется нарушение продольной систолической функции ЛЖ и ПЖ. По мнению авторов, выявленные корреляционные взаимосвязи указывают на то, что кардиогемодинамические расстройства при ЦП взаимосвязаны с эндотелиальной дисфункцией [84].

Необходимо подчеркнуть, что если по мнению одних исследователей, при ХДЗП в патологический процесс вовлекается преимущественно ПЖ и малый круг кровообращения [36, 85], то, по мнению других – в большей степени преобладают изменения ЛЖ [13]. При ЦП в стадии декомпенсации прогрессирующая дилатация камер сердца может приводить к сферической форме ЛЖ и ПЖ, с повышением давления в легочной артерии [10].

К главным диагностическим критериям цирротической кардиомиопатии относятся:

- признаки систолической дисфункции: снижение ФВ менее 55% и снижение прироста сердечного выброса в ответ на физическую нагрузку, фармакологическую стимуляцию;

- признаки диастолической дисфункции ЛЖ:  $E/A < 1$ , увеличение времени замедления скорости кровотока в фазу ранней диастолы более 200 мс, пролонгирование изоволюмической релаксации более 80 мс [20, 51].

Дополнительные критерии ЦКМ включают: удлинение интервала Q-T, уменьшение ожидаемого ЧСС на нагрузку, электромеханическую диссинхронию, гипертрофию миокарда, увеличение размеров левого предсердия, увеличение концентрации в крови тропонина I и мозгового натрийуретического пептида [20, 86].

Ультразвуковые изменения со стороны левых камер сердца у больных ЦП, характерные для ЦКМ, зависят от стадии декомпенсации портальной гипертензии и проявляются изменением массы миокарда желудочка, геометрии его полости и стенок, увеличением толщины стенок желудочка, а также перегрузкой левого предсердия [53, 87]. Наиболее неблагоприятные варианты ремоделирования ЛЖ – изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки и концентрическая гипертрофия миокарда. Их формирование сопровождается развитием наиболее тяжелых нарушений диастолической функции ЛЖ – псев-

донормализацией и рестриктивностью, которая ухудшается при асците и физической нагрузке [88]. Показатели трансмитрального кровотока (пики E и A, соотношение E/A) позволяют регистрировать ДД ЛЖ даже в покое [53, 89].

Структурно-функциональные изменения миокарда, лежащие в основе формирования ЦКМ, возникают вследствие нарушения проведения сигнала с рецепторов кальциевых каналов,  $\beta$ -адренорецепторов, повышения синтеза NO и CO, снижения текучести мембраны кардиомиоцитов и ряда других изменений, развивающихся при ЦП [21]. Исследования на крысах с циррозом продемонстрировали многочисленные нарушения в передаче  $\beta$ -адренергического сигнала, в том числе: снижение плотности  $\beta$ -адренорецепторов и уровня Gs-протеина, подавление аденилатилазы и последующее образование цАМФ [51, 90, 91].

У пациентов с ЦП было выявлено повышение активности эндоканнабиондной системы. Эндоканнабионды, взаимодействуя с 1-м подтипом миокардиальных каннабиондных рецепторов (CB-1), способны оказывать отрицательное инотропное действие, что было установлено в экспериментальных и клинических исследованиях [52, 92, 93]. Кроме того, при ЦП увеличивается продукция NO и CO вследствие повышения активности индуцибельной NO-синтетазы и гемоксигеназы-1. Оба соединения приводят к повышению синтеза цГМФ, который через протеинкиназу G подавляет поток свободного  $Ca^{2+}$  внутрь клетки [94, 95]. Особое значение в формировании ЦКМ имеют нарушения в системе доставки кальция. В эксперименте было предположено, что это обусловлено главным образом значительным снижением плотности рецепторов и электрофизиологической функции L-типа кальциевых каналов мембраны сарколеммы кардиомиоцитов [96].

Снижение сократимости кардиомиоцитов может быть связано с повышением концентрации ФНО- $\alpha$ , который подавляет адренергическую систему сердца, увеличивает содержание оксида азота в миокарде и вызывает изменение гомеостаза внутриклеточного  $Ca^{2+}$ . ФНО- $\alpha$  способствует апоптозу кардиомиоцитов, а также активирует металлопротеиназы и нарушает экспрессию их ингибиторов, возможно, способствуя ремоделированию сердца [65, 97]. На основании экспериментальных данных высказано предположение о роли ядерного фактора  $\kappa B$  (NF $\kappa B$ ) в патогенезе нарушения сократимости ЛЖ при ЦП. Показано, что ФНО-зависимая дисфункция миокарда опосредуется также NF $\kappa B$  [78].

У больных ЦП часто обнаруживаются удлинение интервала QT независимо от этиологии заболевания. Частота удлинения скоррегированного интервала QT (QTc) у пациентов с ЦП достигает 45% [65]. Удлинение интервала QT ассоциируется с развитием желудочковых аритмий, в частности, с полиморфной желудочковой тахикардией по типу пируэт, и внезапной сердечной смертью [45, 98]. Рядом авторов выявлена связь между удлинением интервала QT и концентрацией мозгового натрийуретического пептида (BNP), ген которого экспрессируется кардиоми-

оцитами при сердечной недостаточности [99]. Длительность интервала QT может снизиться при нормализации функции печени, например, после трансплантации [100], а также при лечении  $\beta$ -адреноблокаторами [39, 98].

В результате проведенного исследования, Конышева А.А., 2012, выявила удлинение интервала коррегированного QT более 0,44 мс у 6,1% больных ХГ С и у 38% пациентов с ЦП, ассоциированными с HCV-инфекцией. Продолжительность QT коррелировала с признаками диастолической дисфункции. В изменение функции сердца вносили свой вклад задержка натрия и анемия [18]. Zamirian M. et al., 2012, у 249 пациентов с декомпенсированным ЦП, обнаружили нормализацию интервала QT после ортопеченочной трансплантации печени. Авторы считают, что при ЦП могут возникать неблагоприятные, но обратимые электрофизиологические эффекты [101].

Для диагностики сердечной недостаточности (СН) при ЦП используется определение концентрации BNP и его N-концевого предшественника или мозгового пронатрийуретического пептида (Nt-proBNP). Это связано с тем, что клинические проявления ЦП маскируют признаки СН, а определение Nt-proBNP может оказать существенную помощь в диагностике осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных ЦП [31, 99, 102].

Так, по данным Прибылова С.А., 2006, при обследовании пациентов с ЦП выявлено, что концентрация Nt-proBNP оказалась значительно выше у больных с дисфункцией ЛЖ, чем без неё [59]. Ряд авторов указывают на связь BNP и Nt-proBNP с тяжестью печеночного процесса при ЦП, с уровнем альбумина, факторов свертывания крови, выраженностью портальной гипертензии, а также с содержанием СО и напряжением кислорода артериальной крови [99, 103].

Rapavroulou V. et al., 2013, связывают рост Nt-proBNP у пациентов с ЦП с перегрузкой правого желудочка. Исследователи отмечают, что Nt-proBNP является

«золотым стандартом» биомаркеров при диагностике СН и прогнозирует краткосрочную и долгосрочную смертность у больных с патологией сердечно-сосудистой системы [103].

До настоящего времени отсутствует единое мнение об изменениях со стороны сердечно-сосудистой системы после трансплантации печени. Одни авторы указывают на значительное улучшение показателей центральной гемодинамики с уменьшением размеров левых отделов сердца, снижением систолической и диастолической дисфункции ЛЖ [21, 104], в то время как другие, напротив, выявили ухудшение диастолической функции миокарда после операции [41, 105].

## Заключение

Таким образом, важность выявления цирротической кардиомиопатии обусловлена не только определением прогноза для больных ЦП, но и особенностью тактики их ведения. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы при ЦП являются следствием сочетанных гемодинамических и нейро-гуморальных нарушений. ЦКМ рассматривается как часть мультиорганного синдрома, влияющего на выживаемость и качество жизни пациентов [21, 90]. Однако синдром цирротической кардиомиопатии ещё не окончательно классифицирован и многие механизмы развития дисфункции миокарда у больных ХДЗП вирусной этиологии неизвестны [44, 65], в связи с чем требуется проведение дальнейших исследований по разработке диагностических критериев и методов лечения данной категории больных. ■

*Морозова Татьяна Станиславовна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО УГМУ, г. Екатеринбург; Адрес для переписки - E-mail: T\_Moroz 2012@mail.ru тел. 8-950-192-42-02.*

## Литература:

1. Абдурахманов Д.Т., Русских А.В. Внепеченочные проявления хронической HBV-инфекции. Клиническая фармакология и терапия. 2003; 12: 18-22.
2. Арямкина О.Л., Насыров Р.А., Мухорин В.П. и др. Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов В и С. Российский мед. журнал. 2006; 1: 6-8.
3. Байкова Т.А., Лопаткина Т.Н. Многообразие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения. Тер. архив. 2013; 4: 106-110.
4. Чубенко С.С. Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов. Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2002; 1 (12): 14-16.
5. Ягода А.В., Шнюкова Т.В. Поражение сердечно-сосудистой системы при хронических вирусных гепатитах. Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2004; 14 (1) (прил. №22): 31.
6. Крель П.Е., Апросина З.Г. Миокардит при хроническом активном гепатите. Клиническая медицина. 1989; 7: 78-83.
7. Sanchez M.J., Bergasa N.V. Hepatitis C associated cardiomyopathy: Potential pathogenic mechanisms and clinical implications. Med. Sci. Monit. 2008; 14 (5): 55-63.
8. Matsumori A. Hepatitis C virus and cardiomyopathy. Herz. 2000; 25: 249-254.
9. Бойцов С.А., Дерюгин М.В. Современные возможности диагностики неревматических миокардитов. Consilium medicum. 2002; 3: 117-124.
10. Денисов А.А. Структурно-функциональные изменения сердца при хронических вирусных заболеваниях печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ульяновск, 2008; 30 с.
11. Takano T., Kamura T., Yamamoto S. et al. The natural

- course of small intrahepatic low density areas without early enhancement in chronic liver disease: Evaluation with dynamic: CT using MDCT. *Eur. Radiol.* 2006; 16 (Suppl. 1): 324.
12. Денисов А.А. Оценка функции левого и правого желудочков с позиций структурно-функциональных изменений миокарда у больных хроническими гепатитами и циррозами печени в процессе лечения. *Вестник новых медицинских технологий.* 2007; 14 (2): 30-33.
  13. Куликов В.Е. Системные изменения гемодинамики у больных хроническими заболеваниями печени с проявлениями портальной гипертензии: Автореф. ... дис. докт. мед. наук. Великий Новгород, 2008; 45 с.
  14. Морозова Т.С., Гришина И.Ф., Гурикова И.А. Изменение структурно-функциональных показателей левых отделов сердца у больных хроническим гепатитом и циррозом печени вирусной этиологии. *Журнал сердечная недостаточность.* 2015; 3: 171-178.
  15. Радаева Е.В., Говорин А.В., Чистякова М.В. Особенности структурно-функциональных изменений миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом. *Вестник РАМН.* 2014; (11-12): 24-30.
  16. Амбалов Ю.М., Алексеева Н.Н., Терентьев В.П. Сердечно-сосудистая система у больных хроническим гепатитом С. *Успехи современного естествознания.* 2008; 5: 73-74.
  17. Белобородова Э.И., Челнова И.П., Белобородова Е.В. и др. Структурно-функциональное поражение миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск).* 2010; 25 (3): 33-38.
  18. Конышева А.А., Сагинува Е.А., Моисеев С.В., и др. Диастолическая дисфункция миокарда и изменение интервала QT при хроническом гепатите С. *Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктал.* 2012; 6: 38-43.
  19. Чистякова М.В., Говорин А.В., Радаева Е.В. Легочная гипертензия у больных с хроническим вирусным гепатитом. *Бюллетень СО РАМН.* 2014; 34 (1): 33-36.
  20. Бабах О.Я., Колесникова Е.В., Дубров К.Ю. Современные представления о цирротической кардиомиопатии. *Український терапевтичний журнал.* 2009; 2: 102-108.
  21. Махмаев С.Н., Каримова А.М., Ильясова Т.Э., Хасаев А.Ш. Цирротическая кардиомиопатия. *Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктал.* 2010; 20 (3): 19-28.
  22. Liu H., Lee S.S. What happens to cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation? *Hepatology.* 2005; 42: 1203-1205.
  23. Moller S., Henriksen J.H. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut.* 2008; 57: 268-278.
  24. Hennenberg M., Trebicka J., Sauerbruch T. Mechanism of extrahepatic vasodilatation in portal hypertension. *Gut.* 2008; 57: 1300-1314.
  25. Martell M., Coll M., Ezkurdia N. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension. *World J. Hepatol.* 2010; 2 (6): 208-220.
  26. Гарбузенко Д.В. Патофизиологические механизмы и новые направления терапии портальной гипертензии при циррозе печени. *Клин. персп. гастроэнтерол., гепатол.* 2010; 6: 11-20.
  27. Никушкина И.Н. Состояние портально-печеночного кровотока при хронических диффузных заболеваниях печени (межжорганные и гемодинамические взаимоотношения): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2007; 44 с.
  28. Krag A., Bendtsen F., Henriksen J. Cardiac effects of terlipressin in cirrhosis. Unmasking a cirrhotic cardiomyopathy. *J. Hepatol.* 2007; 46: 96.
  29. Mandell M.S., Tsou M.Y. Cardiovascular dysfunction in patients with end-stage liver disease. *J. Chin. Med. Assoc.* 2008; 71 (7): 331-335.
  30. Калачева Т.П., Чернышская Г.М., Белобородова Э.И. Формирование легочной гипертензии у больных циррозом печени. *Бюллетень Сибирской медицины.* 2009; 4 (2): 47-51.
  31. Pimenta J., Paulo C., Gomes F. B-type natriuretic peptide is related to cardiac function and prognosis in hospitalized patients with decompensated cirrhosis. *Liver Int.* 2010; 30 (7): 1059-1066.
  32. Говорин А.В. Некоронарогенные поражения миокарда. *Новосибирск: Наука,* 2010; 230 с.
  33. Ющук Н.Д., Маев И.В., Казюлин А.Н. Сердечно-сосудистая система при хроническом гепатите и циррозе печени. *Рос. журнал инфек. патол.* 2007; 4: 88-98.
  34. Kazankov K., Holland-Fischer P., Andersen N.H. Resting myocardial dysfunction in cirrhosis quantified by tissue Doppler imaging. *Liver Int.* 2011; 31: 534-540.
  35. Silvestre O.M., Bacal F. Impact of the severity of end-stage liver disease in cardiac structure and function. *Ann. Hepatol.* 2013; 12 (1): 85-91.
  36. Денисов А.А., Смирнова А.Ю. Оценка функции левого и правого желудочков с позиций структурно-функциональных изменений миокарда у больных циррозом печени в процессе лечения. *Врач-аспирант.* 2007; 2: 80-84.
  37. Калачева Т.П. Функциональное состояние легочно-сердечной гемодинамики при циррозе печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2010; 21 с.
  38. 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; 56: 869-875.
  39. Henriksen J.H. Acute non-selective beta-adrenergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted Q-T interval (QTc) in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 2004; 40: 239-246.
  40. Milani A., Zaccaria R., Bombardier G. et al. Cirrhotic cardiomyopathy. *Dig. Liver Dis.* 2007; 39: 507-515.
  41. Torregrosa M. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J. Hepatol.* 2005; 42: 68-74.
  42. 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; 44 (suppl. 1): 444.
43. Ruiz-del-Arbol L., Monescillo A., Arocena C. et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 2005; 42: 439-447.
44. Конышева А.А., Моисеев С.В., Сагинова Е.А. и др. Цирротическая кардиомиопатия. Клиническая фармакология и терапия. 2012; 21 (4): 63-68.
45. Оспиленко М.Ф. Цирротическая кардиомиопатия. Клиническая медицина. 2007; 89 (9): 80-83.
46. Чистякова М.В., Говорин А.В., Старновская Е.Н., Радаева Е.В. Нарушения кардиогемодинамики у пациентов с вирусным циррозом печени. Журнал сердечная недостаточность. 2014; 15 (3): 179-184.
47. Касьянова Т.Р., Левитан Б.Н. Изменение структурно-функциональных показателей правых отделов сердца у больных хроническим гепатитом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (прил. 1): 180.
48. Морозова Т.С., Гришина И.Ф., Гурикова И.А. Структурно-геометрические изменения левых камер сердца при хронических вирусных заболеваниях печени. Врач. 2016; 2: 59-61.
49. Морозова Е.И., Филев А.П., Говорин А.В. и др. Кардиогемодинамические нарушения у больных с поствирусным циррозом печени. Дальневосточный медицинский журнал. 2012; 2: 27-30.
50. Sun F.R., Wang Y., Wang B.Y. Relationship between model for end-stage liver disease score and left ventricular function in patients with end-stage liver disease. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2011; 10 (1): 50-54.
51. Alqahtani S.A., Fouad T.R., Lee S.S. Cirrhotic cardiomyopathy. *Semin. Liver Dis.* 2008; 28 (1): 59-69.
52. Batkai S., Mukhopadhyay P., Harvey-White J., Kechrid R. Endocannabinoids acting at CB1 receptors mediate the cardiac contractile dysfunction in vivo in cirrhotic rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 293: 1689-1695.
53. Wong F. Cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatology. Int.* 2009; 3 (1): 294-304.
54. Altekin R., Caglar B., Karakas M., Ozel D. Evaluation of subclinical left ventricular systolic dysfunction using two-dimensional speckle-tracking echocardiography in patients with non-alcoholic cirrhosis. *Hellenic J. Cardiol.* 2014; 55: 402-410.
55. Gines P., Arroyo V., Rodes J., Schrier R.W. Ascites and renal dysfunction in liver disease. Blackwell Publishing Ltd., 2005; 43-54.
56. Nazar A., Guevara M., Sitges M. Left ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: Relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *J. of Hepatol.* 2013; 58 (1): 51-57.
57. Krag A., Bendtsen F., Henriksen J., Moller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut*. 2010; 59: 105-110.
58. Конышева А.А., Сагинова Е.А., Моисеев С.В., и др. Ранняя диагностика кардиомиопатии у больных вирусным гепатитом и циррозом. Клиническая фармакология и терапия. 2012; 3: 58-62.
59. Прибылов С.А. Дисфункция миокарда у больных циррозом печени: клиническое значение предшествующей мозговой натрийуретического пептида. Кардиология. 2006; 7 (6): 67-72.
60. Чистякова М.В., Говорин А.В., Радаева Е.В. Особенности тканевой доплерографии у пациентов с циррозом печени вирусной этиологии. Казанский медицинский журнал. 2014; 95 (2): 208-211.
61. Миронов С.А. Сравнительная оценка методов функциональной диагностики в выявлении различных типов диастолической дисфункции. Саратовский научно-медицинский журнал. 2009; 2: 207-211.
62. Рыбахова М.К., Митьков В.В., Платова М.Л. Комплексная эхокардиографическая оценка систолической и диастолической функции левого и правого желудочков в норме. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2005; 4: 64-71.
63. Жарикова М.В. Клинико-эхокардиографические аспекты изменений сердечно-сосудистой системы при хронических диффузных заболеваниях печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук Москва, 2004; 26 с.
64. Yoshimoto T., Hirata Y. Aldosterone as a cardiovascular risk hormone. *Endocr.* 2007; 54: 359-370.
65. Бокерия Л.А., Галухова Е.З., Иванцкией А.В. Функциональная диагностика в кардиологии. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2005; 220 с.
66. Van Wamel A.J., Rinwoof C., van der Valk-Kokshoorn L.E. et al. The role of angiotensin II endothelin-1 and transforming growth factor-beta as autocrine paracrine mediators of stretch-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Mol. Cell Biochem.* 2001; 218: 113-124.
67. La Villa G., Gentilini P. Hemodynamic alterations in liver cirrhosis. *Mol. Aspects Med.* 2008; 29 (1-2): 112-118.
68. De B., Majumbar D., Das D. Cardiac dysfunction in portal hypertension among patients with cirrhosis and non-cirrhotic portal fibrosis. *J. Hepatol.* 2003; 39 (3): 315-319.
69. Merli M., Valeriano V., Funaro S. et al. Modifications of cardiac function in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97 (1): 142-148.
70. Salerno F., Cazzaniga M., Pagnozzi G. et al. Humoral and cardiac effects or TIPS in cirrhotic patients with different "effective" blood volume. *Hepatology*. 2003; 38 (6): 1370-1377.
71. Kovacs A., Schepke M., Heller J. et al. Short-term effects of transjugular intrahepatic shunt on cardiac function assessed by cardiac MRI: Preliminary results. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2010; 33: 290-296.
72. Конышева А.А. Эхо- и электрокардиографические признаки изменения работы сердца у больных с вирусным гепатитом и циррозом печени. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2011; 4: 15-16.
73. Alexander J., Mishra P., Desai N. et al. Cirrhotic cardiomyopathy: Indian scenario. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 3: 395-399.
74. Касьянова Т.Р., Левитан Б.Н. Параметры левых от-



- делов сердца и тпны портального кровотока у больных циррозом печени. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2012; 3: 33-36.
75. Finucci G., Desideri A., Sacerdoti D. et al. Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis. *Scand. J. Gastroenterol.* 1996; 31: 279-284.
  76. Sampaio F., Pimenta J., Bettencourt N. et al. Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: a tissue-Doppler and speckle tracking echocardiography study. *Liver Int.* 2013; 33 (8): 1158-1165.
  77. Raizada V., Skipper B., Luo W., Griffith J. Intracardiac and intrarenal renin-angiotensin systems: mechanisms of cardiovascular and renal effects. *J. Investig. Med.* 2007; 55 (7): 341-359.
  78. Liu H., Lee S.S. Nuclear factor-kappa B inhibition improves myocardial contractility in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *Liver Int.* 2008; 28: 640-648.
  79. Журавлева Л.В. Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у больных хроническими гепатитами и циррозом печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2005; 4 (24): 47-50.
  80. Касьянова Т.Р., Левитан Б.Н., Любарт Н.И. Ультразвуковая оценка функции правого желудочка при циррозах печени. *Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2011; 2 (прил. 38): 88.
  81. Коньшова А.А., Сагинова Е.А., Краснова Т.Н., Моисеев С.В. Поражение сердца при циррозе печени. *Клиническая гепатология*. 2012; 2: 14-19.
  82. Морозова Е.И., Филев А.П., Говорин А.В. и др. Взаимосвязь метаболических и кардиогемодинамических нарушений у больных с поствирусным циррозом печени. *Забайкальский медицинский вестник*. 2012; 2: 28-32.
  83. Чистякова М.В., Говорин А.В., Гончарова Е.В. и др. Нарушения кардиогемодинамики у больных с вирусным циррозом печени. *Сибирский медицинский журнал*. 2012; 8: 49-52.
  84. Чистякова М.В., Говорин А.В., Гончарова Е.В., Радаева Е.В. Кардиогемодинамические нарушения и эндотелиальная дисфункция у больных с вирусным циррозом печени. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2013; 3: 9-11.
  85. Авдеева А.П. Зависимость регионарного печеночного кровотока и системной гемодинамики от активности алкогольного гепатита у больных циррозом печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2010; 26 с.
  86. Ytting H., Henriksen J.H., Fuglsang S. Prolonged Q-T(c) interval in mild portal hypertensive cirrhosis. *J. Hepatol.* 2005; 43 (4): 637- 644.
  87. Baik S.K., Fouad T.R. Cirrhotic cardiomyopathy. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2007; 27 (2): 15.
  88. Moller S., Henriksen J.H. Cirrhotic cardiomyopathy: A pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart.* 2002; 87: 9-15.
  89. Moller S., Henriksen J.H. Cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatol.* 2010; 53 (1): 179-190.
  90. Baik S.K., Lee S.S. Cirrhotic cardiomyopathy: causes and consequences. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 19 (suppl. 1): 185-190.
  91. Efremidis S.C. The multistep process of hepatocarcinogenesis in cirrhosis with imaging correlation. *Eur. Radiol.* 2002; 12 (4): 753-764.
  92. Cataceni P., Domenicali M., Bernardi M. The endocannabinoid system and liver diseases. *Neuroendocrinol.* 2003; 20 (Suppl 1): 47-52.
  93. Gaskari S., 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: 315-323.
  94. Fernandez-Rodriguez C.M., Romero J., Petros T.J. et al. Circulating endogenous cannabinoid anandamide and portal, systemic and renal hemodynamics in cirrhosis. *Liver Int.* 2004; 24: 477-483.
  95. Lee R.F., Glenn T.K., Lee S.S. Cardiac dysfunction in cirrhosis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2007; 21: 125-140.
  96. Ward C.A., Liu H., Lee S.S. Altered cellular calcium regulatory systems in a rat model of cirrhotic cardiomyopathy. *Gastroenterol.* 2001; 121: 209-218.
  97. Magyar J., Iost H., Kortvely A. et al. Effects of endothelin-1 on calcium and potassium currents in undiseased human ventricular myocytes. *Pflugers Arch.* 2000; 441 (1): 144-149.
  98. Zambruni M., Trevisani F., Di Micoli. Effect of chronic beta-blockade on the QT interval in patients with cirrhosis of the liver. *J. Hepatol.* 2008; 48 (3): 415-421.
  99. Henriksen J.H., Gotze J.P., Fuglsang S. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut.* 2003; 52 (10): 1511-1517.
  100. Myers R., Lee S. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000; 4 (Suppl. 1): 44-52.
  101. Zamirian M., Tavassoli M., Aghasadeghi K. Corrected QT interval and QT dispersion in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Arch. Iran. Med.* 2012; 15 (6): 375-377.
  102. Сукманова И.А., Яхонтов Д.А. Функция эндотелия и уровень мозгового натрийуретического пептида у мужчин с систолической недостаточностью в разных возрастных группах. *Цитокины и воспаление*. 2009; 1: 45-47.
  103. Panagopoulou V., Deftereos S., Kossyvakis C. NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases. *Curr. Top. Med. Chem.* 2013; 13 (2): 82-94.
  104. Martinez-Palli G., Taura H., Balust J. et al. Liver transplantation in high-risk patients: hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 3861-3864.
  105. Zardi E.M., Abbate A., Zardi D.M. Cirrhotic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 10 (7): 539-549.