



Поражение сердца у пациентов с циррозом печени

Марина Владимировна Чистякова*, Анатолий Васильевич Говорин,
Татьяна Владимировна Калининна

Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Россия

Реферат

В обзоре изложены современные представления о клиническом синдроме поражения сердца у пациентов с циррозом печени и формировании цирротической кардиомиопатии. Пациенты с циррозом печени нередко отмечают боли в области сердца, ощутимое сердцебиение, предъявляют жалобы на артериальную гипотензию и быструю утомляемость. При проведении эхокардиографии фракция выброса левого желудочка при циррозе печени в покое сохранена и снижается при стрессе. У части больных вирусным циррозом печени отмечают снижение глобальной деформации миокарда (наличие скрытой систолической дисфункции). Более выраженное нарушение диастолической функции левого желудочка регистрируют у пациентов с асцитом и больных с классами В и С по шкале Чайлда–Пью. У пациентов с асцитом чаще встречаются неблагоприятные варианты ремоделирования левого желудочка, увеличение полостей левых отделов сердца, дилатация лёгочной артерии и её ветвей. У больных циррозом печени происходят увеличение давления в системе лёгочной артерии, развитие портопупьмональной гипертензии и гепатопупьмонального синдрома. Развитие этих синдромов приводит к резкому снижению качества жизни больных при относительно сохранном функционировании печени и ухудшению прогноза для ортотопической трансплантации печени. Приблизительно у половины пациентов с циррозом печени отмечают электрофизиологические нарушения: удлинение интервала QT , тахикардию, наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы. На сегодняшний день нет клинических рекомендаций по лечению цирротической кардиомиопатии. Если у больного циррозом печени развивается клинически выраженная сердечная недостаточность, необходимы общие принципы ведения таких пациентов. Следует ограничивать использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и сердечных гликозидов. Неселективные β -адреноблокаторы в сочетании с нитратами уменьшают сердечный выброс и интервал QT . Применение К-канкреноатома, лизиноприла способствует обратному развитию структурно-функциональных изменений левого желудочка. Отмечено положительное влияние на кардиогемодинамику у больных вирусным циррозом печени противовирусной терапии. Известно, что эффективным лечением цирротической кардиомиопатии служит трансплантация печени, но это лечение может усугублять скрытую сердечную недостаточность. Таким образом, у больных циррозом печени происходит поражение сердца с формированием цирротической кардиомиопатии, при этом механизмы развития дисфункции миокарда до конца не изучены. Необходимо дальнейшее изучение развития синдрома для своевременной его диагностики и клинического вмешательства, чтобы улучшить выживаемость больных.

Ключевые слова: цирроз, лёгочная гипертензия, систолическая, диастолическая дисфункция.

Для цитирования: Чистякова М.В., Говорин А.В., Калининна Т.В. Поражение сердца у пациентов с циррозом печени. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (3): 342–346. DOI: 10.17816/KMJ2021-342.

Heart damage in patients with cirrhosis of the liver

M.V. Chistyakova, A.V. Govorin, T.V. Kalinkina
Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract

The review outlines the current understanding of the clinical syndrome of heart disease in patients with liver cirrhosis and the development of cirrhotic cardiomyopathy. Patients with cirrhosis of the liver often notice chest pain, palpitations, complaints of arterial hypotension and rapid fatigue. Echocardiography shows that the left ventricular ejection fraction in cirrhosis is preserved at rest and decreases under stress. In some patients with viral liver cirrhosis, there is a decrease in global myocardial deformation (the presence of latent systolic dysfunction).

More pronounced impairment of left ventricular diastolic function is recorded in patients with ascites and patients with Child–Pugh class B and C. In patients with ascites, unfavorable left ventricular remodeling, left heart cavities enlargement, dilatation of the pulmonary artery and its branches are more common. There is an increase in pulmonary artery pressure, the development of portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome in patients with liver cirrhosis. The development of these syndromes leads to a sharp decrease in the quality of life of patients with relatively preserved liver function and a worsening of the prognosis for orthotopic liver transplantation. Approximately half of patients with liver cirrhosis have electrophysiological disorders: prolongation of the QT interval, tachycardia, supraventricular and ventricular extrasystoles. To date, there are no clinical guidelines for the management of cirrhotic cardiomyopathy. If a patient with liver cirrhosis develops clinically significant heart failure, then general principles of management of such patients are necessary. It is necessary to limit the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and cardiac glycosides. The combined use of nonselective beta-blockers and nitrates reduce cardiac output and QT interval. The use of potassium canrenoate, lisinopril helps reverse the development of structural and functional changes in left ventricle. The positive effect of antiviral therapy on cardiac hemodynamics in patients with viral cirrhosis was noted. Liver transplantation is known to be an effective treatment for cirrhotic cardiomyopathy, but this treatment may worsen latent heart failure. Thus, in patients with liver cirrhosis, heart damage occurs with the development of cirrhotic cardiomyopathy, while the mechanisms of the development of myocardial dysfunction are not fully understood. Further studies of the development of the syndrome are required for timely diagnosis and clinical intervention to improve the survival of patients.

Keywords: cirrhosis, pulmonary hypertension, systolic, diastolic dysfunction.

For citation: Chistyakova M.V., Govorin A.V., Kalinkina T.V. Heart damage in patients with cirrhosis of the liver. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (3): 342–346. DOI: 10.17816/KMJ2021-342.

Цирроз печени (ЦП) — одна из важных проблем в здравоохранении. Основными факторами, негативно влияющими на работу печени, являются токсические вещества, прежде всего алкоголь, а также рост заболеваемости вирусными гепатитами [1]. Больные ЦП погибают вследствие желудочно-кишечных кровотечений, пневмоний, а также в результате сердечно-сосудистой недостаточности.

Впервые установили поражение сердца у больных ЦП ещё в 50-х годах XX века [2]. Длительное время предполагали, что данные нарушения происходят в результате токсического влияния алкоголя на сердце, только в 1980-х годах появились первые сообщения о нарушении функций сердца при ЦП неалкогольной этиологии [3,4]. Установлено, что ЦП сопровождается нарушением функций сердца, данное расстройство было названо цирротической кардиомиопатией (ЦКМП) [5–10].

К главным диагностическим критериям ЦКМП относят признаки систолической дисфункции (снижение фракции выброса менее 55%), уменьшение прироста сердечного выброса в ответ на нагрузку, фармакологическую стимуляцию [11]. Признаки диастолической дисфункции: снижение отношения $E/A < 1$ (зависит от возраста), увеличение времени замедления скорости кровотока в фазу ранней диастолы более 200 мс, пролонгирование изоволюметрической релаксации более 80 мс. Дополнительные критерии ЦКМП: удлинение интервала QT , неадекватное повышение частоты сердечных

сокращений в ответ на нагрузку, электромеханическая диссинхрония, гипертрофия миокарда, увеличение концентрации тропонина I и мозгового натрийуретического пептида в крови и увеличение размеров левого предсердия [5,7].

ЦКМП чаще встречается у пациентов в возрасте от 45 до 60 лет. Значимыми факторами риска, влияющими на формирование ЦКМП, бывают этиология ЦП и возраст [5,7,11,12].

Пациенты с ЦП нередко отмечают боли в области сердца, ощутимое сердцебиение, предъявляют жалобы на артериальную гипотензию и быструю утомляемость [13].

По данным эхокардиографии фракция выброса левого желудочка при ЦП в покое сохранена, её снижение проявляется лишь при стрессе (физиологическом, фармакологическом, физическом) [11]. У части пациентов с вирусным ЦП отмечают снижение глобальной и сегментарной деформации миокарда (наличие скрытой систолической дисфункции) [12].

Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков, по данным многочисленных исследований, развивается у больных ЦП вследствие фиброза, гипертрофии, субэндокардиального отёка и изменения структуры коллагена миокарда [13]. Более выраженное нарушение диастолы регистрируют у пациентов с асцитом и больных с классами В и С по шкале Чайлда–Пью [14–16].

Морфофункциональные изменения сердца у больных вирусным ЦП зависят от наличия асцита. У пациентов с асцитом чаще встреча-

ются неблагоприятные варианты ремоделирования левого желудочка, увеличение размеров левых предсердия и желудочка [7, 12, 17]. Кроме того, происходят структурно-функциональные изменения правых отделов (дилатация правых желудочка и предсердия, утолщение стенки правого желудочка), формируется дилатация лёгочной артерии и её ветвей [12]. У больных ЦП увеличивается давление в системе лёгочной артерии с развитием портопультмональной гипертензии вследствие грубых изменений в сосудистом русле лёгких на фоне портальной гипертензии, формируется гепатопультмональный синдром в результате артериальной гипоксемии и внутрилёгочной сосудистой дилатации [17]. Развитие этих синдромов приводит к резкому снижению качества жизни больных при относительно сохранном функционировании печени и ухудшению прогноза для ортотопической трансплантации печени [18].

Приблизительно у половины больных ЦП развиваются электрофизиологические нарушения: удлинение интервала QT (более 400 мс), тахикардия, наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы. Эти нарушения опасны в плане развития желудочковой аритмии и внезапной смерти [10, 12]. Известно, что после лечения β -адреноблокаторами или проведения пересадки печени возможна нормализация удлинённого интервала QT [19]. Кроме того, в литературе показано, что у больных ЦП с удлинённым интервалом QT установлено существенное увеличение временного промежутка между электрической и механической систолой желудочков — такая электрическая диссинхрония способствует дальнейшему ухудшению сократимости миокарда [10].

У больных ЦП нарушен хронотропный ответ: отсутствие должного увеличения частоты сердечных сокращений в ответ на активацию симпатической нервной системы и потребность в усилении сердечного выброса. Проба Вальсальвы, ментальный стресс, физическая, фармакологическая нагрузка не приводят к достаточному повышению частоты сердечных сокращений. Низкая вариабельность ритма сердца сопровождается риском послеоперационных осложнений после трансплантации печени [9, 19, 20].

Показано, что у пациентов с ЦП увеличивается концентрация в крови тропонина I и мозгового натрийуретического пептида — параметров, характеризующих формирование сердечной недостаточности [7].

По данным многочисленных исследований известно, что нарушение функций сердца при

ЦП происходит вследствие дефектов функционирования и плотности β -адренергических рецепторов, уменьшения концентрации Gs-белка в результате повышения проницаемости клеточной мембраны и плотности тока калиевых каналов, а также вследствие повышения активности оксида азота, оксида углерода, ядерного фактора κB и дисбаланса каннабиноидных рецепторов [7, 15, 16].

На сегодняшний день нет клинических рекомендаций по лечению ЦКМП. Между тем, известно, что методы хирургического вмешательства для лечения и контроля над портальной гипертензией могут привести к значительному ухудшению гемодинамики с появлением фатальных нарушений ритма, ишемии миокарда и отёка лёгких [8, 10].

Если у больного развивается клинически выраженная сердечная недостаточность, необходимы общие принципы ведения таких пациентов. Следует ограничить использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (в результате периферической вазодилатации), сердечных гликозидов. Для профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода применяют неселективные β -адреноблокаторы с нитратами. В работах показано, что комбинация этих препаратов уменьшает сердечный выброс и интервал QT [8, 10, 19, 20]. Установлено положительное влияние на ремоделирование миокарда и улучшение диастолической функции левого желудочка применение К-канкреноатома у пациентов с ЦП [21].

Необходимо отметить, что у трети больных вирусным ЦП противовирусная терапия препаратами интерферона в комбинации с рибавирином в течение года оказывала положительное влияние на некоторые морфофункциональные параметры сердца (отмечены снижение массы миокарда левого желудочка, уменьшение размера левого предсердия и систолического давления в лёгочной артерии) [12, 17, 22].

Эффективным лечением ЦКМП служит трансплантация печени, после операции у больных восстанавливаются функции сердца [23]. Между тем, проведение ортотопической трансплантации печени может ухудшать скрытую сердечную недостаточность [24]. По этой причине перед таким лечением необходимо тщательное обследование каждого пациента: рекомендованы электрокардиография, эхокардиография, холтеровское мониторирование, пробы с нагрузкой, коронарография по показаниям.

Таким образом, у больных ЦП происходит поражение сердца с формированием ЦКМП,

при этом механизмы развития дисфункции миокарда до конца не изучены. Необходимо дальнейшее изучение развития этого синдрома для своевременной его диагностики и клинического вмешательства, чтобы улучшить выживаемость больных.

Участие авторов. М.В.Ч. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, диагностические исследования, обзор литературы, написание текста; А.В.Г. — анализ полученных данных, написание текста; Т.В.К. — сбор и обработка материалов, обзор литературы, написание текста.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Global Hepatitis Report 2017*. Geneva: World Health Organization. 2017. <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (access date: 07.12.2020).
2. Kowalski H.J., Abelmann W.H. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J. Clin. Invest.* 1953; 32: 1025–1033. DOI: 10.1172/JCI102813.
3. Lee S.S., Marty J., Mantz J., Samain E., Braillon A., Lebrech D. Desensitization of myocardial β -adrenergic receptors in cirrhotic rats. *Hepatology*. 1990; 12: 481–485. PMID: 2169452.
4. Ingles A.C., Hernandez I., Garcia-Estan J., Quesada T., Carbonell L.F. Limited cardiac preload reserve in conscious cirrhotic rats. *Am. J. Physiol.* 1991; 260 (6): H1912–H1917. DOI: 10.1152/ajpheart.1991.260.6.H1912.
5. Belay T., Gress T., Sayyed R. Cirrhotic cardiomyopathy among patients with liver cirrhosis. *Open J. Gastroenterol.* 2013; 3 (8): 344–348. DOI: 10.4236/ojgas.2013.38060.
6. Møller S., Wiese S., Halgreen H., Hove J.D. Diastolic dysfunction in cirrhosis. *Heart Failure Rev.* 2016; 2 (15): 599–610. DOI: 10.1007/s10741-016-9552-9.
7. Солнышков С.К., Калинина О.В., Лебедева А.В., Волчкова С.А. Цирротическая кардиомиопатия. *Вестн. Ивановской мед. акад.* 2017; 22 (3): 44–51. [Solnyshkov S.K., Kalinina O.V., Lebedeva A.V., Volchkova S.A. Cirrhotic cardiomyopathy. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii.* 2017; 22 (3): 44–51. (In Russ.)]
8. Garcia-Tsao G., Abraldes J.G., Berzigotti A., Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017; 65 (1): 310–335. DOI: 10.1002/hep.28906.
9. Gallegos-Orozco J.F., Charlton M.R. Predictors of cardiovascular events after liver transplantation. *Clin. Liver.* 2017; 21 (2): 367–379. DOI: 10.1016/j.cld.2016.12.009.
10. Изуит А.А. Удлинения интервала QT у пациентов с циррозом печени. *Смоленский мед. альманах.* 2020; (1): 141–143. [Izuit A.A. Features of QT interval in patients with liver cirrhosis. *Smolenskiy meditsinskiy almanakh.* 2020; (1): 141–143. (In Russ.)]
11. Окурлу А.Ф., Салимова Л.М., Баймяшкина А.А. Удлинения интервала QT как маркер тяжести цирроза печени. *Вестн. соврем. клин. мед.* 2020; 13 (2): 46–49. [Okurlu A.F., Salimova L.M., Baimyashkina A.A. QT interval prolongation as a marker of liver cirrhosis severity. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2020; 13 (2): 46–49. (In Russ.)] DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(2).46-49.
12. Чистякова М.В., Говорин А.В., Пархоменко Ю.В. Структурно-функциональные показатели правых отделов сердца у больных вирусным циррозом печени. *Рационал. фармакотерап. в кардиол.* 2019; 15 (2): 204–208. [Chistyakova M.V., Govorin A.V., Parkhomenko Yu.V. Remodeling of the pulmonary circulation in patients with viral liver cirrhosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019; 15 (2): 204–208. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-204-208.
13. Ma Z., Lee S.S. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology*. 1996; 24 (2): 451–459. DOI: 10.1002/hep.510240226.
14. Пешкова С.В., Чистякова М.В., Баркан В.С. Вариабельность ритма сердца у больных с вирусным циррозом печени в зависимости от типов портального кровотока. *Мед. алфавит.* 2019; 1 (8): 26–29. [Peshkova S.V., Chistyakova M.V., Barcan V.S. Variability of heart rhythm in patients with viral cirrhosis depending on types of portal blood flow. *Medical alphabet.* 2019; 1 (8): 26–29. (In Russ.)] DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-8(383)-26-29.
15. Alqahtani S.A., Fouad T.R., Lee S.S. Cirrhotic cardiomyopathy. *Semin. Liver Dis.* 2008; 28 (1): 59–69. DOI: 10.1055/s-2008-1040321.
16. Liu H., Ma Z., Lee S.S. Contribution of nitric oxide to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Gastroenterology*. 2000; 118 (5): 937–944. DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70180-6.
17. Чистякова М.В., Говорин А.В., Радаева Е.В. Роль лёгочной гипертензии в развитии цирротической кардиомиопатии. *Рационал. фармакотерап. в кардиол.* 2017; 13 (3): 357–362. [Chistyakova M.V., Govorin A.V., Radaeva E.V. Role of pulmonary hypertension in the development of cirrhotic cardiomyopathy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017; 13 (3): 357–362. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-357-362.
18. Krowka M.J., Mandell M.S., Ramsay M.A., Kawut S.M., Fallon M.B., Manzarbeitia C., Pardo M.Jr., Marotta P., Uemoto S., Stoffel M.S., Benson J.T. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl.* 2004; 10 (2): 174–182. DOI: 10.1002/lt.20016.
19. Кузьмина Ю.С., Жмуров В.А., Мищенко Т.А., Рогожкина Ю.А. Методы диагностики и коррекции гепатокардиального синдрома у пациентов с циррозом печени. *Мед. наука и образование Урала.* 2020; 21 (2): 10–15. [Kuzmina Yu.S., Zhmurov V.A., Mishchenko T.A., Rogozhkina Yu.A. Methods of diagnosis and correction of hepatocardial syndrome in patients with liver cirrhosis. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala.* 2020; 21 (2): 10–15. (In Russ.)] DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-2-10-15.
20. Zambruni A., Trevisani F., Di Micoli A., Savelli A., Berzigotti A., Bracci E., Caraceni P., Domenicali M., Felleline P., Zoli M., Bernardi M. Effect of chronic β -blockage on QT interval in patients with liver cirrhosis. *J. Hepatol.* 2008; 48: 415–421. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.11.012.
21. Жмуров В.А., Кузьмина Ю.С., Мищенко Т.А., Жмуров Д.В., Ляпина М.В., Каземов В.В., Жмурова Е.А., Алекберов Р.И., Сметанин Е.И., Сейпилов А.А. Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента для коррекции гепатокардиального синдрома у пациентов с циррозом печени. *Уральский мед. ж.* 2020; (8): 44–48. [Zhmurov V.A., Kuzmina Y.S., Mishchenko T.A., Zhmurov D.V., Lyapina M.V., Kazemov V.V., Zhmurova E.A., Alekberov R.I., Smetanin E.I., Seipilov A.A. Application of angiotensin-converting enzyme inhibitors for correction of hepatocardial syndrome in patients with liver cirrhosis. *Ural Medical Journal.* 2020; (8): 44–48. (In Russ.)]

lov A.A. The use of angiotensin converting enzyme inhibitors to correct hepatocarcinoma syndrome in patients with liver cirrhosis. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal*. 2020; (8): 44–48. (In Russ.)] DOI: 10.25694/URMJ.2020.08.34.

22. Чистякова М.В., Радаева Е.В., Зайцев Д.Н., Говорин А.В. Кардиогемодинамические нарушения у больных хроническим активным вирусным гепатитом и эффективность противовирусной терапии. *Рос. кардиол. ж.* 2020; 25 (11): 3859. [Chistyakova M.V., Radaeva E.V., Zaytsev D.N., Govorin A.V. Cardiac hemodynamic disorders in patients with active chronic viral hepatitis and the effectiveness of antiviral therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (11): 3859. (In Russ.)] DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-3859.

23. Torregrosa M., Aguade S., Dos L. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J. Hepatol.* 2005; 42 (1): 68–74. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.09.008.

24. Григоренко Е.А., Митьковская Н.П., Руммо О.О. Факторы, определяющие жизненный прогноз заболевания у пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени. *Сибирский ж. клин. и эксперим. мед.* 2020; 35 (1): 70–79. [Grigorenko E.A., Mitkovskaya N.P., Rummo O.O. Prognostic factors for survival of patients on the liver transplant waiting list. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimentalnoy meditsiny*. 2020; 35 (1): 70–79. (In Russ.)] DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-70-79.