

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 616.12:616.36-004

ЦИРРОТИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

**О.Н. Родионова, П.А. Бакумов, Е.А. Зернюкова, Ю.В. Козыренко,
Е.Н. Ковальская, Е.И. Кочетова**

*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,
кафедра профессиональных болезней с курсом общей врачебной практики (семейная медицина) ФУВ*

В статье представлены данные, касающиеся патогенеза, клинических проявлений, основных терапевтических подходов и методов хирургического лечения цирротической кардиомиопатии (ЦКМП).

Ключевые слова: цирротическая кардиомиопатия, цирроз печени, сердечная недостаточность, систолическая дисфункция, диастолическая дисфункция.

DOI 10.19163/1994-9480-2018-2(66)-10-13

CIRRHOTIC CARDIOMYOPATHY

**O.N. Rodionova, P.A. Bakumov, E.A. Zernyukova, Yu.V. Kozyrenko,
E.N. Kovalskaya, E.I. Kochetova**

*FSEI HE «Volgograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation,
Department of occupational diseases with course of general medicine
of the Faculty of Physicians' Improvement*

The article presents some data on the pathogenesis, clinical manifestations, main therapeutic approaches and methods of surgical treatment of cirrhotic cardiomyopathy (CCM).

Key words: cirrhotic cardiomyopathy, heart failure, systolic dysfunction, diastolic dysfunction.

Взаимосвязь между сердечной недостаточностью (СН) и патологией печени изучается на протяжении многих лет. По данным различных авторов, печеночная дисфункция может быть выявлена у 15–65 % пациентов с СН, тесно коррелируя с гемодинамическими параметрами [1, 6, 8]. Современную классификацию сочетанной патологии сердца и печени проводят в зави-

симости от первичной локализации патологического процесса (табл. 1).

Ранее предполагалось, что больные ЦП имеют низкий риск развития патологии сердца, а обнаруженная СН обусловлена кардиотоксическим действием явного или скрытого приема алкоголя. Первые доказательства того, что кардиомиопатия при ЦП может иметь

Таблица 1

Ассоциированная патология сердца и печени

Патология печени, обусловленная заболеваниями сердечно-сосудистой системы:
• Кардиогенный ишемический гепатит • Застойная гепатопатия (кардиогенный цирроз печени) • Сосудистые мальформации печени
Патология сердца, сформировавшаяся на фоне заболеваний печени:
• Цирротический экссудативный перикардит • ЦКМП • Систолическая СН, обусловленная внутripеченочной артериовенозной фистулой
Заболевания, протекающие одновременно с поражением сердца и печени:
• Метаболическая и аутоиммунная патология (гемохроматоз, гликогенозы, сахарный диабет, стеатогепатит, заболевания соединительной ткани, саркоидоз, амилоидоз) • Инфекционные и паразитарные заболевания (шистосомоз, сифилис, туберкулез, трипаносомоз, цистицеркоз, микозы) • Заболевания крови (гемолитическая анемия, лейкомия, лимфома, ДВС-синдром) • Хронический алкоголизм

и неалкогольное происхождение, представили С. Sagameo и соавт. в 1986 г. Впоследствии выявлено, что у пациентов с неалкогольным ЦП в ортостатическом положении гемодинамика отличается от здоровых лиц в виде диастолической дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ) [5]. Wong F. и соавт. выявили снижение толерантности к физической нагрузке среди больных ЦП за счет гипертрофии миокарда ЛЖ, нарушений диастолической, инотропной и хронотропной функций ЛЖ. Moreau R. и соавт. обнаружили аномальный по продолжительности прессорный эффект вазопрессина у пациентов с ЦП [7]. В 1989 г. S.S. Lee предположил, что нарушение сердечного ответа при ЦП обусловлено не столько действием алкоголя, сколько самим заболеванием [4, 7]. В 1996 г. Z. Ma и S.S. Lee ввели термин «цирротическая кардиомиопатия»: «нарушение сократительного ответа миокарда на стресс и/или диастолического расслабления с электрофизиологическими изменениями при отсутствии каких-либо известных заболеваний сердца» [5, 6]. Исследования последних десятилетий доказали, что нарушение ответа миокарда на стресс наблюдается при ЦП независимо от его происхождения.

В 2005 г. на Всемирном съезде гастроэнтерологов в Монреале (Канада) впервые были предложены диагностические критерии ЦКМП (табл. 2). Главными признаками ЦКМП большинство исследователей считают наличие систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, дополнительными – удлинение интервала QT; уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на нагрузку, электромеханическую диссинхронию; гипертрофию миокарда; увеличение размеров левого предсердия; повышение концентрации в крови тропонина I и мозгового натрийуретического пептида.

Частота распространения ЦКМП остается неизвестной. Не исключается, что такие признаки ЦКМП, как удлинение интервала QT и сонографические показатели диастолической дисфункции миокарда ЛЖ присутствуют у большинства пациентов с ЦП класса B и C по Чайльд-Пью.

Механизмы развития. Патогенез ЦКМП еще не до конца изучен. Выдвигаются теории, связанные с дисфункцией В-рецепторов, выделением кардиодепрессивных субстанций – цитокинов, оксида азота (NO), эндотоксинов. В последние годы появилась гипотеза о выработке кардиодепрессивных субстанций у пациентов с ЦП с дисбиозом кишечника. Считается, что одним из механизмов, ответственным за синтез цитокинов – фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов 1, 6, и NO, являются избыточный бактериальный рост в тонкой кишке и наличие условно-патогенных бактерий в кишечнике.

При ЦП превалирует гиперкинетический тип гемодинамики с компенсаторным усилением кровотока в условиях повышенного артериовенозного шунтирования в печени, происходит задержка воды и электролитов, что приводит к увеличению портального кровотока и прогрессированию портальной гипертензии по типу обратной связи. За перераспределением объема циркулирующей крови (ОЦК) следуют децентрализация кровотока и развитие гиповолемии. Уменьшение эффективного ОЦК (центрального и артериального объема) наряду с артериальной гипотензией способствует активации вазоконстрикторных систем (симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой), форсированию гипердинамической циркуляции, увеличению пред- и постнагрузки [5, 8].

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при ЦП вызывает увеличение реабсорбции воды и электролитов в почках, рост ОЦК. Это влечет поддержание повышенного СВ и перегрузку миокарда. Уменьшенная постнагрузка и рост податливости артериальной стенки нивелируют сердечную дисфункцию, определяют увеличение ЧСС, ударного объема, сердечного индекса, что, в свою очередь, сопровождается клиническим дебютом ЦКМП.

Исследуются механизмы развития вазодилатации и нарушения сократимости кардиомиоцитов при ЦП. Гиперпродукция NO [8] и эндоканнабиноидов, а также активация внутриклеточных путей проведения сигнала через каннабиноидные рецепторы лежат в основе вазодилатации. С систолической функцией миокарда

Таблица 2

Диагностические критерии ЦКМП

Признаки систолической дисфункции	• снижение фракции выброса 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 интервала QT • изменение ожидаемой 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.

связаны нарушение контроля частоты сердечного ритма; проводимости и реполяризации миокарда; сократимости кардиомиоцитов. Среди предполагаемых патофизиологических и биохимических механизмов обсуждаются активация каннабиноидных рецепторов-1, снижение чувствительности бета-адренергических рецепторов и содержания G-белков, увеличение ингибирующих эффектов гемоксигеназы, оксида углерода, NO и фактора некроза опухоли альфа [4, 5, 6].

Клиническая картина. Клинические признаки ЦКМП не являются специфическими. Среди наиболее частых жалоб следует отметить кардиалгии, чувство нехватки воздуха, одышку, сердцебиение, отеки, нарушения сердечного ритма и проводимости. Быстрая утомляемость, сниженная работоспособность, низкая толерантность к физическим нагрузкам без четких симптомов недостаточности ЛЖ в состоянии покоя могут быть расценены как проявления основного заболевания. Положение дел усугубляется отсутствием доказательного документа. При объективном осмотре пациента с данной патологией большинство авторов указывает на необходимость выявления «стигм» гипердинамической циркуляции, к которым относят пальмарную эритему и телеангиэктазии. Высокие показатели ЧСС, слабо реагирующие на рефлексорные пробы (кожная холодовая проба, проба Вальсальвы), свидетельствуют о развитии симпатической дисфункции.

Лечение. Считается, что периферическая вазодилатация при ЦП «защищает» этих пациентов от тяжелой СН, и незначительная систолическая и диастолическая дисфункция в условиях отсутствия какого-либо стресса не требуют лечения. Однако такие факторы, как сепсис, оперативное вмешательство, установка TIPS могут привести к развитию СН. В такой ситуации общие терапевтические подходы подобны тем, что используются при нецирротической СН (постельный режим, диуретики).

Значительная периферическая вазодилатация при ЦКМП требует ограничения использования препаратов, способных снижать постнагрузку. В первую очередь, это касается ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), которые у некоторых пациентов могут привести к значительному снижению артериального давления (АД), острой почечной дисфункции. Однако имеются интересные данные, касающиеся применения лизиноприла. Его назначение способно не только нормализовать суточный профиль АД, но и несколько улучшить функциональное состояние печени, снизить уровень провоспалительных цитокинов, повысить чувствительность к инсулину, а также достоверно уменьшить активность аминотрансфераз и билирубина. Появляются новые данные о непосредственном положительном влиянии иАПФ на печеночную паренхиму. В группе пациентов с патологией печени, получавших иАПФ, при гистологическом исследовании обнаружена меньшая степень фиброза. Эти различия могут быть связаны с непосредственным действием иАПФ на ло-

кальную РААС, участвующую в регуляции фибриногенеза и развитии портальной гипертензии [3].

Отсутствуют данные о целесообразности использования сердечных гликозидов. Было показано, что эти препараты не влияют на сократительную функцию миокарда у пациентов с алкогольным ЦП [2].

Для профилактики кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода показано применение неселективных бета-адреноблокаторов (БАБ), способных модифицировать висцеральный кровоток у больных ЦП; селективные БАБ менее эффективны. Имеются сообщения о клинической эффективности препарата «Карведилол», обеспечивающего блокаду симпатического звена при СН и вазодилатацию за счет α -блокирующего эффекта, что, в конечном итоге, вызывает клинический регресс заболевания. Дозу карведилола рекомендуют титровать под контролем АД и данных электрокардиографии.

Назначение антагонистов рецепторов к альдостерону в течение 24 недель в значительной степени уменьшило толщину стенок миокарда, периферическую симпатическую активацию; влияние на диастолическую дисфункцию менее значительно, что, возможно, обусловлено сроком проводимой терапии и недостаточной суточной дозой препарата. M. Pozzi и соавт. показали, что после 6 месяцев терапии антагонистом альдостерона К-канкреноатом у пациентов с ЦП и отсутствием признаков выраженной СН отмечались уменьшение размеров и толщины стенки ЛЖ, снижение конечного диастолического объема и улучшение диастолической функции миокарда [7].

Патогенетическое лечение ЦКМ в настоящее время не разработано. Основные направления лечения, способные повлиять на сердечно-сосудистые изменения при ЦП, включают перитонеовенозное шунтирование, парацентез, трансъюгулярное внутрипеченочное портосшунтирование (TIPS) и ортотопическую трансплантацию печени. Проведение пересадки органа доказало свою способность редуцировать систолическую и диастолическую дисфункции миокарда, удлинять интервал QT. Однако всегда есть риск резкого ухудшения течения ЦКМП, ее переход из скрытого течения в стадию выраженных клинических проявлений СН после хирургического лечения, TIPS-терапии, введения терлипессина при гепаторенальном синдроме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЦКМП является актуальной проблемой клинической медицины. Предположить наличие ЦКМП у больного ЦП позволяют следующие признаки: удлинение интервала QT; появление симптомов СН у лиц, перенесших оперативное лечение; изменение показателей трансмитрального кровотока (пик А, пик Е, соотношения Е/А); увеличение концентрации тропонина I и мозгового натрийуретического пептида в крови; гипертрофия левого предсердия и другие. Не исключается целесообразность применения отдельных представителей

антигипертензивных средств (неселективные БАБ, лизиноприл, антагонисты альдостероновых рецепторов) в терапии ЦКМП. Среди хирургических способов лечения, благоприятно влияющих на сердечно-сосудистый прогноз, могут быть рассмотрены TIPS, парацентез, перитонеовенозное шунтирование и трансплантация печени. Обязательным условием оказания качественной медицинской помощи больным ЦКМП должна стать разработка клинического руководства по данной нозологической единице.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маммаев С.Н., Каримова А.М., Ильясова Т.Э., Хасаев А.Ш. Цирротическая кардиомиопатия // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – № 3 (20). – С. 19–28.
2. Морозова Е.И., Филев А.П., Говорин А.В. Кардиогемодинамические нарушения у больных с поствирусным циррозом печени // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 27–30.
3. Чистякова М.В., Говорин А.В., Радаева Е.В. Некоторые особенности гемодинамики печени и сердца у больных вирусным циррозом // Бюллетень ВСНЦ Сибирского отделения РАМН. – 2014. – № 1 (95). – С. 60–63.
4. Alqahtani, S.A., Fouad T.R., Lee S.S. Cirrhotic cardiomyopathy // Sem. Liver Dis. – 2008. – № 28. – P. 59–69.
5. Lee R.F., Glenn T.K., Lee S.S. Cardiac dysfunction in cirrhosis // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2007. – № 21. – P. 125–140.
6. Lee S.S., Baik S.K. Cardiovascular consequences of liver disease // Boxer's hepatology: A textbook of liver disease / Eds. T.D. Boyer, T. Wright, M.M. Zakim. 5th-ed. – Philadelphia, PA: WB Saunders Co Ltd., 2006. – P. 453–475.
7. Soon K. Baik, Tamer R. Fouad, Samuel S. Lee. Cirrhotic cardiomyopathy // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2007. – № 2 (15). – P. 1750–1172.

8. Zambruni A., Trevisani F., Giilbero V. et al. Daily profile of circulating C-type natriuretic peptide in pre-ascitic cirrhosis and in normal subjects: relationship with renal function // Scand. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42. – P. 642–647.

REFERENCES

1. Mammaev S.N., Karimova A.M., Il'yasova T.E.H., Hasaev A.S.H. Cirroticheskaya kardiomiopatiya [Cirrhotic cardiomyopathy]. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of gastroenterology, hepatology, koloproctology], 2010, no. 3 (20), pp. 19–28. (In Russ.; abstr. in Engl.).
2. Morozova E.I., Filev A.P., Govorin A.V. Kardiogemodinamicheskie narusheniya u bol'nyh s postvirusnym cirrozom pecheni [Cardiogemodynamic disorders in patients with postviral liver cirrhosis]. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal* [Far East Region Medical Journal], 2012, no. 2, pp. 27–30. (In Russ.; abstr. in Engl.).
3. Chistyakova M.V., Govorin A.V., Radaeva E.V. Nekotorye osobennosti gemodinamiki pecheni i serdca u bol'nyh virusnym cirrozom [Some peculiarities of liver and heart haemodynamics in patients with viral cirrhosis]. *Byulleten' VSNC Sibirskogo otdeleniya RAMN* [Bulletin of Siberia Department of RAMS], 2014, no.1 (95), pp. 60–63. (In Russ.; abstr. in Engl.).
4. Alqahtani, S.A., Fouad T.R., Lee S.S. Cirrhotic cardiomyopathy. *Sem. Liver Dis.*, 2008, no. 28, pp. 59–69.
5. Lee R.F., Glenn T.K., Lee S.S. Cardiac dysfunction in cirrhosis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2007, no. 21, pp. 125–140.
6. Lee S.S., Baik S.K. Cardiovascular consequences of liver disease // *Boxer's hepatology: A textbook of liver disease*. Eds. T.D. Boyer, T. Wright, M.M. Zakim. 5th-ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co Ltd., 2006. P. 453–475.
7. Soon K. Baik, Tamer R. Fouad, Samuel S. Lee. Cirrhotic cardiomyopathy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2007, no. 2 (15), pp. 1750–1172.
8. Zambruni A., Trevisani F., Giilbero V. et al. Daily profile of circulating C-type natriuretic peptide in pre-ascitic cirrhosis and in normal subjects: relationship with renal function. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2007, Vol. 42, pp. 642–647.

Контактная информация

Бакумов Павел Анатольевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой профессиональных болезней с курсом общей врачебной практики (семейная медицина) ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: Pavel.bakumov@gmail.com