

РАЗЛИЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Голованова Е.В., Комиссаренко И.А., Колечкина И.А., Трубицына И.Е., Федотова Т.Ф., Гусейнзаде М.Г., Ханина Е.А.

ГУЗ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Колечкина Ирина Александровна
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: 304 3025
E-mail: mt-90@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Статья представляет собой обзор литературы по проблеме поражений сердца при циррозах печени различной этиологии (алкогольной, при болезнях накопления — амилоидозе, гемохроматозе, при вирусных поражениях сердца).

Подробно рассмотрены патогенез и диагностика цирротической кардиомиопатии, возникающей при циррозах печени любой этиологии. В статье освещены неинвазивные методы диагностики фиброза миокарда с использованием сывороточных маркеров фиброза, расчетом степени фиброзирования миокарда на основании данных эхокардиографии и ЭКГ.

Ключевые слова: цирротическая кардиомиопатия; алкогольная кардиомиопатия; амилоидоз; гемохроматоз; сывороточные маркеры фиброза; объемная фракция интерстициального коллагена.

SUMMARY

The article is a review of the literature on the problem of heart disease in liver cirrhosis of different etiologies (alcohol, amyloidosis, hemochromatosis, viral lesions of the heart). Examined in detail the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy and diagnosis, occurring in cirrhosis of any etiology. This article presents a non-invasive methods of diagnosis of myocardial fibrosis using serum markers of fibrosis, myocardial fibrosis degree of calculation on the basis of echocardiography and ECG.

Keywords: cirrhotic cardiomyopathy; alcoholic cardiomyopathy; amyloidosis; hemochromatosis; serum markers of fibrosis; interstitial collagen volume fraction.

При лечении больных с алкогольным поражением печени врачи-гепатологи сталкиваются не только с печёночной, но и с кардиальной патологией, что наглядно продемонстрировано в работе В.Н. Медведева, Н.И. Кораблина (табл. 1) [1].

Как видно из таблицы, одной из наиболее частых патологий (внепечёночных проявлений) является кардиомиопатия. Кардиальная патология у алкоголиков стоит по частоте на третьем месте после алкогольных заболеваний печени и поджелудочной железы и часто с ними сочетается.

Гипердинамический тип кровообращения у больных с циррозом печени (ЦП) был описан еще Kowalski и соавт. [2] более пятидесяти лет назад. Однако длительное время цирроз печени не рассматривали как причину кардиальной дисфункции.

Предпосылкой к детальному изучению патологии сердца при ЦП послужило описание ряда клинических случаев с летальным исходом вследствие сердечной недостаточности (СН), развившейся вскоре после трансплантации печени или наложения сосудистых шунтов. Последующие исследования выявили наличие скрытой кардиальной дисфункции (при отсутствии другой кардиальной патологии) у больных с ЦП, независимо от этиологии заболевания. Такая кардиальная дисфункция получила название цирротической кардиомиопатии (ЦКМ) [3; 4].

ЦКМ характеризуется:

- увеличенным сердечным выбросом в покое,
- сниженным периферическим сосудистым сопротивлением,

Таблица 1

ЧАСТОТА ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ (В %) ПРИ ОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ АЛКОГОЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ			
№ п/п	Органы и системы	Острый алкогольный гепатит (n = 50)	Хронический алкогольный гепатит (n = 80)
1	Печень	100	100
2	ЦНС (токсическая энцефалопатия)	100	20
3	Периферическая нервная система (нейропатия)	80	40
4	Кардиопатия	90	51,2
5	Артериальная гипертензия	82	25
6	Панкреатиты	80	50
7	Синдром нарушенного всасывания	30	50
8	Нефропатия	20	18
9	Анемия	8	3,7
10	Нарушение половой сферы	Более 50	Более 60

- сниженной сократительной способностью миокарда (систолической дисфункцией) в условиях стресса (физиологического, физического или фармакологического),
- увеличением толщины левого желудочка (ЛЖ), ассоциированной с диастолической дисфункцией,
- электрофизиологическими аномалиями [3].

В основе патогенеза систолической дисфункции (СД) при цирротической кардиомиопатии лежат нарушения бета-адренергической передачи, нарушение текучести мембран кардиомиоцитов, активация эндоканнабиноидной системы, оказывающей ингибирующее влияние на сократительную способность миокарда. Повышенные уровни эндогенных оксида азота (NO) и монооксида углерода (CO), наблюдаемые при ЦП, также уменьшают сократительную способность кардиомиоцита.

Как в эксперименте, так и в клинических испытаниях показано, что стрессовое воздействие (физическое, фармакологическое) при СД проявляется недостаточным наращиванием сердечного выброса по сравнению с контролем (здоровыми добровольцами). Для клинициста важно предвидеть развитие сердечной недостаточности (как проявления ЦКМП) после объёмных хирургических вмешательств, кровотечений, оперативных пособий (портосистемного шунтирования, в т.ч. TIPS – трансъягулярного интрапечёночного портосистемного шунтирования, трансплантации печени), при развитии инфекционных осложнений [3; 5].

Диастолическая дисфункция (ДД) миокарда характеризуется аномальным расслаблением во время диастолы, поскольку растяжимость сердечной мышцы снижена вследствие гипертрофии кардиомиоцитов или повышенного отложения

интерстициального коллагена. Возросшее сопротивление току крови, заполняющему желудочек, приводит к замедлению заполнения левого желудочка кровью в диастолу. Соответственно при эхокардиографии (эхо-КГ) выявляют уменьшение трансмитрального кровотока в раннюю диастолу (величина E). Компенсаторно увеличивается кровоток в позднюю диастолу, что обусловлено сокращением предсердий (величина A). Таким образом, в отличие от нормы (рис. 1А) у больных с циррозом печени соотношение величин E/A уменьшено (рис. 1В) [3; 5].

Предполагается, что диастолическая дисфункция развивается вследствие задержки натрия, увеличения объёма циркулирующей крови и активации различных нейрогуморальных систем, в т.ч. ренин-ангиотензиновой [3].

Собственное исследование ЦНИИГ подтверждает наличие дисфункции миокарда у больных (n=25) с алкогольным циррозом печени классов А (n=4), В (n=12), С (n=9) по Чайлд-Пью. У 100% больных выявлено нарушение диастолического расслабления левого желудочка (т.е. диастолическая дисфункция) при сохранной систолической функции [6].

В патогенезе как СД, так и ДД играют роль некоторые цитокины (фактор некроза опухолей), а также ядерный фактор NF-κB [3].

Электрофизиологические нарушения при ЦП возникают в связи с изменениями клеточных мембран, дефектами на уровне бета-адренорецепторов и пострецепторном пути, дисфункцией ионных каналов. Удлинение QT интервала, предрасполагающее к желудочковым аритмиям и внезапной сердечной смерти, наблюдается примерно у половины больных при циррозе печени. Увеличенный

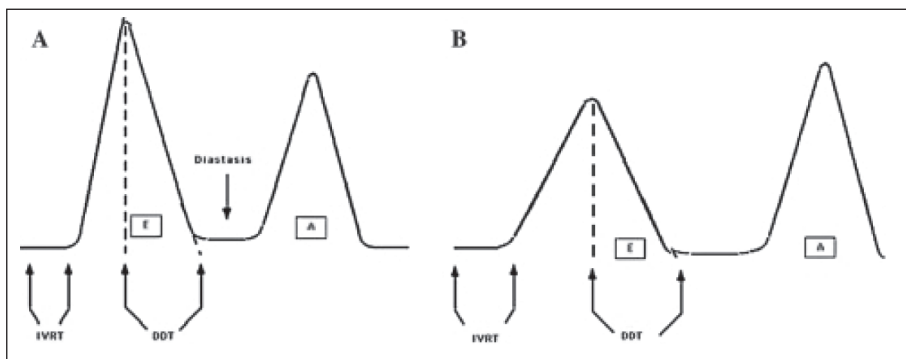


Рис. 1. Трансмитральный поток крови в диастолу в норме (А) и при диастолической дисфункции (В) [3]

QT интервал удаётся нормализовать с помощью бета-блокаторов. Нормализация ЭКГ наблюдается также после трансплантации печени [4,5].

Диагностика ЦКМ осуществляется с помощью электрокардиограммы (ЭКГ), эхо-КГ и исследования различных сывороточных маркеров хронической сердечной недостаточности (ХСН), например, таких, как мозговой натрийуретический пептид (МНП) и N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP). Имеются сообщения о том, что уровень МНП является независимым предиктором среднесрочной (в течение шести месяцев) выживаемости при декомпенсированном ЦП и, возможно, может использоваться для стратификации риска у больных с декомпенсированным ЦП [7]. NT-proBNP является надежным неинвазивным маркером ранней дисфункции миокарда на фоне объемной перегрузки камер сердца при прогрессировании портальной гипертензии у больных циррозом печени. Согласно собственным данным ЦНИИГ, у больных с алкогольными циррозами печени классов А, В, С по Чайлд-Пью выявлено значительное повышение NT-proBNP, от 35 до 142 фмоль/мл (в среднем 89,6 фмоль/л), при норме 4,8 фмоль/мл [6].

Наиболее хорошо изученными являются кардиомиопатии при алкогольной болезни печени (АБП) и болезнях накопления (как наследственных, так и приобретенных).

ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Основным в патогенезе алкогольной кардиомиопатии (АКМ) является прямое токсическое воздействие этанола и его первого и главного метаболита — ацетальдегида — на миокард в сочетании с характерными для хронической алкогольной интоксикации изменениями нервной регуляции и микроциркуляции. Ацетальдегид повреждает сократительную функцию миокарда, нарушает сопряжение между возбуждением и торможением и способствует оксидативному повреждению и перекисному окислению липидов. Выделяют несколько стадий алкогольного поражения сердца.

На первой стадии основной жалобой является кардиалгия, т.е. боль в прекардиальной области

неангинозного характера, развивающиеся в первые дни после алкогольного эксцесса. При эхо-КГ выявляют начальные признаки гипертрофии желудочков сердца. На ЭКГ отмечают изменения, затрагивающие как предсердный, так и желудочковый комплексы. Изменения предсердного комплекса чаще всего заключаются в появлении расширенных расщеплённых зубцов Р или высоких Р типа Р-pulmonale, т. е. изменения предсердного комплекса аналогичны наблюдаемым при перегрузке левого или правого предсердия. Характерны также изменения конечной части желудочкового комплекса, сегмента ST и зубца Т в виде депрессии сегмента ST ниже изолинии, появления патологического высокого, двухфазного, изоэлектрического или отрицательного зубца Т. Описанные ЭКГ-изменения, как правило, имеют преходящий характер. На этой стадии необходимо проводить дифференциальную диагностику с ишемической болезнью сердца, при которой могут наблюдаться аналогичные электрокардиографические изменения. Однако АКМ сопутствуют вегетативные расстройства (чувство нехватки воздуха, неполноты и неудовлетворенности вдохом, сердцебиение, похолодание конечностей, гиперемия лица, гипергидроз, тремор рук), имеются анамнестические данные о недавнем употреблении алкоголя, отсутствует клиника коронарной болезни с приступами стенокардии. Кроме этого, на фоне воздержания от алкоголя на ЭКГ отмечается быстрая положительная динамика.

Вторая стадия АКМ характеризуется пароксизмами (приступами) фибрилляции предсердий (рис. 2) [8], возникающими после алкогольных эксцессов, при отсутствии выраженных признаков СН. В генезе пароксизмальных нарушений ритма при а АКМ, помимо токсического воздействия этанола и его метаболитов на миокард, следует учитывать симпатико-тоническое действие алкоголя.

Третья стадия АКМ характеризуется начальными признаками ХСН, что клинически проявляется снижением толерантности к физической нагрузке. Больные жалуются на повышенную утомляемость, одышку при физической нагрузке, сердцебиение, ощущение перебоев в работе сердца. При эхо-КГ выявляют уменьшение ударного объёма, повышение конечного диастолического давления в левом желудочке. На ЭКГ регистрируют синусовую тахикардию,

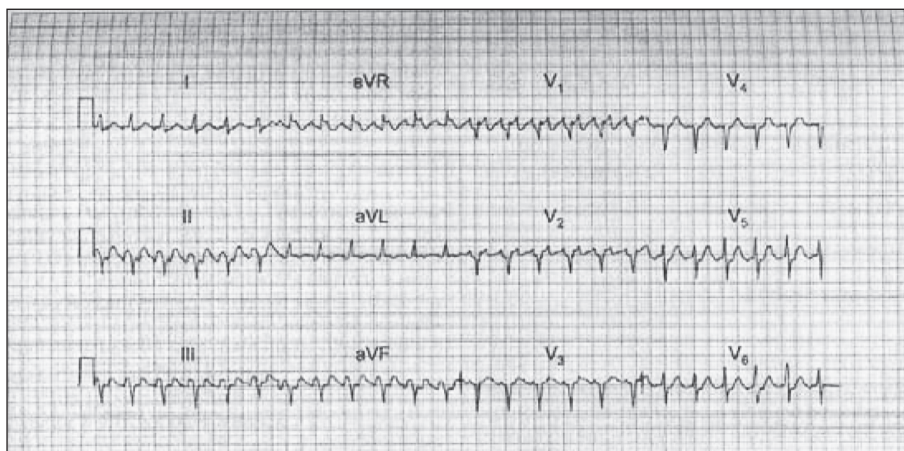


Рис.2. Трепетание предсердий у больного с алкоголизмом [8]

признаки диффузного поражения миокарда, возможна постоянная форма фибрилляции предсердий.

При четвертой стадии АКМ имеется развернутая клиническая картина ХСН с наличием одышки при незначительной физической нагрузке или в покое, приступов удушья, стойкой тахикардии или постоянной формы фибрилляции предсердий, отёков, иногда асцита и/или гидроторакса. При эхо-КГ выявляют дилатацию полостей сердца, признаки систолической дисфункции [9; 10].

В качестве иллюстрации действия алкоголя на миокард представляем собственные данные ЦНИИГ, полученные в эксперименте. Животные (белые крысы) получали слабоалкогольный напиток (коктейль «Русский чёрный»). В поилки наливали по 0,5 л напитка ежедневно в течение 90 дней. На фоне употребления слабоалкогольного напитка (САН) изменилось поведение животных: уменьшилась реакция на внешние раздражители, усилилось общение между животными в первые сутки (они принимали вертикальную стойку, трогали друг друга передними лапками, что отличалось от обычного поведения – днём они спят), сформировалась активная реакция на поилку с САН, снизилась потребность в воде и пище. При аутопсии через 90 дней выявлено отсутствие жировой клетчатки и усиление сосудистого рисунка в перикарде. Артерии имели прерывистое наполнение кровью, под перикардом правого желудочка выявлена запустевшая артерия, на верхушке сердца обнаружена зона подэпикардального кровоизлияния (рис. 3 см. на цветной вклейке). Микроскопически наблюдали гипертрофию и некроз отдельных мышечных волокон, периваскулярный кардиосклероз (рис. 4 см. на цветной вклейке).

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА ПРИ ГЕМОХРОМАТОЗЕ

Развитие гемохроматоза обусловлено как врожденным нарушением обмена железа, связанного с повышенной его абсорбцией в тонкой кишке (первичный гемохроматоз), так и избыточным поступлением железа при гемотрансфузиях, ряде патологических состояний или ятрогенном

гемохроматозе — неоправданном применении препаратов железа (вторичный гемохроматоз). Отложения железа в любом органе вызывают реакцию ткани в виде фиброза. Наряду с поражением печени, поджелудочной железы, кожи, нервной и эндокринной систем для гемохроматоза характерно поражение миокарда.

Несмотря на то что отложения железа в сердце при первичном гемохроматозе имеются в 90–100% случаев, поражение сердца может быть бессимптомным и обнаруживается, как правило, при проведении углубленных исследований или провокационных проб. Клиническая симптоматика выявляется примерно у 1/3 больных. Дисфункция миокарда обычно проявляется хронической застойной недостаточностью. Больные могут предъявлять жалобы на боли в груди (чаще неишемического характера), сердцебиение, слабость, одышку при физической нагрузке, боли в правом подреберье, периферические отеки, иногда обмороки. При аускультации может отмечаться глухость сердечных тонов, ритм предсердного или желудочкового «галопа», могут выслушиваться шумы регургитации. Артериальное давление чаще нормальное или сниженное. Рентгенологическое исследование чаще свидетельствует об увеличении размеров сердца за счет дилатации его полостей. На ЭКГ у больных наследственным гемохроматозом (НГХ) регистрируется уменьшение вольтажа зубца Т, иногда он является изоэлектричным или отрицательным. Могут регистрироваться инфарктоподобные изменения, удлинённый интервал QT. В 30–40% случаев на ЭКГ выявляются нарушения сердечного ритма. Спектр расстройств сердечного ритма широко варьирует у больных НГХ.

На вскрытии сердце имеет коричневатую-кирпичную окраску, его полости часто дилатированы, миокард выглядит дряблым, стенки полостей могут быть утолщенными. Видимых глазом отложений железа больше в субэндокардиальных слоях миокарда, они более выражены в желудочках сердца, чем в предсердиях. Нередко в полостях обнаруживаются

тромбы. В кардиомиоцитах и строме миокарда обнаруживаются скопления железосодержащего пигмента, которые выявляют при окрашивании по Перлсу, часть кардиомиоцитов с наиболее выраженным накоплением пигмента находится в состоянии выраженной дистрофии. Характерен диффузный миофиброз.

Современное эхокардиографическое исследование позволяет визуализировать изменения структуры и функции, характеризующие тип поражения сердца при ПХГ. Выделяют несколько моделей пораженного сердца при гемохроматозе.

Тип первый (пограничный): полости сердца не расширены, стенки левого желудочка нормальной толщины или невыражено равномерно утолщены, или же утолщена межжелудочковая перегородка. Фракция выброса несколько снижена за счет диффузной гипокинезии миокарда. Доплеровское исследование выявляет невыраженное нарушение диастолической функции. Это наиболее часто встречающийся тип поражения сердца. Характерен для относительно молодых пациентов с равномерным распределением избытков железа. При эффективной терапии возможен регресс патологических признаков.

Второй тип (дилатационный): все полости сердца расширены, стенки нормальной толщины. Фракция выброса значительно снижена из-за выраженной диффузной гипокинезии миокарда, является ДД. Этот тип поражения сердца отмечается у лиц со значительным избытком железа (поздно диагностированные, нелеченные или неэффективно леченные больные, чаще мужского пола). Для больных характерны различные нарушения ритма и проводимости. В результате лечения нормализации размеров полостей сердца не происходит, однако возможно улучшение систолической и диастолической функции сердца, уменьшение эпизодов сердечных аритмий.

Третий тип (рестриктивный): полости сердца не расширены или незначительно расширен левый желудочек, стенки его утолщены. Масса миокарда увеличена. Систолическая функция снижена. Доплеровское исследование выявляет выраженную ДД рестриктивного типа. Патогенетическая терапия может улучшить систолическую функцию левого желудочка [11; 12].

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА ПРИ АМИЛОИДОЗЕ

Амилоидоз — системное заболевание, характеризующееся отложением в тканях амилоида (сложный белково-полисахаридный комплекс). В зависимости от типа белка выделяют несколько типов амилоидоза, однако общим для всех видов является внеклеточное отложение труднорастворимых фибриллярных белков с характерными тинкториальными свойствами. Амилоидоз приводит к атрофии, склерозу и недостаточности функций различных органов. Как правило, прогноз заболевания зависит от причины заболевания и степени вовлечения почек.

В клинической практике необходимо помнить, что увеличение размеров сердца, хроническая недостаточность кровообращения, разнообразные аритмии у лиц старше 50 лет могут быть связаны с амилоидозом сердца. **Амилоидоз сердца** возникает как проявление первичного амилоидоза, реже связан с миеломной болезнью и характеризуется нарушением белкового обмена и отложения амилоида в миокарде. Амилоидоз сердца выявляется на секции примерно у 2% пожилых лиц, но сравнительно редко является у них причиной смерти. Постепенно прогрессирующее заболевание сопровождается атрофией миокарда, сократительный миокард при этом подвергается атрофии, редко поражением перикарда и клапанов. При поражении клапанов может развиваться картина клапанного порока. Для верификации диагноза важно обнаружить характерное для амилоидоза поражение других органов — макроглоссию, инфильтрацию основания языка, мышц, гортани, иногда — легких с развитием гипертонии малого круга. Необходимо гистологическое подтверждение отложений амилоида. Если какой-либо пораженный орган доступен биопсии, то необходимо морфологическое подтверждение диагноза [11; 13].

ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

В литературе обсуждается вопрос о возможной причинно-следственной связи между идиопатической дилатационной кардиомиопатией и хронической С-вирусной инфекцией [14; 15]. В одной из работ [14] были проанализированы результаты шести клинических исследований, проведенных по правилам качественной клинической практики (GCP). Лишь в двух исследованиях, выполненных одними и теми же авторами, показана корреляция между наличием хронического гепатита С и идиопатической дилатационной кардиомиопатией. В то же время в пилотном исследовании J. Braz и соавт. не выявлено увеличения процента больных с носительством С-вируса, имеющих идиопатическую дилатационную кардиомиопатию. Вместе с тем имеются сообщения о сочетанном поражении печени и сердца при цитомегаловирусной инфекции с одновременным развитием цитомегаловирусного гепатита и миоперикардита [16].

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Хотя при СН, развивающейся вследствие ЦКМ, используют общие принципы лечения ХСН (с помощью ингибиторов АПФ, бета-блокаторов, диуретиков, сердечных гликозидов), вопрос о патогенетическом лечении ЦКМ до сих пор остаётся нерешённым. Также необходимо определить, нуждаются ли больные с доклинической дисфункцией миокарда в каком-либо лечении. В ряде исследований показано, что бета-блокаторы уменьшают исходно увеличенный

QT-интервал [17; 18], а длительное лечение антагонистами альдостерона может помочь уменьшить гипертрофию миокарда [19]. Очевидно необходимы дальнейшие исследования патогенетических механизмов развития фиброза миокарда при хронических заболеваниях печени, что будет способствовать разработке эффективных методов лечения.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ

Интересным и перспективным в диагностике и мониторинге ДД миокарда при ЦП представляется определение степени фиброобразования миокарда с помощью исследования сывороточных маркеров. Так, для определения степени фиброобразования миокарда используют т.н. объёмную фракцию интерстициального коллагена (ОФИК), которая в норме не превышает двух процентов. «Золотым стандартом» для определения ОФИК является субэндокардиальная биопсия миокарда. Однако проведение биопсии сопряжено с определенными рисками. Кроме того, чтобы исследование было репрезентативным, необходим забор образцов миокарда из 4–5 разных мест миокарда. J. Shirani и соавт. [20], сопоставив результаты прижизненной эндомиокардиальной биопсии и параметры ЭКГ и эхо-КГ, предложили расчётную формулу для ОФИК:

$$\text{ОФИК (\%)} = (1 - 1,3 \times \frac{\text{общий QRS (мм)} \times \text{рост (м)}}{\text{ММЛЖ (г)}}) \times 100,$$

где общий QRS — суммарный вольтаж в 12 стандартных отведениях ЭКГ, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, рассчитывается по формуле

$$\text{ММЛЖ} = 0,832 \times ((\text{МЖП} + \text{КДР} + 3\text{СЛЖ})^3 - (\text{КДР})^3) + 0,6,$$

где МЖП — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; 3СЛЖ — толщина задней стенки

левого желудочка в диастолу; КДР — конечный диастолический размер левого желудочка, определяемые при эхо-КГ [21].

Изучение сывороточных маркеров фиброза представляет несомненный интерес ввиду простоты определения и возможности мониторинга фиброобразования миокарда в динамике. Известно, что при артериальной гипертензии развивается гипертрофия миокарда левого желудочка, повышение жёсткости миокарда за счёт фиброобразования с развитием диастолической дисфункции.

В ряде экспериментальных и клинических исследований изучены уровни маркеров коллагенообразования у больных с артериальной гипертензией. Контрольную группу составили здоровые добровольцы. В основной группе выявлено достоверное повышение карбокситерминального пропептида проколлагена I типа, карбокситерминального телопептида коллагена I типа, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы 1-го типа, матриксной металлопротеиназы 1-го типа, а также трансформирующего фактора роста $\beta 1$.

В табл.2 представлены сывороточные маркеры фиброза, наиболее часто используемые для мониторинга фиброза миокарда (при артериальной гипертензии) и печени [22; 23].

Представляется актуальным и перспективным изучение чувствительности и специфичности сывороточных маркеров фиброза при хронических заболеваниях печени, сопровождающихся поражением миокарда, а также изучение их взаимосвязи для подтверждения возможных общих патогенетических механизмов фиброобразования.

Таблица 2

СЫВОРОТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗА МИОКАРДА И ПЕЧЕНИ		
Виды маркёров	Артериальная гипертензия	Хронические заболевания печени
Маркеры синтеза коллагена / маркёры фиброобразования	Пропептид проколлагена I типа	Коллаген IV типа Гиалуроновая кислота Ламинин Тенасцин
	Пропептид проколлагена III типа	
Маркеры деградации коллагена	Телопептид коллагена I типа	Матриксная металлопротеиназа 2 типа
	Матриксная металлопротеиназа 1 типа	Матриксная металлопротеиназа 9 типа
Маркеры угнетения деградации коллагена	—	Тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы 2 типа
	Тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы 1 типа	
Маркеры активности фибробластов	Трансформирующий фактор роста $\beta 1$	—

ЛИТЕРАТУРА

1. *Медведев В.Н., Кораблин Н.И.* Алкогольная болезнь печени: диагностика и лечение острого и хронического алкогольного гепатита // *Consilium medicum*. — 2002. — 4,7:17–23.
2. *Kowalski H.J., Abelman W.H.* The cardiac output at rest in Laennec cirrhosis // *J Clin Invest*. — 1953. — 32:1025–1033.
3. *Wong F.* Cirrhotic cardiomyopathy // *Hepatology* (2009) 3: 294–304.
4. *Möller S., Henriksen J.H.* Cirrhotic cardiomyopathy // *J Hepatol*. — 2010, Jul. — 53(1): 179–90.
5. *Möller S., Henriksen J.H.* Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease // *Heart*. — 2002. — 87:9–15.
6. *Komissarenko I., Lazebnik L., Golovanova E., Hanina E., Guseinzade M.* Alcoholic Cirrhosis and Chronic Heart Failure // *Hepatology*. — 2011. — 5:215.
7. *Pimenta J. et al.* B-type natriuretic peptide is related to cardiac function and prognosis in hospitalized patients with decompensated cirrhosis // *Liver Int*. — 2010, Aug. — 30(7):1059–66.
8. *Хэмpton Дж.* Атлас ЭКГ. 150 клинических ситуаций. — М.: Медицинская литература. — С. 57–58.
9. *Ren J., Wold L.E.* Mechanisms of alcoholic heart disease // *Ther Adv Cardiovasc Dis*. — 2008, Dec. — 2(6):497–506.
10. <http://max.igb.ru/spv/spv308.shtml>
11. *Шерлок Ш.* Заболевания печени и жёлчных путей. — М.: Гэотар-Мед, 2002. — С. 465–473, 503–507.
12. <http://www.mediasphera.ru/journals/detail/3679/>
13. <http://terapia-help.ru>
14. *Braz J. et al.* Is hepatitis C virus a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy? A systematic review of literature // *Infect Dis*. — 2006, Jun. — 10(3):199–202.
15. *Braz J. et al.* Prevalence of hepatitis C and B virus infection in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in Brazil: a pilot study // *Infect Dis*. — 2007, Jun. — 11(3):318–21.
16. *Zubiaurre L. et al.* Cytomegalovirus hepatitis and myopericarditis // *World J Gastroenterol*. — 2007, Jan. — 28;13(4):647–8.
17. *Henriksen J.H., Bendtsen F., Hansen E.F., Möller S.* Acute non-selective beta-adrenergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted Q-T interval (QTc) in patients with cirrhosis // *J Hepatol*. — 2004. — 40:239–246.
18. *Zambruni A., Trevisani F., Di Micoli A., Savelli F., Berzigotti A., Bracci E. et al.* Effect of chronic beta-blockade on QT interval in patients with liver cirrhosis // *J Hepatol*. — 2008. — 48:415–421.
19. *Pozzi M., Grassi G., Ratti L., Favini G., Dell’Oro R., Redaelli E. et al.* Cardiac, neuroadrenergic, and portal hemodynamic effects of prolonged aldosterone blockade in postviral child A cirrhosis // *Am J Gastroenterol*. — 2005. — 100:1110–1116.
20. *Shirani J., Pick R., Quo Y.* Usefulness of the Electrocardiogram and Echocardiogram in predicting the amount of interstitial myocardial collagen in endomyocardial biopsy specimens of patients with chronic heart failure // *Am. J. Cardiol*. — 1992. — 69:1502.
21. *Devereux R.B., Reichek N.* Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method // *Circulation*. — 1977. — 55:613–618.
22. *Копица Н.П., Белая Н.В., Титаренко Н.В.* Методы диагностики миокардиального фиброза у больных артериальной гипертензией // *Артериальная гипертензия*. — 2002. — 2:20–23.
23. <http://smed.ru>

ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ

РАЗЛИЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

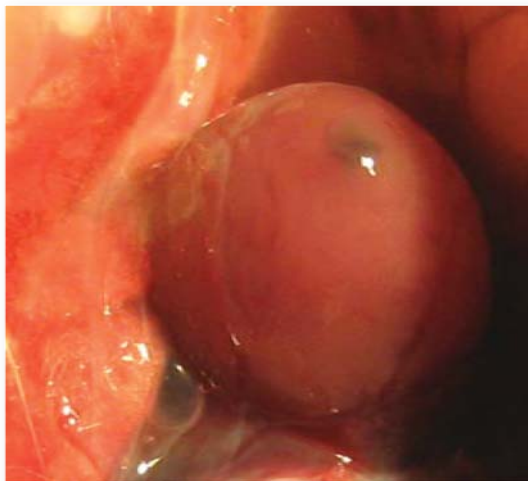


Рис. 3. Миокард крысы на аутопсии через 90 дней употребления САН. Через три месяца употребления алкогольных напитков. Ткань легко гиперемирована. Кровоизлияния. Перикард — клетчатка отсутствует, сосуды неравномерного кровенаполнения, на верхушке подэпикариальное кровоизлияние. $\times 30$

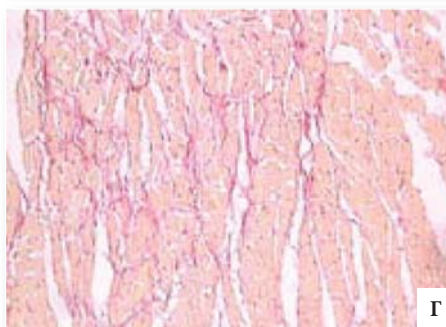
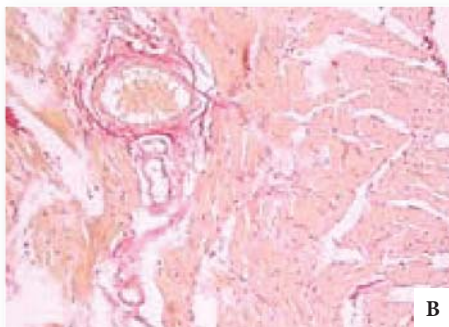
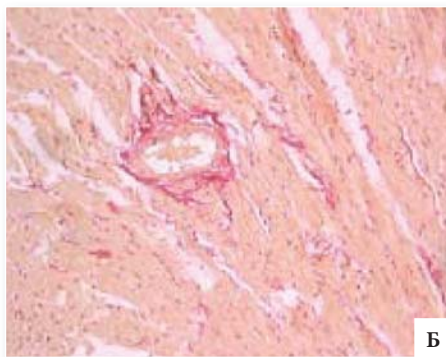
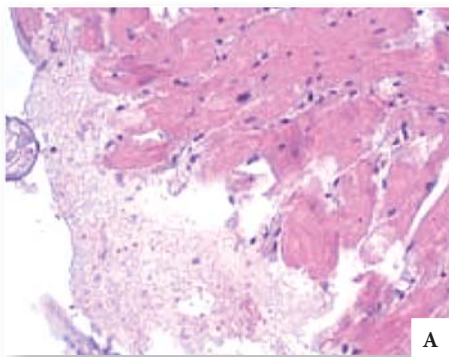


Рис. 4. Морфологическая картина миокарда крысы через 90 дней употребления САН. А — гипертрофия мышечных волокон, некроз отдельных мышечных волокон; Б — периваскулярный кардиосклероз; В, Г — повреждения миокарда при употреблении САН