

УДК [616.36-002.12:578.891]-07:616.12-073.97

## Диастолическая дисфункция миокарда и изменение интервала Q–T при хроническом гепатите С

А.А. Коньшева<sup>1</sup>, Е.А. Сагинова<sup>1,2</sup>, С.В. Моисеев<sup>1,2</sup>,  
Т.Н. Краснова<sup>1</sup>, Д.Т. Абдурахманов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра внутренних болезней факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

<sup>2</sup> Кафедра терапии и профболезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ

### Diastolic dysfunction of myocardium and change of Q–T interval at chronic hepatitis C

A.A. Konysheva<sup>1</sup>, Ye.A. Saginova<sup>1,2</sup>, S.V. Moiseyev<sup>1,2</sup>,  
T.N. Krasnova<sup>1</sup>, D.T. Abdurakhmanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Chair of internal diseases, faculty of fundamental medicine, Lomonosov Moscow State university.

<sup>2</sup> Chair of internal diseases and occupational medicine, State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow State medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development

**Цель исследования.** Изучение функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у больных вирусными заболеваниями печени.

**Материал и методы.** В исследование были включены 150 пациентов с заболеваниями печени, вызванными вирусом гепатита С, в том числе 80 с хроническим гепатитом и 70 – с циррозом печени (ЦП). Всем больным проводили электро- и эхокардиографию, а также пробу Реберга с расчетом фильтрационной фракции натрия. При анализе ЭКГ рассчитывали скорректированный интервал Q–T (Q–T<sub>c</sub>) по формуле Базетта.

**Результаты.** У больных ЦП обнаружено удлинение интервала Q–T<sub>c</sub> (432±21 мс) по сравнению с таковым у больных гепатитом (412±20 мс) – p<0,001.

**Aim of investigation.** To study the functional changes of cardio-vascular system in patients with viral liver diseases.

**Material and methods.** Overall 150 patients with hepatitis virus C-associated liver diseases, including 80 patients with chronic hepatitis and 70 – with *liver cirrhosis* (LC) have been included in original study. All patient underwent electro- and echocardiography, and Reberg test with calculation of sodium filtration fraction. At ECG analysis corrected Q–T (Q–T<sub>c</sub>) interval was calculated by Bazett's formula.

**Results.** In LC patients elongation of Q–T<sub>c</sub> interval (432±21 ms) was revealed in comparison to patients with hepatitis (412±20 ms, p<0,001). Direct correlation of Q–T interval elongation and cirrhosis severity

Коньшева Александра Александровна – аспирант кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова. Контактная информация: alexgrebenkina@yandex.ru

Konysheva Alexandra A. – post-graduate student of chair of internal diseases faculty of fundamental medicine, Lomonosov Moscow State university. Contact information: alexgrebenkina@yandex.ru

Сагинова Евгения Андреевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова и кафедры терапии и профболезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Моисеев Сергей Валентинович – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова и кафедры терапии и профболезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Краснова Татьяна Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Абдурахманов Джамал Тинович – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профболезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Отмечена прямая корреляция длительности удлинения интервала  $Q-T$  и тяжести цирроза. При эхокардиографии у больных ЦП наблюдали ухудшение диастолической функции и утолщение стенок левого желудочка по сравнению с таковыми у больных гепатитом. Гипертрофию миокарда выявили у 5,0% больных гепатитом и 17,1% больных циррозом ( $p < 0,05$ ), диастолическую дисфункцию левого желудочка – у 20,0 и 50,0% соответственно. Фильтрационная фракция натрия у пациентов с декомпенсированным ЦП была достоверно ниже, чем у больных с компенсированным циррозом и гепатитом.

**Выводы.** У больных на стадии цирроза печени достоверно чаще (в 40% случаев) встречается удлинение интервала  $Q-Tc$  по сравнению с больными на стадии гепатита (6,25%). Средняя длительность интервала  $Q-Tc$  –  $432 \pm 21$  и  $412 \pm 20$  мс соответственно ( $p < 0,001$ ). Диастолическая функция миокарда значительно ухудшается у больных циррозом по сравнению с больными на стадии гепатита (соотношение  $E/A$  составило  $1,01 \pm 0,29$  и  $1,29 \pm 0,39$  соответственно,  $p < 0,001$ ). У больных ЦП, особенно в стадии декомпенсации, отмечается значимое уменьшение фильтрационной фракции натрия ( $0,52 \pm 0,21\%$ ) по сравнению с больными гепатитом ( $0,80 \pm 0,29\%$ ,  $p = 0,01$ ) и компенсированным циррозом ( $0,75 \pm 0,22$ ,  $p = 0,021$ ).

**Ключевые слова:** миокард, диастолическая дисфункция, хронический гепатит С, цирроз печени.

was marked. At echocardiography in LC patients the impairment of diastolic function and thickening of left ventricular walls was observed in comparison to hepatitis patients. Hypertrophy of myocardium was detected in 5,0% of patients with hepatitis and 17,1% of cirrhotic patients ( $p < 0,05$ ), diastolic dysfunction of left ventricle – in 20,0 and 50,0% respectively. The sodium filtration fraction in patients with decompensated LC was significantly lower, than in patients with compensated cirrhosis and hepatitis.

**Conclusions.** In patients at liver cirrhosis stage elongation of  $Q-Tc$  interval was significantly more frequent (40% of cases) in comparison to patients at hepatitis stage (6,25%). Mean duration of  $Q-Tc$  interval was  $432 \pm 21$  ms and  $412 \pm 20$  ms respectively ( $p < 0,001$ ). Diastolic function of myocardium considerably worsens at patients with cirrhosis in comparison to patients at hepatitis stage ( $E/A$  ratio was  $1,01 \pm 0,29$  and  $1,29 \pm 0,39$  respectively,  $p < 0,001$ ). In patients with LC, especially at decompensation stage, significant decrease of sodium filtration fraction ( $0,52 \pm 0,21\%$ ) was marked in comparison to patients with hepatitis ( $0,80 \pm 0,29\%$ ,  $p = 0,01$ ) and compensated cirrhosis ( $0,75 \pm 0,22$ ,  $p = 0,021$ ).

**Key words:** myocardium, diastolic dysfunction, chronic hepatitis C, liver cirrhosis.

Первые упоминания об изменении работы сердца у больных вирусными заболеваниями печени можно найти еще в работах С.П. Боткина: «...мы встретились у нашего больного с замедленной деятельностью сердца, и знаете, вероятно, что это есть один из обычных эффектов циркулирующих в крови желчно-кислых солей вообще на нервные центры и в частности на иннервацию сердца» [1].

Н. Kowalski и соавт. в 1953 г. впервые описали удлинение интервала  $Q-T$  у пациентов с циррозом печени (ЦП) [20]. В последующем было показано, что у этих больных наблюдаются увеличение сердечного выброса и частоты сердечных сокращений в сочетании с вазодилатацией и падением АД [12, 20, 27], снижение сократимости миокарда и систолической функции левого желудочка (ЛЖ), особенно при физической нагрузке, гипертрофия миокарда с диастолической дисфункцией ЛЖ, электрофизиологические нарушения. Выявленные изменения сердечно-сосудистой системы нельзя было объяснить воздействием алкоголя или другими известными причинами.

В 2005 г. на Всемирном съезде гастроэнтерологов были предложены критерии «цирротической кардиомиопатии» [26], характеризующейся снижением сократительной способности миокарда в ответ на стресс и/или нарушением диастолического расслабления, а также электрофизиологическими

изменениями в виде удлинения интервала  $Q-T$ . В настоящее время интенсивно изучаются механизмы поражения сердца при ЦП, все еще остаются нерешенными некоторые вопросы. В патогенезе поражения сердца предполагают роль задержки натрия (Na), активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нарушений соотношения уровней вазоконстрикторов и вазодилататоров вследствие эндотелиальной дисфункции.

Резкое ухудшение функции сердца (главным образом сердечная недостаточность) наблюдается в 7–15% случаев после трансплантации печени (3-е место среди причин летальных исходов) [2, 29]. Описаны случаи развития левожелудочковой недостаточности в раннем послеоперационном периоде у больных, до этого не страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями [30, 34, 36]. Клинические или рентгенологические признаки отека легких сразу после трансплантации печени отмечаются у 12–56% пациентов [7, 27].

**Целью** нашего исследования было изучение функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у больных вирусными заболеваниями печени.

## Материал и методы исследования

В исследование было включено 150 пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, в том числе

85 мужчин и 65 женщин в возрасте от 21 года до 69 лет (средний возраст  $45,2 \pm 12,7$  года). У 80 больных диагностирован хронический гепатит, у 70 – цирроз печени. Стадию ЦП определяли по классификации Child–Pugh. Компенсированный цирроз (класс А) имелся у 40 (57,1%) пациентов, декомпенсированный (классы В и С) – у 30 (42,9%): класс В – у 22 (31,5%), класс С – у 8 (11,4%).

В исследование не включали больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, системными заболеваниями, лиц, злоупотребляющих алкоголем.

Всем пациентам проводили электро- и эхокардиографию, а также пробу Реберга с расчетом фильтрационной фракции натрия по формуле:  $ENa = (UNa \times V) / (PNa \times GF) \times 100\%$ , где ENa – фильтрация натрия в процентах, UNa – концентрация натрия в моче, PNa – концентрация натрия в плазме крови, GF – скорость клубочковой фильтрации, V – объем мочи, выделяющейся в минуту. В норме ENa составляет от 0,40 до 1,25%. При анализе ЭКГ рассчитывали *скорректированный интервал Q–T (Q–Tc)* по формуле Базетта (в норме  $\leq 440$  мс). При эхокардиографии измеряли размеры и толщину стенки ЛЖ, рассчитывали показатели систолической функции, а также оценивали диастолическую функцию на основании коэффициента E/A.

Статистический анализ выполняли с использованием статистической программы SPSS Statistics (IBM Corp.), версия 20.0. Нормальность распределения тестировали с применением критерия Шапиро–Уилка. Значимость различий в группах для переменных с интервальным типом шкалы оценивали при помощи *t*-критерия Стьюдента (при отсутствии значимых отклонений от нормального распределения), для переменных с номинальным типом распределения – при помощи точного критерия Фишера. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Длительность интервал Q–Tc оказалась достоверно больше ( $p < 0,001$ ) у больных циррозом печени ( $432 \pm 21$  мс) по сравнению с больными гепатитом ( $412 \pm 20$  мс). Также отмечено нарастающее удлинение интервала Q–Tc по мере усугубления тяжести цирроза –  $428 \pm 22$  мс при компенсированной и  $441 \pm 17$  мс при декомпенсированной форме ( $p = 0,032$ ). Удлинение интервала Q–Tc  $> 440$  мс наблюдалось у 5 (6,25%) пациентов с гепатитом и у 28 (40%) с циррозом, в том числе у 10 (20%) – с компенсированным и у 18 (60%) – с декомпенсированным.

При эхокардиографии выявлено ухудшение диастолической функции (при оценке коэффициента E/A) и утолщение стенок ЛЖ у больных циррозом по сравнению с таковыми у больных гепатитом. При этом значимых различий размеров камер сердца и фракции выброса ЛЖ между обследованными группами не найдено (см. таблицу).

Толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка достоверно не отличалась у больных компенсированным и декомпенсированным циррозом. При компенсированной форме толщина межжелудочковой перегородки составила  $0,98 \pm 0,12$  см, при декомпенсированной –  $0,99 \pm 0,11$  см, толщина задней стенки ЛЖ –  $0,99 \pm 0,21$  и  $1,04 \pm 0,23$  см соответственно ( $p > 0,05$ ).

Гипертрофию миокарда (толщина межжелудочковой перегородки  $> 1,0$  см или толщина задней стенки ЛЖ  $> 1,1$  см) выявили у 5,0% больных гепатитом и 17,1% больных циррозом ( $p < 0,05$ ), в том числе у 12,5 и 23,3% с компенсированным и декомпенсированным циррозом соответственно.

У пациентов с ЦП отмечено снижение коэффициента E/A по мере ухудшения печеночной функции. При компенсированной форме этот показатель составил  $1,03 \pm 0,26$ , а при декомпенсированной –  $0,82 \pm 0,25$  ( $p = 0,005$ ). Диастолическая дисфункция ЛЖ была выявлена у 20% больных гепатитом и 50% пациентов с циррозом (у 42,5 и

Данные эхокардиографии у больных гепатитом и циррозом печени  
(представлены в виде  $M \pm SD$ )

Показатель	Гепатит, $n=80$	Цирроз, $n=70$	$p$
Левое предсердие, см	$3,31 \pm 0,46$	$3,42 \pm 0,50$	0,678
Конечный диастолический размер, см:			
левого желудочка	$4,01 \pm 0,36$	$4,06 \pm 0,41$	0,356
правого желудочка	$2,78 \pm 0,41$	$2,62 \pm 0,47$	0,092
Диаметр корня аорты, см	$3,15 \pm 0,37$	$3,21 \pm 0,41$	0,418
Толщина межжелудочковой перегородки, см	$0,90 \pm 0,13$	$0,99 \pm 0,12$	0,0098
Толщина задней стенки левого желудочка, см	$0,92 \pm 0,21$	$1,00 \pm 0,28$	0,043
E/A	$1,29 \pm 0,39$	$1,01 \pm 0,29$	$< 0,001$
Фракция выброса, %	$63,4 \pm 7,12$	$62,6 \pm 6,64$	0,428

60% с компенсированным и декомпенсированным соответственно).

Одним из механизмов поражения сердечно-сосудистой системы может быть задержка натрия, которую оценивали на основании его фильтрационной фракции. Данный показатель отражает, какая часть (в процентах) общего профильтрованного количества Na выделяется в окончательную мочу. У здорового человека он составляет от 0,40 до 1,25%. Снижение фильтрационной фракции свидетельствует о повышении канальцевой реабсорбции Na. Значимых различий фильтрационной фракции между обследованными группами не выявлено ( $0,80 \pm 0,29$  и  $0,69 \pm 0,24\%$  соответственно,  $p=0,06$ ), однако при декомпенсированном циррозе она была достоверно ниже ( $0,52 \pm 0,21\%$ ), чем при компенсированном ( $0,75 \pm 0,22\%$ ,  $p=0,021$ ) и при гепатите ( $0,80 \pm 0,29\%$ ,  $p=0,01$ ).

У больных с гипертрофией миокарда фильтрационная фракция Na составила  $0,63 \pm 0,24\%$ , а без гипертрофии ЛЖ —  $0,79 \pm 0,27\%$  ( $p=0,029$ ). У обследованных с диастолической дисфункцией отмечено снижение фильтрационной фракции по сравнению с таковой у пациентов без нарушения диастолической функции ( $0,67 \pm 0,25$  и  $0,78 \pm 0,23\%$  соответственно,  $p=0,042$ ).

### Обсуждение результатов исследования

В нашей работе удлинение интервала  $Q-Tc$  ( $>440$  мс) у больных хроническим гепатитом С на стадии цирроза печени выявлено в 40% случаев, что сопоставимо с результатами аналогичных исследований и значительно превышает данный показатель в общей популяции (5%) [4, 5, 14, 18, 21]. Нами установлено, что у 6,25% пациентов на стадии гепатита также отмечается удлинение интервала  $Q-Tc$ , при этом среднее значение его длительности статистически достоверно меньше, чем у больных циррозом ( $412 \pm 20$  и  $432 \pm 21$  мс соответственно,  $p<0,001$ ). Мы не выявили значимого удлинения  $Q-Tc$  ( $> 500$  мс), которое ассоциируется с развитием полиморфной желудочковой тахикардии по типу «пируэт». В то же время известно, что даже незначительное удлинение  $Q-Tc$  при циррозе может сопровождаться снижением выживаемости больных по сравнению с таковой при нормальном  $Q-Tc$  [21].

Фракция выброса ЛЖ в покое у наблюдавшихся нами пациентов с ЦП оставалась в пределах нормы, что согласуется с данными литературы [12, 13, 15–17]. У таких больных нарушается ответная реакция сердца на физиологический стресс. Так, в одном из исследований сердечный выброс после физических упражнений у пациентов с алкогольным и неалкогольным ЦП увеличивался на 97%, а у здоровых добровольцев — на 300% [13]. Это подтверждает, что при физической

или фармакологической нагрузке фракция выброса ЛЖ у больных циррозом увеличивается в значительно меньшей степени, чем у здоровых добровольцев [15, 16]. F. Wong и соавт. показали более выраженное снижение сократимости миокарда у пациентов с асцитом, что позволяет говорить о взаимосвязи степени систолической дисфункции и тяжести печеночного процесса [39].

Нами также было зафиксировано ухудшение диастолической функции (снижение коэффициента  $E/A$ ) при формировании цирроза, что соответствует данным литературы [11, 32, 39]. Однако в предыдущих научных источниках сравнение проводилось только с группой здоровых добровольцев. По нашим наблюдениям у больных на стадии гепатита этот показатель составляет  $1,29 \pm 0,39$  и достоверно отличается от его величины у больных циррозом —  $1,01 \pm 0,29$  ( $p<0,001$ ).

Еще в 1958 г. в серии аутопсий было выявлено утолщение миокарда у пациентов с ЦП, не страдавших артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца или пороками клапанов сердца [23]. При микроскопическом исследовании обнаруживались изменение пигментации, вакуолизация ядер, отек кардиомиоцитов и фиброз миокарда [23]. Мелкоочаговый кардиосклероз и увеличение массы сердца вследствие гипертрофии миокарда и избыточного отложения коллагена могут влиять на жесткость стенки желудочка, приводить к нарушению его наполнения и развитию диастолической дисфункции [6, 24, 31, 42].

Мы использовали пробу Реберга–Тареева для выявления задержки Na и констатировали достоверное снижение фильтрационной фракции у больных декомпенсированным циррозом ( $0,52 \pm 0,21\%$ ) по сравнению с больными гепатитом ( $0,80 \pm 0,29\%$ ,  $p0,01$ ) и компенсированным циррозом ( $0,75 \pm 0,22$ ,  $p=0,021$ ). Подобных результатов мы не встретили в литературе. У пациентов с ЦП отмечают активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и задержку Na, что, в свою очередь, вызывает увеличение объема циркулирующей крови и повышение преднагрузки ЛЖ. В конечном итоге эти изменения приводят к постепенному снижению сократительной способности миокарда [3, 8, 12, 28, 33].

В опытах на животных было показано, что высокое потребление Na сопровождалось внутрисердечной выработкой различных цитокинов, включая  $TGF-\beta$ , который вызывает гиперпродукцию эндотелина 1 [37], оказывающего прямое трофическое действие на миокард [35, 40]. У нормотензивных крыс увеличение потребления Na с пищей приводило к увеличению массы ЛЖ на 20–25%. При этом не было отмечено изменения АД, наполнения желудочков в диастолу или повышения активности симпатической системы [10, 19, 25]. Можно предположить, что избыток Na сам по себе вызывает гипертрофию миокарда вне

зависимости от увеличения объема циркулирующей крови.

В одном исследовании выраженность гипертрофии миокарда была прямо пропорциональна потреблению Na с пищей [22]. Предполагается, что диета с высоким содержанием Na приводит к повышению его внутриклеточной концентрации и развитию гипертрофии кардиомиоцитов [22]. Кроме того, натрий усиливает фиброгенез, опосредованный альдостероном. При одновременном назначении альдостерона и диеты с высоким содержанием Na отмечена активация экспрессии основных изоформ Na+K+АТФазы в различных типах клеток [9, 38, 41]. Повышение концентрации Na в фибробластах вызывает усиление их митогенной активности и ускоряет развитие фиброза миокарда [41].

### Список литературы

1. *Боткин С.П.* Клинические лекции: Острый инфекционный катар желчных протоков. — М.: Медгиз, 1950. — С. 506–514.
1. *Botkin S.P.* Clinical lecture: Acute infectious catarrh of bile ducts. — М: Medgiz, 1950. — P. 506–514.
2. *Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А.* Цирротическая кардиомиопатия // Клини. мед. — 2007. — № 9. — С. 80–83.
2. *Osipenko M.F., Bikbulatova Ye.A.* Cirrhotic cardiomyopathy // Klin. med. — 2007. — N 9. — P. 80–83.
3. *Прибылов С.А.* Нейрогуморальная активация и дисфункция миокарда при циррозах печени с портальной гипертензией // Вестн. новых мед. технологий. — 2006. — № 2. — С. 78–81.
3. *Pribylov S.A.* Neurohumoral activation and dysfunction of myocardium at liver cirrhoses with portal hypertension // Vestn. novykh med. tehnologiy. — 2006. — N 2. — P. 78–81.
4. *Bernardi M., Calandra S., Colantoni A.* et al. QT interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors // Hepatology. — 1998. — Vol. 27 (1). — P. 28–34.
5. *Day P., James F., Butler J.* QT-prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease // Lancet. — 1993. — Vol. 341. — P. 1423–1428.
6. *De B., Majumdar D., Das D.* et al. Cardiac dysfunction in portal hypertension among patients with cirrhosis and non-cirrhotic portal fibrosis // J. Hepatol. — 2003. — Vol. 39 (3). — P. 315–319.
7. *Donovan C., Marcovitz P., Punch J.* et al. Two-dimensional and dobutamine stress echocardiography in the preoperative assessment of patients with end-stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation // Transplantation. — 1996. — Vol. 61. — P. 1180–1188.
8. *Dostal D., Baker K.* Angiotensin and endothelin: messengers that couple ventricular stretch to the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger and cardiac hypertrophy // Circ. Res. — 1998. — Vol. 83. — P. 870–873.
9. *Dostal D., Hunt R., Kule C.* et al. Molecular mechanisms of angiotensin II in modulating cardiac function: intracardiac effects and signal transduction pathways // J. Mol. Cell Cardiol. — 1997. — Vol. 29. — P. 2893–2902.
10. *Fields N., Yuan B., Leenen F.* Sodium-induced cardiac hypertrophy. Cardiac sympathetic activity versus volume load // Circ. Res. — 1991. — Vol. 68. — P. 745–755.
11. *Finucci G., Desideri A., Sacerdoti D.* et al. Left ven-

### Выводы

1. У больных на стадии цирроза печени достоверно чаще (в 40% случаев) встречается удлинение интервала Q–Tс по сравнению с больными на стадии гепатита (6,25%). Средняя длительность интервала Q–Tс составляла 432±21 и 412±20 мс соответственно (p<0,001).

2. Диастолическая функция миокарда значительно ухудшается при циррозе по сравнению с пациентами на стадии гепатита (соотношение E/A составило 1,01±0,29 и 1,29±0,39 соответственно, p<0,001).

3. У больных ЦП, особенно на стадии декомпенсации, отмечается значимое уменьшение фильтрационной фракции натрия (0,52±0,21%) по сравнению с больными гепатитом (0,80±0,29%, p=0,01) и компенсированным циррозом печени (0,75±0,22, p=0,021).

- tricular diastolic function in liver cirrhosis // Scand. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 31 (3). — P. 279–284.
12. *Friedman H., Cirillo N., Schiano F.* et al. Vasodilatory state of decompensated cirrhosis: relation to hepatic dysfunction, ascites, and vasoactive substances // Alcohol Clin. Exp. Res. — 1995. — Vol. 19 (1). — P. 123–129.
13. *Grose R., Nolan J., Dillon J.* et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis // J. Hepatol. — 1995. — Vol. 22 (3). — P. 326–332.
14. *Henriksen J., Gotze J., Fuglsang S.* et al. 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. — Vol. 52. — P. 1511–1517.
15. *Kelbaek H., Eriksen J., Brynjolf I.* et al. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver // Am. J. Cardiol. — 1984. — Vol. 54 (7). — P. 852–855.
16. *Kelbaek H., Nielsen B., Eriksen J.* et al. Left ventricular performance in alcoholic patients without chronic liver disease // Br. Heart J. — 1987. — Vol. 58 (4). — P. 352–357.
17. *Kelbaek H., Rabol A., Brynjolf I.* et al. Haemodynamic response to exercise in patients with alcoholic liver cirrhosis // Clin. Physiol. — 1987. — Vol. 7 (1). — P. 35–41.
18. *Kempler P., Varadi A., Kadar E., Szalay F.* Autonomic and peripheral neuropathy in primary biliary cirrhosis: evidence of small sensory fibre damage and prolongation of the QT interval // J. Hepatol. — 1994. — Vol. 21. — P. 1150–1151.
19. *Kihara M., Utagawa N., Mano Y.* et al. Biochemical aspects of salt-induced, pressure-independent left ventricular hypertrophy in rats // Heart Vessel. — 1985. — Vol. 1. — P. 212–215.
20. *Kowalski H., Abelmann W.* The cardiac output at rest in Laennec cirrhosis // J. Clin. Invest. — 1953. — Vol. 32. — P. 1025–1033.
21. *Lazzeri C., Lavilla G., Laffi G.* et al. Autonomic regulation of heart rate and QT interval in nonalcoholic cirrhosis with ascites // Digestion. — 1997. — Vol. 58. — P. 580–586.
22. *Leenen F., Yuan B.* Dietary-sodium-induced cardiac remodeling in spontaneously hypertensive rat versus Wistar-Kyoto rat // J. Hypertens. — 1998. — Vol. 16. — P. 885–892.
23. *Lunseth J., Olmstead E., Forks G., Abboud F.* A study of heart disease in one hundred and eight hospitalized patients dying with portal cirrhosis // Arch. Inter. Med. — 1958. — Vol. 102. — P. 405–413.

24. *Ma Z., Lee S.* Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 24. – P. 451–459.
25. *Meggs L., Ben-Ari J., Gammon D., Goodman A.* Myocardial hypertrophy: the effects of sodium and the role of sympathetic nervous activity // *Am. J. Hypertens.* – 1988. – Vol. 1. – P. 1–11.
26. *Møller S., Henriksen J.* Cardiovascular complications of cirrhosis // *Gut*. – 2008. – Vol. 57 (2). – P. 268–278.
27. *Møller S., Henriksen J.* Circulatory abnormalities in cirrhosis with focus on neurohumoral aspects // *Semin. Nephrol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 505–519.
28. *Møller S., Sondergaard L., Mogelvang J.* Decreased right heart blood volume determined by magnetic resonance imaging: evidence of central underfilling in cirrhosis // *Hepatology*. – 1995. – Vol. 22. – P. 472–478.
29. *Myers R., Lee S.* Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation // *Liver Transpl.* – 2000. – Vol. 6 (4, suppl. 1). – P. 44–52.
30. *Park S., Beerman L., Gartner J.* et al. Echocardiographic findings before and after liver transplantation // *Am. J. Cardiol.* – 1985. – Vol. 55 (11). – P. 1373–1378.
31. *Piscione F., Manganiello V., Viola O., Chiariello M.* Morphologic and functional abnormalities of the cardiovascular system in patients with hepatic cirrhosis // *Ital. Heart J.* – 2003. – Vol. 4 (2, suppl.). – P. 85–95.
32. *Pozzi M., Carugo S., Boari G.* et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites // *Hepatology*. – 1997. – Vol. 26 (5). – P. 1131–1137.
33. *Raizada V., Skipper B., Luo W., Griffith J.* Intracardiac and intrarenal renin-angiotensin systems: mechanisms of cardiovascular and renal effects // *J. Investig. Med.* – 2007. – Vol. 55. – P. 341–359.
34. *Sampathkumar P., Lerman A., Kim B.* et al. Post-liver transplantation myocardial dysfunction // *Liver Transpl. Surg.* – 1998. – Vol. 4. – P. 399–403.
35. *Schmieder R.* Salt intake is related to the process of myocardial hypertrophy in essential hypertension // *JAMA*. – 1989. – Vol. 262. – P. 1187–1188.
36. *Torregrosa M., Agudé S., Dos L.* et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42 (1). – P. 68–74.
37. *Van Wamel A., Ruw Hof C., van der Valk-Kokshoorn L.* 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. – Vol. 218. – P. 113–124.
38. *Weber K., Sun Y., Tyagi S., Cleutjens J.* Collagen network of the myocardium: function, structural remodeling and regulatory mechanisms // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1994. – Vol. 26. – P. 279–292.
39. *Wong F., Liu P., Lilly L.* et al. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 1999. – Vol. 97 (3). – P. 259–267.
40. *Yamazaki T., Komuro I., Kudoh S.* et al. Endothelin-1 is involved in mechanical stress-induced cardiomyocyte hypertrophy // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271. – P. 3221–3228.
41. *Yoshimoto T., Hirata Y.* Aldosterone as a cardiovascular risk hormone // *Endocr. J.* – 2007. – Vol. 54. – P. 359–370.
42. *Zierhut W., Zimmer H.* Significance of myocardial  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenoreceptors in catecholamine induced cardiac hypertrophy // *Circ. Res.* – 1989. – Vol. 65. – P. 1417–1425.