

© Ткаченко Т.В.

УДК: 616.12-007.61: 616.36-004

Ткаченко Т.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

ЦИРОТИЧНА КАРДІОМІОПАТІЯ: ПАТОФІЗІОЛОГІЯ, КЛІНІКА, ЛІКУВАННЯ

Резюме. На теперішній час недостатньо вивченими є патогенез, діагностичні критерії та принципи лікування циротичної кардіоміопатії. Збільшення серцевого викиду через гіпердинамічну циркуляцію є основною патофізіологічною ознакою хвороби. Основними клінічними ознаками циротичної кардіоміопатії є недостатнє підвищення серцевого викиду у відповідь на провокаційні фактори, діастолічна дисфункція, електрофізіологічні аномалії провідності та хронотропна недостатність. У даному огляді будуть розглянуті патофізіологічні та клінічні особливості циротичної кардіоміопатії, обговорені основні терапевтичні підходи, вплив ортотопічної трансплантації та трасюгулярного портосистемного шунтування на перебіг і прогноз серцево-судинних порушень при цирозі печінки.

Ключові слова: циротична кардіоміопатія, патогенез, гіпердинамічна циркуляція, діастолічна дисфункція.

Вступ

Хронічні захворювання печінки є актуальною проблемою сучасної клінічної медицини як в Україні, так і в світі, завдяки їх поширеності та прогресивному перебігу з розвитком важких ускладнень [Звягинцева, Чернобайстаття, 2011]. Цироз печінки (ЦП) є найбільш частою причиною смерті при патології шлунково-кишкового тракту і посідає 7 місце серед усіх причин смерті від неонкологічних захворювань [Parola, Pinzani, 2009]. Прогресування ЦП проявляється поглибленням гепаточолілярної недостатності, портальної гіпертензії та розвитком асоційованих з ними ускладнень, до яких відносять печінкову енцефалопатію, гепаторенальний, гепатопульмональний синдроми, спонтанний бактеріальний перитоніт, кровотечі [Kim, Lee, 2013]. Ускладнення ЦП є причиною високої летальності у цієї категорії хворих. В той же час, як було встановлено нещодавно, близько 30% хворих на ЦП помирають від причин, не пов'язаних з типовими ускладненнями цього захворювання [Moller, Henriksen, 2010; Fouad, Yehia, 2014]. За даними Wong F. (2009), у більшості хворих на декомпенсований ЦП, незалежно від його етіології, виявляються вагомні кардіоваскулярні порушення, зокрема циротичну кардіоміопатію (ЦКМ). Як відомо, ЦКМ є причиною смерті у 7-15% загальної летальності при ортотопічній трансплантації печінки. Саме лівошлункочкова недостатність призводить до високої інтраопераційної летальності та у більшості випадків є протипоказанням до трансплантації печінки. Серед хворих на ЦП поширеність ЦКМ не вивчена. Відсутність цих даних свідчить про неповне розуміння сутності самої проблеми, аморфності критеріїв діагностики та недостатню обізнаність практикуючих лікарів про зміни в серцево-судинній системі при ЦП.

Метою є ознайомити широке коло лікарів загальної практики, гастроентерологів, кардіологів з оновленими даними щодо клінічних проявів, механізмів розвитку та перспектив лікування ЦКМ.

У 1953 році Kowalski і Abelmanн в 1953 році описали у пацієнтів з ЦП алкогольної етіології гіпердинамічні системні порушення, що характеризувались підвищеним серцевим викидом та зниженим периферичним судинним опором. Довгий час дослідники і практичні

лікарі відносили даний феномен виключно до токсичної дії алкоголю. Приводом для більш детального вивчення серцевої дисфункції при ЦП була поява наприкінці 1980 років робіт з описанням летальних наслідків серед пацієнтів з ЦП після проведення трансплантації печінки, або накладання судинних шунтів в результаті виникнення серцевої недостатності. В 1989 році S.S.Lee вперше застосував термін "циротична кардіоміопатія", а в 2005 році на Всесвітньому з'їзді гастроентерологів в Монреалі (Канада) були запропоновані її діагностичні критерії. ЦКМ, за думкою експертів, є однією з форм хронічної серцевої недостатності і характеризується зниженням скоротливої здатності міокарда у відповідь на стрес та зміною діастолічної релаксації з типовими електрофізіологічними проявами за відсутності інших відомих захворювань серця [Moller, Henriksen, 2010]. Групою експертів запропоновані наступні критерії діагностики ЦКМ: 1) систолічна дисфункція: недостатнє підвищення серцевого викиду при фізичному навантаженні, навантаженні об'ємом, або фармакологічній пробі; фракція викиду в спокої <55%; 2) діастолічна дисфункція: відношення E/A <1 (залежить від віку); збільшення часу уповільнення швидкості кровотоку в фазу ранньої діастоли (>200 мс), подовження часу ізоволюметричної релаксації (>80 мс); 3) додаткові діагностичні критерії: подовження Q-T; неадекватна хронотропна відповідь на фізичне навантаження або фармакологічний стрес, електромеханічна дисинхронія, гіпертрофія міокарда, збільшення розмірів лівого передсердя, збільшення в крові концентрації мозкового натрій-уретичного пептиду, N-термінального фрагмента його попередника, а також тропоніна I.

Точна поширеність ЦКМ залишається нез'ясованою, оскільки хвороба, як правило має безсимптомний перебіг в стані спокою та клінічно проявляється лише у відповідь на фізичне навантаження, або фармакологічний стрес. Крім того недостатня обізнаність лікарів загальної практики про зміни в серцево-судинній системі при ЦП та відсутність чітких критеріїв діагностики цієї патології сприяють недостатньому вивченню поширеності даної патології. Проте, деякі автори припус-

кають, що більшість пацієнтів з ЦП класу В і С за Чайлд-Пю мають хоча б одну ознаку ЦКМ, а саме: подовження інтервалу QT або діастолічну дисфункцію. Ехокардіографія може бути корисним інструментом скринінгу для виявлення діастолічної дисфункції у пацієнтів з цирозом печінки. [Baik et al., 2007].

Особливістю клінічного перебігу ЦКМ є прихована недостатність лівого шлуночка (ЛШ). І хоча діастолічна дисфункція може передувати систолічній, обидві форми дисфункцій можуть розвиватись одночасно у пацієнтів з ЦП. Маніфестація лівошлуночкової недостатності частіше відбувається в умовах стресу (трансплантація печінки, інфекції, трансюгулярне внутрішньопечінкове портосистемне шунтування (TIPS), або при лікуванні вазоконстрикторами внаслідок зменшення загального периферичного опору і тону артеріальних судин, що призводять до зниження післянавантаження. У випадку розвитку декомпенсації ЦП погіршується функція серцево-судинної системи. При об'єктивному огляді хворого на ЦП необхідно виявляти "стигми" гіпердинамічної стимуляції, до яких відносять пальмарну еритему і телеангіктазії. Високі показники ЧСС, слабка реакція на рефлекторні проби (шкірна холодова проба, Проба Вальсаві) свідчать про розвиток симпатичної дисфункції [Alqahtani et al., 2008].

Основними методами діагностики ЦКМ є електрокардіографія, доплерехокардіографія, біопсія серця. Головні діагностичні критерії ЦКМ представлені в таблиці 1 [Moller, Henriksen, 2010].

Електрокардіографічно при ЦКМ визначається подовження інтервалу QT. Ймовірність виявлення цього критерію ЦКМ коливається від 30 до 60%. Подовження інтервалу QT є причиною електричної нестабільності міокарда, потенційно небезпечної розвитком шлуночкової аритмії і раптової кардіальної смерті. Після лікування β -адреноблокаторами або проведення пересадки печінки можлива редукція подовженого інтервалу QT.

При дослідженні біопсійного матеріалу виявляють гіпертрофію міокарду, ділянки фіброзу, субепітеліальний набряк, вакуолізацію ядер і цитоплазми кардіоміоцитів.

На сьогоднішній день немає жодного діагностичного тесту для виявлення ЦКМ. Роль таких маркерів як мозковий натрій-уретичний пептид, N-термінальний фрагмент його попередника, а також тропонін I в неінвазивній діагностиці ЦКМ повною мірою нез'ясована [Baik et al., 2007].

Результати експериментальних досліджень дозволяють виділити декілька механізмів порушення систолічної функції міокарда у пацієнтів з ЦП: порушення функції β -адренорецепторів, активацію канабіноїдних рецепторів, підвищення концентрації оксид азоту (NO), оксид вуглецю (CO) і фактора некрозу пухлини (ФНП α) [Moller, Henriksen, 2010].

Скоротливість кардіоміоцитів в основному регулюється стимуляцією β -адренергічних рецепторів. Зв'язуван-

ня адреналіна/норадреналіна на β -адренергічних рецепторах призводить до взаємодії рецептора і Gs-білка, або стимулюючого білка. В результаті такої взаємодії активується інший мембранозв'язуючий білок - аденілатциклаза, кінцевим результатом є вироблення цАМФ. Білок Gs також приймає участь в прямій активації кальцієвих каналів сарколеми, що сприяє притоку кальцію в цитоплазму кардіоміоцитів та їх скороченню. Важливу роль в розвитку систолічної дисфункції при ЦКМ відводиться зниженню щільності β -адренергічних рецепторів, рівню Gs-білка, активності аденілатциклази, а також дефекту проникності клітинних мембран. Ці зміни у кінцевому рахунку призводять до зменшення концентрації цАМФ і зниженню скоротливості кардіоміоцитів. [Alqahtani et al., 2008].

На скоротливість кардіоміоцитів негативно впливають NO і оксид вуглецю CO, збільшення концентрації яких може бути пов'язане з порушенням активності індуктибельної NO-синтетики і гемоксигенази. NO і CO стимулюють гуанілатциклазу і збільшують продукцію цГМФ, що фосфорилує протеїнкіназу G та інгібує поступлення іонів кальцію в цитоплазму кардіоміоцитів. Підвищення активності NO може бути обумовлено збільшенням секреції цитокінів, ФНП α , що було показано на моделі ЦП у щурів з лігированою жовчною протокою [Liu et al., 2000]. В іншому дослідженні у щурів з ЦП лікування протопорфірином цинка, що інгібує гемоксигеназу, значно покращило скоротливість кардіоміоцитів, порівняно з контролем [Liu et al., 2001]. Отже, ці дані підтверджують роль NO і CO в погіршенні скорочувальної здатності при ЦП.

Ще одним можливим механізмом зниження скоротливості кардіоміоцитів може бути підвищення концентрації ФНП α , який пригнічує адренергічну систему серця, збільшує вміст NO в міокарді і викликає зміни гемостаза внутрішньоклітинного кальцію. ФНП α сприяє апоптозу кардіоміоцитів, а також активує металопротеїнази і порушує експресію їх інгібіторів, ймовірно, сприяючи ремоделюванню серця.

Велике значення в погіршенні скорочувальної здатності кардіоміоцитів відіграє порушення функції канабіноїдних рецепторів I типу. Канабіноїдні рецептори (КБ) належать до сімейства G-протеїнзв'язаних мембранних рецепторів і зв'язуються з ендогенними (анандамідом і 2-арахидонілгліцерином) та екзогенними лігандами (власне канабіноїдами і їх синтетичними аналогами). Відомо 2 різновиди канабіноїдних рецепторів ссавців: КБ I типу, що присутні в основному в центральній і периферичній нервовій системі та КБ II типу, що наявні в основному в імункомпетентних та гемопоетичних клітинах. На кардіоміоцитах присутні КБ I типу за допомогою яких інгібується активність аденілатциклази, знижується притік кальцію. Активація КБ I типу в кардіоміоцитах супроводжується зниженням інотропної функції серця. У пацієнтів з цирозом печінки порушується функція цих рецепторів. На моделях щурів з ЦП, що сфор-

мувався внаслідок лігірування жовчної протоки, Gaskari зі співавторами спостерігали зменшення скорочувальної відповіді папілярного м'язу на ізопротеренол [Gaskari et al., 2005]. Інотропний ефект відновлювався після додавання антагоніста КБ I типу.

Підвищення проникності та зміни в локальній імунній системі слизової оболонки кишечника сприяють бактеріальній транслокації і ендотоксинемії у хворих на ЦП. В нещодавньому дослідженні було показано, що сироватковий рівень ліпополісахарид-зв'язуючого білка, маркера експозиції бактеріального ендотоксину, був незалежно пов'язаний з наявністю діастолічної дисфункції. Крім того, ліпополісахарид-зв'язуючий білок позитивно корелював з тяжкістю діастолічної дисфункції. Автори припустили, що бактеріальний ендотоксин посилює спланхнічну вазодилатацію і гіпердинамічну циркуляцію, що погіршує серцеву функцію [Karagiannakis et al., 2013].

Можливі механізми формування діастолічної дисфункції у хворих на ЦП на сьогодні не з'ясовані, проте припускають, що зміна конфігурації колагену, затримка натрію, збільшення об'єму циркулюючої крові і активація нейрогуморальних систем є потенційними механізмами її розвитку.

На моделях тварин було показано, що підвищене споживання солі може призвести до концентричної гіпертрофії ЛШ і підвищення тиску його наповнення без змін артеріального тиску. Затримка натрію також призводить до посилення фіброгенезу, опосередкованого альдостероном. При одночасному введенні альдостерону і призначенні дієти з високим вмістом натрію спостерігалось збільшення експресії $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATF}$ ази в різних клітинах [Yoshimoto, Hirata, 2007]. Підвищення концентрації натрію в фібробластах супроводжується посиленням її біогенної активності і фіброгенеза. Припускається, що збільшення вживання натрію призводить до внутрішньосерцевої продукції різних цитокінів, включаючи TGF- β , який викликає гіперпродукцію ендотеліну 1, що має пряму трофічну дію на міокард [van Wamel et al., 2001]. В клінічних дослідженнях також було виявлено гіпертрофію міокарда при збереженні сольової дієти.

Перевантаження об'ємом крові активує ренін-ангіотензинову систему міокарда та збільшує продукцію ангіотензину II в серці. Взаємодія ангіотензину II з AT1-рецепторами запускає каскад реакцій, включаючи зміну цитоплазматичної концентрації Ca^{2+} і активацію протеїнкінази, що в кінцевому рахунку призводить до гіпертрофії кардіоміоцитів. Ангіотензин II посилює також проліферацію фібробластів і продукцію позаклітинного матриксу. Інші активні речовини, такі як ендотелін і норадреналін, також можуть викликати гіпертрофію міокарда у хворих з ЦП, навіть за відсутності розтягнення кардіоміоцитів [Dostal, Baker, 1998].

Діастолічна дисфункція характеризується аномальною релаксацією ЛШ, збільшенням кінцевого діастолі-

чного тиску і збільшення внеску передсердя у пізні заповнення шлуночка. За останніми рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії, найбільш точним маркером діастолічної дисфункції є максимальна швидкість діастолічного підйому основи лівого шлуночка в ранню діастолу (швидкість е), яка дозволяє оцінити швидкість розслаблення міокарду. Значення швидкості е з ділянки міжшлуночкової перетинки >8 см/с, або >10 см/с з ділянки бокової стінки, та/або збільшення співвідношення $\text{E/e} > 15$, збільшення індексу лівого передсердя ≥ 34 мл/м² визначають як діастолічну дисфункцію ЛШ [Nagueh et al., 2009].

На сьогодні відомо декілька варіантів електричної активності серця у пацієнтів з цирозом печінки: хронотропна недостатність, електромеханічна дисинхронія і подовження інтервалу QT.

Хронотропна недостатність - це неадекватне підвищення частоти серцевих скорочень у відповідь на фізіологічні або фармакологічні чинники. Активація симпатичної системи у пацієнтів з цирозом печінки, не призводить до адекватного підвищення частоти серцевих скорочень незважаючи на навіть більш виражене підвищення концентрації норадреналіну в плазмі, ніж у здорових добровольців. Порушення хронотропної відповіді корелює з тяжкістю ураження печінки та має прогностичне значення, оскільки пов'язана з підвищеним ризиком післяопераційних ускладнень у хворих, які перенесли трансплантацію печінки [Figueiredo et al., 2012].

У кількох дослідженнях у пацієнтів з ЦП виявлено електромеханічна дисинхронізація (порушення серцевої діяльності, обумовлене роз'єднанням електричних і механічних явищ в серцевому м'язі, при якому біоелектрична активність серця не реалізується адекватним м'язовим скороченням), яка була більш вираженою при подовженні інтервалу QT [Henriksen et al., 2002].

Поширеність подовження інтервалу QT у хворих на цироз печінки складає приблизно 30-60% та за даними ряду досліджень зв'язано з важкістю цирозу, портальною гіпертензією, порто-системним шунтуванням, рівнем натрійуретичного пептиду мозку (BNP) і про-BNP, рівнем норадреналіну, зниженням виживаності [Bal, Thuluvath, 2003]. Так у дослідженні Bernardi зі співавторами [1998] поширеність інтервалу QT склала 25%, 51% і 60% у хворих на цироз печінки класів A, B і C за Чайлд-П'ю відповідно і не залежала від етіології ЦП. У цьому ж дослідженні було виявлено пряму залежність між подовженим інтервалом QT та виживаністю. Цей висновок не був відтворений у більш пізньому дослідженні, де автори показали, що вік, клас за Чайлд-П'ю та алкогольна етіологія ЦП є незалежними прогностичними факторами подовження QT, але його наявність не впливає на смертність [Bal, Thuluvath 2003]. У цьому ж дослідженні було доведено, що інтервал QT нормалізується в 55% хворих після трансплантації печінки. У дослідженні Trevisani зі співавторами [2003] було виявлено подовження інтервалу QT у групах пацієнтів з

Таблиця 1. Діагностичні критерії циротичної кардіоміопатії.

Ознаки систолічної дисфункції	Ознаки діастолічної дисфункції	Додаткові критерії
- недостатнє підвищення серцевого викиду при фізичному навантаженні, навантаженні об'ємом, або фармакологічній пробі; - фракція викиду в спокої <55%.	- відношення E/A < 1 (залежить від віку); - збільшення часу раннього діастолічного наповнення (>200 мс); - подовження часу ізоволюметричної релаксації (>80 мс).	- неадекватна хронотропна відповідь на фізичне або фармакологічне навантаження; - електромеханічна дисинхронія; - подовження QT; - гіпертрофія міокарда; - збільшення розмірів лівого передсердя; - збільшення в крові концентрації мозкового натрій-уретичного пептиду, N-термінального фрагмента його попередника, а також тропоніна I.

нециротичною та циротичною портальною гіпертензією після TIPS. Ці результати можуть свідчити про те, що порто-системне шунтування і транспортування кардіо-активних речовин з черевного в системний кровотік може бути причетним до подовження інтервалу QT [Chayanupatkul, Liangpunsakul, 2014].

На сьогодні відсутні рекомендації щодо ведення пацієнтів на ЦКМ. Оскільки більшість пацієнтів мають безсимптомний перебіг, лікування починають лише тоді, коли симптоми серцевої недостатності стають явними. Ведення таких пацієнтів, як і пацієнтів з нециротичною серцевою недостатністю, включає в себе обмеження солі, рідини, призначення діуретиків, зниження післянавантаження. Тим не менше, зниження післянавантаження, що є основним компонентом ведення хворих на серцеву недостатність, може бути проблемою у пацієнтів з цирозом печінки, які мають базову гіпотензію. Інгібітори АПФ мають позитивний вплив на інгібування гіперактивності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, зменшення дилатації та товщини стінки лівого шлуночка, поліпшення діастолічної функції. Тим не менше, дана група препаратів не продемонструвала довгострокової ефективності при лікуванні ЦКМ [Timoh et al., 2011]. Крім того, інгібітори АПФ слід застосовувати з обережністю через можливе поглиблення системної вазодилатації. Також небажаним є використання серцевих глікозидів через відсутність їх помітного впливу на скорочувальну функцію міокарду у пацієнтів з алкогольним ЦП [Limas et al., 1974].

Швидке симптоматичне покращання та зменшення об'ємного перевантаження досягається призначенням сечогінних засобів. Проте слід зауважити, що тривала терапія петльовими діуретиками пов'язана з такими побічними ефектами, як збільшення нейрогуморальної активації, погіршення функції нирок і електролітні порушення [McCurley et al., 2004].

Застосування β -блокаторів виправдано не лише через зменшення гіпердинамічного навантаження і тривалості інтервалу QT, але і через зниження тиску в портальній системі для профілактики кровотечі з варикозно розширених вен. Призначення пропранолола внутрішньовенно однократно хворим з ЦКМ сприяє зменшенню пролонгації QT, але чи сприяє їх тривалий прийом покращанню скоротливості міокарду, невідомо. У пацієнтів з портальною гіпертензією β -блокатори

можуть призначатись разом з нітратами, які теж мають венодилатуючі ефекти, що призводить до зниження переднавантаження [Gassanov et al., 2014].

Застосування антагоністів альдостерону протягом 24 годин значною мірою зменшують товщину стінок міокарду, однак вплив на діастолічну дисфункцію менш значимий, що вочевидь обумовлено терміном терапії і недостатньо відтитрованою дозою препарату. В іншому дослідженні оцінювали ефект тривалого застосування антагоністу альдостерону К-канкреноату у пацієнтів з цирозом печінки і відсутністю ознак серцевої недостатності. Було показано, що антагоніст альдостерону зменшує товщину та кінцевий діастолічний об'єм ЛШ, градієнт тиску печінкових вен, проте покращання діастолічної дисфункції не відбувається. Автори вважають, що товщина лівого шлуночка зменшилась внаслідок антифібротичного ефекту антагоністу альдостерону і припустили, що комбінація β -блокаторів і антагоністів альдостерону може мати позитивний ефект у таких пацієнтів [Pozzi et al., 2005].

За даними багатьох досліджень, після TIPS відзначалось суттєве погіршення гемодинаміки, розвиток ішемії, порушень ритму серця, набряку легень, що пояснюється гострим підвищенням переднавантаження у зв'язку з різким переходом крові з воротної вени в системний кровотік [Lee, 2006]. У своєму дослідженні Huonker зі співавторами [1999] виявили статистично значиме збільшення розмірів лівого передсердя, кінцевого діастолічного розміру, підвищення тиску заклинювання легневих капілярів, середнього тиску в легневій артерії та серцевого викиду через 9 год. після встановлення TIPS у 17 хворих на алкогольний ЦП. Натомість у двох крупних контрольованих дослідженнях не зареєстровано жодного випадку розвитку серцевої недостатності після TIPS [Salerno et al., 2003; Sanyal, et al., 2003]. У нещодавно проведеному дослідженні автори виявили, що E/A < 1 через 4 тижні після TIPS є єдиним незалежним предиктором смертності протягом 1 року, в той же час при E/A > 1 спостерігалась 100% виживаність після TIPS [Cazzaniga et al., 2007].

Проведення трансплантації печінки доказало свою здатність протягом 6-12 місяців повністю редукувати систолічну і діастолічну дисфункції міокарда, зменшувати інтервал QT, тому вважається ефективним методом лікування ускладнень цирозу печінки, в тому числі

ЦКМ [Torregrosa et al., 2005]. Проте, завжди є ризик різкого погіршення перебігу ЦКМ, її перехід із прихованої в стадію виражених клінічних проявів. Так, у дослідженні Therapondos зі співавторами [2002] продемонстрували прогресування діастолічної дисфункції через 3 місяці після трансплантації печінки. Відсутність єдиної думки щодо цього питання потребує подальшого вивчення стану серцево-судинної системи у цієї категорії пацієнтів в середньо- та довгостроковій перспективі після трансплантації печінки.

Наслідки трансплантації печінки при ЦКМ можуть виникати в інтра- та післяопераційні періоди. У зв'язку зі зниженням переднавантаження та скоротливої здатності під час оперативного втручання значно знижується і серцевий викид. Також виникненню ускладнень може сприяти масивна крововтрата та неадекватне відшкодування рідиною, що призводить до подальшого зниження серцевого викиду. В післяопераційному періоді може ви-

никати післяперфузійний синдром, який розвивається приблизно в 30% пацієнтів і проявляється зменшенням ЧСС разом зі зниженням середнього артеріального тиску та може призвести до зупинки серця [Myers, Lee, 2000].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. ЦКМ є важким ускладненням цирозу печінки. І, хоча в більшості пацієнтів вона перебігає безсимптомно, за наявності стресових подій, таких як інфекції, TIPS або трансплантація печінки, ЦКМ може визначати прогноз.

2. Підвищення рівня поінформованості відіграє важливу роль в запобіганні ускладнень ЦКМ.

Розуміння патофізіологічних процесів систолічної та діастолічної дисфункції при ЦКМ має вирішальне значення в перспективі подальших досліджень для визначення більш точних діагностичних інструментів і методів лікування даної категорії пацієнтів.

Список літератури

- Звягинцева Т.Д. Хронические диффузные заболевания печени сочетанной этиологии: подходы к лечению с позиций доказательной медицины / Т.Д.Звягинцева, А.И.Чернобайстатья //Здоров'я України.- 2011.- №11-12.- P.50-51.
- Alqahtani S. Cirrhotic cardiomyopathy / S.Alqahtani, T.Fouad, S.Lee //Sem. Liver Dis.- 2008.- Vol.28.- P.59-69.
- A perspective on cirrhotic cardiomyopathy / T.Timoh, M.Protano, G.Wagman [et al.] //Transplant Proc.- 2011.- Vol.43.- P.1649-1653.
- Baik S. Cirrhotic cardiomyopathy /S.Baik, T.Fouad, S.Lee //Orphanet J Rare Dis.- 2007.- 2, №15.- P.12-15.
- Bal J. Prolongation of QT interval: relationship with etiology and severity of liver disease, mortality and liver transplantation /J.Bal, P.Thuluvath // Liver Int.- 2003.- Vol.23.- P.243-248.
- Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility a liver transplantation /M.Torregrosa, S.Aguade, L.Dos [et al.] //J. Hepatol.- 2005.- Vol.42.- P.68-74.
- Cardiac, neuroadrenergic, and portal hemodynamic effects of prolonged aldosterone blockade in postviral child A cirrhosis /M.Pozzi, G.Grassi, L.Ratti [et al.] //Am. J. Gastroenterol.- 2005.- Vol.100.- P.1110-1116.
- Cardiac function and haemodynamic in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt /M.Huonker, Y.Schumacher, A.Ochs [et al.] //Gut.- 1999.- Vol.44.- P.743-748.
- Cardiac function after orthotopic liver transplantation and the effects of immunosuppression: a prospective randomized trial comparing cyclosporin (Neoral) and tacrolimus / G.Therapondos, A.Flapan, M.Dollinger [et al.] //Liver Transplant.- 2002.- Vol.8.- P.9-72.
- Cirrhotic cardiomyopathy: review of pathophysiology and treatment/// Hepatol. Int. Jul.- 2014.- Vol.8(3).- P.308-315.
- Cirrhotic cardiomyopathy: A cardiologist's perspective /N.Gassanov, E.Caglayan, N.Semmo [et al.] //World J. Gastroenterol.- 2014.- Vol.20(42).- P.15492-15498.
- Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt /M.Cazzaniga, F.Salerno, G.Pagnozzi [et al.] //Gut.- 2007.- Vol.56.- P.869-875.
- Dostal D. Angiotensin and endothelin: messengers that couple ventricular stretch to the Na/H exchanger and cardiac hypertrophy /D.Dostal, K.Baker //Circ. Res.- 1998.- Vol.83.- P.870-873.
- Dyssynchronous electrical and mechanical systole in patients with cirrhosis / J.Henriksen, S.Fuglsang, F.Bendtsen [et al.] //J. Hepatol.- 2002.- Vol.36.- P.513-520.
- Fouad Y. Hepato-cardiac disorders /Y.Fouad, R.Yehia //World J. Hepatol.- 2014.- Vol.6(1).- P.41-54.
- Frequency and severity of cirrhotic cardiomyopathy and its possible relationship with bacterial endo-toxemia / D.Karagiannakis, J.Vlachogiannakos, G.Anastasiadis [et al.] //Dig. Dis. Sci.- 2013.- Vol.58.- P.3029-3036.
- Furosemide and the progression of left ventricular dysfunction in experimental heart failure /J.McCurley, S.Hanlon, S.Wei [et al.] //J. Am. Coll. Cardiol.- 2004.- Vol.44.- P.1301-1307.
- Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis with ascites: ineffectiveness of ouabain /C.Limas, N.Guiha, O.Lekagul [et al.] //Circulation.- 1974.- Vol.49.- P.754-760.
- Kim H. Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease / H.J.Kim, H.W.Lee //Clin. Mol. Hepatol.- 2013.- Vol.19(2).- P. 105-115.
- Kowalski H. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis /H.Kowalski, W.Abelmann //J. Clin. Invest.- 1953.- Vol.32.- P.1025-1033.
- Lee S. Cardiac abnormalities in liver cirrhosis /S.Lee //West J. Med.- 1989.- Vol.151.- P.530-535.
- Lee S. Cardiovascular consequences of liver disease /S.Lee, S.Baik //Boxer's hepatology: A textbook of liver disease / Eds. T.D.Boyer, T.Wright, M.M.Zakim.- Philadelphia, PA: WB Saunders Co Ltd.- 2006.- P.453-475.
- Liu H. Contribution of nitric oxide to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats /H.Liu, Z.Ma, S.Lee // Gastroenterology.- 2000.- Vol.118.- P.937-944.
- Liu H. Role of heme oxygenase-carbon monoxide pathway in pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in the rat / H.Liu, D.Song, S.Lee //Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.- 2001.- Vol.280.- P.68-74.
- Moller S. Cirrhotic cardiomyopathy / S.Moller, J.Henriksen //J. Hepatol.- 2010.- Vol.53.- P.179-190.
- Myers R. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation /R.Myers, S.Lee //Liver Transpl.- 2000.- Vol.4 (1).- P.44-52.
- Parola M. Hepatic wound repair /M.Parola, M.Pinanzi //Fibrogenesis Tissue Repair.- 2009.- Vol.25.- P.4-11.
- QT interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible

- pathogenetic factors /M.Bernardi, S.Calandra, A.Colantoni [et al.] // Hepatology.- 1998.- Vol.27.- P.28-34.
- QT interval in patients with non-cirrhotic portal hypertension and in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic porto-systemic shunt / F.Trevisani, M.Merli, F.Savelli [et al.] // J. Hepatol.- 2003.- Vol.38.- P.461-467.
- Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats /S.Gaskari, H.Liu, L.Moezi [et al.] //Br. J. Pharmacol.- 2005.- Vol.146.- P.315-323.
- Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography /S.Nagueh, C.Appleton, T.Gillebert [et al.] //J. Am. Soc. Echocardiogr.- 2009.- Vol.22.- P.107-133
- Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites /F.Salerno, M.Merli, O.Riggio [et al.] //Hepatology.- 2004.- Vol.40.- P.629-635.
- The end-organ impairment in liver cirrhosis: appointments for critical care / A.Figueiredo, F.Romero-Bermejo, R.Perdigoto [et al.] //Crit. Care Res. Pract.- 2012.- Vol.5.- P.39-412.
- The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites /A.Sanyal, C.Genning, K.Reddy [et al.] // Gastroenterology.- 2003.- Vol.124.- P.634-641.
- The role of angiotensin II endothelin-1 and transforming growth factor-beta as autocrine / paracrine mediators of stretch-induced cardiomyocyte hypertrophy /A. van Wamel, C.Ruwhof, L. van der Valk-Kokshoorn [et al.] //Mol. Cell. Biochem.- 2001.- Vol.218.- P.113-124.
- Yoshimoto T. Aldosterone as a cardiovascular risk hormone / T.Yoshimoto, Y.Hirata //Endocr. J.- 2007.- Vol.54.- P.359-370.

Ткаченко Т.В.

ЦИРРОТИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Резюме. В настоящее время недостаточно изученными являются патогенез, диагностические критерии и принципы терапии цирротической кардиомиопатии. Увеличение сердечного выброса из-за гипердинамической циркуляции считается основным патофизиологическим признаком болезни. Клиническими признаками цирротической кардиомиопатии являются недостаточное повышение сердечного выброса в ответ на провокационные факторы, диастолическая дисфункция, электрофизиологические аномалии проводимости и хронотропная недостаточность. В данном обзоре рассмотрены патофизиологические и клинические особенности цирротической кардиомиопатии, обсуждены основные терапевтические подходы, влияние ортотопической трансплантации и трансюгулярного порто-системного шунтирования на течение и прогноз сердечнососудистых нарушений при циррозе печени.

Ключевые слова: цирротическая кардиомиопатия, патогенез, гипердинамическая циркуляция, диастолическая дисфункция.

Tkachenko T.V.

CIRRHOTIC CARDIOMYOPATHY: PATHOPHYSIOLOGY, CLINICAL COURSE AND TREATMENT

Summary. At present the pathogenesis, diagnostic criteria and therapeutic principles in treatment of cirrhotic cardiomyopathy are not adequately studied. Increase of cardiac output due to hyperdynamic circulation is considered to be the major pathophysiologic sign of the disease. The main clinical signs of cirrhotic cardiomyopathy are inadequate increase of cardiac output as a response to provocative factors, diastolic dysfunction, electric and physiologic anomalies of conduction and chronotropic insufficiency. This review will focus on pathophysiologic and clinical features of cirrhotic cardiomyopathy, discussing the main therapeutic approaches, as well as the influence of orthotopic transplantation and transjugular portosystemic shunt on the course and prognosis of cardio-vascular disorders in liver cirrhosis.

Key words: cirrhosis, cardiomyopathy, pathogenesis, hyperdynamic circulation, diastolic dysfunction.

Стаття надійшла до редакції 10.11.2014

Ткаченко Татьяна Владимировна - к.мед.н., доцент кафедры пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пироговател; +38 0432 57-08-24; tatiana.tkachenko88@gmail.com

© Школьніков В.С., Стельмашук П.О.

УДК: 611.018:611.813-053.13

Школьніков В.С., Стельмашук П.О.

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра нормальної анатомії (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

СУЧАСНІ ДАНІ ПРО ФОРМОУТВОРЕННЯ ТА ЦИТОАРХІТЕКТОНІКУ СТРУКТУР КІНЦЕВОГО МОЗКУ ЛЮДИНИ В ПРЕНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ

Резюме. В результаті проведеного науково-теоретичного аналізу джерел літератури висвітлений стан досліджень, які стосуються морфогенезу, гістогенезу та топографії структур кінцевого мозку в пренатальному періоді онтогенезу людини, а також окреслені шляхи подальших досліджень.

Ключові слова: головний мозок, кінцевий мозок, пренатальний період.

У періоді ембріогенезу у плода відбувається формування структурно-функціональних характеристик, котрі можуть бути причиною формування різних патологічних станів, у тому числі і нервово-психічних розладів,

які можуть проявитися після народження.

Згідно даних ВООЗ та МОЗ України у світі народжуються діти, у котрих виражені ознаки порушення як розвитку організму в цілому, так і порушення розвитку