



## REDAKTOR DZIAŁU

dr hab. n. med.  
Andrzej Kleinrok  
Oddział Kardiologii  
Samodzielny Publiczny  
Szpital Wojewódzki  
im. Papieża Jana Pawła II  
w Zamościu

Kardiologia po Dyplomie  
2011; 10 (9): 57

Układ krążenia jako najważniejszy po nerwowym układ integrujący zapewnia prawidłowe działanie wszystkich narządów. Taka rola sprawia, że w przebiegu wielu chorób występują zaburzenia jego funkcji. Mogą one wynikać z bezpośredniego działania czynników i mechanizmów chorobowych lub z pośredniej odpowiedzi kompensacyjnej. Klasycznym przykładem są niektóre choroby nerek, układu oddechowego, endokrynne oraz przewodu pokarmowego.

Zmiany funkcji i morfologiczne zachodzące w układzie krążenia w przebiegu marskości wątroby dotyczą serca i naczyń. Są one na tyle charakterystyczne, że przez niektórych autorów są określane jako kardiomiopatia marska. Sformułowanie to jest stosunkowo młode, bo liczy niewiele ponad 2 dekady (wprowadził je Samuel S. Lee w 1989 roku). Do kryteriów jej rozpoznania należą: zwiększona objętość minutowa wynikająca głównie ze zmniejszenia oporu obwodowego, zaburzenia skurczu i rozkurczu, zaburzenia czynności elektrycznej, głównie dotyczące okresu repolaryzacji oraz zmniejszona odpowiedź chronotropowa i inotropowa na stymulację beta-adrenergiczną.

Marskość wątroby wywiera bezpośredni wpływ na układ krążenia, oprócz tego może wywierać wpływ pośredni przez nadciśnienie wrotne i wodobrzusze. W warunkach prawidłowych w jamie otrzewnej znajduje się ok. 150 ml płynu, zaliczanego do tzw. przestrzeni trzeciej, która jest częścią przestrzeni pozakomórkowej stanowiącej ok. 20% masy ciała (ok. 14 litrów). Gromadzenie się płynu wysiękowego lub przesiękowego wynika z zaburzeń tzw. małego obiegu wody (Starling), u podstaw którego leży przewaga perfuzji nad resorpcją. Może to wynikać lub ze wzrostu ciśnienia hydrostatycznego w drobnych żyłach, lub wzrostu ciśnienia hydrostatycznego w drobnych tętnicach, lub zmniejszenia ciśnienia onkotycznego w naczyniach lub zmniejszenia szczelności naczyń albo te procesy mogą zachodzić jednocześnie.

Obecność wodobrzusza, zwłaszcza trzeciego stopnia, ze zwiększeniem objętości jamy otrzewnej od kilku do kilkunastu litrów wymaga jednorazowego lub powtarzanego upustu, zwłaszcza przy braku skuteczności farmakoterapii. Wobec przedstawionych danych oczywiste jest, że duża objętość płynu w otrzewnej, a także ubytek kilku lub kilkunastu litrów z przestrzeni pozakomórkowej (w skład której wchodzi przestrzeń naczyniowa) oraz odbarczenie uciśniętych naczyń i narządów może i musi indukować odpowiedź ze strony układu krążenia.

Dlatego ważne jest rozumienie mechanizmów prowadzących do czynnościowego i morfologicznego uszkodzenia układu krążenia u chorych z marskością wątroby. Życzę przyjemnej lektury

*Andrzej Kleinrok*

# Układ krążenia w marskości wątroby – aspekty patofizjologiczne

ARKADIUSZ ORZEŁ, CZESŁAW MARCISZ

Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych Wydziału Opieki Zdrowotnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Adres do korespondencji: dr n. med. Arkadiusz Orzeł, Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, SUM w Katowicach, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 1 w Tychach, ul. Edukacji 102, 43-100 Tychy, e-mail: arek\_orzel@poczta.onet.pl

Kardiologia po Dyplomie 2011; 10 (9): 58-65

## Wprowadzenie

W marskości wątroby (MW) dochodzi do zmian hemodynamicznych w krążeniu wrotnym, które obejmują nadciśnienie wrotne prowadzące do wodobrzusza, oraz w układzie krążenia – określane są mianem zespołu dysfunkcji krążenia (ZDK). W obrazie klinicznym ZDK dominują objawy wynikające z zaburzeń hemodynamiki obwodowej. Początkowo zmiany w układzie krążenia nie dają objawów klinicznych lub są niecharakterystyczne. Później, wtórnie do zwiększonego ciśnienia tętniczego w krążeniu trzewnym, w odpowiedzi na działanie neurohormonów o właściwościach wazodylatacyjnych łożysko naczyniowe ulega poszerzeniu. Zwiększenie jego pojemności prowadzi do rozwoju systemowego krążenia hiperkinetycznego, cechującego się zmniejszeniem efektywnej objętości krążącej krwi, przyspieszeniem czynności serca, wzrostem objętości minutowej lewej komory i na ogół zmniejszeniem ciśnienia tętniczego krwi [1,2,3].

Nasilone obciążenie serca pracą oraz wpływ czynników neurohormonalnych i zwiększonej aktywności układu współczulnego towarzyszące marskości wątroby stanowią podłoże do rozwoju kardiomiopatii określanej mianem wrotnej lub marskiej (cirrhotic cardiomyopathy) [3,4]. Istotne obciążenie dla układu krążenia stanowi także wodobrzusze [5].

## Kardiomiopatia marska

W 1953 roku opisano zwiększenie grubości ścian serca u chorych z marskością wątroby, u których nie było podstaw do rozpoznania choroby serca z innych przyczyn [6]. Szczególnie w ostatnich 20 latach u chorych z marskością wątroby obserwowano wiele zaburzeń czynnościowych i zmian strukturalnych serca, które nazywano kardiomiopatią marską lub wrotną [7]. Kardiomiopatia marska to niewydolność serca u chorych z marskością wątroby, charakteryzująca się zaburzeniem czynności

rozkurczowej i upośledzeniem czynności skurczowej w odpowiedzi na wysiłek oraz nieprawidłowościami elektrofizjologicznymi [3]. Na podstawie kolejnych doniesień i nowych wytycznych towarzystw kardiologicznych postulowano rozszerzenie kryteriów rozpoznawania kardiomiopatii marskiej [8-10]. Kryteria te przedstawiono w tabeli 1 [3].

Należy dodać, że wszystkie zaproponowane kryteria rozpoznawania kardiomiopatii marskiej zostały opracowane na podstawie wyników małych i niejednorodnych badań obserwacyjnych. W badaniach tych poszczególne cechy występowały pojedynczo i często miały różne nasilenie. Wydaje się ponadto, że podział na kryteria główne i dodatkowe wynika raczej z częstości występowania danej cechy niż jej siły i dokładności diagnostycznej. Mimo to klasyfikacja ta jest istotna dla wyodrębnienia cech kardiomiopatii marskiej i zrozumienia zaburzeń pracy serca w niejednorodnym klinicznie ZDK związanym z marskością wątroby.

Kardiomiopatię marską należy różnicować z kardiomiopatią alkoholową, która charakteryzuje się przede wszystkim małą frakcją wyrzutową lewej komory serca [1,4]. Na poziomie komórkowym alkohol po dłuższym czasie zmniejsza komórkowe zużycie tlenu oraz aktywność mitochondrialnych enzymów oksydacyjnych i adenozynotrójfosforanu (ATP). Dochodzi do zmniejszenia wychwytu i wiązania zjonizowanego wapnia ( $Ca^{2+}$ ) oraz zmniejszenia aktywności ATP-azy związanej z układem aktywno-miozyna [7]. Powyższe procesy prowadzą do postępującego upośledzenia syntezy białek kurczliwych i rozwoju zaawansowanych zmian degeneracyjnych w mięśniu sercowym. W kardiomiopatii alkoholowej, przeciwnie niż w kardiomiopatii marskiej, zmianom w mięśniu sercowym towarzyszy duży opór naczyniowy [1,4,7]. Oprócz opisanych różnic między kardiomiopatią marską a alkoholową występują podobne zmiany w układzie krążenia bez względu na etiologię, alkoholową czy niealkoholową [7,11].

**TABELA 1.** Kryteria rozpoznania kardiomiopatii marskiej [3]

Kryteria główne	Cechy dysfunkcji skurczowej	Oslabienie wzrostu objętości minutowej serca w odpowiedzi na wysiłek, obciążenie objętościowe lub stymulację farmakologiczną Frakcja wyrzutowa w spoczynku <55%
	Cechy dysfunkcji rozkurczowej	$E_D/A_D < 1$ (skorygowany wg wieku) DT >200 ms IVRT >80 ms
Kryteria dodatkowe	Nieprawidłowości elektrofizjologiczne Nieadekwatna odpowiedź chronotropowa Dyssynchronia elektromechaniczna serca Wydłużenie skorygowanego odstępu QT Powiększenie lewego przedsionka Zwiększona masa serca Wzrost stężenia BNP i proBNP w surowicy Wzrost stężenia troponiny I w surowicy	

$E_D/A_D$  – iloraz prędkości maksymalnej wczesnego napływu przez zastawkę dwudzielną i prędkości maksymalnej przez zastawkę dwudzielną w czasie skurczu lewego przedsionka, DT – czas deceleracji prędkości maksymalnej wczesnego napływu przez zastawkę dwudzielną, IVRT – czas rozkurczu izowolumetrycznego lewej komory serca, BNP – mózgowy peptyd natriuretyczny, proBNP – mózgowy propeptyd natriuretyczny.

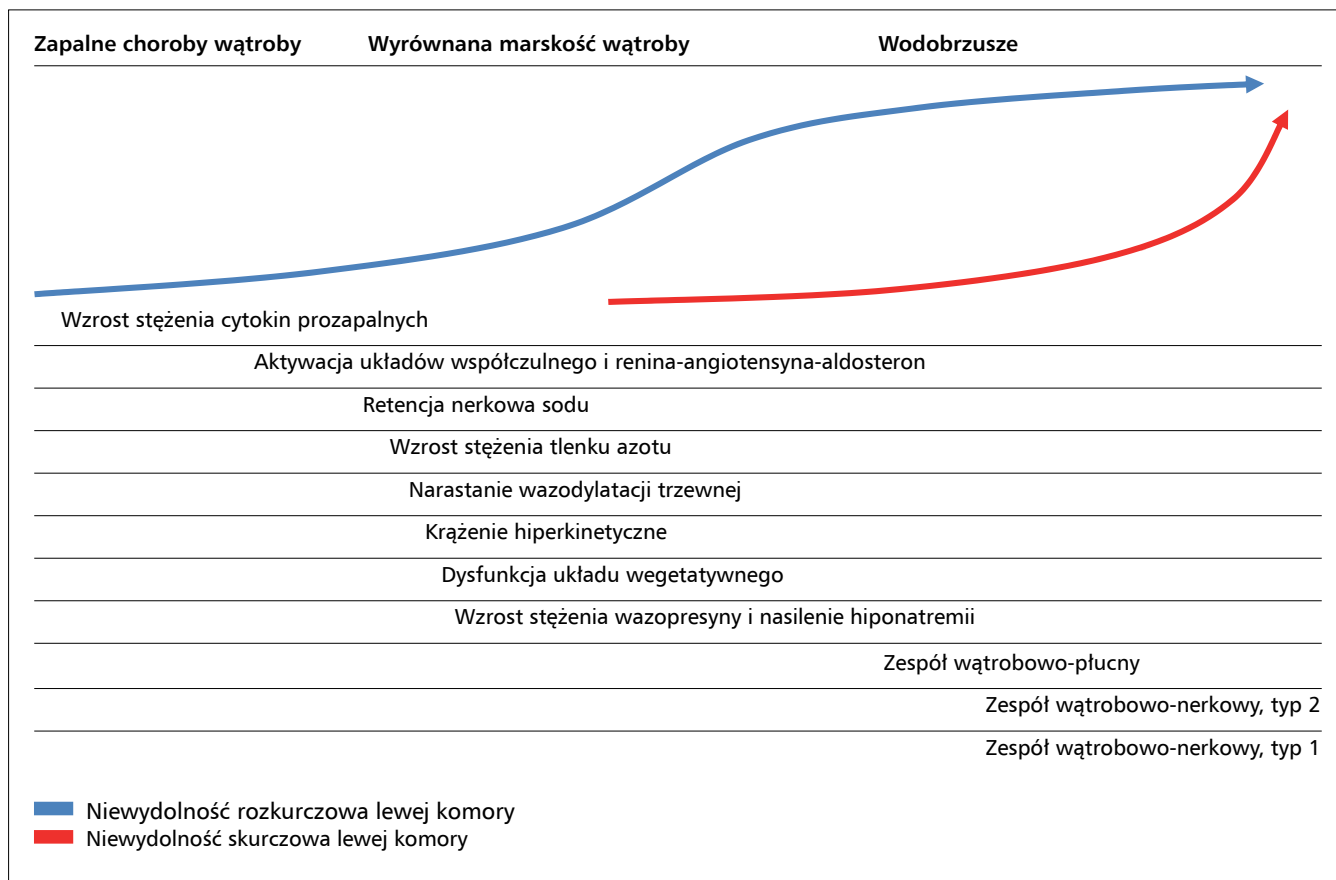
W patogenezie kardiomiopatii marskiej postuluje się udział wielu mechanizmów, które mogą być podobne do odpowiedzialnych za rozwój kardiomiopatii powstałej na innym podłożu lub nawet tożsame z nimi. Molekularne mechanizmy prowadzące do kardiomiopatii marskiej nie zostały jednak dotąd dokładnie poznane. Teoretyczne podstawy mogące tłumaczyć jej rozwój pochodzą z badań doświadczalnych na zwierzętach i z badań sekcyjnych. Działanie niektórych czynników odgrywających rolę w powstawaniu kardiomiopatii marskiej wyprzedza pojawienie się klinicznych objawów niewydolności serca [12-14]. Elementy patofizjologiczne choroby prowadzące do niewydolności serca, najpierw rozkurczowej i w miarę postępu marskości wątroby również skurczowej [1,3,15], przedstawiono na rycinie.

Rozwój kardiomiopatii marskiej jest związany z wieloma czynnikami, do których zalicza się m.in. nadaktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), zwiększenie stężenia cytokin prozapalnych, nadprodukcję tlenku azotu (NO), udział ciśnienia wewnątrz jamy brzusznej (wodobrzusze), wewnątrzpochodne toksyny (np. bilirubina, która działa inotropowo ujemnie) i wtórną hipoksję [15-18]. Wydaje się, że działanie składowych patofizjologicznych choroby nasila się wraz z postępującym procesem zapalnym w wątrobie oraz nasileniem marskości wątroby. Pojawienie się składowych ZDK i wodobrzusza wzmacnia wcześniej aktywowane mechanizmy patofizjologiczne i komplikuje obraz kliniczny kardiomiopatii marskiej.

W kardiomiopatii marskiej wykazano istotne zwiększenie stężenia cytokin prozapalnych [12]. Pierwotnie powstają one poza sercem, jednak ze względu na ich

duże stężenia nie można wykluczyć ich bezpośredniego wpływu na mięsień sercowy. Proces zapalny aktywuje również makrofagi, które wtórnie mogą wpływać na kardiomiocyty, upośledzając ich funkcje [19]. Występujący w marskości wątroby wzrost stężenia cytokin prozapalnych może wpływać na funkcję serca dwuetapowo. W pierwszym etapie cytokiny, działając inotropowo ujemnie, upośledzają czynność lewej komory, co ostatecznie prowadzi do przebudowy serca. W odpowiedzi późnej pod wpływem działania cytokin dochodzi do włóknienia, zmian syntezy białek i nasilenia działania inotropowo ujemnego na mięsień serca, związanego dodatkowo z nadprodukcją NO przez zwiększoną aktywność indukowalnej syntazy NO [7,12,20,21]. Prawdopodobnie w patomechanizmach marskości wątroby i kardiomiopatii marskiej bierze udział zwiększone stężenie NO [7,20,22]. Wewnątrzkomórkowy mechanizm działania NO jest wielokierunkowy i związany głównie ze zmniejszeniem stężenia jonów wapnia [20,22]. Okazało się, że stężenie NO u chorych z kardiomiopatią marską rośnie w miarę narastania wodobrzusza oraz nasilania cech niewydolności skurczowej i rozkurczowej serca [7,23]. Skutki wywierane przez NO są odwracalne, natomiast nieodwracalne okazały się zmiany generowane przez wolne rodniki tlenowe, które aktywowały geny zależne od potencjału oksydoredukcyjnego i zmiany fenotypowe [12,14,20,22].

Zmiany fenotypowe zachodzące w niewydolnych kardiomiocytach wpływają również na zaburzenia potencjału komórkowego. W marskości wątroby wykazano zmniejszenie ekspresji kanałów jonowych potasowych, co wtórnie sprzyjało zaburzeniom kinetyki



**RYCINA.** Narastanie niewydolności serca w miarę postępu choroby wątroby i udziału czynników patofizjologicznych prowadzących do kardiomiopatii marskiej.

i siły skurczu serca oraz zaburzeniom rytmu serca [7]. W obrębie receptorów  $\beta_1$ - i  $\beta_2$ -adrenergicznych dochodziło do ich hamowania, internalizacji komórkowej, zmniejszonej ekspresji i dysfunkcji przekaźnictwa po-receptorowego [7,14,20]. Dysfunkcja receptorów beta-adrenergicznych wywoływała brak adekwatnej odpowiedzi chronotropowej i inotropowej na katecholaminy, mimo podwyższonego stężenia noradrenaliny u chorych z marskością wątroby. Osłabienie odpowiedzi na bodźce adrenergiczne oraz wydłużenie czasu rozkurczu izowolumetrycznego u tych chorych powodowało przesunięcie elektromechaniczne między czasem wyrzutu lewej komory a jej pobudzeniem, co prowadziło do rozkojarzenia pracy tej komory [7]. U chorych z marskością wątroby potwierdzono wydłużenie odstępu QT i zwiększenie skorygowanego odstępu QT (QTc) niezależnie od przyczyny choroby. Częstość występowania wydłużonego QTc zwiększała się z narastaniem klasy w skali Childa-Pugha-Turcotte'a (CPT) określającej stopień niewydolności wątroby [16]. W związku z tymi obserwacjami sugerowano, że wydłużenie QTc może sprzyjać pojawianiu się groźnych zaburzeń rytmu serca i zwiększać u chorych z marskością wątroby ryzyko nagłych zgonów sercowych [3,7].

Nie mniejsze znaczenie w rozwoju niewydolności serca u tych chorych miały zmiany zachodzące w fibroblastach i przestrzeni międzykomórkowej serca. Narastające i zmienione jakościowo włóknienie międzykomórkowe zmieniało przestrzenne uporządkowanie komórek, powodując m.in. zmianę geometrii jam serca, upośledzenie efektywnego skurczu i przekaźnictwa międzykomórkowego [14,24,25].

### Zmiany hemodynamiki w marskości wątroby

Do zasadniczych zmian w hemodynamice obwodowej towarzyszących marskości wątroby należy nadciśnienie wrotne, które jest najczęściej następstwem przewlekłych, rzadziej ostrych chorób mięszu wątroby [12]. Kluczową rolę w powstaniu i rozwoju marskości wątroby przypisuje się dynamicznym zmianom kurczliwości komórek gwiaździstych, które aktywując swój aktywny cytoskielet, zmniejszają średnicę przestrzeni Dissego i powodują wzrost oporu naczyń wewnątrzwątrobowych [12,14]. Aktywowane komórki gwiaździste wydzielają również wiele cytokin i neurohormonów o wielokierunkowym autokrynnym, parakrynnym i endokrynnym działaniu [12,14].

**TABELA 2.** Zestawienie neurohormonów i innych czynników działających na układ krążenia chorych z marskością wątroby [3,14,26]

Czynniki o właściwościach naczynioskurczowych	Czynniki o właściwościach naczyniorozkurczowych
Angiotensyna II (Ang II)	Mózgowe peptydy natriuertyczne (BNP, proBNP, NT-proBNP)
Adrenalina i noradrenalina	Przedsionkowy peptyd natriuertyczny (ANP)
Układ współczulny	Adenozyna
Endotelina 1 (ET-1)	Bradykinina
Neuropeptyd Y	Peptyd związany z genem dla kalcytoniny (CGRP)
Układ renina-angiotensyna-aldosteron	Tlenek azotu (NO)
Wazopresyna (ADH)	Tlenek węgla (CO)
	Urotensyna II
	Adrenomodulina
	Substancja P
	Prostacyklina (PGI <sub>2</sub> )
	Czynnik martwicy guza typu alfa (TNF $\alpha$ )
	Wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP)
	Glukagon
	Histamina
	Endokannabinoidy

W mechanizmach odpowiedzialnych za zmiany hemodynamiki w marskości wątroby biorą udział liczne neurohormony i inne czynniki (tab. 2), które powodują zaburzenia równowagi skurczowo-rozkurczowej komórek mięśniowych naczyń obwodowych i serca [3,26].

Mechanizmy zaburzające ogólnoustrojową równowagę hemodynamiczną u chorych z marskością zostają uruchomione, zanim dojdzie do jej dekompensacji. Duże stężenia NO, peptydów natriuertycznych oraz zwiększona aktywność układu RAA i układu współczulnego wyprzedzają pojawienie się wodobrzusza [27,28] i mogą przyczynić się do zmiany ciśnienia tętniczego krwi i niekorzystnie wpływać na czynności serca [3]. Z klinicznego punktu widzenia trudno na tym etapie ustalić szczegółową sekwencję zjawisk, ze względu na ich złożoność i udział wielu czynników. Wskutek działania aktywowanych komórek gwiazdzistych, pobudzenia układu RAA i współczulnego, a następnie przebudowy anatomicznej wątroby dochodzi do narastania oporu naczyniowego w tętniczym łożysku wątrobowym [14]. W mechanizmie pierwotnie kompensacyjnym dochodzi do nadmiernej produkcji NO, co prowadzi do wazodylatacji trzewnego łożyska naczyniowego. Dalsze narastanie rozkurczu naczyń trzewnych i nadciśnienia wrotnego jest natomiast związane z rozwojem niewyrównanej marskości wątroby [16], w której obserwowano stopniową progresję zaburzeń hemodynamicznych spowodowaną pobudzeniem kolejnych mechanizmów adaptacyjnych i postępującym rozszerzaniem naczyń trzewnych, które narastało wraz z nasileniem się niewydolności wątroby określanej w skali CPT [3,28]. Obserwowane zmiany hemodynamiczne, charakterystyczne dla krążenia hiperkinetycznego, w postaci obniżenia efektywnej objętości krążącej krwi i ciśnienia tętniczego, przy

wzroście częstości akcji serca i jego objętości minutowej oraz redukcji systemowego oporu naczyniowego narażały wraz z nasileniem niewydolności wątroby [29].

Czynniki, które przyczyniają się do powstania i rozwoju krążenia hiperkinetycznego, są: obwodowe i centralne rozszerzenie naczyń krwionośnych, dysfunkcja układu autonomicznego, zaburzenie odruchu z baroreceptorów, zmiany w obciążeniu wstępnym i niedostateczne utlenowanie krwi [2,3]. Rozwój krążenia hiperkinetycznego na poziomie komórkowym wiąże się z wewnątrzkomórkowym hamowaniem działania układu współczulnego przez duże ogólnoustrojowe stężenia NO [22,30]. Jest to mechanizm kompensacyjny w odpowiedzi na pierwotne zjawiska kardiodepresyjne i wazokonstrykcyjne [31]. Po zabiegach paracentezy, zabiegach przeszłyjnego wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-żylnego (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) i transplantacji wątroby dochodzi do częściowej normalizacji zaburzeń hemodynamicznych i zmniejszenia stężenia NO [32-35].

W pobudzeniu aktywności układu adrenergicznego u chorych z niewydolnością wątroby bierze udział wiele czynników, do których poza zapalnym mechanizmem spustowym należą: aktywacja receptorów CB1 układu kannabinoidowego, dysfunkcja odruchu z baroreceptorów i pobudzenie nerkowego układu RAA [7,22,29,36].

Innym ważnym mechanizmem kompensacyjnym dla zwiększonego ciśnienia w lewej komorze serca jest wzrost stężenia peptydów natriuertycznych, spośród których najbardziej przydatny okazał się N-końcowy fragment mózgowego propeptydu natriuertycznego (NT-proBNP) [37]. Poza potencjalnie leczniczym działaniem jego stężenie w krążącej krwi jest wykorzystywane dla określenia stopnia niewydolności

**TABELA 3.** Zmiany hemodynamiczne w układzie krążenia chorych z marskością wątroby [3,16]

Układ krążenia	Wskaźnik	Zmiany
Serce	Częstość akcji serca	Zwiększenie
	Objętość minutowa serca	Zwiększenie
	Objętość lewego przedsionka	Zwiększenie
	Objętość lewej komory	Zmniejszenie/zwiększenie
	Końcoworozkurczowe ciśnienie w lewej komorze	Bez zmian
	Objętość prawego przedsionka	Bez zmian/zwiększenie
	Ciśnienie w prawym przedsionku	Bez zmian/zwiększenie
	Objętość prawej komory	Bez zmian/zmniejszenie/zwiększenie
	Końcoworozkurczowy wymiar prawej komory	Zwiększenie
	Końcoworozkurczowe ciśnienie w prawej komorze	Bez zmian
Krążenie systemowe	Objętość osocza	Zwiększenie
	Całkowita objętość krwi	Zwiększenie
	Centralna i tętnicza objętość krwi	Zmniejszenie/bez zmian
	Obwodowa objętość krwi	Zwiększenie
	Ciśnienie tętnicze krwi	Zmniejszenie/bez zmian
	Opór obwodowy naczyń	Zmniejszenie
	Podatność naczyń tętniczych	Zwiększenie
Krążenie płucne	Płuczny przepływ krwi	Zwiększenie
	Płuczne ciśnienie tętnicze	Bez zmian/zwiększenie
	Płuczny opór naczyniowy	Zmniejszenie/zwiększenie
Krążenie szkieletowe i skórno-mięśniowe	Szkieletowy przepływ krwi	Zwiększenie/bez zmian
	Skórny przepływ krwi	Zwiększenie/bez zmian
Krążenie wątrobowe i trzewne	Przepływ wątrobowy	Zmniejszenie/bez zmian/zwiększenie
	Wątrobowy gradient ciśnienia żylnego	Zwiększenie
Krążenie nerkowe	Nerkowy przepływ krwi	Zmniejszenie
	Współczynnik filtracji kłębuszkowej	Zmniejszenie/bez zmian

serca i przewidywania przebiegu kardiomiopatii marskiej [38-40]. Woo i wsp. [8] wykazali, że zwiększenie stężenia NT-proBNP w osoczu narastało w marskości wątroby wraz z postępem choroby wątroby i korelowało ze skalami CPT i MELD (model of end-stage liver disease). W niealkoholowej marskości oznaczanie mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP) okazało się przydatne w prognozowaniu progresji choroby [41], a jego stężenie w osoczu powyżej 600 ng/l jest wskaźnikiem niekorzystnego jej przebiegu [42]. Wykazano również, że NT-proBNP może być istotnym wskaźnikiem różnicującym wodobrzusze związane z marskością od powstałego w następstwie niewydolności serca. Okazało się bowiem, że stężenie tego peptydu w surowicy krwi i także w płynie pobranym z jamy brzusznej chorych z wodobrzuszem pochodzenia sercowego było 60 razy większe niż w przypadkach wodobrzusza związanego z marskością wątroby [33].

W niewyrównanej marskości zaburzenia hemodynamiki obwodowej wydają się przeważać nad zmianami w układzie naczyniowym zależnymi od kardiomiopatii marskiej. Zaburzenia dystrybucji krwi w narządach chorych z marskością wywołują niewydolność wielonarządową, nazywaną ZDK. Cechują go liczne zmiany w układzie krążenia przedstawione w tabeli 3. W skład

tego zespołu wchodzi: gastropatia i kolopatia wrotna, encefalopatia wrotna, zespół wątrobowopłuczny, kardiomiopatia wrotna oraz zespół wątrobowonerkowy 1 i 2 typu [27,38]. Dotąd nie ustalono kolejności pojawiania się składowych ZDK ani ich wzajemnych zależności [2-4,9,17].

Marskość wątroby prowadzi do zmian w hemodynamice, które zaznaczają się również w modyfikowaniu ciśnienia tętniczego krwi [10]. W niewyrównanej marskości, szczególnie długo trwającej, dochodzi do przewagi rozkurczu naczyń nad ich skurczem i redukcji ciśnienia tętniczego krwi [10]. Nawet u chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym lub wtórnym dekompenacja marskości wątroby powoduje zazwyczaj obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, a często jego normalizację, mimo że opór systemowy naczyń i podatność tętnic u tych chorych nie ulegają zmianie [10,43]. W piśmiennictwie można znaleźć również doniesienia, z których wynika, że ciśnienie tętnicze krwi chorych z marskością, nawet niewyrównaną, nie ulega zmianom [1,4,41,44] lub pozostaje podwyższone [45].

Wartość ciśnienia tętniczego krwi jest związana nie tylko ze zmianami czynnościowymi naczyń, lecz także z ich przebudową. U chorych z marskością wątroby dochodzi do wzrostu stężenia cytokin prozapalnych

i cholesterolu w surowicy krwi, które sprzyjają rozwojowi miażdżycy i przebudowie ściany naczyniowej [12,46,47].

W badaniach rytmu okołodobowego ciśnienia tętniczego krwi u chorych z marskością wykazano istotnie mniejszą redukcję ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w nocy niż w grupie osób zdrowych [48-50]. Występowanie u tych chorych zjawiska non-dipper (niedostateczny spadek ciśnienia w nocy) jest prawdopodobnie związane z współistniejącą dysfunkcją układu wegetatywnego.

Z piśmiennictwa wynika, że chorym z marskością wątroby może towarzyszyć niewydolność skurczowa serca [3,7]. W niektórych pracach wykazano, że frakcja wyrzutowa lewej komory u tych chorych była prawidłowa niezależnie od przyczyny i nawet zaawansowania choroby, chociaż obserwowano upośledzenie elektromechanicznej czynności skurczowej, obniżenie objętości wyrzutowej i wskaźnika ciśnieniowo-objętościowego [1,7,9,41]. Wong i wsp. [1] sugerowali, że u chorych z marskością należy ostrożnie interpretować znaczenie frakcji wyrzutowej wyliczanej z wymiaru lewej komory w rozkurczu. Jednocześnie dla obiektywizacji oceny czynności skurczowej tej komory u chorych z marskością proponowano obliczanie wskaźnika ciśnieniowo-objętościowego. Jego dokładność i wiarygodność podkreślano szczególnie u chorych z cechami przeciążenia objętościowego. Wielkość tego wskaźnika stopniowo się zmniejszała, równocześnie z redukcją skurczowego ciśnienia tętniczego, i była najniższa u chorych z wodobrzuszem [1].

U chorych z marskością wątroby obserwowano również cechy niewydolności rozkurczowej lewej komory. Dowiedziono, że upośledzona relaksacja tej komory występowała nawet w klasie A wg skali CPT [24,51]. Badania ujawniły również, że chorzy z marskością i wodobrzuszem charakteryzowali się bardziej niekorzystnymi wartościami wskaźników określających czynność rozkurczową lewej komory niż chorzy bez wodobrzusza [1,23,40]. Na podstawie nowszych doniesień można wnosić, że niektóre wskaźniki w badaniach obrazowych oceniające stopień niewydolności rozkurczowej serca u chorych z marskością z wodobrzuszem w małym stopniu zależą od obciążenia wstępnego [8]. W nielicznych badaniach [8,24] określających niewydolność rozkurczową serca z zastosowaniem metody doplera tkankowego wykazano u chorych z marskością nasilenie dysfunkcji serca w miarę narastania włóknienia w wątrobie i niewydolności tego narządu określanej w skali CPT [24].

U chorych z marskością i wodobrzuszem, poza występowaniem niewydolności rozkurczowej serca, obserwowano także powiększenie jam serca, które było bardziej nasilone niż u chorych bez wodobrzusza [1,23,40,52,53]. Zmiany te tłumaczono m.in. zwiększonym obciążeniem wstępnym, co zostało potwierdzone przez Pozziego i wsp. [54], którzy stwierdzili poprawę funkcji rozkurczowej

lewej komory w następstwie paracentezy i zmniejszenia wodobrzusza. Podobnie wykazano, że w następstwie TIPS lub przeszczepienia wątroby dochodziło nie tylko do normalizacji wymiarów jam serca, lecz także obserwowano istotną poprawę czynności skurczowej i rozkurczowej tego narządu [55,56]. Okazało się, że ustępowanie zaburzeń hemodynamicznych w następstwie paracentezy ogranicza się jedynie do niektórych wskaźników czynności układu krążenia [50].

Cechy niewydolności rozkurczowej lewej komory związanej z marskością wątroby poprzedzają występowanie wazodylatacji trzewnej. Narastają one ze stopniem włóknienia wątroby [24] i jej niewydolnością określaną w skalach CPT i MELD [40,41]. Jak wynika z badań własnych, narastanie niewydolności rozkurczowej lewej komory i upośledzenie czynności skurczowej tej komory występują razem z rozwojem wodobrzusza [50].

W ZDK, szczególnie w niewydolności skurczowej serca towarzyszącej kardiomiopatii marskiej, upatruje się zasadniczej przyczyny zwiększonej śmiertelności chorych z marskością wątroby – okołozabiegowej, zwłaszcza w przypadkach transplantacji wątroby, i ogólnej [57]. Trzeba dodać, że niewydolność skurczowa serca często występuje u chorych z bardziej zaawansowaną marskością [58]. Chorym, którzy wymagają przeszczepienia wątroby, zaproponowano niedawno wykonanie próby dobutaminowej w celu identyfikacji osób o najgorszym rokowaniu [57,58]. Jednak u chorych z kardiomiopatią marską może dochodzić do dyssynchronii międzykomorowej wskutek przeciążenia ciśnieniowo-objętościowego [50], co może być przyczyną fałszywie dodatniego wyniku próby dobutaminowej. W związku z tym, zamiast wykonywać tę próbę przed zabiegami chirurgicznymi, wydaje się, że dla oceny rokowania pozabiegowego byłoby korzystniej przeprowadzać inne badania obrazowe, np. scyntyografię perfuzyjną serca.

Można przyjąć, że rozwój niewydolności skurczowej lewej komory z małą frakcją wyrzutową u chorych z marskością wątroby może być związane z przynajmniej dwoma mechanizmami. Pierwszy zależy od uogólnionego stanu zapalnego, podobnie jak w zapaleniu mięśnia sercowego. Druga prawdopodobna przyczyna małej frakcji wyrzutowej mogłaby być natomiast następstwem niedokrwienia serca, częściej obserwowanego w marskości wątroby [59].

Dotychczas większość obserwacji zmian w układzie krążenia chorych z marskością dotyczyła lewej komory serca. W piśmiennictwie można znaleźć również opisy przeciążenia prawej komory z jej niewydolnością rozkurczową w powiązaniu z marskością [60]. Ze względu na występowanie przeciążenia prawej komory serca oraz zmian hemodynamiki obwodowej u chorych z marskością celowe byłyby badania wzajemnego oddziaływania obu komór serca u tych chorych, zwłaszcza z towarzyszącym wodobrzuszem, co przyczyniłoby się do lepszego poznania roli kardiomiopatii marskiej w ZDK.

## Podsumowanie

Zmiany w układzie krążenia w przebiegu marskości wątroby, zwłaszcza powikłanej wodobrzuszem, wynikają z bardzo złożonych mechanizmów. Można przypuszczać, że niektóre czynniki przyczynowe są wspólne dla obu patologii, w tym infekcje, zaburzenia metaboliczne i zmiany neurohormonalne. Poza znaczeniem sprawczym te ostatnie pojawiają się również w następstwie niewydolności, zarówno wątroby, jak i krążenia, najczęściej w mechanizmie adaptacyjnym, często niekorzystnym dla funkcjonowania organizmu. Ponadto występujące w marskości wątroby zaburzenia hemodynamiki obwodowej, w tym narządowej, polegające głównie na zakłóceniach czynności skurczowo-rozkurczowej naczyń, zmianach objętości krążącej krwi i jej przepływu mają niewątpliwie wpływ na pracę i strukturę serca. W konsekwencji rozwija się krążenie hiperkinetyczne, które jest charakterystycznym obrazem niewyrównanej marskości, a związana z chorobą wątroby kardiomiopatia zwana marską prowadzi do niewydolności serca, początkowo rozkurczowej, a w miarę postępu choroby także skurczowej. Dotychczas nie zostały poznane patofizjologiczne powiązania między marskością wątroby a zaburzeniami w układzie krążenia, zwłaszcza w sercu, co nakazuje przeprowadzenie dalszych badań.

## Piśmiennictwo

1. 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* 1999; 97: 259-267.
2. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular dysfunction in cirrhosis. Pathophysiological evidence of a cirrhotic cardiomyopathy. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 785-794.
3. Henriksen JH, Møller S. Cardiac and systemic haemodynamic complications of liver cirrhosis. *Scand Cardiovasc J* 2009; 43: 218-225.
4. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002; 87: 9-15.
5. Cabrera J, Falcon L, Gorriz E, et al. Abdominal decompression plays a major role in early postparacentesis haemodynamic changes in cirrhotic patients with tense ascites. *Gut* 2001; 48: 384-389.
6. Kowalski HJ, Abelman WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953; 32: 1025-1033.
7. Wong F. Cirrhotic cardiomyopathy. *Hepato Int* 2009; 3: 294-304.
8. Woo JJ, Koh YY, Kim HJ, et al. N-terminal proB-type natriuretic peptide and the evaluation of cardiac dysfunction and severity of disease in cirrhotic patients. *Yonsei Med J* 2008; 49: 625-631.
9. Baik SK, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 15.
10. Henriksen JH, Møller S. Liver cirrhosis and arterial hypertension. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 678-685.
11. Kazankov K, Holland-Fischer P, Andersen NH, et al. Resting myocardial dysfunction in cirrhosis quantified by tissue Doppler imaging. *Liver Int* 2011; 31: 534-540.
12. Aller M, Arias J, Cruz A, et al. Inflammation: a way to understanding the evolution of portal hypertension. *Theor Biol Med Model* 2007; 4: 44; [<http://www.tbiomed.com/content/4/1/44>].
13. Glenn TK, Honar H, Liu H, et al. Role of Cardiac Myofibrillar Proteins Titin and Collagen in the Pathogenesis of Diastolic Dysfunction in Cirrhotic Rats. *J Hepatol* 2011; Apr 13 (abstract)
14. Sanyal AJ, Shah VH (red.) Portal hypertension: pathobiology, evaluation, and treatment. Humana Press, Totowa, New Jersey 2005.
15. Al-Hamoudi WK. Cardiovascular changes in cirrhosis: pathogenesis and clinical implications. *Saudi J Gastroenterol* 2010; 16: 145-153.
16. Møller S, Henriksen J. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut* 2008; 57: 268-278.
17. Liu H, Gaskari S, Lee S. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: Pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 837-842.
18. Kashani A, Landaverde C, Medici V, et al. Fluid retention in cirrhosis: pathophysiology and management. *Q J Med* 2008; 101: 71-85.
19. Yang YY, Liu H, Nam SW, et al. Mechanisms of TNF $\alpha$ -induced cardiac dysfunction in cholestatic bile duct-ligated mice: Interaction between TNF $\alpha$  and endocannabinoids. *J Hepatol* 2010; 53: 298-306.
20. Massion P, Feron O, Dessy C, et al. Nitric oxide and cardiac function. *Circ Res* 2003; 93: 388-398.
21. Prabhu S. Cytokine-induced modulation of cardiac function. *Circ Res* 2004; 95: 1140-1153.
22. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002; 35: 478-491.
23. Valeriano V, Funaro S, Lionetti R, et al. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3200-3205.
24. Raedle-Hurst TM, Welsch C, Forestier N, et al. Validity of N-terminal propeptide of the brain natriuretic peptide in predicting left ventricular diastolic dysfunction diagnosed by tissue doppler imaging in patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 865-873.
25. Lewartowski B, Mackiewicz U. Komórkowe drogi przekazywania sygnałów w przeroście i niewydolności serca. *Kardiologia Pol* 2006; 64: 10(suppl. 6): 591-600.
26. Martell M, Coll M, Ezkurdia N, et al. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension. *World J Hepatol* 2010; 2: 208-220.
27. Hartleb M. Zespół dysfunkcji krążeniowej towarzyszący marskości wątroby. *Przegl Epidemiol* 2005; 59: 549-558.
28. Hartleb M. Zaburzenia hemodynamiczne w obrębie krążenia układowego jako przyczyna powikłań nadciśnienia wrotnego u chorych z marskością wątroby. *Hepatology* 2008; 8: 78-86.
29. Møller S, Iversen J, Henriksen J, et al. Reduced baroreflex sensitivity in alcoholic cirrhosis: relations to hemodynamics and humoral systems. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: 2966-2972.
30. Garcia-Tsao G, Angulo P, Garcia JC, et al. The diagnostic and predictive value of ascites nitric oxide levels in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1998; 28: 17-21.
31. Colle I, Geerts AM, Van Steenkiste C, et al. Hemodynamic changes in splanchnic blood vessels in portal hypertension. *Anat Rec (Hoboken)* 2008; 291: 699-713.
32. Degoricija V, Zjacic-Rotkovic V, Marout J, et al. Clinical and neurohumoral response to posture, physical exercise, and ascites treatment in Child-Pugh C liver cirrhosis: randomized prospective trial. *Croat Med J* 2003; 44: 178-186.



33. Sheer TA, Joo E, Runyon BA. Usefulness of serum N-terminal-proBNP in distinguishing ascites due to cirrhosis from ascites due to heart failure. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 23-26.
34. Garcia-Tsao G, Angulo P, Garcia JC, et al. The diagnostic and predictive value of ascites nitric oxide levels in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1998; 28: 17-21.
35. Siroen MP, Wiest R, Richir MC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt-placement increases arginine/asymmetric dimethylarginine ratio in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 7214-7219.
36. Arroyo V. Pathophysiology, diagnosis and treatment of ascites in cirrhosis. *Ann Hepatol* 2002; 1: 72-79.
37. Tschöpe C, Kašner M, Westermann D, et al. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 2005; 26: 2277-2284.
38. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539-2550.
39. Paul B, Soon KH, Dunne J, et al. Diagnostic and prognostic significance of plasma N-terminal-pro-brain natriuretic peptide in decompensated heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Lung Circ* 2008; 17: 497-501.
40. Wong F, Siu S, Liu P, et al. M. Brain natriuretic peptide: is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis? *Clin Sci* 2001; 101: 621-628.
41. Yildiz R, Yildirim B, Karıncaoglu M, et al. Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1115-1120.
42. Radvan M, Svoboda P, Radvanova J, et al. Brain natriuretic peptide in decompensation liver cirrhosis in non-cardiac patients. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 181-185.
43. Henriksen JH, Fuglsang S, Bandtzen F, et al. Arterial hypertension in cirrhosis: arterial compliance, volume distribution, and central haemodynamics. *Gut* 2006; 55: 380-387.
44. La Villa G, Romanelli RG, Casini Raggi V, et al. Plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1992; 16: 156-161.
45. Prabhu P, Srinivasan R, Jayanthi V. Prevalence of arterial hypertension in cirrhosis of liver. *Saudi J Gastroenterol* 2009; 15: 65-66.
46. Kozłowska J, Łoch T, Jabłońska J, et al. Biochemiczne wykładniki włóknienia w przewlekłym zapaleniu wątroby i w marskości wątroby o etiologii wirusowej. *Przegl Epidemiol* 2001; 55: 451-458.
47. El-Zayadi AR. Hepatic steatosis: a benign disease or a silent killer. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4120-4126.
48. Møller S, Christensen E, Henriksen JH. Continuous blood pressure monitoring in cirrhosis. Relations to splanchnic and systemic haemodynamics. *J Hepatol* 1997; 27: 284-294.
49. Møller S, Wiinberg N, Henriksen JH. Noninvasive 24-hour ambulatory arterial blood pressure monitoring in cirrhosis. *Hepatology* 1995; 22: 88-95.
50. Orzeł A. Badania układu sercowo-naczyniowego u chorych z niewyrównaną marskością wątroby przed i po paracentezie. Praca doktorska SUM, Katowice, 2010.
51. Pozzi M, Grassi G, Ratti L, et al. Cardiac, neuroadrenergic and portal hemodynamic effects of prolonged aldosterone blockade in postviral child A cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1110-1116.
52. Acosta F, Sansano T, Palenciano CG, et al. Effects of rapid paracentesis on right ventricular-arterial coupling in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3867-3868.
53. Kogan J, Turkot S, Golzman B, et al. Small artery compliance in cirrhotic patients during total paracentesis. *IMAJ* 2005; 7: 233-236.
54. Pozzi M, Carugo S, Boari G, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997; 26: 1131-1137.
55. Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2007; 56: 869-875.
56. Fukazawa K, Gologorsky E, Manmohansingh V, et al. Is the immediate reversal of diastolic dysfunction of cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation a sign of the metabolic etiology? *Liver Transpl* 2009; 15: 1417-1419.
57. Mandell MS, Lindenfeld J, Tsou MY, et al. Cardiac evaluation of liver transplant candidates. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3445-3451.
58. Kim MY, Baik SK, Won CS, et al. Dobutamine stress echocardiography for evaluating cirrhotic cardiomyopathy in liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2010; 16: 376-382.
59. Kalaitzakis E, Rosengren A, Skommevik T, et al. Coronary artery disease in patients with liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 467-475.
60. Acosta F, Sansano T, Palenciano CG, et al. Effects of rapid paracentesis on right ventricular-arterial coupling in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3867-3868.