



Н. Б. Губергіц¹, Н. В. Беляєва^{1, 2}

¹ Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса

² Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв

Печінка та серцево-судинні захворювання: двобічний зв'язок. Огляд літератури

Захворювання печінки та серцево-судинної системи нерідко супроводжують одне одного. Причини супутніх захворювань серця та печінки патогенетично доцільно розділити на чотири групи: захворювання серця, внаслідок яких уражається печінка; захворювання печінки, що призводять до формування патології серця; зміни серцево-судинної системи та печінки, що мають спільну причину; супутні захворювання серця й печінки, що виникли з різних причин. Застійна гепатопатія розвивається внаслідок правополуночкової серцевої недостатності різної етіології (констриктивний перикардит, недостатність трикуспідального клапана, кардіоміопатія та легеневе серце). Венозний застій створює підґрунтя для пошкодження печінки за допомоги трьох основних патогенетичних механізмів: недостатнього печінкового кровотоку, зниження насичення артеріальної крові киснем та підвищення печінкового венозного тиску. В умовах тяжкої тривалої гіпотонії, яка порушує вісцеральну перфузію та створює підґрунтя для гіпоксемії, можливий розвиток ішемічного гепатиту. Гепатопульмональний синдром — клінічний синдром, який має певний симптомокомплекс, що охоплює патологічне артеріо-венозне шунтування в судинах легень, артеріальну гіпоксемію, захворювання печінки та/або портальну гіпертензію. Портопальмональна гіпертензія — легенева артеріальна гіпертензія на тлі портальної гіпертензії без альгернативної причини легеневої гіпертензії. Гемохроматоз, хронічний алкоголізм і амілоїдоз — найчастіші причини супутніх захворювань серця та печінки зі спільною етіологією. З'ясування патогенетичного варіанта супутніх захворювань має важливе значення для визначення тактики лікування, особливо для вирішення питання про хірургічне втручання чи трансплантацію серця або печінки.

Ключові слова: застійна гепатопатія, ішемічний гепатит, операція Фонтена, трансплантація печінки, гепатопульмональний синдром, портопальмональна гіпертензія.

Захворювання печінки та серцево-судинної системи нерідко супроводжують одне одного. Причини супутніх захворювань серця та печінки патогенетично доцільно розділити на чотири групи: захворювання серця, внаслідок яких уражається печінка; захворювання печінки, що призводять до формування патології серця; зміни серцево-судинної системи та печінки, що мають спільну причину; супутні захворювання серця й печінки, що виникли з різних причин [58]. З'ясування патогенетичного варіанта супутніх захворювань має важливе значення для

визначення тактики лікування, особливо для вирішення питання про хірургічне втручання чи трансплантацію серця або печінки [21, 36, 69].

Особливості кровотоку в печінці

Печінка є органом із великою кількістю судин, на неї припадає близько 25 % серцевого викиду за рахунок подвійного кровопостачання: вона отримує насичену киснем кров із печінкової артерії та дезоксигеновану кров із ворітної вени [26]. Тому печінка чутлива до гемодинамічних змін в артеріальному та портальному венозному

© 2023 Автори • Authors

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 • Published under the CC BY-ND 4.0 license

Отримано • Received 25/09/2023. Прийнято до друку • Accepted 27/10/2023

Контактна інформація • Corresponding author

Губергіц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., пров. гастроентеролог клініки. E-mail: profnbg@ukr.net. <http://orcid.org/0000-0003-3655-9554>

кровообігу. На насичену киснем артеріальну кров припадає близько 25 % від загального печінкового кровотоку, а решту печінкового кровотоку становить дезоксигенована кров із ворітної вени після їди, з вищим вмістом кисню натще [47]. Артеріальне та венозне кровопостачання сходяться в печінкових синусоїдах, які є мікросудинними каналами печінки [33]. Між кровопостачанням печінкової артерії та ворітної вени існує динамічний і компенсаторний зв'язок [24]. Зниження портального кровотоку спричиняє компенсаторне посилення печінкового артеріального кровотоку й навпаки [48]. Ця регуляторна реакція підтримує оксигенацію печінки та зберігає постійний рівень загального печінкового кровотоку [20, 50]. Показано, що реакція печінкового артеріального буфера може компенсувати зниження портального кровотоку на 25–60 % [48, 49]. Однак кровотік у ворітній вені не регулюється автоматично і тому залежить від мезентеріального кровообігу та градієнта тиску у ворітній і печінковій венах [7, 14, 53].

Захворювання серця, внаслідок яких уражується печінка

Застійна гепатопатія

Застійна гепатопатія розвивається внаслідок правошлуночкової серцевої недостатності різної етіології (констриктивний перикардит, недостатність трикуспідального клапана, кардіоміопатія та легеневе серце) [27, 80]. Венозний застій створює підґрунтя для пошкодження печінки за допомоги трьох основних патогенетичних механізмів: недостатнього печінкового кровотоку, зниження насичення артеріальної крові киснем та підвищення печінкового венозного [31]. Підвищений центральний венозний тиск передається на печінкові вени й синусоїди та ще більше знижує приплив крові по ворітній вені [5, 31]. Підвищений печінковий венозний тиск також спричиняє синусоїдальний застій, розширення синусоїдів і ексудацію білка та рідини в простори Диссе. Накопичення ексудату в просторі Диссе погіршує дифузю кисню й поживних речовин до гепатоцитів [31, 67]. У багатьох пацієнтів хронічний венозний застій у печінці залишається безсимптомним, у них домінують вияви правошлуночкової серцевої недостатності [27]. Відхилення від норми біохімічних печінкових показників часто виявляють під час рутинного лабораторного обстеження, зокрема підвищення рівня амінотрансфераз, що перевищує верхню межу норми в 2–5 разів [78]. Можлива некон'югована гіпербілірубінемія, але загальний рівень білірубину рідко перевищує

30 мг/л. Легка гіпоальбумінемія спостерігається в 30–50 % хворих [27]. У пацієнтів може спостерігатися подовження протромбінового часу, не пропорційно щодо інших маркерів дисфункції печінки [80]. З появою симптомів пацієнти можуть відчувати тупий біль у правому підребер'ї внаслідок розтягування капсули печінки, рідше розвивається жовтяниця [14, 53]. Фізикальне обстеження може виявити гепатомегалію, причому іноді печінка пульсує [27]. У близько 25 % пацієнтів із хронічними застійними явищами в печінці має місце асцит із високим вмістом білка (загальний асцитичний білок > 25 г/л) і градієнтом альбуміну сироваткового/альбуміну асцитичної рідини > 1,1 [26]. Клінічні ознаки портальної гіпертензії чи портосистемного шунта зазвичай відсутні до розвитку цирозу печінки [56].

Застій у печінці може розвинути гостро на тлі гострої трикуспідальної регургітації, інфаркту правого шлуночка або утворення тромбу в правому передсерді [21]. Пацієнти з гострим застоєм у печінці часто скаржаться на дискомфорт у правому підребер'ї та збільшення розміру живота внаслідок асциту. Фізикальне обстеження може виявити печінково-югулярний рефлюкс [14, 53]. При лабораторному дослідженні часто виявляють гіпербілірубінемію, підвищення показників трансаміназ у 5–8 разів [80].

Ішемічний гепатит

Печінковий кровообіг має надійні компенсаторні механізми для підтримки кровотоку та оксигенації. Однак в умовах тяжкої тривалої гіпотонії, яка порушує вісцеральну перфузію та створює підґрунтя для гіпоксемії, можливий розвиток ішемії печінки [21, 55]. Ішемічний гепатит характеризується швидким транзиторним підвищенням рівня амінотрансфераз у сироватці крові на тлі серцевої, серцево-судинної або дихальної недостатності за відсутності інших причин відхилень печінкових показників [74]. Ішемічний гепатит може виникнути на тлі кардіогенного шоку або в пацієнтів із хронічною тяжкою серцевою недостатністю та різким зниженням серцевого викиду, спричиненим аритмією, інфарктом міокарда або скороминущою гіпотензією [56]. У більшості пацієнтів із діагнозом ішемічного гепатиту має місце правобічна серцева недостатність. Це дає підставу припустити, що хронічний венозний застій створює підґрунтя для ішемічного ушкодження гепатоцитів [71]. Зниження припливу добре оксигенованої печінкової артеріальної крові може призвести до центрилобулярного некрозу зони 3, яка найбільш схильна до гіпоксичного пошкодження [21].

Ішемічний гепатит часто діагностують при виявленні підвищеного рівня трансаміназ після епізоду артеріальної гіпотонії або інфаркту міокарда [69]. У пацієнтів можуть спостерігатися симптоми гострого гепатиту (нудота, анорексія, нездужання та біль у правому підребер'ї). Характерне різке (у 1/25 разів вище за верхню межу норми) і швидке (протягом 24–48 год після провокаційної клінічної ситуації) підвищення рівня амінотрансфераз у сироватці крові [52]. Виразне збільшення концентрації лактатдегідрогенази в сироватці крові часто відбувається раніше і більшою мірою, ніж підвищення рівня амінотрансфераз [55]. Величина співвідношення аланінамінотрансфераза/лактатдегідрогеназа < 1,5 допомагає диференціювати ішемічний гепатит від вірусного гепатиту та медикаментозного ураження печінки [26, 30]. За відсутності гемодинамічного порушення, що триває, концентрація аспартатамінотрансферази й аланінамінотрансферази в сироватці крові зазвичай знижується на 50% протягом 72 год і нормалізується впродовж 7–10 днів [14, 53]. Рівень сироваткового білірубину часто підвищується пізніше та відновлюється довше [26].

Лікування ішемічного гепатиту ґрунтується на стабілізації серцевої діяльності та гемодинаміки для оптимізації перфузії та оксигенації органів-мішеней [69]. Прогноз ішемічного гепатиту залежить від тяжкості й прогнозу основного захворювання. Гостра печінкова недостатність як ускладнення ішемічного гепатиту виникає рідко, переважно у пацієнтів із хронічною застійною серцевою недостатністю або цирозом печінки [57].

Хронічний венозний застій у печінці, спричинений операцією Фонтена

Операція Фонтена — це паліативна хірургічна корекція, яку проводять дітям зі складними вадами серця, за яких один зі шлуночків не може виконувати свою функцію. Це може бути правий або лівий шлуночок (ЛШ). Тому операція Фонтена є гемодинамічною корекцією, коли венозна кров (збіднена киснем) із порожнистих вен, що надходить у праве передсердя, перенаправляється, оминаючи серце, прямо в легеневі артерії [61]. Таким чином об'ємне переднавантаження на єдиний шлуночок серця зменшується вдвічі, що запобігає розвитку серцевої недостатності в таких дітей [17, 23]. Операцію Фонтена вважають оптимальним паліативним рішенням для пацієнтів з одношлуночковою фізіологією [18]. У результаті операції утворюється анастомоз між порожнистою веною або правим передсердям та легеневими артеріями, внаслідок чого системна венозна кров повертається в легені без

використання насосної функції правого шлуночка [18, 29]. Деякі патофізіологічні порушення, спричинені циркуляцією Фонтена, призводять до ураження печінки, зокрема до гіпоксемії на тлі хронічного низького серцевого викиду, хронічного підвищення центрального венозного тиску та підвищення опору мезентеріальних судин [61, 66]. Наслідки операції в осіб із кровообігом Фонтена пов'язані з ризиком довгострокових ускладнень, спричинених пасивним венозним застоєм у печінці [10, 42]. Хронічні гемодинамічні особливості та пошкодження судин після операції Фонтена провокують фіброгенез, що може призвести до цирозу печінки та портальної гіпертензії [17, 23]. Ризик печінкових ускладнень і фіброзу підвищується зі збільшенням тривалості гемодинамічних порушень після операції [9]. Гепатоцелюлярна карцинома є пізнім ускладненням операції Фонтена [6, 22, 30, 68], вона може розвинути навіть за відсутності цирозу печінки [61].

Медикаментозне ураження печінки

Аміодарон — антиаритмічний препарат, який асоціюється з великою частотою побічних ефектів, зокрема з гепатотоксичністю. Аміодарон та його метаболіти ліпофільні, тому легко накопичуються в печінці та інших тканинах (шкіра, легені та жир) [32]. Безсимптомне підвищення рівня амінотрансфераз фіксують у близько 25% пацієнтів, які приймають аміодарон [51]. Тяжкий медикаментозний гепатит і фатальна гепатотоксичність розвиваються з частотою < 3 [51, 62]. Рекомендовано з обережністю застосовувати аміодарон у пацієнтів із захворюваннями печінки, особливо з цирозом печінки [32]. Слід контролювати показники печінки один раз на півроку та припинити прийом аміодарону за наявності ознак гепатотоксичності.

До антиаритмічних препаратів з менш виразною порівняно з аміодароном гепатотоксичністю належать хінідин, прокаїнамід, пропафен [21, 55].

Інші засоби з помірною гепатотоксичністю, які застосовують у кардіології, — інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, метилдопа, β-адреноблокатори, гідралазин, блокатори повільних кальцієвих каналів, тіазидові діуретики. Слід пам'ятати про гепатотоксичність статинів, нефракціонованого гепарину та низькомолекулярних гепаринів [1].

Захворювання печінки, вторинні щодо переливання крові

У пацієнтів із недостатністю кровообігу можливий розвиток анемії. Її вважають незалежним

чинником ризику несприятливих наслідків [25]. Переливання крові зазвичай рекомендують для підтримки рівня гемоглобіну $> 70\text{--}80$ г/л у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або ішемічною хворобою серця (ІХС) [40]. Крім того, пацієнти з вродженими вадами серця часто отримують періопераційні переливання [79]. Наявність РНК вірусу гепатиту С (ВГС) реєструють у близько 4 % пацієнтів із ІХС, які перенесли операцію на серці [77]. Антитіла до ВГС виявлено у 8 % цих пацієнтів [15, 77]. У пацієнтів з ІХС, які перенесли операцію на серці, поширеність інфекції ВГС у 5 разів вища порівняно із загальною популяцією відповідного віку [3, 76, 77].

Захворювання печінки, які призводять до формування патології серця

Захворювання печінки, що прогресують, пов'язані зі змінами системного судинного опору та гіпердинамічним [82]. Ці зміни можуть спричинити циротичну кардіоміопатію (одна з форм хронічної серцевої дисфункції, що характеризується зниженням скоротливості міокарда та/або порушенням діастолічної функції, супроводжується електрофізіологічними особливостями, виникає на тлі цирозу печінки будь-якої етіології за відсутності інших хвороб серця), а також створити підґрунтя для зміни легеневих судин, що призводять до гепатопульмонального синдрому (ГПС) або портопупульмональної гіпертензії (ППГ) [21].

Гепатопульмональний синдром

Гепатопульмональний синдром — це клінічний синдром, симптомокомплекс якого охоплює патологічне артеріо-венозне шунтування в судинах легень, артеріальну гіпоксемію, захворювання печінки та/або портальну гіпертензію [63]. Цей синдром підтверджує парціальний тиск кисню < 80 мм рт.ст. або альвеолярно-артеріальний градієнт кисню ≥ 15 мм рт.ст. при диханні на свіжому повітрі. Розширення легеневих судин виявляють під час ехокардіографії з контрастним посиленням або радіонуклідного перфузійного сканування легень. Точний патогенез ГПС не зрозумілий, але вважають, що він спричинений порушенням реактивності легеневих судин, ремоделюванням судин і зниженням виведення легеневих вазодилататорів із кровообігу печінкою [16]. Поширеність ГПС, зареєстрована в центрах трансплантації, варіює від 5 до 32 % [70]. Тяжкість ГПС класифікують залежно від альвеолярно-артеріального градієнта кисню та парціального тиску кисню. Вона є важливим предиктором виживання та ризику

трансплантації печінки [65]. Пацієнтам із гіпоксемією може знадобитися тривала додаткова киснева терапія [14, 53]. Трансплантація печінки нині є єдиним ефективним методом лікування ГПС [64]. Можливе повне усунення ГПС упродовж перших 6–12 міс після трансплантації печінки [4, 13, 35, 44, 73].

Портопупульмональна гіпертензія

Портопупульмональна гіпертензія — це легенева артеріальна гіпертензія на тлі портальної гіпертензії без альтернативної причини легеневої гіпертензії. Її діагностують, якщо при катетеризації правих відділів серця у пацієнтів із легеневою гіпертензією середній тиск у легеневій артерії > 25 мм рт.ст. у спокої, тиск заклинювання легеневих капілярів < 15 мм рт.ст. [8]. Поширеність ППГ становить 5 % у пацієнтів після трансплантації печінки [12, 45, 81]. Пацієнтам із ППГ призначають легеневу вазомоторну фармакотерапію, що має судинорозширювальну, антиагрегантну й антипроліферативну дію (аналогі простацикліну, антагоністи рецепторів ендотеліну, донатори оксиду азоту тощо) [37]. Посттрансплантаційна смертність у пацієнтів із ППГ вища, особливо в осіб із середнім тиском у легеневій артерії ≥ 35 мм рт.ст. [43, 44].

Захворювання, що уражають печінку та серце і мають спільну етіологію

На печінку та серце одночасно може впливати основний патологічний системний процес. У групі з 32 пацієнтів, яким провели біопсію ендоміокарда та печінки, виявлено, що найчастішими причинами супутніх захворювань серця та печінки були гемохроматоз, хронічний алкоголізм, амілоїдоз [58]. Рідкіснішими причинами супутніх захворювань серця та печінки є сепсис [41], хвороби накопичення глікогену, саркоїдоз, синдром набутого імунodefіциту [1] і токсичність ацетамінофену [39].

Патологія, пов'язана зі зловживанням алкоголем

Захворювання печінки, пов'язані зі зловживанням алкоголем, є однією з провідних причин хронічних захворювань печінки у світі. Крім того, вживання алкоголю може прискорити фіброгенез за інших форм захворювань печінки, таких як вірусний гепатит або гемохроматоз [72].

Алкогольна кардіоміопатія є наслідком хронічного зловживання алкоголем, вона характеризується дилатацією ЛШ, нормальною або зменшеною товщиною стінки ЛШ та збільшенням маси міокарда ЛШ [60]. Діагноз алкогольної

кардіоміопатії слід запідозрити в пацієнтів із симптомами серцевої недостатності та хронічним зловживанням алкоголем в анамнезі. Складно диференціювати алкогольну та циротичну кардіоміопатію. Останню визначають як хронічну серцеву дисфункцію, що характеризується ослабленням серцевих скорочень та/або діастолічної дисфункцією, а також електрофізіологічними порушеннями у пацієнтів із цирозом печінки та відсутністю інших відомих захворювань серця [54]. Лікування алкогольної кардіоміопатії та захворювань печінки, пов'язаних зі зловживанням алкоголем, полягає в повній відмові від алкоголю та корекції дефіциту нутрієнтів [75]. Серцева недостатність із низькою фракцією викиду може потребувати фармакотерапії (β-адреноблокатори, діуретики, серцеві глікозиди, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту) [75].

Амілоїдоз

Амілоїдоз — захворювання, що характеризується відкладенням у тканинах низькомолекулярних субодиноць сироваткових білків. Амілоїдоз зазвичай виявляється симптомами, пов'язаними з ураженням нирок, серця та периферичної нервової системи. Інфільтрацію печінки з відкладеннями амілоїду рееструють у близько 70 % пацієнтів з амілоїдозом [28, 59]. Відкладення амілоїду виявляють у печінковій паренхімі, стромі та судинах [38]. У більшості пацієнтів з ураженням печінки при амілоїдозі спостерігають гепатомегалію та підвищення рівня лужної фосфатази [46]. Ураження серця при амілоїдозі може виявлятися систолічною або діастолічною серцевою недостатністю, порушенням провідності або інфарктом міокарда, якщо залучені коронарні артерії [19]. Серцева недостатність є найчастішим виявом амілоїдної кардіоміопатії [14, 53].

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, збір та опрацювання матеріалу, редагування — Н. Б. Г.; написання тексту — Н. В. Б.

Список літератури

1. Шифф ЮР, Соррел МФ, Мэддрей УС. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания. Сер. Болезни печени по Шиффу. Москва: Гэотар-Медиа; 2011. 480 с.
2. Acierno LJ. Cardiac complications in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): a review. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13(5):1144-54. doi: 10.1016/0735-1097(89)90277-5.
3. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med.* 1999;341(8):556-62. doi: 10.1056/NEJM199908193410802.
4. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003;37(1):192-7. doi: 10.1053/jhep.2003.50023.
5. Asrani SK, Asrani NS, Freese DK, et al. Congenital heart disease and the liver. *Hepatology.* 2012;56(3):1160-9. doi: 10.1002/hep.25692.
6. Asrani SK, Warnes CA, Kamath PS. Hepatocellular carcinoma after the Fontan procedure. *N Engl J Med.* 2013;368(18):1756-7. doi: 10.1056/NEJMc1214222.

7. Bacon B, Joshi S, Granger D. Ischemia, congestive failure, Budd-Chiari syndrome, and veno-occlusive disease. Liver and biliary diseases. Baltimore (MD): Williams and Wilkins; 1992. P. 421-431.
8. Badesch DB, Champion HC, Gomez Sanchez MA, Hoepfer MM, Loyd JE, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz RJ, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 30;54(suppl. 1):S55-S66. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.011. PMID: 19555859.
9. Baek JS, Bae EJ, Ko JS, et al. Late hepatic complications after Fontan operation: non-invasive markers of hepatic fibrosis and risk factors. *Heart*. 2010;96(21):1750-5. doi: 10.1136/hrt.2010.201772.
10. Burkhart HM, Dearani JA, Mair DD, et al. The modified Fontan procedure: early and late results in 132 adult patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(6):1252-9. doi: 10.1016/s0022-5223(03)00117-x.
11. Cassidy WM, Reynolds TB. Serum lactic dehydrogenase in the differential diagnosis of acute hepatocellular injury. *J Clin Gastroenterol*. 1994;19(2):118-21. doi: 10.1097/00004836-199409000-00008.
12. Castro M, Krowka MJ, Schroeder DR, et al. Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients. *Mayo Clin Proc*. 1996;71(6):543-51. doi: 10.4065/71.6.543.
13. Collisson EA, Nourmand H, Fraiman MH, Cooper CB, Bellamy PE, Farmer DG, Vierling JM, Ghobrial RM, Busuttil RW. Retrospective analysis of the results of liver transplantation for adults with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl*. 2002 Oct;8(10):925-31. doi: 10.1053/jlts.2002.35544. PMID: 12360435.
14. Correale M, Tricarico L, Leopizzi A, et al. Liver disease and heart failure. *Panminerva Med*. 2020;62(1):26-37. doi: 10.23736/0031-0808.19.03768-6.
15. Cox DA, Ginde S, Tweddell JS, Earing MG. Outcomes of a hepatitis C screening protocol in at-risk adults with prior cardiac surgery. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2014;5(4):503-6. doi: 10.1177/2150135114547587.
16. Cremona G, Higenbottam TW, Mayoral V, et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J*. 1995;8(11):1883-5. doi: 10.1183/09031936.95.08111883.
17. Dillman JR, Trout AT, Alsaied T, Gupta A, Lubert AM. Imaging of Fontan-associated liver disease. *Pediatr Radiol*. 2020;50(11):1528-41. doi: 10.1007/s00247-020-04776-0.
18. Driscoll DJ. Long-term results of the Fontan operation. *Pediatr Cardiol*. 2007 Nov-Dec;28(6):438-42. doi: 10.1007/s00246-007-9003-4. PMID: 17768650.
19. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, Chamarthi B, Reisinger J, Skinner M, Falk RH. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM*. 1998 Feb;91(2):141-57. doi: 10.1093/qjmed/91.2.141. PMID: 9578896.
20. Eipel C, Abshagen K, Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. *World J Gastroenterol*. 2010;16(48):6046-57. doi: 10.3748/wjg.v16.i48.6046.
21. El Hadi H, Di Vincenzo A, Vettor R, Rossato M. Relationship between heart disease and liver disease: a two-way street. *Cells*. 2020;9(3):567. doi: 10.3390/cells9030567.
22. Elder RW, Parekh S, Book WM. More on hepatocellular carcinoma after the Fontan procedure. *N Engl J Med*. 2013;369(5):490. doi: 10.1056/NEJMc1306854.
23. Emamullee J, Zaidi AN, Schiano T, Kahn J, Valentino PL, Hofer RE, Taner T, Wald JW, Olthoff KM, Bucuvalas J, Fischer R. Fontan-Associated Liver Disease: Screening, Management, and Transplant Considerations. *Circulation*. 2020 Aug 11;142(6):591-604. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045597. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32776846; PMCID: PMC7422927.
24. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Slesinger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease E-book: pathophysiology, diagnosis, management. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2015.
25. Felker GM, Adams Jr. KF, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(5):959-66. doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.070.
26. Ford RM, Book W, Spivey JR. Liver disease related to the heart. *Transplant Rev (Orlando)*. 2015;29(1):33-7. doi: 10.1016/j.trre.2014.11.003.
27. Fortea JI, Puente A, Cuadrado A, Huelin P, Pellón R, González Sánchez FJ, Mayorga M, Cagigal ML, García Carrera I, Cobresos M, Crespo J, Fábrega E. Congestive Hepatopathy. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 10;21(24):9420. doi: 10.3390/ijms21249420. PMID: 33321947; PMCID: PMC7764741.
28. Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis (primary [AL], immunoglobulin light chain): the natural history in 80 patients. *Am J Med*. 1988;85(1):73-80. doi: 10.1200/JCO.1993.11.5.914.
29. Gewillig M, Goldberg DJ. Failure of the Fontan circulation. *Heart Fail Clin*. 2014;10(1):105-16. doi: 10.1016/j.hfc.2013.09.010.
30. Ghaferi AA, Hutchins GM. Progression of liver pathology in patients undergoing the Fontan procedure: chronic passive congestion, cardiac cirrhosis, hepatic adenoma, and hepatocellular carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(6):1348-52. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.10.005.
31. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. The liver in heart failure. *Clin Liver Dis*. 2002;6(4):947-67, viii-ix. doi: 10.1016/s1089-3261(02)00056-9.
32. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G, Olshansky B, Singh B. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. Practice Guidelines Subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Arch Intern Med*. 2000;160(12):1741-8. doi: 10.1001/archinte.160.12.1741.
33. Greuter T, Shah VH. Hepatic sinusoids in liver injury, inflammation, and fibrosis: new pathophysiological insights. *J Gastroenterol*. 2016;51(6):511-9. doi: 10.1007/s00535-016-1190-4.
34. Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, Aronow WS, Jain D, Frishman WH. Cardiac involvement in hemochromatosis. *Cardiol Rev*. 2014;22(2):56-68. doi: 10.1097/CRD.0b013e3182a67805.
35. Gupta S, Castel H, Rao RV, Picard M, Lilly L, Faughnan ME, Pomier-Layrargues G. Improved survival after liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome. *Am J Transplant*. 2010 Feb;10(2):354-63. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02822.x. Epub 2009 Sep 22. PMID: 19775311.
36. Hilscher MB, Kamath PS. The liver in circulatory disturbances. *Liver in Systemic Diseases*. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2019. P 107-121.
37. Humbert M, Lau EM, Montani D, Jais X, Sitbon O, Simonneau G. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2014;130(24):2189-208. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.006974.
38. Iwata T, Hoshii Y, Kawano H, Gondo T, Takahashi M, Ishihara T, Yokota T, Ueda J, Uchino F. Hepatic amyloidosis in Japan: histological and morphometric analysis based on amyloid proteins. *Hum Pathol*. 1995 Oct;26(10):1148-53. doi: 10.1016/0046-8177(95)90279-1. PMID: 7557950.
39. Jones AL, Prescott LF. Unusual complications of paracetamol poisoning. *QJM*. 1997;90(3):161-8. doi: 10.1093/qjmed/90.3.161.
40. Kansagara D, Dyer E, Englander H, Fu R, Freeman M, Kagen D. Treatment of anemia in patients with heart disease: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013;159(11):746-57. doi: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00007.
41. Kaplowitz N. Liver and biliary diseases. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1992.
42. Khairy P, Fernandes SM, Mayer Jr. JE, et al. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation*. 2008;117(1):85-92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.738559.
43. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International liver transplant society practice guidelines: diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Transplantation*. 2016;100(7):1440-52. doi: 10.1097/TP.0000000000001229.
44. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA, Kawut SM, Fallon MB, Manzarbeitia C, Pardo M Jr, Marotta P, Uemoto S, Stoffel MP, Benson JT. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl*. 2004 Feb;10(2):174-82. doi: 10.1002/lt.20016. PMID: 14762853.

45. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology*. 2006 Dec;44(6):1502-10. doi: 10.1002/hep.21431. PMID: 17133488.
46. Kyle RA, Bayrd ED. Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1975;54(4):271-99. doi: 10.1097/00005792-197507000-00001.
47. Lauth WW. *Hepatic circulation: physiology and pathophysiology*. San Rafael (CA): Morgan and Claypool publishers; 2009.
48. Lauth WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol*. 1985;249(5, Pt. 1):G549-G556. doi: 10.1152/ajpgi.1985.249.5.G549.
49. Lauth WW. Relationship between hepatic blood flow and overall metabolism: the hepatic arterial buffer response. *Fed Proc*. 1983 Apr;42(6):1662-6. PMID: 6832383.
50. Lauth WW. The hepatic artery: subservient to hepatic metabolism or guardian of normal hepatic clearance rates of humoral substances. *Gen Pharmacol*. 1977;8(2):73-8. doi: 10.1016/0306-3623(77)90030-1. PMID: 340336.
51. Lewis JH, Ranard RC, Caruso A, Jackson LK, Mullick F, Ishak KG, Seeff LB, Zimmerman HJ. Amiodarone hepatotoxicity: prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. *Hepatology*. 1989 May;9(5):679-85. doi: 10.1002/hep.1840090504. PMID: 2785079.
52. Lightsey JM, Rockey DC. Current concepts in ischemic hepatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(3):158-63. doi: 10.1097/MOG.0000000000000355.
53. Mauriello JN, Straughan MM. Right-sided heart failure and the liver. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2022;34(3):341-50. doi: 10.1016/j.cnc.2022.04.003.
54. Milani A, Zaccaria R, Bombardieri G, Gasbarrini A, Pola P. Cirrhotic cardiomyopathy. *Dig Liver Dis*. 2007;39(6):507-15. doi: 10.1016/j.dld.2006.12.014.
55. Nakashima M, Nakamura K, Nishihara T, Ichikawa K, Nakayama R, Takaya Y, Toh N, Akagi S, Miyoshi T, Akagi T, Ito H. Association between Cardiovascular Disease and Liver Disease, from a Clinically Pragmatic Perspective as a Cardiologist. *Nutrients*. 2023 Feb 1;15(3):748. doi: 10.3390/nu15030748. PMID: 36771454; PMCID: PMC9919281.
56. Naschitz JE, Slobodin G, Lewis RJ, Zuckerman E, Yeshurun D. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J*. 2000;140(1):111-20. doi: 10.1067/mhj.2000.107177.
57. Nouel O, Henrion J, Bernuau J, Degott C, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant hepatic failure due to transient circulatory failure in patients with chronic heart disease. *Dig Dis Sci*. 1980 Jan;25(1):49-52. doi: 10.1007/BF01312732. PMID: 7353450.
58. Ocel JJ, Edwards WD, Tazelaar HD, Petrovic LM, Edwards BS, Kamath PS. Heart and liver disease in 32 patients undergoing biopsy of both organs, with implications for heart or liver transplantation. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(4):492-501. doi: 10.4065/79.4.492.
59. Park MA, Mueller PS, Kyle RA, Larson DR, Plevak MF, Gertz MA. Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Sep;82(5):291-8. doi: 10.1097/01.md.0000091183.93122.c7. PMID: 14530778.
60. Piano MR. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. *Chest*. 2002;121(5):1638-50. doi: 10.1378/chest.121.5.1638.
61. Rathod RH. Predicting and maybe preventing Fontan-associated liver disease. *Heart*. 2023;109(4):248-9. doi: 10.1136/heartjnl-2022-321663.
62. Richer M, Robert S. Fatal hepatotoxicity following oral administration of amiodarone. *Ann Pharmacother*. 1995;29(6):582-6. doi: 10.1177/106002809502900605.
63. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome--a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med*. 2008 May 29;358(22):2378-87. doi: 10.1056/NEJMra0707185. PMID: 18509123.
64. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Is severe arterial hypoxaemia due to hepatic disease an indication for liver transplantation? A new therapeutic approach. *Eur Respir J*. 1994;7(5):839-42. doi: 10.1183/09031936.94.07050839.
65. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve PH, Fallon MB. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004;24(5):861-80. doi: 10.1183/09031936.04.00010904.
66. Ruth ND, Drury NE, Bennett J, Kelly DA. Cardiac and liver disease in children: Implications for management before and after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2020;26(3):437-49. doi: 10.1002/lt.25666.
67. Safran AP, Schaffner F. Chronic passive congestion of the liver in man. Electron microscopic study of cell atrophy and intralobular fibrosis. *Am J Pathol*. 1967;50(3):447-63.
68. Saliba T, Dorkhom S, O'Reilly EM, Ludwig E, Gansukh B, Abou-Alfa GK. Hepatocellular carcinoma in two patients with cardiac cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(7):889-91. doi: 10.1097/MEG.0b013e32832e2bec.
69. Scalzo N, Canastar M, Lebovics E. Part 1. Disease of the heart and liver: a relationship that cuts both ways. *Cardiol Rev*. 2022;30(3):111-22. doi: 10.1097/CRD.0000000000000379.
70. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O, Müller C. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut*. 2002 Dec;51(6):853-9. doi: 10.1136/gut.51.6.853. PMID: 12427789; PMCID: PMC1773478.
71. Seeto RK, Fenn B, Rockey DC. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med*. 2000;109(2):109-13. doi: 10.1016/s0002-9343(00)00461-7.
72. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(2):175-94. doi: 10.1038/ajg.2017.469.
73. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005;41(5):1122-9. doi: 10.1002/hep.20658.
74. Taylor RM, Tujios S, Jinjuvadia K, Davern T, Shaikh OS, Han S, Chung RT, Lee WM, Fontana RJ. Short and long-term outcomes in patients with acute liver failure due to ischemic hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2012 Mar;57(3):777-85. doi: 10.1007/s10620-011-1918-1. Epub 2011 Sep 27. PMID: 21948394; PMCID: PMC5154383.
75. Testino G, Leone S, Pellicano R. Heart disease in patients suffering from alcohol related liver disease. *Panminerva Med*. 2022;64(2):289-90. doi: 10.23736/S0031-0808.20.03889-6.
76. Vogt M, Mühlbauer F, Braun SL, Lang T, Busch R, Lange R, Frösner G, Hess J. Prevalence and risk factors of hepatitis C infection after cardiac surgery in childhood before and after blood donor screening. *Infection*. 2004 Jun;32(3):134-7. doi: 10.1007/s15010-004-2209-y. PMID: 15188071.
77. Wang A, Book WM, McConnell M, Lyle T, Rodby K, Mahle WT. Prevalence of hepatitis C infection in adult patients who underwent congenital heart surgery prior to screening in 1992. *Am J Cardiol*. 2007 Oct 15;100(8):1307-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.05.059. Epub 2007 Jul 25. PMID: 17920376.
78. Weisberg IS, Jacobson IM. Cardiovascular diseases and the liver. *Clin Liver Dis*. 2011;15(1):1-20. doi: 10.1016/j.cld.2010.09.010.
79. Wilkinson KL, Brunskill SJ, Doree C, Trivella M, Gill R, Murphy MF. Red cell transfusion management for patients undergoing cardiac surgery for congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:D009752. doi: 10.1002/14651858.CD009752.pub2.
80. Xanthopoulos A, Starling RC, Kitai T, Triposkiadis F. Heart failure and liver disease: cardiohepatic interactions. *JACC Heart Fail*. 2019;7(2):87-97. doi: 10.1016/j.jchf.2018.10.007.
81. Yang YY, Lin HC, Lee WC, Hou MC, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Portopulmonary hypertension: distinctive hemodynamic and clinical manifestations. *J Gastroenterol*. 2001 Mar;36(3):181-6. doi: 10.1007/s005350170126. PMID: 11291881.
82. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, et al. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(7):539-49.

N. B. Gubergrits¹, N. V. Byelyayeva^{1, 2}

¹ Multi-profile Clinic *Into-Sana*, Odesa

² Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv

Liver and cardiovascular diseases: a two-way relationship. Review

Diseases of the liver and cardiovascular system often accompany each other. It is pathogenetically prudent to divide the causes of concomitant diseases of the heart and liver into four groups: heart diseases that affect the liver; liver diseases that contribute to the development of heart pathology; alterations in the cardiovascular system and liver that have a common cause; and concomitant diseases of the heart and liver that have multiple causes. Congestive hepatopathy develops as a result of right ventricular heart failure of various etiology, including constrictive pericarditis, tricuspid regurgitation, cardiomyopathy, and cor pulmonale. Venous congestion predisposes to liver injury via three main pathogenetic mechanisms: insufficient hepatic blood flow, decreased arterial oxygen saturation, and increased hepatic venous pressure. Ischemic hepatitis may develop under conditions of severe, protracted hypotension, which impairs visceral perfusion and predisposes to hypoxemia. Hepatopulmonary syndrome is a clinical syndrome characterized by a distinct symptom complex, which may include pathological arteriovenous shunting in the pulmonary vessels, arterial hypoxemia, liver disease, and/or portal hypertension. Portopulmonary hypertension is pulmonary arterial hypertension caused by portal hypertension in the absence of an alternative etiology. Hemochromatosis, chronic alcoholism, and amyloidosis are the most common causes of concomitant heart and liver diseases with a common etiology. Determining the pathogenetic variant of concomitant diseases is essential for deciding on treatment strategies, particularly surgical intervention, or heart or liver transplantation.

Keywords: congestive hepatopathy, ischemic hepatitis, Fontan procedure, liver transplantation, hepatopulmonary syndrome, portopulmonary hypertension.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Губергріт НБ, Бєляєва НВ. Печінка та серцево-судинні захворювання: двобічний зв'язок. Огляд літератури. Сучасна гастроентерологія. 2023;6:51-58. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-6-51>.

Gubergrits NB, Byelyayeva NV. Liver and cardiovascular diseases: a two-way relationship. Review. Modern Gastroenterology (Ukraine). 2023;6:51-58. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-6-51>. Ukrainian.