

КАРДИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Иванов А. С., Романова В. А., Колесникова И. А., Аришева О. С., Гармаш И. В., Кобалава Ж. Д.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Медицинский институт, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика Моисеева В. С. (Москва, Россия)

CARDIAC DYSFUNCTION IN ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS

Ivanov A. S., Romanova V. A., Kolesnikova I. A., Arisheva O. S., Garmash I. V., Kobalava Z. D.

"Peoples Friendship University of Russia" (Moscow, Russia)

Для цитирования: Иванов А. С., Романова В. А., Колесникова И. А., Аришева О. С., Гармаш И. В., Кобалава Ж. Д. Кардиальная дисфункция у больных алкогольным циррозом печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;154(6): 52–57.

For citation: Ivanov A. S., Romanova V. A., Kolesnikova I. A., Arisheva O. S., Garmash I. V., Kobalava Z. D. Cardiac dysfunction in alcoholic liver cirrhosis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;154(6): 52–57.

Аришева Ольга Сергеевна

Arisheva Olga S.

Olga.ariheva@yandex.ru

Иванов А. С. — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика Моисеева В. С.

Романова В. А. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика Моисеева В. С.

Колесникова И. А. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика Моисеева В. С.

Аришева О. С. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика Моисеева В. С.

Гармаш И. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика Моисеева В. С.

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика Моисеева В. С.

Ivanov A. S. — MD, fellow student at the department of internal diseases with the course of cardiology and functional diagnostics named after V.S. Moiseev.

Romanova V. A. — MD, PhD, assistant of professor at the department of internal diseases with the course of cardiology and functional diagnostics named after V.S. Moiseev.

Kolesnikova I. A. — MD, PhD, assistant of professor at the department of internal diseases with the course of cardiology and functional diagnostics named after V.S. Moiseev.

Arisheva O. S. — MD, PhD, assistant of professor at the department of internal diseases with the course of cardiology and functional diagnostics named after V.S. Moiseev.

Garmash I. V. — MD, PhD, associate professor at the department of internal diseases with the course of cardiology and functional diagnostics named after V.S. Moiseev.

Kobalava Z. D. — MD, PhD, Doctor of science, professor, head of the department of internal diseases with the course of cardiology and functional diagnostics named after V.S. Moiseev.

Резюме

Цель: изучить характер структурно-функциональных изменений сердца у больных в зависимости от тяжести алкогольного цирроза печени.

Материалы и методы: Включено 80 пациентов с алкогольным циррозом печени (ЦП) без анамнеза заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем (средний возраст $53,1 \pm 12$ лет), среди которых класс по Чайлд-Пью: А — 12 (14,8%), В — 22 (27,2%) и С — 46 (59,2%) больных. Всем больным выполнялась ЭКГ, эхокардиографическое исследование с оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), диастолической функции ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ, у 60 больных определялся уровень NT-proBNP.

Результаты: У всех больных фракция выброса ЛЖ была удовлетворительной ($65,3 \pm 5,8\%$). У 33 (40,7%) больных выявлена гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) (ИММЛЖ $149,8 \pm 20$ г/м²). Нарушение диастолической функции ЛЖ наблюдалось у 58 пациентов (71,6%). Среднее значение уровня NT-proBNP у всех больных 621,5 пг/мл (min 33 пг/мл, max 3849 пг/мл), повышение NT-proBNP > 125 пг/мл наблюдалось у 47 (58%) пациентов. Уровень NT-proBNP положительно коррелирует с количеством набранных баллов по Чайлд-Пью ($R=0,27$, $p<0,05$) и MELD. Не было выявлено связи между тяжестью цирроза печени и структурно-функциональными.

Заключение: У больных алкогольным ЦП наблюдаются структурно-функциональные изменения сердца в виде ГЛЖ, диастолической дисфункции ЛЖ. Более чем у половины больных наблюдалось повышение уровня NT-proBNP, прямо зависящее от тяжести цирроза печени.

Ключевые слова: алкоголь, цирроз печени, кардиальная дисфункция, ремоделирование сердца

Summary

Objective: To evaluate structural and functional cardiac changes in patients with alcoholic cirrhosis in relation to the severity of liver disease.

Methods: Study included 80 patients with alcoholic liver cirrhosis (LC) without history of cardiovascular and respiratory disease. ECG, echocardiography were performed. Plasma values of NT-proBNP were evaluated in 60 patients.

Results: Left ventricular ejection fraction was normal in all patients (mean value $65,3 \pm 5,8\%$). Left ventricular hypertrophy (LVH) (LVMI $149,8 \pm 20$ g/m²) and LV diastolic dysfunction were observed in 33 (40,7%) and 58 (71,6%) patients, respectively. Median NT-proBNP value was 621,5 pg/ml (min 33 pg/ml; max 3849 pg/ml), NT-proBNP elevation (> 125 pg/ml) was observed in 47 (58%) patients. NT-proBNP level positively correlated with the number of points on the Child-Pugh score ($R = 0,27$, $p < 0,05$). There was no relationship between the severity of cirrhosis and structural and functional cardiac changes.

Conclusion: Patients with alcoholic LC frequently demonstrate structural and functional cardiac changes such as left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction. NT-proBNP elevation was observed in more than half of the patients and directly correlated with the severity of cirrhosis.

Key words: alcohol, liver liver, cardiac dysfunction, cardiac remodeling.

До середины 20 века предполагалось, что пациенты с циррозом печени (ЦП) защищены от заболеваний сердца вследствие сниженного артериального давления, гипокоагуляционного синдрома и гиперэстрогении, имеющих место при этом заболевании. Также к кардиопротективным эффектам употребления алкоголя относили его способность повышать уровни липопротеидов высокой плотности, и, как следствие, снижать риск развития ишемической болезни сердца [1].

В середине прошлого века впервые описывается наличие у больных ЦП особого, гипердинамического, типа кровообращения, при котором происходит увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сердечного выброса со снижением системного периферического сосудистого сопротивления и артериального давления [2–3].

Основной причиной изменений гемодинамики является периферическая и висцеральная вазодилатация, развивающаяся вследствие гиперпродукции и активации вазодилатирующих факторов, таких как окись азота, окись углерода и эндогенные каннабиноиды и снижение реактивности сосудов к вазоконстрикторам [3–6].

С другой стороны, алкоголь является одной из причин развития алкогольной дилатационной кардиомиопатии с развитием тяжелой сердечной недостаточности. В связи с этим изменения со

стороны сердца при циррозе печени связывались с кардиотоксическим действием алкоголя, однако в 80-х годах было показано ухудшение функции сердца при неалкогольным циррозом печени [7–9].

В 2008 году выделена форма кардиальной дисфункции при ЦП, получившая название цирротической кардиомиопатии – снижение сократительной способности миокарда в ответ на стресс и/или нарушение диастолического расслабления и наличие электрофизиологических нарушений в отсутствие известной патологии миокарда [3].

Кардиальная дисфункция отмечалась у 50% кандидатов на пересадку печени. Сердечная недостаточность заняла третье место по частоте летальных исходов после трансплантации печени (7–21% послеоперационных смертей). В то же время после пересадки печени у некоторых больных отмечали благоприятную динамику патологии сердца [10–15].

Эпидемиология и проявления структурно-функционального ремоделирования сердечно-сосудистой системы при циррозе печени недостаточно изучены. Редко оценивалось значение таких методов диагностики патологии сердца как speckle-tracking эхокардиографии и NT-proBNP при серьезной патологии печени.

Цель: изучить характер структурно-функциональных изменений сердца у больных АЦ печени.

Материалы и методы

В исследование включено 80 больных (мужчины – 61 (76,3%)) алкогольным ЦП, находящихся на стационарном лечении в терапевтическом отделении. Критерии исключения: анамнез заболеваний

сердечно-сосудистой, дыхательной системы; наличие стойкой артериальной гипертензии, клапанных пороков. Средний возраст больных составил $52,1 \pm 11,8$ лет. Диагноз ЦП был установлен на основании

наличия синдромов портальной гипертензии (клинические симптомы: асцит; инструментальные: варикозно-расширенные вены пищевода, расширение воротной вены >13 мм, расширение селезеночной вены >8 мм, спленомегалия) и печеночной недостаточности (клинические симптомы: отеки, геморрагический синдром; лабораторные: снижение альбумина, протромбинового индекса-ПТИ, холинэстеразы).

Алкогольный генез заболевания был установлен на основании подтверждения самим больным или его родственниками факта избыточного употребления алкоголя (>80 мл чистого алкоголя для мужчин и >40 мл для женщин), положительным результатом опросника CAGE, наличием стигм хронической алкогольной интоксикации, а также при исключении другой этиологии заболевания, прежде всего, вирусов гепатита В и С.

Всем больным помимо стандартного клинического обследования, проводилась электрокардиография в 12 отведениях, эхокардиография на аппарате VIVID7 GE с оценкой размеров и объемов полостей, толщины стенок сердца, систолической, диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). У 51 больного проводилась оценка кинетики миокарда ЛЖ по двумерному изображению – speckle-tracking эхокардиографии путем записи трех видеопетель из трех стандартных апикальных доступов с использованием 16-сегментной модели ЛЖ и анализа программного обеспечения Wall Motion Traking. Нормальным значением

глобальной продольной систолической деформации считали $18,6 \pm 0,1\%$.

Для анализа диастолической функции ЛЖ применялся традиционный метод исследования трансмитрального потока в импульсно-волновом режиме.

Нормальные значения ИММЛЖ были приняты для мужчин <125 г/м², для женщин <110 г/м².

У 60 больных оценивался уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), референсные значения <125 пг/мл.

Больные разделены на группы в зависимости от степени тяжести цирроза печени по Чайлд-Пью и ранжированы по шкале MELD, по формуле $MELD = 9,57 \times \ln(\text{уровень креатинина}) + 3,78 \times \ln(\text{уровень общего билирубина}) + 11,2 \times (MHO) + 6,43$. MELD (Model for End-stage Liver Disease) [16].

Статистический анализ результатов проводили с помощью прикладного пакета программ Statistica 8.0. Для количественных показателей рассчитывали среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD). Достоверность различий оценена с помощью теста Краскела-Уоллеса, однофакторной ANOVA. О различиях качественных признаков судили по критерию χ^2 . Сравнение групп проводилось непараметрическим методом Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия статистических величин и корреляционные связи считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Основные клинико-демографические показатели пациентов представлены в таблице 1. У большинства пациентов (85%) имелся декомпенсированный ЦП, из них более чем у половины класс С по Чайлд-Пью. У больных отмечались следующие синдромы: печеночной недостаточности (отеки у 41 (51,2%), снижение протромбинового индекса до $56,1 \pm 22,7\%$), портальной гипертензии (асцит – 60 (75%), варикозное расширение вен пищевода у 61 (75%)), желтухи у 34 (42,5%) человек. Признаки периферической вазодилатации – пальмарная эритема и телеангиэктазии выявлены у 46 (57,5%) и 42 (52,5%) больных соответственно.

Среднее значение ЧСС 86 ± 12 уд/мин. Тахикардия (ЧСС >90 в минуту) отмечалась у 34 (42,5%) человек, ЧСС составила 97 ± 9 уд/мин. Среднее значение САД- $118 \pm 14,5$ мм рт.ст. и ДАД 73 ± 10 мм рт.ст.

Отмечалась прямая зависимость между тяжестью ЦП, оцененной по шкале MELD и частотой сердечных сокращений ($R=0,25$, $p < 0,05$) и обратная зависимость между тяжестью цирроза печени и величиной систолического АД ($R=0,23$, $p < 0,05$) (таблица 2).

Обсуждение

Алкогольная природа поражения различных органов (в том числе сердца) хорошо известна [17]. При этом чаще всего описывают поражение какого-либо органа (сердце, печень, ЦНС), не уделяя внимания влиянию алкоголя на другие

При эхокардиографическом исследовании сократительная способность миокарда ЛЖ оставалась в пределах нормы и не изменялась в зависимости от тяжести цирроза печени, оцененной как по Чайлд-Пью, так и по MELD. При этом у 27 человек из 51 (52,9%) выявлено нарушение глобальной деформации ЛЖ (GLS $-14,4 \pm 3\%$) без связи с тяжестью цирроза печени.

Гипертрофия левого желудочка отмечалась у 33 (41,2%), среди которых ИММЛЖ составил $150,6 \pm 20,1$ кг/м². Расширение ЛП выявлено у 25 человек (31,2%) и составило $4,5 \pm 0,28$ см.

У 59 больных (73,7%) выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ: 1-го типа у 57 (71,3%), 2-го типа у 2 (2,5%) больных. Диастолическая дисфункция ЛЖ была связана с толщиной задней стенки ЛЖ ($p = 0,023$).

Уровень плазменного NT-proBNP был повышен у 47 пациентов, при этом наблюдалось прямая зависимость между уровнем NT-proBNP и степенью тяжести цирроза печени, оцененной по MELD ($R=0,27$, $p < 0,05$) и Чайлд-Пью ($R=0,28$, $p < 0,05$).

Исследование больных с психиатрической алкоголизмом показало редкость и маловыраженность изменений в сердце. Это же касается поражения печени при алкогольной дилатационной кардиомиопатии, хотя у небольшой части

Показатели	Пациенты с ЦП (N80)
Возраст, годы	52,1±11,8
Мужчины, n (%)	61 (76,3)
Длительность хр. алкогольной интоксикации, года	22
Класс ЧайлдПью, n (%)	
А	12 (15)
В	22 (27,5)
С	46 (57,5)
MELD, баллы	18,7±6,8
MELD, баллы, n (%)	
≤10	10 (12,5%)
10–20	32 (40%)
≥20	38 (47,5%)
Индекс массы тела, кг/м ²	26,8±4,6
Телеангиэктазии, n (%)	38 (47,5)
Пальмарная эритема, n (%)	34 (42,5)
ВРВП, n (%)	61 (75)
Отеки, n (%)	41 (51,2%)
Асцит, n (%)	60 (75)
Гемоглобин, г/л	96,6±28,7
Тромбоциты, тыс/мл	163,4± 105,5
Альбумин, г/л	29,5± 7,5
Холинэстераза, ПТИ,%	2,99±1,47
Билирубин общий, мкмоль/л	56,1± 22,7
Билирубин прямой, мкмоль/л	45,5 (6–619)
Гамма ГТ, Ед/л	21,6 (1,5–348)
Щелочная фосфатаза, Ед/л	285 (15–2064)
АСТ, Ед/л	176,8 ±145
АЛТ, Ед/л	114,4± 100,6
Креатинин, мкмоль/л	35 (11–319)
СКФ, MDRD, мл/мин/1,73м ²	115,8 ± 71,2
	75,8± 34,5

Таблица 1.

Клинико-демографическая характеристика больных алкогольным ЦП.

Показатель	Количество баллов по Чайлд-Пью	Количество баллов по MELD
ЧСС	-	R= 0,25
САД	-	R= -0,23
ДАД	-	-
ФВ	-	-
ИММЛЖ	-	-
NT-proBNP	R= 0,28 -	R= 0,27

Таблица 2.

Корреляция статистически значимых клинико-гемодинамических, электрокардиографических и показателей NT-pro BNP с тяжестью ЦП, оцененной по Чайлд-Пью и MEL.

Примечание:

приведены статистически значимые показатели.

больных обнаружено поражение печени (цирроз) без существенных явлений печеночной недостаточности [18].

При алкогольном поражении печени можно ожидать поражение сердца, связанного с алкоголем. В связи с этим в исследование включались больные без кардиального анамнеза, у которых оценивалось состояние сердца на стадии сформировавшегося цирроза печени, когда можно считать, что изменения сердца в наибольшей степени зависели от печеночной патологии.

Фракция выброса, характеризующая систолическую функцию ЛЖ, у всех наших больных была сохранной (65,3±5,8%), что соответствует данным литературы [19–20]. У 27 из 51 больного по методу speckle-tracking верифицировано нарушение глобальной продольной деформации ЛЖ (скрытая систолическая дисфункция ЛЖ) Полученные результаты согласуются с исследованием Samraio, изучавшего 109 пациентов с ЦП

различной этиологии без предшествующих заболеваний сердца Было выявлено статистически значимое снижение глобальной деформации миокарда у больных ЦП в сравнении с 18 здоровыми добровольцами [21].

У обследованных нами больных не отмечалось связи между тяжестью заболевания печени и нарушением глобальной деформации миокарда. Nazar A и соавт. также не обнаружили связи между систолической функцией и тяжестью ЦП [22], что не исключает связь этих изменений не только с ЦП, но и действием алкоголя.

Диастолическая дисфункция ЛЖ считается следствием ЦП, распространенность ее достигает 45–56% по данным различных авторов [3, 23–25]. В нашем исследовании диастолическая дисфункция наблюдалась у 59 из 80 (73,7%) больных.

Основой диастолической дисфункции является гипертрофия миокарда, его фиброз, субэндотелиальный отек [3]. Наличие гипертрофии ЛЖ,

обнаруженной у наших больных, согласуется с результатами исследования, проведенного в 2011. Среди 135 пациентов с циррозом печени гипертрофия ЛЖ наблюдалась у 43% пациентов, при этом гипертрофия ЛЖ не зависела от этиологии заболевания [25].

Более, чем у половины исследованных нами больных ЦП отмечалось повышение NT-proBNP,

причем уровень его зависел от тяжести ЦП. Наши результаты согласуются данными Henriksen JH и соавт., которые так же показали ассоциацию уровня NT-proBNP с тяжестью цирроза печени, а так же с кардиальной дисфункцией [26]. Однако наши данные, не выявили корреляции между структурными изменениями сердца с уровнем NT-proBNP.

Заключение

Тяжесть заболевания у обследованных больных в первую очередь была обусловлена ЦП с синдромами печеночной недостаточности и портальной гипертензии, а выявленные изменения со стороны сердца (тахикардия, диастолическая дисфункция ЛЖ, ГЛЖ, и нарушение продольной деформации ЛЖ), безусловно, имеют определенное клиническое значение, однако не приводили к выраженной сердечной недостаточности и являлись находкой при

детальном инструментальном исследовании сердца. Тем не менее, они играют значительную роль в прогнозировании исходов хирургических вмешательств, прежде всего, трансплантации печени. Маркер сердечной недостаточности – NT-proBNP был повышен более чем у половины больных с алкогольным ЦП и по-видимому не может являться объективным критерием сердечной недостаточности у данной категории больных.

Литература | Reference

1. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelaub AB, et al: Alcohol consumption and blood pressure. *N Engl J Med* 1977; 296:1194–1200
2. Kowalski H, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953;32:1025–1033.
3. Moller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut* 2008;57:268–278.
4. Sola E, Gines P. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: current management and future perspectives. *J Hepatol*. 2010;53:1135–1145.
5. Martell M, Coll M, Ezkurdia N, Raurell I, Genesca J. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension. *World J Hepatol* 2010;2:208–220.
6. Limas CJ, Guiha NH, Lekagul O, Cohn JN. Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis with ascites. Ineffectiveness of ouabain. *Circulation* 1974;49:754–760.
7. Caramelo C, Fernandez-Munoz D, Santos JC, Blanchart A, Rodriguez-Puyol D, Lopez-Novoa JM, Hernando L: Effect of volume expansion on hemodynamics, capillary permeability and renal function in conscious, cirrhotic rats. *J Hepatol* 1986;6:129–134.
8. Ingles AC, Hernandez I, Garcia-Estan J, Quesada T, Carbonell LF. Limited cardiac preload reserve in conscious cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1991;260: H1912–917.
9. Lee SS, Marty J, Mantz J, Samain E, Braillon A, Lebrech D: Desensitization of myocardial β -adrenergic receptors in cirrhotic rats. *J Hepatol* 1990;12:481–485.
10. Donovan, C.L., et al. Two dimensional and dobutamine stress echocardiography in the prospective assessment of patients with end stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1996;61:1180–1188.
11. Myers, R.P. and Lee, S.S. (2000) Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000;6: S44–S52.
12. Therapondos G, Flapan AD, Plevris JN, Hayes PC: Cardiac morbidity and mortality related to orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:1441–1453.
13. Castell J, Margarit C, Esteban R, Guardia J, Genesca J: Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol*. 2005;42:68–74.
14. Fischer DR, Mathews RA, Neches WH, Zuberbuhler JR: Echocardiographic findings before and after liver transplantation. *Am J Cardiol* 1985;55:1373–1378.
15. Glauser FL: Systemic hemodynamic and cardiac function changes in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Chest* 1990;98:1210–1215.
16. Singal AK, Kamath PS. Model for End-stage Liver Disease. *J Hepatol*. 2013;3(1):50–60.
17. Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов. Под редакцией акад. РАМН Моисеева В. С., 2014, 480 с.
Alkohol'naya bolezny'. Porazhenie vnutrennih organov. Pod redakciej akad. RAMN Moiseeva V.S., 2014, 480 s.
18. Гончаров А. С., Клинико-гемодинамические особенности и иммуновоспалительные изменения у больных хронической сердечной недостаточностью, злоупотребляющих алкоголем. Дисс. На соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2013, 115 с.
Goncharov A. S., Kliniko-gemodinamicheskie osobennosti i immunovospalitel'nye izmeneniya u bol'nyh hronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu, zloupotrebyayushchih alkogolem. Diss. Na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk. Moskva, 2013, 115 s.
19. Keller H, Bezjak V, Stegaru B, Buss J, Holm E, Heene DL. Ventricular function in cirrhosis and portosystemic shunt: a two-dimensional echocardiographic study. *J Hepatol*. 1988;8:658–662.
20. Ahmed SS, Howard M, Hove Wt, Leevy CM, Regan TJ. Cardiac function in alcoholics with cirrhosis: absence of overt cardiomyopathy – myth or fact? *J Am Coll Card* 1984;3:696–702.
21. Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, et al. Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: a tissue-Doppler and speckle tracking echocardiography study. *Liver Int*. 2013;33:1158–65.
22. Nazar A, Guevara M, Sitges M, et al. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *J Hepatol*. 2012;58:51–7.

23. Wong F, Villamil A, Merli M, Romero G, Angeli P, Caraceni P, Steib CJ, Baik SK, Spinzi G, Colombato LA, Salerno F. Prevalence of diastolic dysfunction in cirrhosis and its clinical significance. *J Hepatol.* 2011;54(Suppl 1): A475–476.
24. Kazankov K, Holland-Fischer P, Andersen NH, Torp P, Sloth E, Aagaard NK, Vilstrup H. Resting myocardial dysfunction in cirrhosis quantified by tissue Doppler imaging. *Liver Int* 2011;31:534–540.
25. Lunseth JH, Olmstead EG, Abboud F. A study of heart disease in one hundred eight hospitalized patients dying with portal cirrhosis. *Arch Intern Med* 1958;102:405–413.
26. Henriksen JH, Gøtze JP, Fuglsang S, Christensen E, Bendtsen F, Møller S. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut.* 2003;52(10):1511–7.