

© ГРУДИНА К. И., ДЕМКО И. В., ПУТИНЦЕВА И. В., ПЕСЕГОВА М. В., СОЛОВЬЕВА И. А., КРАПОШИНА А. Ю.

УДК 616.36-091.811-06:616.36-004

DOI: 10.20333/2500136-2021-1-13-19

## Патофизиологические аспекты формирования «порочного круга» при повреждении клеток печени и развитии цирроза

К. И. Грудина, И. В. Демко, И. В. Путинцева, М. В. Песегова, И. А. Соловьева, А. Ю. Крапошина

<sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

<sup>2</sup>Краевая клиническая больница, Красноярск 660022, Российская Федерация

**Резюме.** В данном обзоре освещены фундаментальные знания о процессах, происходящих в поврежденной клетке печени, механизмах фибро- и ангиогенеза, а также гипоксии и гипоксемии. Описаны причины и последствия эндотелиальной дисфункции, роль цитокинов в ремоделировании сосудов и формировании гемодинамических нарушений. Данные изменения приводят к нарушению локальной и системной гемодинамики при циррозе печени. Также описаны такие осложнения, как гепатопульмональный синдром и порто-пульмональная гипертензия.

**Ключевые слова:** цирроз печени, фиброгенез, эндотелиальная дисфункция, портальная гипертензия, ангиогенез, эндотоксемия.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Грудина КИ, Демко ИВ, Путинцева ИВ, Песегова МВ, Соловьева ИА, Крапошина АЮ. Патофизиологические аспекты формирования «порочного круга» при повреждении клеток печени и развитии цирроза. *Сибирское медицинское обозрение.* 2021;(1):13-19. DOI: 10.20333/2500136-2021-1-13-19

## Pathophysiological aspects of “vicious circle” formation in case of liver cells damage and cirrhosis development

K. I. Grudina, I. V. Demko, I. V. Putintseva, M. V. Pesegova, I. A. Solov'eva, A. Y. Kraposhina

<sup>1</sup>Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

<sup>2</sup>Regional clinical hospital, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

**Abstract.** This review highlights fundamental knowledge about the processes within a damaged liver cell, mechanisms of fibro- and angiogenesis, as well as hypoxia and hypoxemia. The causes and consequences of endothelial dysfunction, the role of cytokines in vascular remodeling and the formation of hemodynamic disorders are described. These changes lead to disorder of local and systemic hemodynamics in case of liver cirrhosis. Such complications as: hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension are also described.

**Key words:** liver cirrhosis, fibrogenesis, endothelial dysfunction, portal hypertension, angiogenesis, endotoxemia.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Grudina KI, Demko IV, Putintseva IV, Pesegova MV, Solov'eva IA, Kraposhina AY. Pathophysiological aspects of “vicious circle” formation in case of liver cells damage and cirrhosis development. *Siberian Medical Review.* 2021; (1):13-19. DOI: 10.20333/2500136-2021-1-13-19

Цирроз печени является конечной стадией любого хронического диффузного заболевания печени [1, 2]. При этом скорость его формирования достаточно вариабельна и зависит от ряда причин: этиологии повреждающего фактора, длительности его воздействия, а также немаловажную роль играют генетические аспекты фиброгенеза [1, 3, 4].

Для развития цирроза печени требуется время, а порой даже достаточно длительное, так как структурная перестройка печеночной ткани начинается уже на более ранних стадиях фиброза [5, 6]. При повреждении клеток печени происходит высвобождение биологически-активных веществ – цитокинов. Их действие приводит к активации макрофагов и эндотелия сосудов [7, 8, 9].

Эндотелий является важным эндокринным органом. Открытие функциональной роли оксида азота

в работе сердечнососудистой системы в 1998 г. американским исследователям Ф. Мьюрэду, Р. Фёрчготту и Л. Игнарро дало толчок к изучению таких функций эндотелия, как поддержание гемоваскулярного гомеостаза, регуляция гемостаза, модуляция воспаления и регуляция сосудистого тонуса и проницаемости сосудов. Существует два вида секреции эндотелием биологически активных веществ – базальная или постоянная секреция и стимулированная. Последняя активируется при дисфункции или стимуляции эндотелия следующими механизмами: изменение скорости кровотока, уровня циркулирующих и/или «внутристеночных» нейrogормонов (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, аденозин, гистамин и др.), а также тромбоцитарными факторами (серотонин, аденозиндифосфат, тромбин) и гипоксией. Ко всему прочему, к активации эндотелия

приводит повышенный уровень цитокинов (интерлейкинов-1 $\beta$  и -8 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) [9, 10, 11, 12, 13, 14].

Наиболее важными маркерами эндотелиальной дисфункции являются оксид азота и эндотелин-1, дисбаланс которых влияет на печеночную гемодинамику и ремоделирование сосудов [10, 15]. Активированные макрофаги, в свою очередь, также секретируют интерлейкин-1, фактор некроза опухоли альфа, NO и факторы ангиогенеза [6].

Все вышеперечисленные маркеры воспаления влияют на звездчатые клетки (клетки Ито), играющие основную роль в фиброзировании. Клетки Ито вырабатывают профибротические (тромбоцитактивирующий фактор PDGF и трансформирующий фактор роста TGF $\beta$ 1) и антифибротические факторы, но при их активации профибротические факторы начинают преобладать [16]. При этом клетки Ито мигрируют в участки воспаления, трансформируются в миофибробласты и начинают вырабатывать внеклеточный матрикс, в составе которого начинает преобладать коллаген I и III типа [6]. В результате превалирования процессов образования внеклеточного матрикса над его деградацией формируется рубцовая ткань [1, 17]. Таким образом, формируются характерные для цирроза печени соединительно-тканые септы и узлы регенерации (ложные дольки) [11, 18, 19].

Главными механизмами образования порочного круга при портальной гипертензии и циррозе печени являются гипоксия, эндотоксемия и структурная перестройка сосудистого русла (ремоделирование сосудов и ангиогенез) [20]. Патогенетические механизмы,

лежащие в основе данных физиологических процессов, приводят к усугублению эндотелиальной дисфункции и, следовательно, процессов фиброгенеза и повышению внутрисосудистого сопротивления [21].

Хроническое воспаление и ухудшение доставки кислорода к клеткам печени за счет повышения внутрисосудистого сопротивления ведет к развитию гипоксии [20, 22, 23, 24, 25]. При этом, такой вазодилататор, как оксид азота, не поддается инактивации в печени и поступает в системный кровоток [26, 27]. С увеличением его концентрации, происходит снижение сосудистого сопротивления и дилатация сосудов легких, а также формирование артериовенозных шунтов [28]. Данные механизмы способствуют увеличению дистанции транспорта кислорода от альвеолы до центра капилляра и сбросу венозной крови в артериальный кровоток, и как следствие, неадекватной оксигенации гемоглобина. Развившаяся гипоксемия является еще одной причиной гипоксии клеток печени [29, 30, 31, 32, 33, 34].

В физиологических условиях преобладают вазодилатация и ингибция ангиогенеза. Клетки реагируют на недостаток кислорода накоплением гипоксия-индуцибельных медиаторов, что стимулирует экспрессию ангиогенных факторов роста (VEGF). Под действием последних происходит образование новых кровеносных сосудов из ранее существующих [20, 22, 35, 36, 37]. Первоначально образование сосудов происходит в формирующихся неполных септах, а затем и в больших мостовидных. Сосуды, располагающиеся вокруг и внутри фиброзных септ, вероятно, необходимы для компенсации недостаточного кровотока

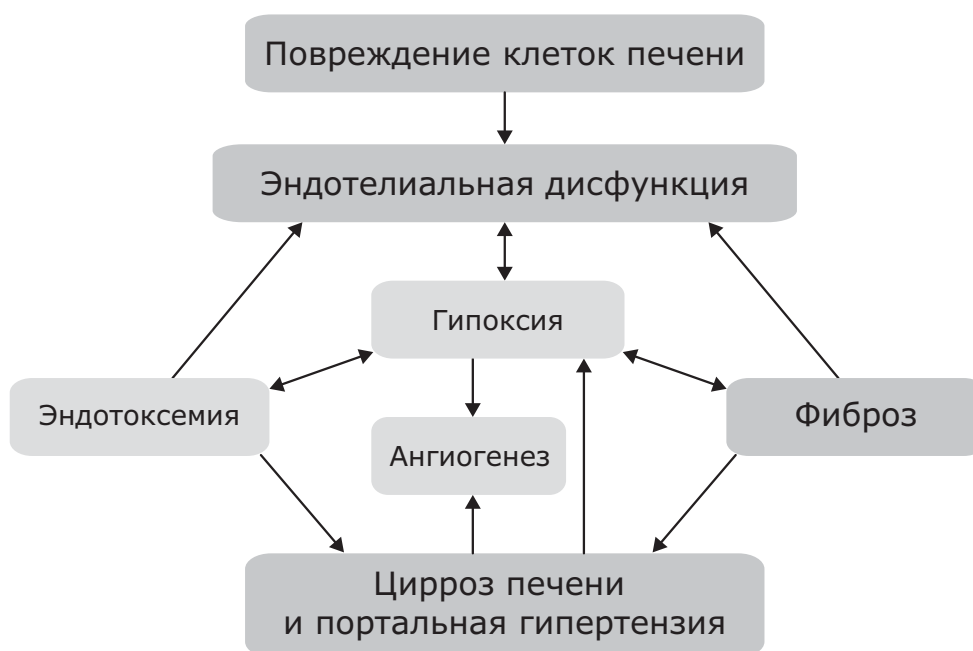


Рисунок. Формирование «порочного круга» при повреждении клеток печени.  
Figure. "Vicious circle" formation in case of liver cells damage.

в печени. Другие, формирующие внутрипеченочные портокавальные шунты, несут кровь в обход синусоидов, усугубляя гипоксию. В ответ на длительные гемодинамические нарушения также происходит ремоделирование сосудов, в следствии чего появляются структурные изменения сосудистой стенки, нарушение ее механики и функции [22, 38, 39].

Кроме того, нельзя упускать из виду процессы, происходящие на фоне изменения центральной гемодинамики и венозного застоя в кишечнике [40]. За счет увеличения проницаемости кишечной стенки и поступление в воротную вену избыточного количества микроорганизмов (бактериальная транслокация) и их компонентов (эндотоксинов) активируются макрофаги, повышается выработка оксида азота, эндотелина-1 и фактора некроза опухоли альфа [41]. В результате происходит усугубление дисбаланса вазоконстрикторов и вазодилататоров [42, 43].

Таким образом, формируется система «порочного круга» прогрессирования эндотелиальной дисфункции и, как следствие, усугубление портальной гипертензии. Под портальной гипертензией понимают увеличение печеночного венозного градиента давления (ПВГД) свыше 5 мм.рт.ст. Этот показатель считается клинически значимым свыше 10 мм.рт.ст. и определяется при доплеровском исследовании сосудов печени. Последствиями же портальной гипертензии являются развитие порто-системных шунтов: варикозное расширение вен пищевода и геморроидальных вен, открытие коллатерального кровотока, появление асцита, гепаторенального синдрома и развитие печеночно-клеточной недостаточности. При этом, несмотря на формирующиеся коллатерали, нормализации портального давления не наступает [1, 44, 45, 46, 47, 48].

Действие эндотелина-1 и оксида азота также приводит к снижению чувствительности сосудов легких к вазоконстрикторам, что является причиной ремоделирования и расширения легочных сосудов – порто-пульмональной гипертензией [38, 49, 50, 51, 52]. Повышение давления в легочной артерии встречается у 5-10% пациентов с портальной гипертензией [29]. Причиной гипоксемии и нарушение газообмена в легких является развитие гепато-пульмонального синдрома (ГПС) [53, 54, 55, 56]. Выделяют три патологических процесса, приводящие к данному осложнению: нарушение вентиляционно-перфузионного отношения, снижение диффузии кислорода и наличие патологических артериовенозных шунтов в легких. Данное осложнение встречается чаще – примерно от 5 до 30 % пациентов [28, 57, 58, 59, 60].

Развитие вышеперечисленных осложнений клинически утяжеляют течение цирроза печени и являются предиктором неблагоприятного прогноза жизни пациента [61, 62, 63]. Именно поэтому изучение

всех аспектов патофизиологических изменений при циррозе как непосредственно в печени, так и в других органах (сердце, легкие, почки) играет важную роль в понимании тактики ведения пациентов и определяет исход заболевания.

### Литература/References

1. Дядык АИ, Багрий АЭ, Вишневский ИИ, Гнилицкая ВБ, Хоменко МВ. Симпозиум «Цирроз печени». *Новости медицины и фармации*. 2013(5-499): 24-31. [Dyadyk AI, Bagrij AEH, Vishnivetskij II, Gnilitckaya VB, Khomenko MV. Symposium “Cirrhosis of the Liver”. *News Of Medicine And Pharmacy*. 2013(5-499): 24-31. (In Russian)]
2. European Association for the Study of the Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology*. 2015(63):237–264. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.006
3. Мусин АГ, Муталова ЭГ, Нигматуллина АЭ, Константинова ЕЕ, Мусина ФС, Насибуллин ИМ. Современные аспекты механизмов фиброгенеза в печени. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014(3):95-99. [Musin AG, Mutalova EHG, Nigmatullina AEH, Konstantinova EE, Musina FS, Nasibullin IM. Modern aspects of the mechanisms of fibrogenesis in the liver. *Medical Bulletin Of Bashkortostan*. 2014(3):95-99. (In Russian)]
4. Назыров ФГ, Девятков АВ, Бабаджанов АХ, Раимов СА. Особенности развития и течения осложненной цирроза печени в зависимости от этиологического фактора. *Новости хирургии*. 2013(4):45-50. [Nazyrov FG, Devyatov AV, Babadzhanov AKH, Raimov SA. Peculiarities of development and course of liver cirrhosis complications depending on the etiological factor. *Surgery News*. 2013(4):45-50. (In Russian)] DOI: <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2014.4.436>
5. Чуелов СБ, Россина АЛ. Факторы, влияющие на прогрессирование фиброза и формирование цирроза печени при хронических вирусных гепатитах. *Детские инфекции*. 2007(4):34-40. [Chuelov SB, Rossina AL. Factors influencing progress of fibrosis and process of activation of hepatocirrhosis in chronic viral hepatitis cases. *Children's Infections*. 2007(4):34-40. (In Russian)]
6. Курышева МА. Фиброз печени: прошлое, настоящее и будущее. *Русский медицинский журнал*. 2010(28):1713-1716. [Kuryshева MA. Fibrosis of the liver: past, present and future. *Russian Medical Journal*. 2010(28):1713-1716. (In Russian)]
7. Касьянова ТР, Левитан БН, Астахин АВ. Роль некоторых показателей эндотелиальной дисфункции при портальной гипертензии у больных циррозом печени. *Астраханский медицинский журнал*. 2011(4):

49-52. [Kas'yanova TR, Levitan BN, Astakhin AV. The role of some indicators of endothelial dysfunction in patients with the portal hypertension of liver cirrhosis. *Astrakhan Medical Journal*. 2011(4):49-52. (In Russian)]

8. Касьянова ТР, Левитан БН, Титаренко ЮБ. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронических заболеваниях печени. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012(3):70-74. [Kas'yanova TR, Levitan BN, Titarenko YUB. The endothelial dysfunction markers at patients of chronic diseases of the liver. *Cubans Scientific Medical Vest*. 2012(3):70-74. (In Russian)]

9. Щёкотова АП, Котельникова ЛП, Мугатаров ИН, Федачук НН. Эндотелиальная дисфункция, воспаление и фиброз при гепатобилиарной патологии. *Фундаментальные исследования*. 2013(5-2):451-455. [Shhyokotova AP, Kotel'nikova LP, Mugatarov IN, Fedachuk NN. Endothelial dysfunction, inflammation and fibrosis in the presence of hepatobiliary pathology. *Fundamental Research*. 2013;(5-2):451-455. (In Russian)]

10. Мельникова ЮС, Макарова ТП. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*. 2015(4):659-665. [Mel'nikova YUS, Makarova TP. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. *Kazan Medical Journal*. 2015;(4):659-665. (In Russian)]

11. Чистякова МВ, Говорин АВ, Радаева ЕВ. Функциональное состояние эндотелия у пациентов с вирусным гепатитом и циррозом печени. *Казанский медицинский журнал*. 2014(1):41-45. [Chistyakova MV, Govorin AV, Radaeva EV. The functional state of the endothelium in patients with viral hepatitis and liver cirrhosis. *Kazan Medical Journal*. 2014;(1):41-45. (In Russian)]

12. Чистякова МВ, Говорин АВ, Гончарова ЕВ, Радаева ЕВ. Кардиогемодинамические нарушения и эндотелиальная дисфункция у больных с вирусным циррозом печени. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2013(3):9-11. [Chistyakova MV, Govorin AV, Goncharova EV, Radaeva EV. Interrelation between heart and endothelial impairment in patients with viral liver cirrhosis. *Far Eastern Medical Journal*. 2013(3):9-11. (In Russian)]

13. Vairappan B. Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress *World Journal Of Gastroenterology*. 2015;(7-3): 443-459. DOI: 10.4254/wjh.v7.i3.443

14. Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012;(32-2):199-213. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02579.

15. Щёкотова АП, Кривцов АВ, Булатова ИА, Загородских ЕБ. Эндотелиальная дисфункция и полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) при хронических заболеваниях печени.

*Современные проблемы науки и образования*. 2012;(2):109. [Shhyokotova AP, Krivtsov AV, Bulatova IA, Zagorodskikh EB. Endothelial dysfunction and polymorphism of the gene for endothelial nitric oxide synthase (NOS3) in chronic liver diseases. *Modern Problems Of Science And Education*. 2012;(2):109. (In Russian)]

16. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World Journal Of Gastroenterology*. 2014;(20-23): 7312-7324. DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7312

17. Rockey DC. Hepatic fibrosis, stellate cells, and portal hypertension. *Clinics in Liver Disease*. 2006;(10-3):459-79. DOI:10.1016/j.cld.2006.08.017

18. Gieling RG, Burt AD, Mann DA. Fibrosis and cirrhosis reversibility – molecular mechanisms. *Clinics in Liver Disease*. 2008;(12-4):915-37. DOI: 10.1016/j.cld.2008.07.001

19. Elsharkawy AM, Oakley F, Mann DA. The role and regulation of hepatic stellate cell apoptosis in reversal of liver fibrosis. *Apoptosis*. 2005;(10-5):927-39. DOI:10.1007/s10495-005-1055-4

20. Арефьев НО. Роль ангиогенеза в патогенезе портальной гипертензии при циррозе печени и методы его коррекции. *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. 2016;(4):108-117. [Aref'ev NO. The role of angiogenesis in the pathogenesis of portal hypertension in liver cirrhosis and methods of its correction. *Bulletin Of The Council Of Young Scientists And Specialists Of Chelyabinsk Region*. 2016;(4):108-117. (In Russian)]

21. Shukla V, Fatima J, Chaudhary S, Ali M, Mishra I. A Study of Endothelial Dysfunction in Patients of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2017;(65-9):18-22.

22. Гарбузенко ДВ. Морфофункциональная перестройка печеночного сосудистого русла в патогенезе портальной гипертензии при циррозе печени. *Терапевтический архив*. 2014;(2):90-95. [Garbuzenko DV. Morphofunctional rearrangement of the hepatic vasculature in the pathogenesis of portal hypertension in liver cirrhosis. *Therapeutic Archive*. 2014;(2):90-95. (In Russian)]

23. Гарбузенко ДВ. Механизмы адаптации сосудистого русла к гемодинамическим нарушениям при портальной гипертензии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013;(1):52-57. [Garbuzenko DV. The mechanisms of adaptation of the vascular bed to hemodynamic changes in portal hypertension. *Bulletin Of The Russian Academy Of Medical Sciences*. 2013;(1):52-57. (In Russian)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.15690/vramn.v68i1.538>

24. Гарбузенко ДВ. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени. *Терапевтический архив*. 2007;(79):2- 73-77. [Garbuzenko DV. Multiorganic hemodynamic disorders in hepatic cirrhosis. *Therapeutic Archive*. 2007;(79):2- 73-77. (In Russian)]



25. Сердюков ДЮ, Гордиенко АВ, Никифоров ВС, Сотников АВ. Особенности венозного печеночного кровотока при ишемической болезни сердца и диффузных заболеваниях печени. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2012;(1):62-67. Serdyukov DYU, Gordienko AV, Nikiforov VS, Sotnikov AV. Features of venous hepatic blood flow in ischemic heart disease and diffuse liver diseases. *Regional Blood Circulation And Microcirculation*. 2012;(1):62-67. (In Russian)]
26. Sun J, Li M, Fan S, Guo Z, Zhong B, Jin X, Shi W. A novel liver-targeted nitric oxide donor UDCA-Thr-NO protects against cirrhosis and portal hypertension. *American Journal of Translational Research*. 2018;(10-2):392-401.
27. Iwakiri Y, Kim MY. Nitric oxide in liver diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2015;(36-8):524-36. DOI:10.1016/j.tips.2015.05.001
28. Кутепов ДЕ, Бояринцев ВВ, Пасечник ИН. Гепатопульмональный синдром. *Лечение и профилактика*. 2013(3):93-97. [Kutepov DE, Boyarintsev VV, Pasechnik IN. The hepatic-pulmonary syndrome. *Treatment And Prevention*. 2013;(3):93-97. (In Russian)]
29. Авдеев СН. Гепатопульмональный синдром. *Справочник поликлинического врача*. 2016(2):39-43. [Avdeev SN. Hepatopulmonary syndrome. *Directory of outpatient physician*. 2016;(2):39-43. (In Russian)]
30. Sáenz-Gómez J, Karam Bechara J, Jamaica Balderas L. Hepatopulmonary syndrome as a cause of hypoxemia in hepatic diseases in children. *Medical Bulletin Of The Children's Hospital Of Mexico*. 2015;(72-2):124-128. DOI:10.1016/j.bmhmx.2015.04.001
31. Govindan M, Kuo K, Mahani M, Shanley T. Refractory hypoxemia caused by hepatopulmonary syndrome: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2014;(8):418. DOI: 10.1186/1752-1947-8-418.
32. 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;(51-6):853-9.
33. Bosch J. Vascular deterioration in cirrhosis: the big picture. *Journal Of Clinical Gastroenterology*. 2007;(41-3):247-53. DOI:10.1097/MCG.0b013e3181572357
34. Zipprich A. Hemodynamics in the isolated cirrhotic liver. *Journal Of Clinical Gastroenterology*. 2007;41 DOI:10.1097/MCG.0b013e318150d3b5
35. Григоренко ЕИ. Гепатопульмональный синдром – современное состояние проблемы. *Крымский терапевтический журнал*. 2010;(1):15-18. [Grigorenko EI. Hepatopulmonary syndrome – current state of problem. *Crimean Therapeutic Journal*. 2010;(1):15-18. (In Russian)]
36. Ивашкин ВТ, Морозова МА, Маевская МВ. Гепатопульмональный синдром. *Трансплантология*. 2009;(2):5-9. [Ivashkin VT, Morozova MA, Maevskaya MV. Hepatopulmonary syndrome. *Transplantology*. 2009;(2):5-9. (In Russian)]
37. Ивашкин ВТ, Морозова МА, Маевская МВ. Гепатопульмональный синдром: диагностика, патогенез, клиническая симптоматика и способы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008;18(1):12-17. [Ivashkin VT, Morozova MA, Maevskaya MV. Hepatopulmonary syndrome: diagnostics, pathogenesis, clinical symptomatology and methods of treatment. *Russian Journal Of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2008;18(1):12-17. (In Russian)]
38. Малиновская ЮО, Джинер ДД, Остроумов ЕН, Мойсюк ЯГ. Трансплантация печени при гепатопульмональном синдроме: обзор литературы и клинический случай. *Трансплантология*. 2017;(1):23-34. [Malinovskaya YUO, Dzhiner DD, Ostroumov EN, Mojsyuk YAG. Hepatopulmonary syndrome and liver transplantation: the review and a case report. *Transplantology*. 2017;(1):23-34. (In Russian)]
39. Камалова АА, Шакирова АР. Диагностика и лечение гепатопульмонального синдрома у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;(5):155-159. [Kamalova AA, Shakirova AR. Hepatopulmonary syndrome in pediatric patients (clinical presentation). *Russian Bulletin Of Perinatology And Pediatrics*. 2016;(5):155-159. (In Russian)]
40. Lachar J, Bajaj JS. Changes in the Microbiome in Cirrhosis and Relationship to Complications: Hepatic Encephalopathy, Spontaneous Bacterial Peritonitis, and Sepsis. *Seminars In Liver Disease*. 2016;3(36-4):327-330. DOI: 10.1055/s-0036-1593881
41. Гарбузенко ДВ. Роль микрофлоры кишечника в развитии осложнений портальной гипертензии при циррозе печени. *Клиническая медицина*. 2007;(8): 15-19. [Garbuzenko DV. The role of intestinal microflora in the development of complications of hepatic cirrhosis-associated portal hypertension. *Clinical Medicine*. 2007;(8):15-19. (In Russian)]
42. Чистякова МВ, Говорин АВ, Радаева ЕВ. Легочная гипертензия у больных с хроническим вирусным гепатитом. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2014;(1):33-36. [Chistyakova MV, Govorin AV, Radaeva E. Pulmonary hypertension in patients with chronic viral hepatitis. *Bulletin Of The East Siberian Scientific Center Of The SB RAMS*. 2014;(1):33-36. (In Russian)]
43. Микуров АА, Гарбузенко ДВ. Сравнительный анализ уровня эндотоксемии у больных циррозом печени с портальной гипертензией. *Фундаментальные исследования*. 2011;(6):126-128. [Mikurov AA,

Garbuzenko DV. Comparative analysis of the level of endotoxemia in patients with liver cirrhosis with portal hypertension. *Fundamental Study*. 2011;(6):126-128. (In Russian)]

44. Калачева ТП, Чернявская ГМ, Белобородова ЭИ, Рачковский МИ, Белобородова ЕВ, Останко ВЛ. Расстройства вазорегулирующей функции эндотелия и эхокардиографическая оценка показателей дисфункции миокарда и гемодинамики малого круга кровообращения при циррозе печени. *Кардиология*. 2016;(1):41-47. [Kalacheva TP, Chernyavskaya GM, Beloborodova EI, Rachkovskij MI, Beloborodova EV, Ostanko VL. Disorders of vasoregulative endothelial function, echocardiographic assessment of myocardial dysfunction and hemodynamics of pulmonary circulation in cirrhosis of the liver. *Cardiology*. 2016;(1):41-47. (In Russian)]

45. Мехтиев СН, Кравчук ЮА, Субботина ИВ, Мехтиева ОА, Шаповалов МС. Патогенетические подходы к диуретической терапии асцита у больных циррозом печени. *Лечащий врач*. 2008;(6):15-19. Mekhtiev SN, Kravchuk YUA, Subbotina IV, Mekhtieva OA, Shapovalov MS. Pathogenetic approaches to diuretic therapy of ascites in patients with liver cirrhosis. *Attending Physician*. 2008;(6):15-19. (In Russian)]

46. Тухбатуллин МГ, Ахунова ГР, Галеева ЗМ. Возможности эхографии в диагностике цирроза печени и портальной гипертензии. *Практическая медицина*. 2014;(3):54-61. [Tukhbatullin MG, Akhunova GR, Galeeva ZM. Possibilities of sonography for the diagnosis of liver cirrhosis and portal hypertension. *Practical Medicine*. 2014;(3):54-61. (In Russian)]

47. Гарбузенко ДВ. Экспериментальные методы изучения портальной гипертензии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010;(2):4-12. [Garbuzenko DV. Experimental methods for the study of portal hypertension. *Russian journal of gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2010;(2):4-12. (In Russian)]

48. Котив БН, Дзидзава ИИ, Жестовская СИ, Кудрявцева АВ. Синдром портальной гипертензии (лекция). Часть II. *Медицинская визуализация*. 2010;(6):10-18. [Kotiv BN, Dzidzava II, Zhestovskaya SI, Kudryavtseva AV Portal Hypertension Syndrome (Lecture). Part II. *Medical Visualization*. 2010;(6):10-18. (In Russian)]

49. Климант ЕВ, Архангельский ЮД, Бузюк СВ, Иванчуря ГС. Портопультмональная гипертензия у больных циррозом печени. *Вестник МУЗ ГБ № 2*. 2013;(2):9-12. [Klimant EV, Arkhangel'skij YUD, Buzyuk SV, Ivanchura GS. Portopulmonary hypertension in patients with liver cirrhosis *Bulletin Of MUZ GB № 2*. 2013;(2):9-12. (In Russian)]

50. Чистякова МВ, Говорин АВ, Радаева ЕВ. Легочная гипертензия у больных с вирусным циррозом

печени. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. 2014;(1):56-59. [CHistyakova MV, Govorin AV, Radaeva EV. Pulmonary hypertension in patients with viral cirrhosis. *Bulletin Of The East Siberian Scientific Center Of The SB RAMS*. 2014;(1):56-59. (In Russian)] DOI: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-70-74>

51. Bloom S, Kemp W, Lubel J. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Internal Medicine Journal*. 2015;(45):16-26. DOI:10.1111/imj.12590

52. Bloom S, Kemp W, Lubel J. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Internal Medicine Journal*. 2015;(45-1):16-26. DOI: 10.1111/imj.12590

53. Victor I. Machicao, Maya Balakrishnan, Michael B. Fallon. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology*. 2014;(4):1627-1637. DOI: 10.1002/hep.26745

54. Breuer O, Shteyer E, Wilschanski M, Perles Z, Cohen-Cymbberknoh M, Kerem E, Shoseyov D. Hepatopulmonary syndrome in patients with cystic fibrosis and liver disease. *Chest*. 2016;(149-2):35-38. DOI: 10.1016/j.chest.2015.10.040.

55. Grilo-Bensusan I, Pascasio-Acevedo JM. Hepatopulmonary syndrome: What we know and what we would like to know. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;(7-22):5728-41. DOI: 10.3748/wjg.v22.i25.5728.

56. Surani SR, Mendez Y, Anjum H, Varon J. Pulmonary complications of hepatic diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(26):6008-15. DOI: 10.3748/wjg.v22.i26.6008.

57. Калачева ТП, Чернявская ГМ, Белобородова ЭИ, Рачковский МИ, Конаплев ДИ. Различные варианты поражения легких при циррозе печени. *Сибирский медицинский журнал*. 2010;(1): 9-12. [Kalacheva TP, Chernyavskaya GM, Beloborodova EI, Rachkovskij MI, Konaplev DI. Different variants of lung lesions in liver cirrhosis. *Siberian Medical Journal*. 2010;(1): 9-12. (In Russian)] DOI: 10.18087/rhj.2013.6.1805

58. Калачева ТП, Чернявская ГМ, Белобородова ЭИ. Влияние легочной гипертензии на течение цирроза печени и факторы, определяющие прогноз заболевания. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2013;(6):391-396. [Kalacheva TP, Chernyavskaya GM, Beloborodova EI. Effect of pulmonary hypertension on the course of cirrhosis and factors defining its prognosis. *Heart: Journal For Practicing Physicians*. 2013;(6):391-396. (In Russian)]

59. Калачева ТП, Чернявская ГМ, Белобородова ЭИ. Ультразвуковая оценка и прогностическое значение показателей легочно-сердечной гемодинамики при циррозе печени. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2013;(4):56-64. [Kalacheva TP, Chernyavskaya GM, Beloborodova EI.

Ultrasound assessment and prognostic importance of indicators of cardiopulmonary hemodynamics in hepatic cirrhosis. *Bulletin Of The Siberian Branch Of The Russian Academy Of Medical Sciences*. 2013;(4):56-64. (In Russian)]

60. Прибылов СА. Комплексная диагностика состояния легочной и системной гемодинамики при диффузных болезнях печени. *Вестник новых медицинских технологий*. 2006;(4):94-97. [Pribylov SA. Complex diagnosis of pulmonary and systemic hemodynamics in diffuse liver diseases. *Bulletin Of New Medical Technologies*. 2006;(4):94-97. (In Russian)]

61. Климант ЕВ, Архангельский ЮД, Бузюк СВ, Иванчура ГС. Портпульмональная гипертензия у больных циррозом печени. *Вестник МУЗ ГБ № 2*. 2013;(2):9-12. [Klimant EV, Arkhangel'skij YUD, Buzyuk SV, Ivanchura GS. Portopulmonary hypertension in patients with liver cirrhosis *Bulletin Of MUZ GB № 2*. 2013;(2):9-12. (In Russian)]

62. Калачева ТП, Чернявская ГМ, Белобородова ЭИ. Влияние легочной гипертензии на течение цирроза печени и факторы, определяющие прогноз заболевания. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2013;(6):391-396. [Kalacheva TP, Chernyavskaya GM, Beloborodova EI. Effect of pulmonary hypertension on the course of cirrhosis and factors defining its prognosis. *Heart: Journal For Practicing Physicians*. 2013;(6):391-396. (In Russian)]

63. European Association for the Study of the Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology*. 2015;(63):237-264. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.006

### Сведения об авторах

Грудина Карина Игоревна, аспирант, ассистент кафедры внутренних болезней № 2, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел. +7(391)2644788; врач-гастроэнтеролог, Краева клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. ул. Партизана Железняка, 3А, тел. +7(391)2201613; e-mail: grudina@mail.ru, <http://orcid.org/0001-0001-5845-588E>

Демко Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка д. 1; заведующая легочно-аллергологическим центром Краевой клинической больницы, Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка д. 3; тел. +7(391) 2283469; e-mail: demko64@mail.ru

Путинцева Инна Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №2, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел. +7(391)2644788; e-mail: putintseva.iv@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4876-6780>

Песегова Марина Витальевна, к.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии, Краева клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А, тел. +7(391)2201613; e-mail: mpesegova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7881-0597>

Соловьева Ирина Анатольевна, д.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка д. 1; врач-пульмонолог лечебно-диагностического отделения Краевой клинической больницы, Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка д. 3; тел.: +7(391)2283469; e-mail: solovieva.irina@mail.ru

Крапошина Ангелина Юрьевна, к.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка д. 1; врач-пульмонолог лечебно-диагностического отделения Краевой клинической больницы, Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка д. 3; тел.: +7(391)2283469; e-mail: Angelina-maria@inbox.ru

### Author information

Karina I. Grudina, graduate student, assistant of the Department of internal medicine № 2, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone +7(391)2644788; gastroenterologist, Regional clinical hospital, Address: 3, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; Phone +7(391)2201613; e-mail: grudina@mail.ru, <http://orcid.org/0001-0001-5845-588E>

Irina V. Demko, Dr. Med. Sci., Professor, V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Head of the pulmonary-allergy center of Krasnoyarsk Regional Hospital, Address: 3, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391) 2283469; e-mail: demko64@mail.ru.

Inna V. Putintseva, Cand. Med. Sci., assistant of the Department of internal medicine № 2, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone +7(391)2644788; e-mail: putintseva.iv@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4876-6780>

Marina V. Pesegova, Cand. Med. Sci., head of the Department of gastroenterology, Regional clinical hospital, Address: 3, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; Phone +7(391)2201613; e-mail: mpesegova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7881-0597>

Irina A. Soloveva, Dr. Med. Sci., Associate Professor, V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; pulmonologist of the pulmonary-allergy center of Krasnoyarsk Regional Hospital, Address: 3, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391) 2283469; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru.

Angelina Yu. Kraposhina, Cand. Med. Sci., Associate Professor, V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; pulmonologist of the pulmonary-allergy center of Krasnoyarsk Regional Hospital, Address: 3, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391) 2283469; e-mail: Angelina-maria@inbox.ru.

Дата поступления: 08.05.2018

Дата рецензирования: 14.01.2020

Принята к печати: 29.01.2021

Received 08 May 2018

Revision Received 14 January 2020

Accepted 29 January 2021