

Морозова Т.С.

## Роль эндотелиальной дисфункции в развитии хронических диффузных заболеваний печени (обзор литературы)

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Morozova T.S.

### The role of endothelial dysfunction in the development of chronic diffuse liver diseases (literature review)

#### Резюме

В последние годы отмечается неуклонный рост хронических диффузных заболеваний печени. При хронических гепатитах и, особенно, при циррозах печени эндотелиальная дисфункция вносит существенный вклад в формирование гемодинамических нарушений, в первую очередь связанных с портальной гипертензией. В обзоре литературы представлены данные о роли дисфункции эндотелия в развитии ХДЗП и портальной гипертензии.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, хронический гепатит, цирроз печени

#### Summary

In recent years there has been a steady increase in chronic diffuse liver diseases. In chronic hepatitis, especially with liver cirrhosis endothelial dysfunction significantly contributes to the formation of hemodynamic disturbances, primarily associated with portal hypertension. The literature review presented data on the role of endothelial dysfunction in the development of chronic diffuse liver diseases and portal hypertension.

**Key words:** endothelial dysfunction, chronic hepatitis, liver cirrhosis

#### Введение

В последнее время в мировой науке придается большое значение изучению влияния сосудистого эндотелия на развитие физиологических и патологических процессов в организме [1, 2, 3, 4, 5]. Согласно современным данным, эндотелиальная дисфункция (ЭД) играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, аутоиммунных процессов, болезней органов дыхания, сахарного диабета, метаболического синдрома, хронического гепатита (ХГ), цирроза печени (ЦП) и др. [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. Эндотелий сосудов представляет собой непрерывный монослой эндотелиальных клеток, который является многофункциональным паракринным органом с многочисленными регуляторными функциями, непрерывно вырабатывающий огромное количество биологически активных веществ (БАВ) [1, 3, 13].

Эндотелий сосудов выполняет барьерную функцию по поддержанию гомеостаза путем сохранения динамического равновесия ряда разнонаправленных процессов:

- а) тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция);
- б) анатомического строения сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации);
- в) гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов);

г) местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов) [14].

Под эндотелиальной дисфункцией (ЭД) понимают дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, ангиопрлиферативных факторов (простациклин, тканевый активатор плазминогена, натрийуретический пептид, оксид азота (NO) и др.) и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов (эндотелин-1 (ЭТ-1), ангиотензин II, тромбосан А2 и др.) [15, 16].

При заболеваниях печени и, особенно, при циррозе ЭД вносит свой существенный вклад в формирование гемодинамических нарушений, в первую очередь связанных с портальной гипертензией (ПГ) [4, 17, 18, 19, 20, 21]. Процессы ремоделирования сосудистой системы печени тесно связаны с функциональной состоятельностью эндотелия [16]. Между печеночными синусоидами, выстланными эндотелиальными клетками, и гепатоцитами происходят сложные взаимодействия, что стимулирует ангиогенез и запускает внутрипеченочные микроциркуляторные нарушения [2]. Изменения микроциркуляторного русла в печени при ЭД носят динамический характер за счет преобладания вазоконстрикторного воздействия ангиоспастических факторов, что вызывает сокращение

пресинусоидальных сфинктеров, отек и набухание гепатоцитов [1, 22].

Одним из наиболее важных показателей функционального состояния эндотелия является эндотелин-1, действующий как мощный сосудосуживающий пептид, регулирующий внутрипеченочный кровоток [3, 19, 23, 24]. Различными авторами признана ведущая роль ЭТ-1 как вазоконстриктора при нейрогуморальном дисбалансе, что способствует пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, развитию дегенеративных процессов и фиброгенезу [19, 25, 26, 27, 28]. При ЦП значительно увеличивается не только синтез ЭТ-1, но и плотность эндотелиновых рецепторов [29].

ЭТ-1 представляет собой полипептид с выраженной вазомоторной активностью, который образуется из своего предшественника – эндотелина В («большого эндотелина») под влиянием эндотелинпревращающего фермента. Помимо эндотелина-1 известны его изоформы: ЭТ-2 и ЭТ-3 [24].

Специфически связывают эндотелин три вида рецепторов: ЭТА, ЭТВ1 и ЭТВ2, находящиеся в сосудистой системе. Вазоконстрикторный эффект опосредуется через рецепторы ЭТА и ЭТВ2, которые локализируются в гладкой мускулатуре сосудов, тогда как рецепторы ЭТВ1, находящиеся в эндотелии, участвуют в процессе вазодилатации опосредованно через усиление продукции NO и простаглицлина эндотелиальными клетками [24, 30, 31]. Так как ЭТ-1 является самым сильным из известных в настоящее время вазоконстрикторов, ему отводят ведущую роль в формировании локальных и системных сосудистых гипертензий [23, 32]. При ЦП основным местом синтеза ЭТ-1 являются чувствительные к нему активированные звездчатые клетки, а стимуляция рецепторов ЭТА приводит к их сокращению и пролиферации [33]. Результаты ряда исследований указывают на повышение уровня ЭТ-1 в крови у больных ХГ и ЦП, более выраженное в случаях цирротической трансформации [18, 34, 35].

Большое значение в регуляции сосудистого тонуса, системной и региональной гемодинамики имеет оксид азота [36, 37]. Он действует как на внутриорганном, так и на системном уровне посредством стимуляции гуанилатциклазы, способствуя выработке сосудами циклического гуанозин-5'-монофосфата. NO синтезируется из L-аргинина посредством одной из трех изоформ NO-синтаз (NOS): эндотелиальной NOS (eNOS), нейрональной NOS (nNOS) и индуцибельной NOS (iNOS). Изоформа eNOS – Ca<sup>2+</sup>/кальмодулинзависима и для своей активации нуждается в кофакторах, таких как тетрагидриобиптерин (BH4) [38, 39]. Активация eNOS способствует кратковременному синтезу NO в ответ на эндо- и экзогенные воздействия, а также на стимуляцию рецепторов, сопряженных с G-белком, агонистами типа ацетилхолина, брадикинина, катехоламинов. Изоформа nNOS обнаружена в нейронах и клетках гладких мышц сосудов, ее активность повышена в артериях брыжейки и в аорте. iNOS синтезируется de novo в макрофагах, гладкомышечных клетках сосудов, звездчатых клетках печени, гепатоцитах после индукции провоспалитель-

ными цитокинами и/или липополисахаридами. Однажды экспрессированная iNOS в течение длительного периода времени продуцирует большое количество NO независимо от влияния каких-либо факторов [33, 40].

В противовес росту вазоконстрикторных стимулов, при хронических диффузных заболеваниях печени (ХДЗП) повышается синтез вазодилатирующих веществ, в первую очередь оксида азота, гиперпродукция которого инициируется ЭТ-1 [25, 26, 41, 42]. Увеличивающаяся продукция NO при циррозе подтверждается данными об увеличивающихся уровнях NO<sub>3</sub><sup>-</sup> в сыворотке крови и моче и повышенных уровнях цГМФ в моче у пациентов с данной патологией [43]. Отмечают наличие прямой корреляции между выраженностью гемодинамических изменений и уровнем NO<sub>3</sub><sup>-</sup> [44].

Повышение синтеза NO является причиной спланхической вазодилатации и гиперкинетической циркуляции, приводящей к прогрессированию портальной гипертензии [20, 45, 46]. Вследствие активации обратимого сокращения различных элементов портальнопеченочного ложа возрастает динамический компонент резистентности портальному кровотоку [47]. При этом основная определяющая этого динамического компонента – снижение синтеза NO в интрапеченочной циркуляции и значительное повышение в портальной вене [47, 48]. Следует отметить, что в эндотелиальных клетках синусоидов поврежденной печени из-за повышенной активации Rho-киназы снижается фосфорилиция серин/треонин протенинкиназы В (Akt), что существенно ингибирует Akt-eNOS сигнализацию. Было показано, что при ЦП вследствие подавления экспрессии ферментов цистатинин-γ-лиаза и цистатинин-β-синтазы увеличивается сывороточный уровень гомоцистеина. В итоге, развивающаяся дисфункция эндотелия синусоидов способствует уменьшению биодоступности NO в печеночной микроциркуляции [33].

В организме NO играет роль вторичного мессенджера, мощного вазодилататора при регуляции тонуса сосудов и антимикробного агента [37, 49, 50]. Доказано, что активация макрофагов и нейтрофилов при воспалении сопровождается усиленным синтезом NO, коррелирующим с их цитостатическим и цитотоксическим действием [9]. В некоторых исследованиях показано, что уровень NO коррелирует с репликативным потенциалом вируса [51]. NO, синтезируемый в печени при помощи eNOS, является важным фактором регуляции нормального печеночного кровотока [36]. Снижение экспрессии eNOS вызывает вазоконстрикцию и влияет на печеночную микроциркуляцию, ухудшая кровоснабжение в печени и являясь важным фактором в регуляции прогрессирования фиброза печени [26, 42]. В то же время повышенная экспрессия iNOS вызывает оксидативный стресс и способствует продукции провоспалительных цитокинов, что приводит к повреждению клеток [3, 50].

Существуют доказательства образования пероксинитрита у человека in vivo при ХГ и циррозе [52]. Механизм повреждения, вызванный пероксинитритом, вовлекает многие факторы, включая инициирование ПОЛ

и нитрирование тирозинсодержащих белков [53]. При ХГ и ЦП уровень образующегося пероксинитрита у человека коррелирует со степенью повреждения печени. Посредством окисления арахидоновой кислоты пероксинитрит вызывает образование изопростанов, которые сходны по составу с простагландинами и являются мощными почечными вазоконстрикторами. Самый сильный – F2 $\alpha$ -изопростан – может вызвать выброс эндотелина и почечную дисфункцию при ЦП путем воздействия на капиллярное кровообращение почек. Повышенный уровень F2 $\alpha$ -изопростанов коррелирует с тяжестью повреждения печени [54].

При хронических заболеваниях печени наблюдается значительное повышение Ca $^{2+}$ -независимой активности NOS с появлением индуцибельной изоформы в зонах цирроза. При этом происходят глубокие изменения в клеточном распределении eNOS, приводящие к транслокации ее в ядра гепатоцитов. Факторы роста, такие как фактор роста эндотелиальных сосудов, вызывают ядерное перемещение eNOS в сосудистом эндотелии. Возможно, такое перемещение фермента характеризует хроническое воспаление печени и переход в цирроз [55].

По данным различных авторов считается, что увеличение концентрации NO в крови больных ХДЗП является на начальных этапах адаптивной реакцией, направленной на преодоление изменений портальной кровотока и сохранение нормальной внутривенной микроциркуляции [56, 57]. По мере нарастания печеночной недостаточности гиперпродукция NO носит уже не только приспособительный характер, обусловленный активацией eNOS эндотелия синусоидов, но и патологический за счет повышения синтеза iNOS в гладкомышечных клетках сосудов, при этом усугубляя степень эндотелиальной дисфункции [29, 50, 58]. Дисбаланс в системе эндотелиальных медиаторов при ЦП коррелирует с его тяжестью, наличием асцита, что предполагает важную роль печеночно-клеточной недостаточности в возникновении дисфункции эндотелия [59].

Повышенный уровень в крови вазоактивных веществ при ХДЗП оказывает негативное влияние не только на внутривенную гемодинамику, но и имеет системное воздействие на организм с формированием патологических внепеченочных проявлений и синдромов, которые утяжеляют течение основного заболевания и ухудшают его прогноз. Так, результаты ряда исследований указывают на значительное повышение ЭТ-1 в крови при формировании у больных ЦП такого осложнения как гепатопульмональный синдром (ГПС) [60, 61, 62, 63]. Высказывается предположение, что увеличение выработки легкими NO при активации его эндотелином-1 играет основную роль в патогенезе внутривенной вазодилатации у больных ЦП с ГПС [60, 64, 65, 66]. Возможно, что ГПС развивается в результате длительного воздействия на сосуды малого круга кровообращения биологически активных веществ, метаболизм которых в пораженной печени нарушен [61, 67]. Появлению стойкой вазодилатации в легких могут способствовать такие вазоактивные субстанции как простагландин E $_1$ , NO, фактор некроза

опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), предсердный натрийуретический фактор, вазоактивный интестинальный полипептид, субстанция P, кальцитонин, глюкагон, тромбоцитарный активирующий фактор [67, 68].

По мнению некоторых авторов, увеличение образования NO при ЦП, вызванное низкоградиентной эндотоксемией, может служить медиатором гипердинамической циркуляции [69]. Эта гипотеза была подтверждена и на экспериментальных моделях, и у людей [55, 70]. Возникновение нарушений при ЦП легли в основу «теории недополнения». Вазодилатационноопосредованные механизмы, лежащие в основе данной патологии, отвечают за движение Na $^+$  и воды в почках посредством активации барорецепторов и гуморальных антинатрийуретических механизмов [71]. Уменьшенный эффективный объем перфузии стимулирует рецепторы объема, которые активируют ренин-ангиотензиновую и симпатическую системы, что в результате приводит к выбросу предсердного натрийуретического фактора. Эти изменения вызывают задержку ионов натрия почками и образование отека и могут привести к снижению гломерулярной фильтрации и развитию гепаторенального синдрома [72, 73].

В настоящее время все более признается концепция дисфункции эндотелия в патогенезе портальной гипертензии (ПГ) и развитии гипердинамического типа кровообращения, характерного для цирроза печени [4, 12, 20, 33, 74, 75].

При хронических заболеваниях печени происходит повреждение эндотелиальных клеток печеночных синусоидов с последующей активацией печеночных мононуклеаров, приводящих к увеличению продукции цитокинов, свободных радикалов и коллагена, вследствие чего происходит изменение фенестрированности синусоидов, коллагенизация пространства Диссе и нарастание внутривенного сосудистого сопротивления. В свою очередь, это ведет к возникновению допеченочного сброса крови по естественным портокавальным анастомозам, что в совокупности с внутривенными и портальными шунтами обуславливает резкое уменьшение объема кровенаполнения печени. Это приводит к развитию ишемии, некрозу печеночной ткани с последующим фиброзированием и нарушением архитектоники печени [1, 13, 22, 30].

Уменьшенная способность печени депонировать в своем микроциркуляторном русле кровь вследствие ее сброса по коллатеральным анастомозам, с одной стороны, приводит к повышению объема циркулирующей крови, в результате чего увеличивается ударный объем сердца. С другой стороны, за счет артериальной и капиллярной дилатации центральной сосудистой системы, связанной с компенсаторным увеличением выработки гемокapиллярами центральной системы кровообращения эндотелийзависимого NO, развивается тенденция к артериальной гипотонии. Это вызывает активацию ренин-ангиотензиноподобной и симпатической нервной системы, высвобождение натрийуретического фактора, повышение синтеза норадреналина, ЭТ-1. Однако, как показали исследования, чувствительность сосудов к цир-

кулирующим эндогенным вазоконстрикторам при ПГ значительно снижена [76].

Причиной гипердинамического состояния внутриорганного кровотока могут быть поступающие через сеть естественных портокавалльных шунтов сосудорасширяющие вещества (глюкагон, адреномедуллин, простагландин, желчные кислоты) и увеличение выработки эндотелием местнодействующих вазодилататоров (NO, монооксид углерода, простагландин, эндотелийпроизведенный гиперполяризующий фактор, эндоканнабиноиды, сульфид водорода) [48]. Циркулирующий эндотоксин при ЦП стимулирует гуанозин-5'-трифосфат-циклогидролазу I, которая в свою очередь генерирует образование тетрагидробиоптерина, кофактора активации eNOS, что приводит к продукции NO в брыжеечном артериальном ложе. Факторами, запускающими экспрессию eNOS при ПГ могут быть провоспалительные цитокины (ФНО $\alpha$ , интерлейкин-1, интерлейкин-6), эндотоксины, «напряжение сдвига» [77].

Предполагается, что избыточная продукция NO приводит к уменьшению активности протеинкиназы и RhoA-киназы, вызывая нарушение полимеризации актина и фосфорилиции миозина, в дальнейшем способствуя снижению чувствительности гладких мышц сосудов к циркулирующим вазоконстрикторам. Нитрегигические (pNOS-содержащие) нервы, расположенные вокруг сосудов, играют важную роль в регуляции сосудистого тонуса, способствуя нейрогенной вазодилатации под влиянием NO. Повышенная экспрессия pNOS при участии белка теплового шока (Hsp90) в периваскулярных нейронах брыжеечных артерий может быть дополнительным фактором релаксации гладких мышц сосудов брыжейки при портальной гипертензии [33, 78, 79]. Кроме того, важное значение в сохранении гемодинамических нарушений при ПГ придается перестройке сосудистого русла с развитием коллатеральной циркуляции и спланхической неоваскуляризации, что связано с активацией ангиогенеза. При этом среди основных его медиаторов рассматриваются васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР), тромбоцитарный фактор роста и плацентарный фактор роста [80].

Гиперкинетический тип кровообращения при ЦП носит компенсаторный характер и направлен на увеличение внутривисцерального кровотока. В тоже время данный тип ведет к функциональной перегрузке миокарда и возникновению начальной доклинической стадии сердечной недостаточности. В дистрофической стадии заболевания, на фоне портопупмонального шунтирования и развития легочной гипертензии, происходит увеличение тромбоэмболий мелких ветвей легочной артерии с развитием васкулита сосудов легких. Легочная гипертензия ускоряет процесс декомпенсации сердечной деятельности [22].

Изучению функционального состояния эндотелия при ХДЗП посвящены немногочисленные работы, мнения исследователей противоречивы [2, 15, 18, 81, 82, 83, 84, 85].

Согласно данным Щёковой А.П. и соавт., 2010, у пациентов с ХДЗП выявлены дисфункция и повреждение

эндотелия, проявляющиеся снижением концентрации в крови NO, увеличением содержания ЭТ-1, ВЭФР, активности фактора Виллебранда и количества десквамированных эндотелиоцитов. При ХГ С зарегистрирована взаимосвязь параметров повреждения эндотелия - десквамированных эндотелиоцитов, ВЭФР и фактора Виллебранда с показателями холестаза. Степень дисфункции и повреждения эндотелия оказалась существенно выше у больных ЦП в сравнении с ХГ и определялась выраженностью синдромов цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности и мезенхимального воспаления. Коэффициент де Ритиса как непрямой маркер фиброза печени достоверно выше при ЦП по сравнению с ХГ, и отчетливо взаимосвязан с уровнем ЭТ-1 и ВЭФР [11].

В работе Касьяновой Т.Р. и соавт., 2012, установлено, что у пациентов с ХГ, и в большей степени с ЦП по сравнению с контролем, наблюдалось достоверное повышение значений ЭТ-1 и NO. Установлена их прямая связь с активностью печеночного процесса и степенью функциональной недостаточности печени. Также выявлена прямая корреляционная связь между изучаемыми вазоактивными веществами и наиболее значимыми диагностическими параметрами портального кровотока, такими как, диаметр селезеночной вены и конгестивный индекс [18].

Дроздов В.Н. и соавт., 2006, выявили снижение по сравнению с нормой концентрации нитритов и нитратов в плазме крови при ЦП, что усугублялось при утяжелении печеночного процесса [86].

По данным, приводимым Мироджовым Г.К. и соавт., 2012, отмечено, что повышенная продукция оксида азота у больных ЦП способствует дальнейшему прогрессированию портальной гипертензии и цирротического процесса [87].

Калачева Т.П. и соавт., 2016, пришли к выводу, что у пациентов с ЦП расстроены вазорегулирующей функции эндотелия взаимосвязаны с параметрами легочносердечной гемодинамики, функциональным состоянием правого желудочка и в большей степени выражены в группе больных легочной артериальной гипертензией. Показано, что нарушение сосудодвигательной функции эндотелия прогрессирует с утяжелением ЦП. Выявлена связь между доплер-эхокардиографическими параметрами легочного кровообращения и наличием дисфункции эндотелия у пациентов с ЦП различного генеза [82].

В результате исследования Щёковых В.В. и соавт., 2011, установили, что выраженность эндотелиальной дисфункции и показателей фиброза в сыворотке крови при ЦП существенно выше, чем у здоровых лиц и больных ХГ. При ХГ и ЦП в большинстве случаев продемонстрирована взаимосвязь показателей поражения эндотелия с прямыми и косвенными маркерами фиброза печени – гиалуриновой кислотой, коэффициентом де Ритиса, тромбоцитами, гемоглобином, билирубином, СОЭ. Следовательно, содержание NO, ЭТ-1, васкулоэндотелиального фактора роста, активность фактора Виллебранда и количество десквамированных эндотелиоцитов в сыворотке крови может использоваться для дифференциации

минимального и умеренного фиброза при ХГ и выраженного – при ЦП [35].

Чистякова М.В. и соавт., 2014, при обследовании пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии выявили нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, зависящее от выраженности патологического процесса в печени. Наличие умеренной легочной гипертензии сопровождалось более выраженным нарушением сосудодвигательной функции эндотелия. Авторами отмечено, что нарушение диастолической функции левого и правого желудочков сердца существенно не влияет на функциональное состояние эндотелия [88].

Согласно данным Корой П.В., 2009, при ХГ и ЦП, ассоциированных с HCV-инфекцией, имеет место повышение уровней ЭТ-1 и NO в крови, более выраженное в случаях цирроза печени [34].

Исходя из патогенеза ХДЗП, довольно существенным является тот факт, что при повышении активности патологического процесса в печени первоначально возникают функциональные изменения внутрипечёночной гемодинамики, способные регрессировать в процессе

терапии. В некоторых исследованиях изменения функционального состояния эндотелия при острых процессах в печени и на начальном этапе хронизации процесса рассматриваются как симптом, связанный с общей интоксикацией и воспалением, а в дальнейшем, при прогрессировании процесса в печени, ЭД начинает играть роль патогенетического фактора [1, 22].

Таким образом, проблема эндотелиальной дисфункции при ХДЗП остается недостаточно изученной, несмотря на то, что она может рассматриваться в качестве одного из звеньев патогенеза ПГ и развития гипердинамического кровообращения при ЦП. Дальнейшее изучение функционального состояния эндотелия при хронических гепатитах и циррозах печени позволит разработать новые диагностические подходы и возможности коррекции. ■

*Морозова Т.С., к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ГБОУ ВПО УГМУ, г. Екатеринбург; E-mail: t\_moroz2012@mail.ru тел. 8-950-192-42-02.*

## Литература:

1. Булатова И.А., Щёкотов В.В., Щёктова А.П. Функциональное состояние эндотелия при гепатитах и циррозах печени. Изд-во: LAMBERT Academic Publishing, 2011: 128с.
2. Корой П.В. Взаимосвязь микроциркуляторных нарушений и эндотелиальных маркеров с исходами цирроза печени. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2010; 2: 21-26.
3. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока. Вестник КРСУ. 2003; 7: 67-70.
4. Gatta A., Bolognesi M. Vasoactive factors and hemodynamic mechanisms in the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. Mol. Aspects Med. 2008; 29 (1-2): 119-129.
5. Hirata Y, Nagata D., Suzuki E. et al. Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease, a review. International Heart J. 2010; 51 (1): 1-6.
6. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания. Тер. архив. 2007; 3: 76-84.
7. Деева Т.А., Драккина О.М., Ивашкин В.Т. Оценка эндотелиальной дисфункции и степени апоптоза у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктал. 2015; 25 (1): 41.
8. Заидуллин Н.Ш., Валеева К.Ф., Гассанов Н., Заидуллин Ш.З. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции. Кардиология. 2010; 5: 54-60.
9. Звенигородская Л.А., Нилова Т.В. Оксид азота как маркер воспаления при стеатогепатите у больных с метаболическим синдромом. Рос. медицинский журнал. 2008; 10(2): 41-47.
10. Филиппов Е.В., Якушин С.С. Возможности фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией: исследование НИКОМАХ. Кардиология. 2015; 11: 45-49.
11. Щёктова А.П., Туев А.В., Щёкотов В.В., Булатова И.А. Взаимосвязь показателей эндотелиальной дисфункции и синдромов, возникающих при хронических диффузных заболеваниях печени. Казанский мед. журнал. 2010; 91 (2): 143-148.
12. Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. Liver Int. 2012; 32 (2): 199-213.
13. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции. СПб: ИИЦ ВМА, 2007; 296 с.
14. Сторожак Г.И., Верещagina Г.С., Малышева Н.В. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста. Клиническая геронтология. 2003; 9 (1): 23-28.
15. Булатова И.А., Щёктова А.П., Третьякова Ю.И. Дисфункция эндотелия при хронических диффузных заболеваниях печени. Казанский мед. журнал. 2009; 90 (1): 46-48.
16. Зягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Современные представления о сосудах эндотелии в норме и при патологии желудочно-кишечного тракта. Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2005; 4: 6-12.
17. Джуманова Р.Г., Турусбекова А.К., Калиев Р.Р. Вли-

- яние дисфункции эндотелия на почечную гемодинамику у больных с хроническими заболеваниями печени. *Клиническая медицина Казахстана*. 2014; 1(31): 76-77.
18. Касьянова Т.Р., Левитан Б.Н., Титаренко Ю.Б. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронических заболеваниях печени. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012; 3: 70-74.
  19. Прибылов С.А. Коррекция дисфункции эндотелия и портальной гипертензии при циррозах печени бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. *Вестник новых медицинских технологий*. 2007; 10 (1): 123-130.
  20. Grange J.D., Amiot X. Nitric oxide and renal function in cirrhotic patients with ascites: from physiopathology to practice. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 16 (6): 567-570.
  21. Iwakiri Y., Groszmann R.J. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J. Hepatol.* 2007; 46 (5): 927-934.
  22. Ермалов С.Ю., Радченко В.Г., Шабров А.В. и др. Дисфункция эндотелия печеночных гемокapилляров: оценка и коррекция гемодинамики в терапии хронических заболеваний печени. СПб: Изд-во СПбГМУ, 2003; 69-82.
  23. Гарбузенко Д.В. Портотульмональная гипертензия и гепатотульмональный синдром у больных циррозом печени. *Пульмонология*. 2006; 1: 103-107.
  24. Møller-S., Henriksen J.H. Endothelins in chronic liver disease. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1996; 56 (6): 481-490.
  25. Leifeld L., Fielenbach M., Dumoulin F.L. et al. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) and endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression in fulminant hepatic failure. *J. Hepatol.* 2002; 37: 613-619.
  26. Wei C.L., Khoo H.E., Lee K.H., Hon W.M. Differential expression and localization of nitric oxide synthases in cirrhotic livers of bile duct ligated rats. *Nitric Oxide*. 2002; 7: 91-102.
  27. Wynn A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J. Pathol.* 2008; 2 (14): 199-210.
  28. Yoshiji H., Kuriyama S., Noguchi R. et al. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor interaction plays an important role in rat liver fibrosis development. *Hepatol. Res.* 2006; 36: 124-129.
  29. Steib C.J., Hartmann A.C., Hesler C. Intraperitoneal LPS amplifies portal hypertension in rat liver fibrosis. *Lab. Invest.* 2010; 90 (7): 1024-1032.
  30. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Цирроз печени и его осложнения. Киев: «Здоровье Украины», 2011; 576с.
  31. Минина Е.А. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сочетанной кардиореспираторной патологии. *Казанский медицинский журнал*. 2006; 5: 354-357.
  32. Humbert M., Sitbon O., Chouat A. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am. Rev. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1023-1030.
  33. Гарбузенко Д.В. Патофизиологические механизмы и новые направления терапии портальной гипертензии при циррозе печени. *Клин. персп. гастроэнтерол., гепатол.* 2010; 6: С.11-20.
  34. Корой П.В. Влияние противовирусной терапии на функциональные показатели эндотелия при HCV-ассоциированной патологии печени. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2009; 2: 43-48.
  35. Щёкотов В.В., Щёкотова А.П., Булатова И.А. Взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброза при хроническом гепатите и циррозе печени. *Клиницист*. 2011; 3: 68-72.
  36. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия. *Кардиология*. 2005; 12: 41-44.
  37. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства. *Тер. архив*. 2005; 1: 82-87.
  38. Титов В.Н. Оксид азота в реакции эндотелийзависимой вазодилатации. Основы единения эндотелия и гладкомышечных клеток в парафинной регуляции метаболизма. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2007; 2: 23-39.
  39. Сайфутдинов Р.Г. Роль оксида азота при заболеваниях внутренних органов. *Вестник современной клинической медицины*. 2009; 2 (3): 48-53.
  40. Groszmann R.J., Abraldes J.G. Portal hypertension: from bedside to bench. *J. Clin. Gastroenterol.* 2005; 39 (2): 125-130.
  41. Rodriguez-Roisin R., Krowka M.J. Hepatopulmonary syndrome – a liver-induced lung vascular disorder. *The new England J. of medicine*. 2008; 358 (22): 2378-2387.
  42. Tung-Ming L., Tzoe G.L., Liong E. Endothelial nitric oxide synthase is a critical factor in experimental liver fibrosis. *International J. of experimental pathol.* 2008; 89: 241-250.
  43. Montoliu C., Kosenko E., Del Olmo J.A. et al. Correlation of nitric oxide and atrial natriuretic peptide changes with altered cGMP homeostasis in liver cirrhosis. *Liver Int.* 2005; 25 (4): 787-795.
  44. Тэйлор Б.С., Аларсон Л.Х., Биллиар Т.Р. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции. *Биохимия*. 1998; 7: 905-923.
  45. Kawanaka H., Jones M.K. Activation of eNOS in rat portal hypertensive gastric mucosa is mediated by TNF-alpha via the PI 3-kinase/Akt signalling pathway. *Hepatol.* 2002; 35: 393-402.
  46. Martell M., Coll M., Ezkurdia N. Physiopathology of splanchnic vasodilatation in portal hypertension. *World J. Hepatol.* 2010; 2 (6): 208-220.
  47. Joseph T., Madhavan M., Devadas K., Ramakrishnannair V.K. Doppler assessment of hepatic venous waves for predicting large varices in cirrhotic patients. *Saudi J. Gastroenterol.* 2011; 17 (1): 36-39.
  48. Iwakiri Y., Groszmann R.J. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatol.* 2006; 43 (2): 121-131.

49. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Барышников Е.Н. Роль NO в этиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2005; 2: 4-11.
50. Ferguson J.W., Dover A.R., Chia S. Inducible nitric oxide synthase activity contributes to the regulation of peripheral vascular tone in patients with cirrhosis and ascites. *Gut.* 2006; 55: 542-546.
51. Helmy A., Newby D.E., Jalan R. Enhanced vasodilatation to endothelin antagonism in patients with compensated cirrhosis and the role of nitric oxide. *Gut.* 2003; 52: 410-415.
52. Bukara M., Bautista A.P. Acute alcohol intoxication and gadolinium chloride attenuate endotoxin-induced release of CC chemokines in the rat. *Alcohol.* 2000; 20: 193-203.
53. Ottesen L.H., Harry D., Frost M. et al. Increased formation of S-nitrothiols and nitrotyrosine in cirrhotic rats during endotoxemia. *Free Radic. Biol. Med.* 2001; 31(6): 790-798.
54. Бабах О.Я., Ярмиш Н.В., Панченко Г.Ю. Механизмы гепатопротекторного и токсического влияния оксида азота. *Современная гастроэнтерология.* 2006; 5 (31): 76-84.
55. Angeli P., Fernandez-Varo G., Dalla Libera V. et al. The role of nitric oxide in the pathogenesis of systemic and splanchnic vasodilation in cirrhosis rats before and after the onset of ascites. *Liver Int.* 2005; 25 (2): 429-437.
56. Degano B., Mittaine M., Herve P. Nitric oxide production by the alveolar compartment of the lungs in cirrhotic patients. *Eur. Respir.* 2009; 7: 139-141.
57. Tang N.Y., Chen W.Q. Significance of lipopolysaccharide binding protein in serum and ascites of patients with hepatic cirrhosis complicated with spontaneous bacterial peritonitis. *Zhonghua. Gan. Zang Bing Za Zhi.* 2012; 20 (7): 492-496.
58. Манухина Е.Б., Дауни Х.Ф., Маллет Р.Т., Малышев И.Ю. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии. *Вестн. РАМН.* 2007; 2: 25-33.
59. Curgunlu A., Yural P., Canbaz M. et al. Plasma nitrate/nitrite and endothelin-1 in patients with liver cirrhosis. *J. Clin. Lab. Anal.* 2005; 19 (5): 177-181.
60. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. Гепатопульмональный синдром: диагностика, патогенез, клиническая симптоматика и способы лечения. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктал.* 2008; 18 (1): 12-17.
61. Сторожак Г.И., Карабиненко А.А., Федоров И.Г. Гепатопульмональный синдром у больных циррозом печени. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктал.* 2008; 18 (1): 13.
62. Deilbert P., Allgaier H.P. Hepatopulmonary syndrome in patients with chronic liver disease: role of pulse oximetry. *BMC Gastroenterology.* 2006; 6 (15): 6-15.
63. Hoepfer M.M., Krowka M., Strassburg C.P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet.* 2004; 363: 1461-1468.
64. Абдуллаев С.М. Гепатопульмональный синдром. *Клин. гепатология.* 2007; 3 (3): 43-46.
65. Шульпекова Ю.О., Соколина И.А. Гепатопульмональный синдром: патологическая физиология, клиническое течение, диагностика и лечение. *Клинич. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2006; 4: 16-21.
66. Ghent C.N., Levstic M.A., Marotta P.J. The hepatopulmonary syndrome. *The New Engl. J. Med.* 2008; 359 (8): 866-867.
67. Krowka M.J., Wiseman G.A. Hepato-pulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, Pa O2 response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m) TcMAA lung scanning. *Chest.* 2000; 118: 615-624.
68. Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. *Русский мед. журнал.* 2005; 4: 49.
69. Grabe M., Brond L., Christensen S. et al. Chronic nitric oxide synthase inhibition exacerbates renal dysfunction in cirrhotic rats. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2004; 286: 288-297.
70. Oekonomaki E., Notas G., Mouzas I.A. et al. Binge drinking and nitric oxide metabolites in chronic liver disease. *Alcohol and Alcoholism.* 2004; 39 (2): 193-203.
71. Porst M., Hartner A., Krause H. et al. Inducible nitric oxide synthase and glomerular hemodynamics in rats with liver cirrhosis. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2001; 281: 293-299.
72. DiBona G.F. Peripheral and central interactions between the renin-angiotensin system and the renal sympathetic nerves in control of renal function. *Ann. NY Acad. Sci.* 2001; 940: 395-406.
73. Wei C.L., Hon W.M., Lee K.H., Khoo H.E. Temporal expression of hepatic inducible nitric oxide synthase in liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11(3): 362-367.
74. Гарбузенко Д.В. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени. *Тер. архив.* 2007; 2: 73-77.
75. Laleman W. Role of vasoactive substances and cellular effectors in the pathophysiology of cirrhotic portal hypertension: the past, the present and the future - Georges Brohee Lecture. *Acta. Gastroenterol. Belg.* 2009; 72 (1): 9-16.
76. Garcia-Tsao G. Portal hypertension. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2005; 21 (3): 313-322.
77. Hennenberg M., Trebicka J., Sauerbruch T., Heller J. Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension. *Gut.* 2008; 57 (9): 1300-1314.
78. Гарбузенко Д.В. Экспериментальные методы изучения портальной гипертензии. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктал.* 2010; 20 (2): 4-12.
79. Jurzik L., Froh M., Straub R.H. et al. Up-regulation of nNOS and associated increase in nitric vasodilation in superior mesenteric arteries in pre-hepatic portal hypertension. *J. Hepatol.* 2005; 43 (2): 258-265.

80. Fernandez M., Semela D., Bruix J. et al. *Angiogenesis in liver disease. J. Hepatol.* 2009; 50 (3): 604-620.
81. Зафирова В.Б. Взаимосвязь состояния микроциркуляторного русла и эндотелиальных маркеров с гистологическими изменениями печени при хронической вирусной патологии. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2010; 4: 74-75.
82. Калачева Т.П., Чернявская Г.М., Белобородова Э.И. и др. Расстройства вазорегулирующей функции эндотелия и эхокардиографическая оценка показателей дисфункции миокарда и гемодинамики малого круга кровообращения при циррозе печени. *Кардиология.* 2016; 1: 41-47.
83. Прибылов С.А., Сироткин С.А., Азарова В.А. Эндотелин и эндотелиальная дисфункция у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2006; 16 (1): 14.
84. Чистякова М.В., Говорин А.В., Гончарова Е.В., Радаева Е.В. Кардиогемодинамические нарушения и эндотелиальная дисфункция у больных с вирусным циррозом печени. *Дальневосточный мед. журнал.* 2013; 3: 9-11.
85. Elsing C., Harenberg S., Stremmel W., Herrmann T. *Serum levels of soluble Fas, nitric oxide and cytokines in acute decompensated cirrhotic patients. World J. Gastroenterol.* 2007; 13 (3): 421-425.
86. Дроздов В.Н., Ильченко Л.Ю. Значение определения оксида азота при циррозе печени. Тезисы докл. VI съезда научного общества гастроэнтерологов России. Москва. 2006; 86.
87. Мироджов Г.К., Аvezов С.А., Гиясов М.М., Абдуллаева З.М. Интерлейкин-6 и оксид азота в патогенезе портальной гипертензии и декомпенсации цирроза печени. *Клин. медицина.* 2012; 1: 47-49.
88. Чистякова М.В., Говорин А.В., Радаева Е.В. Функциональное состояние эндотелия у пациентов с вирусным гепатитом и циррозами печени. *Казанский медицинский журнал.* 2014; 95 (1): 41-45.