

ARTICOL DE SINTEZĂ

REVIEW ARTICLE

Hemodinamica portală în ciroza hepatică: sinteză de literatură

Eugen Tcaciuc*¹

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Eugen Tcaciuc, dr. șt. med., conf. univ.

Departamentul de medicină internă, Clinica medicală nr. 1

Disciplina sinteze clinice

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: eugentcaciuc@yahoo.com

Portal hemodynamics in liver cirrhosis: review article

Eugen Tcaciuc*¹

¹Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Eugen Tcaciuc, PhD, associate professor

Department of internal medicine, Medical clinic no. 1

Discipline of clinical synthesis

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: eugentcaciuc@yahoo.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Hipertensiunea portală în ciroza hepatică este cauzată, în primul rând, de creșterea rezistenței intrahepatice în urma dereglării arhitectonicii hepatice și formării nodulilor de regenerare. Ulterior, are loc creșterea volumului fluxului portal sub acțiunea substanțelor vasoactive, care agravează sindromul de hipertensiune portală și complicațiile lui. Deocamdată, nu au fost elucidate pe deplin mecanismele fiziopatologice care duc la agravarea modificărilor hemodinamicii portale în ciroza hepatică și nu au fost definitivat căile de corecție ale acestor modificări.

Ipoteza de cercetare

Cunoașterea mecanismelor patofiziologice ale dezvoltării și progresării hipertensiunii portale permit de a identifica căi terapeutice noi pentru corecția modificărilor hemodinamicii hepatice la pacienții cu ciroză hepatică.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul evaluează datele literaturii raportate recent, care se referă la fiziopatologia modificărilor hemodinamicii portale și a opțiunilor de tratament îndreptat spre corectarea farmacologică ale acestor modificări.

What is not known yet about the topic

Portal hypertension in liver cirrhosis is caused primarily by increased intrahepatic resistance as a result of liver architectural disturbance and formation of regenerative nodules. Subsequently, increases portal flow volume under the action of vasoactive substances, which worsens the portal hypertension syndrome and its complications. For now, have not been fully elucidated pathophysiological mechanisms which leads to advancing of portal hemodynamics changes in liver cirrhosis and have not been finalized the ways for correcting of these changes.

Research hypothesis

The knowledge about the development and progression of pathophysiological mechanisms of portal hypertension allow to identify new therapeutic ways for correcting of hemodynamic changes in patients with liver cirrhosis.

Article's added novelty on this scientific topic

Article evaluates literature data reported recently, which refers to the pathophysiology of portal hemodynamic changes and treatment options directed to pharmacological correction of these changes.

Rezumat

Introducere. Giroza hepatică reprezintă cea mai frecventă cauză a hipertensiunii portale. Hipertensiunea portală este un sindrom clinic definit prin creșterea patologică a presiunii venoase portale. În cazul în care gradientul presiunii portale (diferența dintre presiunea din vena portă și vena cavă inferioară, cu valoarea normală sub 6 mmHg) crește peste 10-12 mmHg, are loc progresarea complicațiilor hipertensiunii portale. Factorul principal în fiziopatologia hipertensiunii portale

Abstract

Introduction. Liver cirrhosis is the most common cause of portal hypertension. Portal hypertension is a clinical syndrome defined by a pathological increase in portal venous pressure. If the portal pressure gradient (the difference between the pressure in the portal vein and inferior vena cava, with the normal value <6 mmHg) increase >10-12 mmHg, complications of portal hypertension progresses. The main factor in the

este rezistența sporită la fluxul sanguin portal, care apare ca urmare a modificărilor morfologice în bolile hepatice cronice. Ulterior, are loc creșterea fluxului sanguin portal, ca urmare a vasodilatației arteriolare splanhnice și a dezvoltării circulației hiperdinamice sistemice, care joacă un rol important și dramatic în menținerea și agravarea sindromului de hipertensiune portală.

Material și metode. Au fost analizate publicațiile anilor 1986-2014 din baza de date *PubMed*, selectate prin cuvintele-cheie: ciroză hepatică, hipertensiune portală, hemodinamică splanhnică, fibrogeneză. Datele obținute au fost, ulterior, sistematizate și analizate.

Rezultate. Un număr mare de substanțe cu efect vasoactiv, cum ar fi gastrina, monoxidul de azot, polipeptida intestinală vasoactivă, colecistochinina, secretina și glucagonul sunt implicate în reglarea hemodinamicii splanhnice și hepatice. Celulele endoteliale sinusoidale și celulele hepatice stelate sunt implicate în reglarea fluxului sanguin sinusoidal, iar vasodilatatoarele potențiale, cum ar fi monoxidul de azot, endotelina-1 și tromboxanul A₂ joacă un rol important în echilibrul vasodilatație/vasoconstricție și reprezintă o componentă importantă a patofiziologiei creșterii presiunii portale în ciroză.

Concluzii. Pentru menținerea fluxului necesar de sânge și a metabolismului normal într-un ficat sănătos sunt implicate mai multe mecanisme homeostatice. În ciroza hepatică și hipertensiunea portală, aceste mecanisme nu sunt în stare să răspundă adecvat cerințelor de modificare a hemodinamicii, ceea ce duce la agravarea insuficienței hepatice și a sindromului de hipertensiune portală.

Cuvinte cheie: ciroză hepatică, hipertensiune portală, hemodinamică splanhnică, fibrogeneză.

Introducere

Cea mai frecventă cauză a hipertensiunii portale (HTP) este ciroza hepatică care reprezintă stadiul final al bolilor hepatice cronice. În ciroza hepatică, odată cu progresarea fibrozei și dezvoltarea nodulilor de regenerare, are loc modificarea arhitectonicii vasculare hepatice, cu diminuarea patului vascular intrahepatic, care determină creșterea presiunii venoase portale. HTP este responsabilă pentru cele mai grave complicații ale cirozei hepatice: hemoragiile digestive variceale, ascita, encefalopatia portosistemică, hipersplenismul, sindromul hepatopulmonar, hipertensiunea portopulmonară, gastropatia portal-hipertensivă, hipersplenismul, circulația hiperdinamică sistemică.

Sindromul de HTP se poate dezvolta în cazul în care hemodinamica portală este alterată din cauza afecțiunilor care pot deregla circulația sanguină la nivel prehepatic, intrahepatic sau posthepatic. După cum s-a menționat mai sus, HTP se întâlnește cel mai frecvent în ciroza hepatică (>90%), iar blocajul fluxului sanguin este predominant sinusoidal. Factorul primordial al dezvoltării HTP în ciroza hepatică este rezistența vasculară intrahepatică, care crește odată cu diminuarea spațiului vascular în urma dereglării arhitecturii hepatice.

pathophysiology of portal hypertension is increased resistance to portal blood flow that occurs due to morphological changes in chronic liver diseases. Subsequently, occurs the increasing of portal blood flow as a result of splanchnic arteriolar vasodilatation and systemic hyperdynamic circulation development, which plays an important and dramatic role in maintaining and advancing of portal hypertension syndrome.

Material and methods. Were analyzed publications in PubMed database, 1986-2014 years selected by keywords: cirrhosis, portal hypertension, splanchnic hemodynamics, and fibrogenesis. The obtained data were collated and analyzed.

Results. A large number of substances having a vasoactive effect, such as gastrin, nitrogen monoxide, vasoactive intestinal polypeptide, cholecystokinin, secretin and glucagon are involved in the regulation of hepatic and splanchnic hemodynamics. Sinusoidal endothelial cells and hepatic stellate cells are involved in regulation of sinusoidal blood flow, but potential vasodilators such as nitrogen monoxide, endothelin-1 and thromboxane A₂ play an important role in the balance of vasodilatation/vasoconstriction and it is a major component in the pathophysiology of portal pressure increasing in cirrhosis.

Conclusions. To maintain necessary blood flow and a normal metabolism in a healthy liver are involved several homeostatic mechanisms. In liver cirrhosis and portal hypertension these mechanisms are not able to respond appropriately to requirements of hemodynamics changes, which lead to advancing of hepatic failure and portal hypertension syndrome.

Key words: cirrhosis, portal hypertension, splanchnic hemodynamics, fibrogenesis.

Introduction

The most common cause of portal hypertension is liver cirrhosis which represents the final stage of chronic liver disease. In liver cirrhosis, with fibrosis progression and development of regenerative nodules, changes and the hepatic vascular architectonics with the decreasing of intrahepatic vascular bed, which increases the portal venous pressure. The portal hypertension is responsible for the most severe complications of liver cirrhosis: variceal gastrointestinal bleeding, ascites, portosystemic encephalopathy, hypersplenism, hepatopulmonary syndrome, porto-pulmonary hypertension, portal-hypertensive gastropathy, hypersplenism, hyperdynamic systemic circulation.

Portal hypertension syndrome may develop if portal hemodynamics is disturbed due to the diseases that can impair blood circulation at prehepatic, intrahepatic or posthepatic level. As mentioned above, portal hypertension occurs most frequently in liver cirrhosis (>90%), and the blockage of blood flow is predominantly sinusoidal. The primary factor in the development of portal hypertension in liver cirrhosis is intrahepatic vascular resistance which increases simultaneous with the decreasing of vascular space as a result of disturbance liver architecture.

Material și metode

Au fost analizate publicațiile anilor 1986-2014 din baza de date *PubMed* (Serviciul Bibliotecii Naționale de Medicină a Institutului de Sănătate al Statelor Unite; *US National Library of Medicine, National Institute of Health*), selectate prin cuvintele-cheie: ciroză hepatică, hipertensiune portală, hemodinamică splanhnică, fibrogeneză. Datele obținute au fost, ulterior, sistematizate și analizate. După examinarea tuturor articolelor selectate, au fost alese cele care se refereau la fiziopatologia modificărilor hemodinamicii hepatice la pacienții cu ciroză hepatică. Informația obținută a fost sistematizată; apoi, au fost prezentate principalele aspecte contemporane ale fiziopatologiei modificărilor hemodinamicii portale în ciroza hepatică.

Rezultate

Hemodinamica portală în condiții fiziologice

Alimentarea cu sânge a ficatului este realizată prin intermediul a două surse (vena portă și artera hepatică) și îi revine 25% din debitul cardiac. La persoanele sănătoase, 70% de sânge ajunge la ficat prin sistemul portal, iar 30% – prin artera hepatică. Cu toate că afluxul de sânge prin artera hepatică e mult mai mic decât prin vena portă, sângele arterial asigură ficatul cu peste 50% din necesarul de oxigen. În ciroza hepatică, ficatul este extrem de dependent de perfuzia arterială, deoarece odată cu avansarea procesului cirotic, scade contribuția fluxului sanguin portal în perfuzia ficatului.

În condiții fiziologice, fluxul sanguin hepatic total este de 1200-1500 ml/min, dintre care, debitului portal îi revin 800-1200 ml, iar celui din artera hepatică – în jur de 400 ml. Afluxul sanguin hepatic prin sistemul venos și cel arterial este reglat prin mecanisme reflexe care asigură un debit sanguin constant. Viteza medie a fluxului sanguin în trunchiul venei porte este de 17-27 cm/s.

Arhitectura microscopică a ficatului este dispusă în cordoane de celule hepatice radiate în jurul venei centrale. Tractul portal constă dintr-o triadă care conține o ramură a venei porte, o arteriolă hepatică și un canalicul biliar [1]. Lobulul ficatului, în cea mai mare măsură, este format din hepatocite și colangiocite. Însă, în afară de aceste celule epiteliale, care sunt foarte importante din punct de vedere funcțional și structural, ficatul conține și alte celule de o importanță tot atât de majoră: celulele endoteliale sinusoidale, celulele Kupffer și celulele hepatice stelate. Hepatocitele reprezintă aproximativ 80% din masa celulară totală a ficatului [2]. Hepatocitele exercită funcțiile fiziologice esențiale, cum ar fi reglarea metabolismului glucidic și lipidic, clearance-ul și inactivarea medicamentelor, etanolului, diverselor toxine, hormonilor și substanțelor vasoactive. Una din cele mai importante funcții ale hepatocitelor este cea de sinteză a proteinelor plasmatiche, inclusiv sinteza albuminei, proteinei C reactive, fibrinogenului, complementului și a factorilor de coagulare. La pacienții cu insuficiență hepatică acută sau cronică, apoptoza hepatocitelor joacă un rol important pentru insuficiența funcției metabolice [3]. În cazul în care ficatul este expus substanțelor hepatotoxice, cum ar fi medicamentele și alcoolul, sau, în cazul hepatitei virale B sau C, are loc activizarea fibrogenezei și inițierea procesului

Material and methods

Were analyzed publications of *PubMed* database 1986-2014 years (*National Bookshop Department of Medicine of the United States Institute of Health, US National Library of Medicine, National Institutes of Health*), selected by keywords: cirrhosis, portal hypertension, splanchnic hemodynamics, fibrogenesis. The obtained data were systematized and analyzed. After the examination of all selected articles, were chosen those which related to the pathophysiology of hepatic hemodynamic changes in patients with liver cirrhosis. The information obtained was systematized, and then were submitted the main aspects of contemporary pathophysiology of portal hemodynamic changes in liver cirrhosis.

Results

Portal hemodynamics in physiological conditions

Liver blood supply is achieved through two sources (the portal vein and hepatic artery) and it rests 25% of cardiac output. In healthy persons 70% of the blood reaches the liver through the portal system, and 30% through the hepatic artery. Although the blood flow through the hepatic artery is much smaller than the portal vein, arterial blood provides the liver over 50% of oxygen. In cirrhosis, liver is very much dependent on arterial perfusion, because with the advancement of cirrhotic process decreases the contribution of portal blood flow volume in liver perfusion.

In physiological conditions the total liver blood flow volume is 1200-1500 ml/min, of which 800-1200 ml rests to portal flow and 400 ml rests to hepatic artery. The hepatic blood flow through venous and arterial system is controlled by reflex mechanisms that ensure a constant blood flow. The mean speed of blood flow in the portal vein trunk is 17 to 27 cm/s.

The microscopic architecture of the liver is arranged in cords of radiated liver cells into the central vein. Portal tract consists of a triad which contains a branch of the portal vein, hepatic arteriole and a bile duct [1]. The hepatic lobule mostly consists of hepatocytes and cholangiocytes. But besides these epithelial cells that are important in terms of structural and functional, liver contains other cells of great importance: sinusoidal endothelial cells, Kupffer cells and hepatic stellate cells. The hepatocytes represent 80% of total cell weight of the liver [2]. Hepatocytes exert essential physiological functions such as regulation of carbohydrate and lipid metabolism, clearance and inactivation of drugs, ethanol, various toxins, hormones and vasoactive substances. One of the most important functions of hepatocytes is the synthesis of plasma proteins, including the synthesis of albumin, C-reactive protein, fibrinogen, complement and coagulation factors. In patients with acute or chronic liver failure, hepatocyte apoptosis plays an important role for impaired metabolic function [3]. If the liver is exposed to hepatotoxic substances such as drugs, alcohol or viral hepatitis B or C, occurs the activation of fibrogenesis and begins the cirrhotic process with the development of regenerative nodules and hepatocellular failure [4, 5]. The altered metabolic function of the liver is manifested by impaired degradation of various vasoactive substances. This phenomenon is very important for understanding the pathophysiology of systemic

cirotic cu dezvoltarea ulterioară a nodurilor de regenerare și a insuficienței hepatocelulare [4, 5]. Alterarea funcției metabolice a ficatului se manifestă prin afectarea degradării diferitor substanțe vasoactive. Acest fenomen este foarte important pentru înțelegerea patofiziologiei hemodinamicii sistemice și splanhnice în ciroza hepatică.

Celulele Kupffer reprezintă macrofagele ficatului și ele constituie 80% din totalul de macrofage tisulare ale sistemului reticuloendotelial al corpului uman și circa 15% din totalul de celule hepatice [2]. Celulele Kupffer au o importanță mare pentru funcția imună a ficatului [6, 7]. În plus, celulele Kupffer joacă un rol important în expresia citokinelor proinflamatorii, cum ar fi factorul de necroză tumorală- α (TNF- α), interleukina-1 (IL-1) și interleukina-6 (IL-6) [8]. Mai mult decât atât, ele joacă un rol important în clearance-ul de endotoxine, în apărarea de infecții microbiene și contribuie la producerea de NO care, după cum se știe, reprezintă o substanță vasoactivă cu efect vasodilatator [9].

Celulele hepatice stelate se află în spațiul Disse și sunt în strâns contact cu hepatocitele și celulele endoteliale sinusoidale. Ele sunt bogate în vitamina A și participă în depozitarea hepatică de esterii ai retinilului [10]. Celulele hepatice stelate sunt, de asemenea, implicate activ în fibrogeneză și în metabolism. Ele sunt implicate în degradarea matricei, iar inhibitorul tisular al metaloproteinazei-1 (TIMP-1) s-a dovedit a fi un factor important care contribuie esențial la supraviețuirea celulelor hepatice stelate. Contracarea acțiunii TIMP-1 poate fi o țintă pentru tratamentul antifibrogenic [11, 12]. Celulele hepatice stelate posedă proprietăți contractile importante și ele joacă un rol deosebit în reglarea presiunii portale [13]. Astfel, așa agenți vasoactivi cum ar fi endotelina-1 (ET-1), angiotensina II și trombina, induc contracția celulelor hepatice stelate [11, 13]. Deci, celulele hepatice stelate participă direct la reglarea fluxului portal și, în cele din urmă, a presiunii portale [14]. Acest fenomen este asociat și cu NO și CO, care induc relaxarea celulelor hepatice stelate și, prin urmare, are loc reducerea presiunii portale [11, 12].

Celulele endoteliale sinusoidale posedă funcții fiziologice extrem de specializate, deoarece acestea servesc în calitate de sursă a mai multor substanțe bioactive [15]. Ele sunt implicate în reglarea și producția de citokine proinflamatorii și peptide vasoactive hemodinamic importante, inclusiv NO, endotelinele, prostanoizii și prostaglandinele [16, 17].

Având în vedere cele expuse mai sus se, poate de concluzionat că diferite tipuri de celule hepatice sunt profund implicate în modificările hemodinamice și în evoluția complicațiilor extrahepatice ale bolilor grave ale ficatului. Astfel, afectarea degradării de către hepatocite a substanțelor vasoactive, producția de vasodilatatoare în celulele hepatice stelate și în celulele endoteliale sinusoidale, precum și afectarea funcției imune și a clearance-ului legate de funcția celulelor Kupffer – induc producerea citokinelor proinflamatorii și a substanțelor care joacă un rol important pentru dezvoltarea HTP și care sunt direct implicate în fiziopatologia complicațiilor extrahepatice ale hemodinamicii. Pe de altă parte, creșterea presiunii portale duce la deschiderea șunturilor porto-sistemice. Prin

and splanchnic hemodynamics in liver cirrhosis.

The Kupffer cells represent the macrophages of the liver and they are 80% of the total tissue macrophages of the reticuloendothelial system of the human body, and about 15% of total liver cells [2]. Kupffer cells have a great importance for the immune function of the liver [6, 7]. In addition, Kupffer cells have an important role in the expression of proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1) and interleukin-6 (IL-6) [8]. Moreover, they play an important role in the clearance of endotoxins, in the defense of microbial infections and in the production of nitrogen monoxide (NO), which, as is known, is a vasoactive substance, having a vasodilator effect [9].

The hepatic stellate cells are located in space of Disse and they are in close contact with hepatocytes and sinusoidal endothelial cells. They are rich in vitamin A and participate in hepatic storage of retinyl esters [10]. Hepatic stellate cells are also actively involved in fibrogenesis and metabolism. They are involved in matrix degradation, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) proved to be an important factor that has an essential contribution to the survival of hepatic stellate cells. Counter action of TIMP-1 may be a target for antifibrogenic treatment [11, 12]. Hepatic stellate cells have important contractile properties and they play an important role in the regulation of portal pressure [13]. Thus, such vasoactive agents, like endothelin-1 (ET-1), angiotensin II and thrombin induce contraction of hepatic stellate cells [11, 13]. So, hepatic stellate cells directly are involved in regulation of portal flow and, therefore, the portal pressure [14]. This phenomenon is associated with NO and CO, which induce relaxation of hepatic stellate cells and, therefore, the reduction of portal pressure [11, 12].

Sinusoidal endothelial cells have highly specialized physiological functions because they serve as a source of several bioactive substances [15]. They are involved in regulation and production of proinflammatory cytokines and hemodynamically important vasoactive peptides, including NO, endothelins, prostanooids and prostaglandins [16, 17].

Considering the above, it can be concluded that different types of liver cells are deeply involved in the hemodynamic changes and in the evolution of extrahepatic complications of severe liver disease. Thus, impaired degradation of vasoactive substances by hepatocytes, production of vasodilators in hepatic stellate cells and sinusoidal endothelial cells, as well as impaired immune function and clearance related to the Kupffer cell function – induce the production of proinflammatory cytokines and substances that play a important role for the development of portal hypertension and are directly involved in the pathophysiology of extrahepatic complications of hemodynamics. On the other hand, increased portal pressure rise to the portosystemic shunts. Through collateral circulation vasodilatory substances bypass the liver, and so it is avoided the process of degradation and their metabolism.

Fibrogenesis

The fibrotic process leads to displacement of normal liver parenchyma with conjunctive tissue and represents the primary cause of chronic liver failure. In cirrhosis, liver is a scar

circulația colaterală, substanțele vasodilatatoare ocolesc ficatul și, în așa fel, este evitat procesul metabolizării și degradării lor.

Fibrogeneza

Procesul fibrotic duce la înlocuirea parenchimului hepatic normal cu țesut conjunctiv și reprezintă cauza principală a insuficienței hepatice cronice. În ciroza hepatică, ficatul este unul cicatricial, în care fibroza avansată a bulversat și a restructurat arhitectura hepatică normală. În ciroză are loc denaturarea parenchimului hepatic și reducerea arhitecturii vasculare. Procesul fibrogenetic se prezintă ca un răspuns cicatrizant la leziunile hepatice cronice inflamatorii sau degenerative, unde apare un dezechilibru între formarea și degradarea țesutului fibrotic [11]. Matricea extracelulară se găsește în spațiul Disse și se compune din fibronectină, laminină, collagen de tip IV, VI, XIV și XVIII și proteoglicanul heparan sulfat. La realizarea matricei extracelulare contribuie aproape toate tipurile de celule ale ficatului: hepatocitele produc laminină și collagen de tip XVIII, celulele endoteliale sinusoidale secreta fibronectină și collagenul de tip IV, celulele epitelului biliar produc glicoproteine (tenascină), iar celulele hepatice stelate produc toate componentele matricei: collagen, glicoproteine, proteoglicani. Procesele inflamatorii sau degenerative activează celulele hepatice stelate care posedă capacități contractile, proliferative și fibrogenice. Ele sunt situate în spațiul subendotelial între hepatocite, celulele Kupffer și celulele endoteliale sinusoidale, astfel încât acestea interacționează reciproc prin intermediul a numeroase procese celulare care se extind în spațiul Disse [13]. Activarea paracrină și autocrină ale celulelor hepatice stelate prin intermediul factorului tumoral de creștere β_1 , care este considerat ca cea mai puternică citokină fibrogenică, inițiază procesul fibrotic în ficat [11]. În plus, celulele hepatice stelate participă în diverse funcții fiziologice, inclusiv activarea răspunsului imun, secreția de citokine și chiar sunt implicate în angiogeneză [10]. Paralel are loc activarea celulelor hepatice stelate în miofibroblaste. Contractiile lor contribuie la reglarea fluxului sanguin sinusoidal și la procesul de angiogeneză în ficatul cirotic [13]. Astfel, celulele hepatice stelate contribuie la reglarea fluxului de sânge intrahepatic și, în cele din urmă, acțiunea lor influențează presiunea portală. De rând cu celulele endoteliale sinusoidale care exercită un efect paracrin prin intermediul sintetizării NO, celulele hepatice stelate reprezintă o componentă dinamică importantă a rezistenței hemodinamice la nivel sinusoidal în ciroza hepatică. Răspunsul inflamator joacă un rol important în fibrogeneză, deoarece inflamația precede întotdeauna fibroza. Activarea sistemului imun induce fibroza prin intermediul lipopolizaharidelor bacteriene [18]. Celulele Kupffer, de asemenea, activează celulele hepatice stelate prin creșterea secreției de citokine proinflamatorii, inclusiv de TNF- α și proteine monocitare chemoattractante [19, 20]. Dar celulele *natural killer* au un efect antifibrotic prin anihilarea activității celulelor hepatice stelate.

Deci, celulele hepatice stelate participă activ în procesul de fibrogeneză într-un ficat afectat și au fost identificate mai multe ținte pentru terapii antifibrotice eficiente [12, 21].

one, where advanced fibrosis has disturbed and restructured normal liver architectonics. In cirrhosis, occur the distortion of liver parenchyma and the decrease of vascular architecture. The fibrogenic process is presented as a healing response to chronic inflammatory or degenerative liver damage, where there is an imbalance between the formation and degradation of fibrotic tissue [11]. The extracellular matrix is found in the space of Disse and consists of fibronectin, laminin, collagen type IV, VI, XIV and XVIII and heparan sulfate proteoglycan. In the achieving of extracellular matrix contributes almost all cell types of the liver: hepatocytes produce laminin and collagen type XVIII, sinusoidal endothelial cells secrete fibronectin and type IV collagen, biliary epithelium cells produce glycoproteins (tenascin) and hepatic stellate cells produce all the components of the matrix: collagen, glycoproteins, proteoglycans. The inflammatory or degenerative processes activate the hepatic stellate cells which have contractile, proliferative and fibrogenic capacities. They are located in the subendothelial space between the hepatocytes, Kupffer cells and sinusoidal endothelial cells, so that, they interact with each other through a number of cellular processes which extend in the space of Disse [13]. Paracrine and autocrine activation of hepatic stellate cells by tumor growth factor β_1 , which is considered as the most powerful fibrogenic cytokine, initiates the fibrotic process in the liver [11]. In addition, hepatic stellate cells participate in various physiological functions, including the activation of the immune response and cytokine secretion, and even are involved in angiogenesis [10]. Simultaneously occurs the activation of hepatic stellate cells in miofibroblasts. Their contractions help to regulate sinusoidal blood flow and angiogenesis process in cirrhotic liver [13]. The hepatic stellate cells help to regulate intrahepatic blood flow and, eventually, their action influences the portal pressure. Along with sinusoidal endothelial cells which exert a paracrine effect through synthesizing NO, hepatic stellate cells represent an important dynamic component of hemodynamic resistance at sinusoidal level in liver cirrhosis. The inflammatory response plays an important role in fibrogenesis, because inflammation always precedes fibrosis. The activation of the immune system induces fibrosis through bacterial lipopolysaccharide [18]. Kupffer cells also activates hepatic stellate cells by increasing the secretion of proinflammatory cytokines, including TNF- α and monocyte chemoattractant proteins [19, 20]. But *natural killer* cells have antifibrotic effect through annihilation of hepatic stellate cells activity.

So, hepatic stellate cells actively participate in the process of fibrogenesis in affected liver and it were identified several targets for effective antifibrotic therapies [12, 21].

Regulation of splanchnic and hepatic blood flow

The homeostasis of hepatic blood flow plays an important role in the functionality of the human body, because in the liver, primarily occurs very important biochemical processes related to the synthesis of biologically active substances and the detoxification of toxic substances, drug and hormones metabolism. As noted above, at rest, the liver receives 25% of the total cardiac output through two ways: the hepatic artery and portal vein, the latter being responsible for 75% of the total

Reglarea fluxului sanguin splanhnic și hepatic

Homeostaza fluxului sanguin hepatic joacă un rol deosebit în funcționalitatea organismului uman, deoarece în ficat, în primul rând, au loc procese biochimice foarte importante ce țin de sinteza substanțelor biologice active și de detoxifierea substanțelor toxice, metabolizarea medicamentelor și a hormonilor. După cum s-a menționat mai sus, ficatul primește 25% din debitul cardiac total în repaus prin intermediul a două căi: artera hepatică și vena portă, aceasta din urmă fiind responsabilă de 75% din debitul total sanguin hepatic [22]. Fluxul sanguin hepatic este egal cu raportul dintre gradientul presiunii în venele hepatice și rezistența postsinusoidală. În cazul sindromului de hipertensiune portală pe de o parte are loc deschiderea colateralelor portosistemice, iar pe de altă parte – creșterea afluxului mesenterial. Fluxul sanguin hepatic poate fi măsurat prin aprecierea clearance-ului indocianinului verde. Metoda constă în măsurarea și compararea concentrației indocianinului verde în vena hepatică și într-o arteră periferică [23]. Pentru a menține funcția hepatică adecvată cererilor metabolice care sunt în permanentă schimbare, fluxul sanguin hepatic trebuie să fie reglabil pentru a acoperi necesitățile în oxigen. De exemplu, consumul regional crescut de oxigen este urmat de creșterea proporțională a fluxului de sânge în teritoriul splanhnic. Cu toate acestea, ficatul în sine nu este în stare să controleze fluxul portal. El în mare măsură depinde de fluxul sanguin din organele impare a cavității abdominale care sunt drenate în vena portă. Prin urmare, sunt implicate diferite mecanisme de reglementare a homeostazei hemodinamice și metabolice.

Mecanisme de reglare extrinsecă

În mod normal fluxul sanguin splanhnic crește după luarea mesei [24]. Mecanismele acestor fenomene sunt în mare parte necunoscute. Vasele sanguine splanhnice sunt bogat innervate de nervii simpatici ai ganglionilor simpatici prevertebrali. Conform datelor lui *Benoit*, sporirea activității nervoase simpatică, care de rând cu acțiunea acizilor grași cu lanț lung și a glucozei sunt parțial responsabile pentru creșterea inițială a debitului cardiac [25]. Controlul extrinsec neuronal al fluxului sanguin intestinal este predominant exercitat prin intermediul vasoconstricției simpatică mediată de sistemul alfa-adrenergic. Activitatea simpatică reduce fluxul sanguin intestinal prin creșterea rezistenței vasculare a arteriolelor și venelor, iar administrarea beta-blocantelor descrește fluxul sanguin hepatic și presiunea portală (acțiune asupra receptorilor beta-adrenergici) [26].

În condiții normale, complianța vasculară a ficatului este suficientă pentru a menține homeostaza presiunii, dar la pacienții cu ciroză hepatică, odată cu creșterea complianței vasculare sistemice și reducerea complianței vasculare hepatice și portale, crește presiunea portală și gradul de deschidere a șunturilor porto-sistemice și, astfel, se mărește riscul de sângerare din varice esofagiene [27, 28]. Luarea mesei crește riscul sângerărilor variceale și mai mult din cauza amplificării afluxului hepatic [29].

A fost dovedit că modificările hemodinamicii splanhnice pot afecta funcția altor organe. De exemplu, mai multe studii experimentale și clinice au oferit dovezi în favoarea existenței

hepatic blood flow [22]. The hepatic blood flow is equal to the ratio of the pressure gradient in hepatic veins and postsinusoidal resistance. In the case of portal hypertension syndrome, on the one hand occurs the opening of portosystemic collaterals, and on the other hand – the increasing of mesenterial influx. The hepatic blood flow can be measured by appreciation of green indocyanine clearance. The method consists in the measuring and comparing of the concentration of green indocyanine in hepatic vein, and in a peripheral artery [23]. To maintain liver function adequate to metabolic demands which are constantly changing, hepatic blood flow must be adjusted to meet the oxygen needs. For example, the increased regional consumption of oxygen is followed by proportional increase of blood flow in the splanhnic territory. However, the liver itself is not able to control the portal flow. It largely depends on blood flow of odd organs of the abdominal cavity which are drained into the portal vein. Therefore, are involved different regulatory mechanisms of hemodynamic and metabolic homeostasis.

Extrinsic regulatory mechanisms

Normally, splanhnic blood flow increases after the meal [24]. The mechanisms of these phenomena are largely unknown. The splanhnic blood vessels are richly innervated by sympathetic nerves of the paraspinal sympathetic ganglia. According to *Benoit*, the increased of sympathetic nerve activity, which along with the action of long chain fatty acids and glucose are partly responsible for the initial increase of cardiac output [25]. The extrinsic neural control of intestinal blood flow is predominantly carried out by means of sympathetic vasoconstriction mediated by alpha-adrenergic system. Sympathetic activity reduces intestinal blood flow by the increasing vascular resistance of arterioles and veins, and the administration of beta-blockers decrease the hepatic blood flow and portal pressure (action on beta-adrenergic receptors) [26].

In normal circumstances, the liver vascular compliance is sufficient to maintain homeostasis pressure, but in patients with liver cirrhosis with increased systemic vascular compliance and decreased portal vascular compliance, increases portal pressure and the openness of portosystemic shunts, and thus, increases the risk of bleeding from esophageal varices [27, 28]. The meal increases the risk of variceal bleeding due to hepatic inflow amplification [29].

It was found that splanhnic hemodynamic changes may affect the function of other organs. For example, several clinical and experimental studies have provided evidence for the existence of a direct link between liver and kidney function [30, 31]. In support of this hypothesis may be mentioned that in cirrhosis occurs the decrease of renal blood flow as a result of portal pressure increase and concomitant elevation of ET-1 level in renal venous bed [32, 33]. It has been proven clinically and experimentally that so-called hepatorenal reflex depends on liver blood flow and namely this moment underlies the emergence mechanisms of renal dysfunction in advanced chronic liver disease [34]. According to *Lautt*, hepatorenal reflex is activated by adenosine from the space of Mall and its

unei legături directe între funcția ficatului și a rinichilor [30, 31]. În suportul acestei ipoteze poate fi menționat că în ciroza hepatică are loc reducerea fluxului sanguin renal urmare creșterii presiunii portale și a elevării concomitente a nivelului ET-1 în patul venos renal [32, 33]. A fost dovedit clinic și experimental că așa-zisul reflex repatorenal depinde de fluxul sanguin hepatic și că anume acest moment stă la baza mecanismelor apariției disfuncției renale în bolile cronice avansate ale ficatului [34]. Conform datelor lui *Lautt*, reflexul hepatorenal este activat de adenzina din spațiul Mall și sinteza ei este strict legată de fluxul sanguin hepatic [31]. Este de menționat faptul că spațiul Mall ocupă un teritoriu mic de lichid care se află în zona portală și înconjoară arteriolele hepatice, venulele portale și ducturile biliare. Reducerea fluxului sanguin portal crește nivelul de adenzină și conduce la vasodilatarea arteriolelor hepatice și, ulterior, activarea nervilor senzoriali.

După cum se știe, ficatul se alimentează cu sânge prin intermediul arterei hepatice și venei porte. Din punct de vedere homeostatic, acest lucru este unic, deoarece asigură un flux sanguin constant către ficat printr-un sistem-tampon al circuitului hepatic arterial [35]. Conform ipotezei sistemului-tampon al circulației hepatice arteriale, reducerea fluxului de sânge portal va provoca o acumulare locală de adenzină care, aflându-se preponderent în zonele paravazale ale spațiului Mall, influențează rezistența arterială hepatică și induce vasodilatație locală [36]. Mecanismele homeostatice metabolice mențin o livrare constantă de oxigen, în timp ce mecanismele homeostatice miogenice mențin o presiune intravasculară constantă [37].

Mecanisme locale de reglare

Un număr mare de substanțe cu efect vasoactiv, cum ar fi gastrina, polipeptida intestinală vasoactivă, colecistochinina, secretina și glucagonul sunt implicate în reglarea hemodinamicii splanchnice și hepatice [38]. Așa cum s-a menționat anterior, celulele endoteliale sinusoidale și celulele hepatice stelate sunt implicate în reglarea fluxului sanguin sinusoidal, iar vasodilatatoarele potențiale, cum ar fi NO, ET-1 și tromboxanul A_2 joacă un rol important în echilibrul vasodilatație/vasoconstricție și reprezintă o componentă importantă a patofiziologiei creșterii presiunii portale în ciroză [39-42].

Deci, pentru menținerea fluxului necesar de sânge și a metabolismului normal într-un ficat sănătos, sunt implicate mai multe mecanisme homeostatice. Pe când, în timpul dezvoltării cirozei hepatice și a hipertensiunii portale, aceste mecanisme nu sunt în stare să răspundă adecvat cerințelor de modificare a hemodinamicii, ceea ce duce la agravarea insuficienței hepatice și a sindromului de HTP.

Rolul inflamației, translocației bacteriene și a infecției în ciroza hepatică

Este bine cunoscut faptul că pacienții cu ciroză hepatică sunt mai predispuși către infecțiile bacteriene și, în special, către peritonita bacteriană spontană, infecții ale tractului urinar sau ale căilor respiratorii, infecții anaerobe, cum ar fi *Clostridium difficile* [43, 44]. Capacitatea redusă de a efectua un clearance eficient al bacteriilor este legată, în primul rând, de afectarea funcției imune celulare ale macrofagilor și monocitelor. De asemenea, deprimarea funcției fagocitare a neutrofilelor și

synthesis is strictly related to hepatic blood flow [31]. It should be noted that the space of Mall occupies a small territory of fluid, which is in the portal area, surrounding hepatic arterioles, venules and portal bile ducts. The decrease of portal blood flow increase adenosine levels and leads to hepatic arteriolar vasodilation and subsequent activation of the sensory nerves.

As we know, the liver is supplied with blood through the hepatic artery and portal vein. In terms of homeostatic, this is unique, because it provides a constant blood flow to the liver through a buffer system of hepatic arterial circuit [35]. According to the hypothesis of the buffer system of hepatic arterial circulation, reduction of portal blood flow will cause a local accumulation of adenosine which being mainly in the parabasal areas of the space of Mall, influence hepatic arterial resistance and induce local vasodilation [36]. The metabolic homeostatic mechanisms maintain a constant supply of oxygen, while the myogenic homeostatic mechanisms maintain a constant intravascular pressure [37].

Local regulating mechanisms

A large number of vasoactive substances such as gastrin, vasoactive intestinal polypeptide, cholecystokinin, secretin and glucagon are fine involved in regulating splanchnic and liver hemodynamics [38]. As was stated above, sinusoidal endothelial cells, and hepatic stellate cells are involved in regulating the sinusoidal blood flow but potential vasodilators, such as NO, ET-1 and thromboxane A_2 play an important role in the balance of vasodilatation/vasoconstriction and represents an important component of increase portal pressure pathophysiology in cirrhosis [39-42].

So, are involved several homeostatic mechanisms. to maintain necessary blood flow and normal metabolism in a healthy liver. While, during the development of liver cirrhosis and portal hypertension these mechanisms are not able to respond appropriately to change requirements of hemodynamics, which leads to aggravation of liver failure and portal hypertension syndrome.

The role of inflammation, bacterial translocation and infection in liver cirrhosis

It is well known that patients with liver cirrhosis are more predispose to bacterial infections and, in particular, to spontaneous bacterial peritonitis, urinary tract or respiratory tract infections, anaerobes infections such as *Clostridium difficile* [43, 44]. The low capacity to make an efficient clearance of bacteria is related primarily to impaired cellular immune function of macrophages and monocytes. As well, phagocyte function suppression of the neutrophil and the deficiencies that appear in the complement system plays an important role in the immunosuppression of patients with liver cirrhosis [45, 46, 47]. On the other hand, the increase of intestinal permeability in liver cirrhosis and portal hypertension facilitate the transition of the bacteria from the gastrointestinal tract to mesenteric lymph nodes. Bacterial translocation from the intestine, primarily *Escherichia coli*, plays a significant role in the development of spontaneous infections, in particular of the spontaneous bacterial peritonitis [48]. The presence of bacteria or bacterial products in splanchnic lymph nodes, ascites fluid or

deficiențele care apar în sistemul complementar joacă un rol important în imunopresia pacienților cu ciroză hepatică [45, 46, 47]. Pe de altă parte, creșterea permeabilității intestinale în ciroza hepatică și HTP facilitează tranziția de bacterii din tractul gastro-intestinal la ganglionii limfatici mezenteriali. Translocația bacteriană din intestin, în primul rând a *Escherichie coli*, joacă un rol semnificativ în dezvoltarea infecțiilor spontane, în special, a peritonitei bacteriene spontane [48]. Prezența bacteriilor sau a produselor bacteriene în ganglionii limfatici splanhnic, în lichidul ascitic sau în circulația teritoriului splanhnic, contestă în mod semnificativ echilibrul homeostazei hemodinamice și a statutului circulator hiperdinamic. Translocația bacteriană activează monocitele și limfocitele, după care, cresc nivelurile de citokine proinflamatorii circulante, cum ar fi TNF- α și IL-6 care, acționând ca o „furtună de citokine”, duce la activarea ulterioară a NO [49]. Acest răspuns inflamator mărește și mai mult disfuncția circulatorie și agravează statutul vasodilatator [50]. Au fost propuși mai mulți markeri care ar sugera prezența efectului translocației bacteriene. A fost constatat că proteina care răspunde de conjugarea lipopolizaharidelor este sintetizată în ficat ca răspuns la bacteremie, iar nivelele ei crescute la pacienții cu ciroză corelează cu activarea diferitelor sisteme vasoactive, citokine proinflamatorii și a NO [51]. Mai multe studii au fost dedicate aprecierii ADN-ului bacterian în plasmă și derivații ei la pacienții cu ciroză hepatică [52, 53]. La pacienții cu ciroză, infestarea lichidului ascitic este frecventă (de exemplu, în peritonita bacteriană spontană), iar aceasta reprezintă un important factor de risc pentru dezvoltarea disfuncțiilor circulatorii sistemice și renale [54, 55]. Procesul infecțios-inflamator, în unele cazuri, poate genera un răspuns sistemic al organismului care este exprimat prin febră, creșterea FCC, dezvoltarea insuficienței respiratorii, activarea sistemului imunitar și, chiar dezvoltarea sepsisului [56]. Patologiile infecțioase bacteriene severe și, în special, peritonita bacteriană spontană, reprezintă principalele cauze pentru dezvoltarea SHR (aproximativ 33% din pacienții cu peritonită bacteriană spontană dezvoltă SHR) [57, 58]. Tratamentul îndreptat spre ameliorarea sindromului de suprapopulare bacteriană, îmbunătățirea tranzitului intestinal și al sistemului imun reduce translocația bacteriană. Astfel, administrarea tratamentului antibacterian, a prebioticeilor, probioticeilor și a medicamentelor care sporesc tranzitul intestinal, au efect benefic [59, 60]. Conform unei meta-analize, beta-blocantele pot reduce, de asemenea, timpul de tranzit gastrointestinal și, respectiv, pot reduce suprainfectarea bacteriana prin translocație intestinală [61]. În contrar, *Mandorfer* și colegii săi, cercetând efectele beta-blocantelor neselective asupra pacienților cu ciroză hepatică, au ajuns la concluzia că această grupă de medicamente reduce semnificativ presiunea portală și scade riscul sângerărilor variceale, însă administrarea lor îndelungată are efecte nefaste asupra apariției și evoluției peritonitei bacteriene spontane și a SHR [62]. Conform datelor acestor autori, administrarea de durată a beta-blocantelor neselective în perioada pretransplant, duce la o supraviețuire redusă a acestor pacienți în perioada posttransplant. Cercetătorii recomandă de a evita ad-

the splanchnic territory circulation contests significantly the balance of hemodynamic homeostasis and hyperdynamic circulatory status. Bacterial translocation activates monocytes and lymphocytes, and then increase circulating proinflammatory cytokines levels, such as TNF- α and IL-6, acting as a “cytokine storm” leads to further activation of the NO [49]. This inflammatory response increases circulatory dysfunction and aggravate vasodilator status [50]. There have been proposed several markers that suggest the presence of bacterial translocation effect. It was found that the protein responsible for conjugation of lipopolysaccharide is synthesized by the liver as a response to bacteremia, and its high levels in patients with cirrhosis correlates with the activation of different vasoactive systems, proinflammatory cytokines and NO [51]. Several studies have been devoted to assessing of the bacterial DNA in plasma and its derivatives in patients with cirrhosis [52, 53]. In patients with liver cirrhosis, ascites fluid infestation is frequently (eg. spontaneous bacterial peritonitis), and this is an important risk factor for the development of systemic circulatory and renal dysfunction [54, 55]. In some cases infectious-inflammatory process may cause a systemic response of the body, which is expressed by fever, increased heart beats, development of respiratory failure, activation of immune system, and even the development of sepsis [56]. Severe bacterial infections pathologies, in particular, spontaneous bacterial peritonitis, are the main causes for the development of hepatorenal syndrome (HRS). Approximately 33% of patients with spontaneous bacterial peritonitis develop HRS [57, 58]. Treatment directed at melioration of overcrowding bacterial syndrome, improvement of intestinal transit and immune system reduces bacterial translocation. Thus, administration of antibacterial treatment, the prebiotics, probiotics and drugs that enhance intestinal transit have a beneficial effect [59, 60]. According to a meta-analysis beta-blockers may also reduce, gastrointestinal transit time, that may reduce bacterial superinfection by intestinal translocation [61]. In contrary, *Mandorfer et al.*, studying the effects of non-selective beta-blockers to patients with liver cirrhosis, concluded that this group of drugs significantly reduce portal pressure and decreases the risk of variceal bleeding, but their prolonged administration have adverse effects on the emergence and evolution of spontaneous bacterial peritonitis and HRS [62]. According to these authors term administration of non-selective beta-blockers in pretransplant period lead to reduced survival of these patients in posttransplant period. Researchers recommend avoiding administration of nonselective beta-blockers in patients with liver cirrhosis complicated with spontaneous bacterial peritonitis.

Thus, it can be stated that bacterial infections in liver cirrhosis plays an important role in aggravation of portal hypertension complications. Pathophysiological mechanisms of superinfection are very complex. Intestinal bacterial translocation leads to the activation of proinflammatory mediators by development of a homeostatic imbalance in hepatic hemodynamics, which worsens liver failure and portal hypertension syndrome. These changes may induce acute renal failure and diverse systemic circulatory dysfunction, which can con-

ministrarea beta-blocantelor neselective la pacienții cu ciroză hepatică complicată cu peritonită bacteriană spontană.

Astfel, se poate de afirmat că infecțiile bacteriene în ciroza hepatică joacă un rol important în agravarea complicațiilor HTP. Mecanismele patofiziologice ale suprainfectării sunt foarte complexe. Translocarea bacteriană intestinală duce la activarea mediatorilor proinflamatorii cu dezvoltarea unui dezechilibru homeostatic al hemodinamicii hepatice care agravează insuficiența hepatică și sindromul de HTP. Aceste modificări pot induce insuficiența renală acută și diverse disfuncții circulatorii sistemice care, ulterior, pot contribui la dezvoltarea sindromului de insuficiență multiorganică.

Concluzii

În ultimii ani, s-au îmbunătățit considerabil cunoștințele cu privire la mecanismele proceselor patologice în bolile hepatice cronice. Complicațiile hemodinamicii portale, splanhnice și sistemice în ciroza hepatică sunt legate de procesul inflamator și fibrotic în ficat, precum și de translocarea bacteriană intestinală. Aceste complicații extrahepatice cuprind modificări în numeroase sisteme și organe și pot fi considerate ca un sindrom de insuficiență multiorganică. Vasodilatarea arterială și complianța vasculară crescută sunt direct legate de modificările cardiace și hemodinamice. În SHR și hipertensiunea porto-pulmonară predomină vasoconstricția care, conform mecanismelor fiziopatologice, este reactivă și compensatorie.

În ciroza hepatică, modificările hemodinamice hepatice și splanhnice sunt în strânsă legătură cu dereglările hemodinamicii centrale, cu funcția cordului, cu modificările circulatorii în pulmoni și rinichi. Disfuncțiile sistolice și diastolice ale cordului pot contribui la dezvoltarea SHR, parte componentă a așa-numitului sindrom cardio-renal.

Cunoașterea mecanismelor de dezvoltare a complicațiilor cirozei hepatice este esențială în ceea ce privește alegerea opțiunii farmacologice vasoactive cu efecte specifice asupra fibrogenezei și ale sindromului de HTP.

Declarația de conflict de interes

Nimic de declarat.

Referințe/references

1. Sherlock S., Dooley J. The portal venous system and portal hypertension. In: Sherlock S. *Diseases of the Liver and Biliary system*. 11th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2002: 147-186.
2. Marra F, Parola M. Cells in the liver – functions in health and disease. In: Gines P, Kamath P, Arroyo V, editors. *Chronic Liver Failure. Mechanisms and Management*. 1 st ed. New York: Springer; 2011; pp. 3-32.
3. Matsumura H., Shimizu Y., Ohsawa Y., Kawahara A., Uchiyama Y., Nagata S. Necrotic death pathway in Fas receptor signaling. *J Cell Biol*, 2000; 151: 1247-1256.
4. Rockey D. The cell and molecular biology of hepatic fibrogenesis. Clinical and therapeutic implications. *Clin Liver Dis*, 2000; 4: 319-355.
5. Friedman S. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*, 2008; 134: 1655-1669.
6. Baffy G. Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: the emerging view. *J Hepatol*, 2009; 51: 212-223.
7. Nolan J. The role of intestinal endotoxin in liver injury: a long and evolving history. *Hepatology*, 2010; 52: 1829-1835.
8. Bilzer M., Roggel F., Gerbes A. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int*, 2006; 26: 1175-1186.
9. Szabo G., Bala S. Alcoholic liver disease and the gut-liver axis. *World J Gastroenterol*, 2010; 16: 1321-1329.
10. Friedman S. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev*, 2008; 88: 125-172.
11. Lee U., Friedman S. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2011; 25: 195-206.
12. Friedman S., Sheppard D., Duffield J., Violette S. Therapy for fibrotic diseases: nearing the starting line. *Sci Transl Med*, 2013; 5: 167sr1.
13. Rockey D. Hepatic fibrosis, stellate cells, and portal hypertension. *Clin Liver Dis*, 2006; 10: 459-79.

tribute to the development of multiorgan failure syndrome.

Conclusions

In recent years, have greatly improved the knowledge on the mechanisms of pathological processes in chronic liver diseases. Complications of portal, splanchnic and systemic hemodynamics in liver cirrhosis are related to inflammatory and fibrotic process in the liver and the intestinal bacterial translocation. These extrahepatic complications include changes in systems and organs and can be considered as a syndrome of multiorgan failure. Arterial vasodilation and increased vascular compliance are directly related to cardiac and hemodynamic changes. In HRS and portopulmonary hypertension prevails vasoconstriction, which is reactive and compensatory under pathophysiological mechanisms.

In cirrhosis splanchnic and hepatic hemodynamic changes are closely related to disorders of the central hemodynamics, cardiac function, with circulatory changes in lungs and kidneys. Systolic and diastolic cardiac dysfunction may contribute to the development of HRS, part of the so-called cardio-renal syndrome.

The knowledge of development complications mechanisms of liver cirrhosis is essential in choosing the vasoactive pharmacological option with specific effects on fibrogenesis and portal hypertension syndrome.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

14. García-Pagán J., Gracia-Sancho J., Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol*, 2012; 57: 458-461.
15. De Leve L. Liver sinusoidal endothelial cells and liver regeneration. *J Clin Invest*, 2013; 123: 1861-1866.
16. Braet F., Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comp Hepatol*, 2002; 1: 1.
17. Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int*, 2012; 32: 199-213.
18. Gao B., Seki E., Brenner D., Friedman S., Cohen J., Nagy L., Szabo G., Zakhari S. Innate immunity in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011; 300: G516-G525.
19. Steib C. Kupffer cell activation and portal hypertension. *Gut*, 2011; 60: 1307-1308.
20. Mortensen C., Andersen O., Krag A., Bendtsen F., Møller S. High-sensitivity C-reactive protein levels predict survival and are related to haemodynamics in alcoholic cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012; 24: 619-626.
21. Rockey D. Antifibrotic therapy in chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005; 3: 95-107.
22. Henriksen J., Møller S. Hemodynamics, distribution of blood volume, and kinetics of vasoactive substances in cirrhosis. In: Epstein M, editor. *The kidney in liver disease*. 4th ed. Philadelphia: Hanley and Belfus; 1996. pp. 241-58.
23. Henriksen J., Winkler K. Hepatic blood flow determination. A comparison of 99mTc-diethyl-IDA and indocyanine green as hepatic blood flow indicators in man. *J Hepatol*, 1987; 4: 66-70.
24. Madsen J., Søndergaard S., Møller S. Meal-induced changes in splanchnic blood flow and oxygen uptake in middle-aged healthy humans. *Scand J Gastroenterol*, 2006; 41: 87-92.
25. Benoit J., Granger D. Splanchnic hemodynamics in chronic portal hypertension. *Semin Liver Dis*, 1986; 6: 287-298.
26. Hobolth L., Møller S., Grønbaek H., Roelsgaard K., Bendtsen F., Feldager Hansen E. Carvedilol or propranolol in portal hypertension? A randomized comparison. *Scand J Gastroenterol*, 2012; 47: 467-474.
27. Albillos A., Bañares R., González M., Catalina M., Pastor O., Gonzalez R., Ripoll C., Bosch J. The extent of the collateral circulation influences the postprandial increase in portal pressure in patients with cirrhosis. *Gut*, 2007; 56: 259-264.
28. Berzigotti A., De Gottardi A., Vukotic R., Siramolpiwat S., Abraldes J., García-Pagan J., Bosch J. Effect of meal ingestion on liver stiffness in patients with cirrhosis and portal hypertension. *PLoS One*, 2013; 8: e58742.
29. Bendtsen F., Simonsen L., Henriksen J. Effect on hemodynamics of a liquid meal alone and in combination with propranolol in cirrhosis. *Gastroenterology*, 1992; 102: 1017-1023.
30. Morita H., Abe C. Negative feedforward control of body fluid homeostasis by hepatorenal reflex. *Hypertens Res*, 2011; 34: 895-905.
31. Lauth W. Regulatory processes interacting to maintain hepatic blood flow constancy: vascular compliance, hepatic arterial buffer response, hepatorenal reflex, liver regeneration, escape from vasoconstriction. *Hepatol Res*, 2007; 37: 891-903.
32. Jalan R., Forrest E., Redhead D., Dillon J., Hayes P. Reduction in renal blood flow following acute increase in the portal pressure: evidence for the existence of a hepatorenal reflex in an? *Gut*, 1997; 40: 664-670.
33. Kapoor D., Redhead D., Hayes P., Webb D., Jalan R. Systemic and regional changes in plasma endothelin following transient increase in portal pressure. *Liver Transpl*, 2003; 9: 32-39.
34. Jiménez-Sáenz M., Soria I., Bernardez J., Gutierrez J. Renal sodium retention in portal hypertension and hepatorenal reflex: from practice to science. *Hepatology*, 2003; 37: 1494.
35. Gülberg V., Haag K., Rössle M., Gerbes A. Hepatic arterial buffer response in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology*, 2002; 35: 630-634.
36. Zipprich A., Steudel N., Behrmann C., Meiss F. et al. Functional significance of hepatic arterial flow reserve in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2003; 37: 385-392.
37. Lauth W., Greenway C., Legare D. Effect of hepatic nerves, norepinephrine, angiotensin, and elevated central venous pressure on postsinusoidal resistance sites and intrahepatic pressures in cats. *Microvasc Res*, 1987; 33: 50-61.
38. Møller S., Henriksen J., Bendtsen F. Extrahepatic complications to cirrhosis and portal hypertension: haemodynamic and homeostatic aspects. *World J Gastroenterol*, 2014; 20 (42): 15499-15517.
39. Iwakiri Y. The molecules: mechanisms of arterial vasodilatation observed in the splanchnic and systemic circulation in portal hypertension. *J Clin Gastroenterol*, 2007; 41 (Suppl. 3): S288-S294.
40. Alam I., Bass N., Bacchetti P., Gee L., Rockey D. Hepatic tissue endothelin-1 levels in chronic liver disease correlate with disease severity and ascites. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95: 199-203.
41. Zipprich A., Mehal W., Ripoll C., Groszmann R. A distinct nitric oxide and adenosine A1 receptor dependent hepatic artery vasodilatory response in the CCl4-cirrhotic liver. *Liver Int*, 2010; 30: 988-994.
42. Wiest R., Groszmann R. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology*, 2002; 35: 478-491.
43. Fasolato S., Angeli P., Dallagnese L., Maresio G., Zola E., Mazza E., Salinas F., Donà S., Fagioli S., Sticca A. et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology*, 2007; 45: 223-229.
44. Bajaj J., O'Leary J., Wong F., Reddy K., Kamath P. Bacterial infections in end-stage liver disease: current challenges and future directions. *Gut*, 2012; 61: 1219-1225.
45. Mookerjee R., Stadlbauer V., Lidder S., Wright G., Hodges S., Davies N., Jalan R. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology*, 2007; 46: 831-840.
46. Grønbaek H., Sandahl T., Mortensen C., Vilstrup H., Møller H., Møller S. Soluble CD163, a marker of Kupffer cell activation, is related to portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012; 36: 173-180.
47. Fernández J., Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol*, 2012; 56 (Suppl. 1): S1-12.
48. Wiest R., Krag A., Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut*, 2012; 61: 297-310.
49. Gustot T., Durand F., Lebrec D., Vincent J., Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology*, 2009; 50: 2022-2033.
50. Tandon P., Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis*, 2008; 28: 26-42.
51. Albillos A., de la Hera A., González M., Moya J., Calleja J., Monserrat J., Ruiz-del-Arbol L., Alvarez-Mon M. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology*, 2003; 37: 208-217.

52. Bellot P, García-Pagán J, Francés R, Abraldes J, Navasa M, Pérez-Mateo M, Such J, Bosch J. Bacterial DNA translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2010; 52: 2044-52.
53. Mortensen C, Karlsen S, Grønbaek H, Nielsen D, Frevert S, Clemmesen J, Møller S, Jensen J, Bendtsen F. No difference in portal and hepatic venous bacterial DNA in patients with cirrhosis undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion. *Liver Int*, 2013; 33: 1309-1315.
54. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, González M, Navasa M, Monescillo A, Albillos A, Jiménez W, Arroyo V. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*, 2003; 38: 1210-1218.
55. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*, 2010; 53: 397-417;
56. Leithead J, Ferguson J, Bates C, Davidson J, Lee A, Bathgate A, Hayes P, Simpson K. The systemic inflammatory response syndrome is predictive of renal dysfunction in patients with non-paracetamol-induced acute liver failure. *Gut*, 2009; 58: 443-449.
57. Follo A, Llovet J, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, Rimola A, Gassull M, Arroyo V, Rodés J. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology*, 1994; 20: 1495-1501.
58. Fagundes C, Ginès P. Hepatorenal syndrome: a severe, but treatable, cause of kidney failure in cirrhosis. *Am J Kidney Dis*, 2012; 59: 874-885.
59. Pardo A, Bartolí R, Lorenzo-Zúñiga V, Planas R. et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology*, 2000; 31: 858-863.
60. Tazi K, Moreau R, Hervé P, Dauvergne A, Cazals-Hatem D, Bert F, Poirel O, Rabiller A, Lebrec D. Norfloxacin reduces aortic NO synthases and proinflammatory cytokine up-regulation in cirrhotic rats: role of Akt signaling. *Gastroenterology*, 2005; 129: 303-314.
61. Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, Burroughs A. Beta-blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver Int*, 2009; 29: 1189-1193.
62. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P. et al. Nonselective β -blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*, 2014; 146(7): 1680-90.