



КАПИЛЛЯРНОЕ РУСЛО СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ С ХЕЛИКОБАКТЕРНЫМ ГАСТРИТОМ И ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Ковалева О.И., Хомерики С.Г., Жуков А.Г., Ковязина И.О., Голованова Е.В.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Хомерики Сергей Германович

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86

E-mail: xomerp@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Присутствие в слизистой оболочке желудка (СОЖ) *Helicobacter pylori* (*Hp*) не влияет на течение хронических заболеваний печени и портальной гипертензии (ПГ), но изменяет состояние СОЖ. Особенности СОЖ у больных с ПГ неблагоприятны для жизнедеятельности *Hp*, а корреляции между встречаемостью *Hp* и тяжестью клинических проявлений ПГ не выявлены. ПГ вызывает генерализованную вазодилатацию и изменяет кровоснабжение желудка. Данные о кровоснабжении СОЖ у пациентов с циррозом печени противоречивы. В некоторых работах отмечено усиление, а в других — снижение перфузии.

Цель исследования: изучить влияние хронической *Hp*-инфекции на состояние капиллярных сосудов СОЖ и участие этого микроорганизма в формировании клинико-морфологических проявлений портальной гастропатии у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени. Исследование проведено на 56 больных (37 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 22 до 73 лет. У 16 больных был выявлен хронический гепатит, а у 40 — цирроз печени. *Hp* в СОЖ определяли с помощью быстрого уреазного теста и гистологического исследования. Для верификации сосудистой сети СОЖ использовали иммуногистохимический метод с антителами к CD34 — маркеру эндотелиальных клеток. Морфометрию проводили с использованием системы автоматического анализа видеоизображения. Регистрировали количество, размеры и относительный объем сосудов в СОЖ. Результаты исследования показали, что капиллярное русло различных отделов СОЖ при хеликобактерном гастрите и при ПГ у больных с диффузными заболеваниями печени претерпевает сходные морфологические изменения. Увеличение объемной доли сосудистого компонента в антральном отделе желудка при этом достигается за счет дилатации сосудов, тогда как в теле желудка наблюдается усиление ангиогенеза с увеличением количества сосудов мелкого калибра. Влияния *Hp* и ПГ на капиллярное русло СОЖ независимы друг от друга и не сопровождаются синергическими или суммирующими эффектами.

Ключевые слова: портальная гипертензия; *Helicobacter pylori*; слизистая оболочка желудка; капиллярная сеть.

SUMMARY

Introduction: Prominent mucosal vasodilatation mediated by increased production of nitric oxide is thought to be manifestation of portal hypertensive gastropathy (PHG) in patients with chronic diffuse liver diseases. Recently was shown that *Helicobacter pylori* (*Hp*) infection could stimulate nitric oxide activity.

Aim: To investigate if chronic *Hp* infection is involved in development of gastric mucosal capillary dilatation in patients with PHG.

Methods: The study was performed on 56 patients with PHG evaluated by upper endoscopy. The gastric biopsy was obtained from antrum and corpus. *Hp* status was assessed by rapid urease test and histology. Gastric mucosal capillary network (GMCN) assessed on histological sections immunostained for CD34, specific marker for endothelial cells. Nikon-CP995 camera and digital image analyzing system (DMI-1) was used for morphometry.

Results: Marked vasodilatation was observed in antrum mucosa of *Hp*⁻ patients with PHG and *Hp*⁺ patients without PHG ($p < 0.05$), relative volume of vessels was also increased, but number of vessels was not changed significantly. The relative volume and number of vessels in corpus mucosa were significantly higher in *Hp*⁻ with PHG and *Hp*⁺ without PHG ($p < 0.01$). The mean size of vessels in corpus mucosa was decreased in *Hp*⁻ with PHG ($p < 0.05$), but was not changed in *Hp*⁺ patients. Morphometric parameters in *Hp*⁺ with PHG was not changed significantly as compared to *Hp*⁺ without PHG or *Hp*⁻ patients.

Conclusion: *Hp* provokes the same morphometric changes in GMCN as PHG. *Hp* may be one of factors important for regulation of GMCN function and structure. No additive effect between *Hp* infection and PHG on GMCN was observed in patients with PHG.



Присутствие в слизистой оболочке желудка (СОЖ) *Helicobacter pylori* (*Hp*), как установлено в многочисленных исследованиях, не влияет на течение хронических заболеваний печени и портальной гипертензии (ПГ) [7; 25], однако оказывает существенное воздействие на состояние СОЖ [2]. Отличительной особенностью атрофических процессов в СОЖ при хеликобактерном гастрите и сопутствующей ПГ является снижение пролиферативной активности эпителия в теле желудка и более быстрое развитие атрофии главных желез [1].

Как известно, выделить колонии *Hp* у больных с ПГ удается реже, чем в контрольной группе [15], а частота обнаружения *Hp* у больных с циррозом печени уменьшается с увеличением тяжести гастропатии, обусловленной портальной гипертензией [5]. Видимо, особенности СОЖ у больных с ПГ в меньшей степени способствуют жизнедеятельности и образованию новых колоний *Hp* [4]. Не было обнаружено корреляций между встречаемостью *Hp* и тяжестью гастропатии, а также степенью расширения вен пищевода, обусловленного ПГ [22]. При этом распространенность *Hp* в группах больных циррозом печени с наличием и отсутствием язвенной болезни желудка была одинаковой. Однако другие авторы обнаруживали *Hp* у 89% больных циррозом печени, тогда как общая распространенность микроорганизма в той же популяции не превышала 59%. Это позволило им сделать вывод, что более частое развитие гастродуоденальных язв у больных с циррозом печени обусловлено присутствием в СОЖ *Hp* [8; 19].

Хроническая ПГ, часто осложняющая течение хронических диффузных заболеваний печени, вызывает генерализованную органную вазодилатацию. Соответственно при этом изменяется кровоснабжение желудка. В экспериментальных моделях были получены данные, подтверждающие усиление кровоснабжения стенки желудка при ПГ, однако данные об интенсивности кровообращения в СОЖ весьма противоречивы. Одни авторы выявляли повышение кровоснабжения СОЖ у крыс с экспериментальным циррозом печени [6], другие — напротив, снижение кровотока [10; 16]. После перевязки портальной вены у крыс наблюдалось ухудшение кровоснабжения в СОЖ, снижалась оксигенация СОЖ, обусловленная гипоперфузией.

Данные о кровоснабжении СОЖ у пациентов с циррозом печени также противоречивы. В некоторых работах отмечено повышенное кровоснабжение СОЖ [17], в других — снижение перфузии [21]. У больных с циррозом печени было выявлено увеличение числа артериовенозных шунтов в подслизистом слое желудка, но не в СОЖ. Противоречивость результатов исследований свидетельствует, видимо, о несовершенстве методов оценки желудочного кровоснабжения у человека. Как было установлено при морфометрическом исследовании, изменения капиллярного русла СОЖ при ПГ имеют много общего с изменениями его при хеликобактерном

гастрите, что может свидетельствовать о некоторой общности их патогенетических механизмов [14].

Цель исследования — изучить влияние хронической *Hp*-инфекции на состояние капиллярных сосудов СОЖ и возможное участие этого микроорганизма в формировании клинко-морфологических проявлений портальной гастропатии у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 56 больных (37 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 22 до 73 лет. 16 больных наблюдались по поводу хронического гепатита, а у 40 больных после комплексного обследования был подтвержден диагноз цирроза печени. В комплекс обследования входили сбор анамнеза и объективный осмотр, развернутое инструментальное и лабораторное исследование с биохимическим анализом крови, определением вирусных маркеров иммуноферментным методом. Тяжесть цирроза печени оценивали по Child-Pugh. При ультразвуковом исследовании на аппарате Aloka SSD-1700 оценивали эхографическую структуру и размеры печени и селезенки, ширину просвета воротной и селезеночной вен, скорость кровотока в воротной вене, печеночной артерии и селезеночной вене. При проведении фиброгастродуоденоскопии получали биоптаты из слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка. Биопсийный материал фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине и заключали в парафин по стандартной методике. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по Гимзе. Наличие *Hp* в СОЖ определяли по результатам быстрого уреазного теста и гистологического исследования. Для верификации сосудистой сети СОЖ использовали иммуногистохимический метод с антителами к CD34 — маркеру эндотелиальных клеток. Серийные гистологические срезы толщиной 3–4 мкм монтировали на полилизинные стекла и высушивали в течение 16–24 часов при температуре 37 °С в термостате. Для депарафинизации, регидратации и демаскировки антигенов срезы помещали в РТ-модуль, в раствор (*Wash Buffer 20x*, *EnVision Flex*, DAKO) и обрабатывали в соответствии с инструкцией производителя. Иммуноокрашивание проводили в *Autostainer Link 48*. Результаты иммунных реакций выявляли с использованием DAB (3,3'-диаминобензидин, DAKO). Использовали мышиные античеловеческие моноклональные антитела к CD34 (клон QBEnd-10, DAKO). Для контроля реакции с антителами к CD34 использовали внешний позитивный контроль — срезы капиллярной гемангиомы кожи. Препараты изучали в световом микроскопе *Leitz DM RBE* (*Leica*, Германия) на увеличениях от x120 до x1200. Для морфометрического исследования на продольно ориентированных срезах и при стандартном увеличении x300 снимали цифровые изображения СОЖ камерой *Nikon CP 995*. Морфометрическое исследование проводили

с использованием компьютерной системы автоматического анализа видеоизображения DMI-1 («ДиаМорф Cito-W», Москва). Регистрировали количество (N), размеры (S) и относительный объем (V) сосудов на площади гистологического среза СОЖ. Для статистического анализа полученных данных использовали t -критерий.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки влияния Hr на морфометрические параметры капиллярного русла СОЖ больные были разделены на две группы. Hr был выявлен у 30 больных (53,6%). Группу сравнения составили 26 Hr -негативных больных (табл. 1). Средний размер сосудов в СОЖ у больных с хеликобактерным гастритом существенно увеличивался как в антральном отделе, так и в теле желудка. Однако достоверное увеличение относительного объема сосудов в СОЖ наблюдалось только в антральном отделе.

Влияние ПГ на морфометрические показатели капиллярного русла СОЖ оценивали в группе, состоявшей из 40 больных с диффузными заболеваниями печени, имевшими клинико-лабораторные признаки ПГ (71,4%). Группу сравнения составили

16 больных без признаков ПГ (табл. 2). Средний размер сосудов в СОЖ у больных с ПГ существенно уменьшался в антральном отделе, но оставался неизменным в теле желудка. Хотя при этом в теле желудка наблюдалось достоверное увеличение количества сосудов, относительный объем сосудистого компонента в СОЖ у больных с ПГ оставался неизменным.

Для установления роли каждого из факторов, влияющих на состояние капиллярного русла СОЖ, был проведен детализированный анализ полученных морфометрических данных с выделением четырех групп сравнения: в I и II группы вошли больные без признаков ПГ, соответственно 7 Hr -негативных и 9 Hr -позитивных больных. В III и IV группы вошли больные с клинико-лабораторными признаками ПГ, соответственно 19 Hr -негативных и 21 Hr -позитивный больной (табл. 3). Существенная дилатация сосудов слизистой оболочки антрального отдела желудка наблюдалась у Hr -позитивных больных без ПГ (рис. 1 см. на цветной вклейке) и у Hr -негативных больных с ПГ. При этом достоверно увеличивался относительный объем сосудистого

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ <i>HELICOBACTER PYLORI</i> (Hr) НА СОСУДЫ КАПИЛЛЯРНОГО РУСЛА СОЖ			
Морфометрические параметры		Группы больных ($n = 56$)	
		Hr^- ($n = 26$)	Hr^+ ($n = 30$)
Анtrum	Количество сосудов (N) на 1 мм ² среза	217 ± 12	211 ± 18
	Средняя площадь сосудов (S , μм ²)	196 ± 22	269 ± 26*
	Относительный объем сосудов (V , %)	4,25 ± 0,31	5,3 ± 0,4*
Тело	Количество сосудов (N) на 1 мм ² среза	285 ± 17	251 ± 19
	Средняя площадь сосудов (S , μм ²)	182 ± 10	216 ± 13*
	Относительный объем сосудов (V , %)	4,87 ± 0,44	5,02 ± 0,51

Примечание: * $p < 0,05$.

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ПГ) НА СОСУДЫ КАПИЛЛЯРНОГО РУСЛА СОЖ			
Морфометрические параметры		Группы больных ($n = 56$)	
		ПГ ⁻ ($n = 16$)	ПГ ⁺ ($n = 40$)
Анtrum	Количество сосудов (N) на 1 мм ² среза	195 ± 11	220 ± 21
	Средняя площадь сосудов (S , μм ²)	282 ± 11	223 ± 18*
	Относительный объем сосудов (V , %)	5,15 ± 0,43	4,7 ± 0,31
Тело	Количество сосудов (N) на 1 мм ² среза	233 ± 12	279 ± 13*
	Средняя площадь сосудов (S , μм ²)	198 ± 9	194 ± 15
	Относительный объем сосудов (V , %)	4,4 ± 0,21	4,96 ± 0,33

Примечание: * $p < 0,05$.

Таблица 3

ДЕТАЛИЗИРОВАННЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ <i>H. PYLORI</i> И ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА СОСУДЫ КАПИЛЛЯРНОГО РУСЛА СОЖ					
Морфометрические параметры		Группы больных (n = 56)			
		<i>Hp</i> ⁻ ПГ ⁻ (n = 7)	<i>Hp</i> ⁺ ПГ ⁻ (n = 9)	<i>Hp</i> ⁻ ПГ ⁺ (n = 19)	<i>Hp</i> ⁺ ПГ ⁺ (n = 21)
Анtrum	Количество сосудов (N) на 1 мм ² среза	207 ± 10	183 ± 12	220 ± 17	217 ± 9
	Средняя площадь сосудов (S, μм ²)	163 ± 10	276 ± 31**	206 ± 12*	241 ± 31
	Относительный объем сосудов (V, %)	3,42 ± 0,29	4,9 ± 0,56*	4,49 ± 0,31*	4,96 ± 0,46
Тело	Количество сосудов (N) на 1 мм ² среза	162 ± 18	269 ± 25**	307 ± 28**	244 ± 22*
	Средняя площадь сосудов (S, μм ²)	210 ± 11	191 ± 10	177 ± 9*	225 ± 17
	Относительный объем сосудов (V, %)	3,05 ± 0,33	5,08 ± 0,37**	5,2 ± 0,42**	5,0 ± 0,4*

Примечания: *Hp* — *Helicobacter pylori*.
ПГ — портальная гипертензия.

**p* < 0,05.

***p* < 0,01.

компонента, но мало изменялось количество сосудов в слизистой оболочке антрального отдела.

В отличие от этого в слизистой оболочке тела желудка относительный объем сосудистого компонента и количество сосудов достоверно увеличивались как в группе *Hp*-негативных больных с ПГ (рис. 2 см. на цветной вклейке), так и в группе *Hp*-позитивных больных без ПГ. Средний размер сосудов в слизистой оболочке тела желудка у *Hp*-негативных больных с ПГ достоверно снижался по сравнению с больными без ПГ. Большая часть сосудов была представлена новообразованными капиллярами мелкого размера. Средний размер сосудов у *Hp*-позитивных больных с ПГ не отличался существенно от такового у *Hp*-позитивных больных, но без ПГ. Количество сосудов в слизистой оболочке тела желудка при этом существенно увеличивалось как у больных с хеликобактерным гастритом, так и у больных с ПГ, однако синергического, суммирующего действия этих факторов на капиллярное русло желудка не наблюдалось (рис. 3 см. на цветной вклейке).

На гистограммах распределения сосудов СОЖ с учетом их размера хорошо видно сходство влияния *Hp*-инфекции и ПГ на капиллярное русло слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка (рис. 4). Видно, что влияние это заключается в значительном увеличении доли сосудов мелкого размера, тогда как количество сосудов крупного размера практически мало изменяется. На гистограммах также наглядно представлено отсутствие синергического действия этих факторов. Совместное воздействие *Hp*-инфекции и ПГ не приводит к еще большему усилению ангиогенеза.

Дилатация сосудов в СОЖ часто выявляется у больных с ПГ, однако топография и степень дилатированности сосудов не коррелируют с эндоскопическими проявлениями гастропатии [18]. Дилатированные капилляры в СОЖ могут быть выявлены и у больных с хеликобактерным гастритом.

При этом степень дилатированности капилляров также не коррелирует с выраженностью воспалительных изменений в СОЖ [14]. Как установлено, в механизмах микроциркуляторных нарушений в СОЖ важную роль играют процессы, опосредованные оксидом азота [11]. Оксид азота характеризуется выраженным вазоактивным действием, а при ПГ наблюдается существенная гиперпродукция этого соединения [12]. Выраженная дилатация сосудов и усиленная экспрессия индуцибельной NO-синтазы (iNOS) считаются основными морфологическими проявлениями портальной гастропатии [23; 24]. Оказалось, что присутствие *Hp* в СОЖ, ведущее к развитию хронического гастрита, и без ПГ также приводит к усиленной экспрессии iNOS [3]. Возможно, этим можно объяснить усиление дилатации сосудов СОЖ в антральном отделе у больных с хеликобактерным гастритом и ПГ [13].

Как показали наши исследования, в слизистой оболочке тела желудка увеличение объема сосудистого компонента достигается не за счет дилатации сосудов, а за счет увеличения количества мелких сосудов (неоангиогенез). Факторами, стимулирующими образование новых сосудов в СОЖ, являются эндотелиальный фактор роста, усиливающий пролиферацию эндотелиальных клеток и ведущий к формированию сосудистой трубки, а также тромбоцитарный фактор роста, способствующий укреплению сосудистой стенки за счет усиления продукции стромальных структурных белков перипитами [9]. Известно, что в условиях ПГ наблюдается усиление продукции этих факторов роста. Гиперпродукция этих факторов имеет место, видимо, и при хеликобактерном гастрите. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что структурная и функциональная перестройка капиллярного русла в СОЖ находится под воздействием не только гемодинамических факторов повышенного давления

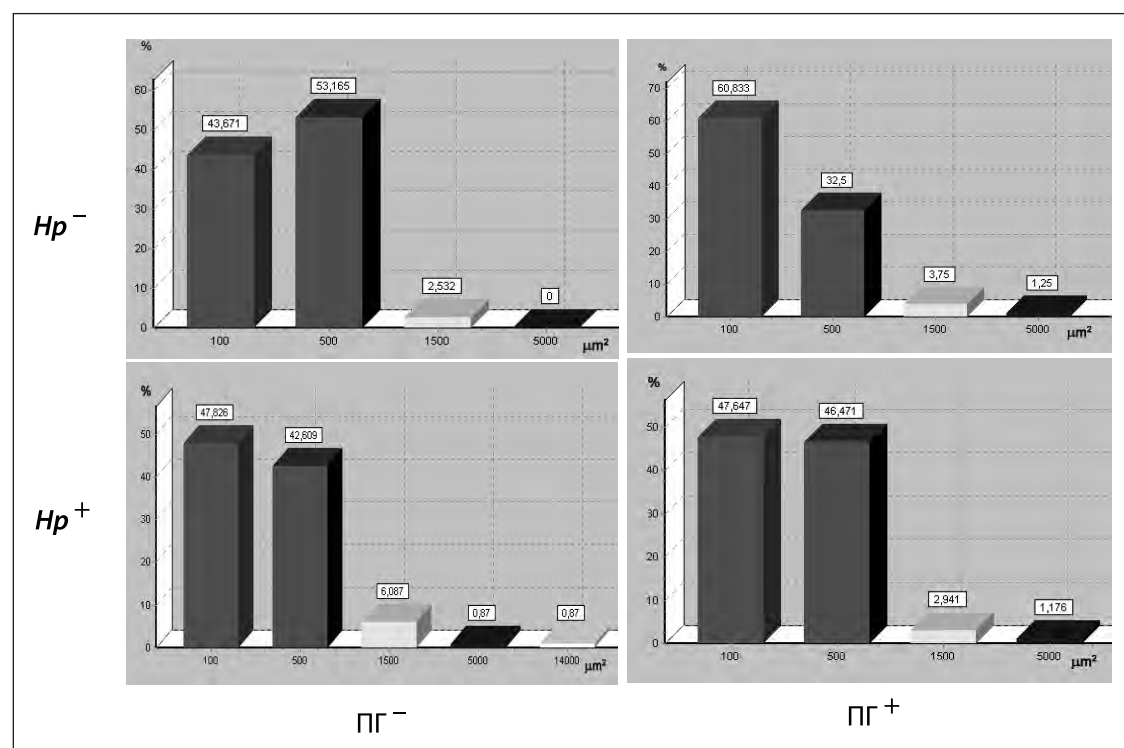
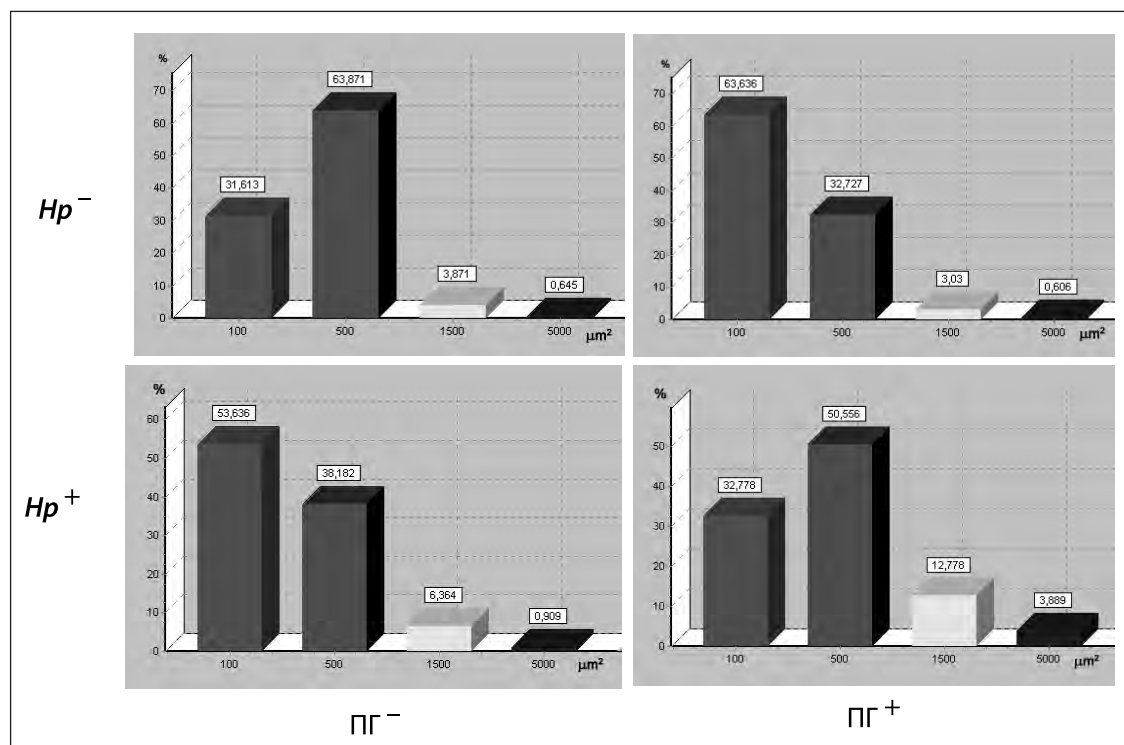


Рис. 4. Гистограммы распределения капиллярных сосудов в СОЖ в различных группах больных с хроническими диффузными заболеваниями печени: а) антральный отдел желудка; б) тело желудка. *Hp* — *Helicobacter pylori*; ПГ — портальная гипертензия

в портальной вене, но и других регуляторных факторов, затрагиваемых *Hp*-ассоциированным воспалительным процессом в СОЖ. Эти факторы, попадая в системный кровоток, могут оказывать дополнительное профиброгенное воздействие на клетки печени, усугубляя тяжесть клинических проявлений ПГ [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Капиллярное русло различных отделов СОЖ как при хронической хеликобактерной инфекции, так и при ПГ у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени претерпевает сходные морфологические изменения. При этих патологических



состояниях наблюдается увеличение объемной доли сосудистого компонента в СОЖ. Однако если в слизистой оболочке антрального отдела желудка это достигается главным образом за счет дилатации сосудов, то в слизистой оболочке тела желудка

наблюдается усиление ангиогенеза с увеличением количества сосудов мелкого калибра. Влияния *Нр* и ПГ на капиллярное русло СОЖ независимы друг от друга и не сопровождаются синергическими или суммирующими эффектами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Л.Б., Хомерики С.Г., Жуков А.Г. и др. Особенности клеточного обновления слизистой оболочки желудка у больных с портальной гипертензией // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2009. — № 3. — С. 30–35.
2. Хомерики С.Г., Мельникова С.В., Обуховский Б.И. и др. Клинико-морфологические проявления гастропатии у больных с портальной гипертензией // Гепатология. — 2005, № 1. — С. 8–15.
3. Arafat U.A., Fujiwara Y., Higuchi K. et al. No additive effect between *Helicobacter pylori* infection and portal hypertensive gastropathy on inducible nitric oxide synthase expression in gastric mucosa of cirrhotic patients // Dig. Dis. Sci. — 2003. — Vol. 48, № 1. — P. 162–168.
4. Batmanabane V., Kate V., Ananthakrishnan N. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with portal hypertensive gastropathy—a study from south India // Med. Sci. Monit. — 2004. — Vol. 10, № 4. — CR 133–136.
5. Bhargava N., Venkateswaran S., Ramakrishna B.S. et al. Colonization by *Helicobacter pylori* and its relationship to histological changes in the gastric mucosa in portal hypertension // J. Gastroenterol. Hepatol. — 1994. — Vol. 9, № 5. — P. 507–511.
6. Casadevall M., Tabasco-Minguillan J., Panés J. et al. Time-course changes in gastric mucosal blood perfusion following portal vein constriction in rats // J. Hepatol. — 1995. — Vol. 23, № 2. — P. 193–198.
7. Dong L., Zhang Z.N., Fang P. et al. Portal hypertensive gastropathy and its interrelated factors // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. — 2003. — Vol. 2, № 2. — P. 226–229.
8. Dore M.P., Mura D., Deledda S. et al. Active peptic ulcer disease in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis: the role of *Helicobacter pylori* infection and portal hypertensive gastropathy // Can. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 18, № 8. — P. 521–524.
9. Fernandez M. Splanchnic angiogenesis in portal hypertension. In: EASL monothematic conference: Portal hypertension: advances in knowledge, evaluation and management. — Budapest, Hungary, January 22–24, 2009. — P. 32–33.
10. Ferraz J.G., McKnight W., Sharkey K.A. et al. Impaired vasodilatory responses in the gastric microcirculation of anesthetized rats with secondary biliary cirrhosis // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 108, № . — P. 1183–1191.
11. Ferraz J.G., Tigley A., Wallace J.L. Paradoxical effects of L-arginine on gastric mucosal integrity // Eur. J. Pharmacol. — 1994. — Vol. 260, № 1. — P. 107–111.
12. Ferraz J.G., Wallace J.L. Underlying mechanisms of portal hypertensive gastropathy // J. Clin. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 25. — Suppl. 1. — S. 73–78.
13. Foster P.N., Wyatt J.I., Bullimore D.W. et al. Gastric mucosa in patients with portal hypertension: prevalence of capillary dilatation and *Campylobacter pylori* // J. Clin. Pathol. — 1989. — Vol. 42, № 9. — P. 919–921.
14. Lazebnik L.B., Khomeriki S.G., Koviagina I.O. et al. Influence of *H. pylori* on capillary network of gastric mucosa in patients with portal hypertensive gastropathy // *Helicobacter*. — 2009. — Vol. 14. — № 4. — P. 387.
15. McCormick P.A., Sankey E.A., Cardin F. et al. Congestive gastropathy and *Helicobacter pylori*: an endoscopic and morphometric study // Gut. — 1991. — Vol. 32, № 4. — P. 351–354.
16. Nishizaki Y., Kaunitz J.D., Oda M. et al. Impairment of gastric mucosal defenses measured in vivo in cirrhotic rats // Hepatology. — 1994. — Vol. 20, № 2. — P. 445–452.
17. Panés J., Bordas J.M., Piqué J.M. et al. Increased gastric mucosal perfusion in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy // Gastroenterology. — 1992. — Vol. 103, № 6. — P. 1875–1882.
18. Parikh S.S., Desai S.B., Prabhu S.R. et al. Congestive gastropathy: factors influencing development, endoscopic features, *Helicobacter pylori* infection, and microvessel changes // Am. J. Gastroenterol. — 1994. — Vol. 89, № 7. — P. 1036–1042.
19. Pellicano R., Leone N., Berrutti M. et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in hepatitis C virus positive patients with cirrhosis // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 33, № 4. — P. 648–650.
20. Pinzani M. Angiogenesis and inflammation. In: EASL monothematic conference: Portal hypertension: advances in knowledge, evaluation and management. — Budapest, Hungary, January 22–24, 2009. — P. 38.
21. Toyonaga A., Iwao T., Shimotsuura Y. et al. Endoscopic, histologic and haemodynamic studies on portal hypertensive gastric mucosa // J. Gastroenterol. Hepatol. — 1989. — Vol. 4. — Suppl. 1. — P. 132–135.
22. Tsai C.J. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease in cirrhosis // Dig. Dis. Sci. — 1998. — Vol. 43, № 6. — P. 1219–1225.
23. Wang J.J., Gao G.W., Gao R.Z. et al. Effects of tumor necrosis factor, endothelin and nitric oxide on hyperdynamic circulation of rats with acute and chronic portal hypertension // World J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 10. — P. 689–693.
24. Xu J., Cao H., Liu H. et al. Role of nitric oxide synthase and cyclooxygenase in hyperdynamic splanchnic circulation of portal hypertension // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. — 2008. — Vol. 7, № 5. — P. 503–508.
25. Yeh J.L., Peng Y.C., Tung C.F. et al. Role of *Helicobacter pylori* in cirrhotic patients with dyspepsia: a 13C-urea breath test study // Adv. Ther. — 2001. — Vol. 18, № 3. — P. 140–150.