

Д.В. Гарбузенко

Челябинская государственная медицинская академия, Российская Федерация

Механизмы адаптации сосудистого русла к гемодинамическим нарушениям при портальной гипертензии

Представлены данные литературы о механизмах структурной перестройки сосудистого русла в ответ на гемодинамические нарушения, обусловленные портальной гипертензией. Несмотря на то, что эти изменения служат компенсаторно-приспособительной реакцией на ухудшающиеся условия кровообращения, они приводят к ее прогрессированию, способствуя развитию тяжелых осложнений, одним из которых являются кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, патогенез, ремоделирование сосудов, ангиогенез.

52

Большинство тяжелых осложнений цирроза печени (ЦП) непосредственно связано с характерными для него нарушениями гемодинамики, в основе которых лежит портальная гипертензия (ПГ) [1]. Она развивается в результате повышения печеночного сосудистого сопротивления вследствие разнообразных анатомических и функциональных факторов. Синтез компонентов внеклеточного матрикса приводит к грубым изменениям в архитектонике печени, а сопутствующая этому процессу гипоксия при участии фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) индуцирует патологический ангиогенез. Кроме того, дисфункция эндотелия синусоидов при ЦП нарушает баланс между продуцируемыми его клетками вазоконстрикторами и вазодилататорами, среди которых наиболее изученными в настоящее время являются эндотелин 1 (ЭТ 1) и монооксид азота (NO) [2].

Последующее развитие гипердинамического циркуляторного статуса, несмотря на формирование естественных портосистемных шунтов, способствует прогрессированию ПГ. Возникающие при этом расстройства кровообращения обусловлены как эндотелиальной дисфункцией, так и реструктуризацией сосудистого русла, включающей в себя ремоделирование сосудов и ангиогенез [3].

Термин «ремоделирование», который стали использовать начиная с 80-х гг. прошлого столетия, главным образом в кардиологии, в строгой интерпретации озна-

чает процесс переустройства существующей структуры, когда к ней либо присоединяется новый материал, либо она целиком изменяется [4]. Процесс ремоделирования сосудов представляет собой адаптивную реакцию в ответ на длительные гемодинамические нарушения и включает несколько стадий [5]:

- восприятие сигналов о модификации условий кровообращения и циркулирующих гуморальных факторов;
- передачу сигналов внутри клетки и между соседними клетками;
- синтез, высвобождение или активацию веществ, которые влияют на рост, гибель, миграцию клетки или построение внеклеточного матрикса;
- структурные изменения сосудистой стенки (как клеточного, так и внеклеточного компонента), ее механики и функции.

Эндотелиальные клетки служат основными сенсорами, воспринимающими изменения характера кровотока и воздействие различных гуморальных факторов. Для их постоянной активации требуются механические стимулы, такие как напряжение сдвига и внутрисосудистое давление, которые в эндотелиальных клетках трансформируются во внутриклеточные и межклеточные химические сигналы, являясь ранней стадией процесса механотрансдукции [6]. В него вовлечены разнообразные физиологические элементы, в т.ч. ионные каналы, молекулы

D.V. Garbuzenko

Chelyabinsk State Medical Academy, Russian Federation

The mechanisms of adaptation of the vascular bed to hemodynamic changes in portal hypertension

The data of the literature on the mechanisms of restructuring of vascular bed in response to hemodynamic changes due to portal hypertension. Despite the fact that these changes are compensatory-adaptive reaction to the deteriorating conditions of blood circulation, they contribute to its progression, promoting the development of serious complications, one of which was bleeding from esophageal varices.

Key words: liver cirrhosis, portal hypertension, pathogenesis, vascular remodeling, angiogenesis.

клеточно-матриксного и межклеточного взаимодействия (интегрины; PECAM 1 — от англ. platelet-endothelial cell adhesion molecule-1, или CD31; адгерентные соединения), тирозинкиназные рецепторы, кавеолы, рецепторы, связанные с G-белками (GPCRs), и G-белки, гликокаликс, компоненты эндотелиального цитоскелета и др. Ответом на механотрансдукцию будет образование и выделение синтезированных эндотелием биологически активных веществ, которые регулируют развитие внеклеточного матрикса, пролиферацию, миграцию и организацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток и их чувствительность к факторам роста — ключевых событий сосудистого ремоделирования. Самыми известными из них в настоящее время являются вазодилататоры NO и простациклин (PGI₂), а также вазоконстриктор ЭТ 1 [7].

Изменение структуры сосудов заключается в эу-, гипер- и гипотрофическом ремоделировании. При внутреннем эутрофическом ремоделировании наружный диаметр и просвет сосуда уменьшаются, а толщина медиального слоя не меняется. Внутреннее гипертрофическое ремоделирование характеризуется увеличением отношения медиа/просвет сосуда за счет утолщения медиального слоя. Наружному гипотрофическому ремоделированию свойственно расширение просвета сосуда и уменьшение площади его поперечного сечения [8].

Растяжимость — важная механическая характеристика сосудов, которая определяется как степень увеличения его объема при повышении давления на 1 мм рт.ст. Она прежде всего зависит от жесткости сосудистой стенки, основными компонентами которой являются коллаген, эластин и гладкомышечные клетки. На экспериментальной модели спонтанно гипертензивных крыс было показано, что если в крупных артериях снижение растяжимости связано с увеличением содержания эластина и изменением его структуры, то ее редукция в резистивных сосудах брыжейки, как правило, обусловлена модификацией строения эластина и, возможно, накоплением коллагена [9].

Ангиогенез — сложный физиологический процесс образования новых кровеносных сосудов. Он происходит посредством активации эндотелиальных клеток, экспрессии в них протеаз, разрушения внеклеточного матрикса, пролиферации, миграции и образования эндотелиальными клетками первичных высокопроницаемых сосудистых структур, которые после стабилизации и «взросления» за счет привлечения перитцитов и гладкомышечных клеток трансформируются в трехмерную сосудистую сеть [10].

Основным индуктором ангиогенеза как в физиологических условиях, так и при различных патологических состояниях, является гипоксия. Клетки реагируют на недостаток кислорода несколькими способами, в т.ч. накоплением гипоксия-индуцибельных факторов (HIFs), что стимулирует экспрессию ангиогенных факторов роста. Семейство HIFs включает 3 α -субъединицы, которые сопряжены с общей β -субъединицей (HIF-1 β). Если HIF-1 α экспрессируется повсеместно, то HIF-2 α обнаружена в ограниченном числе типов клеток, в частности в сосудистых эндотелиальных клетках, гепатоцитах, пневмоцитах II типа и макрофагах. Роль HIF-3 α в гипоксических состояниях изучена достаточно плохо [11].

К наиболее исследованным ангиогенным факторам роста относится семейство VEGF, состоящее из 5 гомологов: VEGF-A, -B, -C, -D и плацентарного фактора роста (PlGF). Все VEGFs соединены с различными родственными им рецепторами: VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, из которых только первые 2 отвечают за передачу ангиогенных сигналов. При этом связывание VEGF-A

с VEGFR-2 и повышение проницаемости сосудов посредством NO являются механизмами, запускающими процессы ангио- и васкулогенеза [12].

Стимулировать ангиогенез также способны члены семейства фактора роста фибробластов (FGF). Клеточный ответ на FGFs происходит через специфическое связывание с рецепторами FGF (FGFR), обладающими внутренней тирозинкиназной активностью. Димеризация FGFR является предпосылкой для фосфорилирования и активации сигнальных молекул при участии гепарин-связывающих белков. Это стимулирует миграцию, пролиферацию, дифференцирование клеток и разрушение внеклеточного матрикса. Следует отметить, что если члены семейства VEGF задействованы главным образом в формировании капилляров, то FGF вовлечены прежде всего в ангиогенез [13].

Хотя ангиогенный эффект тромбоцитарного фактора роста (PDGF) не столь выражен, как VEGF и FGF, в исследованиях *in vivo* показали, что он может стимулировать формирование кровеносных сосудов и регулировать их тонус [14].

В координации ангиогенных процессов важную роль играют экспрессируемый эндотелиальными клетками тирозинкиназный рецептор Tie2 (Tek) и его лиганды — ангиопозтины (Ang). Ангиопозтин первого типа (Ang-1) ингибирует апоптоз эндотелиоцитов и стимулирует формирование их ростка, способствуя стабилизации сосудов. Напротив, Ang-2, являясь антагонистом Ang-1, посредством смещения эндотелиальных клеток от устойчивого состояния до пролиферативного фенотипа вызывает сосудистую дестабилизацию. Вместе с тем при наличии VEGF Ang-2 может стимулировать ангиогенез [15].

$\alpha_v\beta_3$ - и $\alpha_v\beta_5$ -интегрины долгое время рассматривали как положительные регуляторы ангиогенеза. Однако в недавних исследованиях продемонстрировали их ингибирующую роль в этом процессе [16].

Белок клеточной адгезии эндотелия сосудов VE-кадгерин способствует межклеточному контакту во время неоваскуляризации и управляет проходом молекул через эндотелиальную выстилку [17].

Тромбоспондин 1 (TSP-1), являясь антиангиогенным белком, оказывает непосредственное влияние на миграцию и апоптоз эндотелиальных клеток. Кроме того, подавляя активацию матриксных металлопротеиназ, он препятствует высвобождению VEGF из внеклеточного матрикса [18]. Ингибиторами ангиогенеза также служат эндостатин — С-терминальный фрагмент коллагена XVIII типа и ангиостатин — продукт деградации плазминогена [19].

Первым шагом в формировании новых кровеносных сосудов является вазодилатация. Под влиянием Ang-2 и VEGF в эндотелии образуются фенестры. Увеличенная сосудистая проницаемость приводит к экстравазации плазменных белков, которые в дальнейшем будут служить каркасом для мигрирующих эндотелиальных клеток, причем информацию о наличии ангиогенных участков им предоставляют интегрины. На следующем этапе происходит разрушение активированными матриксными металлопротеиназами базальной мембраны и внеклеточного матрикса. Это индуцирует последующую миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, чему способствуют ангиогенные факторы роста, такие как VEGF, FGF и эпидермальный фактор роста (EGF). Эндотелиальные клетки-предшественники дифференцируются в эндотелиальные клетки, VE-кадгерин и интегрины координируют их связывание, а фактор некроза опухолей α (ФНО α), FGF и PDGF создают условия для

формирования новых капиллярных трубок. При участии окружающих эндотелиальных клеток перицитов образуются новая базальная мембрана и внеклеточный матрикс. Окончательную сосудистую стабилизацию обеспечивает Ang-1 [10].

На ранних стадиях развития ПГ умеренный подъем портального давления приводит к перераспределению кровотока в тонкой кишке по направлению к мышечному слою. Возникает гипоксия слизистой оболочки, вызывающая значительное увеличение в ней активности NAD(P)H-оксидазы — главного источника реактивных форм кислорода — и повышенную выработку артериолами VEGF и NO, что способствует спланхической вазодилатации [20]. Кроме того, происходит стимуляция многочисленных сигнальных проводящих путей, например митоген-активируемых протеинкиназ, тирозинкиназ и факторов транскрипции, которые вовлечены в VEGF-индуцированную неоваскуляризацию [21]. Было доказано, что у больных ЦП избыточная экспрессия Kruppel-подобного фактора 2 в ткани двенадцатиперстной кишки при участии микроРНК вызывает интеграцию гемодинамических стимулов и VEGF-опосредованный ангиогенез [22]. Помимо стенки тонкой кишки [23], повышенное содержание VEGF, VEGFR-2 и CD31 (PECAM-1) отмечено и в ее брыжейке [24].

54

Данные патофизиологические нарушения могут стать начальным звеном в развитии портосистемного коллатерального кровообращения при ПГ [25]. На поверхности активированных эндотелиальных клеток происходит адгезия моноцитов, которые продуцируют факторы роста и протеиназы, такие как урокиназный активатор плазминогена и матриксные металлопротеиназы, способствуя миграции и делению гладкомышечных клеток. Содействуют росту коллатеральных сосудов провоспалительные цитокины (хемотаксический для макрофагов белок 1; фактор, стимулирующий колонии макрофагов — гранулоцитов; трансформирующий фактор роста β_1 , ТФР β_1 , ФНО α), а также факторы роста типа PIGF, которые стимулируют рост эндотелиальных и гладкомышечных клеток (FGF — через повышенную регуляцию экспрессии рецептора PDGF, VEGF — при взаимодействии с Ang-1). В то же время противовоспалительные цитокины (например, интерлейкин 10, ИЛ 10) ингибируют этот процесс [26].

В экспериментальных исследованиях на животных с моделью внепеченочной ПГ, вызванной частичным лигированием воротной вены, было показано, что блокада VEGFR-2 анти-VEGFR-2 моноклональными антителами в течение 5–7 дней и торможение VEGF/VEGFR-2-сигналикации с использованием ингибитора аутофосфорилирования VEGFR-2 в течение 5 дней после операции приводили к 50% снижению образования портосистемных коллатеральных сосудов [27, 28]. Также этому способствовала блокада NAD(P)H в связи с уменьшением спланхической экспрессии VEGF, VEGFR-2 и CD31 [29].

Следует отметить, что формирующиеся шунты являются чрезвычайно динамичным сосудистым руслом за счет экспрессии на поверхности выстилающего их эндотелия различных типов рецепторов, например α - и β -адренорецепторов, 5-HT₂-рецепторов. Кроме того, на их тонус могут влиять такие вазоактивные вещества, как NO, ЭТ 1, простагландины [30]. В частности, было отмечено, что избыточный сброс крови по портосистемным коллатералам вследствие постпрандиального спланхического полнокровия способствует их дилатации в результате индуцированной напряжением сдвига гиперпродукции эндотелиальными клетками NO [31].

Хотя естественные портосистемные анастомозы встречаются у всех больных с ПГ, наибольшую клиническую значимость они приобретают прежде всего при наличии пищеводно-желудочных варикозов, разрыв которых приводит к жизнеугрожающим кровотечениям. Следует отметить, что определяющим фактором в их развитии служит характер гепатофугального кровотока, причем наиболее важным здесь является гастроэзофагальный путь шунтирования. Главную роль в его формировании играет левая желудочная вена. Она дренирует обе желудочные поверхности, восходит по малой кривизне влево в малый сальник к пищеводному отверстию диафрагмы, где сообщается с венами пищевода, и затем, изгибаясь обратно вниз и вправо позади сальниковой сумки, впадает в воротную вену. Соустья между левой и правой желудочной веной и левой и короткими желудочными венами, обозначенные терминами, соответственно, «коронарная вена» и «задняя желудочная вена», имеют клиническое значение лишь при ПГ, поскольку участвуют в образовании пищеводных и связанных с ними околопищеводных варикозов [32].

Иммуногистохимические исследования, проведенные у больных с ПГ, позволили установить существование выраженной экспрессии PDGF, основного фактора роста фибробластов (FGF-2), EGF и трансформирующего фактора роста α (ТФР α) в стенке коронарной вены желудка. Это говорит о том, что повышение давления в ней активирует гладкомышечные клетки, индуцируя выход факторов роста, которые стимулируют их пролиферацию, дифференцировку и миграцию, а также способствуют нарушению метаболизма коллагеновых и эластических волокон. Фенотипические изменения гладкомышечных клеток, которые являются хроническим ответом на механические стимулы, приводят к утолщению венозной стенки, снижая ее эластичность [33].

Анатомия венозной системы дистальной части пищевода включает внутриэпителиальные вены, поверхностное венозное сплетение, глубокие вены подслизистого сплетения и адвентициальное венозное сплетение. Наиболее крупные варикозы обычно локализуются на 2–3 см выше и на 2 см ниже кардии, преимущественно поверхностно в собственной пластинке слизистой оболочки, и имеют вид либо палисадника, либо полос. Для первого типа характерны расширенные внутриэпителиальные каналы и мелкие множественные поверхностные вены, для второго — несколько расширенных субэпителиальных поверхностных и глубоких подслизистых вен, перфорирующих эпителий [34].

Структурные изменения сосудов венозных сплетений дистальной части пищевода при ПГ характеризуются утолщением медиального слоя вследствие гиперплазии эластических и коллагеновых волокон. Непосредственно в варикозно расширенных венах пищевода наблюдается фрагментация и резкая извитость эластических волокон на фоне нарастающего склероза сосудистой стенки [35].

В месте перехода пищевода в желудок описано 4 интрамуральные сосудистые зоны, которые обозначают как желудочную, палисадную, перфорирующую и стволовую. При повышении давления в системе воротной вены здесь формируются естественные портокавальные шунты [36].

- Вены **желудочной зоны** локализуются в собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе проксимального отдела желудка и расположены продольно. Ближе к пищеводу они более многочисленны, имеют малый диаметр и образуют группы из нескольких небольших продольных сосудов. В дистальной же части желудочной зоны вены в подслизистом слое

сливаются, формируя большие извилистые стволы, дренирующиеся в сосуды системы воротной вены.

- **Палисадная зона** является продолжением желудочной зоны. Она начинается в проекции гастроэзофагеального соединения и простирается на 2–3 см выше его. Вены здесь расположены беспорядочно, в непосредственной близости друг от друга и проходят параллельно и продольно, как палисадник.

Обнаружены многочисленные анастомозы как между ними, так и между сосудами желудочной зоны. В области гастроэзофагеального соединения они локализируются в подслизистой основе, пронизывают мышечную пластинку слизистой оболочки и проходят в собственной пластинке преимущественно в продольном направлении.

В проксимальной части палисадной зоны вены одновременно сходятся в одной точке и, перфорируя мышечную пластинку слизистой оболочки, переходят опять в подслизистую основу в виде 4 или 5 больших стволов. Между ними существуют поперечные дугообразные анастомозы. В этой зоне не обнаружено вен, перфорирующих мышечную оболочку пищевода.

- Вены **перфорирующей зоны**, расположенной на 3–5 см выше гастроэзофагеального соединения, не так однородны и постоянны. В собственной пластинке слизистой оболочки пищевода (как продолжение вен палисадной зоны) сосуды формируют 5 полигональных сетей и перфорируют мышечную оболочку, сообщаясь с адвентициальными венами, расположенными на наружной поверхности пищевода. Ввиду их сходства с музыкальными символами, они были обозначены как вены в виде «скрипичных ключей» (от англ. treble clef veins).

Перфорирующая зона является «критической территорией» для разрыва варикозно расширенных вен пищевода при ПГ. Это связано с увеличенным сопротивлением кровотоку в данной анатомической области, а также повышенной хрупкостью и поверхностным расположением перфорантных вен [37].

- **Стволовая зона** определена как область от 8 до 10 см в длину с нижним краем на 5 см выше гастроэзофагеального соединения. Большие продольные венозные стволы, обнаруженные здесь в собственной пластинке, представляют собой продолжение полигональных сосудистых сетей перфорирующей зоны. В проксимальной части у них небольшой диаметр. Между ними имеют место несколько поперечно ориентированных анастомозов. Перфоранты, расположенные беспорядочно вдоль этой зоны, проходят из подслизистой основы на внешнюю поверхность пищевода и сообщаются с адвентициальным венозным сплетением.

В физиологических условиях палисадная зона является наиболее важным звеном в сосудистой структуре гастроэзофагеального соединения. Вены здесь находятся преимущественно в собственной пластинке. Их поверхностное расположение снижает до минимума сопротивление венозному кровотоку, которое в противном случае возникло бы в зоне высокого давления в области нижнего пищевода сфинктера.

Большое число сосудов мелкого калибра в палисадной зоне, имеющих продольный ход параллельно друг другу, идеально приспособлены к физиологическим колебаниям давления при дыхании и приводят к двунаправленности циркуляции. Когда венозный отток осуществляется в каудальном направлении, желудочная зона собирает и дренирует кровь в систему воротной вены.

При ПГ в результате оттока в краниальном направлении расширенные глубокие вены подслизистого сплетения через многочисленные вены, прободяющие мы-

шечную оболочку пищевода в перфорирующей зоне, посылают кровь в расширенные вены адвентициального сплетения (перизофагеальные коллатеральные вены), сообщающиеся с параэзофагеальными коллатеральными венами, расположенными в заднем средостении. От них кровь обычно дренируется в непарную вену [38], структурные изменения которой в ответ на усиленный кровоток характеризуются очаговой деструкцией, гиперплазией и хаотичным расположением эластических волокон [35].

Развитие портосистемного коллатерального кровотока — компенсаторный механизм, направленный на декомпрессию повышенного портального давления. Однако этого не происходит. Напротив, наблюдается гипердинамическое состояние кровотока, сопровождающееся усилением сердечного выброса, уменьшением периферического сосудистого сопротивления и раскрытием артериовенозных коммуникаций, что усугубляет ПГ. Причиной данных нарушений может быть как поступление через сеть портосистемных шунтов сосудорасширяющих веществ, в частности глюкогона, эндоканнабиноидов, предсердного натрийуретического пептида, бактериального эндотоксина, так и увеличение интенсивности выработки эндотелием местно действующих вазодилататоров, например NO, монооксида углерода, PGI₂, гиперполяризующего фактора, синтезированного эндотелием, а также адреномедуллина и сероводорода. Кроме того, несмотря на повышенный уровень циркулирующих эндогенных вазоконстрикторов (норадреналина, ЭТ 1, ангиотензина II), чувствительность к ним сосудов значительно снижена [39].

При развитии гипердинамического циркуляторного статуса адаптационный ответ брюшной аорты на индуцированное током напряжение сдвига может быть связан с оксидативным стрессом. Выработка реактивных форм кислорода, таких как супероксид и перекись водорода, являющихся токсическими продуктами метаболизма клетки, приводит к неспецифическому повреждению нуклеиновых кислот, белков, липидов и других ее компонентов. Реактивные формы кислорода регулируют сосудистый тонус, чувствительность эндотелиальных клеток к кислороду, их рост, пролиферацию и апоптоз. Кроме того, они посредством факторов транскрипции, в т.ч. NF-κB, вызывают экспрессию индуцибельных генов, ведущих к синтезу провоспалительных цитокинов, хемокинов, рецепторов хемокинов и адгезионных молекул, индуцируя воспалительный ответ. Их потенциальными источниками являются различные клеточные ферментные системы: NAD(P)H-оксидаза, ксантинооксидаза, ферменты метаболизма арахидоновой кислоты (липоксигеназа и циклооксигеназа), а также митохондриальная респираторная цепь [40].

Увеличение содержания ФНО α, ИЛ 1β и ИЛ 6 в аорте как результат оксидативного стресса играет важную роль в индукции иммунно-опосредованного системного сосудистого процесса при ПГ. Последующее увеличение в ней уровня экспрессии фактора роста соединительной ткани (CTGF) может усиливать синтез белков внеклеточного матрикса, в частности коллагена I типа, а снижение уровня комплекса ММП-2/TIMP-2 (тканевой ингибитор металлопротеиназ 2) будет способствовать уменьшению степени деградации белков внеклеточного матрикса. Это приводит к существенным гистологическим изменениям в аорте. Толщина ее стенки уменьшается так же, как отношение толщины медиального слоя к просвету сосуда. Эластические волокна теряют их упорядоченное расположение, а хорошо выраженные коллагеновые волокна становятся более узкими и разделенными за счет увеличения

внеклеточного матрикса в интерстиции медиального слоя со значительным снижением числа гладкомышечных клеток [41, 42].

Аналогичные нарушения происходят и в брыжеечных резистивных артериях. Механические стимулы, генерированные напряжением сдвига, активируют эндотелиальные клетки и индуцируют гиперпродукцию ими NO и простагландин, вызывая вазодилатацию [43]. Значительно уменьшенная изометрическая жесткость сосудов и повышенная их растяжимость могут оказаться причиной структурных изменений во внутренней эластической мембране и увеличения в ней фенестраций [44]. Это способствует избыточной NO-опосредованной сосудистой проницаемости и ангиогенным процессам в брыжейке тонкой кишки и из-за высокого уровня экспрессии eNOS и VEGF в расположенных здесь микрососудах [45].

Спланхническое полнокровие приводит к увеличению портального венозного притока. При этом воротная вена расширяется, ее интима и медиальный слой из-за повышенного содержания здесь коллагеновых волокон, гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток утолщаются, что существенно уменьшает эластичность сосудистой стенки [46]. Вместе с тем в результате развития коллатеральной циркуляции снабжающий печень портальный кровоток снижается [47], а постоянство печеночной перфузии поддерживается за счет т.н. печеночного артериального буферного ответа. Этот феномен, впервые описанный в 1981 г. W. Lautt, был зафиксирован как в физиологических условиях, так и при различных патологических состояниях, в т.ч. при ЦП. Он позволяет поддерживать доставку кислорода к печени, обеспечивая защиту структуры и функции органа [48]. Однако значительно увеличенный кровоток в печеночной артерии со временем приводит к ее ремоделированию и уменьшению эластичности [49].

Существенные гистопатологические изменения претерпевают и кровеносные сосуды селезенки. По-

врежденная интима селезеночной артерии утолщается, и в нее прорастают гладкомышечные клетки. Внутренняя эластическая мембрана расслаивается, причем входящие в ее состав (как и локализованные в медиальном слое) эластические волокна разрушаются. Беспорядочно расположенные в медиальном слое гладкомышечные клетки имеют различный размер и морфологию, а содержание разделяющих их коллагеновых волокон так же, как и внеклеточного матрикса, значительно увеличивается, вызывая «коллагенизацию» сосудистой стенки, ее утолщение и ригидность [50]. Селезеночная вена расширяется, ее интима и медиальный слой за счет повышенного содержания коллагеновых волокон, гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток утолщаются [51]. Указанные патологические изменения в кровеносных сосудах селезенки приводят к значительному снижению их эластичности.

В заключении следует отметить, что в последние годы наблюдается очевидный прогресс в понимании механизмов гемодинамических нарушений, возникающих при ЦП. Было установлено, что помимо патофизиологических расстройств, связанных с дисфункцией эндотелия, происходит структурная перестройка сосудистого русла, включающая в себя ремоделирование сосудов и ангиогенез. Несмотря на то, что эти изменения служат компенсаторно-приспособительной реакцией на ухудшающиеся условия кровообращения, в совокупности они способствуют развитию и прогрессированию ПГ, вызывая тяжелые осложнения, одним из которых является кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. Хотя исследованные в настоящее время патогенетически обоснованные методы ее коррекции в большинстве своем были изучены лишь на молекулярном и клеточном уровне, а также в экспериментах на животных, можно ожидать, что их клиническое внедрение позволит повысить эффективность консервативных мероприятий, направленных на профилактику и лечение осложнений ПГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарбузенко Д.В. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени. *Тер. архив.* 2007; 79 (2): 73–77.
2. Bosch J., Abrales J.G., Fernandez M., Garcia-Pagan J.C. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: New targets in the treatment of portal hypertension. *J. Hepatol.* 2010; 53 (3): 558–567.
3. Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int.* 2012; 32 (2): 199–213.
4. Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения. *Кардиология.* 1997; 37 (5): 63–70.
5. Gibbons G.H., Dzau V.J. The emerging concept of vascular remodeling. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330 (20): 1431–1438.
6. Davies P.F., Barbee K.A., Volin M.V., Robotewskyj A., Chen J., Joseph L., Griem M.L., Wernick M.N., Jacobs E., Polacek D.C., de Paola N., Barakat A.I. Spatial relationships in early signaling events of flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Annu. Rev. Physiol.* 1997; 59: 527–549.
7. Ngai C.Y., Yao X. Vascular responses to shear stress: the involvement of mechanosensors in endothelial cells. *Open Circ. Vasc. J.* 2010; 3: 85–94.
8. Mulvany M.J. Small artery remodelling in hypertension. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2012; 110 (1): 49–55.
9. Briones A.M., Gonzalez J.M., Somoza B., Giraldo J., Daly C.J., Vila E., Gonzalez M.C., McGrath J.C., Arribas S.M. Role of elastin in spontaneously hypertensive rat small mesenteric artery remodeling. *J. Physiol.* 2003; 552 (1): 185–195.
10. Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat. Rev. Drug Discov.* 2007; 6 (4): 273–286.
11. Skuli N., Majmundar A.J., Krock B.L., Mesquita R.C., Mathew L.K., Quinn Z.L., Runge A., Liu L., Kim M.N., Liang J., Schenkel S., Yodh A.G., Keith B., Simon M.C. Endothelial HIF-2 α regulates murine pathological angiogenesis and revascularization processes. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (4): 1427–1443.
12. Bootle-Wilbraham C.A., Tazzyman S., Thompson W.D., Stirk C.M., Lewis C.E. Fibrin fragment E stimulates the proliferation, migration and differentiation of human microvascular endothelial cells in vitro. *Angiogenesis.* 2001; 4 (4): 269–275.
13. Klein S., Roghani M., Rifkin D.B. Fibroblast growth factors as angiogenesis factors: new insights into their mechanism of action. *EXS.* 1997; 79: 159–192.
14. Hellberg C., Ostman A., Heldin C.H. PDGF and vessel maturation. *Recent Results Cancer Res.* 2010; 180: 103–114.
15. Kim I., Moon S.O., Koh K.N., Kim H., Uhm C.S., Kwak H.J., Kim N.G., Koh G.Y. Molecular cloning, expression, and characterization of angiopoietin-related protein. angiopoietin-related protein induces endothelial cell sprouting. *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (37): 26523–26528.
16. Reynolds L.E., Wyder L., Lively J.C., Taverna D., Robinson S.D., Huang X., Sheppard D., Hynes R.O., Hodivala-Dilke K.M. Enhanced pathological angiogenesis in mice lacking beta3 integrin or beta3 and beta5 integrins. *Nat. Med.* 2002; 8 (1): 27–34.
17. Kevil C.G., Payne D.K., Mire E., Alexander J.S. Vascular permeability factor/vascular endothelial cell growth factor-mediated permeability occurs through disorganization of endothelial junctional proteins. *J. Biol. Chem.* 1998; 273 (24): 15099–15103.

18. Greenaway J., Lawler J., Moorehead R., Bornstein P., Lamarre J., Petrik J. Thrombospondin-1 inhibits VEGF levels in the ovary directly by binding and internalization via the low density lipoprotein receptor-related protein-1 (LRP-1). *J. Cell Physiol.* 2007; 210 (3): 807–818.
19. Eriksson K., Magnusson P., Dixelius J., Claesson-Welsh L., Cross M.J. Angiostatin and endostatin inhibit endothelial cell migration in response to FGF and VEGF without interfering with specific intracellular signal transduction pathways. *FEBS Lett.* 2003; 536 (1–3): 19–24.
20. Abraldes J.G., Iwakiri Y., Loureiro-Silva M., Haq O., Sessa W.C., Groszmann R.J. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006; 290 (5): 980–987.
21. Angermayr B., Mejias M., Gracia-Sancho J., Garcia-Pagan J.C., Bosch J., Fernandez M. Heme oxygenase attenuates oxidative stress and inflammation, and increases VEGF expression in portal hypertensive rats. *J. Hepatol.* 2006; 44 (6): 1033–1039.
22. Kobus K., Kopycinska J., Kozłowska-Wiechowska A., Urasinska E., Kempinska-Podhorodecka A., Haas T.L., Milkiewicz P., Milkiewicz M. Angiogenesis within the duodenum of patients with cirrhosis is modulated by mechanosensitive Kruppel-like factor 2 and microRNA-126. *Liver Int.* 2012; 32 (8): 1222–1232.
23. Huang H.C., Haq O., Utsumi T., Sethasine S., Abraldes J.G., Groszmann R.J., Iwakiri Y. Intestinal and plasma VEGF levels in cirrhosis: The role of portal pressure. *J. Cell Mol. Med.* 2012; 16 (5): 1125–1133.
24. Fernandez M., Semela D., Bruix J., Colle I., Pinzani M., Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J. Hepatol.* 2009; 50 (3): 604–620.
25. Chan C.C., Tsai S.C., Cheng L.Y., Lee F.Y., Lin H.C. Hemodynamic assessment of the development of portal-systemic collaterals in portal hypertensive rats. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56 (2): 417–424.
26. Carmeliet P. Manipulating angiogenesis in medicine. *J. Intern. Med.* 2004; 255 (5): 538–561.
27. Fernandez M., Vizzutti F., Garcia-Pagan J.C., Rodes J., Bosch J. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. *Gastroenterology.* 2004; 126 (3): 886–894.
28. Fernandez M., Mejias M., Angermayr B., Garcia-Pagan J.C., Rodes J., Bosch J. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J. Hepatol.* 2005; 43 (1): 98–103.
29. Angermayr B., Fernandez M., Mejias M., Gracia-Sancho J., Garcia-Pagan J.C., Bosch J. NAD(P)H oxidase modulates angiogenesis and the development of portosystemic collaterals and splanchnic hyperaemia in portal hypertensive rats. *Gut.* 2007; 56 (4): 560–564.
30. Chan C.C. Portal-systemic collaterals and angiogenesis. *J. Chin. Med. Assoc.* 2009; 72 (5): 223–224.
31. Albillos A., Banares R., Gonzalez M., Catalina M.V., 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 (2): 259–264.
32. Chiang J.H., Lee R.C., Huang S.S., Chiou Y.Y., Tseng T.S., Wang J.H., Tiu C.M., Chou Y.H., Chang C.Y., Teng M.H. Hepatofugal collaterals in advanced liver cirrhosis: Identification with CT portography. *Chin. J. Radiol.* 2006; 31: 1–13.
33. Yang Z., Tian L., Peng L., Qiu F. Immunohistochemical analysis of growth factor expression and localization in gastric coronary vein of cirrhotic patients. *J. Tongji. Med. Univ.* 1996; 16 (4): 229–233.
34. Hashizume M., Kitano S., Sugimaschi K., Sueishi K. Three-dimensional view of the vascular structure of the lower esophagus in clinical portal hypertension. *Hepatology.* 1988; 8 (6): 1482–1487.
35. Турмаханов С.Т., Асадулаев Ш.М., Ахметкалиев М.Н. Морфоструктурные изменения непарной вены и вен гастроэзофагеальной зоны при портальной гипертензии. *Анналы хирургической гепатологии.* 2008; 13 (2): 58–65.
36. Vianna A., Hayes P.C., Moscoso G., Driver M., Portmann B., Westaby D., Williams R. Normal venous circulation of the gastroesophageal junction. *Gastroenterology.* 1987; 93 (4): 876–889.
37. Noda T. Angioarchitectural study of esophageal varices with special reference to variceal rupture. *Virchows Arch.* 1984; 404 (4): 381–392.
38. Kimura T., Moriyasu F., Kawasaki T., Someda H., Tamada T., Yamashita Y., Ono S., Kajimura K., Nishida O., Okuma M. Relationship between esophageal varices and azygos vein evaluated by cineportography. *Hepatology.* 1991; 13 (5): 858–864.
39. Gatta A., Bolognesi M., Merkel C. Vasoactive factors and hemodynamic mechanisms in the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *Mol. Aspects. Med.* 2008; 29 (1–2): 119–129.
40. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr. Rev.* 2007; 65 (12 Pt.2): 140–146.
41. de Las Heras N., Aller M.A., Martin-Fernandez B., Miana M., Ballesteros S., Regadera J., Cachofeiro V., Arias J., Lahera V. A wound-like inflammatory aortic response in chronic portal hypertensive rats. *Mol. Immunol.* 2012; 51 (2): 177–187.
42. Fernandez-Varo G., Ros J., Morales-Ruiz M., Cejudo-Martin P., Arroyo V., Sole M., Rivera F., Rodes J., Jimenez W. Nitric oxide synthase 3-dependent vascular remodeling and circulatory dysfunction in cirrhosis. *Am. J. Pathol.* 2003; 162 (6): 1985–1993.
43. Piva A., Zampieri F., Di Pascoli M., Gatta A., Sacerdoti D., Bolognesi M. Mesenteric arteries responsiveness to acute variations of wall shear stress is impaired in rats with liver cirrhosis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2012; 47 (8–9): 1003–1013.
44. Resch M., Wiest R., Moleda L., Fredersdorf S., Stoelcker B., Schroeder J.A., Scholmerich J., Endemann D.H. Alterations in mechanical properties of mesenteric resistance arteries in experimental portal hypertension. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2009; 297 (4): 849–857.
45. Geerts A.M., De Vriese A.S., Vanheule E., Van Vlierberghe H., Mortier S., Cheung K.J., Demetter P., Lameire N., De Vos M., Colle I. Increased angiogenesis and permeability in the mesenteric microvasculature of rats with cirrhosis and portal hypertension: an in vivo study. *Liver Int.* 2006; 26 (7): 889–898.
46. He X.J., Huang T.Z., Wang P.J., Peng X.C., Li W.C., Wang J., Tang J., Feng N., Yu M.H. Morphological and biomechanical remodeling of the hepatic portal vein in a swine model of portal hypertension. *Ann. Vasc. Surg.* 2012; 26 (2): 259–267.
47. Vorobioff J., Bredfeldt J.E., Groszmann J. Hyperdynamic circulation in portal hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am. J. Physiol.* 1983; 244 (1): 52–57.
48. Eipel C., Abshagen K., Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (48): 6046–6057.
49. He X.J., Yu M.H., Li W.C., Wang H.Q., Li J., Peng X.C., Tang J., Feng N., Huang T.Z. Morphological and biomechanical remodeling of the hepatic artery in a swine model of portal hypertension. *Hepatol. Int.* 2012; 6 (3): 631–638.
50. Li T., Ni J.Y., Qi Y.W., Li H.Y., Zhang T., Yang Z. Splenic vasculopathy in portal hypertension patients. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (17): 2737–2741.
51. Yang Z., Zhang L., Li D., Qiu F. Pathological morphology alteration of the splanchnic vascular wall in portal hypertensive patients. *Chin. Med. J. (Engl.).* 2002; 115 (4): 559–562.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Гарбузенко Дмитрий Викторович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» МЗ РФ
Адрес: 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; **тел.:** (351) 268-77-72; **e-mail:** garb@inbox.ru