

УДК 612.351.5

*В. А. Кащенко***ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОЦЕНКИ АНГИОГЕНЕЗА
В КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ***Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург*

Ангиогенез — один из распространенных биологических процессов, характерных для организмов млекопитающих [1]. Под ангиогенезом понимается образование новых сосудов. В более широком смысле данный термин включает как раскрытие предсуществующих коллатералей, так и «прорастание» новых сосудов (неоангиогенез) [2, 3]. Ангиогенез — это фундаментальный процесс регуляции системы кровообращения. Ангиогенез наиболее активен в фетальном периоде. У взрослых интенсивность роста сосудистых клеток низка. При многих патологических состояниях наблюдается активизация развития кровеносных сосудов, что может рассматриваться как компенсаторная реакция, направленная на изменение условий кровообращения. При одних заболеваниях активность расширения коллатерального кровообращения играет истинно компенсаторную роль. На определенном этапе эволюции патофизиологического процесса ангиогенез может приобретать черты патологической компенсации.

Основными фактором активизации ангиогенеза является хроническое гипоксическое состояние [1, 3]. Действие этого фактора опосредуется эффектами целой палитры цитокинов. Основными медиаторами ангиогенеза являются: фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста бета. Доказано индуцирующее действие других факторов: плацентарного фактора роста, ангиогенина, интерлейкина-8, фактора роста гепатоцитов, колониестимулирующего фактора роста гранулоцитов [1].

Действие индукторов ангиогенеза направлено на эндотелиальные клетки, а также на сосудистые гладкомышечные клетки и фибробласты. Под воздействием положительных регуляторов ангиогенеза происходит миграция эндотелиальных клеток, пролиферация, расщепление и ресинтез экстрацеллюлярного матрикса.

Отрицательными регуляторами ангиогенеза являются: альфа-интерферон, ингибиторы металлопротеиназ, тромбоцитарный фактор 4, трансформирующий фактор роста бета и другие [1]. В клинике наиболее хорошо изучены эффекты альфа-интерферона. Интерферонотерапия уменьшает степень фиброзирования печени [5], что является сопряженным с ангиогенезом процессом [6].

Для обозначения искусственного стимулирования ангиогенеза в литературе используется термин «терапевтический ангиогенез». Усиление естественных процессов развития коллатеральных сосудов достигается введением индукторов ангиогенеза или генов, кодирующих их синтез. Часто в клинической практике наблюдается изменение активности ангиогенеза как результат использования фармакологических препаратов по другим показаниям или как последствие оперативных вмешательств.

Очевиден повышенный интерес гепатологов к этой проблеме. По определению портальная гипертензия — своеобразная форма нарушения гемодинамики, характеризующаяся повышением градиента давлений между портальным и кавальным сосудистыми бассейнами и формированием портосистемных коллатералей [7]. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют об активизации ангиогенеза в висцеральном сосудистом бассейне при портальной гипертензии [8]. В числе причин неадекватного ангиогенеза при портальной гипертензии Colle I. et al. (2007) называют нарушение баланса выработки вазодилататоров и вазоконстрикторов [9]. По данным Ward N. et al. (2007) ангиопоэтин 1 вызывает обратимые «циррозоподобные» изменения микроциркуляции печени [10]. Было показано, что гиперэкспрессия ангиопоэтина 1 приводит к формированию артериопортальных шунтов и облитерации портальных сосудов.

Развитие портосистемных коллатералей при портальной гипертензии обусловлено NO-зависимой дилатацией предсуществующих сосудов и образованием новых сосудов [4]. Темпы увеличения объема портосистемного шунтирования в дебюте портальной гипертензии нарастают по мере прогрессирования заболевания. После появления признаков варикозного расширения вен пищевода скорость увеличения показателя портосистемного шунтирования снижается. При разделении больных в соответствии с исходным объемом портосистемного шунтирования (менее 30 % и более 30 %) выявлено, что ежегодный прирост объема шунтирования был больше в группе с исходно более низкими значениями показателя [2].

Работы последних лет свидетельствуют, что регуляция ангиогенеза является перспективной точкой приложения фармакологической коррекции портальной гипертензии [10, 11, 12]. Некоторые авторы предполагают, что контроль ангиогенеза способен предотвратить портогипертензивные изменения при циррозе печени [10, 11]. В частности Fernandez M. et al. опубликовали данные, согласно которым в эксперименте удалось добиться обратного развития портальной гипертензии путем фармакологической блокады ангиогенеза [11]. Авторы использовали рапамицин (ингибитор сосудистого эндотелиального фактора роста) и глибек (ингибитор тромбоцитарного фактора роста) при экспериментальном формировании портальной гипертензии путем перевязки воротной вены. В результате терапии было отмечено снижение портального давления на 40 %, повышение резистентности верхней брыжеечной артерии на 63 % и редукция портосистемных коллатералей. В клинической практике при кровотечении вследствие портальной гипертензивной гастропатии был с успехом использован талидомид. Причиной внепеченочной портальной гипертензии у пациента являлась опухолевая обструкция воротной вены. Талидомид является селективным ингибитором фактора некроза опухоли альфа и отрицательным регулятором ангиогенеза [13].

В онкогепатологии обсуждение роли ангиогенеза связано с теорией Folkman J. [14] об аваскулярной латентной фазе существования опухоли и переходе опухоли к активному росту и метастазированию только после прорастания сосудов. В последние годы нашли подтверждение данные о значении «гиперангиогенеза» в прогрессировании гепатоцеллюлярной карциномы [15], а также об эффективности таргетной терапии в онкогепатологии [16].

Существенное влияние на процессы ангиогенеза оказывает не только фармакологическое воздействие, но и хирургическое изменение параметров гемодинамики. Поскольку большинство вмешательств при портальной гипертензии затрагивают гемодинамический фактор, целесообразно рассматривать их действие в аспекте влияния на процессы ангиогенеза. С методологической точки зрения наибольший интерес представляет анализ результатов деартериализационных вмешательств, поскольку их действие основано на создании локальной гипоксии, являющейся основным ангиогенетическим фактором.

Первоначальные представления о механизмах действия перевязки или эмболизации печеночной артерии связаны с теорией артериопортального шунтирования [17, 18]. Предполагалось, что в условиях выраженного артериопортального шунтирования деартериализация печени приводит к устранению «гидродинамического затвора» и снижению сунусоидальной гипертензии. Ряд клинических наблюдений находятся в противоречии с данной концепцией. Первые две недели после эмболизации, когда деартериализационный эффект выражен в наибольшей степени, наблюдается снижение функционального состояния печени [19]. По нашим данным, клинический эффект эмболизации печеночной артерии достигает своего максимума к 2–3 мес. послеоперационного периода, когда уже состоялась реваскуляризация артериального кровоснабжения печени. Еще в 50-ые годы Rienhoff W. F. в своей переписке с Child C. G. констатировал: «... в независимости от уровня перевязки печеночной артерии (дистальнее или проксимальнее гастродуоденальной артерии), развивается коллатеральная циркуляция... которая сводит к нулю эффекты лигирования» (цит. по [20]).

Фундаментальные работы Hirooka N. и соавт. [21] заставляют по новому рассматривать роль артериального кровоснабжения печени при портальной гипертензии. Авторы изучали коррозионные слепки микрососудов под электронным микроскопом. Между артериальными капиллярами и пролиферированными портальными венулами им удалось идентифицировать артериовенозные коммуникации, которые были квалифицированы как «капиллярные шунты». Авторы работы делают вывод, что «капиллярное шунтирование» не может способствовать прямой трансмиссии высокого артериального давления в печеночной артерии на портальное давление. Напротив, артериальный кровоток способствует компенсации сниженной синусоидальной перфузии и уменьшает гипоксию гепатоцитов. Прогрессирование цирроза связано с обеднением портального венозной сети и компенсаторной капилляризацией печеночной паренхимы. Важность данной работы состоит в определении компенсаторного характера повышения артериального кровотока и артериальной капилляризации печени.

Исследования последних лет свидетельствуют о большой роли, которую играет артериальное кровоснабжение печени. Печеночный кровоток при циррозе печени в большой степени зависит от артериального компонента [22].

Demachi H. и соавт. [23] в эксперименте установили, что эмболизация печеночной артерии приводила к увеличению сети особых сосудов, которые авторы называли портоартериальными шунтами. Именно с развитием портоартериальных шунтов эти исследователи связывают хорошую переносимость деартериализационных вмешательств при циррозе печени. При отсутствии цирроза эмболизация печеночной артерии не сопровождалась появлением портоартериальных шунтов. Данная работа является подтверждением предположения, высказанного Борисовым А. Е. еще в 1983 г. о том, что эмболизация печеночной артерии направлена на портализацию печеночного кровотока [17, 18]. В свете новых данных важно учитывать, что теория Борисова А. Е. описывает не увеличение объемного портального кровотока после эмболизации, а индукцию портального ангиогенеза вследствие временной деартериализации печени. И действительно, при доплерографии не было выявлено значимых изменений портальной гемодинамики после эмболизации печеночной артерии. По нашим данным, показатели кровотока по воротной вене имели тенденцию к снижению с $9,47 \pm 3,27$ см/с до $8,98 \pm 3,09$ см/с при оценке линейной скорости и с $806,06 \pm 391,57$ мл до $689,62 \pm 283,32$ мл при оценке объемного кровотока ($M \pm \sigma$, $p > 0,05$).

Наиболее ярким клиническим проявлением эндоваскулярной индукции коллатерального кровообращения является высокая частота развития варикозного пищевода-желудочного кровотечения на различных сроках послеэмболизационного периода.

Еще в 1954 г. Rienhoff W. F. сообщил о 21 перевязке печеночной артерии. Клиническое улучшение было достигнуто у 14 пациентов. Из 7 погибших больных 4 умерли от продолжающегося пищеводно-желудочного кровотечения в течение двух недель послеоперационного периода. Оставшиеся 3 скончались вследствие рецидива геморрагии в сроки 3–6 месяцев. У 4 больных с сочетанием пищеводно-желудочных кровотечений и асцитического синдрома, асцит полностью был купирован после вмешательства, однако геморрагии продолжались [20]. Призванная по замыслу авторов оказывать профилактический и лечебный эффект в отношении кровотечений, деартериализация печени уже с первых лет своего клинического применения обратила на себя внимание в качестве вмешательства, способного спровоцировать развитие геморрагии. По данным Борисова А. Е. и соавт. [24] частота возникновения геморрагии портального генеза после эмболизации печеночной и селезеночной артерии в общем массиве составила 38,6 %.

Одно из предположений, объясняющих увеличение риска кровотечения после эндоваскулярных вмешательств, связано с гипертензивным действием рентгеноконтрастных веществ на портальную гемодинамику. Однако, Okada K. и соавт. [25] установили, что эмболизация печеночной артерии, в отличие от диагностической ангиографии, сопровождалась повышением давления в варикозных венах пищевода у 42 % больных. Заслуживает внимания обсуждение в работе возможного механизма развития геморрагии. Авторы предположили, что эмболизация печеночной артерии инициирует увеличение кровотока в бассейне левой желудочной артерии. Это приводит к раскрытию артериовенозных шунтов, участвующих в кровенаполнении варикозных вен пищевода и желудка.

По нашим данным деартериализационные вмешательства оказывают влияние на степень портосистемного шунтирования. В частности, у 54,5 % больных, перенесших процедуру эмболизации селезеночной артерии, в течение 6 мес. наблюдения отметили увеличение степени развития портосистемных коллатералей.

Таким образом, активизация ангиогенеза при портальной гипертензии может рассматриваться как компенсаторная реакция, направленная на сохранение портальной синусоидальной перфузии. Важное значение имеет венозный ангиогенез, приводящий к формированию портосистемных шунтов и обеспечивающий частичную портальную декомпрессию. Деартериализационные вмешательства приводят к локальной индукции ангиогенеза. Эта индукция может частично распространяться на соседние сосудистые бассейны, вызывая увеличение портосистемного шунтирования как в зоне спленоренальных коллатералей, так и в области пищеводно-желудочных вен. Практическое значение высказанных положений заключается в том, при сочетании асцитического синдрома и высокой степени риска развития пищеводно-желудочного кровотечения эндоваскулярные асциткорректирующие вмешательства противопоказаны и могут проводиться лишь после устранения прогностических факторов угрозы геморрагии. После достижения эндоскопической эрадикации с помощью сеансов лигирования варикозно расширенных вен пищевода деартериализационные вмешательства могут играть вспомогательную роль в реконструкции висцеральной гемодинамики.

По аналогии с внедренным термином «терапевтический ангиогенез» мы предлагаем новый термин «хирургический ангиогенез» для обозначения изменения параметров кровообращения под влиянием хирургических вмешательств, направленных на стимулирование процессов коллатерального кровообращения. Положительными регуляторами хирургического ангиогенеза являются все деартериализационные вмешательства (преимущественно артериальный ангиогенез) и операции прерывания кровотока по венозным сосудам (преимущественно венозный ангиогенез). Отрицательными

регуляторами венозного коллатерального кровообращения являются методы портосистемного шунтирования.

Проблема индукции ангиогенеза вследствие проведения эндоваскулярных вмешательств имеет еще один важный аспект. Во многих гепатохирургических центрах при выявлении гепатоцеллюлярной карциномы рассматривают вопрос об эмболизации и химиоэмболизации печеночной артерии. Трансартериальная эмболизация, изолированная или в сочетании с введением химиопрепаратов (химиоэмболизация), остается одним из наиболее противоречивых подходов в лечении гепатоцеллюлярной карциномы. Принято считать, что опухоль получает артериальное кровоснабжение. Поэтому селективное прерывание артериального кровотока вызывает ишемию и некроз опухолевых клеток. Дополнительное введение химиопрепаратов усиливает противоопухолевый эффект ишемии. Химиопрепарат вводится локально, что увеличивает его концентрацию в очаге поражения и уменьшает побочные эффекты на системном уровне. Химиоэмболизация печеночной артерии сопровождается выраженным противоопухолевым эффектом. Обращает на себя тенденция к более редкому возникновению асцита, но более частому возникновению кровотечений портального генеза после эмболизации печеночной артерии [19].

Несмотря на то, что локальный противоопухолевый эффект деартериализации печени не вызывает сомнения, контролируемые исследования не смогли выявить значимые различия в выживаемости пациентов при использовании химиоэмболизации по сравнению с контролем [19]. Можно предположить, что инициированные химиоэмболизацией процессы противодействуют реализации противоопухолевого эффекта в отношении выживаемости. На эту роль может претендовать постгипоксическая индукция ангиогенеза с инициацией опухолевого роста в перитуморальной области, включая стимуляцию метастазирования. Эмболизация печеночной артерии может приводить к появлению в периферической крови mRNA-альфа-фетопротейна — маркера циркулирующих опухолевых клеток [26]. Высвобождение опухолевых клеток вследствие вмешательства может дать рост новым узлам, что расценивается как опухолевая прогрессия без существенного роста исходной опухоли. Kim Y. B. и соавт. [27] выявили повышение пролиферативной активности внутриопухолевых эндотелиальных клеток и опухолевых клеток карциномы печени после эмболизации печеночной артерии. Наибольшее повышение активности было выявлено на границе с некрозом (менее 0,5 см от края некроза).

Можно предположить, что химиоэмболизацию целесообразно дополнять таргетной терапией — например, нейтрализацией ангиогенина и его клеточных рецепторов [6], подавлением активности NO-синтазы [2], дополнительным введением других отрицательных регуляторов ангиогенеза [6, 18].

Подводя итоги обсуждения проблемы ангиогенеза в гепатологии, следует выделить основные ключевые положения. Повышение портосистемного градиента является пусковым фактором как артериального, так и венозного ангиогенеза. Гипоперфузия синусоидов — второй важный фактор инициации ангиогенеза. На начальных этапах развития портальной гипертензии ангиогенез может рассматриваться как компенсаторная реакция, направленная на восстановление исходной перфузии гепатоцитов. В дальнейшем этот процесс участвует в прогрессировании портальной гипертензии. Инициация коллатерального кровообращения опосредуется эффектами гиперпродукции оксида азота (NO). Деартериализационные вмешательства являются индукторами локального ангиогенеза.

Принимая во внимание сопряженность процессов ангиогенеза и фиброобразования, в дальнейшем необходимо провести оценку динамики фиброза после эмболизации печеночной артерии при циррозе печени.

Постэмболизационная индукция ангиогенеза при гепатоцеллюлярной карциноме, несмотря на непосредственный противоопухолевый эффект вмешательства, может стимулировать опухолевый рост и метастазирование. Необходимо вести поиск оптимальной методики адьювантного блокирования неоваскуляризации.

В заключение следует отметить, что настоящее сообщение ставит своей целью обратить внимание на важность оценки влияния хирургического (или фармакологического) лечения гепатологических больных на ангиогенез. При одних клинических ситуациях локальная индукция ангиогенеза вредна и даже опасна, а при других может способствовать изменению условий кровообращения в благоприятном направлении. Дальнейшее изучение ангиогенеза позволит существенно расширить наши лечебные возможности в гепатологии.

Summary

Kashchenko V.A. The role of angiogenesis in clinical hepatology.

This article discusses the role of angiogenesis in the pathogenesis of the portal hypertension and hepatocellular carcinoma. Surgical or pharmacological modulation of angiogenesis may aid in the control of many liver diseases-associated syndromes.

Key words: angiogenesis, portal hypertension, hepatocellular carcinoma.

Литература

1. Бузиаишвили Ю. И., Picano E., Амбатъелло С. Г., Мацкеплишвили С. Т. Ангиогенез как антиишемический механизм // Кардиология. 2000. № 12. С. 82–85.
2. Shiomi S., Sasaki N., Habu D. *Et al.* Natural course of portal hemodynamics in patients with chronic liver diseases, evaluated by per-rectal portal scintigraphy with Tc-99m pertechnetate // J. Gastroenterol. 1998. Vol. 33. № 4. P. 517–522.
3. Ziche M., Morbidelli L. Nitric oxide and angiogenesis // J. Neurooncol. 2000. Vol. 50. P. 139–148.
4. Shah V. Cellular and molecular basis of portal hypertension // Clin. Liver Dis. 2001. Vol. 5. № 3. P. 629–644.
5. Grossman H. J., White D., Grossman V. L., Bhathal P. S. Effect of interferon gamma on intrahepatic haemodynamics of the cirrhotic rat liver // J. Gastroenterol. Hepatol. 1998. Vol. 13. № 10. P. 1058–1060.
6. Kalluri R., Sukhatme V. P. Fibrosis and angiogenesis // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2000. Vol. 9. № 4. P. 413–418.
7. Борисов А. Е., Андреев Г. Н., Земляной В. П. и др. Современные методы хирургической коррекции асцитического синдрома при циррозе печени. СПб., 2000. 222 с.
8. Geerts A. M., De Vriese A. S., Vanheule E. *et al.* Increased angiogenesis and permeability in the mesenteric microvasculature of rats with cirrhosis and portal hypertension: an in vivo study // Liver Int. 2006. Vol. 26. № 7. P. 889–898.
9. Colle I., Van Steenkiste C., Geerts A., Van Vlierberghe H. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: what's new? // Acta Gastroenterol. Belg. 2007. Vol. 70. № 2. P. 203–239.
10. Ward N. L., Haninec A. L., Van Slyke P. *et al.* Angiopoietin-1 causes reversible degradation of the portal microcirculation in mice: implications for treatment of liver disease // Am. J. Pathol. 2004. Vol. 165. № 3. P. 889–899.
11. Fernandez M., Mejias M., Garcia-Pras E. *et al.* Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats // Hepatology. 2007. Vol. 44. P. 24.
12. Reichen J., Lebrech D. The future treatment of portal hypertension // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2007. Vol. 21. № 1. P. 191–202.

13. *Karajeh M. A., Hurlstone D. P., Stephenson T. J. et al.* Refractory bleeding from portal hypertensive gastropathy: a further novel role for thalidomide therapy? // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 18. № 5. P. 545–548.
14. *Folkman J.* Tumor angiogenesis: therapeutic implications // *N. Engl. J. Med.* 1971. Vol. 285. № 21. P. 1182–1186.
15. *Chokshi M. M., Marrero J. A.* Hepatocellular carcinoma // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2001. Vol. 17. № 3. P. 276–280.
16. *Cusnir M., Patt Y. Z.* Novel systemic therapy options for hepatocellular carcinoma // *Cancer J.* 2004. Vol. 10. № 2. P. 97–103.
17. *Борисов А. Е.* О целесообразности редукции артериального кровотока в печени при поздних стадиях цирроза // *Клин. хир.* 1983. № 9. С. 50–51.
18. *Борисов А. Е.* Обоснование методов эндоваскулярной хирургии печени: Автореф. дис. д-ра. мед. наук. Л., 1985. 34 с.
19. *Bruix J., Lovet J. M., Castells A. et al.* Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution // *Hepatology.* 1998. Vol. 27. № 6. P. 1578–1583.
20. *Child C. G.* The hepatic circulation and portal hypertension. 1954. 444 p.
21. *Hirooka N., Iwasaki I., Horie H., Ide G.* Hepatic microcirculation of liver cirrhosis studied by corrosion cast/scanning electron microscope examination // *Acta Pathol. Jpn.* 1986. Vol. 36. № 3. P. 375–387.
22. *Kleber G., Steudel N., Behrmann C., Zipprich A.* Hepatic arterial flow volume and reserve in patients with cirrhosis: use of intra-arterial Doppler and adenosine infusion // *Gastroenterology.* 1999. Vol. 116. № 4. P. 906–914.
23. *Demachi H., Matsui O., Kawamori Y. et al.* The protective effect of portoarterial shunts after experimental hepatic artery embolization in rats with liver cirrhosis // *Cardiovascular & Interventional Radiology.* 1995. Vol. 18. № 2. P. 97–101.
24. *Борисов А. Е., Каценко В. А., Новиченков А. О. и др.* Факторы риска развития пищеводно-желудочного кровотечения после эмболизации печеночной и селезеночной артерии // *Актуальные вопросы хирургии и стандарты оказания хирургической помощи / Сборник работ и тезисы докладов конференции.* СПб. 1999. С. 29–31.
25. *Okada K., Koda M., Murawaki Y., Kawasaki H.* Changes in esophageal variceal pressure after transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma // *Endoscopy.* 2001. Vol. 33. № 3. P. 595–600.
26. *Louha M., Poussin K., Ganne N. et al.* Spontaneous and iatrogenic spreading of liver-derived cells into peripheral blood of patients with primary liver cancer // *Hepatology.* 1997. Vol. 26. P. 998–1005.
27. *Kim Y. B., Park Y. N., Park C.* Increased proliferation activities of vascular endothelial cells and tumour cells in residual hepatocellular carcinoma following transcatheter arterial embolization // *Histopathology.* 2001. Vol. 38. № 2. P. 160–166.