

**И.Э. Кушнир**

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков

## ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ОТ ПАТОФИЗИОЛОГИИ К ЛЕЧЕНИЮ

**Ключевые слова:** портальная гипертензия, патогенез, лечение.

Портальная гипертензия — это повышение давления в системе воротной вены (нормальное давление — 7 мм рт. ст.), развивающееся в результате затруднения кровотока на любом участке этой вены. Повышение давления свыше 12—20 мм рт. ст. приводит к расширению воротной вены. Основными клиническими признаками портальной гипертензии (ПГ) являются варикозное расширение вен пищевода, желудка и передней брюшной стенки, пищеводное и желудочно-кишечное кровотечение, спленомегалия, асцит.

Тяжесть основных клинических проявлений ПГ, как правило, определяет прогноз и тактику лечения больных. Поэтому патогенез ПГ целесообразно рассматривать без отрыва от природы свойственных ей осложнений. Среди них наиболее опасны кровотечения из верхних отделов пищеварительного канала, главным источником которых служат варикозно расширенные вены пищевода и желудка.

### **Этиологические факторы, способствующие развитию ПГ**

• **Надпеченочные причины:** сдавление ствола воротной или селезеночной вены, хирургические вмешательства на печени, желчных путях; удаление селезенки, повреждение воротной вены в результате травмы или ранения, увеличение селезенки при полицитемии, остеомиелофиброзе, геморрагической тромбоцитемии, врожденные аномалии воротной вены.

• **Внутрипеченочные причины:** цирроз печени, узловатая регенерация (при ревматоидном артрите, синдроме Фелти), острый алкогольный гепатит, прием цитостатиков (метотрексат, азатиоприн, меркаптопурин), шистосомоз, саркоидоз, альвеококкоз, болезнь Кароли, врожденный фиброз печени (печеночно-портальный склероз), болезнь Гоше, поликистоз печени, опухоли печени, гемохроматоз, миелопролиферативные заболевания, воздействие токсичных веществ (винилхлорид, мышьяк, медь).

• **Постпеченочные причины:** синдром Бадда — Киари (тромбоз, компрессия или обтурация печеночных вен либо нижней полой вены вблизи впадения в нее печеночных вен), веноокклюзионная

болезнь печени — обтурация внутрипеченочных ветвей печеночных вен, констриктивный перикардит, тромбоз или сдавление нижней полой вены.

### **ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

В норме через печень протекает около 1 л портальной и 0,5 л артериальной крови за 1 мин при низком давлении (4—6 мм рт. ст.). Оба потока соединяются на уровне синусоидов, где смешанная портальная и артериальная кровь интенсивно контактируют с микроворсинками гепатоцитов в пространствах Диссе, что обеспечивает выполнение печени метаболических функций.

Главным фактором, который вызывает развитие ПГ, является нарастающее сопротивление печеночному кровотоку.

Изменение архитектуры печени вследствие диффузного фиброза и сформировавшихся узлов регенерации, а также нарушение метаболизма местно действующих вазоактивных веществ: азота оксида и эндотелина-1, вырабатываемых синусоидальными клетками [2, 12], вызывают повышение портального сосудистого сопротивления. Кроме того, другие клеточные элементы, в частности сосудистые гладкомышечные клетки внутрипеченочных капилляров (например, мелкие портальные вены пространства Диссе), могут быть вовлечены в патологический процесс [5]. Многие исследователи указывают на ведущую роль активированных звездчатых клеток, расположенных вокруг синусоидов и/или печеночных портальных миофибробластов [22]. Вследствие возросшего сопротивления в системе воротной вены коллатеральные вены расширяются, формируя портокавальные шунты. Однако портальное давление не нормализуется. Напротив, наблюдается гипердинамическое состояние внутриорганного кровотока, сопровождающееся увеличением сердечного выброса и уменьшением периферического сосудистого сопротивления, что приводит к хронизации ПГ.

Спланхническое полнокровие вследствие вазодилатации и внутриорганного венозного застоя снижает эффективный объем крови. Развивается тенденция к артериальной гипотензии, что вызывает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем, высвобож-

*Стаття надійшла до редакції 9 лютого 2009 р.*

дение натрий-уретического фактора, повышение выработки норадреналина. Однако, как показали исследования, чувствительность сосудов к циркулирующим эндогенным вазоконстрикторам при ПГ значительно снижена. Причиной гипердинамического состояния внутриорганный кровотока могут быть поступающие через сеть естественных портокавальных шунтов вазоактивные вещества, такие как глюкагон, простагландины, аденозин, желчные кислоты, а также бактериальный липолисахарид, обычно устраняемый печенью.

Синдром ПГ как осложнение заболеваний печени и сосудов портальной системы является причиной ряда летальных осложнений. Сегодня хорошо известно, что снижение портального давления улучшает выживаемость таких пациентов. Это очень важно в случае кровотечения из варикозно расширенных вен — проявления ПГ, ассоциированного с высокой смертностью в короткие сроки. Снижение портального давления не только предотвращает риск кровотечения из варикозных вен пищевода, но также заметно снижает отдаленный риск других осложнений ПГ (таких, как печеночная энцефалопатия, спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром) и увеличивает общую выживаемость пациентов.

Результаты многоцентрового клинического исследования, в которое были включены пациенты с развившимся острым кровотечением из варикозно расширенных вен, продемонстрировало, что раннее проведение трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (TIPS) обеспечивает быстрый и надежный контроль портального давления и значительно улучшает выживаемость пациентов, у которых было активное кровотечение во время эндоскопии [9]. Контроль ПГ не только улучшил исход кровотечения из варикозно расширенных вен, но также предотвратил другие осложнения и, в конечном итоге, увеличил общую выживаемость.

#### **ЦЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Первичной целью терапии при ПГ является снижение портального давления ниже имеющегося уровня без компрометирования эффективной печеночной перфузии.

Существуют хирургические и терапевтические подходы к лечению ПГ. Среди хирургических методов в мире широко используют TIPS. Однако, применение этого метода ограничено у пациентов на поздних стадиях цирроза, так как из-за резкого уменьшения печеночного кровотока после наложения шунта может развиваться печеночная недостаточность. В исследованиях, проводившихся с применением TIPS при асците, критический уровень гиповолемии составлял 16 баллов по шкале MELD (Model for End-Stage Liver Disease score) [21]. Вместе с тем, TIPS превосходит как эндоскопические методы, так и медикаментозную терапию (пропранолол + изосорбид-5-мононитрат) в предотвращении рецидивов кровотечения с одинаковым уровнем выживаемости [9].

Кроме TIPS, порталный кровоток можно уменьшить с помощью определенных лекарственных препаратов.

Первым для профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода был применен неселективный бета-адреноблокатор пропранолол [17]. Его влияние на гемодинамику у больных циррозом печени изучено хорошо. Так, блокада бета-адренорецепторов посредством пропранолола приводит к вазоконстрикции, не только в спланхническом артериальном ложе, но и в портосистемных коллатералях, уменьшая в них кровоток и давление в пищеводных вариксах. Бета-адреноблокаторы редуцируют кровоток печени, слизистой оболочки желудка. Несмотря на увеличение активности ренина и уменьшение перфузии почек их дисфункция в случае приема пропранолола встречается редко.

Клинический эффект бета-адреноблокаторов на порталную гипертензию варьирующ. В ряде исследований портосистемный градиент давления не снижался больше чем на 20%. Недостаточная чувствительность к неселективным бета-адреноблокаторам может наблюдаться у больных пожилого возраста, пациентов, имевших в анамнезе варикозные кровотечения, при нарушении функции печени. В отдаленном периоде уменьшение лечебного эффекта пропранолола отмечено у 50—70% больных. Это важно, поскольку только из продолжительного действия препарата можно извлечь позитивный результат.

Однако, многочисленные литературные данные позволяют говорить, что неселективные бета-адреноблокаторы являются препаратами выбора при профилактике кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени.

Согласно существующим рекомендациям, градиент портального давления должен быть снижен более чем на 20% от исходного уровня или менее 12 мм рт. ст., что уменьшает риск развития осложнений ПГ и улучшает общую выживаемость [11].

К сожалению, у некоторых пациентов такое резкое снижение ПГ приводит к резкому уменьшению печеночной перфузии. Кроме того, нынешняя медикаментозная терапия часто не достаточно эффективна для снижения портального давления до требуемого уровня.

Исходя из патофизиологических механизмов развития ПГ, основными направлениями лечения являются снижение внутрипеченочного сосудистого сопротивления и/или в определенной степени уменьшение возросшего чревного (внутриорганный) кровотока.

#### **ФАКТОРЫ, ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ВОЗРОСШЕЕ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЕ СОПРОТИВЛЕНИЕ ПОРТАЛЬНОМУ КРОВОТОКУ**

##### **Подавление активации и миграции звездчатых клеток печени**

В результате хронического повреждения печени происходит ремоделирование звездчатых клеток и

миофибробластов печеночных каналов с развитием их контрактильной активности. Плотность звездчатых клеток и покрытие ими синусоидальных пространств также возрастают при циррозе. Такое увеличение покрытия сосудов звездчатыми клетками («синусоидальное ремоделирование сосудов») ведет к повышению внутрипеченочного сопротивления [18]. Стратегии, которые подавляют активацию и миграцию звездчатых клеток печени и стимулируют их апоптоз, могут быть использованы в будущем для лечения больных с ПГ [3].

#### **Подавление внутрипеченочного неоангиогенеза**

При циррозе прогрессирующее образование соединительной ткани ассоциируется с неоангиогенезом. Вновь образованные сосуды из портальной системы проникают в фиброзные септы и формируют мостики между воротной и центральной венами (внутрипеченочные шунты). Однако, они окружены соединительной тканью, имеют неправильную конфигурацию, содержат контрактильные клетки и, возможно, участки микротромбоза, таким образом, являются причиной внутрипеченочной сосудистой резистентности. Недавно было показано, что мультикиназный ингибитор ангиогенеза сунитиниб предотвращает развитие ПГ на экспериментальных моделях цирроза у животных [27].

#### **Устранение дисбаланса вазоактивных субстанций**

Важной особенностью развития внутрипеченочной сосудистой резистентности является дисбаланс вазоактивных субстанций. При циррозе печени возрастает активность эндогенных вазоконстрикторов, таких, как эндотелины, ангиотензин II, норэпинефрин или тромбоксан A<sub>2</sub> и снижается биодоступность вазодилатора — азота оксида (NO) вследствие множественных молекулярных дефектов эндотелиальной NO-синтазы.

#### **Стимуляция внутрипеченочной продукции NO**

Органические нитраты (нитроглицерин, изосорбида динитрат, изосорбид-5-мононитрат), являясь донаторами NO, действуют на специфические нитратные рецепторы гладкомышечного слоя стенки сосудов, вызывая их расслабление. Исследования показали, что они достаточно эффективны как для профилактики, так и лечения пациентов с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода, без какого-либо побочного влияния на функцию печени. Назначение нитратов в высоких дозировках, вызывающих артериальную гипотензию, способствует редукции портального венозного сопротивления и расширению портосистемных коллатералей вследствие стимуляции «барорецепторов высокого давления». Их низкие дозы снижают портальное давление за счет уменьшения притока крови в систему воротной вены, возникшего в результате рефлекторной спланхнической вазоконстрикции в ответ на венозный застой. Вместе с тем негативное действие нитратов на функцию почек у больных циррозом печени

(снижение почечного кровотока и клубочковой фильтрации, задержка натрия и воды), развитие толерантности к ним при длительном приеме, а также трудности подбора оптимальной дозировки, делают вопрос о применении нитратов в качестве монотерапии при ПГ спорным, что требует дальнейших клинических испытаний.

Уменьшение степени ПГ при моделировании цирроза на животных было продемонстрировано в нескольких экспериментах путем индуцирования внутрипеченочной продукции азота оксида. Этого удалось достичь непосредственно назначением гена-переносчика NO-синтаз и гепатоспецифичных донаторов NO [30], таких, как производные урсодезоксихолевой кислоты [8] и нитрофлуорбипрофена — ингибитора циклооксигеназы со свойствами донатора азота оксида [14]. При циррозе возникает дефект фосфорилирования эндотелиальной NO-синтазы вследствие уменьшения активности акотиназ (Akt). Ген-переносчик Akt увеличивает активность NO-синтазы и снижает ПГ в экспериментах на животных [20]. Другой путь — предотвращение разрушения внутрипеченочного NO с помощью антиоксидантов или генов-переносчиков супероксиддисмутазы [12, 28]. Активация эндотелиальной NO-синтазы возможна путем ингибирования RhoA/Rho-киназы статинами, которые уменьшают эндотелиальную дисфункцию [26]. У больных циррозом симвастатин увеличивал внутрипеченочную венозную продукцию азота оксида и снижал печеночное сосудистое сопротивление без нежелательных системных сосудистых эффектов [32]. В исследовании Albrades J.G. et al. [2] продемонстрировано, что симвастатин снижал градиент внутрипеченочного венозного давления после 4-недельного курса терапии как у больных, принимавших бета-блокаторы, так и у пациентов, которым не назначали бета-блокаторов. Также в экспериментальной модели билиарного цирроза на крысах была доказана роль L-диметиларгинина — эндогенного ингибитора эндотелиальной NO-синтазы — в патофизиологии ПГ [15]. Интересные данные получены при изучении влияния предшественника азота оксида L-аргинина на системную и портальную гемодинамику у 20 больных циррозом печени. Внутривенная инфузия L-аргинина вызывала системную вазодилатацию, более интенсивную у пациентов с циррозом печени, чем у здоровых лиц контрольной группы. Под влиянием L-аргинина повышался печеночный кровоток.

#### **Подавление внутрипеченочных вазоконстрикторов**

Среди вазоконстрикторов наиболее важным является эндотелин-1. Использование комбинированных антагонистов эндотелина-A и эндотелина-B, таких, как бозентан, и селективного антагониста эндотелина-A BQ-123 продемонстрировало противоречивые результаты на животных [23]. Согласно данным, которые были получены ранее с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокирование ангиотензина II

сартанами уменьшает артериальное давление и уровень клубочковой фильтрации при циррозе, поэтому препараты этих групп опасны в случаях развившегося цирроза [10, 24]

Карведилол обладает свойствами неселективного бета-блокатора и альфа-1-антагониста. Карведилол в 2—4 раза более активен, чем пропранолол по бета-блокирующему действию и менее активен, чем празозин как альфа-1-антагонист. Благодаря своим уникальным фармакологическим свойствам карведилол обладает способностью уменьшать ПГ путем снижения внутрипеченочного венозного сопротивления за счет альфа-1-антагонистической активности и путем уменьшения органического полнокровия вследствие его неселективной бета-блокирующей способности. Исследования гемодинамики у пациентов с циррозом печени продемонстрировали, что величина снижения портального градиента давления в группе больных, принимавших карведилол, была на 50% выше, чем у пациентов, получавших пропранолол. Более того, в случаях лечения карведилолом процент больных, которые достигли заданных значений портального градиента давления (уменьшения на 20% от исходных значений или ниже 12 мм рт. ст.), был значительно больше (58%), чем после лечения пропранололом (23%). Эти результаты подтверждают хороший потенциал препарата, по крайней мере у пациентов с недостаточным ответом на бета-адреноблокаторы. Важно отметить, что в отличие от пропранолола, снижение портального градиента давления, индуцированное карведилолом, не сопровождается сопутствующим уменьшением перфузии печени [19].

Тромбоксан  $A_2$  — производное циклооксигеназы играет важную роль во внутрипеченочной эндотелиальной дисфункции и усиливает вазоконстрикторный ответ в цирротической печени животных. Однако применение нестероидных противовоспалительных препаратов, подавляющих выработку тромбоксана, противопоказано при прогрессирующей циррозе из-за высокого риска развития почечной недостаточности, язвенного поражения пищеварительного канала и усугубления асцита.

Недавно в экспериментах на крысах с цирротической ПГ было продемонстрировано, что препараты, которые обладают свойствами селективного донатора азота оксида в печени и ингибируют тромбоксан  $A_2$ , уменьшают ПГ без серьезных побочных эффектов [15].

Установлено, что при ПГ сосуды системы воротной вены гиперчувствительны к вазоконстрикторному влиянию серотонина, синтезируемого в энтерохромаффинных клетках, главным образом, кишечника и действующего через  $S_2$ -рецепторы. Ритансин является специфическим и селективным антагонистом  $S_2$ -рецепторов, лишенным системного влияния. Он редуцирует портальное давление посредством уменьшения печеночного сосудистого сопротивления, не вызывая изменений в системной гемодинамике. Использование его в

комбинации с пропранололом усиливает этот позитивный эффект.

#### *Стимуляция внутрипеченочной продукции СО*

В дополнении к азоту оксида в последнее время уделяется внимание монооксиду углерода (карбон-монооксид, СО). Подобно азоту оксида монооксид углерода является газообразной молекулой, обладающей свойствами расслабления гладкомышечных клеток путем активации растворимой гуанилат-циклазы. Поэтому можно предположить, что СО может принимать участие в регуляции внутрипеченочного кровотока. СО продуцируется изомерами гем-оксигеназ ГО-1 и ГО-2. Недавно была продемонстрирована роль СО и гем-оксигеназ в регуляции микроциркуляции в цирротической печени крыс [29].

#### **ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВОЗРОСШИЙ ОРГАНИИ И СИСТЕМНЫЙ КРОВОТОК**

Возросший портальный венозный кровоток может быть уменьшен органными вазоконстрикторами — терлипессином, соматостатином и их аналогами, а также неселективными бета-блокаторами. Все эти препараты используют в повседневной клинической практике. Соматостатин, ингибируя влияние глюкагона, способен увеличивать сопротивление сосудов внутренних органов, эффективно снижать портальное давление и порталлатеральный кровоток с умеренным уменьшением печеночной перфузии. Эти данные послужили основанием для применения соматостатина, а в последние годы и его синтетического аналога октреотида (сандостатина), у больных с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода. Установлено, что препарат столь же эффективен, как терлипессин и терлипессин в сочетании с нитроглицерином при меньшей частоте осложнений. Однако, в случаях длительного применения октреотида может развиваться гипочувствительность к его действию, что отражается на результатах лечения.

При циррозах печени происходит активная транслокация грамотрицательной микрофлоры в просвет кишечника с развитием эндотоксемии. Эндотоксемия при циррозе прямо или опосредованно через цитокиновый каскад стимулирует NO-синтазу эндотелия сосудов, увеличивая продукцию NO. Поэтому применение антибактериальных препаратов, подавляющих кишечную микрофлору, или моноклональных антител, блокирующих фактор некроза опухолей альфа, оправдано в лечении пациентов с ПГ при циррозах, благодаря способности препаратов этих групп уменьшать местное образование азота оксида и органный вазодилатацию [13, 31].

Увеличение объема циркулирующей крови является одной из причин использования спиронолактона, который уменьшает объем плазмы и снижает портальное давление.

Результаты последних физиологических, фармакологических и анатомических (высокого разре-

шения) исследований свидетельствуют о возможной патофизиологической роли эндоканнабиноидной системы в развитии ПГ. Эндоканнабиноидная система является одним из ключевых модуляторов автономной нервной системы, иммунной системы (каннабиноидные рецепторы обнаружены на лейкоцитах). Основной физиологический эффект каннабиноидов заключается в регуляции высвобождения нейротрансмиттеров посредством активации пресинаптических СВ1- и СВ2-рецепторов. Активация СВ-1 в сосудах внутренних органов приводит к вазодилатации и, возможно, способствует развитию ПГ [4]. Результаты применения первого представителя нового класса терапевтических средств — селективных блокаторов каннабиноидных рецепторов СВ1 римонабанта — продемонстрировали улучшение системной гемодинамики у крыс с преасцитическим циррозом [6]. Кроме того, блокирование СВ1 препятствует формированию фиброза печени, что было продемонстрировано в некоторых экспериментах на грызунах [25].

#### УМЕНЬШЕНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ ПОРТОСИСТЕМНЫХ КОЛЛАТЕРАЛЕЙ

Блокирование эндотелиального сосудистого фактора роста различными способами привело к уменьшению формирования коллатералей в эк-

спериментальных моделях ПГ на животных. Совместное угнетение сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста тромбоцитов путем применения рапамицина и иматиниба ингибируют органный кровоток и снижают давление в воротной вене у животных с ПГ [7]. Возможность применения этих препаратов у людей является предметом дальнейшего изучения.

Таким образом, неселективные бета-адреноблокаторы все еще являются препаратами первой линии в лечении ПГ при хронических заболеваниях печени. В последние несколько лет были открыты новые способы снижения степени ПГ в экспериментальных моделях цирроза у животных. Два препарата испытаны в клинике и продемонстрировали многообещающие результаты — это статины и карведилол. Наиболее перспективным способом уменьшения ПГ может быть селективное снижение внутрипеченочного сосудистого сопротивления, достигаемое стимулированием местного внутрипеченочного образования азота оксида и, возможно, СО. Хочется надеяться, что некоторые из этих стратегий будут в скором времени внедрены в повседневную клиническую практику, чтобы предотвратить или остановить кровотечение из варикозно расширенных вен, которое является одним из наиболее опасных осложнений цирроза, приводящих к смерти.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Albrades J.G., Albillos A., Turnes J. et al.* Hemodynamic effects and safety of one-month simvastatin treatment in patients with cirrhosis and portal hypertension. A double-blind randomized, placebo-controlled multicenter trial // *J. Hepatol.*— 2008.— Vol. 48.— P. 25 A.
2. *Albrades J.G., Tarantino I., Turnes J. et al.* Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis // *Hepatol.*— 2003.— Vol. 37.— P. 902—908.
3. *Anan A., Baskin-Bey E.S., Bronk S.F. et al.* Proteasome inhibition induces hepatic stellate cell apoptosis // *Hepatol.*— 2006.— Vol. 43.— P. 335—344.
4. *Batkai S., Jarai Z., Wagner J.A. et al.* Endocannabinoids acting at vascular CBI receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis // *Nat. Med.*— 2001.— Vol. 7.— P. 827—832.
5. *Cassiman D., Roskams T.* Beauty is in the eye of the beholder: emerging concepts and pitfalls in hepatic cell research // *J. Hepatol.*— 2002.— Vol. 37.— P. 527—535.
6. *Domenicali M., Caraceni P., Pertosa A.M. et al.* Effect of cannabinoid CBI-receptor antagonism on ascitic decomposition of rats with preascitic cirrhosis // *J. Hepatol.*— 2008.— Vol. 48.— P. 88A.
7. *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 and platelet-derived growth blockade in rats // *Hepatol.*— 2007.— Vol. 46.— P. 1208—1217.
8. *Fiorucci S., Antonelli E., Brancaleone V. et al.* NCX-1000, a nitric oxide-releasing derivative of ursodeoxycholic acid,

ameliorates portal hypertension and lowers norepinephrine-induced intrahepatic resistance in the isolated and perfused rat liver // *J. Hepatol.*— 2003.— Vol. 39.— P. 932—939.

9. *Garcia-Pagan J.C., Caca K., Bureau C. et al.* An early decision for PTFE-tips improves survival in high risk cirrhotic patients admitted with an acute variceal bleeding. A multicenter RCT // *J. of Hepatol.*— 2008.— Vol. 48.— P. 371A.
10. *Gonzales-Albrades J., Albillos A., Banares R. et al.* Randomized comparison of long-term losartan versus propranolol in lowering portal pressure in cirrhosis // *Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 121.— P. 382—388.
11. *Groszmann R.J., Bosch J., Grace N.D. et al.* Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage // *Gastroenterology.*— 1990.— Vol. 90.— P. 1401—1407.
12. *Hernandez-Guerra M., Garcia-Pagan J.C., Turnes J. et al.* Ascorbic acid improves the intrahepatic endothelial dysfunction of patients with cirrhosis and portal hypertension // *Hepatol.*— 2006.— Vol. 43.— P. 485—491.
13. *Kawanaka H., Jones M.K., Szabo I.L. et al.* Activation of eNOS in rat portal hypertensive gastric mucosa is mediated by TNF-alpha via the PI 3-kinase/Akt signalling pathway // *Hepatol.*— 2002.— Vol. 35.— P. 393—402.
14. *Laleman W., Omasta A., Van de Castele M. et al.* A role for asymmetric dimethylarginine in the pathophysiology of portal hypertension in rats with biliary cirrhosis // *Hepatol.*— 2002.— Vol. 42.— P. 1382—1390.
15. *Laleman W., Van Landeghem L., Van Der Elst I. et al.* Nitroflurbi-profen, a Nitric oxide-releasing cyclooxygenase inhibitor, improves cirrhotic portal hypertension in rats // *Gastroenterology.*— 2007.— Vol. 132.— P. 709—719.

16. Lavina B., Gracia-Sancho J., Rodriguez-Villarupla A. et al. Extracellular superoxide dismutase gene transfer reduces porta pressure and improves intrahepatic endothelial dysfunction in cirrhotic rat livers by diminishing superoxide and increasing nitric oxide bioavailability // *J. Hepatol.*— 2007.— Vol. 46.— P. 51 A.
17. Lebrech D., Poynard T., Hillon P., Benhamou J.P. Propranolol for the prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a controlled study // *N. Engl. J. Med.*— 1981.— Vol. 305.— P. 1371—1374.
18. Lee J.S., Semela D., Iredale J., Shah V.H. Sinusoidal remodelling and angiogenesis: a new function for the liver-specific pericyte? // *Hepatol.*— 2007.— Vol. 45.— P. 817—825.
19. Lin H.C., Yang Y.Y., Hou M.C., Huang Y.T. et al. Acute administration of carvedilol is more effective than propranolol plus isorbid-5-mononitrate in the reduction of portal pressure in patients with viral cirrhosis // *Am. J. Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 10.— P. 1953—1958.
20. Morales-Ruiz M., Cejudo-Martn P., Fernandez-Varo G. et al. Transduction of the liver with activated Akt normalizes portal pressure in cirrhotic rats // *Gastroenterology.*— 2003.— Vol. 125.— P. 522—531.
21. Perez Gutierrez N.A., Evrard S., Maleux G. et al. Covered-stent tip offers a better survival for cirrhotic patients with refractory ascites // *Hepatol.*— 2007.— Vol. 46.— P. 539A.
22. Pinzani M., Gentilini P. Biology of hepatic stellate cells and their possible relevance in the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis // *Semin. Liver. Dis.*— 1999.— Vol. 19.— P. 397—410.
23. Reichen J., Gerbes A.L., Steiner M.J. et al. The effect of endothelin and its agonist bosentan on hemodynamics and microvascular exchange in cirrhotic rat liver // *J. Hepatol.*— 1998.— Vol. 28.— P. 1020—1030.
24. Schepke M., Werner E., Bieker E. et al. Hemodynamic effects of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in patients with cirrhosis and portal hypertension // *Gastroenterology.*— 2001.— Vol. 121.— P. 389—395.
25. Teixeira-Clerc F., Julien B., Grenard P. et al. CBI cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver fibrosis // *Nat. Med.*— 2006.— Vol. 12.— P. 671—676.
26. Trebicka J., Hennenberg M., Laleman W. et al. Atorvastatin lowers portal pressure in cirrhotic rats by inhibition of RhoA/Rho-kinase and activation of endothelial nitric oxide synthase // *Hepatol.*— 2007.— Vol. 46.— P. 242—253.
27. Tugues S., Fernandez-Varo G., Munoz-Luque J. et al. Antiangiogenic treatment with sunitinib ameliorates inflammatory infiltrate, fibrosis, and portal pressure in cirrhotic rats // *Hepatol.*— 2007.— Vol. 46.— P. 1919—1926.
28. Van De Casteele M., Van Pelt J.F., Nevens F. et al. Low NO bioavailability in CC14 cirrhotic rat livers might result from low NO synthesis cor superoxide dismutase activity allowing superoxide-mediated NO breakdown: a comparison hypertensive rat models with healthy controls // *Comp. Hepatol.*— 2003.— № 2 (1)— C. 2.
29. Van Landeghem L., Laleman W., Vander Elst. I. et al. Carbon monoxide produced by intrasinusoidally located hemoxygenase-1 regulates the vascular tone in cirrhotic rat liver // *Liver. Int.*— 2008.— № 3.— P. 5—8.
30. Vandecasteele M., Omasta A., Janssens S. et al. In vivo gene transfer of endothelial nitric oxide synthase decreases portal pressure in anaesthetised carbon tetrachloride cirrhotic rats // *Gut.*— 2002.— Vol. 51.— P. 440—445.
31. Wiest R., Das S., Cadelina G. et al. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility // *J. Clin. Invest.*— 1999.— Vol. 140.— P. 1223—1233.
32. Zafra C., Albraldes J., Turnes J. et al. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis // *Gastroenterology.*— 2004.— Vol. 126.— P. 749—755.

І.Е. Кушнір

## ПОРТАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ: ВІД ПАТОФІЗІОЛОГІЇ ДО ЛІКУВАННЯ

В огляді представлено основні етіологічні чинники, що спричиняють розвиток синдрому портальної гіпертензії. Описано патогенетичні механізми розвитку підвищення тиску в системі портальної вени. Розглянуто сучасні методи і наведено перспективні терапевтичні стратегії з точки зору патофізіології портальної гіпертензії.

I.E. Kushnir

## PORTAL HYPERTENSION: FROM PATHOPHYSIOLOGY TO TREATMENT

In the review the basic etiological factors promoting development of a portal hypertension syndrome are presented. Modern pathogenetic mechanisms of development of the increased blood pressure in the portal vein system are considered. Modern methods of treatment are discussed and perspective therapeutic strategies according to the pathophysiology of portal hypertension syndrome are presented in the review.