

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
ООО "Терапевт 92"

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 г.

2.2007

ТОМ 79



Вопросы гастроэнтерологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор Е. И. ЧАЗОВ

Ю. Н. БЕЛЕНКОВ, А. И. ВОРОБЬЕВ, В. А. ГАЛКИН, Е. Е. ГОГИН,
А. П. ГОЛИКОВ, О. М. ЕЛИСЕЕВ (ответственный секретарь),
Н. А. МУХИН, В. А. НАСОНОВА (заместитель главного редактора),
А. И. ПАРФЕНОВ, В. И. ПОКРОВСКИЙ, В. Г. САВЧЕНКО, А. Г. ЧУЧАЛИН



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА» 2007

ОБЗОРЫ

Ф. Д. В. ГАРБУЗЕНКО, 2007
УДК 616.36-004-06:616.1/.B-005

Д. В. Гарбузенко

МУЛЬТИОРГАННЫЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Челябинская государственная медицинская академия

Ключевые слова: обзор, цирроз печени, портальная гипертензия, патогенез, гемодинамика, поражение сердца, портопульмональная гипертензия, гепатопульмональный синдром, гепаторенальный синдром, гастропатия

Key words: review, hepatic cirrhosis, portal hypertension, pathogenesis, hemodynamics, affection of the heart, portopulmonary hypertension, hepato-pulmonary syndrome, hepato-renal syndrome, gastropathy

ПГ — портальная гипертензия
ЦП — цирроз печени
NOS — NO-синтаза

TIPS — трансъюгуллярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование

Портальная гипертензия (ПГ) — один из основных синдромов, характерных для цирроза печени (ЦП), клиническими проявлениями которого являются кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и асцит. Лечебно-профилактические мероприятия при данных осложнениях хорошо известны. Вместе с тем расстройства гемодинамики при ЦП способствуют развитию функциональной недостаточности практически всех органов и нередко являются причиной гибели больных. Понимание патогенеза этих сложных нарушений важно для своевременных и грамотных лечебных мер, направленных на их коррекцию.

Как диффузный фиброз и сформировавшиеся узлы регенерации, так и нарушение метаболизма местно действующих вазоактивных веществ, прежде всего оксида азота (NO) и эндотелина-1, вырабатываемых синусоидальными клетками, приводят к повышению портального сосудистого сопротивления при ЦП и развитию ПГ. Несмотря на формирование естественных портокавальных шuntов, гипердинамическое состояние внутриорганных кровотока, которое сопровождается увеличением сердечного выброса, уменьшением периферического сосудистого сопротивления и раскрытием артериовенозных коммуникаций, препятствует нормализации портального давления [1].

Спленомегалическое полнокровие, формирующееся вследствие вазодилатации и внутриорганного венозного застоя, снижает эффективный объем крови. Развивается тенденция к артериальной гипотонии, что вызывает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы, высвобождение натрийуретического фактора, повышение синтеза норадреналина, эндотелина-1. Однако чувствительность сосудов к циркулирующим эндогенным вазоконстрикторам при ПГ значительно снижается [2].

Причиной гипердинамического состояния внутриорганного кровотока могут быть поступающие через сеть естественных портокавальных шuntов сосудорасширяющие вещества (глюкагон, простагландин, желчные кислоты, адrenomедуллин) и увеличение выработки эндотелием местнодействующих вазодилататоров (NO, моноксигеназ углерода, простациклины, эндотелий- произведенный гиперполизирующий фактор, эндоканнабиниды, сульфида водорода) [3]. Среди последних в настоящее время наиболее изучен NO. Он действует как на внутриорганическом, так и на системном уровне посредством стимуляции гуанилаткиназы, способствуя выработке сосудами циклического гуанозин-5'-монофосфата. NO синтезируется из L-аргинина посредством семейства трех NO-синтаз (NOS): эндотелиальной NOS (eNOS), нейрональной NOS (nNOS) и индуцибелной NOS (iNOS). Среди этих изоформ eNOS является главным источником гиперпродукции NO в спленомегалической артериальной циркуляции. Она Ca^{2+} /кальмодулинзависима и для своей активации нуждается в кофакторах, таких как тетрагидробиоптерин. Увеличение

уровня циркулирующего эндотоксина стимулирует гуанозин-5'-трифосфат-циклогидролазу I, которая в свою очередь индуцирует продукцию тетрагидробиоптерина брыжечными артериями. nNOS обнаружена в нейронах и клетках гладких мышц сосудов. Ее активность повышена в артериях брыжек и в аорте. iNOS синтезируется de novo в различных типах клеток только под влиянием эндотоксина и провоспалительных цитокинов [4].

В 1991 г. R. Vallance и S. Moncada [5] выдвинули гипотезу, что при ЦП эндотоксемия прямо или опосредованно, через цитокиновый каскад, стимулирует iNOS эндотелия сосудов, увеличивая продукцию NO. Первоначальным фактором ее происхождения является перемещение бактерий через слизистую оболочку кишечника в лимфатические узлы брыжек [6]. На поверхности мембране содержащихся в них макрофагов выявлены многочисленные рецепторы для цитокинов, гормонов, компонентов комплемента и Fc-фрагментов иммуноглобулинов, а также большое количество антигенов, наиболее характерным из которых считается антиген CD14. Он функционирует как рецептор для липополисахаридов клеточной стенки грамнегативных бактерий. Связывание антигена CD14-комплекса бактериальных липополисахаридов вызывает немедленную активацию макрофагов, включение синтеза провоспалительных цитокинов (интерлейкины 1 и 6, а-фактор некроза опухолей) [7]. Последние, как и эндотоксин, попадают в портальный кровоток. В дальнейшем либо через сеть естественных портокавальных шuntов, либо минуя клетки Купфера вследствие снижения активности ретикулоэндотелиальной системы печени, они поступают в системную циркуляцию. Отмечена прямая зависимость между уровнем а-фактора некроза опухолей в лимфатических узлах брыжек и сыворотке с выраженнойностью расстройств гемодинамики, характерных для ЦП [8], при этом ингибирование его действия ведет к их нормализации [9].

Гиперактивность iNOS при ПГ отмечена в верхней брыжечной артерии [10] и аорте [11]. Установлено, что у больных ЦП с эндотоксемией повышено содержание нитритов и нитратов в плазме [12], моче [13] и асцитической жидкости [14]. Предполагается, что избыточная продукция NO приводит к уменьшению активности протсинкиназы [15] и RhoA-киназы [16], вызывая нарушение полимеризации актина [17] и фосфорилиации миозина [18], в дальнейшем способствуя снижению чувствительности гладких мышц сосудов к циркулирующим вазоконстрикторам.

Сplenомегалическая и системная циркуляция

Гипердинамическая внутриорганская циркуляция хотя считается осложнением ЦП, однако ее правильнее рассматривать как проявление ПГ. Она встречается при всех ее формах и обычно предшествует системным расстройствам кровообращения,

что соответствует теории "Forward flow". В соответствии с ней был предложен термин "портальный венозный приток" для спланхнического кровотока, поступающего в систему воротной вены, чтобы дифференцировать его от портального кровотока, перфурирующего печень, так как при ПГ они различаются. В данной патофизиологической ситуации первый увеличивается, отражая развитие гипердинамического статуса, второй, по мере формирования коллатералей, снижается [19]. При этом постепенно печеночная циркуляция поддерживается за счет так называемого "печеночного артериального буферного ответа", т. е. уменьшение портального кровотока компенсируется увеличением артериального. Этот феномен выявлен как при различных экспериментальных состояниях (эндотоксемия, лигирование воротной вены), так и в клинических условиях после трансплантации печени. Недавно его наличие было показано у больных ЦП с ПГ [20].

Для ранней стадии компенсированного ЦП, как правило, не характерно гипердинамическое состояние системного кровотока. Однако при прогрессировании заболевания связь между его тяжестью и выраженностью циркуляторных нарушений становится более очевидной [21]. Несмотря на то что объем циркулирующей крови увеличивается, эффективный артериальный объем снижается, что приводит к нарушению распределения крови в различных сосудистых ложах. Более того, центральное циркуляторное время (т. с. отношение центрального объема крови к сердечному выбросу) существенно уменьшается, коррелируя с ухудшением выживаемости больных декомпенсированным ЦП. Объемная нагрузка в большинстве случаев вызывает дальнейшую редукцию системного сосудистого сопротивления, а не повышение артериального давления. Более того, вследствие разгрузки барорецепторов гипотония может прогрессировать [22]. Инфузия гиперосмотических растворов или альбумина при ЦП приводит к перемещению жидкости из интерстициального пространства, увеличивая объем циркулирующей плазмы. Трансјугулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (TIPS) ухудшает гипердинамическое состояние системного кровотока, не влияя на печеночную и спланхническую циркуляцию [23].

При ЦП в зависимости от стадии заболевания и степени функциональных нарушений по шкале Child-Pugh артериальное давление имеет суточные колебания. Тогда как в течение дня его значения существенно снижены, ночью они могут достигать нормы с увеличением частоты сердечных сокращений, сердечного выброса и портально-печеночного градиента давления [24, 25]. Эти находки позволяют сделать вывод об аномальной регуляции кровообращения при ПГ и необходимости назначения корригирующих ее препаратов, в частности неселективных β-адреноблокаторов, в вечерние часы [26].

Сердце

Цирротическая кардиомиопатия характеризуется нарушением сократимости сердца с левожелудочковой систолической дисфункцией и удлинением интервала Q-T на электрокардиограмме. Ее морфологической основой являются гипертрофия сердца, очаговый фиброз и субэндотелиальный отек [27]. Цирротическая кардиомиопатия представляет серьезную проблему, так как может быть причиной гепаторенального синдрома при спонтанном бактериальном перитоните, острой сердечной недостаточности после проведения TIPS, увеличения сердечно-сосудистых осложнений и смертности у больных, перенесших ортоптическую трансплантацию печени [28].

Из-за снижения постнагрузки вследствие уменьшения периферического сосудистого сопротивления и повышенной растяжимости артерий левожелудочковая недостаточность у больных с цирротической кардиомиопатией может протекать латентно и проявляться лишь при физической нагрузке или лечении вазоконстрикторами. В этих случаях, несмотря на увеличение конечного диастолического объема левого желудочка, ударный объем крови и фракция выброса из-за неадекватного резервного ответа остаются неизменными, способствуя росту конечного диастолического давления [29].

До настоящего времени специфического лечения цирротической кардиомиопатии не предложено.

Диастолическая дисфункция левого желудочка также характерна для больных ЦП. Она сопровождается нарушением способности миокарда принимать достаточный объем крови левым желудочком во время диастолы, несмотря на нормальное конечное диастолическое давление и высокий ударный объем крови [30]. На допплерэхокардиограмме проявлениями диастолической дисфункции являются уменьшение соотношения E/A (где

E-волна отражает ранний трансмитральный поток, а A-волна — кровоток, вызванный сокращением предсердий), замедление раннего диастолического трансмитрального наполнения и удлинение периода изоволюмического расслабления левого желудочка [31].

У больных ЦП с асцитом лапароцентез улучшает диастолическую дисфункцию [32]. Напротив, TIPS способствует быстрому увеличению давления в легочной артерии, повышению конечного диастолического объема, что при уменьшенной растяжимости сердца может привести к отеку легких и сердечной недостаточности [33].

Ортоптическая трансплантация печени, как правило, восстанавливает функциональные нарушения сердечной деятельности, развившиеся на фоне ЦП [34].

Легкие

Портопульмональная гипертензия и гепатопульмональный синдром наиболее часто развиваются у больных ЦП в результате выраженных изменений в сосудистом русле легких на фоне ПГ. Вместе с тем патофизиологические механизмы, лежащие в их основе, различны, что важно учитывать при определении лечебной тактики [35].

Портопульмональная гипертензия. В соответствии с классификацией, принятой в 1998 г. на Всемирной конференции, посвященной проблемам первичной легочной гипертонии, портопульмональная гипертензия определена как легочная гипертония, ассоциированная с заболеванием печени или ПГ. Для нее характерно повышение давления в легочной артерии более 25 мм рт. ст. в покое и 30 мм рт. ст. при физической нагрузке, а также увеличение легочного сосудистого сопротивления более 120 дин · с · см⁻⁵ [36].

Причины, посредством которых гемодинамические нарушения, характерные для ЦП, приводят к возникновению портопульмональной гипертензии, до конца не выяснены. Высокий сердечный выброс, увеличивая нагрузку на легочную циркуляцию, запускает компенсаторный механизм, связанный с активацией эндотелиевых рецепторов типов А и В эндотелиальных и гладкомышечных клеток легочных артерий и повышенной выработкой эндотелина-1, что поддерживает постоянство сосудистого сопротивления. По мере развития заболевания в результате пролиферации этих клеток происходит перестройка сосудистого руслы по типу плексогенной, тромботической или фиброзной артериопатии. Кровь из правых отделов сердца вынуждена преодолевать все уменьшающийся просвет легочных сосудов, давление в полости правого желудочка повышается, что неизменно ведет к прогрессирующей сердечной недостаточности [37].

Допплерэхокардиография выявляет первые и наиболее точные признаки, позволяющие поставить правильный диагноз портопульмональной гипертензии. Одним из них является исчезновение пресистолического потока в легочной артерии. Кроме того, будут характерными форма и длительность легочной регургитации. Повышение давления в легочной артерии приводит к удлинению периода изоволюмического сокращения и раслабления правого желудочка, укорочению времени ускорения и периода изгнания потока в выходном тракте правого желудочка и легочной артерии [38].

Для лечения больных с портопульмональной гипертензией описано применение синтетических аналогов простагландинов (эпопростенола, илопроста) [39, 40], блокатора рецепторов эндотелина босентана [41–43], терапрессина [44]. Использование неселективных β-адреноблокаторов при этом состоянии ввиду их неблагоприятного влияния на легочную гемодинамику противопоказано [45].

Наличие легочной гипертонии значительно увеличивает риск неблагоприятного исхода при ортоптической трансплантации печени, поэтому эта процедура показана лишь пациентам с портопульмональной гипертензией легкой и средней тяжести, когда она, по крайней мере частично, обратима [46].

Гепатопульмональный синдром. Специфическими признаками гепатопульмонального синдрома являются артериальная гипоксемия и внутрилегочная сосудистая дилатация [47]. Гипоксемия возникает в результате Низкого вентиляционно-перфузионного отношения в случае расширения капилляров (вентиляция с чрезмерной перфузсией) и анатомического шунтирования при наличии прямых артериовенозных анастомозов (перfusion без вентиляции). Для гепатопульмонального синдрома характерно снижение альвеолярного рР_{O₂} менее 70 мм рт. ст. и повышенные альвеолярно-артериального градиента кислорода более 20 мм рт. ст. [48].

Экспериментальные и клинические данные позволяют считать, что центральную роль в патогенезе гепатопульмонального синдрома играет легочная гиперпродукция NO [49] и моноксида углерода [50]. Их повышенные концентрации в выдыхаемом воздухе положительно коррелируют с увеличенным альвеолярно-артериальным градиентом кислорода.

Признаки правожелудочковой диастолической дисфункции, свойственные гепатопульмональному синдрому, позволяют выявить эхокардиографию. При этом характерны увеличение диаметра правого отдела сердца, утолщение стенки правого желудочка, повышение давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления [51]. Для выявления внутрилегочной сосудистой дилатации и артериовенозных анастомозов наиболее часто применяют эхокардиографию с контрастированием. Если внутривенно введенное контрастное вещество визуализируется в левом предсердии между третьим и шестым сердечными циклами, это свидетельствует о наличии типичных для гепатопульмонального синдрома шунтов. Мгновенное же его появление в левом предсердии говорит о наличии внутрисердечного сброса крови справа налево, что является важным дифференциально-диагностическим признаком [52].

Альтернативой контрастной эхокардиографии может быть сканирование легких с ^{133}Xe , связанным с альбумином. В норме их макроагрегаты, достигающие 20 нм в диаметре, почти полностью остаются в легочной циркуляции. При гепатопульмональном синдроме они выявляются в других органах, прежде всего в головном мозге и селезенке [53].

Основное внимание при лечении гепатопульмонального синдрома уделяется коррекции портальной гемодинамики, нарушения которой лежат в основе патогенеза заболевания. Вместе с тем снижение портального давления посредством TIPS с целью устранения гипоксемии дает противоречивые результаты [54, 55].

У больных с прогрессирующей или рефрактерной гипоксемией ортопотопическая трансплантация печени является методом выбора, однако тяжелые циркуляторные расстройства в легких могут служить существенным фактором риска, повышающим послеоперационную летальность [56].

Почки

Гепаторенальный синдром при ЦП развивается вследствие уменьшения почечного кровотока и снижения величины клубочковой фильтрации в результате стойкой вазоконстрикции. Определяющими в его развитии являются правожелудочковая систолическая дисфункция и тяжелая системная вазодилатация [57]. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы индуцирует выработку вазопрессина. Вторичный гиперальдостеронизм и тубулярная гиперчувствительность к альдостерону повышают реабсорбцию натрия в дистальных отделах нефрона, тогда как симпатическая нервная система стимулирует его реабсорбцию в проксимальных канальцах и пете Генле. Ангиотензин II вызывает спазм преимущественно эfferентных артериол и значительно уменьшает клубочковую фильтрацию. Это приводит к дальнейшему снижению выделения натрия, даже при стабильном артериальном давлении [58].

Допплеросонография с исследованием индекса резистентности почечных артерий позволяет оценить выраженность гемодинамических нарушений до клинических признаков гепаторенального синдрома [59].

С целью профилактики гепаторенального синдрома у больных ЦП при наличии спонтанного бактериального перитонита в комплексное лечение включается использование антибиотика цефотаксима одновременно с инфузиией альбумина [60]. Ортопотопическая трансплантация печени эффективна при гепаторенальном синдроме приблизительно в 60% случаев [61]. Задачей консервативного лечения является главным образом нормализация почечной гемодинамики. При этом увеличение объемной нагрузки целесообразно сочетать с использованием препаратов, препятствующих системной вазодилатации, например аналогов вазопрессина (орнипрессина, терлипрессина), мидодрина, норадреналина, октреотида [62].

Желудочно-кишечный тракт

При ЦП слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта морфологически и функционально отличается от нормальной, ее повышенная восприимчивость к повреждающим агентам, таким как нестероидные противоинflammаторные препараты, алкалоиды, желчные кислоты и др., способствует развитию ковар-

ных кровотечений. В настоящее время данные нарушения рассматриваются как уникальная патология, отличная от других форм воспалительных заболеваний слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, при которой макроскопические изменения сочетаются с расширением находящихся в слизистой оболочке сосудов без каких-либо значительных гистологических признаков воспаления [63].

Наиболее изучены вопросы патогенеза и лечебной тактики при гастропатии, ассоциированной с ЦП [64]. Одним из последствий гипердинамического циркуляторного статуса являются полнокровие и венозный застой слизистой оболочки желудка с повышенной экспрессией эндотелиевых рецепторов типа A, что приводит к гипертрофии эндотелия сосудов и делает его чувствительным к повреждающим агентам. Кроме того, подобные изменения гемодинамики способствуют увеличению выработки α -фактора некроза опухолей и простагландинов, которые активируют содержащуюся в слизистой оболочке желудка eNOS и эндотелин-I. Повышенная продукция NO, эндотелина-I, а также сосудистого эндотелиального фактора роста инцинирует полнокровие и венозный застой с образованием тромбов, разрывом венул и внутрислизистыми кровоизлияниями, что ухудшает жизненно необходимый транспорт кислорода, питательных веществ. Развивающаяся гипоксия тканей и усиление перекисного окисления липидов с образованием реактивных форм кислорода определяют ишемический компонент повреждений железистых клеток, при этом уменьшение вязкости слизи в результате нарушения функции мукоцитов является дополнительным фактором, снижающим резистентность слизистой оболочки желудка.

Лечение гастропатии, ассоциированной с ЦП, преимущественно консервативное. Неселективные β -адреноблокаторы вследствие своей способности уменьшать кровоток слизистой оболочки желудка являются препаратами выбора в терапии данного заболевания [65]. При острых кровотечениях наибольшую эффективность показал октреотид [66]. Есть сообщения о применении талиломида — ингибитора α -фактора некроза опухолей [67] и лозартана — блокатора рецепторов ангиотензина II [68]. Сообщается об эффективности TIPS у больных с продолжающимся желудочным кровотечением при неэффективности консервативных мероприятий [69].

Головной мозг

Взаимосвязь между системной вазодилатацией и кровообращением в головном мозге трудно оценить объективно. Вместе с тем головной мозг, очевидно, способен автономно регулировать свою гемодинамику. При ЦП уменьшение церебрального кровотока происходит одновременно с почечным, указывая на схожесть патогенетических механизмов, заключающихся в локальном дефекте процессов автoreгуляции, органной вазоконстрикции, вызванной активацией процессов нейрогуморальной компенсации и снижении системного артериального перфузионного давления [70]. Однако, если увеличение последнего улучшает гемодинамику почек, для головного мозга последствия в этой ситуации могут оказаться небезопасными.

Заключение

Лечение осложнений ЦП является важной проблемой внутренней медицины, далекой от решения. Выбор терапевтической стратегии при многообразии их клинических проявлений может представлять значительные трудности. Следует подчеркнуть, что циркуляторные расстройства, связанные с ЦП, не только приводят к хорошо известным и, безусловно, крайне неблагоприятным осложнениям, таким как кровотечения из парикозно расширенных вен пищевода и асцит, но и способствуют развитию функциональной недостаточности практически всех органов. Грамотное лечение ЦП, своевременная и адекватная коррекция портальной гемодинамики лежат в основе профилактики этих нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

- Montano-Loza A., Meza-Junco J. Pathogenesis of portal hypertension // Rev. Invest. Clin. 2005; 57 (4): 596–607.
- Garcia-Tsao G. Portal hypertension. Curr. Opin. Gastroenterol. 2005; 21 (3): 313–322.
- Iwakiri Y., Grasemann R. J. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. Hepatology 2006; 43 (2, suppl. 1): 121–131.

4. Grossmann R. J., Abraldes J. G. Portal hypertension: from bedside to bench. *J. Clin. Gastroenterol.* 2005; 39 (suppl. 2): 125–130.
5. Vallance P., Moncada S. Hypothesis: induction of nitric oxide synthase in the vasculature underlies the hyperdynamic circulation of cirrhosis. *Lancet* 1991; 337: 776–778.
6. Guarner C., Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 17 (1): 27–31.
7. Лукина Е. А. Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1998; 8 (5): 7–13.
8. Genesca J., Martí R., Rojo F. et al. Increased tumor necrosis factor α production in mesenteric lymph nodes of cirrhotic patients with ascites. *Gut* 2003; 52: 1054–1059.
9. Wang J. J., Gao G. W., Gao R. Z. et al. Effects of tumor necrosis factor, endothelin and nitric oxide on hyperdynamic circulation of rats with acute and chronic portal hypertension. *Wld J. Gastroenterol.* 2004; 10 (5): 689–693.
10. Bhimani E. K., Serracino-Inglott F., Sarela A. I. et al. Hepatic and mesenteric nitric oxide synthase expression in a rat model of CCl_4 -induced cirrhosis. *J. Surg. Res.* 2003; 113 (1): 172–178.
11. Sogni P., Smith A. P., Gadano A. et al. Induction of nitric oxide synthase II does not account for excess vascular nitric oxide production in experimental cirrhosis. *J. Hepatol.* 1997; 26 (5): 1120–1127.
12. Arkenau H.-T., Stichtenoth D. O., Frolich J. C. et al. Elevated nitric oxide levels in patients with chronic liver diseases and cirrhosis correlate with disease stage and parameters of hyperdynamic circulation. *Germ. J. Gastroenterol.* 2002; 40 (11): 907–912.
13. Campillo B., Bories P. N., Benvenuti C., Dupeyron C. Serum and urinary nitrate levels in liver cirrhosis: endotoxemia, renal function and hyperdynamic circulation. *J. Hepatol.* 1996; 25 (5): 707–714.
14. Such J., Hillebrand D. J., Guarner C. et al. Nitric oxide in ascitic fluid is an independent predictor of the development of renal impairment in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 16 (6): 571–577.
15. Chagnau C., Tazi K. A., Heller J. et al. The role of nitric oxide in the reduction of protein kinase C-induced contractile response in aortae from rats with portal hypertension. *J. Hepatol.* 2000; 33 (1): 26–32.
16. Hennenberg M., Biecker E., Trebicka J. et al. Defective RhoA/Rho-kinase signaling contributes to vascular hypocontractility and vasodilation in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 2006; 130 (3): 838–854.
17. Chen X., Pavlish K., Zhang H. Y., Benoit J. N. Effects of chronic portal hypertension on agonist-induced actin polymerization in small mesenteric arteries. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 290 (5): 1915–1921.
18. Zhang H. Y., Shirasawa Y., Chen X. et al. Impaired agonist-dependent myosin phosphorylation and decreased RhoA in rat portal hypertensive mesenteric vasculature. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2005; 288 (4): 603–608.
19. Vorobioff J., Breidfeldt J. E., Grossmann 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.
20. Gulberg V., Haag K., Rossle M., Gerbes A. L. Hepatic arterial buffer response in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35 (3): 630–634.
21. Laffi G., Barletta G., La Villa G. et al. Altered cardiovascular responsiveness to active tilting in nonalcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113 (3): 891–898.
22. Henriksen J. H., Moller S. Liver cirrhosis and arterial hypertension. *Wld J. Gastroenterol.* 2006; 12 (5): 678–685.
23. Cervera M., Anon R., Palmero J. et al. Hepatic and splanchnic perfusion and oxygenation after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2000; 92 (4): 199–210.
24. Moller S., Wiinberg N., Henriksen J. H. Noninvasive 24-hour ambulatory arterial blood pressure monitoring in cirrhosis. *Hepatology* 1995; 22 (1): 88–95.
25. Garcia-Pagan J. C., Feu F., Castells A. et al. Circadian variations of portal pressure and variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19 (3): 595–601.
26. Sugano S., Yamamoto K., Sasao K. et al. Daily variation of azygous and portal blood flow and the effect of propranolol administration once an evening in cirrhotics. *J. Hepatol.* 2001; 34 (1): 26–31.
27. Ma Z., Lee S. S. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology* 1996; 24 (3): 451–459.
28. Liu H. Q., Gaskari S. A., Lee S. S. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: Pathogenic mechanisms. *Wld J. Gastroenterol.* 2006; 12 (6): 837–842.
29. Moller S., Henriksen J. H. Cardiopulmonary complications in chronic liver disease. *Wld J. Gastroenterol.* 2006; 12 (4): 526–538.
30. De B. K., Majumdar D., Das D. et al. Cardiac dysfunction in portal hypertension among patients with cirrhosis and non-cirrhotic portal fibrosis. *J. Hepatol.* 2003; 39 (3): 315–319.
31. Finucci G., Desideri A., Sacerdoti D. et al. Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis. *Scand. J. Gastroenterol.* 1996; 31: 279–284.
32. Pozzi M., Carugo S., Boari G. et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997; 26 (6): 1131–1137.
33. Schwartz J. M., Beymer C., Althaus S. J. et al. Cardiopulmonary consequences of transjugular intrahepatic portosystemic shunts: role of increased pulmonary artery pressure. *J. Clin. Gastroenterol.* 2004; 38 (7): 590–594.
34. Torregrosa M., Aguado S., Dos L. et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J. Hepatol.* 2005; 42 (1): 68–74.
35. Гарбузенко Д. В. Портопульмональный синдром у больных циррозом печени. *Пульмонология* 2006; 1: 103–107.
36. Krowka M. J., Plevak D. J., Findlay J. Y. et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transplant.* 2000; 6 (4): 443–450.
37. Krowka M. J. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: implications for liver transplantation. *Clin. Chest Med.* 2005; 26 (4): 587–597.
38. Шептицкий В. В., Береснев Н. Ф. Кардиосовместимая допплерография. М.: Медицина; 2002. 30–31.
39. Kahler C. M., Graziadei I., Wiedermann C. J. et al. Successful use of continuous intravenous prostacyclin in a patient with severe portopulmonary hypertension. *Wien. Klin. Wschr.* 2000; 112 (14): 637–640.
40. Minder S., Fischler M., Muellhaupt B. et al. Intravenous iloprost bridging to orthotopic liver transplantation in portopulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (4): 703–707.
41. Hinterhuber L., Graziadei I. W., Kahler C. M. et al. Endothelin-receptor antagonist treatment of portopulmonary hypertension. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 2 (11): 1039–1042.
42. Kuntzen C., Gulberg V., Gerbes A. L. Use of a mixed endothelin receptor antagonist in portopulmonary hypertension: a safe and effective therapy? *Gastroenterology* 2005; 128 (1): 164–168.
43. Molnar C., Alber H., Colleselli D. et al. Successful switch from inhaled iloprost to oral bosentan in portopulmonary hypertension associated with liver cirrhosis. *Wien. Klin. Wschr.* 2004; 116 (17–18): 627–630.
44. Altintas E., Akkus N., Gen R. et al. Effects of terlipressin on systolic pulmonary artery pressure of patients with liver cirrhosis: an echocardiographic assessment. *Wld J. Gastroenterol.* 2004; 10 (15): 2278–2280.
45. Provencher S., Herve P., Jais X. et al. deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006; 130 (1): 120–126.
46. Krowka M. J., Mandell S. M., Ramsay M. A. E. et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: A report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transplant.* 2004; 10 (2): 174–182.
47. Anand A. C., Mukherjee D. D., Rao K. S., Seth A. K. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and clinical profile. *Indian J. Gastroenterol.* 2001; 20 (1): 24–27.
48. Krowka M. J. Hepatopulmonary syndromes. *Gut* 2000; 46: 1–4.
49. Luo B., Liu L., Tang L. et al. ET-1 and TNF-alpha in HPS: analysis in prehepatic portal hypertension and biliary and non-biliary cirrhosis in rats. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004; 286 (2): 294–303.

50. Arguedas M. R., Fallon M. B., Fallon M. B. Hepatopulmonary syndrome. *Curr. Treat Options Gastroenterol.* 2005; 8 (6): 451–456.
51. Karabulut A., Ilmur K., Yalcin K., Toprak N. Hepatopulmonary syndrome and right ventricular diastolic functions: an echocardiographic examination. *Echocardiography* 2006; 23 (4): 271–278.
52. Gautier-Brun V., Beurton-Chataigner I., Manzoni P. et al. The hepatopulmonary syndrome. *Presse Med.* 2002; 31 (6): 271–280.
53. Krowka M. J., Wiseman G. A., Burnett O. L. et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)TcMAA lung scanning. *Chest* 2000; 118: 615–624.
54. Martinez-Pall G., Drake B. B., Garcia-Pagan J. C. et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on pulmonary gas exchange in patients with portal hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Wld J. Gastroenterol.* 2005; 11 (43): 6858–6862.
55. Paramesh A. S., Husain S. Z., Shneider B. et al. Improvement of hepatopulmonary syndrome after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: case report and review of literature. *Pediatr. Transplant.* 2003; 7 (2): 157–162.
56. Arguedas M. R., Drake B. B., Kapoor A., Fallon M. B. Carboxyhemoglobin levels in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 2005; 128 (2): 328–333.
57. Ruiz-del-Arbol L., Monescillo A., Arocena C. et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42 (3): 439–447.
58. Gattori A., Marotta F., Vangiari B. et al. Hepatorenal syndrome. *Clin. Ter.* 2004; 155 (9): 375–389.
59. Kastelan S., Ljubicic N., Kastelan Z. et al. The role of duplex-doppler ultrasonography in the diagnosis of renal dysfunction and hepatorenal syndrome in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2004; 51 (59): 1408–1412.
60. Gerbes A. L., Gutberg V. Progress in treatment of massive ascites and hepatorenal syndrome. *Wld J. Gastroenterol.* 2006; 12 (4): 516–519.
61. Cassinello C., Moreno E., Gozalo A. et al. Effects of orthotopic liver transplantation on vasoactive systems and renal function in patients with advanced liver cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* 2003; 48 (1): 179–186.
62. Moreau R., Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: Type 1 HRS and beyond. *Hepatology* 2006; 43 (2): 385–394.
63. Cales P. Mucosal lesions of the digestive tract in cirrhosis. *Acta Gastro-Enterol. Belg.* 1993; 56: 169–177.
64. Гарбузенко Д. В. Гастропатия, ассоциированная с порталой гипертензией. *Рос. мед. журн.* 2004; 4: 44–45.
65. Primignani M., Dell'Era A., Fazzini L. et al. Portal hypertensive gastropathy in patients with cirrhosis of the liver. *Recenti Progr. Med.* 2001; 92 (12): 735–740.
66. Zhou Y., Qiao L., Wu J. et al. Comparison of the efficacy of octreotide, vasopressin, and omeprazole in the control of acute bleeding in patients with portal hypertensive gastropathy: a controlled study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 17 (9): 973–979.
67. 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; 18 (5): 545–548.
68. Wagatsuma Y., Naritaka Y., Shimakawa T. et al. Clinical usefulness of the angiotensin II receptor antagonist losartan in patients with portal hypertensive gastropathy. *Hepatogastroenterology* 2006; 53 (68): 171–174.
69. de Oliveira e Silva A., Cardoso E. S., dos Santos T. E. et al. Treatment of hemorrhagic congestive gastropathy with TIPS implantation. Pilot study. *Arq. Gastroenterol.* 1997; 34 (2): 78–84.
70. Sorrentino P., Tarantino G., Conca P. et al. Abnormally high resistive index of central retinal artery by ultrasound color Doppler in patients with viral chronic liver disease: correlation with worsening liver staging. *Ultrasound Med. Biol.* 2004; 30 (5): 599–604.

Поступила 14.08.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.348-006.55

Т. Понкус¹, Н. Э. Самалович², Г. Драсутене³

ПЛОСКИЕ АДЕНОМЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ

¹Вильнюсская больница "Сантаришкю Клиникос", Центральный филиал; ²Институт онкологии и ³клиника акушерства и гинекологии Вильнюсского университета

Карциногенез опухолей толстой кишки по сравнению с опухолями других локализаций хорошо изучен. Классической моделью возникновения рака толстой кишки являются изменения нормальной клетки слизистой оболочки и переход в стадию хорошо дифференцированной аденоны, спустя некоторое время, чаще всего годы, в малодифференцированную аденоиду, а еще позже — в стадию инвазивной карциномы [1, 2]. Данные изменения происходят при накоплении молекулярных генетических ошибок [3]: мутации генов APC и Ras [4–7], изменение экспрессии DCC, DPC-4, p53, c-Src [8–10] и др. Эта модель объясняет появление большинства злокачественных опухолей, а также важна для профилактики рака толстой кишки — если во время колоноскопии удалить все полипозные аденоиды, то рак толстой кишки не образуется. Это частично подтверждают данные крупных эпидемиологических исследований: в исследовании National Polyp Study, проведенном в США [11], смертность от рака толстой кишки в группе больных, которым была выполнена полипэктомия, снизилась на 58–85% по сравнению с таковой в общей популяции. Известно также, что удаление аденоид культи прямой кишки у больных с семейным аденоидозом полипозом, которым была выполнена колэктомия и наложен ileorectalный анастомоз, предотвращает возникновение рака прямой кишки [12]. В то же время существуют исключения из данной модели. Ряд авторов [1] объяснили возникновение рака на фоне множественных полипов лишь в 70% случаев. Описано немало случаев так называемых карцином де-

юво [12–19], в которых нет признаков аденоиды и которые не являются полипозными. В том же исследовании National Polyp Study [11] полипэктомия не позволила предотвратить развитие рака в 24% случаев, а в исследовании, проведенном среди пациентов госпиталя Администрации США по делам ветеранов [20], выполнение эндоскопических операций на толстой кишике позволило снизить риск развития рака толстой кишки только на 50%.

Возможным объяснением данных исключений стали так называемые плоские аденоиды толстой кишки [21]. Они характеризуются как новообразования слизистой оболочки с плоской или округлой поверхностью, а их высота меньше половины диаметра. Несмотря на их малый размер (диаметр не более 1 см), в 42% обнаружены гистологические признаки низкой дифференциации, что гораздо реже встречается в полипозных аденоидах. Теоретически на примере плоских аденоидов могли бы быть объяснены исключения теории "аденоиды-карцинома".

Клиническо-патологические особенности плоских аденоидов Большинство авторов соглашаются, что плоские аденоиды отличаются от полипозных [16, 22]. Ряд авторов [23] указывают, что связь между наличием плоских аденоидов и злокачественными опухолями выявляется чаще (13,3%), чем с наличием полипозных аденоидов (2,8%).

Плоские аденоиды чаще находят в правой стороне толстой кишки [14, 23–25], хотя некоторые авторы отвергают данную тенденцию [26–27]. Более того, некоторые находят большую