

Т.В. Романюк, І.Я. Дзюбановський, О.В. Кузів

## Патофізіологічні механізми формування синдрому портальної гіпертензії

*В огляді літератури наведено сучасні уявлення про провідні патофізіологічні механізми формування синдрому портальної гіпертензії, а також про етіопатогенетичні фактори розвитку таких основних ускладнень, як варикозне розширення вен стравоходу, кардії шлунка з кровотечею з них, асцити, гіперспленізму.*

*Ключові слова: патогенез, синдром портальної гіпертензії, ускладнення синдрому портальної гіпертензії.*

Синдром портальної гіпертензії (ПГ) супроводжує цілу низку захворювань різної етіології, об'єднаних єдиним патофізіологічним фактором – стійким збільшенням портосистемного градієнта тиску понад 10 мм рт.ст., що проявляється стійким підвищенням портального тиску та зниженням швидкості кровотоку у ворітній вені, а відтак – розвитком портокавальних шунтів (ПКШ) з варикозним розширенням вен стравоходу та шлунка, кровотечею з них, спленомегалією і гіперспленізмом, набряково-асцитичним синдромом, гепаторенальним синдромом і портосистемною енцефалопатією, вторинним гемороєм з ректальною кровотечею [15].

Вважається, що збільшення печінкового судинного опору зумовлене (теорія backward flow) функціональним станом синусоїдів (дисбаланс таких місцеводіючих вазоактивних речовин, як оксид азоту (NO), ендотелін-1 (ET-1), норадреналін, ангіотензин II (А II), тромбоксан А2, фактор активації тромбоцитів, лейкотрієни тощо) і статичним фактором – порушення архітекτονіки печінки (фіброз і формування вузлів регенерації) [9, 10].

Ініціювальними факторами збільшення печінкового судинного опору є пошкодження гепатоцитів; сенсibilізовані макрофаги, що продукують прозапальні цитокіни, хемокі-

ни, активація тромбоцитів; ендотеліальні клітини, які синтезують ET-1. За участю цих факторів відбувається адгезія нейтрофілів на поверхні гепатоцитів і синусоїдальних клітин з формуванням мононуклеарних інфільтратів у паравазальному просторі. Щодо сенсibilізації макрофагів і ендотеліоцитів до вторинних індукторів запалення і насамперед до ендотоксину грамнегативної мікрофлори, то саме віруси гепатитів В, С, а також алкоголь, інші токсичні речовини відіграють основну роль, даючи поштовх до хронізації процесу. Вважається, що джерелом ендотоксинемії, як правило, є кишечник, а ендотоксин – звичний компонент нормального складу портальної крові [9, 10].

Іншим таким фактором є дисфункція ендотелію синусоїдів, пов'язана з дисбалансом між вазоактивними медіаторами (в основному, між ET-1 і NO). Вміст ET-1 збільшується, як і кількість ендотеліальних рецепторів (ET<sub>a</sub> і ET<sub>b</sub>). Норадреналін і ET-1 викликають скорочення безпосередньо зірчастих клітин, що значно збільшує портальний судинний опір. У ранні фази активації зірчастих клітин печінки рецептори ET<sub>a</sub> – провідні, але в подальшому більш значущими стають рецептори ET<sub>b</sub>. Власне стимуляція перших призводить до скорочення і проліферації клітин Іто, тоді

як збудження рецепторів  $ET_B$  сприяє їх антипроліферативної активності та розслаблення. NO як місцеводіючий вазодилататор зменшує судинний опір. Так, показано, що активність NO-синтази (NOS) при цирозі печінки зменшується, що сприяє нестачі NO [9, 10, 29].

Доведена патогенетична роль недостатньої продукції клітинами Купфера монооксида вуглецю (CO), оскільки вплив CO на зірчасті та ендотеліальні клітини викликає розширення синусоїдів і зменшення печінкового судинного опору. Поряд з CO і NO, сірководень ( $H_2S$ ) – третій газ, який регулює мікроциркуляцію в печінці. Його продукція за участю ферментів цистатіонін-у-ліази і цистатіонін- $\beta$ -синтази розслаблює зірчасті клітин печінки. При цирозі печінки вироблення цих ферментів (і, відповідно,  $H_2S$ ) знижується, що сприяє скороченню синусоїдів [10, 12, 26].

Важливу роль у патогенезі ПГ відіграє АП, що призводить до скорочення синусоїдів печінки. Джерелом АП є зірчасті клітини, активність і кількість яких підвищена в результаті збільшеної експресії ангіотензинперетворювального ферменту [10, 22]. Підтверджено патогенетичне значення уротензину II, який окрім потужного судинозвужувального ефекту, має мітогенний і фіброгенний потенціал. Експресія як уротензину II, так і його рецептора GPR14 на ендотеліальних клітинах при цирозі печінки підвищена [10, 21]. Вазоконстрикторний вплив на мікроциркуляцію печінки має активація тромбоцитів, продукція яких клітинами Купфера при цирозі печінки також збільшена [5, 10]. Цьому впливу сприяє продукція клітинами Купфера простагландину F2, тромбоксану A2 і лейкотрієну D4 [10, 14]. Загальновідома системна судинопресорна дія катехоламінів, що забезпечує ефект, зв'язуючись з  $\alpha$ -,  $\beta$ -рецепторами. Локальну судинопресорну дію має синтезований зірчастими клітинами печінки норадреналін, впливаючи на  $\alpha$ 1-адренорецептори ворітної вени [10, 28].

У результаті зміни структури мембрани і під впливом цитокінів росту (трансфор-

муючого фактора росту- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) і тромбоцитарного фактора росту (PDGF), що виділяються мононуклеарами, рухливість зірчастих клітин збільшується. Це ремодулює синусоїди, стимулює їхню фіброгенну активність, що призводить до гіперпродукції позаклітинного матриксу в зоні мононуклеарного інфільтрату [9, 10, 20]. За участю фібробластів, попередниками яких у печінці є клітини Іто, синусоїдальний простір проростає сполучною тканиною. Накопичення колагенів I, III і IV типів у просторі Діссе «капіляризує» фіброгенез і порушує мікроциркуляцію печінки. Ці зміни – основа розвитку ПГ [9, 10].

Отже, зміна архітектури печінки внаслідок дифузного фіброзу та формування вузлів регенерації, а також порушення метаболізму місцеводіючих вазоактивних речовин, зокрема NO та ET-1, підвищують портальний судинний опір [3, 15].

Портальний кровотік формується між двома капілярними системами (мікроциркуляторне русло кишечника та синусоїди печінки) і тому дуже залежить від опору у них [8, 9]. Гемодинамічне перевантаження в спланхнічному судинному руслі порушує мікроциркуляцію в стінці тонкої кишки, де відбувається перерозподіл кровотоку у напрямку від слизової оболонки до м'язової. Гіпоксія слизової оболонки стимулює вироблення VEGF і активацію ендотеліальної NOS (eNOS) [10]. Це може бути раннім молекулярним сигналом, який запускає каскад реакцій, що призводить до розвитку гіпердинамічного циркуляторного статусу [9, 16, 23]. Гіпердинамічний циркуляторний статус внутрішньоорганного кровотоку відповідає другій теорії формування ПГ (forward flow), коли збільшується серцевий викид і зменшується периферичний судинний опір, що сприяє легеневої гіпертензії, лівошлуночкової недостатності кровообігу, хронізації і прогресуванню ПГ [16, 18, 23].

Подальше підвищення вмісту eNOS і збільшення активності білка теплового шоку (Hsp90) призводить до системної вазоди-

латації і внутрішньоорганного венозного застою. Крім того, гіперпродукція VEGF і NO за участю NADPH-оксидази, NO-1 і фактора індукваного гіпоксією, сприяє індукції спланхнічного ангиогенезу [2, 10, 20, 24]. Останній відіграє провідну роль у розвитку портосистемного колатерального кровообігу, який є компенсаторним механізмом, спрямованим на декомпресію підвищеного портального тиску [4, 10]. Характерно, що формування ПКШ мало впливає на зниження портального тиску, оскільки через гіпердинамічний циркуляторний статус кровотоку, що супроводжується посиленням серцевого викиду, зменшенням периферичного судинного опору, розкриваються артеріо-венозні комунікації [10, 13]. Внаслідок розвитку артеріо-портальних шунтів формується синусоїдальний блок з артеризацією кровотоку в печінці. Останнє утруднює приплив портальної крові та підвищує портальний тиск [1].

Однією із патогенетичних ланок цих порушень є надходження через мережу ПКШ судинорозширювальних речовин, які зазвичай метаболізуються печінкою (зокрема, глюкагон, передсердний натрійуретичний пептид, ендоканабіноїди, ендотоксин), збільшення вироблення ендотелієм місцеводіючих вазодилаторів (простацикліну, NO, CO, адренomedуліну, H<sub>2</sub>S тощо) [10, 13, 18].

Спланхнічне повнокров'я внаслідок вазодилатації і внутрішньоорганного венозного застою знижує ефективний об'єм крові. Розвивається тенденція до артеріальної гіпотонії, що викликає активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатичної нервової системи. Однак, незважаючи на підвищений вміст ендогенних вазоконстрикторів (норадреналіну, ET-1, AT II), чутливість до них судин значно знижена, що зумовлено зменшенням активності протеїнкінази C при гіперпродукції NO [5, 6, 10].

Встановлено, що при ПГ спостерігається істотна атрофія симпатичної нервової системи по всьому брижовому судинному басейні, що викликає прогресування спланх-

нічної вазодилатації. Можливим поясненням цього може бути локальне зниження функції таких нейротропінів, як фактор росту нервів і нейротропін-3 [7, 10]. До того ж підвищена експресія нейрональної NOS за участю Hsp90 у периваскулярних нейронах брижових артерій може бути додатковим чинником релаксації гладеньких м'язів судин брижі при ПГ [10, 25].

Важливим патогенетичним фактором виникнення ПГ є недостатня пропускна здатність нижньої порожнистої вени при формуванні колатерального кровотоку як за рахунок фіксації її в ригідному діафрагмальному кільці, так і внаслідок здавлення печінкового сегмента вузлами-регенератами. Збільшення об'єму відтоку по нижній порожнистій вені з одночасним звуженням її печінкового сегмента призводить до розвитку кавальної гіпертензії, яка ще більше ускладнює транспечінковий кровотік [1]. Велике патогенетичне значення у прогресуванні ПГ має функціональний стан непарної вени, оскільки її функціональна неспроможність з ретроградним кровотоком у всіх випадках викликає варикозне розширення вен езофагогастрального сегмента [31]. Причиною такої неспроможності є застій крові в її системі, особливо при хронічній серцевій недостатності [17].

При ПГ формуються 4 основні групи ПКШ, однак клінічно визначальним залишається гастроєзофагальний колатеральний шлях. Підвищений портальний тиск передається на функціонуючі гастроєзофагальні колатералі, викликаючи варикозне розширення вен. Відтік крові з варикозного розширення вен здійснюється в основному в непарну і напівнепарну вени, а через венозні комуніканти перфорується м'язовий шар стравоходу до вен підслизової основи. Вважають, що саме в зоні комунікантів кровотік з вен стравоходу зустрічає перешкоду, яка спричинює недостатність пропускної спроможності цих вен. З розвитком захворювання та формуванням колатерального кровообігу може з'явитися гіпертензія в системі непарної вени і виражений венозний застій поширюється грудний

відділ стравоходу [9, 11, 17, 30].

Механізм формування варикозного розширення вен проксимального відділу шлунка інший. При порушенні відтоку по селезінковій вені її функцію починають виконувати короткі вени шлунково-селезінкової зв'язки, значно розширюючись (іноді до 10–11 мм). Перетікання між зазначеними двома венозними зонами здійснюється в ділянці великої кривизни через вени м'язового шару стінки шлунка, що вважається перешкодою для їх розширення і пропускної здатності. Пройшовши цей бар'єр, кров спрямовується з підслизових судин в напрямку малої кривизни шлунка, де зустрічає другий бар'єр у вигляді м'язового шару малої кривизни шлунка. Саме це лежить в основі варикозного розширення вен проксимального відділу шлунка, які в свою чергу анастомозують з підсерозними венами шлункової стінки, що пов'язані в цьому відділі з лівою шлунковою веною [9, 11, 17, 30].

Безпосередньо розриву венозної стінки передують трофічні розлади слизової оболонки над варикозним розширення вен. У результаті утворюються ерозії та оголюється ділянка стінки варикозного розширення вен. Пусковим механізмом розриву стінки є порталний гіпертонічний криз, зумовлений збільшенням артеріального і портального притоку крові до шлунка та стравоходу після прийому їжі, фізичного навантаження або безпосередньо внаслідок її прямого механічного пошкодження [9, 11, 30]. Цей факт, а також неможливість спадіння стінок варикозного розширення вен стравоходу внаслідок склерозу паравазальної клітковини, локального порушення гемокоагуляції в зоні джерела кровотечі пояснює тривалість геморагії з варикозного розширення вен стравоходу та шлунка [17].

У механізмі розвитку спленоменгалії основну роль відіграє порушення відтоку крові із селезінки, утворення артеріо-венозних шунтів, спрямованих на артеризацію крові в селезінковій вені, і як наслідок зменшення гіпоксії в печінці. Застій крові в селезінці

призводить до гіперплазії і гіпертрофії ретикулоендотеліальних елементів, гіпоксії органа і розростанню сполучної тканини. При порушенні венозного відтоку від селезінки роль венозної системи беруть на себе лімфатичні судини органа. Застійна лімфа дифундує в навколелімфатичний простір, що ще більшою мірою сприяє проліферації сполучної тканини в органі. Нерідко спленоменгалію супроводжує цитопенічний синдром (гіперспленізм). У його патогенезі першорядне значення надають підвищеному депонуванню і руйнуванню клітин крові в селезінці, а також її пригнічувальний вплив на кістковий мозок [17, 19]. З прогресуванням захворювання явища гіперспленізму поглиблюються приєднанням аутоімунного компонента [11]. Тому найбільш часто гіперспленізм проявляється переважним зниженням одного або двох типів клітин периферичної крові [4, 31].

Патогенез асциту асоціюють із посиленням функціонування лімфатичної системи, яка сприяє розвантаженню венозної мережі печінки, але в подальшому призводить до динамічної недостатності лімфообігу і «пропотіванню» рідини з поверхні печінки в черевну порожнину. Важливу роль у патогенезі асциту відіграє гіпоальбумінемія, з якою пов'язують зниження колоїдно-осмотичного тиску плазми крові і трансудацію рідини в зоні венозного стазу. Асцит пов'язують із затримкою натрію та води через їх реабсорбції в канальцях нирок, що зумовлено дією альдостерону. Гіперальдостеронізм при цирозі печінки виникає внаслідок підвищеної секреції альдостерону, пов'язаної з надлишковою активацією ренін-ангіотензинової системи, і зменшеною інактивацією гормону через печінково-клітинну недостатність [17].

Варто відмітити, що асцит сприяє збільшенню внутрішньочеревного тиску, що прямо пропорційно погіршує показники ворітно-печінкової гемодинаміки, циркуляцію крові в системі нижньої порожнистої вени, в органах черевної порожнини і, зокрема, в ниркових

венах. Разом з цим обмежується функція діафрагми і, відповідно, дихальна екскурсія легень, утруднюється серцева діяльність. Підвищення внутрішньочеревного тиску, що виникає, викликає гастроєзофагальний рефлюкс, який у свою чергу може провокувати кровотечу з варикозного розширення вен стравоходу [27].

Отже, сучасне розуміння патофізіологічних механізмів синдрому ПГ дає змогу визначити діагностичні критерії відповідно періоду його перебігу і більш ґрунтовно вибрати патогенетично обґрунтований метод лікування виявлених порушень.

**Т.В. Романюк, И.Я. Дзюбановский, О.В. Кузив**

### **ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ СИНДРОМА ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

В обзоре литературы приведены современные представления о ведущих патофизиологических механизмах формирования синдрома внутрипеченочной портальной гипертензии, а также о этиопатогенетических факторах развития таких основных осложнений, как варикозное расширение вен пищевода, кардии желудка с кровотечением из них, асцита, гиперспленизма.

Ключевые слова: патогенез, синдром портальной гипертензии, осложнения синдрома портальной гипертензии.

**T.V. Romanyuk, I.Ya. Dzyubanovskiy, O.V. Kuziv.**

### **MAIN PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF INTRAHEPATIC PORTAL HYPERTENSION SYNDROME**

This review presents modern understanding of the pathophysiological mechanisms which lead to intrahepatic portal hypertension syndrome, as well as the development of main complications, such as esophageal varices, cardiac bleeding, ascites, hypersplenism.

Key words: pathogenesis, portal hypertension syndrome, complications of portal hypertension.

*Gorbachevsky Medical University, Ternopil.*

### **REFERENCES**

1. Andreev G.N. Pathogenesis, diagnosis, treatment and organization of care for patients with chronic liver diseases. V. Novgorod; 2004.
2. Angermayr B., Fernandez M., Mejias M. NAD(P)H oxidase

- modulates angiogenesis and the development of porto-systemic collaterals and splanchnic hyperaemia in portal hypertensive rats. *Gut*. 2007; **56**(4):560-564.
3. Assela T., Boyer N., Gimont M.K. In chronic hepatitis C liver fibrosis is associated with the severity of necrosis and inflammation, but not with steatosis. *Hepatology*. 2003; **6**:50-55.
4. Carmeliet P. Manipulating angiogenesis in medicine. *J. Intern. Med*. 2004; **255**(5):538-561.
5. Chen Y., Wang C.P., Lu Y.Y. Hepatic stellate cells may by potential effectors of platelet activating factor induced portal hypertension. *World J. Gastroenterol*. 2008; **14**(2):218-223.
6. Cichoż-Lach H., Celinski K., Slomka M., Kasztelan-Szczerbinska B. Pathophysiology of portal hypertension. *J. Physiol. Pharmacol*. 2008; **59**(2):231-238.
7. Coll M., Martell M., Raurell I. Atrophy of mesenteric sympathetic innervation may contribute to splanchnic vasodilation in rat portal hypertension. *Liver Int*. 2010; **30**(4):593-602.
8. Garbuzenko D.B. Possibility of reducing portal pressure by small bowel resection in experimental and clinical. In: Collection scientific works department Surgical Clinic of Chelyabinsk Medical Institute: "Topical Issues surgery of abdominal and thoracic cavity"; 1992. P. 40-45.
9. Garbuzenko D.B. Bleeding from esophageal varices and gastric patients with liver cirrhosis: pathogenesis, prevention and treatment. Chelyabinsk: Publishing house «Eastern Gate»; 2004.
10. Garbuzenko D.B. Pathophysiological mechanisms and new directions therapy of portal hypertension in liver cirrhosis. *Clinical. Gastroenterol., Hepatol. Prospects*. 2010; **6**:11-20.
11. Garbuzenko D.B., Bordunovsky V.N., Shadryncev A.N., Burulev A.L. Causes of bleeding varices of the esophagus in patients with liver cirrhosis. *Hieroglyph*. 1999; **6**:28-30.
12. Fiorucci S., Antonelli E., Morelli A. Nitric oxide and portal hypertension: a nitric oxide-releasing derivative of ursodeoxycholic acid that selectively releases nitric oxide in the liver. *Dig. Liver Dis*. 2003; **35**(2):61-69.
13. Gatta A., Bolognesi M., Merkel C. Vasoactive factors and hemodynamic mechanisms in the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *Mol. Aspects Med*. 2008; **29**(1-2):119-129.
14. Graupera M., Garcia-Pagan J.C., Abraldes J.G. Cyclooxygenase-derived products modulate the increased intrahepatic resistance of cirrhotic rat livers. *Hepatology*. 2003; **37**(1):172-181.
15. Hernandez-Guerra M., Garcia-Pagan J.C., Turnes J. Ascorbic acid improves the intrahepatic endothelial dysfunction of patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology*. 2006; **43**:485-491.
16. Kinoshita K., Iimuro Y., Otagawa K. Adenovirus-mediated expression of BMP-7 suppresses the development of liver fibrosis in rats. *Gut*. 2007; **5**:706-714.
17. Kulesha V.F. Portal hypertension. Blagoveshchensk: Amursk Stat. Med. Academy; 2011.
18. Kushnir I.E. Portal hypertension: from pathophysiology to treatment. *Modern gastroenterology*. 2009; **1**(45):86-92.

19. Lazutkin M.V. Surgical correction of hypersplenism in patients with portal hypertension. Sergei Kirov Military Medical Academy, 2006. 131.
20. Lee J.S., Semela D., Iredale J., Shah V.H. Sinusoidal remodeling and angiogenesis: a new function for the liver-specific pericyte?. *Hepatology*. 2007; **45**(3):817-825.
21. Liu D., Chen J., Wang J. Increased expression of urotensin II and GPR14 in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Int. J. Mol. Med.* 2010; **25**(6):845-851.
22. Lugo-Baruqui A., Munoz-Valle J.F., Arevalo-Gallegos S., Armendariz-Borunda J. Role of angiotensin II in liver fibrosis-induced portal hypertension and therapeutic implications // *Hepatology Res.* 2010; **40**(1):95-104.
23. Majid S., Azam Z., Shah H.A. Factors determining the clinical outcome of acute variceal bleed in cirrhotic patients. *Indian J. Gastroenterol.* 2009; **28**(3):93-95.
24. Martell M., Coll M., Ezkurdia N. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension. *World J. Hepatol.* 2010; **2**(6):208-220.
25. Moleda L., Jurzik L., Froh M. Role of HSP-90 for increased nNOS-mediated vasodilation in mesenteric arteries in portal hypertension. *World J. Gastroenterol.* 2010; **16**(15):1837-1844.
26. Ozatli D., Koksai A.S., Haznedaroglu I.C. Anemias in Chronic Liver Diseases. *Hematology*. 2000; **5**(1):69-76.
27. Rusin A.V. Integrated staged treatment of portal hypertension complicated by ascitic syndrome. Kharkiv National Medical University. 2005.
28. Sancho-Bru P., Bataller R., Colmenero J. Norepinephrine induces calcium spikes and proinflammatory actions in human hepatic stellate cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006; **291**(5):877-884.
29. Schogolev A.A., Al Sabanchi O.A., Miziano S.A., Grooms D. New technologies in treatment of bleeding varices esophagus and stomach. *Russian Journal of Medicine*. 2002; **4**:41-43.
30. Sherlock Sh. July J. Diseases of the liver and biliary tract. Moscow: GEOTAR Medicine; 1999.
31. Turmahanov S.T. Role azygos vein in pathogenesis varices and bleeding stomach varices in patients with portal hypertension. Novgorod State University. Medical Education Institute; 2002.

*ДВНЗ „Терноп. мед. ун-т ім. І.Я. Горбачевського  
МОЗ України”  
E-mail: 666sir999@gmail.com*

*Матеріал надійшов  
до редакції 08.04.2013*