

117. Yandle T.G., Richards A.M., Gilbert A. et al. Assay of brain natriuretic peptide (BNP) in human plasma: evidence for high molecular weight BNP as a major plasma component in heart failure // *J Clin Endocrinol Metab.* 1993. V.76, p.832–838.

118. Yandle T.G., Richards A.M., Nicholls M.G. et al. Metabolic clearance rate and plasma half life of a-human atrial natriuretic peptide in man // *Life.* 1986. Sci V.38, p.1827–1833.

119. Yasoda A., Ogawa Y., Suda M. et al. Natriuretic peptide regulation of endochondral ossification. Evidence for possible roles of the C-type natriuretic peptide/guanylyl cyclase-B pathway // *J Biol Chem.* 1998. V.273, p.11695–11700.

120. Yasoda A., Komatsu Y., Chusho H. et al. Overexpression of CNP in chondrocytes rescues achondroplasia through a MAPK-dependent pathway // *Nat Med.* 2004. V.10, p.80–86.

Сведения об авторах:

Туманский В.А. – д.мед.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ, директор Института клинической патологии человека;

Туманская Н.В. - ассистент кафедры урологии с курсом рентгенологии ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Туманский Валерий Алексеевич, ЗГМУ, пр.Маяковского,26 г.Запорожье, 69035, УКРАИНА. Тел.: (061) 233-50-93

УДК 616.36-004-07-08-035

В.Н. Клименко, А.С. Тугушев

МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: цирроз печени, микроциркуляция.

Обобщены основные патогенетические моменты нарушения микроциркуляторного русла при циррозе печени; показано значение нарушения микроциркуляции в развитии как цирроза, так и его осложнений.

МИКРОЦИРКУЛЯЦІЯ ПРИ ЦИРОЗІ ПЕЧІНКИ

В.Н.Клименко, А.С.Тугушев

Узагальнено головні патогенетичні моменти порушення мікроциркуляторного русла при цирозі печінки; показано значення порушення мікроциркуляції в розвитку як цирозу, так і його ускладнень.

Ключові слова: цироз печінки, мікроциркуляція

Патологія. – 2008. – Т5., №4. – С. 13-17

MICROCIRCULATION IN LIVER CIRRHOSIS

V.N.Klimenko, A.S.Tugushev

The basic pathogenetic moments of disturbance of microcirculatory bed are generalized in liver cirrhosis, significance of microcirculation disturbance in development of cirrhosis as well as its complications are shown.

Key words: liver cirrhosis, microcirculation

Pathologia. 2008; 5(4): 13-17

Цирроз печени (ЦП) определяется как необратимый диффузный процесс, характеризующийся фиброзом, образованием паренхиматозных узлов (узлов-регенератов), перестройкой печеночной гистоархитектоники и микроциркуляторного русла печени [8,9,13,15,24,48,49]. Микроциркуляторное русло (МЦР) включает синусоиды, портальные и печеночные венулы, печеночные артериолы [1,13,16]. Синусоиды являются основным структурно-функциональным компонентом печеночной микроциркуляции, их состояние определяет функцию печени в целом. Синусоидальные клетки составляют 35-40% клеточного состава печени. Основными являются: эндотелиоциты (синусоидальные эндотелиальные клетки – СЭК); клетки Купфера или макрофаги печени, составляющие около 70% всей макрофагальной популяции организма (преобладают в перипортальных зонах); звездчатые клетки печени (ПЗК) (липоциты, миофибробласты, клетки Ито, печеночные перициты), располагающиеся в перисинусоидальном пространстве, находятся в тесной функциональной связи с гепатоцитами, эндотелиоцитами и макрофагами [8,11,12,13]. Синусоидальные клетки представляют независимые клеточные линии, каждая из которых содержит собственную пролиферирующую популяцию [13]. Они играют важную роль в регуляции внутрипеченочного сосудистого гомеостаза через продукцию широкой разновидности биологически активных веществ

в ответ на различные физические и химические стимулы. Нарушения межклеточного взаимодействия приводит к синусоидальной патологии, лежащей в основе многочисленных заболеваний печени [26,46,52,57,69].

Эндотелиальная дисфункция. Эндотелиальная дисфункция определяется как нарушение нормальных эндотелиальных функций, вызванных дисбалансом вазоконстрикции и вазодилатации, про- и антикоагуляции, ростстимулирующих и ингибирующих факторов и др. [45]. При ЦП эндотелиальная дисфункция проявляется угнетением эндотелийзависимого расслабления в пределах микроциркуляторной единицы печени, вносящего свой вклад в увеличение внутрипеченочного сосудистого сопротивления [26,45,46]. Наиболее изученным механизмом развития эндотелиальной дисфункции является дисбаланс между увеличенными сосудосуживающими стимулами и сниженными вазорелаксационными механизмами, обусловленными нарушением системы эндотелинсинтетаза – эндотелин – оксид азота (NO) (оксид азота вызывает вазодилатацию, влияет на миграцию тромбоцитов, моноцитов, опосредованно участвует в реакциях тромбоза и воспаления). Синусоидальные эндотелиальные клетки отвечают на воздействие биологически активных веществ сокращением фенестр, нарушая обмен между синусоидами и пространством Диссе [66]. Сокращение печеночных звездчатых клеток (ПЗК) приводит к умень-

шению просвета синусоидов, сокращению портальных/септальных миофибробластов и сосудистых гладкомышечных клеток в портальных венулах [3,26,48,56,66]. На сегодняшний день признано, что синусоидальная вазоконстрикция вследствие дисфункции является начальным этапом развития портальной гипертензии при диффузных заболеваниях печени [46,65,73].

Капилляризация синусоидов вследствие продолжительной эндотелиальной дисфункции заключается в потере порозности синусоидального эндотелия (дефенестрация) с формированием субэндотелиальной базальной мембраны [46,57]. Эти изменения обуславливают нарушение обмена между кровью и гепатоцитами, гепатоцитами и перисинусоидальным пространством, стимулируя процессы фиброгенеза и прогрессирование воспалительных изменений при циррозе [11,12,13,26,45].

Внутрипеченочный неоангиогенез. Ангиогенез и синусоидальная модернизация в норме необходимы для восстановления кровотока в новых аваскулярных островках гепатоцитов, появляющихся в процессе регенерации. ПЗК, клетки Купфера, СЭК мигрируют в эти паренхиматозные «островки», приводя к формированию новых синусоидальных ответвлений [18,52,57]. При циррозе печени ангиогенез тесно связан с фиброзом и узловой трансформацией.

Венозный неоангиогенез. На месте мостовидных некрозов развиваются соединительнотканые септы с отсутствием сети синусоидов, вместо них выявляются многочисленные расширенные венозные стволы, по которым кровь непосредственно из системы воротной вены попадает в печеночные вены, лишая кровоснабжения многие печеночные доли, что приводит к дальнейшей ишемии гепатоцитов и прогрессированию фиброза [12,13,14,16].

Артериальный неоангиогенез. Реваскуляризация областей повреждения происходит за счет развития артериальной капиллярной сети, связанной как с развитием соединительной ткани, так и формированием узлов регенерации [26,46]. Фактически происходит рекапитуляция эмбриогенеза и восстановление капиллярной сети, которая существовала в фетальной печени [12]. Прогрессирование цирроза связано с обеднением синусоидального кровотока и компенсаторной капилляризацией печеночной паренхимы [2,12]. Гепаторенальный, гепатолиенальный и перфузионный индексы печени (отношение артериальной составляющей к общему объему притекающей крови) говорят об интенсификации артериального печеночного кровотока при циррозе [5,6,10,50]. Ангиогенез в регенераторных узлах приводит к развитию хаотической, плохо организованной сосудистой сети с извилистыми, нерегулярно сформированными и негерметичными сосудами, которые неспособны поддержать эффективный кровоток [23,52].

Большинством исследователей признается ведущая роль звездчатых клеток печени в ангиогенезе и сосудистой модернизации при циррозе [21,26,52,67]. Основными химическими посредниками ангиогенеза являются сосудистый эндотелиальный (VEGF) и тромбоцитарный (PDGF) факторы роста [32,33].

Следствием нарушения печеночного МЦР является прогрессирующее уменьшение количества синусоидов, формирование внутрипеченочных портокавальных шунтов, узловая трансформация, малигнизация узлов, развитие внутрипеченочной формы портальной гипертензии,

Гипердинамический тип кровообращения. Печеночная дисфункция и портальная гипертензия ведут к генерализованной вазодилатации, уменьшению периферического сосудистого сопротивления, внутриорганному венозному застою, гиперволемии, увеличению сердечного выброса – гипердинамическому типу кровообращения [3,16,37,45,46,49,55,58]. Выделяют два основных механизма увеличения висцерального кровотока: повышение уровня циркулирующих вазодилататоров, поступающих в системный кровоток через сеть естественных и патологических портокавальных шунтов (глюкагон, желчные кислоты, простагландины, адреномедуллин, NO, CO, H₂S, простагландин, эндогенные производные опиоидов и др.), и снижение чувствительности сосудов к эндогенным вазоконстрикторам, что приводит к дальнейшей активации системных эндогенных сосудосуживающих систем (симпатическая нервная система, ангиотензин–ренин, вазопрессин и др.), следствием чего является полиорганное нарушение микроциркуляторного русла [4,26,42,44,58,71].

Висцеральный неоангиогенез. Портальная гипертензия и системная вазодилатация способствуют формированию новых кровеносных сосудов как артериальных – капилляризация, так и венозных – между воротной и каваальной системами [26,46]. Капилляризация способствует увеличению висцерального кровотока и дальнейшему увеличению портального давления. Портокавальные коллатерали способствуют централизации кровотока, усиливая гипердинамический тип кровообращения и снижая портальную перфузию печени. Медиаторами висцерального ангиогенеза, как и печеночного, являются сосудистый эндотелиальный и тромбоцитарный факторы роста, гем-оксигеназа [26,32,32,45,46]. Исследования, блокирующие VEGF (VEGF/PDGF), показали снижение степени формирования портосистемных коллатералей с уменьшением коллатерального кровотока и портального давления [26,45].

Следствием нарушения внепеченочного микроциркуляторного русла являются внепеченочные проявления цирроза печени: варикозное расширение вен, гепаторенальный и гепатопульмональный синдромы, цирротическая кардиомиопатия, портосистемная энцефалопатия и др. [4,1640,51,58,61,68].

Тромбоз. При морфологическом исследовании 61 цирротической печени, удаленной при трансплантации, интимный фиброз вследствие тромбоза был выявлен в печеночных и портальных венах в 70% и 36% случаев соответственно. Поражение печеночных вен было очаговым и в значительной степени ограничивалось венами среднего калибра. Поражение портальных сосудов более равномерно распространялось по всей печени. Наблюдалась взаимосвязь тромбоза с региональными изменениями размеров цирротических узелков и рецидивными

кровотечениями в анамнезе [27,36,72]. При целенаправленном обследовании больных ЦП различные авторы указывают на наличие тромбогенных заболеваний вследствие врожденных (дефицит естественных ингибиторов свертывания) или приобретенных (миелопролиферативные заболевания, антифосфолипидный синдром, дефицит протеинов S и C, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, болезнь Бехчета) коагулопатий; прием пероральных контрацептивов, беременность, гипергомоцистеинемия, когда происходит инфильтративное поражение портальных зон и синусоидов; действие некоторых токсических веществ (захватываются эндотелиальными клетками в пространстве Диссе), что ведет к обструкции мелких ветвей воротной вены и усиленному фиброгенезу. Тромбоз может развиваться в результате перитонита, неспецифического язвенного колита, болезни Крона, ревматоидного артрита, сахарного диабета и др. [16,28,29,72]. Гемодилуция и гиперспленизм (как следствия портальной гипертензии при ЦП) уменьшают периферические индексы клеток крови и, таким образом, маскируют периферические особенности крови при различных коагулопатиях. Поэтому обычные диагностические критерии не могут быть адекватно интерпретированы у пациентов с ЦП. Нерешенным остается вопрос, является ли тромбоз первичным заболеванием, способствующим ускоренному фиброзу и циррозу, или же следствием цирроза, вызывающего развитие его осложнений. При этом антикоагулянтная терапия, вероятно, могла бы быть эффективной как в плане профилактики цирроза, так и лечения его осложнений [20,72].

Экспериментально показано, что интоксикация СС14 вызывает раннее развитие тромбоза с последующей облитерацией сосудов некротических областей и фиброзных септ. Тяжесть поражения вирусным гепатитом связана с капиллярными тромбами, вероятно вследствие индукции прокоагулянтных систем в активированных эндотелиальных клетках и макрофагах. У больных с хроническим гепатитом С или жировым гепатозом неалкогольного генеза снижение содержания антитромбина, протеинов С и S, повышение фактора VIII были связаны с более тяжелой стадией фиброза и ускоренной прогрессией цирроза [22,31,59]. Более агрессивное течение вирусного гепатита С связано с увеличенным риском развития тромбоза печеночных венул – вено-окклюзионная болезнь. У таких пациентов цирроз печени развивался, в среднем, через 18 лет (при отсутствии тромботических осложнений среднее время развития цирроза 40 лет) [29,31,60]. Облитерация портальных венул приводит к синусоидальной дилатации, капилляризации в пределах или по периферии портальных трактов, фиброзу портальных трактов, регенеративным изменениям в дольке по типу узловой трансформации. Узловая гиперплазия, как полагают, является результатом гиперпластической реакции на увеличенный печеночный артериальный кровоток при обструкции портальных венул [43,54,62,72].

Таким образом, нарушение микроциркуляторного рус-

ла печени является первичным звеном патогенеза диффузных заболеваний печени с последующей трансформацией в цирроз и развития внепеченочных осложнений. Наметившийся в последние десятилетия прогресс медикаментозного лечения диффузных заболеваний печени основан на целенаправленной коррекции нарушений МЦР, а именно: торможение ангиогенеза, угнетение системной вазодилатации, стимуляция висцеральной вазоконстрикции и печеночной вазодилатации [33,34,26,45,46,49,58,63,64,70,73]; трансплантация синусоидальных эндотелиальных клеток [25,35,46]; использование ядерных рецепторов [30,41] и нанотехнологий (нанокапсулы) [39,46], длительная антикоагуляционная терапия [17,38,53,72]. Современная диагностика цирроза печени должна обязательно включать оценку микроциркуляторного русла, а эффективность хирургических методов лечения – определяться влиянием на печеночную микроциркуляцию.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Афукова О.А., Юдин А.Л. Лучевая диагностика цирроза печени (обзор литературы) // Медицинская визуализация. - 2005. - №5. - С.32-43.
2. Борисов А.Е., Кащенко В.А. «Хирургический ангиогенез» при портальной гипертензии и онкологических заболеваний // Анналы хирургической гепатологии. - 2004. - т.9, №1. - С.25-30.
3. Гарбузенко Д.В. Патогенез портальной гипертензии при циррозе печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2002. - №5. - С.23-28.
4. Гарбузенко Д.В. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени // Терапевтический архив. - 2007. - №2. - С.73-77.
5. Залесский В.Н., Жайворонок М.Н., Дынник О.Б. Спиральная компьютерная томография диффузных поражений печеночной ткани: цирроз печени // Украинский медицинский часопис. - 2006 (III/IV). - №2 (52). - С. 50-57.
6. Котенко О.Г. Хирургічне лікування ускладнень цирозу печінки // Автореферат ... д.мед.н., 2001, Київ. - 33 с.
8. Маянский Д.Н., Зубахин А.А. Клеточно-молекулярные механизмы формирования цирроза печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гематологии, колопроктологии. - 1998. - №6. - С.5-12.
9. Медведев В.С., Калимон О.Р. Ультразвуковая доплерография при циррозе печени // Променева диагностика, променева терапія. - 2006. - №2. - С.22-30.
10. Назыров Ф.Г., Девятов А.В., Ибадов Р.А. и др. Сравнительный анализ различных вариантов центрального портосистемного шунтирования у больных циррозом печени // Анналы хирургической гепатологии. - 2005. - т.10, №2. - С.6-13.
11. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Толмечев М.С. и др. Возможность обратимости цирроза печени (клиническая и патогенетические предпосылки) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2006. - №1. - С.20-29.
12. Ретин В.С., Сухих Г.Т. Медицинская клеточная биология. - М., Российская академия медицинских наук: БЭБиМ, 1998. - 200 с.
13. Серов В.В., Латип К. Морфологическая диагностика заболеваний печени / АМН СССР. - М.: Медицина, 1989. - 336с.
14. Черешнева Ю.Н., Митьков В.В. Возможности визуализирующих методов в исследовании гемодинамики печени // Ультразвуковая диагностика. - 2000. - №3. - С.103-111.
15. Шитулін В.П. Цироз печінки: питання терапії // Лікарська справа. - 2007. - №1-2. - С.36-40.
16. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных

путей: практическое руководство / Пер. с англ.; Под редакцией З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина.- М.: ГЕОТАР-МЕД, 2002.- 864 с.

17. Abe W, Ikejima K, Lang T et al. Low molecular weight heparin prevents hepatic fibrogenesis caused by carbon tetrachloride in the rat // *J Hepatology*.- 2007.- Vol.46 (2).- 286-294.

18. Aleffi S, Petrai I, Bertolani C et al. Upregulation of proinflammatory and proangiogenic cytokines by leptin in human hepatic stellate cells // *Hepatology*.- 2005.- Vol.42 (5).- P.1339-1348.

19. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis // *J Hepatology*.- 2004.- Vol. 40 (3).- P.736-741.

20. Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M et al. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses // *Am J Gastroenterol*.- 2007.- Vol. 102.- P.1-7.

21. Anan A, Baskin-Bey ES, Bronk SF et al. Proteasome inhibition induces hepatic stellate cell apoptosis // *Hepatology*.- 2006.- Vol.43 (2).- P. 335-344.

22. Assy N, Bekirov I, Mejritsky Y et al. Association between thrombotic risk factors and extent of fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver diseases // *World J Gastroenterol*.- 2005.- Vol. 11.- P. 5834-5839.

23. Baluk P, Hashizume H, McDonald DM. Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer // *Curr Opin Genet Dev*.- 2005.- Vol. 15.- P. 102-111.

24. Bataller R, Brenner AD. Liver fibrosis // *J Clin Invest*.- 2005.- Vol.115(2).- P.209-218.

25. Bente D, Follenzi A, Bhargava KK, Kumaran V et al. Hepatic targeting of transplanted liver sinusoidal endothelial cells in intact mice // *Hepatology*.- 2005; 42 (1).-p. 140-148.

26. Bosch J, Berzigotti A, Carlos JG-P et al. The management of portal hypertension: Rational basis, available treatments and future options // *J Hepatology*.- 2008.- Vol.48 (Sup.1).- P.68-92.

27. Cazals-Hatem D, Vilgrain V, Genin P et al. Arterial and portal circulation and parenchymal changes in Budd-Chiari syndrome: a study in 17 explanted livers // *Hepatology*.- 2003.- Vol.37 (6).- P. 510-519.

28. Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D et al. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis // *Br J Haematol*.- 2005.- Vol.129.- P. 553-560.

29. Colaizzo D, Amitrano L, Iannaccone L et al. Gain-of-function gene mutations and venous thromboembolism: distinct roles in different clinical settings // *J Med Genet*.- 2007.- Vol.44.- P.412-416.

30. Das A, Zapico FM, Cao S et al. Disruption of an SP2/KLF6 repression complex by SHP is required for farnesoid X receptor-induced endothelial cell migration // *J Biol Chem*.- 2006.- Vol.281.- P.39105-39113.

31. De Latour RP, P. Ribaud, M. Robin, D. Valla et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant in HCV-infected patients // *J Hepatology*.- 2008.- Vol.48 (6).- P. 1008-1017.

32. Fabris L, Cadamuro M, Libbrecht L et al. Epithelial expression of angiogenic growth factors modulate arterial vasculogenesis in human liver development // *Hepatology*.- 2008.- Vol.47 (2).- P. 719-728.

33. 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. 46, Issue 4.- P. 1208 – 1217.

34. Fiorucci S, Distrutti E, Cirino G, Wallace JL. The emerging roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract and liver // *Gastroenterology*.- 2006.- Vol.131.- P.259-271.

35. Follenzi A, Ulla M, Novikoff P, Gupta S. Reconstitution of the mouse liver with genetically modified liver sinusoidal endothelial cells (LSEC) for biological studies and cell and gene therapy applications // *Hepatology*.- 2006.- Vol.44 (1).-p. 255A.

36. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study // *Gut*.- 2006.- Vol. 55.- P.403-408.

37. Garcia-Tsao G., Jaime Bosch, Roberto J. Portal hypertension and variceal bleeding - Unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver diseases and European Association for the study of the liver single-topic conference // *Hepatology*.- 2008.- Vol. 47 (5).- P. 1764 – 1772.

38. Gillibert-Duplantier J, Neaud V, Blanc JF et al. Thrombin inhibits migration of human hepatic myofibroblasts // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*.- 2007.- Vol. 293.- P.128-136.

39. Hackett PB, Ekker SC, Largaespada DA, McIvor RS. Sleeping beauty transposon-mediated gene therapy for prolonged expression // *Adv Genet*.- 2005.- Vol. 54.- P.189-232.

40. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis // *Hepatology*.- 2007.- Vol. 46 (6).- P. 1853 – 1862.

41. He F, Li J, Mu Y, Kuruba R et al. Downregulation of endothelin-1 by farnesoid X receptor in vascular endothelial cells // *Circ Res*.- 2006.- Vol.98.- P. 192-199.

42. Hennenberg M, Trebicka JI, Biecker E et al. Vascular dysfunction in human and rat cirrhosis: Role of receptor-desensitizing and calcium-sensitizing proteins // *Hepatology*.- 2007.- Vol. 45 (2).- P. 495 – 506.

43. Isabel F, Thung SN, Hytioglou P et al. Liver failure and need for liver transplantation in patients with advanced hepatoportal sclerosis // *Am J Surg Pathol*.- 2007.- Vol.31.- P.607-614.

44. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases; from the patient to the molecule // *Hepatology*.- 2006.- V.43 (2, suppl. 1).- P.121-131.

45. Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis // *J Hepatology*.- 2007.- Vol.46 (5).- P.927-934.

46. Iwakiri Y, Grisham M, Shah V. Vascular biology and pathobiology of the liver: Report of a single-topic symposium // *Hepatology*.- 2008.- Vol.47 (5).- P.1754-1763.

47. Iredale JP. Cirrhosis: new research provides a basis for rational and targeted treatments // *BMJ*.- 2003, Juli.- Vol. 327.- P.143-147.

48. Iredale JP. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in solid organ // *J Clin Invest*.- 2007.- Vol. 117(3).- P.539-548.

49. Kalambocis G, Fotopoulos A, Economou M et al. Effects of a 7-day treatment with midodrine in non-azotemic cirrhotic patients with and without ascites // *J Hepatology*.- 2007.- Vol.46 (2).- P.213-221.

50. Koranda P, Myslivecek M, Erban J et al. Hepatic perfusion changes in patients with cirrhosis // *Clin. Nucl. Med*.- 1999.- Vol. 24 (7).- P. 507-510.

51. Krag A, Moller S, Henriksen JH et al. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome // *Hepatology*.- 2007.- Vol. 46, Issue 6.- P. 1863 – 1871.

52. Lee JS, Semela D, Iredale J al. Sinusoidal remodeling and angiogenesis: A new function for the liver-specific pericyte? // *Hepatology*.- 2007.- Vol. 45 (3).- P. 817 – 825.

53. Li W, Zhang J, Huang Q et al. Long-term administering low anticoagulant activity heparin can lessen rat hepatic fibrosis induced by either CCl4 or porcine serum injection // *Hepatology Research*.- 2006.- Vol. 36 (2).- P.115-123.

54. Malamut G, Ziol M, Suarez F et al. Nodular regenerative hyperplasia: The main liver disease in patients with primary hypogammaglobulinemia and hepatic abnormalities // *J Hepatology*.- 2008.- Vol. 48 (1).- P.74-82.

55. Montano-Loza A., Meza-Junco J. Pathogenesis of portal hypertension // *Rev. Invest. Clin*.- 2005.- Vol. 57 (4).- P.596-607.

56. Oben JA. Hepatic fibrogenesis requires sympathetic neurotransmitters // *Gut*.- 2004.- Vol. 53.- P.438-445.

57. Olaso E, Salado C, Egilegor E et al. Proangiogenic role of tumor-activated hepatic stellate cells in experimental melanoma metastasis // *Hepatology*.- 2003.- Vol. 37 (3).- P. 674-685.

58. Paolo A., Carlo Merkel. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis // *J Hepatology*.- 2008.- Vol.48 (Sup.1).- P.93-103.

59. Poujol-Robert A, Boelle PY, Poupon R et al. Factor V Leiden as a risk factor for cirrhosis in chronic hepatitis C // *Hepatology*.- 2004.- Vol.39 (5).- P. 1174-1175.

60. Primignani M, Barosi G, Bergamaschi G et al. Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis // *Hepatology*.- 2006.- Vol.44 (5).- P.1528-1534.

61. 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.- Vol. 130 (1).- P.120-126.

62. Rebouissou S, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma // *J Hepatology*.- 2008.- Vol. 48 (1).- P.163-170.

63. Rankin EB, Biju MP, Liu Q et al. Hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2) regulates hepatic erythropoietin in vivo // *J Clin Invest*.- 2007.- Vol. 117.- P.1068-1077.

64. Ribatti D, Vacca A, Nico B et al. Angiogenesis and anti-angiogenesis in hepatocellular carcinoma // *Cancer Treat Rev*.- 2006.- Vol. 32.- P.437-444.

65. Rockey D, Shah V. Nitric oxide and the liver // *Hepatology*.- 2004.- Vol.39 (1).- P.250-257.

66. Ruddell RG, Mann DA, Ramm GA. The function of serotonin within the liver // *J Hepatology*.- 2008.- Vol.48 (4).- P.666-675.

67. Russo FP, Alison MR, Bigger BW et al. The bone marrow functionally contributes to liver fibrosis // *Gastroenterology*.- 2006.- Vol.130.- P. 1807-1821.

68. Samonakis DN., Triantos CK., Thalheimer U et al. Management of portal hypertension // *Postgrad. Med. J*.- 2004.- Vol.80.- P.634-641.

69. Sato M, Suzuki S, Senoo H. Hepatic stellate cells: unique characteristics in cell biology and phenotype // *Cell Struct Funct*.- 2003.- Vol.28.- P.105-112.

70. Sieghart W, Fuereder T, Schmid K et al. Mammalian target of rapamycin pathway activity in hepatocellular carcinomas of patients undergoing liver transplantation // *Transplantation*.- 2007.- Vol. 83.- P.425-432.

71. Trebicka J, Leifeld L, Hennenberg M et al. Hemodynamic effects of urotensin II and its specific receptor antagonist palosuran in cirrhotic rats // *Hepatology*.- 2008.- Vol. 47 (4).- P. 1264 – 1276.

72. Valla DCh. Thrombosis and Anticoagulation in Liver Disease // *Hepatology*.- 2008.- Vol. 47 (4).- P. 1384 – 1393.

73. Yang Y-Y, Lee K-Ch, Huang Y-T et al. Effects of N-acetylcysteine administration in hepatic microcirculation of rats with biliary cirrhosis // *J Hepatology*.- 2008.- Vol.49 (1).- P.25 – 33.

Сведения об авторах:

Тугушев Алий Саитович, к. мед.н., ассистент кафедры факультетской хирургии с курсом онкологии.

Запорожский государственный медицинский университет; тел. 8-061-289-07-22; E-mail: atug@optima.com.ua

Клименко Владимир Никитович, д.мед.н., профессор, зав. каф. факультетской хирургии с курсом онкологии.

Запорожский государственный медицинский университет; тел. 8-061-289-07-22