



НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ НА НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЯХ ФИБРОЗА И ИХ КОРРЕКЦИЯ*

Ермолова Т. В., Ермолов С. Ю., Сологуб Т. В., Карев В. Е., Добкес А. Л.
ФГБОУ высшего образования Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава РФ.

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.

SOME MECHANISMS OF INTRAHEPATIC HEMODYNAMIC DISORDERS AND ITS CORRECTION IN CHRONIC LIVER DISEASES WITH AN INITIAL STAGE OF FIBROSIS*

Ermolova T. V., Ermolov S. U., Sologub T. V., Karev V. E., Dobkes A. L.
State Medical University named after I. I. Mechnikov of Russian Federation Ministry of Public Health, St.-Petersburg

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal.

Для цитирования: Ермолова Т. В., Ермолов С. Ю., Сологуб Т. В., Карев В. Е., Добкес А. Л. Некоторые механизмы нарушений внутрипеченочной микроциркуляции при хронических заболеваниях печени на начальных стадиях фиброза и их коррекция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;150(2): 183–191.

For citation: Ermolova T. V., Ermolov S. U., Sologub T. V., Karev V. E., Dobkes A. L. Some mechanisms of intrahepatic hemodynamic disorders and its correction in chronic liver diseases with an initial stage of fibrosis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;150(2): 183–191.

Ермолова Т. В. — доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ высшего образования Северо-западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова Минздрава РФ.

Ермолов С. Ю. — научный руководитель лаборатории инновационных методов функциональной диагностики ФГБОУ высшего образования Северо-западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова Минздрава РФ.

Сологуб Т. В. — профессор, зав.отделом экспериментально-клинических исследований ФГБУ НИИ гриппа МЗ России.

Карев В. Е. — зав. лабораторией патоморфологии ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России.

Добкес А. Л. — главный инженер лаборатории инновационных методов функциональной диагностики ФГБОУ высшего образования Северо-западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова Минздрава РФ

Ermolova T. V. — Ass. Professor of Faculty Therapy Department, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of Russian Federation Ministry of Public Health, St.-Petersburg.

Ermolov S. Y. — Scientific Head of the Laboratory of Innovative methods of functional diagnostics of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of Russian Federation Ministry of Public Health, St.-Petersburg.

Sologub T. V. — Head of Department of Experimental and Clinical investigations of Research Institute of Influenza of Russian Ministry of Public Health, St.-Petersburg.

Karev V. E. — Head of Pathomorphology Laboratory of Research Institute of Childhood Infections of Russian Federal Biomedical Agency, St.-Petersburg

Dobkes A. L. — Chief Engineer of Innovative methods of functional diagnostics of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of Russian Federation Ministry of Public Health, St.-Petersburg

**Ермолова
Татьяна Владиславовна**
Ermolova Tatyana V.
t.v.ermolova@mail.ru

Резюме

Цель исследования: изучить особенности и некоторые механизмы нарушений печеночной микроциркуляции у больных хроническими заболеваниями печени на ранних стадиях фиброза печени.

Материалы и методы: обследовано 97 пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С, 30 пациентов со стеатогепатитом алкогольного и неалкогольного генеза без коморбидной патологии печени с фиброзом печени 0–1 стадии. Оценка внутрипеченочной микроциркуляции проводилась неинвазивно методом полигепатографии (импедансография печени). Активация звездчатых клеток печени (ЗКП) определялась по экспрессии SMA-alfa

методом иммуногистохимии в биоптате печени. Функция эндотелия оценивалась на основании показателей периферической артериальной тонометрии на аппарате эндоПАТ-2000, на основании показателей метаболитов оксид азота в периферической крови по Грису, показателей экспрессии iNOS и eNOS методом иммуногистохимии в ткани печени. Коррекция нарушений внутрипеченочной гемодинамики проводилась с помощью дыхательного теста, теста с нитратами и L-орнитина-L-аспартата.

Результаты: у всех пациентов выявлены нарушения внутрипеченочного кровотока с повышением базового сопротивления и уменьшением кровенаполнения печени, причем при вирусных гепатитах на пресинусоидальном уровне (нарушение притока), при стеатогепатитах — на синусоидальном уровне (нарушение оттока). Нитраты улучшали гемодинамику на притоке, дыхательный тест улучшал отток крови из печени, L-орнитин-L-аспартат улучшал показатели кровотока у всех пациентов. У исследуемых пациентов выявлена эндотелиальная дисфункция: нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, повышение содержания NO в периферической крови, появление экспрессии iNOS, умеренное снижение экспрессии eNOS в ткани печени. В биоптатах печени выявлены признаки активации ЗКП с экспрессией SMA-alfa — количество клеток составило 54.71 в 1мм², площадь — 0,65%.

Выводы: у пациентов ХЗП уже на ранних стадиях фиброза выявляются нарушения портопеченочной гемодинамики на различном уровне в зависимости от этиологии заболевания печени. Дисфункция эндотелия и активация ЗКП играют важную роль в патогенезе расстройств портопеченочной гемодинамики. L-орнитин-L-аспартат способствует улучшению внутрипеченочной микроциркуляции.

Ключевые слова: хронический гепатит, эндотелиальная дисфункция, портопеченочная гемодинамика, звездчатые клетки печени, полигепатография, L-орнитин-L-аспартат.

Summary

Aims: to study features of intrahepatic hemodynamics disorders and some their mechanisms (endothelial dysfunction, activation of hepatic stellate cells) at the chronic liver diseases patients with initial stage of liver fibrosis.

Methods: we investigated 97 patients with chronic viral hepatitis B and C, 30- nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis with liver fibrosis 0–1stage. For the estimation of liver microcirculation we used non-invasive method polyhepatography (modified liver impedansometry). Activation of HSCs was determined by expression of SMA-alfa in liver biopate. Endothelial function was estimated by peripheral arterial tonometry (EndoPAT-2000), by expression of eNOS, iNOS in liver biopate (immunohistochemical reactions) and by determination of NO metabolits in blood. For correction of hepatic blood flow disorders we used L-ornithine-L-aspartate, test with nitrates and deep respiration.

Results: we revealed the disorders of intrahepatic microcirculation on preresinoidal level (in-flow) at the viral patients and on sinusoidal level (out-flow) at steatohepatitis with increase of basic resistance and decrease of blood filling of the liver. The endothelial disfunction was identified: disorders od endothelia-depended vasodilatation, increased NO metabolits in blood, presence of iNOS expression and moderate decreased eNOS in liver. In liver biopate we revealed the signs of activation of HSCs — expression of SMA-alfa. L-ornithine-L-aspartate improved liver microcirculation in all patients.

Conclusions: at the chronic liver diseases patients with fibrosis 0–1 we detected the hepatic microcirculation disorders in different levels in depending on the ethiology of the disease. Functional tests with nitrates confirmed functional character of this disorders in cases of fibrosis 0. Endothelial dysfunction and activation of HSCs are important pathogenetic factors of increased hepatic resistance. L-ornithine-L-aspartate can improve liver microcirculation.

Key words: chronic hepatitis, endothelial dysfunction, portohepatic hemodynamics, hepatic stellate cells, polyhepatography, L-ornithine-L-aspartate.

Введение

Заболевания печени являются актуальной клинической, теоретической и социальной проблемой современного здравоохранения во всем мире. [1]. Экспериментальные и клинические данные указывают на то, что клиничко-морфологическим изменениям печени, как правило, предшествуют специфические нарушения портопеченочной гемодинамики. Последние возникают существенно раньше, чем обнаруживаются первые клинические признаки заболевания [2]. Ряд исследователей считает, что именно гемодинамическим расстройствам

принадлежит ведущая роль в патогенезе заболеваний печени и развития осложнений [3,4,5].

Первичным ранним фактором гемодинамических нарушений в печени, является увеличение внутрипеченочного сосудистого сопротивления, которое возникает задолго до формирования портопеченочной гипертензии (ПГ). (6,7). Внутрипеченочное сосудистое сопротивление – это динамический, регулирующийся комплекс взаимосвязей между повреждёнными гепатоцитами, синусоидальными эндотелиальными клетками, звездчатыми

клетками печени и клетками Купфера, которые влияют на диаметр синусоидов [8]. На ранних стадиях заболевания такие нарушения составляют основную компонент процесса нарастания патологии. Но и на завершающей, цирротической стадии заболевания их вклад в развитие осложнений остается значительным, на уровне 20–30% [9].

Динамический компонент повышения сосудистого сопротивления связан с дисфункцией эндотелия, активация звездчатых клеток печени, клеток Купфера и множество дополнительных, недостаточно изученных факторов. [3,10]. Нарушения внутрипеченочного кровотока провоцируют каскад патологических изменений морфофункционального состояния печени, что усугубляется уже механическим сдавливанием кровеносных сосудов в следствии развития воспаления и фиброза [11]. Таким образом, изменение морфофункционального печеночного

континуума ведёт к нарушению микроциркуляции, регенерации, метаболизма и последующим формированием фиброза печени. Однако механизмы данного процесса в настоящее время изучены не достаточно – это «неоткрытая страна» (“undiscovered country”) [8]. Поэтому выявление нарушений внутрипеченочного кровотока, изучение их механизмов еще на ранних стадиях формирования фиброза является фундаментальным и актуальным направлением современной гепатологии, а своевременная коррекция портальной гемодинамики может иметь важное профилактическое значение в развитии необратимых, угрожающих жизни осложнений ХЗП [12,13]. В тоже время указанное направление существенно сдерживается из-за отсутствия доступных, не обременительных и достаточно достоверных методов объективной оценки состояния внутрипеченочного кровотока [14].

Локальные механизмы регуляции внутрипеченочного кровотока

Начнем с того, что печень – это орган с развитой сосудистой сетью, которой принадлежит важная роль в патогенезе многих заболеваний печени. Площадь сосудистого эндотелия в организме составляет 900 м², в печени – 400 м², что соответствует площади двух теннисных кортов!, а длина монолоя эндотелиальных клеток превышает 7 км [15]. Приток крови к печени обеспечивается воротной веной (2/3 потока крови) и печеночной артерией (1/3 потока крови), в синусоидах эта кровь перемешивается. Однако, необходимый градиент давления между воротной и печеночной веной небольшой и кровоток обеспечивается благодаря механизму артерио-венозной инжекции. Данный механизм заключается в том, что артериальная кровь, протекая под большим давлением, как бы «подхватывает» венозную кровь, обеспечивая достаточный приток крови к печени. Отток крови через печеночную вену существенно зависит от «присасывающего» действия дыхания, обеспечиваемого движением диафрагмы. Снижение на вдохе внутригрудного давления увеличивает системный венозный возврат и объем правого желудочка [16]. Еще на рисунках Леонардо Да Винчи по анатомии человека было показано, что сердце как бы “высасывает” кровь из печени. Какие же механизмы обеспечивают нормальную портальную гемодинамику на микроциркуляторном уровне печени? Обсуждается роль эндотелия, нормальное равновесие между вазоспастическими и вазодилатирующими факторами, адекватная продукция оксида азота, значение клеток Купфера, звездчатых клеток печени, находящихся в спокойном неактивированном состоянии.

Какие же механизмы обеспечивают нормальную портальную гемодинамику на микроциркуляторном уровне печени? Обсуждается роль эндотелия, нормальное равновесие между вазоспастическими и вазодилатирующими факторами, адекватная продукция оксида азота, значение клеток Купфера, звездчатых клеток печени, находящихся в спокойном неактивированном состоянии и др. Звездчатые клетки печени (ЗКП) руководят многими важными функциями в печени, также обеспечивают колебания внутриорганного и внутрисосудистого давления в пределах 5–25 мм вод.

ст., в режиме от 3 до 20 раз в минуту, по принципу ритмогенного аппарата сердечного синусового узла и имеют название как собственный печеночный автоматизм [17]. Активация и последующая дисфункция ЗКП связана со многими осложнениями, включая печеночный фиброз, портальной гипертензию и рак печени [18, 19]. При ХЗП под воздействием провоспалительных цитокинов, оксидативного стресса наблюдается активация звездчатых клеток печени: теряются жировые включения, липоцит постепенно превращается в фибробласт, увеличивается контрактильность клетки. В ходе острого или хронического повреждения печени ЗКП проходят фенотипическую трансформацию от «неактивных» (непролиферирующих и несокращающихся) до «активированных» профиброгенных и провоспалительных миофибробласто-подобных клеток, способствуя прогрессированию фиброза печени [20–23]. Более того, в процессе активации повышается контрактильность ЗКП и развивается соответствующий аппарат для сокращения и расслабления в ответ на ряд вазоактивных веществ-стимулов [21,22,24]. Активация ЗКП происходит при воздействии эндотелина, норепинефрина, ангиотензина 2, лейкотриена, тромбоксана А2 [25]. В 2016 году исследование английских авторов [26] показало, что активация ЗКП индуцируется также аммиаком, который часто повышен не только при циррозе, но и на доцирротической стадии гепатита [27]. Результаты исследования английских коллег продемонстрировали, что аммиак оказывает пагубные морфологические и функциональные эффекты на ЗКП *in vitro*, что патофизиологические концентрации аммиака были ассоциированы с выраженными структурными изменениями и модуляцией ЗКП: контрактильность, повышение маркеров активации ЗКП (alfa-SMA, миозин IIa, IIb, PDGF-Rbeta). Было показано, что ЗКП в эксперименте экспрессируют глутамин-синтетазу и избыточный аммиак, что может производить пагубные эффекты на активность и функционирование человеческих ЗКП, по аналогии с астроцитами. Это не было связано с каким-либо доказательством клеточной гибели, эти эффекты были обратимы и при удалении аммиака *in vitro* или при снижении аммиака *in vivo* биология ЗКП

восстанавливалась. Следовательно, обеспечивается утверждение об обратимости аммиак-индуцированной дисфункции ЗКП. Кроме того, есть данные, что аммиак самостоятельно может инициировать каскад патологических событий, таких как оксидативный стресс, приводящему к окислению РНК, и нитрозативный стресс, ведущий к азотизации ключевых белков и опять же активации ЗКП [28]. Было показано, что снижение концентрации аммиака в клинически значимой экспериментальной модели цирроза на крысах с использованием L-орнитин фенилацетата, лекарственного препарата для лечения гипераммониемии и печеночной энцефалопатии, приводило к деактивации ЗКП, снижению портального давления и повышению активности печеночной эндотелиальной синтазы оксид азота (eNOS) *in vivo*. Это улучшение по портальному давлению было ассоциировано со снижением маркеров оксидативного и нитрозативного стресса, таких как iNOS и 5-нитротирозин, и индукцией ферментативной активности eNOS. Это предполагает, что аммиак является возможной целью для терапии и оправдывает клиническое испытание препарата, снижающего аммиак, при портальной гипертензии [26]. Другими авторами был показан эффект данного препарата в плане повышения активности eNOS в головном мозге [29]. Поэтому применение гипоаммониемических средств при ХЗП имеет новое обоснование.

В патогенезе хронического гепатита и прогрессировании в цирроз большое значение имеет нарушение портальнопеченочной гемодинамики, что может быть связано с повреждением эндотелия синусоидов и дисфункцией эндотелия. Механизмы данных процессов нуждаются в дальнейшем изучении [3]. С открытием молекулы оксид азота (NO) открылось новое направление – биология NO, эндотелиальная функция. Это имеет не только теоретическое значение, но и может иметь большое практическое значение для медицины, гепатологии, в частности. NO выполняет различные функции в организме, которые включают клеточные сигналы, антимикробное действие, регуляция сосудистого тонуса, антиоксидантные свойства и др. Важно, что оксид азота способствует релаксации звездчатых клеток печени (ЗКП), тормозит пролиферацию коллагена, являясь противифиброзной молекулой [25, 30]. NO и синтазы оксид азота (нитроксидазная система) в физиологических концентрациях являются важными факторами регуляции печеночного кровотока. [31]. NO образуется преимущественно при помощи ферментов iNOS и eNOS в печени и является важной детерминантой тонуса кровеносных сосудов и кровоснабжения печени. В основе эндотелиальной дисфункции, которая возникает еще до развития воспаления и фиброза печени, лежит снижение синтеза оксид азота в эндотелии [32]. Выявлена связь нарушений портальной и центральной гемодинамики с такими маркерами эндотелиальной дисфункции как эндотелин и NO при ХЗП, более выраженная при циррозе. [14,33, А. П. Щекотова, Т. П. Касьянова]. Существует мнение, что регуляторная функция оксид азота проявляется при его нормальных концентрациях, при больших концентрациях проявляется цитотоксическое действие,

т.е. NO может обладать как протекторными, так и повреждающими свойствами в зависимости от концентрации. Предполагается, что eNOS и iNOS играют разные роли в развитии ХЗП [34]. Снижение экспрессии и/или активности eNOS (при активации ингибиторов синтаз) приводит к снижению продукции NO в синусоидах, развивается вазоконстрикция, повышение внутрипеченочного сосудистого сопротивления и, возможно, снижение кровотока в печени [31,35], что может способствовать фиброзу печени [37]. Авторами показано, что экспрессия eNOS снижена в модели фиброза у мышей, вызванного CCl₄ в эксперименте, при этом донатор NO (L-аргинин) снижал развитие фиброза, поддерживая eNOS на постоянном уровне, индуцируя синтез NO в синусоидном эндотелии, поддерживая нормальный кровоток. Динамический компонент повышения сосудистого сопротивления в печени может быть обратимым и модифицируемым (дисфункция эндотелия, контрактильность миофибробластов, перититов) [36,38]. С одной стороны, дисбаланс между NO и эндотелином в пользу последнего приводит к активации ЗКП и фиброгенезу [39], сужению синусоидов, а активированные ЗКП в свою очередь, сами продуцируют эндотелин-1 [25,40]. С другой стороны, с началом индукции iNOS при воспалительном процессе продуцируется повышенное количество NO, который является одним из маркеров воспалительного ответа и выявляется при ХЗП [41,42,43,44]. Индуцибельная синтаза продуцируется в активированных макрофагах под действием цитокинов, активация индуцибельной синтазы способствует образованию высокой концентрации оксид азота, которая приводит к инициации ПОЛ, оксидативному стрессу и повреждению клеток печени [45, Г. Н. Близнцова, А. Б. Колесников]. Кроме того, повышение NO в плазме у пациентов ХЗП определяет становление системной вазодилатации и формирование гиперкинетической типа гемодинамики [Т. Р. Касьянова, 46]. Хотя другими авторами показано, что при ХЗП уровень оксид азота снижен в плазме крови [3]. Эндотелиальная дисфункция (нарушение активности NO₂, NO в синусоидах, повышение в спланхической циркуляции) ведет к повышению внутрипеченочного сопротивления и ПГ [38,47]. Таким образом, нитроксидазная система принимает участие в развитии сложных гемодинамических расстройств, ангиогенезе, дальнейшем сосудистом ремоделировании печени и фиброгенезе [48]. Вопрос о том, влияет ли NO благотворно или негативно при ХЗП, остается открытым. Данные о роли нитроксидажной системы при ХЗП противоречивы, до конца не ясны, работы в основном носят экспериментальный характер. Понимание механизмов расстройства внутрипеченочной гемодинамики поможет оптимизации патогенетической терапии ХЗП еще на доцирротической стадии ХЗП, до формирования и прогрессирования ПГ. Однако, лечение разработано только для портальной гипертензии. А как быть на ранних стадиях при нарушении внутрипеченочной гемодинамики, при которых динамический компонент повышения сосудистого сопротивления в печени может быть обратимым и модифицируемым на фоне коррекции дисфункции эндотелия, деактивации ЗКП? [36,38,49].

Задачи настоящего исследования

1. Изучить особенности нарушений портопеченочной гемодинамики у пациентов ХЗП с начальным фиброзом печени.
2. Исследовать функциональное состояние эндотелия окклюзионным стресс-тестом.
3. Оценить состояние нитрооксидергической системы: содержание конечных стабильных метаболитов NO в крови и характер экспрессии i-NOS и e-NOS в ткани печени.
4. Изучить взаимосвязи состояния нитрооксидергической системы, некрвоспалительного процесса в печени, оксидативного стресса (ПОЛ).
5. Изучить активность и состояние звездчатых клеток печени (ЗКП) и клеток Купффера.
6. Разработать методы коррекции нарушений портопеченочной гемодинамики.

Материалы и методы исследования

Обследовано 97 пациентов хроническими вирусными гепатитами В (31) и С (66), преимущественно в репликативной фазе, 30 пациентов с АСГ и НАСГ с начальным фиброзом печени 0–1 ст. Критерий исключения – возраст старше 35 лет, фиброз печени 2–4 стадии, ВИЧ инфекция, наркомания, курение, сопутствующая патология, влияющая на печеночный кровоток.

Методы исследования: стандартное обследование при хронических заболеваниях печени. Для интегральной оценки нарушений портопеченочной гемодинамики, внутрипеченочного кровотока использовали полигепатографию (ПГГ) – неинвазивный метод, модифицированная импедансометрия печени. ПГГ интегрально регистрирует кровоток в зоне проекции правой, левой долей печени, селезенки, тела (всего 4 отведения) (Рис. 1), одновременно проводится ЭКГ и ФКГ. ПГГ включает также функциональные тесты вазодилатации с нитратами и глубоким дыханием. Для определения уровня гемодинамического блока чувствительность метода составляет 92%, специфичность – 93%, в определении признаков ПГ – 92% и 93%. [4,50]. По методике получено 10 патентов РФ. Основные направления анализа полигепатограмм: величина базового сопротивления – характеризует кровенаполнение печени, амплитуда пульсовых волн кровенаполнения – характеризует эластичность сосудистого русла, форма волн кровенаполнения в области печени – характеризует локализацию гемодинамического блока, функциональные пробы с нитроглицерином и глубоким дыханием – характеризуют функциональность данных нарушений.

Результаты исследования

Полигепатография выполнена у 127 пациентов ХЗП с начальным фиброзом печени, преимущественно 0–1 стадии. Нарушения портопеченочной гемодинамики выявлены у всех (!) пациентов ХЗП в виде нарушений формы и амплитуды кривых на фоне снижения кровенаполнения печени, повышения базового сопротивления. (Рис. 3). У ряда больных при фиброзе 0 ст. гемодинамические нарушения исчезали во время функциональных проб с диафрагмальным дыханием и нитратами. Изменение формы кривых ПГГ позволяет определить локализацию гемодинамических нарушений в микроциркуляторной системе печени. У пациентов ХВГ В и С выявлены нарушения портопеченочной

Оценка функции эндотелия проводилась с использованием метода периферической артериальной тонометрии (ПАТ) с помощью аппаратно-программного комплекса Endo-PAT 2000, разработчик “Itamar Medical Ltd”. Данный метод рекомендован международными экспертами для неинвазивной оценки эндотелиальной дисфункции (ЭД) и имеет хорошую доказательную базу (www.itamar-medical.com). О наличии ЭД судили при индексе реактивной гиперемии RHI менее 1,67. (Рис. 2). Кроме того, оценка функции эндотелия проводилась путем определения метаболитов оксида азота в периферической крови по Гриссу, экспрессии синтаза оксида азота iNOS, eNOS в биоптате печени методом иммуногистохимии (NVision) с использованием для визуализации оптической плотной метки диаминобензидин. Выраженность активности ЗКП определяли по экспрессии SMA-alfa, состояние клеток Купффера по экспрессии CD68 в биоптате печени. В плане коррекции нарушений портопеченочной гемодинамики использовали препараты и методы, регулирующие печеночный кровоток: нитропрепараты, упражнения на диафрагмальное дыхание. Учитывая многочисленные экспериментальные данные по эффективности донатора оксида азота L-аргинина и гипоаммониемического препарата L-орнитина фенилацетата для коррекции нарушений печеночного кровотока и портальной гипертензии, решили использовать L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц) в нашем исследовании.

гемодинамики на пресинусоидальном уровне (нарушение притока), в группе пациентов алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом тип нарушений гемодинамики соответствовал снижению венозному оттоку. Оценка функции эндотелия: вазорегулирующую функцию эндотелия оценивали по методу периферической артериальной тонометрии с использованием Endo-PAT 2000 в группе пациентов хроническими вирусными гепатитами. Индекс RHI в среднем оказался снижен и составил 1,43 (пороговая величина – 1,67). Содержание метаболитов NO было достоверно повышено в сыворотке крови пациентов ХВГ: 5,80 ± 0,31 (ХВГС), 7,13 ± 0,65 (ХВГВ), 6,46 ± 0,52 (ХВГС+ХВГВ), 4,21 ±

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.

$\pm 0,45$ (контроль). Выявлена экспрессия индуцибельной синтазы в непаренхиматозных клетках печени Концентрация i-NOS – положительных клеток (%): при ХВГС в базолатеральных зонах составила $3,78 \pm 0,51$, в центральных – $3,90 \pm 0,63$, портальных зонах – $5,58 \pm 0,97$, при ХВГВ экспрессия i-NOS оказалась достоверно выше- в базолатеральных зонах составила $5,82 \pm 0,79$, централобулярных – $5,41 \pm 0,83$, портальных – $10,28 \pm 1,89$. Как видно из представленных данных, экспрессия индуцибельной синтазы была выше в портальных зонах, что соответствует локализации основного воспалительного процесса при вирусных гепатитах. (Рис. 4), причем у пациентов с ИГА 9–12 баллов концентрация i-NOS выше. Концентрация e-NOS – положительных непаренхиматозных клеток (%) в ткани печени была недостаточной: при ХВГС в базолатеральной зоне составила $59,27 \pm 2,98$, в центральной – $62,58 \pm 2,67$, в портальной – $56,61 \pm 2,6$, при гепатите В в базолатеральной зоне $57,46 \pm 2,76$, центральной- $60,11 \pm 2,68$, портальной- $59,06 \pm 3,16$. (Рис. 5). Достоверных

различий по e-NOS между различными зонами синусоида и между гепатитами В и С не получено. Выявлена экспрессия SMA-alfa в ЗКП, что говорит о признаках активации данных клеток: количество активированных клеток составило в среднем $54,71$ в 1 мм^2 , занимаемая площадь – $0,65\%$. (Рис. 6). Экспрессия клеток Купффера более выражена у данных пациентов: CD68-позитивные клетки выявлены в среднем $54,71$ в 1 мм^2 , площадь их составила $0,65\%$. (Рис. 7). Анализ эффективности различных препаратов для коррекции нарушений портальной гемодинамики показал, что нитраты были более эффективны у пациентов с пресинусоидальным типом нарушений кровотока (при вирусных гепатитах) за счет улучшения венозного притока, в то же время упражнения на диафрагмальное дыхание приводили к улучшению венозного оттока при стеатогепатитах, L-орнитин-L-аспартат улучшал показатели внутривенного кровотока у пациентов с различными типами нарушений портальной гемодинамики (патент № 2286773) [55]. (Рис. 8).

Обсуждение

У всех больных ХЗП с фиброзом 0–1 стадии методом полигепатографии выявлены нарушения портальной гемодинамики, при хронических вирусных гепатитах В и С преимущественно на пресинусоидальном уровне (нарушение притока), при неалкогольном и алкогольном гепатитах преимущественно на синусоидальном уровне (нарушение оттока). Гемодинамические нарушения представлены начальными изменениями, у больных с фиброзом 0 ст. носят динамический характер, что определяется на фоне функциональных тестов с глубоким дыханием и нитратами. Полученные данные свидетельствуют о том, что уже на ранних стадиях ХЗП формируются нарушения внутрипеченочной микроциркуляции различной локализации в зависимости от этиологии заболевания печени. У больных ХЗП выявлены признаки дисфункции эндотелия: нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, повышение метаболитов оксида азота в периферической крови, нарушение экспрессии синтаз оксида азота в ткани печени (снижение экспрессии эндотелиальной синтазы и появление индуцибельной синтазы оксида азота). Данные результаты свидетельствуют о функциональной неоднородности эндотелия при ХЗП: снижение eNOS в синусоидальном эндотелии печени приводит к уменьшению продукции NO и нарушению микроциркуляции в печени, а появление iNOS в ткани печени, повышение продукции оксида азота, вероятнее всего необходимо трактовать как провоспалительный эффект. Кроме того, концентрация iNOS у пациентов вирусными гепатитами была выше в перипортальной зоне, что соответствует локализации воспаления при данной патологии. Эти данные подтверждают предположение о том, что индуцибельная синтаза появляется в печени при патологии и генерирует большое количество оксида азота, который в больших концентрациях обладает цитотоксичностью в основном за счет образования пероксинитрита. Данное исследование у пациентов подтверждает выводы ряда экспериментальных

работ. Наше исследование показало, что для коррекции пресинусоидального гемодинамического блока у пациентов хроническими вирусными гепатитами были эффективны нитраты, для пациентов с синусоидальным типом нарушений гемодинамики (при нарушении оттока) – упражнения на диафрагмальное дыхание. У всех пациентов с различным типом гемодинамики L-орнитин-L-аспартат улучшал портальной гемодинамики кровотока. За счет каких механизмов данный препарат может улучшать микроциркуляцию печени? Прежде всего, орнитин и аспартат являются субстратом для синтеза аргинина, который образуется в процессе орнитинового цикла Кребса, и является донатором оксида азота [15,51]. L- орнитин-L-аспартат – активный вазоактивный препарат, за счет стимуляции синтеза аргинина увеличивает продукцию NO, улучшая кровоток во многих органах (печень, мышцы, головной мозг, поджелудочная железа).[52,53]. Кроме того, L-орнитин-L-аспартат снижает аммиак в крови и за счет этого, вероятно, происходит деактивация звездчатых клеток печени, снижение их контрактильности и улучшение печеночного кровотока. Действительно, существуют данные, что L-орнитин фенилацетат (гипоаммониемическое средство), снижая уровень аммиака в крови, уменьшал признаки активации звездчатой клетки печени (ЗКП), повышал уровень эндотелиальной синтазы в печени, улучшал печеночную микроциркуляцию в эксперименте *in vivo* [26]. Необходимо отметить, что деактивация звездчатой клетки печени, активация eNOS и продукция NO приводит к торможению фиброгенеза. Немаловажно и то, что данный препарат обладает известными так называемыми гепатопротективными свойствами: улучшение энергетических процессов за счет повышения АТФ в гепатоците, улучшение синтеза белка, регенерации клеток печени [15,54,55]. Учитывая вышеуказанные свойства, L-орнитин-L-аспартат имеет большой потенциал для более широкого применения при ХЗП различной этиологии.

Выводы

У пациентов ХЗП уже на ранних стадиях фиброза печени выявляются нарушения портальной гемодинамики на различном уровне в зависимости от этиологии заболевания печени. Дисфункция эндотелия и активация ЗКП играют важную роль в патогенезе расстройств портальной гемодинамики на ранних стадиях фиброза печени. L-орнитин-L-аспартат способствует улучшению внутрипеченочной микроциркуляции, вероятно, за счет влияния на активацию звездчатой клетки и функцию эндотелия. Упражнения на

дифрагмальное дыхание способствует улучшению оттока крови из печени.

Таким образом, выявление и дифференцированная коррекция нарушений портальной гемодинамики на ранних стадиях фиброза печени у пациентов хроническими заболеваниями печени является важным фактором для оптимизации патогенетической терапии ХЗП в плане сохранения морфофункционального континуума в печени и замедления фиброгенеза.

Литература

1. Полунина, Т. Е. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром. Гастроэнтерология, 2012, № 2, с. 5–9.
2. Мехтиев С. Н., Кравчук Ю. А., Мехтиева О. А. Портальная гипертензия – современное понимание проблемы. Гепатологический форум, 2008, № 1, с. 11–15.
3. Булатова И. А., Щекотов В. В., Щекотова А. П. Функциональное состояние эндотелия при гепатите и циррозе печени. Маркеры дисфункции эндотелия. – LAP LAMBERT Acad.Publ., 2011.
4. Ермолов С. Ю., Шабров А. В., Добкес А. Л. (ред.). Полигепатография. Гемодинамика. Гепатит.-СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007, 324 с.
5. Пациора М. Д. Хирургия портальной гипертензии. – М.: Медицина, 1974, 498 с.
6. McIndoe AN. Vascular lesions in portal cirrhosis. *Arch Path Lab Med*, 1928, no.5, pp.23–42.
7. Sanyal A., Shah V. Portal Hypertension. Pathology, Evaluation, and Treatment. – New Jersey, 2005, 505 p.
8. Mehta G., Gustot T., Mookerjee R. P. et al. Inflammation and Portal hypertension – the undiscovered country. *J. of Hepatology*, 2014, vol.61, pp.155–163.
9. Shah V. Cellular and molecular basis of portal hypertension. *Clin., Liver Dis.*, 2001, 3, pp. 629–644.
10. Элбакидзе Г. М. Механизмы протекторного действия активированных эндотоксином клеток Купфера на гепатоциты. Вестник РАМН, 2012, № 5, с.48–54.
11. Bosch J., Abraldes JG., Garcia-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in CLD. *Nat Rev Gastroenterology Hepatology*, 2009, no.6, с. 573–582.
12. Борисов А. Е., Кузьмин-Крутецкий М. И., Кащенко В. А. и соавт. Кровотечения портальной гипертензии: вопросы диагностической и лечебной эндоскопии. – СПб, 2001, 128 с.
13. Прибылов С. А. Коррекция дисфункции эндотелия и портальной гипертензии при циррозах печени бета-блокаторами и ингибиторами АПФ. Вестник новых медицинских технологий, 2007, т. 1, № 10, с. 51–53.
14. Bosch J. Portal Hypertension. EASL monothematic conference “Portal hypertension” Budapest, Hungary, Jan. 22–24. 2009, P. 5–7.
15. Драпкина О. М., Деева Т. А., Ивашкин В. Т. Оценка эндотелиальной функции и степени апоптоза у пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП. Тер. Архив, 2015, № 5, с. 75–83.
16. Стойко Ю. М., Лыткин М. И., Шайдаков Е. В. Венозная гипертензия в системе полых вен. – СПб.: Рубин, 2002, 276 с.
17. Парин В. В., Меерсон Ф. З. Очерки клинической физиологии кровообращения (изд. 2, перераб. и доп.), 1965, 500 с.
18. Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver, *Physiol Rev*, 2008, vol.88, no.1, pp.125–172.
19. Schuppan D., Kim YO. Evolving therapies for liver fibrosis. *J Clin Invest*, 2013, 123, pp.1887–1901.
20. Kawada N., Klein H., Decker K. Eicosanoid-mediated contractility of hepatic Stellate cells, *Biochem J*, 1992, vol.285, pp.367–371.
21. Reynaert H., Thompson MG., Thomas T. et al. Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension, *Gut*, 2002, 50, pp.571–581.
22. Reynaert H., Urbain D., Ceerts A. Regulation of sinusoidal perfusion in portal hypertension, *Anat Rec*, 2008, 291, no.6, pp.693–698.
23. Liu Z., Rossen Van E., Timmermans JP. et al. Distinct roles for non-muscle myosin II isoforms in mouse hepatic stellate cells, *J Hepatol*, 2011, vol.54, no.1, pp.132–141. Epub 2010 Aug 26.
24. Geerts V., Timmermans JP., Reynaert H. Hepatic circulation, *Anat Rec (Hoboken)*, 2008, vol.291, pp.611–613.
25. Rockey D.C., Weisinger R. A. Endothelium induces contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: implications for regulation of portal pressure and resistance, *Hepatology*, 1996, vol.24, pp.233–240.
26. Jalan R., De Chiara F., Balasubramanian V. et al. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is target for therapy of portal hypertension, *J. of Hepatology*, 2016, vol.64, no.4, pp. 823–833.
27. Богомолов П. О., Буеверов А. О. и соавт. Гипераммониемия у пациентов с заболеванием печени на доцирротической стадии: возможно ли это? (предварительные результаты исследования «СМАРТ РАДАР»), Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2013, № 5, с. 3–9.
28. Gorg B., Qvartskhava N., Keitel V. et al. Ammonia induces RNA oxidation in cultured astrocytes and brain in vivo, *Hepatology*, 2008, vol.48, pp.567–579.
29. Balasubramanian V., Wright G., Sharma V. et al. Ammonia reduction with ornithine phenylacetate restores brain eNOS activity via the DDAH-ADMA pathway in bile duct ligated cirrhotic rats, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, vol. 302, pp.145–152.
30. Langer DA., Das A., Semela D. et al. No promotes caspase-independent HSC apoptosis through the generation of reactive oxygen species, *J Hep*, 2008, vol.47, pp. 1983–93.
31. Rockey D.C., Chung J. Reduced NO production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in Portal hypertension, *Gastroenterology*, 1998, vol.114, pp.344–351.

32. *Pasarin M., Abraldes JG., Rodrigues-Vilarrupla A. et al.* Insulin resistance and liver microcirculation in a rat model of early MS, *J Hep.*, 2011, vol.55, pp.1095–1102.
33. *Левитан Б. Н.* Связь изменения портального давления с уровнем оксида азота в плазме крови при циррозе печени, *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2014, т. 105, № 5, с.65.
34. *Wei CL., Khoo HE., Lee KH., Hon WM.* Differential expression and localization of NOSs in cirrhotic rats livers, *Nitric oxide*, 2002, no.7, pp.91–102.
35. *Wiest R., Groszman RJ.* The paradox of NO in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough, *J. Hep.*, 2002, vol.35, pp.478–491.
36. *Bosch J., Abraldes JG., Garcia-Pagan JC.* The clinical use of HVPg measurements in CLD, *Nat Rev Gastroenterology hepatology*, 2009, no.6, pp.573–582.
37. *T.-Leung T.M., Tipoe G.I., Liong E. C. et al.* e-NOS is an important factor at the experimental liver fibrosis, *Int.J. of Exp.Pathology*, 2008, vol.89, pp.241–250.
38. *Iwakiri J., Grisham M., Shah V.* Vascular biology and pathology of liver: report of a single-topic symposium, *Hepatology*, 2008, vol.47, pp.1754–1763.
39. *Чеснокова Л.В., Петров И.М., Сидорова Е.А. и соавт.* Фиброз печени и маркеры функции эндотелия к пациентов метаболическим синдромом, *Росс. Журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2014, № 6, с.45–50.
40. *Hon W. H., Lee W. H., Khoo H. E.* Nitric oxide in liver diseases, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2002, vol.962, pp.278–295.
41. *Покровский В.И., Виноградов Н.А.* Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства, *Тер.архив*, 2005, № 1, с. 82–87.
42. *Moncada S., Palmer R., Higgs E.* Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmac.Rev.*, 1991, vol.43, pp.109–142.
43. *Gardner C. R.* Role of nitric oxide in hepatotoxicity // C.R. Gardner, S.K. Durham, D. Barton et al, *Cells of Hepatic Sinusoid*, The Netherlands: Kupffer Cells Foundation, 1997, vol. 6, pp. 268–271.
44. *Звенигородская Л.А., Нилова Т.В.* Оксид азота как маркер воспаления при стеатогепатите у больных с метаболическим синдромом, РМЖ. Болезни органов пищеварения, 2008, № 2, с.47–50.
45. *Ванин А. Ф.* Оксид азота – регулятор клеточного метаболизма. *Соросовский образовательный журнал*, 2001, т. 7, № 1, с. 7–12.
46. *Ермолова Т.В., Ермолов С. Ю., Шабров А. В.и соавт.* Эндотелиальная дисфункция и нарушение портальной гемодинамики у больных хроническими вирусными гепатитами // Петрищев Н. Н., Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции.– СПб.: ИИЦ ВМА, 2007, 296 с.
47. *Ратникова Л.И., Мельников И. В.* Значение оксида азота в повреждении гепатоцитов при патологии печени. Эпидемиология и инфекционные болезни, 2002, № 6, с. 50–54.
48. *Langer DA., Shah VH.* NO and Portal Hypertension: Interface of vasoreactivity and angiogenesis. *J.of Hepatology*, 2006, vol.44, pp.209–216.
49. *Abraldes J.G., Garcia-Pagan J.C., Rodriguez V.* Simvastatin treatment improves liver sinusoidal endothelial dysfunction in CCl4 cirrhotic rats. *J.Hepatology*, 2007, vol.46, pp.1040–1046.
50. *Ermolova T., Ermolov S., Dobkes A. et al.* Non-invasive evaluation of intrahepatic blood flow at the chronic liver diseases patients. *Abstracts of EASL monothematic conference “Portal hypertension” Budapest, Hungary, Jan. 22–24 2009*, no.19.
51. *Северин Е. С.* Биохимия.– М.: Гэотар-мед, 2003.
52. *Ткач С. М.* Орнитин-аспарат как универсальный гепатопротектор-детоксикант с плейотропным эффектом. *Здоров, я Украины*, 2013, № 9, с.60–62.
53. *Ermolova T., Ermolov S., Dobkes A. et al.* Pharmacological correction of intrahepatic vascular disorders. *Abstracts of EASL monothematic conference “Portal hypertension” Budapest, Hungary, Jan. 22–24. 2009*, no.20.
54. *Надинская М. Ю.* Гепат-Мерц: биохимические свойства и клинические эффекты.– М., 2008.
55. *Ермолова Т.В., Ермолов С. Ю., Беляева Е. Л.* НАЖБП: современный взгляд на проблему//Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология.– 2015. -№ 3 (33).– с. 12–21.

Reference

1. *Polunina T.E.* Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Gastroenterologia*. 2012. № 2. P. 5–9. (in Russ)
2. *Mehtiev S.N., Kravchuk U. A., Mehtieva O. A.* Portal Hypertension – modern understanding of problem. *Hepatology Forum*. 2008. № 1. P. 11–15. (in Russ)
3. *Bulatova I. A., Schekotov V. V., Schekotova A. P.* Functional status of endothelium at the hepatitis and liver cirrhosis. The markers of endothelial dysfunction.– LAP LAMBERT Acad.Publ. 2011. (in Russ)
4. *Ermolov S. U., Shabrov A. V., Dobkes A. L.* Polihepatography. Hemodinamics. Hepatitis.-SPb.: ELBI-SPb. 2007. 324 p. (in Russ)
5. *Paciara M. D.* Surgery of portal hypertension.– М.: Medicina.1974.498 p. (in Russ)
6. *McIndoe A. N.* Vascular lesions in portal cirrhosis. *Arch Path Lab Med*.1928. no.5.P.23–42.
7. *Sanyal A., Shah V.* Portal Hypertension. Pathology, Evaluation, and Treatment.– New Jersey. 2005. 505 p.
8. *Mehta G., Gustot T., Mookerjee R. P. et al.* Inflammation and Portal hypertension – the undiscovered country. *J.of Hepatology*.2014. vol.61. P. 155–163.
9. *Shah V.* Cellular and molecular basis of portal hypertension. *Clin., Liver Dis*.2001. 3. P. 629–644.
10. *Elbakidze G. M.* The mechanisms of protective action of activated Kuppers cells by endotoxin on hepatocytes. *Vestnik of Rossiyskoi Akademii Medicinskih Nauk*. 2012. № 5. P. 48–54. (in Russ)
11. *Bosch J., Abraldes JG., Garcia-Pagan JC.* The clinical use of HVPg measurements in CLD. *Nat Rev Gastroenterology Hepatology*. 2009.no.6. P. 573–582.
12. *Borisov A.E., Kuzmin-Krutetski M.I., Kaschenko V. A. et al.* Bleedings of portal genesis: questions of the diagnostic and medical endoscopy.SPb. 2001. 128p.(in Russ)
13. *Pribilov S. A.* The correction of endothelial dysfunction and portal hypertension at the liver cirrhosis by beta-blockers and ICE-inhibitors. *Vestnik novih medicinskih tehnologii*. 2007.№ 10 (1). P. 51–53. (in Russ)
14. *Bosch J.* Portal Hypertension.EASL monothematic conference “Portal hypertension” Budapest. Hungary. Jan. 22–24.2009. P. 5–7.
15. *Drapkina O. M., Deeva T. A., Ivashkin V. T.* The estimation of endothelial function and degree of apoptosis at the patients with metabolic syndrome and NAFLD. *Terap. Arhiv*.2015. № 5. P. 75–83. (in Russ)

16. *Stoiko U. M., Litkin M. I., Shaidakov E. V.* Venous hypertension in the system of caval veins. SPb.: Rubin. 2002. 276 p. (in Russ)
17. *Parin V. V., Meerson F. Z.* Essays of clinical physiology of blood circulation. 1965. 500 p. (in Russ)
18. *Friedman S.L.* Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev.* 2008. vol.88. no.1. P. 125–172.
19. *Schuppan D., Kim Y.O.* Evolving therapies for liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2013.123. P. 1887–1901.
20. *Kawada N., Klein H., Decker K.* Eicosanoid-mediated contractility of hepatic Stellate cells. *Biochem J.* 1992. vol.285. P. 367–371.
21. *Reynaert H., Thompson M.G., Thomas T. et al.* Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension. *Gut.* 2002.50. P. 571–581.
22. *Reynaert H., Urbain D., Ceerts A.* Regulation of sinusoidal perfusion in portal hypertension. *Anat Rec.* 2008. vol.291. no.6. P. 693–698.
23. *Liu Z., Rossen Van E., Timmermans J.P. et al.* Distinct roles for non-muscle myosin II isoforms in mouse hepatic stellate cells. *J Hepatol.* 2011. vol.54. no.1.P.132–141. Epub 2010 Aug 26.
24. *Geerts V., Timmermans J.P., Reynaert H.* Hepatic circulation. *Anat Rec (Hoboken).* 2008.vol.291. P. 611–613.
25. *Rockey D.C., Weisinger R. A.* Endothelium induces contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: implications for regulation of portal pressure and resistance. *Hepatology.* 1996. vol.24. P. 233–240.
26. *Jalan R., De Chiara F., Balasubramanian V. et al.* Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is target for therapy of portal hypertension. *J. of Hepatology.* 2016. vol.64. no.4. P. 823–833.
27. *Bogomolov P.O., Bueverov A. O. et al.* Hyperammonemia at the patients with liver diseases at precirrhotic stage: is it possibly? (preliminary results of study “SMART RADAR”). *Clinicheskie perspektivi Gastroenterologii, Hepatologii,* 2013. № 5.P.3–9. (in Russ)
28. *Gorg B., Qvartskhava N., Keitel V. et al.* Ammonia induces RNA oxidation in cultured astrocytes and brain in vivo. *Hepatology.* 2008. vol.48. P. 567–579.
29. *Balasubramanian V., Wright G., Sharma V. et al.* Ammonia reduction with ornithine phenylacetate restores brain eNOS activity via the DDAH-ADMA pathway in bile duct ligated cirrhotic rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012. vol. 302. P. 145–152.
30. *Langer D.A., Das A., Semela D. et al.* No promotes caspase-independent HSC apoptosis through the generation of reactive oxygen species. *J Hep.* 2008. vol.47. P. 1983–93.
31. *Rockey D.C., Chung J.* Reduced NO production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in Portal hypertension. *Gastroenterology.* 1998. vol.114. P. 344–351.
32. *Pasarin M., Abraldes J.G., Rodrigues-Vilarrupla A. et al.* Insulin resistance and liver microcirculation in a rat model of early MS. *J Hep.* 2011. vol.55. P. 1095–1102.
33. *Levitan B. N.* The relationship of portal pressure with nitric oxide level in plasma at the liver cirrhosis. *Experimentanayal i klinicheskaya gastroenterologia.* 2014. № 5 (105). p.65. (in Russ)
34. *Wei C.L., Khoo H.E., Lee K.H., Hon W.M.* Differential expression and localization of NOSs in cirrhotic rats livers. Nitric oxide. 2002. no.7. P. 91–102.
35. *Wiest R., Grossman R.J.* The paradox of NO in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *J. Hep.* 2002. vol.35, P. 478–491.
36. *Bosch J., Abraldes J.G., Garcia-Pagan J.C.* The clinical use of HVPG measurements in CLD. *Nat Rev Gastroenterology Hepatology.* 2009. no.6. P. 573–582.
37. *T-Leung T.M., Tipoe G.I., Liang E. C. et al.* e-NOS is an important factor at the experimental liver fibrosis. *Int.J. of Exp.Pathology.* 2008. vol.89. P. 241–250.
38. *Iwakiri J., Grisham M., Shah V.* Vascular biology and pathology of liver: report of a single-topic symposium. *Hepatology.* 2008. vol.47. P. 1754–1763.
39. *Chesnokova L.V., Petrov I. M., Sidorova E. A. et al.* Liver fibrosis and endothelial function markers at the patients with metabolic syndrome. *Rossiyskiy Zshurnal Gastroenterologii, Hepatologii and Coloproctologii.* 2014. № 6. P. 45–50. (in Russ).
40. *Hon W. H., Lee W. H., Khoo H. E.* Nitric oxide in liver diseases. *Annals of the New York Academy of Science.* 2002. vol.962. P. 278–295.
41. *Pocrovsky V.I., Vinogradov N. A.* Nitric oxide, its physiological and pathophysiological characteristics. *Terap. Arhiv.* 2005. № 1.P. 82–87. (in Russ)
42. *Moncada S., Palmer R., Higgs E.* Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmac.Rev.* 1991. vol.43. P. 109–142.
43. *Gardner C. R.* Role of nitric oxide in hepatotoxicity // C. R. Gardner, S. K. Durham, D. Barton et al, *Cells of Hepatic Sinusoid, The Netherlands: Kupffer Cells Foundation.* 1997. vol. 6. P. 268–271.
44. *Zvenigorodskaya L.A., Nilova T. V.* Nitric oxide is as marker of inflammation at the steatohepatitis patients with metabolic syndrome. *Russiyskiy Medicinskiy Zshurnal. Zabolevaniya pischevaritelnih organov.* 2008. № 2. P. 47–50. (in Russ)
45. *Vanin A. F.* Nitric oxide – regulator of cellular metabolism. *Sorosa Obrazovatelniy Zshurnal.* 2001. № 1 (7). P. 7–12. (in Russ)
46. *Ermolova T.V., Ermolov S. U., Shabrov A. V. et al.* Endothelial dysfunction and disorders of portohepatic hemodynamic at the chronic viral hepatitis patients/Petrishev N.N., *Endothelialnaya disfunktsia. Patogeneticheskaya rol i metodi correctsii.* SPb.: IIC, Voенно-medicinskaya akademiya. 2007. 296 p. (in Russ)
47. *Ratnikova L. I., Melnikov I. V.* The value of nitric oxide in damage of hepatocytes at liver pathology. *Epidemiologia i infecionnie bolezni.* 2002. № 6. P. 50–54. (in Russ)
48. *Langer D.A., Shah V.H.* NO and Portal Hypertension: Interface of vasoreactivity and angiogenesis. *J. of Hep.* 2006.v.44. P. 209–216.
49. *Abraldes J.G., Garcia-Pagan J.C., Rodriguez V.* Simvastatin treatment improves liver sinusoidal endothelial dysfunction in CCl4 cirrhotic rats. *J. Hepatology.* 2007. vol.46. P. 1040–1046.
50. *Ermolova T., Ermolov S., Dobkes A. et al.* Non-invasive evaluation of intrahepatic blood flow at the chronic liver diseases patients. Abstracts of EASL monothematic conference “Portal hypertension” Budapest (Hungary). Jan. 22–24 2009. no.19.
51. *Severin E. S.* Biochemistry. – M.: GEOTAR-Med, 2003. (in Russ)
52. *Tkach S. M.* Ornithine-aspartate as universal hepatoprotector-detoxicant with pleiothropic effect. *Zdorovie Ukraina.* 2013. № 9. P. 60–62. (in Russ)
53. *Ermolova T., Ermolov S., Dobkes A. et al.* Pharmacological correction of intrahepatic vascular disorders. Abstracts of EASL monothematic conference “Portal hypertension” Budapest (Hungary). Jan. 22–24. 2009. no.20.
54. *Nadinskaya M. U.* Hepa-Merz: biochemical properties and clinical effects. Moskva. 2008. (in Russ)
55. *Ermolova T. V., Ermolov S. U., Belyaeva E. L.* NAFLD: modern view of the problem. *Effektivnaya farmakoterapia. Gastroenterologia.* 2015. № 3 (33). P. 12–21. (in Russ).

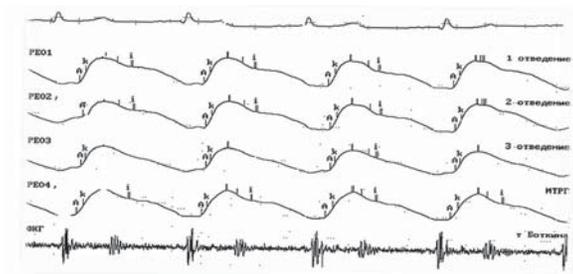
К статье

Некоторые механизмы нарушений внутрипеченочной микроциркуляции при хронических заболеваниях печени на начальных стадиях фиброза и их коррекция (стр. 183–191)

To article

Some mechanisms of intrahepatic hemodynamic disorders and its correction in chronic liver diseases with an initial stage of fibrosis (p. 183–191)

Рисунок 1.
ПГГ в норме.
Picture 1.
Normal PHG.



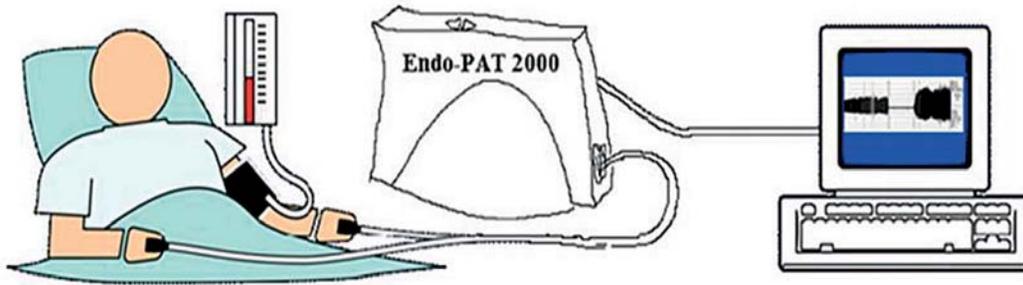


Рисунок 2.
Схема проведения периферической артериальной тонометрии.
Picture 2.
Scheme of peripheral arterial tonometry.

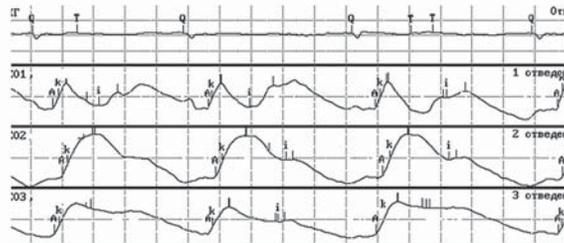
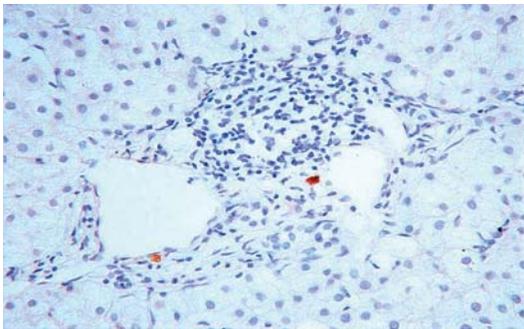
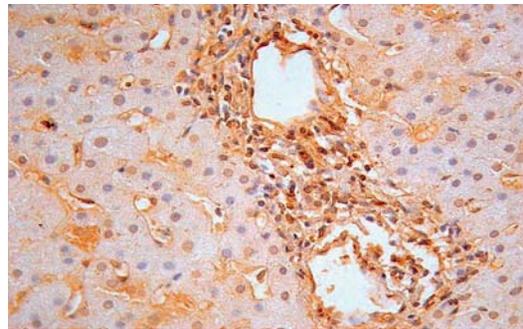


Рисунок 3.
Полигепатограмма пациента с вирусным гепатитом (сниженный венозный приток).
Picture 3.
PHG at the viral hepatitis (in-flow disorders)



Экспрессия iNOS в непаренхиматозных клетках портального тракта. Позитивная реакция – коричневое окрашивание клеток.
iNOS expression in nonparenchymal cells of portal tracts (positive reaction – brown colored cells).



Экспрессия eNOS в непаренхиматозных клетках печени. Позитивная реакция – темно-коричневое окрашивание клеток синусоидов и портального тракта.
eNOS expression in nonparenchymal cells of portal tract (positive reaction – dark brown colored cells)

Рисунок 4.
Picture 4.
Рисунок 5.
Picture 5.

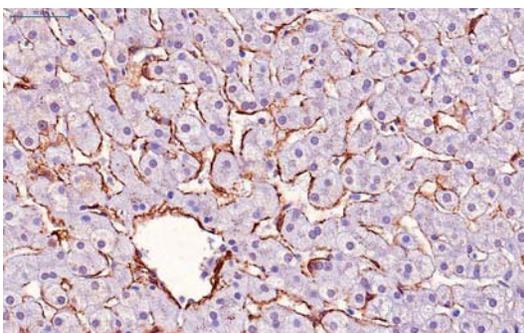


Рисунок 6.
Экспрессия SMA-alfa в звездчатых клетках печени.
Picture 6.
SMA-alfa expression in hepatic stellate cells.

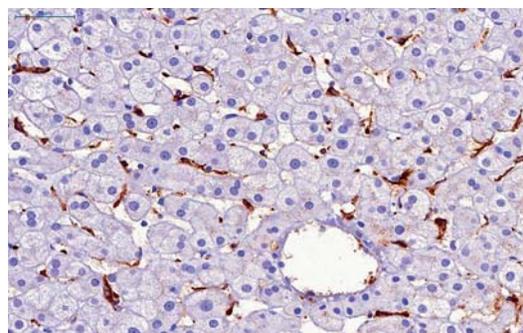


Рисунок 7.
Экспрессия CD68 в ткани печени.
Picture 7.
CD68 expression in liver.

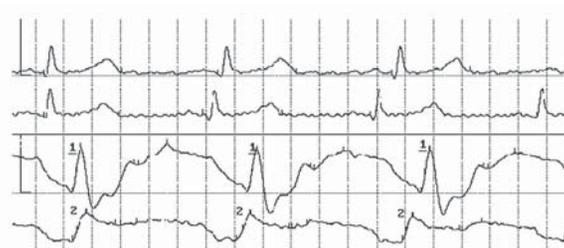


Рисунок 8.
ПГГ больного до (1) и после (2) лечения Гепи-Мерц.
Picture 8.
PHG before (1) and after (2) Hepa-Merz treatment.