

Аспекты патогенетической фармакотерапии портальной гипертензии при циррозе печени

Д.В. ГАРБУЗЕНКО

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Aspects of pathogenetic pharmacotherapy for portal hypertension in liver cirrhosis

D.V. GARBUZENKO

South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russia

Аннотация

В обзоре рассматриваются принципы консервативного лечения портальной гипертензии при циррозе печени, основанные на современных представлениях о механизмах ее развития. Описаны как текущие методы фармакотерапии портальной гипертензии, так и препараты, эффективность которых изучается.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, патогенез, фармакотерапия.

The review of literature considers the principles of medical treatment for portal hypertension in liver cirrhosis, which are based on the current views of its development mechanisms. It describes both current pharmacotherapy methods for portal hypertension and drugs, the efficacy of which is being investigated.

Key words: liver cirrhosis, portal hypertension, pathogenesis, pharmacotherapy.

| | |
|--|--|
| АД — артериальное давление | eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота |
| АП II — ангиотензин II | HBV — вирус гепатита В |
| БАБ — β-адреноблокаторы | HIF — фактор, индуцируемый гипоксией |
| ВРВП — варикозно-расширенные вены пищевода | HCV — вирус гепатита С |
| ГПВД — градиент печеночного венозного давления | NO — оксид азота |
| ГРС — гепаторенальный синдром | RAMPs — молекулярные структуры, ассоциированные с микроорганизмами |
| ДЭ — дисфункция эндотелия | PDGF — тромбоцитарный фактор роста |
| ЗКП — звездчатые клетки печени | PIGF — плацентарный фактор роста |
| ПГ — портальная гипертензия | PKG — цГМФ-зависимые протеинкиназы |
| ПД — портальное давление | PPAR — рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами |
| ПСС — печеночное сосудистое сопротивление | TGF-β ₁ — трансформирующий β ₁ -фактор роста |
| СЭК — синусоидальные эндотелиальные клетки | TLR — Toll-подобные рецепторы |
| ЦОГ — циклооксигеназа | VEGF — фактор роста сосудистого эндотелия |
| ЦП — цирроз печени | |
| ЭТ — эндотелин | |
| Akt — протеинкиназа В | |

Большинство тяжелых осложнений цирроза печени (ЦП) связаны с портальной гипертензией (ПГ), в основе патогенеза которой лежит увеличение печеночного сосудистого сопротивления (ПСС) портальному кровотоку. В настоящее время установлено, что причиной этого, помимо грубой структурной перестройки печени вследствие диффузного фиброза и формирования узлов регенерации, ремоделирования и капилляризации синусоидов, является дисфункция эндотелия (ДЭ) и расстройство паракринного взаимодействия поврежденных гепатоцитов, синусоидальных эндотелиальных клеток (СЭК), клеток Купфера и активированных звездчатых клеток печени (ЗКП) [1]. Дальнейшее развитие спланхического полнокровия, формирование естественных портосистемных шунтов и установившийся гипердинамический циркуляторный статус как следствие сложных процессов ангиогенеза, ремоделирования сосудов и ДЭ, способствуют прогрессированию ПГ [2]. Очевидно, что целью ее фармакотерапии должна быть коррекция указанных нарушений, при этом следует стремиться к снижению градиента печеночного венозного давления (ГПВД), наиболее точного эквивалента портального давления (ПД) до менее 12 мм рт.ст. или на 20% ниже исходных. Кроме того, не допуская артериальной гипотонии, необходимо уменьшить приток спланхической крови в воротную вену, сохранив при этом портальный кровоток, участвующий в перфузии печени [3].

Неудовлетворенность существующими методами консервативной терапии, а также успехи в понимании патогенеза ПГ при ЦП, делают проблему поиска эффективных лекарственных средств, направленных на профилактику и лечение свойственных ей осложнений, актуальной.

Современная фармакотерапия ПГ. Действие препаратов, принятых для лечения ПГ, сводится главным образом к редукции спланхического полнокровия и уменьшению выраженности гипердинамического циркуляторного статуса.

Синтетический аналог гормона задней доли гипофиза вазопрессина с более длительной биологической активностью и лучшим профилем безопасности терлипрессин (N-триглицид-8-лизин-вазопрессин) у больных ЦП применяется при кровотечении из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) и гепаторенальном синдроме (ГРС) I типа. Воздействуя на специфические рецепторы V₁ гладкой мускулатуры артерий, в частности артерий органов брюшной полости, он вызывает их сокращение.

S. Møller и соавт. [4], изучив влияние терлипрессина на гемодинамику больных ЦП с ПГ, показали, что внутривенное бо-

Контактная информация:

Гарбузенко Дмитрий Викторович — д.м.н., проф. каф. факультетской хирургии; 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64; тел./факс: +7(351)268-7772; e-mail: garb@inbox.ru

люсное введение 2 мг препарата приводит к быстрому снижению ПД и печеночного кровотока (соответственно на 17 и 29%), увеличению артериального давления (АД) и системного сосудистого сопротивления (соответственно на 26 и 61%), а также уменьшению сердечного выброса, частоты сердечных сокращений и растяжимости артерий (соответственно на 18, 11 и 32%).

Продолжительность действия терлипессина сохраняется до 4 ч, что позволяет применять его периодически внутривенными инъекциями, но в случае необходимости возможна непрерывная инфузия [5].

При кровотечении из ВРВП взрослым массой тела более 40 кг терлипессин вводят каждые 4 ч по 2 мг в первые 1—2 сут и по 1 мг в течение 2—5 последующих [6]. Лечение больных с ГРС I типа начинают с 0,5—1 мг внутривенно болюсно каждые 4—6 ч либо в виде постоянных внутривенных инфузий в дозе 2 мг/сут. Если уровень креатинина к 3-му дню не снижается более чем на 25%, количество препарата, вводимого посредством внутривенных инъекций, увеличивают до 2 мг каждые 4 ч или до 12 мг/сут при его непрерывном вливании [7].

Наиболее частые побочные эффекты, связанные с применением терлипессина, — умеренные боли в животе, артериальная гипертония, гипонатриемия, как правило, имеют обратное развитие после его отмены. Тяжелые сердечно-сосудистые и ишемические нарушения встречаются примерно у 15% пациентов. В связи с этим препарат не рекомендуется использовать у больных, страдающих ишемической болезнью сердца или головного мозга, сосудистыми заболеваниями нижних конечностей или кишечника, кардиомиопатией, гипертонической болезнью, бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, а также имеющими нарушение ритма сердца и у лиц старше 70 лет [8].

Соматостатин представляет собой циклический 14-аминокислотный пептид, который секретируется нервными, эндокринными и энтероэндокринными клетками в гипоталамусе и пищеварительной системе (в желудке, кишечнике и δ -клетках поджелудочной железы). Он и его синтетические аналоги (октреотид, вапореотид и др.) применяются у больных ЦП для лечения кровотечений из ВРВП, влияя как на внутри-, так и внепеченочные механизмы ПГ.

Соматостатин уменьшает ПСС, блокируя сопряженные с белком G рецепторы ЭТА, что препятствует индуцированному эндотелином-1 (ЭТ-1) сокращению ЗКП и способствует расширению синусоидов. Подобное действие октреотида связано со снижением внутриклеточного Ca^{2+} [9]. При длительном применении последний также положительно влияет на фиброгенез в печени в результате ингибирования пролиферативной активности ЗКП, уменьшения экспрессии трансформирующего β_1 -фактора роста (TGF- β_1), α -гладкомышечного актина, внутриклеточного белка Smad4a и супрессии факторов транскрипции, в частности c-Jun и SP1 [10].

Редукция портального притока, вызванная соматостатином, объясняется ослаблением спланхического полнокровия за счет его антисекреторного влияния на выработку глюкагона и других желудочно-кишечных сосудорасширяющих пептидов. Позитивный эффект октреотида на внутриорганный кровоток обусловлен как потенцированием действия зависящих от протеинкиназы C вазоконстрикторов через рецепторы соматостатина 2-го подтипа, так и подавлением ангиогенеза в брыжейке тонкой кишки на ранней стадии ПГ [11].

У больных ЦП с ПГ внутривенное болюсное введение 250 мкг соматостатина способствует редукции на 28,4% печеночного венозного давления заклинивания и на 15—71% давления в ВРВП. Постоянная инфузия препарата на 17% уменьшает печеночное венозное давление заклинивания и на 17,4% печеночный кровоток. Более выраженное влияние на эти показатели оказывают высокие дозы соматостатина (500 мкг/ч), которые к тому же снижают на 45% азигальный кровоток в случае его болюсного применения и на 23% при непрерывном вливании.

Позитивное действие на гемодинамику препаратов этой группы непродолжительно, даже несмотря на значительно больший период полураспада синтетических аналогов соматостатина, чем природного гормона, что, вероятно, связано с десенсибилизацией или тахифилаксией [12].

При кровотечении из ВРВП 250 мкг соматостатина вначале вводят внутривенно болюсно, а затем в виде постоянных вливаний 250—500 мкг/ч в течение 2—5 дней. Первая доза октреотида и вапореотида составляет 50 мкг с последующей инфузией в режиме 50 мкг/ч. Тяжелые осложнения при проведении данной терапии встречаются редко. Примерно у 21% больных возможны рвота и гипергликемия, которые, как правило, легко корригируются [13].

Неселективные β -адреноблокаторы (БАБ), являющиеся препаратами выбора для профилактики кровотечений из ВРВП [14], действуют на несколько звеньев патогенеза ПГ при ЦП: 1) блокада β_2 -адренорецепторов оказывает неограниченное α_1 -адренергическое влияние на артериолы внутренних органов, способствуя спланхической вазоконстрикции и снижению портального притока; 2) блокада β_1 -адренорецепторов уменьшает сердечный выброс, что улучшает гипердинамический циркуляторный статус; 3) сокращение времени транзита по кишечнику устраняет избыточный рост бактерий и препятствует бактериальной транслокации — причины эндотоксемии.

Первым неселективным БАБ, внедренным в клиническую практику для лечения ПГ, был пропранолол. В настоящее время его влияние на портальную и системную гемодинамику хорошо изучено. Установлено, что он способен на 10—31% уменьшать ГПВД, на 29—47% — азигальный кровоток, на 10—31% — сердечный выброс, на 0—14% — среднее АД и на 0—39% — печеночный кровоток [15].

Начинать терапию пропранололом рекомендуется с дозы 20 мг/сут, которая в дальнейшем при необходимости может быть увеличена [16]. При этом следует соблюдать осторожность: из-за возможной негативной реакции системной гемодинамики повышается риск развития тяжелых осложнений вплоть до летальных исходов, не связанных с кровотечением из ВРВП [17]. Кроме того, до настоящего времени не решен вопрос о целесообразности приема неселективных БАБ больными декомпенсированным ЦП, у которых несмотря на увеличение объема циркулирующей крови эффективный артериальный объем уменьшается, вызывая нарушение перфузии жизненно важных органов, азотемию и угрозу развития ГРС [18].

Клиническая эффективность неселективных БАБ при ПГ вариабельна. В ряде исследований ГПВД не снижалось больше чем на 20%, а в отдаленном периоде ослабление лечебного действия отмечалось у 50—70% больных [19]. Улучшить результаты лечения позволяет сочетание их с препаратами, снижающими ПСС. Одними из них являются экзогенные доноры NO нитраты, в частности, изосорбида-5-мононитрат, даже низкие дозы которого (10 мг/сут) ослабляют постспланхическое увеличение ГПВД, сохраняя неизменной перфузию печени [20]. Хотя монотерапия ПГ нитратами у больных ЦП, резистентных к неселективным БАБ, оказалась неубедительной, комбинированный прием препаратов повышал эффективность последних [21].

Предполагалось, что другой комбинацией могло быть одновременное использование неселективных БАБ и α_1 -адреноблокатора празозина, способного не только редуцировать ГПВД, но и улучшать перфузию печени. Действительно, их сочетанное применение приводило к большему снижению ПД, чем сочетание пропранолола с изосорбида-5-мононитратом. Однако отсутствие у празозина селективности вызывало значительное уменьшение АД и системного сосудистого сопротивления, а индуцированная стимуляция эндогенных вазоактивных систем способствовала повышению объема плазмы, задержке натрия и воды. Кроме того, потенциальным недостатком длительного приема препарата является развитие истинной толерантности, связанной со снижением экспрессии α_1 -адренергических рецепторов в ответ на артериальную гипотензию [22].

В последнее десятилетие появилось немало сообщений об использовании у больных ЦП с ПГ неселективного БАБ карведилола, обладающего слабой анти- α_1 -адренергической активностью, что делает его влияние сходным с действием комбинации пропранолола и празозина. Установлено, что карведилол (12,5 мг/сут) в большей степени, чем пропранолол, снижает ГПВД, эффективен у 56% больных, устойчивых к действию последнего и превосходит его при первичной профилактике кровотечений из ВРВП [23]. Вместе с тем он не имел преимуществ перед комбинацией недо-

лола и изосорбида-5-мононитрата, использованной для предотвращения их рецидивов [24]. Наиболее распространенной побочной реакцией, связанной с приемом карведилола, была артериальная гипотония, а в редких случаях из-за задержки натрия и воды возможны асцит и отеки [25]. Таким образом, считается, что в отсутствие противопоказаний карведилол может применяться для первичной профилактики кровотечений из ВРВП у больных ЦП с ПГ, толерантных к действию пропранолола.

Эндогенная вследствие транслокации грамотрицательных бактерий из кишечника играет важную роль в патогенезе осложнений ПГ при ЦП, в частности, кровотечений из ВРВП [26]. Для предотвращения их ранних рецидивов все современные практические руководства и согласительные документы указывают на необходимость включения в комплексное лечение антибактериальной терапии. При этом рекомендуется пероральный прием норфлоксацина 400 мг каждые 12 ч в течение 7 дней (при неустраненном зонде Sengstaken-Blakemore), либо у больных декомпенсированным ЦП внутривенное введение цефтриаксона 1–2 г/сут в течение 7 дней [27]. В недавнем систематическом обзоре и метаанализе N. Chavez-Tapia и соавт. [28] показали, что использование антибиотиков позволяет значительно снизить общую летальность, частоту рецидивов кровотечений и длительность пребывания больных в стационаре.

Препараты, позитивно влияющие на ПГ, клиническая эффективность которых окончательно не доказана. Объектом текущих научных исследований является поиск препаратов, действие которых направлено на основные механизмы развития ПГ при ЦП, прежде всего, способных подавлять фиброгенез в печени на ранних его стадиях. Этот универсальный патофизиологический процесс служит ответом на повреждение различной этиологии, что приводит к некрозу и апоптозу гепатоцитов, оксидативному стрессу, индукции хемокинами и цитокинами воспалительной реакции и вербовке иммунных клеток. Активированные ЗКП пролиферируют и мигрируют в патологически измененные участки паренхимы, продуцируя избыточное количество компонентов внеклеточного матрикса. Повышенное в данной патологической ситуации производство матриксных металлопротеиназ блокируется гиперсекрецией их тканевых ингибиторов. Ведущими регуляторами фиброгенеза являются TGF- β_1 , тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста соединительной ткани и фактор роста фибробластов [29].

Диффузный фиброз, формирование узлов регенерации, а также капилляризация синусоидов ухудшают доставку кислорода клеткам печени. Развившаяся в результате стимуляции фактора, индуцируемого гипоксией (HIF)-1 α , гипоксия содействует выработке активированными ЗКП ангиогенных факторов (плацентарного фактора роста — PIGF, фактора роста сосудистого эндотелия — VEGF, или NO, и др.), что приводит к образованию новых сосудов, несущих кровь в обход синусоидов, способствуя прогрессированию заболевания [30].

Существуют отдельные публикации о положительном влиянии на ПГ при ЦП противовирусных препаратов, обладающих антифибротическими свойствами. Так, M. Pozzi и соавт. [31] описали больного ЦП (Child-Pugh A), обусловленного вирусом гепатита В (HBV); редукция ГПВД на 17% от исходного достигнута в результате 3-месячной терапии энтекавиром.

J. Colmenero и соавт. [32] сообщили, что длительное лечение больных хроническим гепатитом С специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II (АП II) 1-го типа лозартаном (50 мг/сут в течение 18 мес) ослабляет активность NADPH-оксидазы — фермента, генерирующего оксидативный стресс, и уменьшает экспрессию гена основного гликопротеина внеклеточного матрикса коллагена I, положительно влияя на фиброгенез. В систематическом обзоре и метаанализе P. Tandon и соавт. [33] отметили, что снижение ПСС антагонистами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (блокаторами рецепторов АП II 1-го типа или ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента) у больных компенсированным ЦП (Child-Pugh A) приводит к незначительной меньшей редукции ГПВД, чем при лечении неселективными БАБ (соответственно на 17 и 21%) без существенных побочных эффектов. Вместе с тем у декомпенсированных пациентов активация системной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вызывала артериальную гипотонию, которая

усугубляла гемодинамические нарушения и приводила к развитию почечной недостаточности. Аналогичные результаты получены в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании, включающем 30 больных ЦП (Child-Pugh B) с большими ВРВП, у которых лозартан подобно пропранололу улучшал ПГ, но одновременно негативно влиял на АД [34].

Одной из главных причин ДЭ синусоидов при ЦП является ухудшение биодоступности ключевого сосудорасширяющего фактора NO в печеночной микроциркуляции. Механизмы этого феномена разнообразны. Асимметричный диметиларгинин, угнетая активность эндотелиальной синтазы NO (eNOS), генерирует пероксинитрит, а пониженная экспрессия тетрагидробиоптерина приводит к тому, что eNOS вместо NO продуцирует кислород. Циклооксигеназа (ЦОГ), участвующая в синтезе тромбоксана A₂ (TXA₂), как и избыточная стимуляция Rho-киназы, ингибируют фосфорилирование Akt в эндотелиальных клетках и существенно подавляют Akt-eNOS сигнализацию. Кроме того, нарушение биодоступности NO может быть вызвано ослаблением активности сберегающего NO фермента супероксиддисмутазы и повышением в сыровотке крови уровня гомоцистеина вследствие уменьшения экспрессии ферментов цистатионин-γ-лиазы и цистатионин-β-синтазы [35].

Статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы) помимо гиполипидемических свойств способны улучшать ДЭ синусоидов [36]. Это связано с блокадой RhoA/Rho-киназы и активацией Akt-eNOS сигнализации, что повышает биодоступность NO в цирротически измененной печени, приводит к уменьшению ПСС и редукции ПД без негативного влияния на системную гемодинамику [37]. Кроме того, не исключается, что положительное действие статинов на ПГ обусловлено ослаблением резистентности естественных портокалостомных шунтов вследствие опосредованной NO гипореактивности сосудов к ЭТ-1 [38].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном J. Abraldes и соавт. [39], назначение симвастатина (20–40 мг/сут в течение 1 мес) больным ЦП приводило к эффективному снижению ПД, было безопасным, улучшало перфузию и функцию печени. Это предполагает возможное клиническое применение статинов у больных ЦП с ПГ, особенно в комбинации с неселективными БАБ.

Эксперименты на крысах с моделью билиарного ЦП показали, что ингибиторы фосфолипазы-5 в результате повышения экспрессии тетрагидробиоптерина, активности ГТФ ЦОГ-1, уровней белков фосфо-Akt, фосфо-eNOS и растворимой гуанилатциклазы улучшали биодоступность NO в печени, устраняли ДЭ, увеличивали синусоидальный кровоток и уменьшали ПСС [40]. Однако в клинической практике у больных ЦП препараты этой группы (силденафил, тадалафил, варденафил) не оказывали положительного влияния на ПГ в большинстве случаев, а вызванное ими ухудшение системной гемодинамики способствовало нарушению функции почек [41].

S. Fiorelli и соавт. [42] комплексно изучили действие NCX-1000 (или «Урсо-NO»), специфичного для печени донора NO, на микроциркуляцию цирротически измененной печени. В исследовании *in vitro* препарат увеличивал синтез цГМФ и уровень нитритов/нитратов в гомогенатах печени, как и количество общих желчных кислот и тауроурсодеоксихолевой кислоты в желчи. На модели изолированной перфузированной печени он повышал чувствительность к α -адренергическим стимулам, а *in vivo* — уменьшал ПД. Авторы предположили, что, попав в печень, NCX-1000 включает в обменные процессы и стимулирует выработку биологически активного NO. Вместе с тем, несмотря на хорошие результаты экспериментальных исследований, клинические испытания препарата у больных ЦП выявили лишь системный гемодинамический эффект без влияния на ПГ [43].

Селективный ингибитор Rho-киназы фасудил у больных ЦП с ПГ способен уменьшать ПСС и снижать ГПВД. Однако его действие сопровождалось выраженной артериальной гипотонией [44].

Теоретически улучшить ДЭ синусоидов при ЦП можно, устранив влияние мощного вазоконстриктора ЭТ-1. Тем не менее, если в экспериментах на крысах с моделью ЦП неселективный антагонист эндотелиновых рецепторов типа ЭТА и ЭТВ бозентан эффективно снижал ПД [45], то у больных ЦП в рандоми-

зированной двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании его аналог тезосентан (инфузия в дозе 3 мг/ч в течение 2—3 ч) существенного действия на клинически значимую ПГ не оказывал [46].

Нарушения органной и системной гемодинамики, а также формирование естественных портосистемных шунтов при ПГ начинаются со спланхической вазодилатации и неоваскуляризации вследствие гипоксии слизистой оболочки тонкой кишки. В связи с этим воздействие на участвующие в их развитии провоспалительные цитокины, хемокины и ангиогенные факторы (VEGF, PIGF, PDGF и др.) может быть целью комплексной терапии данных нарушений [47].

Мультикиназный ингибитор сорафениб, используемый в клинической практике для лечения гепатоцеллюлярной карциномы, изучен в экспериментах на крысах с моделями внутри- и внепеченочной ПГ. Вызванная им блокада VEGF и PDGF путей сигнальной трансдукции и Raf/MEK/ERK-киназного сигнального каскада значительно уменьшала внутриорганный и системный кровоток, на 80% выраженность спланхической неоваскуляризации и на 18% степень портосистемного шунтирования. Кроме того, он инактивировал ЗКП, делая их менее чувствительными к эндогенным вазоконстрикторам, и ослаблял выраженность воспалительных, фиброгенных и ангиогенных процессов в печени, что в совокупности приводило к редукции ПСС и снижению ПД на 25% от исходного уровня [48]. Отмечалось, что положительное влияние сорафениба на ПГ было более значительным при его комбинации с пропранололом [49].

M. Pinter и соавт. [50] оценили влияние сорафениба на ПГ у 13 больных, страдающих ЦП и гепатоцеллюлярной карциномой (Child-Pugh A и B). Препарат назначался в суточной дозе 800 мг 2 раза в день в течение 2 нед. Снижения ГПВД более чем на 20% от исходного удалось добиться у 4 пациентов, при этом выраженных нарушений функции печени не отмечалось. Несмотря на позитивные результаты, исследование, посвященное безопасности и эффективности более низких доз препарата у больных ЦП с ПГ без гепатоцеллюлярной карциномы, пока отсутствуют.

Способность влиять на внепеченочные механизмы патогенеза ПГ обнаружена у некоторых природных соединений, обладающих антиоксидантной активностью. Оказалось, что аскорбиновая кислота и темный шоколад могут уменьшать постпрандиальное увеличение ПД, а зеленый чай, изготовленный из листьев камелии китайской, снижает выраженность портосистемного шунтирования и брыжеечного ангиогенеза [51—53].

Наиболее тяжело ПГ протекает у больных ЦП с сопутствующими проявлениями синдрома системной воспалительной реакции. Связанная с ним эндотоксемия вследствие транслокации грамотрицательных бактерий из кишечника встречается приблизительно у 30—40% декомпенсированных пациентов, которые в данной клинической ситуации классифицируются как критические. Она является причиной многих осложнений ПГ и в 4 раза увеличивает летальность, часто обусловленную спонтанным бактериальным перитонитом и ГРС [54]. Стимуляция врожденных иммунных сигналов микробными продуктами или молекулярными структурами, ассоциированными с микроорганизмами (PAMPs), приводит к активации на поверхности клеток Toll-подобных рецепторов (TLR), широко представленных в печени. Первыми на экспозицию PAMP реагируют клетки Купфера, которые из-за TLR-сигнализации приобретают провоспалительный фенотип и продуцируют избыточное количество цитокинов, что при ЦП усугубляет ПГ [55]. Напротив, введение воспроизведенного липопротеина высокой плотности крысам с моделью ЦП улучшает индуцированный липополисахаридом печеночный воспалительный ответ, восстанавливает активность eNOS и в результате снижения ПСС уменьшает ПД [56].

Попавший в порталый кровоток эндотоксин через сеть естественных портосистемных шунтов либо минуя клетки Купфера поступает в системную циркуляцию. В связи с этим бактериальная транслокация у больных ЦП приводит не только к инфекционным осложнениям, но и расстройствам кровообращения, харак-

терным для ПГ. Они обусловлены стимуляцией эндотоксином выработки NO в артериальном русле, способствующей спланхической и системной вазодилатации, усугублению гипердинамической циркуляции и росту ПД [57]. В частности, установлена прямая зависимость между уровнем эндотоксемии у больных ЦП, степенью ВРВП и наличием кровотечения из них [58].

В связи с изложенным обсуждается целесообразность использования при ПГ препаратов, нормализующих кишечную микрофлору и препятствующих ее транслокации. Действительно, прием норфлоксацина (800 мг/сут в течение 4 нед) больными алкогольным ЦП уменьшал уровень в сыворотке крови эндотоксина, что способствовало редукции ПД и улучшению гипердинамического циркуляторного статуса [59]. Кроме того, его длительное применение (400 мг/сут в течение 1 года) декомпенсированным пациентам препятствовало развитию ГРС и существенно улучшало выживаемость [60].

Уменьшение выраженности эндотоксемии и снижение ГПВД на 18% отмечалось и в проспективном исследовании, включающем больных декомпенсированным алкогольным ЦП, деконтаминация кишечника у которых проводилась неабсорбирующимся антибиотиком рифаксимином (1200 мг/сут в течение 28 дней) [61]. Кроме того, длительное применение препарата уменьшало риск развития осложнений ПГ и увеличивало выживаемость [62]. Помимо действия на микрофлору кишечника положительное влияние рифаксимином на ПГ можно объяснить ингибированием связывания липополисахарида с TLR4 на поверхности ЗКП, что способствует их инактивации, нарушению опосредованного фибронектином взаимодействия с СЭК и в итоге подавлению фиброгенеза и ангиогенеза в печени [63].

Лечебный эффект пробиотиков при ПГ неоднозначен. В частности, комбинированный пробиотик VSL, содержащий 8 различных штаммов (*Bif. breve*, *Bif. longum*, *Bif. infantis*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*), способен стабилизировать кишечный эпителиальный барьер, снижать бактериальную транслокацию и системную эндотоксемию. Это уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов и NO, устраняет вызванную сосудистым оксидативным стрессом ДЭ брыжеечных артерий и инактивирует локальную ренин-ангиотензиновую систему [64].

В пилотном исследовании, включающем 8 больных декомпенсированным ЦП (Child-Pugh A) [65], и в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включающем 7 больных декомпенсированным ЦП (Child-Pugh B и C) [66], монотерапия пробиотиком VSL#3 в дозе 3600 млрд КОЕ/сут в течение 2 мес существенно не влияла на клинически значимую ПГ.

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании в параллельных группах, включающем 94 больных декомпенсированным ЦП с большими пищеводными варикозами без кровотечения из них, изучались изменения ГПВД при применении только пропранолола или в сочетании либо с VSL#3 (900 млрд КОЕ/сут), либо с норфлоксацином (400 мг/сут). Лечение проводилось в течение 2 мес. Начальную дозу пропранолола 40 мг/сут через день увеличивали на 20—40 мг (максимально 320 мг/сут) до достижения частоты сердечных сокращений 55 уд/мин или появления побочных эффектов. Оказалось, что комбинированная терапия пропранололом с пробиотиком или антибиотиком более эффективно снижала ПД, чем применение только неселективного БАБ (соответственно на 19, 18 и 11%), была безопасной и хорошо переносилась больными [67].

Помимо описанных существует ряд препаратов, действие которых на ПГ изучено лишь в эксперименте (см. таблицу) и для окончательной их оценки требуются клинические испытания.

В заключение следует отметить, что неудовлетворенность современными способами консервативной терапии ПГ и достижения в изучении ее патогенеза при ЦП способствовали поиску эффективных лекарственных средств, направленных на профилактику и лечение свойственных этому синдрому осложнений. Можно ожидать, что практическое внедрение новых методов позволит добиться прогресса в решении данной проблемы.

Препараты, исследованные при экспериментальной портальной гипертензии

| Автор | Препарат | Модель ПГ | Механизм действия |
|------------------------------|-------------------------------|---|---|
| X. Zhao [68] | Аммония глицирризинат | МИПП | Обладает антиоксидантной активностью, уменьшает воспаление в печени, повышает биодоступность NO, улучшает дисфункцию эндотелия синусоидов |
| M. Di Pascoli [69] | Ресвератрол | СС14-ЦП | Обладает антиоксидантной активностью и антифиброзным действием, уменьшает воспаление в печени, улучшает дисфункцию эндотелия синусоидов |
| Y. Yang [70] | Урсодезоксихолевая кислота | Билиарный ЦП | Обладает антиоксидантной активностью, уменьшает воспаление в печени; подавляя продукцию ТХА2, улучшает дисфункцию эндотелия синусоидов |
| A. Rodríguez-Vilarrupla [71] | Фенофибрат | СС14-ЦП | Агонист PPAR- α . Обладает антиоксидантной активностью, содействует сосудорасширяющему ответу на ацетилхолин и повышает биодоступность NO в печени |
| Y. Hsieh [72] | Алискирен | Билиарный ЦП | Селективный ингибитор ренина. Уменьшает производство АТ II в печени |
| W. Luo [73] | Спиринолактон | Билиарный ЦП ТАА-ЦП | Обладает антифиброзным действием, подавляет RhoA/ROCK-2 и NO/PKG сигнальные каскады в печени, улучшает дисфункцию эндотелия синусоидов |
| J. Gao [74] | Целекоксиб | СС14-ЦП Билиарный ЦП | Селективный ингибитор второй формы циклооксигеназы. Блокирует простагландин E2-NIF-1 α -VEGF и p-ERK-c-fos-VEGFR-2 сигнальные пути в печени |
| E. Rosado [75] | Терутробан | Билиарный ЦП ТАА-ЦП | Антагонист рецепторов ТХА2. Обладает антиоксидантной активностью, улучшает дисфункцию эндотелия синусоидов |
| W. Wang [76] | Рапамидин | Билиарный ЦП | Иммуносупрессор. Ингибирует комплекс mTORC1 и угнетает активность ЗКП |
| W. Laleman [77] | Нитрофлурбипрофен | Билиарный ЦП | Блокатор циклооксигеназы. Снижает синтез ТХА2, повышает продукцию NO в печени, улучшает дисфункцию эндотелия синусоидов |
| Y. Yang [78] | Витамин E | ТАА-ЦП | Ингибирует асимметричный диметиларгинин, устраняет оксидативный стресс в печени, повышает биодоступность NO, улучшает дисфункцию эндотелия синусоидов |
| Z. Liu [79] | Блебистатин | Билиарный ЦП | Ингибирует АТФазу миозина II типа, уменьшает печеночное сосудистое сопротивление |
| L. Verbeke [80] | Обетихоловая кислота | <i>In vitro</i> | Агонист фарнезоидного X-рецептора. Усиливает активность eNOS в печени, улучшает дисфункцию эндотелия синусоидов, уменьшает печеночное сосудистое сопротивление |
| C. Steib [81] | Монтелукаст | DMN-ЦП | Блокирует цистеинил лейкотриеновые рецепторы, уменьшает печеночное сосудистое сопротивление |
| H. Xu [82] | Сальвианоловая кислота В | СС14-ЦП | Ингибирует RhoA сигнальный путь, уменьшает печеночное сосудистое сопротивление |
| J. Fallowfield [83] | Релаксин | Билиарный ЦП | Полипептидный половой гормон. Блокирует сокращение ЗКП, уменьшает печеночное сосудистое сопротивление |
| M. Fernandez [84] | Комбинация рапамидин + гливек | Лигирование воротной вены Билиарный ЦП | Блокаторы VEGF и PDGF. Уменьшают спланхическую неоваскуляризацию и охват перцистами новых сосудов. Редуцируют верхнебрыжеечный артериальный кровоток и портальное давление (соответственно, на 30 и 40% от исходных значений) |
| P. Schwab [85] | Пиоглитазон | Лигирование воротной вены | Агонист PPAR- γ . Блокирует висцеральные провоспалительные и ангиогенные процессы, на 22–30% снижает портосистемное шунтирование |
| H. Lin [86] | Бриваниб | Билиарный ЦП | Ингибитор тирозинкиназ. Замедляет фиброгенез печени, внутри- и внепеченочный ангиогенез, улучшает эндотелиальную дисфункцию и гипердинамический циркуляторный статус |

Примечание. МИПП — модель изолированной перфузируемой печени; СС14-ЦП — ЦП, индуцированный четыреххлористым углеродом; билиарный ЦП — ЦП, индуцированный лигированием общего желчного протока; ТАА-ЦП — ЦП, индуцированный тиоацетамидом; DMN-ЦП — ЦП, индуцированный диметилнитрозамином.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарбузенко Д.В. Морфофункциональная перестройка печеночного сосудистого русла в патогенезе портальной гипертензии при циррозе печени. *Терапевтический архив*. 2014; 86(2):90-95.
2. Гарбузенко Д.В. Механизмы адаптации сосудистого русла к гемодинамическим нарушениям при портальной гипертензии. *Вестник РАМН*. 2013;1:52-57.
3. Berzigotti A, Bosch J. Pharmacologic Management of Portal Hypertension. *Clin Liver Dis*. 2014;18(2):303-317.
4. Møller S, Hansen EF, Becker U, Brinch K, Henriksen JH, Bendtsen F. Central and systemic haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertensive patients. *Liver*. 2000;20(1):51-59.
5. Ding C, Wu X, Fan X, He C, Li J. Hemodynamic effects of continuous versus bolus infusion of terlipressin for portal hypertension: a randomized comparison. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(7):1242-1246.

- doi:10.1111/jgh.12195.
6. Augustin S, Gonzalez A, Genesca J. Acute esophageal variceal bleeding: Current strategies and new perspectives. *World J Hepatol.* 2010;2(7):261-274.
 7. Lata J. Hepatorenal syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(36):4978-4984. doi:10.3748/wjg.v18.i36.4978.
 8. Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology.* 2006;43(3):385-394.
 9. Reynaert H, Geerts A. Pharmacological rationale for the use of somatostatin and analogues in portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(4):375-386.
 10. Wang J, Wang L, Song G, Han B. The mechanism through which octreotide inhibits hepatic stellate cell activity. *Mol Med Rep.* 2013;7(5):1559-1564. doi:10.3892/mmr.2013.1385.
 11. Mejias M, Garcia-Pras E, Tiani C, Bosch J, Fernandez M. The somatostatin analogue octreotide inhibits angiogenesis in the earliest, but not in advanced, stages of portal hypertension in rats. *J Cell Mol Med.* 2008;12(5A):1690-1699. doi:10.1111/j.1582-4934.2008.00218.x.
 12. Escorsell A, Bandi JC, Andreu V, Moitinho E, García-Pagán JC, Bosch J, Rodés J. Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension. *Gastroenterology.* 2001;120(1):161-169.
 13. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362(9):823-832.
 14. de Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2010;53(4):762-768. doi:10.1016/j.jhep.2010.06.004.
 15. Tripathi D, Hayes PC. Beta-blockers in portal hypertension: new developments and controversies. *Liver Int.* 2014;34(5):655-667. doi:10.1111/liv.12360.
 16. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol.* 2008;48(Suppl 1):68-92.
 17. Ferrarese A, Tsochatzis E, Burroughs AK, Senzolo M. Beta-blockers in cirrhosis: Therapeutic window or an aspirin for all? *J Hepatol.* 2014;61(2):449-450. doi:10.1016/j.jhep.2014.03.038.
 18. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2014;60(3):643-653. doi:10.1016/j.jhep.2013.09.016.
 19. D'Amico G. The role of vasoactive drugs in the treatment of oesophageal varices. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5(2):349-360.
 20. Bellis L, Berzigotti A, Abraldes JG, Moitinho E, García-Pagán JC, Bosch J, Rodés J. Low doses of isosorbide mononitrate attenuate the postprandial increase in portal pressure in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2003;37(2):378-384.
 21. Kravetz D. Prevention of recurrent esophageal variceal hemorrhage: review and current recommendations. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41(Suppl 3):318-322.
 22. Albillos A, Lledó JL, Rossi I, Pérez-Páramo M, Tabuena MJ, Bañares R, Iborra J, Garrido A, Escartín P, Bosch J. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology.* 1995;109(4):1257-1265.
 23. Bañares R, Moitinho E, Piqueras B, Casado M, García-Pagán JC, de Diego A, Bosch J. Carvedilol, a new nonselective β -blocker with intrinsic anti- α -adrenergic activity, has greater portal hypertensive effect than propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 1999;30(1):79-83.
 24. Lo G.H, Chen WC, Wang HM, Yu HC. Randomized, controlled trial of carvedilol versus nadolol plus isosorbide mononitrate for the prevention of variceal rebleeding. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(11):1681-1687.
 25. Sinagra E, Perricone G, D'Amico M, Tinè F, D'Amico G. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(6):557-568. doi:10.1111/apt.12634.
 26. Гарбузенко Д.В., Микуров А.А. Роль эндотоксемии в развитии кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени. *Российский медицинский журнал* 2011;6:47-49.
 27. Lee YY, Tee HP, Mahadeva S. Role of prophylactic antibiotics in cirrhotic patients with variceal bleeding. *World J Gastroenterol.* 2014;20(7):1790-1796. doi: 10.3748/wjg.v20.i7.1790
 28. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Gluud C, Uribe M. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding — an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(5):509-518. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04746.x.
 29. Cohen-Naftaly M, Friedman SL. Current status of novel anti-fibrotic therapies in patients with chronic liver disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011;4(6):391-417.
 30. Coppole BL, Bai S, Burgoon LD, Moon JO. Hypoxia-inducible factor-1 α regulates the expression of genes in hypoxic hepatic stellate cells important for collagen deposition and angiogenesis. *Liver Int.* 2011;31(2):230-244.
 31. Pozzi M, Pizzala DP, Maldini FF, Doretti A, Ratti L. Portal pressure reduction after entecavir treatment in compensated HBV cirrhosis. *Hepatogastroenterology.* 2009;56(89):231-235.
 32. Colmenero J, Bataller R, Sancho-Bru P, Domínguez M, Moreno M, Forns X, Bruguera M, Arroyo V, Brenner DA, Ginès P. Effects of losartan on hepatic expression of nonphagocytic NADPH oxidase and fibrogenic genes in patients with chronic hepatitis C. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;297(4):726-734. doi:10.1152/ajpgi.00162.2009.
 33. Tandon P, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Renin-angiotensin-aldosterone inhibitors in the reduction of portal pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2010;53(2):273-282. doi:10.1016/j.jhep.2010.03.013.
 34. Agasti AK, Mahajan AU, Phadke AY, Nathani PJ, Sawant P. Comparative randomized study on efficacy of losartan versus propranolol in lowering portal pressure in decompensated chronic liver disease. *J Dig Dis.* 2013;14(5):266-271. doi:10.1111/1751-2980.12025.
 35. Hu LS, George J, Wang JH. Current concepts on the role of nitric oxide in portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 2013;19(11):1707-1717. doi:10.3748/wjg.v19.i11.1707.
 36. La Mura V, Pasañ M, Meireles CZ, Miquel R, Rodríguez-Vilarupla A, Hide D, Gracia-Sancho J, García-Pagán JC, Bosch J, Abraldes JG. Effects of simvastatin administration on rodents with lipopolysaccharide-induced liver microvascular dysfunction. *Hepatology.* 2013;57(3):1172-1181. doi:10.1002/hep.26127.
 37. Trebicka J, Hennenberg M, Laleman W, Shelest N, Biecker E, Schepke M, Nevens F, Sauerbruch T, Heller J. Atorvastatin lowers portal pressure in cirrhotic rats by inhibition of RhoA/Rho-kinase and activation of endothelial nitric oxide synthase. *Hepatology.* 2007;46(1):242-253.

38. Hsu SJ, Wang SS, Hsin IF, Huang HC, Lee FY, Lee JY, Lin HC, Chuang CL, Lee SD. Effects of simvastatin on the portal-systemic collateral vascular response to endothelin-1 and shunting degree in portal hypertensive rats. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(7):831-838. doi:10.3109/00365521.2012.711851.
39. Abralde JG, Albillos A, Bañares R, Turnes J, González R, García-Pagán JC, Bosch J. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2009;136(5):1651-1658. doi:10.1053/j.gastro.2009.01.043.
40. Lee KC, Yang YY, Huang YT, Lee FY, Hou MC, Lin HC, Lee SD. Administration of a low dose of sildenafil for 1 week decreases intrahepatic resistance in rats with biliary cirrhosis: the role of NO bioavailability. *Clin Sci.* 2010;119(1):45-55. doi:10.1042/CS20090601.
41. Kalambokis GN, Kosta P, Pappas K, Tsianos EV. Haemodynamic and renal effects of tadalafil in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2010;16(39):5009-5010.
42. 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(Suppl 2):61-69.
43. Berzigotti A, Bellot P, De Gottardi A, Garcia-Pagan JC, Gagnon C, Spénard J, Bosch J. NCX-1000, a nitric oxide-releasing derivative of UDCA, does not decrease portal pressure in patients with cirrhosis: results of a randomized, double-blind, dose-escalating study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(5):1094-1101. doi:10.1038/ajg.2009.661.
44. Fukuda T, Narahara Y, Kanazawa H, Matsushita Y, Kidokoro H, Itokawa N, Kondo C, Atsukawa M, Nakatsuka K, Sakamoto C. Effects of fasudil on the portal and systemic hemodynamics of patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(2):325-329. doi:10.1111/jgh.12360.
45. Cavaşin MA, Semus H, Pitts K, Peng Y, Sandoval J, Chappo J, Plato CF. Acute effects of endothelin receptor antagonists on hepatic hemodynamics of cirrhotic and noncirrhotic rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2010;88(6):636-643. doi:10.1139/Y10-038.
46. Lebrec D, Bosch J, Jalan R, Dudley FJ, Jessic R, Moreau R, Garcia-Pagan JC, Mookerjee RP, Chiassi E, Van Giersbergen PL, Kusic-Pajic A, Dingemans J. Hemodynamics and pharmacokinetics of tezoseptan, a dual endothelin receptor antagonist, in patients with cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(5):533-541. doi:10.1007/s00228-011-1157-6.
47. Angermayr B, Fernandez M, Mejias M, Gracia-Sancho J, Garcia-Pagan JC, Bosch J. NAD(P)H oxidase modulates angiogenesis and the development of portosystemic collaterals and splanchnic hyperaemia in portal hypertensive rats. *Gut.* 2007;56(4):560-564.
48. Mejias M, Garcia-Pras E, Tiani C, Miquel R, Bosch J, Fernandez M. Beneficial effects of sorafenib on splanchnic, intrahepatic, and portocollateral circulations in portal hypertensive and cirrhotic rats. *Hepatology.* 2009;49(4):1245-1256. doi:10.1002/hep.22758.
49. D'Amico M., Mejias M., Garcia-Pras E. et al. Effects of the combined administration of propranolol plus sorafenib on portal hypertension in cirrhotic rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;302(10):1191-1198.
50. Pinter M, Sieghart W, Reiberger T, Rohr-Udilova N, Ferlitsch A, Peck-Radosavljevic M. The effects of sorafenib on the portal hypertensive syndrome in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma — a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(1):83-91. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04896.x.
51. Hernández-Guerra M, García-Pagán JC, Turnes J, Bellot P, Deulofeu R, Abralde JG, Bosch J. Ascorbic acid improves the intrahepatic endothelial dysfunction of patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology.* 2006;43(3):485-491.
52. De Gottardi A, Berzigotti A, Seijo S, D'Amico M, Thormann W, Abralde JG, García-Pagán JC, Bosch J. Postprandial effects of dark chocolate on portal hypertension in patients with cirrhosis: results of a phase 2, double-blind, randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(3):584-590. doi:10.3945/ajcn.112.040469.
53. Hsu SJ, Wang SS, Hsin IF, Lee FY, Huang HC, Huo TI, Lee WS, Lin HC, Lee SD. Green tea polyphenol decreases the severity of portosystemic collaterals and mesenteric angiogenesis in rats with liver cirrhosis. *Clin Sci (Lond).* 2014;126(9):633-644. doi:10.1042/CS20130215.
54. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, Burroughs AK. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology.* 2010;139(4):1246-1256. doi:10.1053/j.gastro.2010.06.019.
55. Schwabe RF, Seki E, Brenner DA. Toll-like receptor signaling in the liver. *Gastroenterology.* 2006;130(6):1886-1900.
56. Thabut D, Tazi KA, Bonnefont-Rousselot D, Aller M, Farges O, Guimont MC, Tellier Z, Guichard C, Ogier-Denis E, Poynard T, Moreau R, Lebrec D. High-density lipoprotein administration attenuates liver proinflammatory response, restores liver endothelial nitric oxide synthase activity, and lowers portal pressure in cirrhotic rats. *Hepatology.* 2007;46(6):1893-1906.
57. Bellot P, García-Pagán JC, Francés R, Abralde JG, Navasa M, Pérez-Mateo M, Such J, Bosch J. Bacterial DNA translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2010;52(6):2044-2052. doi:10.1002/hep.23918.
58. Гарбузенко Д.В., Микуров А.А., Смирнов Д.М. Бактериальная эндотоксемия и риск развития кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени. *Клиническая медицина* 2012;7:48-51.
59. Rasaratnam B, Kaye D, Jennings G, Dudley F, Chin-Dusting J. The effect of selective intestinal decontamination on the hyperdynamic circulatory state in cirrhosis. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2003;139(3):186-193.
60. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, Vila C, Pardo A, Quintero E, Vargas V, Such J, Ginès P, Arroyo V. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007;133(3):818-824.
61. Vlachogiannakos J, Saveriadis AS, Viazis N, Theodoropoulos I, Foudoulis K, Manolakopoulos S, Raptis S, Karamanolis DG. Intestinal decontamination improves liver haemodynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(9):992-999. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.03958.x.
62. Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, Vafiadis I, Karamanolis DG, Ladas SD. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(3):450-455. doi:10.1111/jgh.12070.
63. Zhu Q, Zou L, Jagavelu K, Simonetto DA, Huebert RC, Jiang ZD, DuPont HL, Shah VH. Intestinal decontamination inhibits TLR4 dependent fibronectin-mediated cross-talk between stellate cells and endothelial cells in liver fibrosis in mice. *J Hepatol.* 2012;56(4):893-899. doi:10.1016/j.jhep.2011.11.013.

64. Rashid SK, Khodja NI, Auger C, Alhosin M, Boehm N, Oswald-Mammosser M, Schini-Kerth VB. Probiotics (VSL#3) prevent endothelial dysfunction in rats with portal hypertension: role of the angiotensin system. *PLoS One*. 2014;9(5):e97458. doi:10.1371/journal.pone.0097458. eCollection 2014.
65. Tandon P, Moncrief K, Madsen K, Arrieta MC, Owen RJ, Bain VG, Wong WW, Ma MM. Effects of probiotic therapy on portal pressure in patients with cirrhosis: a pilot study. *Liver Int*. 2009;29(7):1110-1115. doi:10.1111/j.1478-3231.2009.02020.x.
66. Jayakumar S, Carbonneau M, Hotte N, Befus AD, St Laurent C, Owen R, McCarthy M, Madsen K, Bailey RJ, Ma M, Bain V, Rioux K, Tandon P. VSL#3 probiotic therapy does not reduce portal pressures in patients with decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2013;33(10):1470-1477. doi:10.1111/liv.12280.
67. Gupta N, Kumar A, Sharma P, Garg V, Sharma BC, Sarin SK. Effects of the adjunctive probiotic VSL#3 on portal haemodynamics in patients with cirrhosis and large varices: a randomized trial. *Liver Int*. 2013;33(8):1148-1157. doi:10.1111/liv.12172.
68. Zhao X, Deng B, Xu XY, Yang SJ, Zhang T, Song YJ, Liu XT, Wang YQ, Cai DY. Glycyrrhizinate reduces portal hypertension in isolated perfused rat livers with chronic hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(36):6069-6076. doi:10.3748/wjg.v19.i36.6069.
69. Di Pascoli M, Diví M, Rodríguez-Vilarrupla A, Rosado E, Gracia-Sancho J, Vilaseca M, Bosch J, García-Pagán JC. Resveratrol improves intrahepatic endothelial dysfunction and reduces hepatic fibrosis and portal pressure in cirrhotic rats. *J Hepatol*. 2013;58(5):904-910. doi:10.1016/j.jhep.2012.12.012.
70. Yang YY, Huang YT, Lee KC, Lee FY, Lee TY, Hou MC, Lin HC, Lee SD. Chronic administration of ursodeoxycholic acid decreases portal pressure in rats with biliary cirrhosis. *Clin Sci (Lond)*. 2009;116(1):71-79. doi:10.1042/CS20080075.
71. Rodríguez-Vilarrupla A, Laviña B, García-Calderó H, Russo L, Rosado E, Roglans N, Bosch J, García-Pagán JC. PPAR α activation improves endothelial dysfunction and reduces fibrosis and portal pressure in cirrhotic rats. *J Hepatol*. 2012;56(5):1033-1039. doi:10.1016/j.jhep.2011.12.008.
72. Hsieh YC, Chan CC, Lee KC, Huang YT, Lee FY, Yang YY, Lin HC. Aliskiren reduces portal pressure and intrahepatic resistance in biliary cirrhotic rats. *J Chin Med Assoc*. 2012;75(10):501-508. doi:10.1016/j.jcma.2012.07.001.
73. Luo W, Meng Y, Ji HL, Pan CQ, Huang S, Yu CH, Xiao LM, Cui K, Ni SY, Zhang ZS, Li X. Spironolactone Lowers Portal Hypertension by Inhibiting Liver Fibrosis, ROCK-2 Activity and Activating NO/PKG Pathway in the Bile-Duct-Ligated Rat. *PLoS One*. 2012;7(3):e34230. doi:10.1371/journal.pone.0034230.
74. Gao JH, Wen SL, Yang WJ, Lu YY, Tong H, Huang ZY, Liu ZX, Tang CW. Celecoxib ameliorates portal hypertension of the cirrhotic rats through the dual inhibitory effects on the intrahepatic fibrosis and angiogenesis. *PLoS One*. 2013;8(7):e69309. doi:10.1371/journal.pone.0069309.
75. Rosado E, Rodríguez-Vilarrupla A, Gracia-Sancho J, Tripathi D, García-Calderó H, Bosch J, García-Pagán JC. Terutroban, a TP-receptor antagonist, reduces portal pressure in cirrhotic rats. *Hepatology*. 2013;58(4):1424-1435. doi:10.1002/hep.26520.
76. Wang W, Yan J, Wang H, Shi M, Zhang M, Yang W, Peng C, Li H. Rapamycin ameliorates inflammation and fibrosis in the early phase of cirrhotic portal hypertension in rats through inhibition of mTORC1 but not mTORC2. *PLoS One*. 2014;9(1):e83908. doi:10.1371/journal.pone.0083908. eCollection 2014.
77. Laleman W, Van Landeghem L, Van der Elst I, Zeegers M, Fevery J, Nevens F. Nitroflurbiprofen, a nitric oxide-releasing cyclooxygenase inhibitor, improves cirrhotic portal hypertension in rats. *Gastroenterology*. 2007;132(2):709-719.
78. Yang YY, Lee TY, Huang YT, Chan CC, Yeh YC, Lee FY, Lee SD, Lin HC. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) determines the improvement of hepatic endothelial dysfunction by vitamin E in cirrhotic rats. *Liver Int*. 2012;32(1):48-57. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02651.x.
79. Liu Z, van Grunsven LA, Van Rossen E, Schroyen B, Timmermans JP, Geerts A, Reynaert H. Blebbistatin inhibits contraction and accelerates migration in mouse hepatic stellate cells. *Br J Pharmacol*. 2010;159(2):304-315. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00477.x.
80. Verbeke L, Farre R, Trebicka J, Komuta M, Roskams T, Klein S, Elst IV, Windmolders P, Vanuysel T, Nevens F, Laleman W. Obeticholic acid, a farnesoid X receptor agonist, improves portal hypertension by two distinct pathways in cirrhotic rats. *Hepatology*. 2014;59(6):2286-2298. doi:10.1002/hep.26939.
81. Steib CJ, Bilzer M, op den Winkel M, Pfeiler S, Hartmann AC, Hennenberg M, Göke B, Gerbes AL. Treatment with the leukotriene inhibitor montelukast for 10 days attenuates portal hypertension in rat liver cirrhosis. *Hepatology*. 2010;51(6):2086-2096. doi:10.1002/hep.23596.
82. Xu H, Zhou Y, Lu C, Ping J, Xu LM. Salvianolic acid B lowers portal pressure in cirrhotic rats and attenuates contraction of rat hepatic stellate cells by inhibiting RhoA signaling pathway. *Lab Invest*. 2012;92(12):1738-1748. doi:10.1038/labinvest.2012.113.
83. Fallowfield JA, Hayden AL, Snowdon VK, Aucott RL, Stutchfield BM, Mole DJ, Pellicoro A, Gordon-Walker TT, Henke A, Schrader J, Trivedi PJ, Princivalle M, Forbes SJ, Collins JE, Iredale JP. Relaxin modulates human and rat hepatic myofibroblast function and ameliorates portal hypertension in vivo. *Hepatology*. 2014;59(4):1492-1504. doi:10.1002/hep.26627.
84. Fernandez M, Mejias M, Garcia-Pras E, Mendez R, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats. *Hepatology*. 2007;46(4):1208-1217.
85. Schwabl P, Payer BA, Grahovac J, Klein S, Horvatits T, Mitterhauser M, Stift J, Boucher Y, Trebicka J, Trauner M, Angermayr B, Fuhrmann V, Reiberger T, Peck-Radosavljevic M. Pioglitazone decreases portosystemic shunting by modulating inflammation and angiogenesis in cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertensive rats. *J Hepatol*. 2014;60(6):1135-1142. doi:10.1016/j.jhep.2014.01.025.
86. Lin HC, Huang YT, Yang YY, Lee PC, Hwang LH, Lee WP, Kuo YJ, Lee KC, Hsieh YC, Liu RS. Beneficial effects of dual vascular endothelial growth factor receptor/fibroblast growth factor receptor inhibitor brivanib alaninate in cirrhotic portal hypertensive rats. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(5):1073-1082. doi:10.1111/jgh.12480.

Поступила 17.09.2014