

Д.В. Гарбузенко Н.О. Арефьев

АНГИОГЕНЕЗ— новая мишень для таргетной терапии портальной гипертензии при циррозе печени



НАУКА

УДК 616.3

ББК 54.13

Г20

Исследования выполнены при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-315-00434.

Рецензенты:

доктор медицинских наук *Павлов Ч.С.*

доктор биологических наук *Радкевич Л.А.*

Гарбузенко Д.В.

Ангиогенез – новая мишень для таргетной терапии портальной гипертензии при циррозе печени // Д.В. Гарбузенко, Н.О. Арефьев. – М.: Наука, 2020. – 000 с. – ISBN 978-5-02-040805-0

В монографии представлены современные сведения о патогенезе портальной гипертензии при циррозе печени с особым акцентом на важную роль ангиогенеза в патофизиологических механизмах ее развития. Описаны экспериментальные методы его оценки в зависимости от цели исследования. Рассмотрев возможности антиангиогенной терапии в опытах на животных с различными моделями портальной гипертензии, авторы показали ее место в первичной профилактике кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени.

Книга адресована гастроэнтерологам, патофизиологам, морфологам, научным работникам, занимающимся клиническими и общепатологическими проблемами, связанными с циррозом печени, портальной гипертензией, ангиогенезом.

ISBN 978-5-02-040805-0

© Гарбузенко Д.В., Арефьев Н.О., 2020

© ФГУП Издательство «Наука»,
редакционно-издательское
оформление, 2020

*Посвящается светлой памяти дорогого учителя
профессора Юрия Ивановича Малышева*



Профессор Юрий Иванович Малышев (1931-1991 гг.)
основоположник хирургии портальной гипертензии
на Южном Урале

ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО

Монография является примером глубокого изучения данной проблемы. Авторы затрагивают актуальные вопросы необходимости профилактики формирования и последующего развития кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, подчеркивая, что понимание механизмов ангиогенеза может позволить повысить терапевтические возможности лечения.

Достоинством данного научного труда является логичное и последовательное изложение роли ангиогенеза в патофизиологических механизмах развития портальной гипертензии. Отдельное внимание уделяется историческим предпосылкам научной концепции ангиогенеза, которые позволяют лучше понять проблему. Проведена серьезная работа по анализу литературы и имеющихся современных данных о клеточных и молекулярных процессах ангиогенеза. Подробно описаны его этапы, роль гипоксии и различных факторов в координации ангиогенных процессов. Приведенные данные о нарушениях ангиоархитектоники цирротически измененной печени, основанные на детальном анализе путей патологического ремоделирования синусоидов, механизмов проангиогенного и профибриногенного ответа на хроническое воспаление и гипоксию, позволяют расширить представления врачей о развитии портальной гипертензии как о сложном взаимосвязанном патологическом процессе. Необходимо особенно отметить, что подробное описание экспериментальных методов изучения ангиогенеза, в том числе применявшихся авторами, придает особую значимость и ценность данной монографии для патофизиологов и морфологов.

Отдельный интерес представляет описание применения антиангиогенной терапии в опытах на животных с различными моделями портальной гипертензии, демонстрирующих ее возможности и перспективы в первичной профилактике кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени. Данная информация особенно актуальна для практикующих гастроэнтерологов, гепатологов и врачей общей практики

Академичность изложения материала, последовательность и качество представленной информации, предполагает высокий уровень подготовки и тщательную проработку материала авторами.

Все главы снабжены иллюстративным материалом, таблицами и схемами, составленными весьма доходчиво и содержащими наиболее важную с практической точки зрения информацию. Содержание монографии полностью соответствует современным научным данным, практическим руководствам и соглашениям и широко освещает необходимость внедрения антиангиогенной терапии в клиническую практику, что позволит усилить профилактику прогрессирования и развития осложнений, связанных с портальной гипертензией при циррозе печени.

В монографии представлена новейшая информация для практикующих врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, гепатологов, патофизиологов, морфологов и других специалистов, изучающих вопросы цирроза печени и его осложнений.

Заведующий кафедрой терапии
института профессионального образования
Сеченовского Университета,
Руководитель Центра доказательной медицины
Сеченовского Университета, профессор
Ч.С. Павлов

ПРЕДИСЛОВИЕ

*Если желаешь спастись от катастрофы
или разрешить проблему, то лучше всего заранее
предотвращать их появление в своей жизни.
И тогда не будет трудностей.
Лао-Цзюнь*

Портальная гипертензия является одним из самых распространенных синдромов при циррозе печени и характеризуется патологическим повышением портального давления на >5 мм рт.ст. Прямым следствием этого служит образование естественных портосистемных шунтов, в частности варикозно расширенных вен пищевода, разрыв которых приводит к опасным для жизни кровотечениям. Даже при применении действующих стандартов лечения свойственная им летальность остается высокой, что подчеркивает необходимость эффективной профилактической терапии (Tian, 2008).

Риск развития кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода непосредственно связан с выраженностью портальной гипертензии, оценить которую можно путем измерения градиента печеночного венозного давления. В зависимости от его величины больные циррозом печени могут иметь либо субклиническую, либо клинически значимую портальную гипертензию (>10 мм рт.ст.), когда происходит формирование варикозно расширенных вен пищевода и возникает реальная угроза кровотечений. Лучшим методом их диагностики, а также выявления неблагоприятных красных цветовых признаков («вишнево-красные пятна» или «варикоз на варикозе», от англ. «cherry red spots», «varices on top of the varices») на слизистой оболочке пищевода является фиброэзофагогастроскопия. Между тем из-за очень низкой вероятности развития варикозного расширения вен пищевода у пациентов, имеющих жесткость печени по данным транзистентной эластографии <20 кПа, количество тромбоцитов $>150 \times 10^9/\text{л}$ и компенсированную стадию заболевания, от ее проведения можно отказаться (Perazzo, 2015).

Таким образом, для повышения эффективности лечебных мероприятий все больные циррозом печени с портальной гипертензией должны быть стратифицированы по группам риска, что позволит адаптировать терапевтические подходы к ожидаемым результатам для каждого из них, а именно инициировать раннее применение более агрессивных методов при наличии предикторов плохого исхода

и обезопасить пациентов с хорошим прогнозом от ненужных инвазивных процедур.

Так, пациентам, не имеющим варикозно расширенных вен пищевода, должна проводиться *предпервичная профилактика*, препятствующая их развитию. Они не нуждаются в лечении портальной гипертензии как таковой, но могут получить пользу от этиопатогенетической терапии, направленной на предотвращение прогрессирования фиброза/цирроза печени, а также ингибирующей ангиогенные механизмы ее развития. Эта концепция может быть применена и у компенсированных больных с маленькими варикозами без эндоскопических красных цветовых признаков (Garcia-Tsao, 2010).

Первичная профилактика обязательна пациентам как со средними и большими варикозами, так и с маленькими при наличии эндоскопических красных цветовых признаков. Кроме того, она необходима больным декомпенсированным циррозом печени вне зависимости от размера варикозно расширенных вен пищевода. Лечение должно быть направлено на предупреждение первого эпизода кровотечения и заключается в назначении неселективных β -адреноблокаторов либо эндоскопическом лигировании.

Больным с *острым кровотечением* из варикозно расширенных вен пищевода применяется интенсивная терапия, которая заключается в поддержании оптимальной доставки кислорода к тканям, осторожном восстановлении объема циркулирующей крови, коррекции коагулопатии, назначении вазоактивных препаратов (терлипрессин, соматостатин или октреотид) и антибиотиков, контроле функции почек, профилактике печеночной энцефалопатии. Фиброэзофагогастроскопия у них должна быть выполнена в первые 12 ч после госпитализации, во время которой рассматривается вопрос о возможности применения методов эндоскопического гемостаза (лигирования или склеротерапии). При отсутствии таковой, проводится тампонада трехпросветным зондом-обтуратором Сенгстакена–Блэкмора. Его альтернативой может быть установка саморасширяющихся цельноплетеных, полностью покрытых пищеводных нитиновых стентов SX-Ella Danis. Неэффективность указанных мероприятий является показанием к трансъюгулярному внутripеченочному портосистемному шунтированию (TIPS). К хирургическим вмешательствам в данной клинической ситуации прибегают редко. В России у больных с сохраненной функцией печени, как правило, применяется методика, предложенная в 1959 г. М. Д. Пациорой. Она заключается в проксимальной гастротомии и тщательном прошивании варикозно расширенных вен кардиального отдела желудка и кардиоэзофагеального пере-

хода. В последние годы ее дополняют деваскуляризацией желудка (Шерцингер, 2012).

Вторичную профилактику, направленную на предотвращение рецидивов кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, следует начинать через пять дней после достижения окончательного гемостаза. Она включает в себя назначение неселективных β -адреноблокаторов и/или применение эндоскопических методов (лигирования или склеротерапии). Самой эффективной мерой в данном случае служит TIPS, после чего рассматривается вопрос об ортотопической трансплантации печени.

Становится очевидным, что оптимальны выявление и лечение больных циррозом печени на ранней стадии заболевания, до развития клинически значимой портальной гипертензии. Действительно, как показали исследования, у пациентов с HBV/HCV-индуцированным циррозом печени противовирусная терапия оказывала положительное влияние на течение заболевания, уменьшала выраженность фиброза печени, вызывала редукцию портального давления и снижала частоту осложнений, в частности кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода (Su, 2018). Отказ от приема спиртных напитков является наиболее важным и фундаментальным этиологическим методом при алкогольном циррозе печени, который может привести к регрессии фиброза печени, улучшить ее функцию и способствовать снижению портального давления. Правильное питание, достаточная физическая активность, включая аэробные упражнения, и нормализация массы тела – основа лечения неалкогольного стеатогепатита. Урсодезоксихолевая кислота, иммунодепрессанты, а также систематические кровопускания и/или применение хелаторов железа полезны соответственно при первичном билиарном холангите, аутоиммунном гепатите и наследственном гемохроматозе, содействуя ремиссии или отсроченному прогрессированию этих заболеваний (Sauerbruch, 2014).

Ангиогенез играет важную роль в патогенезе портальной гипертензии при циррозе печени и связанных с ней осложнений, в частности кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода. В ответ на грубую морфофункциональную перестройку в цирротически измененной печени происходит образование новых сосудов, несущих кровь в обход синусоидов. Они не в состоянии обеспечить адекватную доставку кислорода и питательных веществ к ее тканям, что приводит к декомпенсации заболевания, повышению печеночного сосудистого сопротивления и портальной гипертензии. Дальнейшее ее прогрессирование и формирование естественных портосистемных шунтов являются следствием сложных патофи-

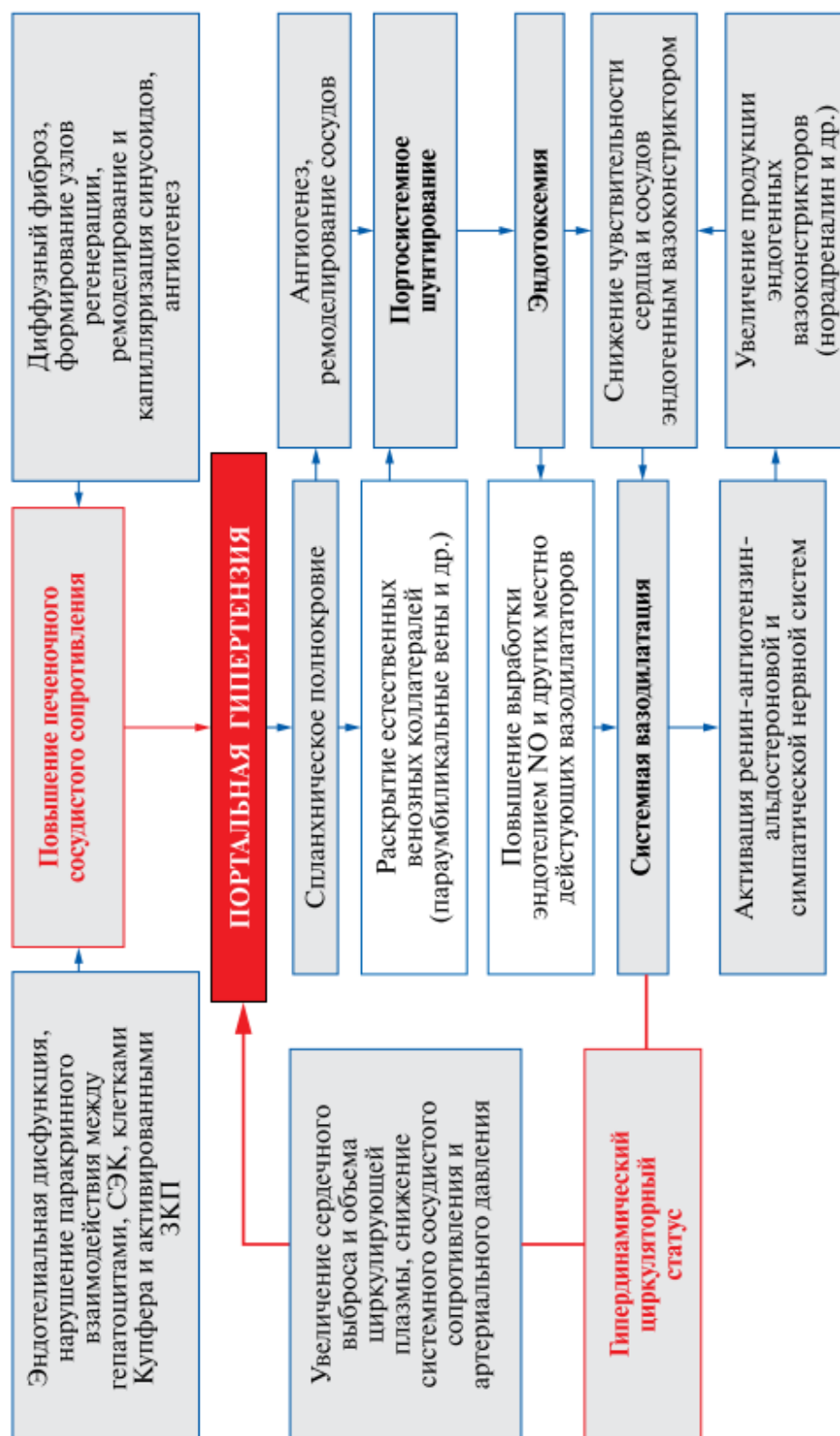


Рис. 1. Потенциальные механизмы патогенеза портальной гипертензии при циррозе печени (СЭК – синусоидальные эндотелиальные клетки, ЗКП – звездчатые клетки печени)

зиологических процессов, включающих ангиогенез, сосудистое ремоделирование и эндотелиальную дисфункцию, которые способствуют системной вазодилатации и развитию гипердинамического циркуляторного статуса (рис. 1).

Хотя об образовании новых кровеносных сосудов как в физиологических, так и в патологических условиях известно с древних времен, лишь в последние годы современные методы световой и электронной микроскопии, а также иммуногистохимические и молекулярные исследования *in vitro* и *in vivo* позволили определить специфические закономерности этого процесса. Термин «ангиогенез» происходит от греческих слов *angeion* (сосуд) и *genesis* (рождение) и означает рост новых кровеносных сосудов из предсуществующих в ответ на химические и механические стимулы. Он играет решающую роль при многих физиологических (эмбриогенез, овуляция, заживление ран и др.) и патологических состояниях (рост опухоли, артрит, диабетическая ретинопатия и др.). Понимание того, что контроль над ангиогенезом может иметь терапевтическое значение, способствовало большому интересу к этому вопросу. Стимуляция ангиогенеза применяется, например, при ишемической болезни сердца и заболеваниях периферических артерий, а его ингибирование – в лечении рака, глазных болезней, ревматоидного артрита. Современные представления о механизмах развития портальной гипертензии при циррозе печени позволили предположить, что антиангиогенная терапия, избирательно направленная на необычно растущие вновь образованные сосуды, также может быть патогенетически обоснованным методом ее лечения.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	
ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО	
ПРЕДИСЛОВИЕ	
Глава 1. Исторические предпосылки научной концепции ангиогенеза.....	
Глава 2. Клеточные и молекулярные механизмы ангиогенеза	
Глава 3. Нарушения ангиоархитектоники цирротически измененной печени, ведущие к развитию портальной гипертензии	
3.1. Особенности микроциркуляции в цирротически измененной печени	
3.2. Механизмы ангиогенеза в цирротически измененной печени	
Глава 4. Механизмы адаптации сосудистого русла к гемодинамическим нарушениям при портальной гипертензии.....	
4.1. Роль ангиогенеза в развитии портосистемного коллатерального кровообращения при портальной гипертензии.....	
4.2. Структурные изменения венозных сплетений гастрозофагеального перехода при портальной гипертензии	
4.3. Патологические механизмы гипердинамического циркуляторного статуса при портальной гипертензии	
4.4. Адаптивный ответ брюшной аорты и спланхического сосудистого русла на гемодинамические нарушения при портальной гипертензии	
4.4.1. Брюшная аорта.....	
4.4.2. Брыжеечные артерии	
4.4.3. Воротная вена и печеночная артерия	
4.4.4. Селезеночные артерия и вена.....	
Глава 5. Экспериментальные методы изучения ангиогенеза, ассоциированного с портальной гипертензией.....	
5.1. Методы исследования внутрипеченочного ангиогенеза	

5.1.1. Сканирующая электронная микроскопия	
5.1.2. Интравитальная флюоресцентная микроскопия	
5.1.3. Трехмерная микрокомпьютерная томография	
5.1.4. Иммуногистохимические методы исследования	
5.2. Методы исследования внепеченочного ангиогенеза	
5.2.1. Интравитальная микроскопия брыжейки тонкой кишки	
5.2.2. Метод оценки ангиогенеза в брыжейке тонкой кишки	
in vivo с помощью имплантации тефлоновых колец	
5.2.3. Подсчет сосудистой плотности с помощью иммуно-	
флюоресценции	
5.2.4. Иммуногистохимическое окрашивание	
5.2.5. Сканирующая электронная микроскопия	
5.3. Методы оценки портосистемного шунтирования	
5.3.1. Метод микросфер	
5.3.2. 3D микро-однофотонная эмиссионная компьютерная	
томография	
Глава 6. Перспективы антиангиогенной терапии портальной ги-	
пертензии при циррозе печени	
6.1. Ингибиторы внутрипеченочного ангиогенеза	
6.1.1. Ингибиторы тирозинкиназ	
6.1.2. Статины	
6.1.3. Рифаксимин	
6.1.4. Ларгазол	
6.1.5. Рибавирин	
6.1.6. Карведилол	
6.2. Ингибиторы внепеченочного ангиогенеза	
6.2.1. Ингибиторы тирозинкиназ	
6.2.2. Соматостатин и его синтетические аналоги	
6.2.3. Спиронолактон	
6.2.4. N-ацетилцистеин	
6.2.5. Блокаторы эндотелиновых рецепторов	
6.2.6. Пиоглитазон	
6.2.7. Талидомид	
6.2.8. Полифенолы	
6.2.9. Фолиевая кислота	
Глава 7. Место антиангиогенной терапии в первичной профилак-	
тике кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у	
больных циррозом печени	
7.1. Оценка выраженности портальной гипертензии при	
циррозе печени	

7.1.1. Измерение градиента печеночного венозного давления и эндоскопическая оценка степени варикозного расширения вен пищевода	
7.1.2. Биохимические тесты	
7.1.3. Допплерография.....	
7.1.4. Компьютерная томография.....	
7.1.5. Магниторезонансная томография	
7.1.6. Неинвазивные методы измерения жесткости печени и селезенки	
7.2. Первичная профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода	
7.2.1. Лечебная тактика при субклинической портальной гипертензии	
7.2.2. Лечебная тактика при клинически значимой портальной гипертензии	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	
ЛИТЕРАТУРА	

CONTENTS

LIST OF MAIN ABBREVIATIONS.....	
INTRODUCTION	
PREFACE	
Chapter 1. The historical background of angiogenesis as a scientific concept.....	
Chapter 2. Cellular and molecular mechanisms of angiogenesis	
Chapter 3. Violations of angioarchitectonics in cirrhotic liver, leading to the development of portal hypertension	
3.1. Features of microcirculation in cirrhotic liver.....	
3.2. Mechanisms of angiogenesis in cirrhotic liver.....	
Chapter 4. Mechanisms of adaptation of the vascular bed to hemodynamic disturbances in portal hypertension	
4.1. The role of angiogenesis in the development of portosystemic collateral circulation in portal hypertension	
4.2. Structural changes in the venous plexus of the gastroesophageal junction in portal hypertension.....	
4.3. Pathological mechanisms of hyperdynamic circulatory status in portal hypertension	
4.4. Adaptive response of the abdominal aorta and splanchnic vascular bed to hemodynamic disturbances in portal hypertension	
4.4.1. Abdominal aorta	
4.4.2. Mesenteric arteries.....	
4.4.3. Portal vein and hepatic artery	
4.4.4. Splenic artery and vein	
Chapter 5. Techniques for the assessment of angiogenesis associated with portal hypertension.....	
5.1. Research techniques for intrahepatic angiogenesis	
5.1.1. Scanning electron microscopy	
5.1.2. Intravital fluorescence microscopy.....	

5.1.3. Three-dimensional microcomputed tomography	
5.1.4. Immunohistochemical techniques	
5.2. Methods for the study of extrahepatic angiogenesis	
5.2.1. Intravital microscopy of the small bowel mesentery	
5.2.2. Assessment of angiogenesis in the small bowel mesentery <i>in vivo</i> by using implantation of teflon rings.....	
5.2.3. Immunofluorescence in the assessment of vascular density	
5.2.4. Immunohistochemical staining	
5.2.5. Scanning electron microscopy	
5.3. Portosystemic shunting assessment methods	
5.3.1. Microspheres	
5.3.2. Three-Dimensional Micro-Single-Photon Emission Computed Tomography	
Chapter 6. Antiangiogenic therapy for portal hypertension in liver cirrhosis	
6.1. Inhibitors of intrahepatic angiogenesis	
6.1.1. Tyrosine kinase inhibitors	
6.1.2. Statins.....	
6.1.3. Rifaximin.....	
6.1.4. Largazole.....	
6.1.5. Ribavirin.....	
6.1.6. Carvedilol.....	
6.2. Extrahepatic angiogenesis inhibitors.....	
6.2.1. Tyrosine kinase inhibitors	
6.2.2. Somatostatin and its synthetic analogues	
6.2.3. Spironolactone.....	
6.2.4. N-acetylcysteine	
6.2.5. Endothelin receptor blockers	
6.2.6. Pioglitazone.....	
6.2.7. Thalidomide.....	
6.2.8. Polyphenols	
6.2.9. Folic acid.....	
Chapter 7. The role of antiangiogenic therapy in the primary preven- tion of bleeding from esophageal varices in patients with cirrhosis.....	
7.1. Assessment of the severity of portal hypertension in liver cir- rhosis.....	
7.1.1. Hepatic venous pressure gradient measurement and endoscopic assessment of the esophageal varices degree ...	
7.1.2. Biochemical tests.....	

7.1.3. Dopplerography	
7.1.4. CT scan.....	
7.1.5. Magnetic resonance imaging.....	
7.1.6. Measurement of liver and spleen stiffness with non-invasive techniques	
7.2. Primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding.....	
7.2.1. Therapeutic tactics in subclinical portal hypertension.....	
7.2.2. Therapeutic tactics in clinically significant portal hypertension.....	
CONCLUSION.....	
REFERENCES	

Angiogenesis: The new aim of targeted therapy for portal hypertension in liver cirrhosis / D. V. Garbuzenko, N. O. Arefyev. – M.: Nauka, 2020.– 000 p.

The monograph presents up-to-date information on the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis with a special emphasis on the important role of angiogenesis in the pathophysiology of portal hypertension. Research techniques for the study of portal hypertension are described according to different study purposes. Considering the possibilities of antiangiogenic therapy shown on various models of portal hypertension in animal experiments, the authors have demonstrated its role in the primary prevention of bleeding from esophageal varices in patients with cirrhosis.

To gastroenterologists, pathophysiologists, morphologists, as well as scientists involved in clinical and general pathological problems associated with liver cirrhosis, portal hypertension, and angiogenesis.