

СИНДРОМ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА МЕХАНІЗМИ ЙОГО РОЗВИТКУ ПРИ ПЕЧІНКОВІЙ ПАТОЛОГІЇ

СИНДРОМ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА МЕХАНІЗМИ ЙОГО РОЗВИТКУ ПРИ ПЕЧІНКОВІЙ ПАТОЛОГІЇ – Портальна гіпертензія – незмінний супутник численних захворювань у гастроентерології, судинній хірургії, гематології з тяжкими наслідками для здоров'я і життя хворих. Розвиток портальної гіпертензії призводить до значного порушення гемодинаміки в судинах печінки та розвитку артеріального та венозного повнокров'я, стази крові у судинах портального тракту.

СИНДРОМ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА МЕХАНІЗМИ ЙОГО РОЗВИТКУ ПРИ ПЕЧІНКОВІЙ ПАТОЛОГІЇ – Портальна гіпертензія – неизменный спутник многочисленных заболеваний в гастроэнтерологии, сосудистой хирургии, кардиологии, гематологии с тяжелыми последствиями для здоровья и жизни больных. Развитие портальной гипертензии приводит к значительному нарушению гемодинамики в сосудах печени и развития артериального и венозного полнокровия, стаза крови в сосудах портального тракта.

PORTAL HYPERTENSION SYNDROME AND ITS DEVELOPMENT MECHANISM AT HEPATIC DISEASES – Portal hypertension is the constant companion of many diseases in gastroenterology, vascular surgery, cardiology, hematology with serious consequences for the health and lives of patients. The development of portal hypertension leads to a significant violation of hemodynamics in the vessels of the liver and arterial and venous plethora, stasis of blood in the vessels of the portal tract.

Ключові слова: портальна гіпертензія, цироз печінки, ворітна печінкова вена, печінка, гемодинаміка, кровотік, вазодилатація.

Ключевые слова: портальная гипертензия, цирроз печени, воротная печеночная вена, печень, гемодинамика, кровотоки, вазодилатация.

Key words: portal hypertension, liver cirrhosis, hepatic Portal vein, liver, hemodynamics, blood flow, vasodilation.

Останнім часом у гепатології відбуваються суттєві якісні зміни, розширюється уявлення про етіологію і патоморфологічні зміни у паренхімі печінки, перш за все це стосується запалення і фіброгенезу та синдромів, пов'язаних з ними, зокрема синдрому портальної гіпертензії (ПГ), а також при хронічних гепатитах (ХГ) і цирозі печінки (ЦП) різної етіології. На сьогодні доведено, що морфологічні зміни печінки поєднуються з чітким порушенням внутрішньо- та зовнішньопечінкової гемодинаміки, а також зниженням компенсаційних можливостей судинної системи [6, 33, 36]. У зв'язку із зростанням захворюваності та смертності від хронічних дифузних захворювань печінки (ХДЗП) та їх ускладнень, значно зросла роль експериментальних досліджень з вивчення патогенезу цих станів [1, 7].

Портальна гіпертензія – це стан, для якого характерним є стійке підвищення тиску в басейні ворітної вени на 25–30 мм рт. ст. (у нормі – 7–10 мм рт. ст.), зумовлене анатомічною або функціональною обструкцією кровотоку в системах ворітної вени, печінкових вен, а також нижньої порожнистої вени [22, 24]. Тиск понад 12–20 мм рт. ст. вже сам по собі призводить до розширення ворітної вени. Основними клінічними ознаками портальної гіпертензії є варикозне розширення вен стравоходу, шлунка і передньої черевної стінки, стравохідні та шлунково-кишкові кровотечі, спленомегалялія, асцит. Крім того, важливим

критерієм ПГ є зниження лінійної швидкості ворітного кровотоку менше за 15 см/с, що характерне, зокрема, для цирозу печінки, згідно з даними багатьох авторів [8, 13, 14].

Розвиток синдрому портальної гіпертензії тісно пов'язаний із хронізацією процесів пошкодження печінки, системними структурними змінами тканини печінки, перш за все розвитку фіброзу печінки, що виникає і прогресує на тлі некрозоzapальних явищ у печінковій паренхімі [5].

ПГ призводить до значного порушення гемодинаміки у судинах печінки та розвитку артеріального і венозного повнокров'я, стази крові у судинах портального тракту. За рахунок розростання сполучної тканини в середній оболонці спостерігають значне потовщення стінок артерій та венул, зміни їх архітектоники, розширення просвіту синусоїдних капілярів. Порушення портопечінкового кровотоку в пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки взаємопов'язані з порушеннями центральної гемодинаміки та системної мікрогемодинаміки, вираження змін яких залежить, у свою чергу, від ступеня ураження печінки [10, 11].

Портальний судинний опір у нормі регулюється сфінктером, розміщеним у постсинусоїдальній ділянці печінкової вени. Величина портального тиску, як правило, не перевищує 10 мм рт. ст. при портопечінковому градієнті тиску близько 7 мм рт. ст. Різні патологічні стани (ішемія, гіпоксія, стрес тощо) запускають ряд нейрогуморальних механізмів, відповідальних за сталість перфузії печінки. Ангіотензин, норадреналін, стимуляція печінкових симпатичних нервів, підвищуючи опір у ділянці пресинусоїдальних сфінктерів портальних венул, а ендотелін-1, викликаючи скорочення безпосередньо синусоїдальних клітин, значно збільшують портальний судинний опір. Зменшують судинний опір місцеводіючі вазодилатори – простагландин I₂ (простаглілін) і оксид азоту (NO) [21, 32, 34].

Стабільність перфузії печінки забезпечує низка чинників, серед яких важливою є регуляторна роль системи монооксиду нітрогену (NO) – природної вазорелаксуючої субстанції, що продукується судинним ендотелієм [21, 32, 34]. Сьогодні широко вивчають роль ендотеліальних чинників у патогенезі багатьох хронічних захворювань, але не з'ясованим залишається вплив ендотеліальної дисфункції (ЕД) на гемодинаміку печінки та формування ПГ [21].

Спланхнічне повнокров'я, внаслідок вазодилатації і внутрішньоорганного венозного застою, знижує ефективний об'єм крові. Розвивається тенденція до артеріальної гіпотонії, що викликає активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової і симпатичної нервової системи, вивільнення натрійуретичного фактора, підвищення вироблення норадреналіну, ендотеліну-1. Однак як показали дослідження, чутливість судин до циркулюючих ендогенних вазоконстрикторів при портальній гіпертензії значно знижена [31].

Причиною гіпердинамічного стану внутрішньоорганного кровотоку можуть бути вазоактивні речовини, такі, як глюкагон, простагландини, аденозин, жовчні кислоти та ін., а також бактеріальний ліполісахарид, що надходять через мережу природних портокавальних

шунтів [35]. Зазвичай вони усуваються печінкою із збільшенням вироблення ендотелієм місцеводіючих вазодилаторів (NO, монооксид вуглецю, простаглінін, ендотеліїнсинтезований гіперполяризуєчий фактор, ендоканабіноїди, сульфід водню). Ендотоксемія при цирозі прямо або опосередковано через цитокиновий каскад стимулює NOS ендотелію судин, збільшуючи продукцію NO. Первинним фактором її походження є переміщення бактерій через слизову оболонку кишечника в лімфатичні вузли брижі. Цитокини, як і ендотоксин, потрапляють в портальний кровотік. Надалі або через мережу природних портокавальних шунтів, або минаючи клітини Купфера, внаслідок зниження активності ретикулоендотеліальної системи печінки, вони надходять в системну циркуляцію. Відзначено пряму залежність між рівнем туморнекротизуючого фактора в лімфатичних вузлах брижі й сироватці з вираженням розладів гемодинаміки, характерних для ЦП, при цьому пригнічення його дії веде до їх нормалізації [29].

Зокрема, гіперактивність NOS при портальній гіпертензії відзначено в аорті й верхній брижовій артерії. Встановлено, що у хворих на цироз печінки з ендотоксемією підвищений вміст нітрисів та нітратів як в плазмі, так і в сечі, що також сприяє системній вазодилатації. Крім того, передбачається, що внаслідок надмірної продукції NO зменшується активність протеїнази С і RhoA-кінази, викликаючи порушення полімеризації актину і фосфориляції міозину, сприяючи зниженню чутливості судин до циркулюючих вазоконстрикторів [4, 26, 27].

Гіпердинамічна внутрішньоорганна циркуляція, хоча і вважається ускладненням ЦП, її правильніше розглядати як прояв ПГ. Вона зустрічається при всіх її формах і зазвичай передує системним розладам кровообігу, що відповідає теорії "forwardflow". Відповідно до неї був запропонований термін "портальний венозний приплив" (англ. Portalvenousinflow) для спланхнічного кровотоку, що поступає в систему ворітної печінкової вени, щоб диференціювати його від портального кровотоку, що перфузує печінку, так як при ПГ вони відрізняються. У даній патофізіологічній ситуації перший збільшується, відображаючи розвиток гіпердинамічного статусу, другий, у міру формування колатералей, знижується. При цьому сталість печінкової циркуляції підтримується за рахунок так званої печінкової артеріальної буферної відповіді, тобто зменшення портального кровотоку компенсується збільшенням артеріального. Цей феномен виявлений як при різних експериментальних станах (ендотоксемії, лігування ворітної вени), так і в клінічних умовах після трансплантації печінки. Нещодавно його наявність було показано у хворих ЦП з ПГ [28].

Крім системної вазодилатації гіпердинамічний циркуляторний стан зумовлений збільшенням об'єму плазми. Вважають, що спланхнічна і системна вазодилатація призводять до зниження центрального артеріального об'єму через збільшення ємності венозного басейну. Наслідком є компенсаторна активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та симпатичної системи, збільшується також продукція вазопресину. Відбувається ретенція натрію та води і, відповідно, збільшення об'єму плазми [4, 17].

Клінічними проявами вісцеральної вазодилатації є збільшення серцевого викиду, артеріальна гіпотензія та гіперволемія. Саме цей факт пояснює доцільність призначення малих доз β -адреноблокаторів, діуретиків та дієти зі знизеним вмістом солі при лікуванні ПГ [18].

Вважають, що є три основні причини периферичної вазодилатації при портальній гіпертензії. Першою вважають підвищений вміст циркулюючих вазодилаторів унаслідок їх підвищеної продукції та зниженого катабо-

лізму (через порушення функції печінки і портосистемне шунтування крові мимо неї). Другим є збільшення продукції ендотелієм локальних вазодилаторів і третій – знижена відповідь на вазоконстриктори. Однак докази важливості усіх цих трьох механізмів досі недостатні й контраверсійні [17].

Діагностика і лікування хронічних дифузних захворювань печінки є однією з актуальних проблем сучасної медицини. Завчасною діагностичною ознакою ХДЗП є зміна параметрів кровотоку в судинах системи ворітної печінкової вени (ВПВ), які у нормі мають великий діапазон коливань [3, 16].

На сьогодні одним із сучасних додаткових методів діагностики захворювань печінки є ультразвуковий, який визначає наявність структурних змін паренхіми печінки та її судинного русла. Перебудова нормальної архітекtonіки печінки призводить до значних місцевих судинних розладів, тому особливе значення набувають функціональні методи дослідження печінкової гемодинаміки, зокрема реогепагографія [2, 16].

Ультразвукове дослідження (УЗД) є надійним методом візуалізації структурних особливостей печінки, ВПВ і її приток [2]. Дані світової літератури свідчать, що дуплексне сканування судин ворітної системи є "золотим" стандартом для виявлення порушень кровотоку при захворюваннях печінки [7], а використання енергетичного доплера дозволяє отримувати зображення низьких швидкостей потоку з чітким контуром судин [2, 16]. При декомпенсації захворювання збільшується кількість гіпо- і псевдонормокінетичних типів кровообігу, що зумовлено виснаженням компенсаторних можливостей [16]. Декомпенсований цироз печінки характеризується низьким синтезом альбуміну, підвищенням концентрації сироваткового білірубіну, портальною гіпертензією, нирковою дисфункцією, асцитом, гіпонатріємією, енцефалопатією та іншими проявами, кожне з яких має прогностичне значення [20, 37].

У клінічній практиці синдром портальної гіпертензії найчастіше зустрічається при цирозі печінки і хронічному гепатиті.

Цироз печінки (ЦП) – це хронічне поліетіологічне дифузне захворювання, яке характеризується істотним зменшенням кількості функціонуючих гепатоцитів, прогресуючим фіброзом, перебудовою паренхіми і судинної архітекtonіки органа, формуванням вузлів регенерації, а у подальшому – розвитком печінкової недостатності й портальної гіпертензії [13, 24, 25].

В економічно розвинених країнах цироз печінки входить до числа шести основних причин смертності у віці 35–60 років і становить від 14 до 30 % на 100 тис. населення. У світі щорічно вмирають 40 млн чоловік від цирозу печінки й гепатоцелюлярної карциноми, що розвивається на тлі носіння вірусу гепатиту В. Рівень захворювання інфекційними гепатитами в Україні також залишається досить високим і складає в середньому 7,03 на 100 тис. населення. Хоча слід відмітити, що за науковими підрахунками, дійсна кількість захворювань на гострий гепатит В в Україні у 5–6 разів перевищує дані офіційної статистики: на 1 зареєстровану форму гепатиту В припадає 5–6 безжовтяничних, а кількість носіїв вірусу гепатиту В в Україні перевищує 1 млн осіб. Мільйони носіїв вірусу гепатиту в найближче десятиріччя можуть стати тяжкими хворими, що зумовить збільшення рівня смертності від печінкової патології [23].

Гепатит В хронізується протягом першого року в 15,0–22,7 % хворих, а у віддалені терміни, в основному через 3–5 років, хронізується у 40,9 % хворих [9]. Вже на стадії хронічного гепатиту йде структурно-морфологічна перебудова печінки, створюються умови для розвитку

портальної гіпертензії [12]. Структурні пошкодження гепатоцитів, як наслідок патогенної дії вірусів і токсинів, ведуть до розвитку незавершеного метаболізму білкових з'єднань і розвитку імунопатологічних реакцій [1].

Зменшення розмірів печінки супроводжується зниженням об'ємного кровотоку у ворітній вені на 15–34 % і зниженням селезінкового кровоплину на 9–45 %, що свідчить про погіршення кровопостачання печінки. Порушення гемодинаміки у судинах гепатолієнального басейну (ГЛБ) з наростанням спленомегалії, особливо у поєднанні з гіперспленізмом, супроводжується зниженням ворітного кровотоку на 4–8 %, тобто сприяє зростанню ступеня печінкової недостатності [19].

Б. Н. Левітан та співав. [15], аналізуючи характер печінково-ворітного кровообігу з урахуванням показників об'ємної і лінійної швидкостей кровотоку, діаметру ворітної вени, а також конгестивного, ворітно-селезінкового, печінково-судинного та селезінково-судинного індексів, умовно виділили такі типи системної гемодинаміки у хворих на ЦП: нормо-, гіпо-, гіпер- та псевдонормокінетичний.

Існує дві теорії патогенезу портальної гіпертензії при цирозі. В основі однієї з них ("backwardflow") лежить збільшення печінкового судинного опору, переважно на рівні синусоїдів. Фактори, що підвищують резистентність, діляться на статичні, пов'язані з фіброзом і формуванням вузлів регенерації, які порушують архітектуру печінки, й оборотні – в результаті змін метаболізму місцеводіючих вазоактивних речовин: NO й ендотеліну-1, що виробляються синусоїдальними клітинами [35].

Таким чином, як дифузний фіброз і сформовані вузли регенерації, так і порушення метаболізму місцеводіючих вазоактивних речовин, насамперед оксиду азоту (NO) і ендотеліну-1, що виробляються синусоїдальними клітинами, призводять до підвищення портального судинного опору при ЦП і розвитку ПГ. Як наслідок, існуючі колатеральні вени розширюються, формуючи портокавальні шунти. Разом з тим, нормалізація портального тиску не настає. Навпаки, спостерігається гіпердинамічний стан внутрішньоорганного кровотоку, що супроводжується збільшенням серцевого викиду і зменшенням периферичного судинного опору, що призводить до хронізації портальної гіпертензії ("forwardflow"-теорія) [30].

Однак слід зауважити, що незважаючи на численні клінічні та експериментальні дослідження різних аспектів патогенезу портальної гіпертензії, до цього часу залишається велика кількість не вирішених питань. Серед них такі, як динаміка розвитку обхідних шляхів відтоку крові, зміни гемомікроциркуляторного і лімфатичного русла, морфологічні, гістохімічні й ультраструктурні зміни в органах шлунково-кишкового тракту та стан резорбтивної функції тонкої кишки. На перший план виступає необхідність вивчення сутності та ролі морфофункціональних порушень мікроциркуляторного русла і нервового апарату органів, втягнутих в коло патологічний розладів, так як це має надзвичайно важливе теоретичне і практичне значення для розуміння патогенезу портальної гіпертензії.

Перспективи подальших розробок Проведення подальших досліджень з метою уточнення та доповнення даних наукових джерел про частоту і причини розвитку портальної гіпертензії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Абросимова Т. Н. Количественные показатели портальной гемодинамики у крыс с экспериментальной портальной гипертензией / Т. Н. Абросимова // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2008. – Т. 3, № 4. – С. 53–56.
- Андреева И. В. Гемодинамика печени у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени и портальной гипертензией по данным ультразвуковой доплерометрии / И. В. Андреева, Н. А. Клименко, А. А. Виноградов // Український медичний альманах. – 2007. – Т. 10, № 4. – С. 11–14.
- Андреева И. В. Динамика изменения гидратации паренхимы печени животных при моделировании портальной гипертензии различными способами / И. В. Андреева // Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва. – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 35–37.
- Волошин О. І. Ураження серцево-судинної системи у хворих на цироз печінки невірусного походження / О. І. Волошин, В. П. Присяжнюк, П. В. Присяжнюк // Клінічна та експериментальна патологія. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 106–110.
- Гайворонский И. В. Морфофункциональные изменения органов портального бассейна при острой окклюзии воротной вены / И. В. Гайворонский // Человек и его здоровье. – 2010. – № 3. – С. 20–25.
- Гарбузенко Д. В. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени / Д. В. Гарбузенко // Терапевт. арх. – 2007. – № 2. – С. 73–77.
- Гарбузенко Д. В. Экспериментальные методы изучения портальной гипертензии / Д. В. Гарбузенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – № 2. – С. 4–12.
- Грубник В. Ю. Малоинвазивні втручання при портальній гіпертензії / В. Ю. Грубник, О. Л. Ковальчук, В. В. Грубник // Шпитальна хірургія. – 2009. – № 4. – С. 5–7.
- Декомпенсований цироз печінки / [В. І. Русин, В. О. Сипливий, А. В. Русин та ін.]. – Ужгород : ВЕТА – Закарпаття, 2006. – 232 с.
- Дусик А. В. Морфологічні зміни в нирках при портальній гіпертензії та після формування сплено-ренального анастомозу і резекції тонкої кишки / А. В. Дусик // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2007. – № 11(1/1). – С. 68–71.
- Костюк Г. Я. Морфофункціональні зміни в печінці при портальній гіпертензії / Г. Я. Костюк, А. В. Дусик, Д. А. Хмільовий // Вісник морфології. – 2009. – № 15. – С. 81–84.
- Куликов В. Е. Системные изменения гемодинамики у больных хроническими заболеваниями печени с проявлениями портальной гипертензии / В. Е. Куликов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009. – № 3. – С. 36–38.
- Кушнир И. Э. Портальная гипертензия: от патофизиологии к лечению / И. Э. Кушнир // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 1. – С. 86–92.
- Лазебник Л. Б. Метаболический синдром у пациентов с заболеваниями органов пищеварения / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская, Е. Г. Егорова // Тер. архив. – 2007. – № 10. – С. 9–13.
- Левитан Б. Н. 50-летний опыт клинического изучения цирроза печени / Б. Н. Левитан, А. В. Дедов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 1. – С. 76–79.
- Мєдведєв В. Є. Ультразвукова доплерографія в діагностиці синдрому портальної гіпертензії у хворих з цирозом печінки / В. Є. Мєдведєв // Промєнева діагностика, промєнева терапія. – 2006. – № 3. – С. 15–21.
- Нікішаєв В. Профілактика і лікування варикозного розширення вен стравоходу і шлунка та варикозних кровотеч при цирозі печінки / В. Нікішаєв, І. Тумак, А. Патій // Медицина світу. – 2009. – Т. 26, № 3. – С. 158–172.
- Оцінка печінкового кровотоку у хворих на портальну гіпертензію з проявами дисфункції ендотелію / О. С. Хухліна, Н. О. Сливка, Т. І. Доманчук, М. О. Гінгуляк // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 6–9.
- Пєнтюк Н. А. Гіперпродукція вазоактивних медіаторів як патогенетичний чинник розвитку ускладнень цирозу печінки у щурів / Н. А. Пєнтюк, Н. В. Харченко // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2 (52). – С. 37–43.
- Продолжительность жизни больных и прогностическое значение проявлений и осложнений цирроза печени / Г. К. Ми-

- роджов, С. А. Аvezов, Н. С. Тухтаева [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – № 5. – С. 27–32.
21. Сливка Н. О. Функціональний стан ендотелію у хворих на портальну гіпертензію / Н. О. Сливка, Т. В. Казанцева, Н. І. Буймістр // Клінічна та експериментальна патологія. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 84–87.
22. Харченко Н. В. Гастроентерологія / Н. В. Харченко, О. Я. Бабак. – К. : Друкар, 2007. – 720 с.
23. Хворостінка В. М. Феномен гепаторенальної дисфункції у хворих на ЦД 2 типу та її вплив на перебіг захворювання / В. М. Хворостінка, Т. А. Моїсеєнко, К. В. Вовк // Український терапевтичний журнал. – 2007. – № 2. – С. 36–39.
24. Хухліна О. С. Портальна гіпертензія / О. С. Хухліна // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2008. – № 21. – С. 27–31.
25. Шипулін В. П. Цироз печінки: питання терапії / В. П. Шипулін // Лікарська справа. – 2007. – № 1–2. – С. 36–40.
26. Defective RhoA/Rho-kinase signaling contributes to vascular hypocontractility and vasodilation in cirrhotic rats / M. Hennenberg, E. Biecker, J. Trebicka [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, № 3. – P. 838–854.
27. Effects of chronic portal on agonist-induced actin polymerization in small mesenteric arteries / X. Chen, K. Pavlish, H. Y. Zhang, J. N. Benoit // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2006. – Vol. 290, № 5. – P. 1915–1921.
28. Groszmann R. J. Portal hypertension: from bedside to bench / R. J. Groszmann, J. G. Abraldes // J. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 39 (Suppl. 2). – P. 125–130.
29. Iwakiri Y. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule / Y. Iwakiri, R. J. Groszmann // Hepatology. – 2006. – Vol. 43, № 2 (Suppl. 1). – P. 121–131.
30. Kuntzen C. Use of a mixed endothelin receptor antagonist in portopulmonary hypertension: a safe and affective therapy? / C. Kuntzen, V. Gulberg, A.L. Gerbes // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128, № 1. – P. 164–168.
31. Moreau R. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond / R. Moreau, D. Lebrec // Hepatology. – 2006. – Vol. 43, № 2. – P. 385–394.
32. Rajeshwar P. The puzzle of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in portal hypertension / P. Rajeshwar, V. Balasubramanian, R. Jalan // Hepatology. – 2007. – Vol. 46, № 3. – P. 943–946.
33. Reynaert H. Regulation of sinusoidal perfusion in portal hypertension / H. Reynaert, D. Urbain, A. Geerts // Anat. Rec. – 2008. – Vol. 291, № 6. – P. 693–698.
34. Rodrigues-Vilarrupa A. Current concepts on the pathophysiology of portal hypertension / A. Rodrigues-Vilarrupa, M. Fernandez J. Boch // Ann. of Hepatol. – 2007. – Vol. 6, № 1. – P. 28–36.
35. Sinusoidal remodelling and angiogenesis: a new function for the liver-specific pericyte? / J. S. Lee, D. Semela, J. Iredale, V. H. Shah // Hepatology. – 2007. – Vol. 45, № 3. – P. 817–825.
36. Zipprich A. Hemodynamics in the isolated cirrhotic liver / A. Zipprich // J. Clin. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 41 (suppl. 3). – P. 254–258.
37. β -blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A meta-analysis / M. Senzolo, E. Cholongitas, P. Burra [et al.] // Liver Int. – 2009. – Vol. 29, № 8. – P. 1189–1193.

Отримано 24.09.15