

ПЕЧЕНЬ

“Хирургический ангиогенез” при портальной гипертензии и онкологических заболеваниях

А. Е. Борисов,
В. А. Кащенко

Кафедра хирургии
им. Н.Д. Монастырского
(зав. – проф. А.Е.Борисов)
Санкт-Петербургской
медицинской академии
последипломного образования

В работе рассматривается роль ангиогенеза при портальной гипертензии и онкологических заболеваниях печени. Обосновывается концепция хирургического ангиогенеза с точки зрения возможности управления процессом реконструкции гемодинамики хирургическими методами. Оценивается влияние трансартериальной эмболизации на процессы ангиогенеза при очаговых и диффузных заболеваниях печени. Обобщены данные, свидетельствующие, что инициируемый деартериализацией ангиогенез влияет на общую эффективность вмешательства. Определены перспективы адъювантного использования супрессоров ангиогенеза при эмболизации печеночной артерии по поводу карциномы печени.

**“Surgical Angiogenesis”
in Portal Hypertension and Oncology**

A. E. Borisov,
V. A. Kashchenko

N. D. Monastirsky Chair
of Surgery (Chief-Prof.
A. E. Borisov) Sanct-Petersburg
Medical Academy
of Postgraduate Education

In the study the role of angiogenesis in liver tumors and in portal hypertension is discussed. The concept of the surgical angiogenesis and possibilities of haemodynamic regulation by means of surgical reconstruction is substantiated. Influence of transarterial embolisation on angiogenesis in liver local and diffuse lesions is evaluated. Data, confirming, that induced by dearterialisation angiogenesis has an influence on the effectiveness of the treatment are presented. Perspectives of adjuvant application of angiogenesis suppressers in embolisation of the hepatic carcinoma are determined.

Ангиогенез – один из распространенных биологических процессов, характерных для организмов млекопитающих [5]. Под ангиогенезом понимается образование новых сосудов. В более широком смысле данный термин включает как раскрытие предсуществующих коллатералей, так и “прорастиание” новых сосудов (неоангиогенез) [19, 20]. Ангиогенез – это фундаментальный процесс регуляции системы кровообращения. Ангиогенез наиболее активен в фетальном периоде. У взрослых интенсивность роста сосудистых клеток низка. При многих патологических состояниях наблюдается активизация развития кровеносных сосудов, что может рассматриваться как компенсаторная реакция, направленная на изменение условий кровообращения. При одних заболеваниях активность расширения коллатерального кровообращения играет истинно компенсаторную роль. На определенном этапе эволюции основного патофизиологического процесса ангиогенез может приобретать черты патологической компенсации.

Очевиден повышенный интерес гепатологов к этой проблеме. По определению, портальная гипертензия – своеобразная форма нарушения гемодинамики, характеризующаяся повышением градиента давлений между портальным и кавальным сосудистыми бассейнами и формированием портосистемных коллатералей [3]. Развитие портосистемных коллатералей обусловлено NO-зависимой дилатацией предсуществующих коллатералей и образованием новых сосудов [18].

Темпы увеличения объема портосистемного шунтирования в дебюте портальной гипертензии нарастают по мере прогрессирования заболевания. После появления признаков варикозного расширения вен пищевода скорость увеличения показателя портосистемного шунтирования снижается. При разделении больных в соответствии с исходным объемом портосистемного шунтирования (менее 30% и более 30%) выявлено, что ежегодный прирост объема шунтирования был больше в группе с исходно более низкими значениями показателя [19].

Обсуждение роли ангиогенеза в гепатологии связано с теорией J. Folkman [10] об аваскулярной латентной фазе существования опухоли и переходе опухоли к активному росту и метастазированию только после прорастиания сосудов.

Основными фактором активизации ангиогенеза является хроническое гипоксическое состояние [5, 18, 20]. Действие этого фактора опосредуется эффектами целой палитры цитокинов. Основными медиаторами ангиогенеза являются: фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста β. Доказано индуцирующее действие других факторов: плацентарного фактора роста, ангиогенина, интерлейкина-8, фактора роста гепатоцитов, колониестимулирующего фактора роста гранулоцитов [5].

Действие индукторов ангиогенеза направлено на эндотелиальные клетки, а также на сосудистые гладкомышечные клетки и фибробласты. Под воздействием положительных регуляторов ангиогенеза происходит миграция эндотелиальных клеток, пролиферация, расщепление и ресинтез экстрацеллюлярного матрикса.

Отрицательными регуляторами ангиогенеза являются: α -интерферон, ингибиторы металлопротеиназ, тромбоцитарный фактор 4, трансформирующий фактор роста- β и др. [5]. В клинике наиболее изучены эффекты α -интерферона. Интерферонотерапия уменьшает степень фиброобразования печени [11], что является процессом, сопряженным с ангиогенезом [13].

Для обозначения искусственного стимулирования ангиогенеза в литературе используется термин “терапевтический ангиогенез”. Усиление естественных процессов развития коллатеральных сосудов достигается введением индукторов ангиогенеза или генов, кодирующих их синтез. Часто в клинической практике наблюдается изменение активности ангиогенеза как результат использования фармакологических препаратов по другим показаниям или как следствие оперативных вмешательств. Существенное влияние на процессы ангиогенеза оказывает фармакологическое или хирургическое изменение параметров гемодинамики. Поскольку большинство вмешательств при портальной гипертензии затрагивают гемодинамический фактор, целесообразно рассматривать их действие в аспекте влияния на процессы ангиогенеза. С методологической точки зрения наибольший интерес представляет анализ результатов деартериализационных вмешательств, поскольку их действие основано на создании локальной гипоксии, являющейся основным ангиогенетическим фактором.

Первоначальные представления о механизмах действия перевязки или эмболизации печеночной артерии связаны с теорией артериопортального шунтирования [1, 2]. Предполагалось, что в условиях выраженного артериопортального шунтирования деартериализация печени приводит к устранению “гидродинамического затвора” и снижению сунусоидальной гипертензии. Ряд клинических наблюдений находится в противоречии с данной концепцией. Первые 2 нед после эмболизации, когда деартериализационный эффект выражен в наибольшей степени, наблюдается снижение функционального состояния печени [7]. По нашим данным, клинический эффект эмболизации печеночной артерии достигает своего максимума к 2–3 мес послеоперационного периода, когда уже состоялась реваскуляризация артериального кровоснабжения печени. Еще в 50-е годы W. Rienhoff в переписке с C. Child отмечал: “... в независимости от уровня перевязки печеночной артерии (дистальнее или проксимальнее гастродуоденальной артерии) развивается колла-

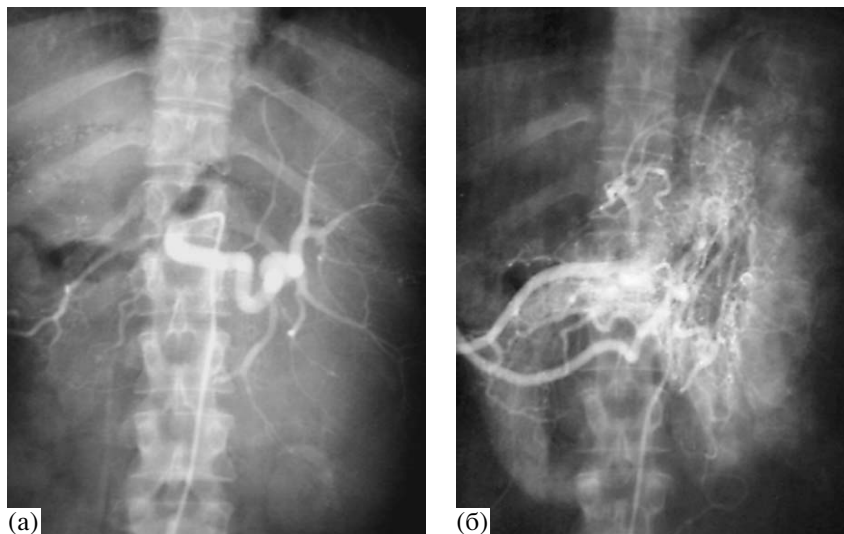
теральная циркуляция ... которая сводит к нулю эффекты лигирования” [цит. 8].

Фундаментальные работы N. Hirooka и соавт. [12] заставляют по-новому рассматривать роль артериального кровоснабжения печени при портальной гипертензии. Авторы под электронным микроскопом изучали коррозионные слепки микрососудов. Артериовенозные коммуникации были установлены между артериальными капиллярами и пролиферированными портальными венами и квалифицированы как “капиллярные шунты”. Авторы работы делают вывод, что “капиллярное шунтирование” не может способствовать прямой трансмиссии высокого артериального давления в печеночной артерии на портальное давление. Напротив, артериальный кровоток способствует компенсации сниженной сунусоидальной перфузии и уменьшает гипоксию гепатоцитов. Прогрессирование цирроза связано с обеднением портального кровотока и компенсаторной капилляризацией печеночной паренхимы. Важность данной работы состоит в определении компенсаторного характера повышения артериального кровотока и артериальной капилляризации печени.

Исследования последних лет свидетельствуют о большой роли которую играет артериальное кровоснабжение печени. Печеночный кровоток при циррозе печени в большой степени зависит от артериального компонента [15].

H. Demachi и соавт. [9] в эксперименте установили, что эмболизация печеночной артерии приводила к увеличению сети особых сосудов, которые авторы назвали портоартериальными шунтами. Именно с развитием портоартериальных шунтов авторы связывают хорошую переносимость деартериализационных вмешательств при циррозе печени. При отсутствии цирроза эмболизация печеночной артерии не сопровождалась появлением портоартериальных шунтов. Данная работа является подтверждением предположения, высказанного А.Е. Борисовым в 1983 г. о том, что эмболизация печеночной артерии направлена на портоализацию печеночного кровотока [1, 2]. В свете новых данных теорию А.Е. Борисова следует рассматривать как подтверждение не увеличения объемного портального кровотока после эмболизации, а индукции портального ангиогенеза вследствие временной деартериализации печени. И действительно, при доплерографии не было выявлено значимых изменений портальной гемодинамики после эмболизации печеночной артерии. По нашим данным, показатели кровотока по воротной вене имели тенденцию к снижению с 9.47 ± 3.27 до 8.98 ± 3.09 см/с при оценке линейной скорости и с 806.06 ± 391.57 до 689.62 ± 283.32 мл при оценке объемного кровотока $M \pm \sigma, p > 0.05$.

Наиболее ярким клиническим признаком эндоваскулярной индукции коллатерального крово-



Ангиограммы селезеночной артерии. а – до выполнения эндоваскулярных вмешательств; б – после двух процедур стенозной эмболизации селезеночной артерии, 2 года после первого вмешательства. Определяется выраженное развитие коллатерального кровообращения.

обращения является высокая частота развития варикозного пищеводно-желудочного кровотечения на различных сроках послеэмболизационного периода. В 1954 г. W. Rienhoff сообщил о 21 перевязке печеночной артерии. Клиническое улучшение было достигнуто у 14 пациентов. Из 7 умерших больных у 4 причиной смерти послужило продолжающееся пищеводно-желудочное кровотечение в течение 2 нед послеоперационного периода. Оставшиеся 3 скончались вследствие рецидива геморрагии в сроки 3 – 6 мес. У 4 больных с сочетанием пищеводно-желудочных кровотечений и асцитического синдрома асцит полностью был купирован после вмешательства, однако геморрагии продолжались [8]. Призванная, по замыслу авторов, оказывать профилактическое и лечебное действие в отношении кровотечений, деартериализация печени уже с первых лет клинического применения обратила на себя внимание в качестве вмешательства, способного спровоцировать развитие геморрагии. По данным А.Е. Борисова и соавт. [4], частота возникновения геморрагии портальной генеза после эмболизации печеночной и селезеночной артерий в общем массиве составила 38,6%.

Одно из предположений, объясняющих увеличение риска кровотечения после эндоваскулярных вмешательств, связано с гипертензивным действием рентгеноконтрастных веществ на портальную гемодинамику. Однако К. Okada и соавт. [17] установили, что эмболизация печеночной артерии в отличие от диагностической ангиографии сопровождалась повышением давления в варикозных венах пищевода у 42% больных. Заслуживает внимания обсуждение в работе возможного механизма развития геморрагии. Авторы предположили, что эмболизация печеночной артерии

инициирует увеличение кровотока в бассейне левой желудочной артерии. Это приводит к раскрытию артериовенозных шунтов, участвующих в кровенаполнении варикозных вен пищевода и желудка.

Результаты оценки ангиограмм после окклюзий артерий чревного ствола свидетельствуют об увеличении артериальной и венозной васкуляризации соответствующей анатомической зоны (см. рисунок).

По нашим данным деартериализационные вмешательства оказывают влияние на степень портосистемного шунтирования. В частности, у 54,5% больных, перенесших процедуру эмболизации селезеночной артерии, в течение 6 мес наблюдения отмечено увеличение степени развития портосистемных коллатералей.

Таким образом, активизация ангиогенеза при портальной гипертензии может рассматриваться как компенсаторная реакция, направленная на сохранение портальной синусоидальной перфузии. Важное значение имеет венозный ангиогенез, приводящий к формированию портосистемных шунтов и обеспечивающий частичную портальную декомпрессию. Деартериализационные вмешательства приводят к локальной индукции ангиогенеза. Эта индукция может частично распространяться на соседние сосудистые бассейны, вызывая увеличение портосистемного шунтирования как в зоне спленоренальных коллатералей, так и в области пищеводно-желудочных вен. Практическое значение высказанных положений заключается в том, при сочетании асцитического синдрома и высокой степени риска развития пищеводно-желудочного кровотечения эндоваскулярные асциткорректирующие вмешательства противопоказаны и могут проводиться лишь по

сле устранения прогностических факторов угрозы геморрагии. После достижения эндоскопической эрадикации с помощью сеансов лигирования варикозно-расширенных вен пищевода деартериализационные вмешательства могут играть вспомогательную роль в реконструкции висцеральной гемодинамики.

По аналогии с внедренным термином “терапевтический ангиогенез” мы предлагаем новый термин “хирургический ангиогенез” для обозначения изменения параметров кровообращения под влиянием хирургических вмешательств, направленных на стимулирование процессов коллатерального кровообращения. Положительными регуляторами хирургического ангиогенеза являются все деартериализационные вмешательства (преимущественно артериальный ангиогенез) и операции прерывания кровотока по венозным сосудам (преимущественно венозный ангиогенез). Отрицательными регуляторами венозного коллатерального кровообращения являются методы портосистемного шунтирования.

Проблема индукции ангиогенеза вследствие проведения эндоваскулярных вмешательств имеет еще один важный аспект. Во многих гепатохирургических центрах при выявлении гепатоцеллюлярной карциномы рассматривают вопрос об эмболизации и химиэмболизации печеночной артерии. Согласно теории J. Folkman [10], опухоль имеет аваскулярную фазу, в ходе которой она растет медленно, и васкулярную, характеризующуюся быстрым ростом и метастазированием.

Трансартериальная эмболизация, изолированная или в сочетании с введением химиопрепаратов (химиоэмболизация), остается одним из наиболее противоречивых подходов в лечении гепатоцеллюлярной карциномы. Принято считать, что опухоль получает артериальное кровоснабжение, поэтому селективное прерывание артериального кровотока вызывает ишемию и некроз опухолевых клеток. Дополнительное введение химиопрепаратов усиливает противоопухолевый эффект ишемии. Химиопрепарат вводится локально, что увеличивает его концентрацию в очаге поражения и уменьшает побочные эффекты на системном уровне. Химиоэмболизация печеночной артерии сопровождается выраженным противоопухолевым эффектом. Обращает на себя внимание тенденция к более редкому возникновению асцита, но более частому возникновению кровотечений портального генеза после эмболизации печеночной артерии [7].

Несмотря на то что локальный противоопухолевый эффект деартериализации печени не вызывает сомнения, контролируемые исследования не смогли выявить значимых различий в выживаемости пациентов при использовании химиоэмболизации по сравнению с контролем [7]. Можно предположить, что инициированные химиоэмболизацией процессы противодействуют реализа-

ции противоопухолевого эффекта в отношении выживаемости. На эту роль может претендовать постгипоксическая индукция ангиогенеза с инициацией опухолевого роста в перитуморальной области, включая стимуляцию метастазирования. Эмболизация печеночной артерии может приводить к появлению в периферической крови mRNA- α -фетопротеина – маркера циркулирующих опухолевых клеток [16]. Высвобождение опухолевых клеток вследствие вмешательства может дать рост новым узлам, что расценивается как опухольная прогрессия без существенного роста исходной опухоли. Y. Kim и соавт. [14] выявили повышение пролиферативной активности внутриопухолевых эндотелиальных клеток и опухолевых клеток карциномы печени после эмболизации печеночной артерии. Наибольшее повышение активности было обнаружено на границе с некрозом (менее 0.5 см от края некроза).

Можно предположить, что химиоэмболизацию целесообразно дополнять блокированием локального ангиогенеза, например нейтрализацией ангиогенина и его клеточных рецепторов [6] или подавлением активности NO-синтазы [19]. Другой путь – дополнительное введение отрицательных регуляторов ангиогенеза [13].

Подводя итоги обсуждения проблемы ангиогенеза в гепатологии, следует выделить основные ключевые положения. Повышение портосистемного градиента является пусковым фактором как артериального, так и венозного ангиогенеза. Гипоперфузия синусоидов – второй важный фактор инициации ангиогенеза. На начальных этапах развития портальной гипертензии ангиогенез может рассматриваться как компенсаторная реакция, направленная на восстановление исходной перфузии гепатоцитов. Инициация коллатерального кровообращения опосредуется эффектами гиперпродукции оксида азота (NO). Деартериализационные вмешательства являются индукторами локального ангиогенеза.

Принимая во внимание сопряженность процессов ангиогенеза и фиброобразования, в дальнейшем необходимо провести оценку динамики фиброза после эмболизации печеночной артерии при циррозе печени.

Постэмболизационная индукция ангиогенеза при гепатоцеллюлярной карциноме, несмотря на непосредственный противоопухолевый эффект вмешательства, может стимулировать опухолевый рост и метастазирование. Необходимо вести поиск оптимальной методики адьювантного блокирования неоваскуляризации.

В заключение следует отметить, что настоящее сообщение не ставит целью определить степень эффективности деартериализационных вмешательств. Мы хотим обратить внимание на важность оценки влияния на процессы ангиогенеза хирургического (или фармакологического) лечения гепатологических больных. При одних кли-

нических ситуациях локальная индукция ангиогенеза вредна и даже опасна, а при других может способствовать изменению условий кровообращения в благоприятном направлении. Дальнейшее изучение процессов ангиогенеза позволит оптимизировать показания к выполнению деартериализационных вмешательств при циррозе печени, синдроме портальной гипертензии и карциноме печени.

Список литературы

1. Борисов А.Е. О целесообразности редукции артериального кровотока в печени при поздних стадиях цирроза // Клин. хир. 1983. № 9. С. 50–51.
2. Борисов А.Е. Обоснование методов эндоваскулярной хирургии печени: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1985.
3. Борисов А.Е., Андреев Г.Н., Земляной В.П. и др. Современные методы хирургической коррекции асцитического синдрома при циррозе печени. С.-Петербург: Политехника, 2000, 222 с.
4. Борисов А.Е., Кащенко В.А., Новиченков А.О. и др. Факторы риска развития пищеводно-желудочного кровотечения после эмболизации печеночной и селезеночной артерии // “Актуальные вопросы хирургии и стандарты оказания хирургической помощи”. Сборник работ и тезисы докладов конференции. С.-Петербург. 1999. С. 29–31.
5. Бузиашвили Ю.И., Рисапо Е., Амбатьелло С.Г., Мацкеплишвили С.Т. Ангиогенез как антиишемический механизм // Кардиология. 2000. № 12. С. 82–85.
6. Комолова Г.С., Рустамьян Ю.Л. Ангиогенин-индуцируемый ангиогенез как мишень в терапии опухолей // Экспер. и клин. фармакол. 1998. Т. 61. № 5. С. 81–84.
7. Bruix J., Lovet J.M., Castells A. et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution // Hepatology. 1998. V. 27. № 6. P. 1578–1583.
8. Child C.G. The hepatic circulation and portal hypertension. 1954. 444 p.
9. Demachi H., Matsui O., Kawamori Y. et al. The protective effect of portoarterial shunts after experimental hepatic artery embolization in rats with liver cirrhosis // Cardiovascular & Interventional Radiology. 1995. V. 18. № 2. P. 97–101.
10. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications // N. Engl. J. Med. 1971. V. 285. № 21. P. 1182–1186.
11. Grossman H.J., White D., Grossman V.L., Bhathal P.S. Effect of interferon gamma on intrahepatic haemodynamics of the cirrhotic rat liver // J. Gastroenterol. Hepatol. 1998. V. 13. № 10. P. 1058–1060.
12. Hirooka N., Iwasaki I., Horie H., Ide G. Hepatic microcirculation of liver cirrhosis studied by corrosion cast/scanning electron microscope examination // Acta Pathol. Jpn. 1986. V. 36. № 3. P. 375–387.
13. Kalluri R., Sukhatme V.P. Fibrosis and angiogenesis // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2000. V. 9. № 4. P. 413–418.
14. Kim Y.B., Park Y.N., Park C. Increased proliferation activities of vascular endothelial cells and tumour cells in residual hepatocellular carcinoma following transcatheter arterial embolization // Histopathology. 2001. V. 38. № 2. P. 160–166.
15. Kleber G., Steudel N., Behrmann C., Zipprich A. Hepatic arterial flow volume and reserve in patients with cirrhosis: use of intra-arterial Doppler and adenosine infusion // Gastroenterology. 1999. V. 116. № 4. P. 906–914.
16. Louha M., Poussin K., Ganne N. et al. Spontaneous and iatrogenic spreading of liver-derived cells into peripheral blood of patients with primary liver cancer // Hepatology. 1997. V. 26. P. 998–1005.
17. Okada K., Koda M., Murawaki Y., Kawasaki H. Changes in esophageal variceal pressure after transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma // Endoscopy. 2001. V. 33. № 3. P. 595–600.
18. Shah V. Cellular and molecular basis of portal hypertension // Clin. Liver Dis. 2001. V. 5. № 3. P. 629–644.
19. Shiomi S., Sasaki N., Habu D. et al. Natural course of portal hemodynamics in patients with chronic liver diseases, evaluated by per-rectal portal scintigraphy with Tc-99m pertechnetate // J. Gastroenterol. 1998. V. 33. № 4. P. 517–522.
20. Ziche M., Morbidelli L. Nitric oxide and angiogenesis // J. Neurooncol. 2000. V. 50. P. 139–148.

Комментарий

Авторы предлагают новый термин – “хирургический ангиогенез” – для обозначения изменения параметров гемодинамики под влиянием хирургических вмешательств, направленных на стимулирование процессов коллатерального кровообращения при портальной гипертензии у больных циррозом печени.

При этом в качестве модели рассматривают операцию эндоваскулярной эмболизации печеночной артерии для лечения резистентного асцита.

Не имея собственных данных, авторы ссылаются на фундаментальную работу N. Hirooka и соавт., освещающую большую роль артериального кровообращения для цирротической печени, которое способствует компенсации сниженной синусоидальной перфузии и уменьшает гипоксию печени.

Изучение авторами статьи портальной гемодинамики при деартериализации цирротической печени, по моему мнению, полностью согласуется с данными N. Hirooka и соавт.: показатели кровотока по воротной вене после эмболизации печеночной артерии имели тенденцию к снижению. О какой пользе для печени и каком ангиогенезе может идти речь в этой ситуации? Имея собственный опыт применения данной операции, мы потеряли 4 из 7 больных в раннем постэмболизационном периоде от прогрессирующей печеночной недостаточности. Динамики асцита у оставшихся в живых мы не отмечали и в дальнейшем отказались от этой операции. Известно, что после этой операции возможно кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, как и по-

сле удаления селезенки. И то, что это связано с перераспределением кровотока в бассейне чревного ствола в сторону левой желудочной артерии, мы предполагали и установили давно.

Но вот артериовенозные шунты (т.е. так называемой процесс “ангиогенеза”), которые участвуют в кровенаполнении вариксов желудка и пищевода, мы не изучали. Нет таких данных и у авторов статьи.

Да ведь дело не в том, как назвать процесс раскрытия коллатералей и его стимуляцию. Важно, что считать все деартериализационные вмешательства положительными регуляторами “хирургического ангиогенеза” у авторов нет оснований, ибо они не доказали, что эмболизация печеночной артерии ведет к локальной индукции ангиогенеза в печени. Для этого нужны собственные морфологические исследования с привлечением электронной микроскопии и изучением коррозионных слепков. Даже если эти исследования будут проведены, полагаю, что практика уже показала малую перспективность деартериализации печени у больных циррозом печени и диуретикорезистентным асцитом, каким бы то ни было фундаментальными исследованиями она не обосновывалась.

Не ясно, как собираются авторы использовать термин “хирургический ангиогенез”? Возможно, при определении показаний к операции или отказе от нее? Не ясно, что даст этот термин специалистам и как его учитывать.

Ясно одно, что никакой “хирургический ангиогенез” не помогает больному с циррозом печени и диуретикорезистентным асцитом. Наличие последнего уже давно рассматривается как настоящее показание к трансплантации печени. Лишь очень немногим подобным больным удается помочь, выполняя портокавальные венозные шунты. В качестве временной меры, несколько улучшающей качество жизни больного, может рассматриваться перитонеовенозное шунтирование или лимфовенозный анастомоз, но не операции по деартериализации цирротической печени, как бы они ни обосновывались. Что касается решения онкологических вопросов в гепатологии, то целесообразно опубликовать мнение специалистов в этой области медицины.

Статью можно опубликовать с моими комментариями.

Проф. А.К. Ерамишанцев