

6. Småbrekke L., Melbye H. Pharmacological treatment of acute cough. Tidsskr. Nor. Laegeforen. 2009; 129 (10): 998—9.
7. McGarvey L.P., Elder J. Future directions in treating cough. Otolaryngol. Clin. N. Am. 2010; 43 (1): 199—211.
8. Chang A.B., Berkowitz R.G. Cough in the pediatric population. Otolaryngol. Clin. N. Am. 2010; 43 (1): 181—98.
9. Menefrey C., Melloni B. Cough in the child and in the adult (with treatment). Rev. Prat. 2003; 53 (18): 2064—70.
10. Baker J.G. The selectivity of beta-adrenoceptor agonists at human beta1-, beta2- and beta3-adrenoceptors. Br. J. Pharmacol. 2010; 160 (5): 1048—61.
11. Houtmeyers E., Gosselink R., Gayan-Ramirez G., Decramer M. Effects of drugs on mucus clearance. Eur. Respir. J. 1999; 14 (2): 452—67.
12. Thomson M.L., Pavia D., McNicol M.W. A preliminary study of the effect of guaiphenesin on mucociliary clearance from the human lung. Thorax. 1973; 28: 742.
13. Dicipinigaitis P.V., Gayle Y.E. Sensitivity Effect of Guaiphenesin on Cough Reflex. Chest. 2003; 124: 2178—81.
14. Афанасьева И.А. Лечение кашля при ХОБЛ. Русский медицинский журнал. http://www.rmj.ru/articles_5853.htm
15. Генпе Н.А., Селиверстова Н.А., Бераина Т.Т., Утюшева М.Г., Малышев В.С. Особенности комбинированной терапии при лечении острых респираторных заболеваний у детей с контролем функции легких методом бронхофонографии. Практическая медицина 2009 <http://pmarchive.ru/osobennosti-kombinirovannoj-terapii-pri-lechenii-ostryx-respiratornyx-zabolevanij-u-detej-s-kontrolem-funkcii-legkix-metodom-bronxofonografii/>
16. Jayaram S., Desai A. Efficacy and safety of Ascoril expectorant and other cough formula in the treatment of cough management in paediatric and adult patients — a randomised double-blind comparative trial. J. Indian Med. Assoc. 2000; 98 (2): 68—70.
17. Федосеев Г.Б., Орлова Н.Ю., Шалюга Л.В. Применение препарата аскорил экспекторант в амбулаторной практике. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2002; 1 (19): 69—70.
18. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Лечение кашля при ОРВИ и гриппе у пациентов группы риска. Российский медицинский журнал. 2008.
19. Parvez L., Vaidya M., Sakhardande A., Subburaj S., Rajagopalan T.G. Evaluation of antitussive agents in man. Pulm. Pharmacol. 1996; 9 (5—6): 299—308.
20. Ainapure S.S., Desai A., Korde K. Efficacy and safety of Ascoril in the management of cough — National Study Group report. J. Indian Med. Assoc. 2001; 99 (2): 111—4.
21. Prabhu Shankar S., Chandrashekharan S., Bolmall C.S., Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaiphenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaiphenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study. J. Indian Med. Assoc. 2010; 108 (5): 313—4, 316—8, 320.
22. Molassiotis A., Bryan G., Caress A., Bailey C., Smith J. Pharmacological and non-pharmacological interventions for cough in adults with respiratory and non-respiratory diseases: A systematic review of the literature. Respir. Med. 2010; 104 (7): 934—44.

Поступила 22.01.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.149-008.331.1-085-036.8

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ: АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ, И ОБСУЖДЕНИЕ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ

Ч.С. Павлов¹, М.В. Маевская¹, Е.А. Киценко², В.В. Ковтун³, В.Т. Ивашкин¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; ²Российский научный центр хирургии РАМН; ³1586 Окружной военный клинический госпиталь МО РФ, Наро-Фоминск, Московская область

Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода — завершающее звено в последовательности осложнений цирроза печени, вызванных прогрессирующим фиброзом ее ткани, блоком току крови, развитием синдрома портальной гипертензии, за которым следует сброс крови по путям коллатерального кровообращения, в том числе прогрессирующее расширение вен пищевода с последующим их разрывом. Сегодня усилия врачей направлены на предотвращение развития последовательных стадий портальной гипертензии, на поиск терапевтических и хирургических методов, позволяющих радикально уменьшить давление в системе воротной вены и таким образом предупредить риск развития кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. Другим подходом к лечению является использование местной эндоскопической терапии варикозно расширенных вен с целью профилактики их разрыва. В настоящей статье авторы постарались провести анализ эффективности лекарственных препаратов в терапии пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией, обсудить текущие рекомендации по предотвращению кровотечений из варикозно расширенных вен, а также сделать акцент на нерешенных проблемах и перспективных методах лечения.

Ключевые слова: портальное давление; фиброз печени и портальная гипертензия; оксид азота; варикозное расширение вен пищевода/желудка; портальная гастропатия; кровотечение из варикозно расширенных вен; градиент венозного давления в печени; неселективные β-блокаторы; терлипессин; изосорбида-5-мононитрат, эндоскопическое лигирование латексными кольцами; трансаремный внутрипеченочный портосистемный шунт.

PHARMACOTHERAPY OF PORTAL HYPERTENSION AND ITS COMPLICATIONS: ANALYSIS OF EFFICACY OF PREPARATIONS FOR CLINICAL PRACTICE AND DISCUSSION OF PROMISING METHODS OF TREATMENT

Ch.S. Pavlov¹, M.V. Maevskaya¹, E.A. Kitsenko², V.V. Kovtun³, V.T. Ivashkin¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ²Russian Research Centre of Surgery; ³Regional Military Hospital 1586, Naro-Fominsk, Moscow region

Bleeding from oesophageal varicose veins is the terminal stage of a sequence of complications of liver cirrhosis caused by progressive fibrosis, circulation blockade, and development of portal hypertension syndrome followed by collateral shunt. It leads to progressive vein dilation and their rupture. The main issue of today is to prevent the development of successive stages

of portal hypertension, to search for therapeutic and surgical methods for marked reduction of pressure in the portal system, and to prevent the risk of hemorrhage from varicose veins. Another approach is to use local endoscopic treatment of varicose veins for prevention of their rupture. The authors analyse the efficacy of pharmacotherapy in patients with liver cirrhosis and portal hypertension and discuss the existing recommendations on the prevention of hemorrhage with special reference to the yet unsolved problems and prospects for the improvement of therapy.

Key words: portal pressure; liver fibrosis; portal hypertension; nitric oxide; varicose oesophageal veins; portal gastropathy; bleeding from oesophageal varicose veins; hepatic venous pressure gradient; non-selective beta-blockers; terlipressin; isosorbide mononitrate; endoscopic ligation with latex rings; transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

Синдром портальной гипертензии

Определение. Портальная гипертензия — часто встречающийся клинический синдром, который с точки зрения нарушения гемодинамики характеризуется патологически увеличенным градиентом давления в воротной вене (разность давления в воротной и нижней полой вене). Портальная гипертензия приводит к образованию портосистемных коллатералей, через которые отводится часть кровотока из воротной вены в системный кровоток в обход печени [1, 2]. Нормальные значения градиента давления в воротной вене составляют 1—5 мм рт. ст.

О клинически значимой портальной гипертензии (КЗПГ) говорят при наличии ее клинических проявлений — увеличения диаметра воротной и селезеночной вены по данным ультразвукового исследования (УЗИ), асцита, варикозно расширенных вен пищевода, желудка, прямой кишки или когда градиент портального давления превышает пороговое значение 10 мм рт. ст. Значение градиента портального давления в интервале 5—9 мм рт. ст. соответствует доклинической стадии портальной гипертензии [3—5].

Этиология и классификация. Портальная гипертензия наблюдается при любом патологическом процессе, сопровождающемся нарушением кровотока в системе воротной вены. В соответствии с анатомическим расположением препятствия для кровотока причины портальной гипертензии могут быть классифицированы как подпеченочные (с вовлечением селезеночной, брыжеечной или воротной вены), внутripеченочные (заболевания печени) и надпеченочные (заболевания, приводящие к блокированию венозного оттока выше печени) (табл. 1).

По данным статистики, в развитых странах цирроз печени обуславливает около 90% случаев портальной гипертензии. В развивающихся странах, кроме цирроза печени, часто наблюдается поражение мелких ветвей воротной вены шистосомозом. *Нецирротическая портальная гипертензия (вследствие воздействия других патогенетических факторов)* составляет менее 10% от всех случаев развития этого синдрома.

Распространенной причиной *подпеченочной* портальной гипертензии является тромбоз воротной вены (ТВВ). У взрослых до 70% случаев развития тромбоза обусловлено тромбофилическими синдромами — врожденными (такие, как дефицит белков С и S) или приобретенными (такие как хронические формы миелопролиферативного синдрома). Среди других факторов определенную роль в патогенезе ТВВ играют сепсис, травма живота и хирургическое вмешательство в брюшной полости [6,7]. Примерно в 30% случаев не удается установить точный механизм развития тромбоза (идиопатической ТВВ) [2]. Острый ТВВ диагностируется редко. Для него характерны такие клинические признаки, как боль в животе, повышение температуры тела, диарея, кишечная непроходимость в случае присоединения тромбоза ее сосудов. Диагноз подтверждают данные методов визуализации (рентгенологическое исследование брюшной полости, ангиографическое исследование). Хронический ТВВ характеризуется образованием

коллатеральных сосудов, которые создают шунт, минуя препятствия току крови. У таких пациентов на передней брюшной стенке можно увидеть характерный признак, известный под названием «голова медузы». У пациентов с хроническим ТВВ одним из первых проявлений портальной гипертензии может явиться кровотечение из варикозно расширенных вен.

Частая причина *надпеченочной* портальной гипертензии — синдром Бадда—Киари (тромбоз печеночных вен). Обтурация может возникнуть в основных печеночных венах или в надпеченочном сегменте нижней полой вены. В качестве дополнительных факторов патогенеза выявляют ряд тромбофилических нарушений, в том числе миелопролиферативные заболевания. Среди других осложнений ТВВ необходимо помнить о возможности развития асцита и присоединения печеночной недостаточности на фоне кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Терапию проводят антикоагулянтными препаратами для предотвращения повторного развития и прогрессирования тромбоза. Наложение трансяртерного внутripеченочного портосистемного шунта (ТВПШ) рекомендуется больным, состояние которых не улучшается в результате медикаментозной терапии. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью показана трансплантация печени [8—10].

Внутripеченочные причины портальной гипертензии классифицируют в соответствии с результатами катетеризации печеночной вены. Такая классификация включает:

- *пресинусоидальную* портальную гипертензию: нормальное значение заклинивающего и свободного венозного давления в печени (ЗВДП и СВДП);
- *синусоидальную* портальную гипертензию: повышенное ЗВДП и нормальное СВДП;
- *постсинусоидальную* портальную гипертензию: повышенные ЗВДП и СВДП.

Блок току крови может иметь различную локализацию. Например, при портальной гипертензии, обусловленной шистосомозом, наблюдается образование гранул вследствие откладывания паразитами яиц в венулах системы воротной вены. Воспалительная реакция вызывает фиброз и облитерацию венул (пресинусоидальная портальная гипертензия), которая далее распространяется на капилляры синусоидов (синусоидальная портальная гипертензия). Таким образом, гемодинамические и клинические проявления такой портальной гипертензии напоминают таковые при циррозе печени.

Клиническое течение и прогноз варикозного расширения вен желудка и пищевода

Кровотечение из варикозно расширенных вен является завершающим звеном в цепи явлений, вызванных повышенным портальным давлением, за которым следует образование и прогрессирующее расширение варикозных вен с последующим их разрывом. По разным оценкам, варикозно расширенные вены имеются у 30—40% пациентов с компенсированным циррозом печени на момент установления диагноза и 60% пациентов с декомпенсированным заболеванием [8,11,12]. По данным серии работ, у пациентов с циррозом печени

Таблица 1. *Классификация портальной гипертензии в соответствии с анатомической областью блока кровотоку в воротной вене*

<p>Подпеченочные Тромбоз селезеночной вены Тромбоз воротной вены Врожденный стеноз воротной вены Наружное сдавление воротной вены Артериовенозная фистула</p> <p>Внутрипеченочные Цирроз (вирусный, алкогольный, билиарный, метаболический) Гранулематозные заболевания (шистосомоз, саркоидоз, туберкулез, первичный билиарный цирроз) Фокальная нодулярная гиперплазия (имеет «пресинусоидальный» характер) Врожденный фиброз печени Поликистоз (имеет «пресинусоидальный» характер) Идиопатическая портальная гипертензия (имеет «пресинусоидальный» характер) Гипервитаминоз А Отравление мышьяком, сульфатом меди, мономерным винилхлоридом Амилоидоз Мастоцитоз Болезнь Рандю—Ослера-Вебера Инфильтрация печени при гематологических заболеваниях Острая жировая дистрофия печени беременных Тяжелый острый вирусный или алкогольный гепатит Хронический активный гепатит Гепатоцеллюлярная карцинома Отравление цианамидом Веноокклюзионная болезнь</p> <p>Надпеченочные Тромбоз печеночных вен (синдром Бадда—Киари) Врожденные мальформации и тромбоз нижней полой вены Констриктивный перикардит Поражение трехстворчатого клапана сердца</p>

и отсутствием варикозно расширенных вен при первом проведении эндоскопии годовой показатель появления новых варикозно расширенных вен составляет 5—10% [13—15].

Варикозно расширенные вены могут появиться, если градиент венозного давления в печени (ГВДП) превышает 10 мм рт. ст. [8, 29]. ГВДП, превышающий 10 мм рт. ст., — основной прогностический фактор образования варикозно расширенных вен [8].

Варикозно расширенные вены постепенно увеличиваются в размере, в итоге происходит их разрыв с последующим кровотечением. Скорость прогрессирования этого процесса зависит от различных факторов и составляет 5—30% в год [3, 16]. Динамика прогрессирования варикозного расширения вен пищевода отражает степень печеночной недостаточности по классификации Чайлд-Пью [12—15]. В числе других факторов, влияющих на прогноз, алкогольная этиология цирроза и наличие красных пятен над варикозно расширенными венами по данным гастроскопии [4, 16]. Снижение ГВДП (на фоне медикаментозной терапии или при наложении ТВПШ) сопровождается редукцией размера варикозно расширенных вен пищевода (наиболее значимо при ГВДП ниже 12 мм рт. ст.) [17—20].

Частота кровотечений из варикозно расширенных вен составляет около 4% в год. Риск увеличивается до 15% в год у пациентов с венами среднего и крупного размера [12]. Наиболее важные прогностические факторы, относящиеся к риску кровотечения, — размер варикозно расширенных вен, класс цирроза по Чайлд-Пью и наличие красных пятен по данным гастроскопии [21].

Стратегия терапии

Цели и обоснование. Варикозное расширение вен не наблюдается до тех пор, пока ГВДП не достигает 10—12 мм рт. ст. Для развития других осложнений, таких как кровотечение из варикозно расширенных вен или асцит, этот показатель составляет не менее 12 мм рт. ст. [2, 22, 23]. Результаты длительных исследований показали, что если ГВДП опускается ниже 12 мм рт. ст. в результате проведения медикаментозной терапии [24], прекращения приема алкоголя или вследствие уменьшения фиброза печени [23], кровотечение из варикозно расширенных вен может быть предотвращено, а сами варикозно расширенные вены уменьшаются в размере. Снижение портального давления на 20% и более приводит к существенному уменьшению риска кровотечения из варикозно расширенных вен [25]. При этом уменьшается риск развития асцита, спонтанного бактериального перитонита, печеночно-почечного синдрома и летального исхода [25, 26]. Обратимость синдрома портальной гипертензии служит обоснованием для терапии, направленной на снижение портального давления у пациентов с портальной гипертензией.

Терапевтические методы снижения портального давления. При циррозе увеличение гемодинамического сопротивления кровотоку в воротной вене на уровне микроциркуляции в печени является основным фактором, приводящим к развитию портальной гипертензии. Сегодня становится понятным, что такое увеличение гемодинамического сопротивления в сосудах печени является не только следствием нарушения архитектоники печени, вызванного прогрессирующей фиброзом, образованием узлов-регенератов, ремоделированием капилляров синусоидов и окклюзией сосудов, что характерно для цирроза печени. К этому процессу присоединяется и динамический компонент, обусловленный активным сокращением портальных/септальных миофибробластов, активированных стволовых клеток печени и клеток гладкой мускулатуры венул (дисбаланс между усиленной стимуляцией сокращения сосудов и нарушенным расслаблением) в портальных трактах [3, 27]. Таким образом, при циррозе печени наблюдается повышение активности медиаторов, вызывающих сужение сосудов, таких как эндотелин, лейкотриены и тромбоксан А₂ [11, 12, 28], а также пониженная биодоступность оксида азота (NO) [12—14]. Увеличение сопротивления портальному кровотоку при циррозе печени примерно на 30% обусловлено динамическим компонентом.

Следовательно, уменьшение сопротивления путем снижения тонуса сосудов приведет к снижению портального давления. Такой подход дает дополнительный положительный эффект, выражающийся в улучшении перфузии и функции печени.

Улучшения архитектоники печени можно достичь путем использования лекарственных препаратов или клеточной терапии в целях предотвращения/регрессии фиброза и ремоделирования синусоидальных капилляров [15, 29—31]. Такие процессы имеют место и при проведении этиотропной терапии хронических заболеваний печени (интерферон при хроническом гепатите С, уменьшение содержания железа при гемохроматозе, хелатирование меди при болезни Вильсона и воздержание от употребления алкоголя при алкоголизме) [32, 33].

Восстановление баланса между расширением и сужением сосудов печени приводит к нормализации гемодинамического сопротивления при циррозе. Такое равновесие достигается при увеличении внутрипеченочной биодоступности, NO посредством увеличения его выработки под действием NO-синтазы [12] или переноса

Таблица 2. Лекарственные препараты, используемые для снижения портального давления при циррозе, и их дозы

Препарат	Способ введения	Доза	Длительность применения
Вазопрессин + нитроглицерин	Внутривенно (инфузия) Подкожно	0,4 мкЕ/мин 20 мг	2–5 дней (острое кровотечение)
Терлипрессин	Внутривенно (болюсная инъекция)	2 мг за 4 ч в течение 24–48 ч, затем 1 мг за 4 ч	То же
Соматостатин	Внутривенно (болюсная инъекция, затем инфузия)	250 мкг, затем 250–500 мкг/ч	” ”
Октреотид	Внутривенно (болюсная инъекция, затем инфузия)	50 мкг, затем 50 мкг/ч	” ”
Вапреотид	Внутривенно (болюсная инъекция, затем инфузия)	50 мкг, затем 50 мкг/ч	” ”
Пропранолол (неселективный β-блокатор)	Перорально	20 мг 2 раза в сутки; увеличение дозы до максимально переносимой (максимально 320 мг/сут)	Постоянно (первичная и вторичная профилактика)
Надолол (неселективный β-блокатор)	”	40 мг 2 раза в сутки; увеличение дозы до максимально переносимой (максимально 160 мг/сут)	То же
Карведилол (неселективный β-блокатор с действием α-блокатора)	”	6,25 мг 2 раза в сутки; увеличение дозы до максимально переносимой (максимально 50 мг/сут)	” ”
Изосорбида мононитрат	”	10–20 мг 2 раза в сутки; увеличение до 20–40 мг 2 раза в сутки при переносимости	Постоянно, только в сочетании с β-блокаторами (первичная и вторичная профилактика)

гена aAKT [11]; в результате разработки специфичных для печени доноров NO [3, 12]; в результате посттрансляционного повышения активности eNOS при назначении статинов [14, 15] или тетрагидробиптерина [28], а также в результате предотвращения захвата NO при использовании антиоксидантов [29] и переносе гена SOD [30]. Другие возможные подходы заключаются в ингибировании работы системы COX-1/тромбоксанА₂, приводящей к сужению сосудов [31, 34], или увеличении содержания H₂S [27].

С целью уменьшения гемодинамического сопротивления при циррозе печени могут быть использованы «механические» средства, обеспечивающие кровоток в обход печени.

Хирургические способы снижения портального давления. Методы, позволяющие механическим путем уменьшить портальную гипертензию, — портосистемное шунтирование и ТВПШ. Эти процедуры являются высокоэффективными в отношении понижения портального давления, но уменьшение интенсивности портального кровотока в печени и увеличение кровотока через портосистемный шунт может привести к усугублению печеночной недостаточности и развитию печеночной энцефалопатии.

Второй фактор, способствующий развитию портальной гипертензии и усилению кровотока через систему воротной вены, — расширение артериол в органах брюшной полости. Дилатация артериальных сосудов происходит в ответ на избыточное высвобождение эндогенных веществ [25, 35, 47]. Избыточное депонирование крови способствует повышению портального давления и служит одним из объяснений того, почему портальная гипертензия сохраняется, несмотря на образование развитой сети портосистемных коллатералей, по которым отводится более 80% портального кровотока. Усилен-

ный приток крови к воротной вене можно корректировать с помощью препаратов, вызывающих сокращение сосудов во внутренних органах. Такое действие оказывают вазопрессин и его производные, соматостатин и его аналоги, а также неселективные β-блокаторы. Расширение сосудов также обусловлено усиленным высвобождением NO, что можно скорректировать медикаментозно путем селективного ингибирования синтеза NO в системе кровообращения в брюшной полости.

Расширение сосудов во внутренних органах сопровождается увеличением сердечного выброса и гиперволемией, что характерно для гиперкинетического циркуляторного синдрома [4,36]. С целью коррекции гиперволемии назначают бессолевую диету и спиронолактон [36, 37].

Более выраженного клинического эффекта в виде снижения портального давления можно добиться путем совместного применения сосудосуживающих препаратов, действие которых выражается в уменьшении входящего портального кровотока и сосудорасширяющих препаратов, уменьшающих внутрипеченочное гемодинамическое сопротивление. В табл. 2 перечислены различные лекарственные препараты, которые понижают портальное давление при циррозе печени и указаны их дозы.

Результаты последних исследований показали, что ангиогенез в ответ на избыточную секрецию ростовых факторов — фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)/ фактора роста тромбоцитов — играет важную роль в ремоделировании капилляров синусоидов и фиброгенеза в печени, а также в образовании портосистемных коллатералей и развитии гиперкинетического типа циркуляции крови в брюшной полости [2, 38]. Экспериментальные работы, в которых изучали препараты, блокирующие VEGF, показали, что в результате уменьшается

образование портосистемных коллатералей и интенсивность коллатерального кровотока (блокада VEGF предотвращает образование более 50% коллатералей). Кроме того, комбинированная блокада VEGF и фактора роста тромбоцитов приводит к выраженному понижению портального давления [38]. Указанная концепция ставит под сомнение традиционную гипотезу, согласно которой образование коллатералей (включая варикозно расширенные вены) — это результат открытия уже существующих, но функционально неактивных сосудистых шунтов между портальным и системным кровообращением, а процесс ангиогенеза целесообразно рассматривать как отдельную терапевтическую «мишень» [18, 25].

Медикаментозные методы снижения портальной гипертензии. В клинической практике доступен ряд препаратов, оказывающих действие на разные звенья патофизиологического процесса формирования портальной гипертензии и ее осложнений.

В 2010 г. Fadi Vdaif и соавт. опубликовали в Кокрейновской библиотеке метаанализ эффективности терлипессина в терапии кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода. В систематический обзор было включено 20 клинических исследований с участием 1609 пациентов. На основании полученных результатов авторы делают вывод, что из всех вазоактивных препаратов терлипессин является препаратом выбора для лечения острого кровотечения, поскольку его назначение приводит к уменьшению риска летального исхода на 34%.

Эндоскопическая терапия. Лечение направлено на ликвидацию варикозно расширенных вен путем введения в них или в окружающую их ткань разнообразных ирритантов. Основная ее цель — стимуляция тромбоза и фиброза или перевязка (лигирование) варикозно расширенных вен с помощью эластичных колец. Такая терапия не приводит к снижению портального давления и, следовательно, длительность ее действия ограничена. Местная терапия не оказывает влияние на частоту осложнений портальной гипертензии. Возможно комбинированное применение эндоскопической и лекарственной терапии, понижающей портальное давление, что повышает эффективность лечебных мероприятий [18, 19]. Цель лекарственной терапии — снижение градиента портального давления на 20% от исходного значения или достижение уровня менее 12 мм рт. ст.

Баллонная тампонада может временно остановить кровотечение у 60—90% пациентов. После сдувания баллона кровотечение возобновляется примерно в 50% случаев [32]. Баллонная тампонада рассчитана на 12—24 ч в экстренных ситуациях, если медикаментозная и эндоскопическая терапия оказалась неэффективной для остановки кровотечения из варикозно расширенных вен. Тяжелые осложнения в виде аспирационной пневмонии и перфорации пищевода развиваются у 10—15% пациентов. Показатель смертности в результате развития осложнений составляет 2—5%. Тампонаду должен осуществлять только хорошо обученный персонал [32].

Саморасширяющиеся пищеводные стенки. У небольшой группы пациентов с циррозом и не останавливаемым кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода проведено исследование эффективности использования саморасширяющихся пищеводных стентов с целью остановки кровотечения [39, 40]. Получены обнадеживающие результаты, которые необходимо подтвердить в сравнительных исследованиях, включающих большое количество пациентов.

Гемостатические средства. Такие препараты, как рекомбинантный активированный фактор VII, изучают-

ся в качестве вспомогательных лекарственных препаратов в дополнение к традиционной терапии для остановки кровотечения из варикозно расширенных вен у пациентов с печеночной недостаточностью [2, 4, 41].

Варианты лечения в зависимости от риска развития кровотечения

Объем терапии при портальной гипертензии зависит от риска развития кровотечения — от бессимптомного течения и отсутствия данных о кровотечении в анамнезе до терапии острого эпизода кровотечения и профилактики возникновения повторного кровотечения. Необходимо учитывать, что течение и прогноз заболевания у всех пациентов различаются. Эффективность различных вариантов терапии обратно пропорциональна степени их инвазивности и риску развития осложнений.

У каждого пациента с циррозом печени при установлении диагноза необходимо проводить эндоскопическое обследование на предмет выявления варикозно расширенных вен [32]. Пациентам без варикозного расширения вен по данным первичной эндоскопии следует пройти повторное (последующее) обследование через 2—3 года [42]. У всех пациентов с циррозом печени целесообразно проводить эмпирическую терапию β-блокаторами [22, 43]. Некоторые исследователи считают, что назначение β-блокаторов показано только больным с декомпенсированным циррозом печени [25].

Лечение пациентов с компенсированным циррозом печени. Цель обследования таких больных на наличие варикозно расширенных вен пищевода заключается в выявлении пациентов, которым показано назначение курса профилактической терапии. Появление варикозно расширенных вен у пациентов с компенсированным циррозом печени указывает на изменение клинической стадии болезни — от низкого риска летального исхода в течение 1 года (стадия I, риск 1%) к стадии с высоким показателем риска (стадия II, риск 3,4%) [32]. Каждому пациенту с циррозом печени при установлении диагноза необходимо пройти эндоскопическое обследование на предмет обнаружения варикозно расширенных вен [22, 42, 43]. У пациентов без варикозного расширения вен по данным первичной эндоскопии второе (последующее) обследование рекомендуется через 2—3 года [22, 42]. При выявлении варикозного расширения вен необходимо назначение курса профилактической терапии. Высокий риск возникновения кровотечения характеризуется наличием варикозно расширенных вен (диаметром более 5 мм), небольших варикозно расширенных вен с красными пятнами или варикозно расширенных вен у пациентов с циррозом печени класса C по Чайлд-Пью.

Лечение пациентов без варикозного расширения вен пищевода. Результаты исследований на экспериментальных моделях портальной гипертензии [43] показали эффективность неселективных β-блокаторов в предотвращении развития варикозного расширения вен. В многоцентровом исследовании с участием 213 пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией (ГВДП более 5 мм рт. ст.) без варикозного расширения вен изучали эффективность назначения тимолола. Продолжительность лечения составила 55 мес [41]. В качестве критериев эффективности рассматривали частоту развития варикозного расширения вен пищевода и возникновения кровотечения из варикозно расширенных вен. Их частота не различалась в основной и контрольной группах, а нежелательные явления чаще наблюдались в группе больных, леченных тимололом. На основании результатов исследования сделан вывод, что назначение β-блокаторов не предотвращает развития варикозного расширения вен пищевода. Ис-

следования, в которых изучали возможность блокады сигнального каскада, запускаемого VEGF, показали эффективность этого метода в профилактике образования коллатералей [38].

Лечение пациентов группы высокого риска возникновения кровотечения. В качестве кандидатов для профилактической терапии обычно рассматривают пациентов с варикозно расширенными венами только среднего и крупного размера. Большинство исследований с использованием β -блокаторов проведено также с участием пациентов с варикозно расширенными венами среднего и крупного размера, в то время как у пациентов с варикозно расширенными венами небольшого размера эффективность назначения β -блокаторов не изучали [16]. По итогам IV консенсусной конференции в Бавено принято решение, что в группу высокого риска возникновения кровотечения следует включать пациентов с небольшими варикозно расширенными венами и наличием красных пятен, если цирроз печени оценивается как класс С по Чайлд-Пью. Риск возникновения кровотечения у этих больных близок к таковому в группе с варикозно расширенными венами крупного размера [24]. Назначение β -блокаторов может замедлить скорость увеличения размера варикозных вен от небольшого к крупному и уменьшить частоту возникновения кровотечения [23, 25]. Если у пациентов с небольшими варикозно расширенными венами не проводится терапия β -блокаторами, эндоскопическое исследование показано при декомпенсации цирроза печени или каждые 1—2 года.

Предотвращение первого эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен. Назначение неселективных β -блокаторов (пропранолола и надолола) уменьшает риск развития первого эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен с 24 до 15% (при средней продолжительности последующего наблюдения 2 года) и смертность с 27 до 23% [43]. У 25% пациентов с циррозом печени и варикозно расширенными венами из группы высокого риска имеются противопоказания к введению неселективных β -блокаторов или они не переносят эти препараты. Комбинированное применение изосорбида мононитрата и β -адренергических блокаторов значительно повышает эффективность последних [19, 25]. Открытое исследование по сравнению надолола и комбинации надолола и изосорбида мононитрата продемонстрировало достоверно меньшую частоту первого кровотечения в группе комбинированных препаратов без преимуществ в отношении выживаемости [42, 44].

Предотвращение повторного кровотечения из варикозно расширенных вен. У пациентов, перенесших эпизод кровотечения из варикозно расширенных вен, сохраняется 60% риск возникновения повторного кровотечения в течение двух лет после первого эпизода. По этой причине все пациенты, перенесшие кровотечение из варикозно расширенных вен, должны получать активную терапию для предотвращения повторного кровотечения [36].

Существующие методы терапии для предотвращения повторного кровотечения из варикозно расширенных вен включают медикаментозную терапию, эндоскопическую терапию, ТВПШ и хирургическое шунтирование. Ниже рассмотрим медикаментозную терапию.

Неселективные β -блокаторы являются препаратами первой линии для предотвращения повторного кровотечения [19, 47]. В результате ряда метаанализов установлено, что назначение β -блокаторов приводит к уменьшению частоты повторного кровотечения с 63% (в группе контроля) до 42% у пациентов, получавших лекарственные препараты [18]. Прием β -блокаторов также достоверно снижает показатель смертности от кровотечения с 27 до 20% [18].

Назначение комбинации *пропранолола или надолола с изосорбида мононитратом* повысило степень понижения портального давления по сравнению с монотерапией неселективными β -блокаторами [19].

Лечение пациентов с портальной гипертензивной гастропатией. При портальной гипертензивной гастропатии (ПГГ) на слизистой оболочке желудка выявляется характерная мозаика из красных точек, вишнево-красных пятен и/или черно-коричневых пятен (тяжелая ПГГ) [36]. Такие повреждения не являются специфическими и могут быть обнаружены и при отсутствии портальной гипертензии. При ПГГ имеется расширение сосудистой системы слизистой оболочки желудка и подслизистого слоя наряду с увеличенным кровотоком и тенденцией к уменьшению секреции кислоты. ПГГ не связана с наличием *Helicobacter pylori*. Частота выявления ПГГ у пациентов с циррозом печени в большой степени зависит от тяжести болезни и составляет от 11 до 80% [36]. Частота возникновения острого кровотечения составляет 3% в течение 3 лет после установления диагноза. Смертность при таких кровотечениях составляет 12,5%. Для лечения при остром кровотечении в результате ПГГ предложен прием ряда препаратов: β -адренергических блокаторов, соматостатина, октреотида, вазопрессина, терлипрессина и эстрогенов [2, 32], однако масштабные исследования оценки их эффективности не проводились.

Медикаментозная терапия при остром кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода. На разрыв варикозно расширенных вен пищевода приходится 70% всех эпизодов кровотечения в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта у пациентов с портальной гипертензией [35]. Диагноз подтверждается при экстренной эндоскопии на основании следующих признаков: активного кровотечения из варикозно расширенных вен (сочащейся или выливающейся струей крови) — около 20% пациентов; белого рубца или ступка крови, налипшего на варикозно расширенную вену; наличия варикозно расширенных вен при отсутствии других потенциальных источников кровотечения. Исследование следует проводить в течение первых 12 ч после госпитализации (предпочтительно в течение 6 ч).

Пациенты с активным кровотечением из варикозно расширенных вен должны находиться в условиях отделения интенсивной терапии. Лечение осуществляется бригадой опытного медицинского персонала, включающей хорошо обученных медсестер, клиницистов-гепатологов, эндоскопистов, интервенционных радиологов и хирургов [32, 36]. При отсутствии таких специалистов необходимо обеспечить немедленную транспортировку пациентов в специализированный стационар.

Реанимационные меры должны соответствовать классической схеме: дыхательные пути необходимо немедленно освободить, особенно у пациентов с энцефалопатией, так как у них существует риск аспирации содержимого желудка и крови. При эндоскопических процедурах этот риск повышается. Если имеются какие-либо сомнения относительно проходимости дыхательных путей, интубация трахеи является обязательной.

Восполнение объема крови необходимо начать как можно быстрее с использованием заменителей плазмы в целях поддержания систолического артериального кровяного давления на уровне 100 мм рт. ст. Избежание длительной гипотензии важно для предотвращения развития инфекции и почечной недостаточности, с которыми связан риск повторного кровотечения и летального исхода [35, 36, 47]. Трансфузия крови должна осуществляться с целью поддержания гематокрита на уровне 0,21—0,24% (гемоглобин 7—8 г/л) [36]. Роль

трансфузии тромбоцитов или введения свежесаморозмороженной плазмы оценивается исследователями неоднозначно. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях показана эффективность использования рекомбинантного активированного фактора VII (эптаког альфа — препарат Новосевен®), что позволяет скорректировать протромбиновое время у пациентов с циррозом печени [4]. Результаты исследований показали, что введение этого препарата может достоверно улучшить показатель смертности в течение 6 нед. после эпизода кровотечения у пациентов с декомпенсированным циррозом печени [21]. Присоединение инфекции часто ухудшает прогноз при остром кровотечении из варикозно расширенных вен [5]. Наиболее частые инфекционные осложнения — это спонтанный бактериальный перитонит (50%), инфекция мочевыводящих путей (25%) и пневмония (25%). Профилактические курсы антибактериальной терапии уменьшают риск повторного кровотечения и летального исхода [32]. Таким образом, все пациенты с момента госпитализации должны получать антибактериальные препараты. Рекомендуются использовать хинолоны с учетом простоты их введения и низкой стоимости [32]. Кровотечение из варикозно расширенных вен часто усугубляет печеночную энцефалопатию, однако исследований, посвященных изучению эффективности профилактического применения лактулозы, не проводили [45].

Лечение при остром кровотечении из варикозно расширенных вен основано на комбинированном применении вазоактивных препаратов и эндоскопической терапии. В случае неэффективности двух методов проводят баллонную тампонаду, портосистемное шунтирование или ТВПШ.

Действие вазоактивных лекарственных препаратов направлено на снижение давления в варикозно расширенных венах путем уменьшения интенсивности кро-

вотока. Терлипрессин является препаратом выбора, так как положительно влияет на выживаемость больных [19, 37, 46]. Препараты второго ряда — соматостатин и его аналоги (октреотид и вапреотид) [37, 46]. При невозможности их применения назначают комбинацию вазопрессина и нитроглицерина трансдермально [36,46] (см. табл. 2).

Заключение

Следует еще раз подчеркнуть, что медикаментозная терапия, направленная на профилактику возникновения, и развития прогрессирования осложнений синдрома портальной гипертензии, представляется сложной и многогранной проблемой. Безусловно, лечение необходимо начинать с устранения этиологического фактора (вирус гепатита, алкоголь, избыток железа и т. д.), вызывающего поражение печени и прогрессирование фиброзных изменений, составляющих основу портальной гипертензии. Требуется проведение дальнейших клинических исследований эффективности препаратов со специфическим действием на разные звенья процесса формирования портальной гипертензии и ее осложнений.

Пациентам с циррозом печени с целью выявления варикозно расширенных вен пищевода показано эндоскопическое обследование каждые 2—3 года. Пациентам с небольшими варикозными венами — повторное эндоскопическое исследование каждые 1—2 года, пациентам с высоким риском развития кровотечения при отсутствии противопоказаний — прием неселективных β-блокаторов. Во время острого эпизода кровотечения терапию целесообразно начинать с введения вазоактивных лекарственных препаратов в процессе перевозки и с момента госпитализации. Рекомендуются назначение терлипрессина, соматостатина, октреотида или комбинации вазопрессина и нитроглицерина. Медикаментозную терапию следует проводить в течение 2—5 дней.

Сведения об авторах:

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Ивашкин Владимир Трофимович — д-р мед. наук, проф., акад. РАМН, зав. каф., дир. клиники пропедевтики внутренних болезней.

Павлов Чавдар Савов — д-р мед. наук, проф., зам. дир. по лечебной работе НОК центра «Инновационная терапия»; e-mail: chpavlov@mail.ru

Маевская Марина Викторовна — проф., зав. отд-нием гепатологии Университетской клинической больницы № 2.

ФГКУ «1586 Окружной военный клинический госпиталь» МО РФ

Ковтун Виталий Васильевич — нач. терапевтического отд-ния.

Российский научный центр хирургии РАМН

Киценко Евгений Александрович — д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния экстренной хирургии и портальной гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bosch J., Garcia-Pagan J.C., Berzigotti A., Abraldes J.G. Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease. *Semin. Liver Dis* 2006; 26: 348—62.
2. Bosch J., Abraldes J.G., Groszmann R.J. Current management of portal hypertension. *J Hepatol* 2003; 38: S54—68.
3. Rodriguez-Vilarrupla A., Fernandez M., Bosch J., Garcia-Pagan J.C. Current concepts on the pathophysiology of portal hypertension. *Ann. Hepatol.* 2007; 6: 28—36.
4. Abraldes J.G., Villanueva C., Bañares R., Aracil C., Catalina M.V., Garcí A-Pagán J.C., Bosch J. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J. Hepatol.* 2008; 48: 229—36.
5. Bosch J., Abraldes J.G., Berzigotti A., Garcia-Pagan J.C. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. *Semin. Liver. Dis.* 2008; 28: 3—25.
6. Valla D.C., Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J. Hepatol.* 2000; 32: 865—71.
7. Bosch J. Vascular deterioration in cirrhosis. The big picture. *J. Clin. Gastroenterol.* 2007; 41 (Suppl. 3): S247—53.
8. Bargallo X., Gilabert R., Nicolau C., Garcia-Pagan J.C., Bosch J., Bru C. Sonography of the caudate vein: value in diagnosing Budd-Chiari syndrome. *Am. J. Roentgenol.* 2003; 181: 1641—5.
9. Bargallo X., Gilabert R., Nicolau C., Garcia-Pagan J.C., Ayuso J.R., Bru C. Sonography of Budd-Chiari syndrome. *Am. J. Roentgenol.* 2006; 187: W33—41.
10. Plessier A., Sibert A., Consigny Y., Hakime A., Zappa M., Denninger M.H., et al. Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd-Chiari syndrome. *Hepatology.* 2006; 44: 1308—16.
11. Morales-Ruiz M., Cejudo-Martín P., Fernandez-Varo G., Tugues S., Ros J., Angeli P, et al. Transduction of the liver with activated Akt normalizes portal pressure in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 2003; 125: 522—31.
12. Loureiro-Silva M.R., Cadelina G.W., Iwakiri Y., Groszmann R.J. A liver-specific nitric oxide donor improves the intra-hepatic vascular response to both portal blood flow increase and methoxamine in cirrhotic rats. *J. Hepatol.* 2003; 39: 940—6.

13. **Fiorucci S., Antonelli E., Brancalone V., Sanpaolo L., Orlandi S., Distrutti E.** et al. NCX-1000, a nitric oxide-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, ameliorates portal hypertension and lowers norepinephrine-induced intrahepatic resistance in the isolated and perfused rat liver. *J. Hepatol.* 2003; 39: 932—9.
14. **Zafra C., Abraldes J.G., Turnes J., Berzigotti A., Fernandez M., Garcia-Pagan J.C.** et al. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2004; 126: 749—55.
15. **Abraldes J.G., Rodriguez-Vilarrupla A., Graupera M., Zafra C., Garcia-Caldero H., Garcia-Pagan J.C.** et al. Simvastatin treatment improves liver sinusoidal endothelial dysfunction in CC14 cirrhotic rats. *J. Hepatol.* 2007; 46: 1040—6.
16. **Al Hamoudi W., Lee S.S.** Cirrhotic cardiomyopathy. *Ann. Hepatol.* 2006; 5: 132—9.
17. **Garcia-Pagan J.C., Caca K., Bureau C., Laleman W., Appenrodt B., Luca A.** An early decision for PTFE-TIPS improve survival in high risk cirrhotic patients admitted with an acute variceal bleeding. A multicenter RCT. *Hepatology.* 2008; 48: A373.
18. **Gluud L.L., Klingenberg S., Nikolova D., Gluud C.** Banding ligation versus b-blockers as primary prophylaxis in esophageal varices: systematic review of randomized trials. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 2842—8; quiz 2841, 2849.
19. **Gonzalez R., Zamora J., Gomez-Camarero J., Molinero L.M., Bañares R., Albillos A.** Meta-analysis: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann. Intern. Med.* 2008; 149: 109—22.
20. **Orloff M.J., Isenberg J.I., Wheeler H.O., Haynes K.S., Jinich-Brook H., Rapier R., Vaida F., Hye R.J.** Randomized trial of emergency endoscopic sclerotherapy versus emergency portacaval shunt for acutely bleeding esophageal varices in cirrhosis. *J. Am. Coll. Surg.* 2009; 209: 25—40.
21. **Bambha K., Kim W.R., Pedersen R., Bida J.P., Kremers W.K., Kamath P.S.** Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Gut.* 2008; 57: 814—20.
22. **de Franchis R.** Evaluation and follow-up of patients with cirrhosis and oesophageal varices. *J. Hepatol.* 2003; 38: 361—3.
23. **D'Amico G., Garcia-Pagan J.C., Luca A., Bosch J.** Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis a systematic review. *Gastroenterology.* 2006; 131: 1611—24.
24. **Merli M., Nicolini G., Angeloni S., Rinaldi V., De Santis A., Merkel C.** et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J. Hepatol.* 2003; 38: 266—72.
25. **Abraldes J.G., Tarantino I., Turnes J., Garcia-Pagan J.C., Rodes J., Bosch J.** Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology.* 2003; 37: 902—8.
26. **Arroyo V., Colmenero J.** Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J. Hepatol.* 2003; 38: S69—89.
27. **Hernandez-Guerra M., Garcia-Pagan J.C., Bosch J.** Increased hepatic resistance: a new target in the pharmacologic therapy of portal hypertension. *J. Clin. Gastroenterol.* 2005; 39: S131—S137.
28. **Matei V., Rodriguez-Vilarrupla A., Deulofeu R., Colomer D., Fernandez M., Bosch J.** et al. The eNOS cofactor tetrahydrobiopterin improves endothelial dysfunction in livers of rats with CC14 cirrhosis. *Hepatology.* 2006; 44: 44—52.
29. **Hernandez-Guerra M., Garcia-Pagan J.C., Turnes J., Bellot P., Deulofeu R., Abraldes J.G.** et al. Ascorbic acid improves the intrahepatic endothelial dysfunction of patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology.* 2006; 43: 485—91.
30. **Lavina B., Gracia-Sancho J., Rodriguez-Vilarrupla A., Chu Y., Heistad D.D., Bosch J.** et al. Extracellular superoxide dismutase gene transfer reduces porta pressure and improves intrahepatic endothelial dysfunction in cirrhotic rat livers by diminishing superoxide and increasing nitric oxide bioavailability. *J. Hepatol.* 2007; 46: 51A.
31. **Graupera M., March S., Engel P., Rodes J., Bosch J., Garcia-Pagan J.C.** Sinusoidal endothelial COX-1-derived prostanoids modulate the hepatic vascular tone of cirrhotic rat livers. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2005; 288: G763—70.
32. **de Franchis R.** 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: 762—8.
33. **EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection.** *J. Hepatol.* 2011; 55: 245—64.
34. **Graupera M., Garcia-Pagan J.C., Pares M., Abraldes J.G., Rosello J., Bosch J.** et al. Cyclooxygenase-1 inhibition corrects endothelial dysfunction in cirrhotic rat livers. *J. Hepatol.* 2003; 39: 515—21.
35. **Garcia-Tsao G., Bosch J.** Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 823—32.
36. **Garcia-Tsao G., Bosch J., Groszmann R.J.** Portal hypertension and variceal bleeding—unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver diseases and European Association for the study of the liver single-topic conference. *Hepatology.* 2008; 47: 1764—72.
37. **Jensen D.** Controversies in hepatology: The experts analyze both sides. Thorofare: SLACK Incorporated; 2011: 123.
38. **Fernandez M., Vizzutti F., Garcia-Pagan J.C., Rodes J., Bosch J.** Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. *Gastroenterology.* 2004; 126: 886—94.
39. **Wright G., Lewis H., Hogan B., Burroughs A., Patch D., O'Beirne J.** A self-expanding metal stent for complicated variceal hemorrhage: experience at a single center. *Gastrointest. Endosc.* 2010; 71: 71—8.
40. **Zehetner J., Shamiyeh A., Wayand W., Hubmann R.** Results of a new method to stop acute bleeding from esophageal varices: implantation of a self-expanding stent. *Surg. Endosc.* 2008; 22: 2149—52.
41. **Rios R., Sangro B., Herrero I., Quiroga J., Prieto J.** The role of thrombopoietin in the thrombocytopenia of patients with liver cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 1311—16.
42. **Merkel C., Marin R., Angeli P., Zanella P., Felder M., Bernardinello E.** et al. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology.* 2004; 127: 476—84.
43. **Groszmann R.J., Garcia-Tsao G., Bosch J., Grace N.D., Burroughs A.K., Planas R.** et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2254—61.
44. **Villanueva C., Aracil C., Colomo A., Lopez-Balaguer J.M., Piqueras M., Gonzalez B.** et al. Clinical trial: a randomized controlled study on prevention of variceal rebleeding comparing nadolol + ligation vs. hepatic venous pressure gradient-guided pharmacological therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 29: 397—408.
45. **Riggio O., Angeloni S., Salvatori F.M., De Santis A., Cerini F., Farcomeni A.** et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 2738—46.
46. **Miñano C., Garcia-Tsao G.** Clinical pharmacology of portal hypertension. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2010; 39: 681—95.
47. **Garcia-Tsao G., Sanyal A.J., Grace N.D., Carey W.** Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology.* 2007; 46: 922—38.

Поступила 16.04.13