

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.149-008.331.1-08:615.7

*Е. А. Кочеткова, М. А. Визе-Хрипунова,
И. Г. Пащенко, Е. В. Гноевых, Т. А. Някина*

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Аннотация.

В статье представлен обзор данных отечественной и зарубежной литературы о лекарственных препаратах, используемых для фармакотерапии портальной гипертензии у больных циррозом печени. Обсуждается применение симпатолитиков, вазоконстрикторов, вазодилататоров, ингибиторов АПФ и других препаратов на разных стадиях развития синдрома портальной гипертензии. Сделан вывод о том, что в настоящее время нет единого подхода к выбору лекарственных препаратов, способствующих снижению уровня портального давления, и необходим индивидуальный подход к выбору препаратов.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, медикаментозная коррекция.

*E. A. Kochetkova, M. A. Vize-Hripunova,
I. G. Pashhenko, E. V. Gnoevykh, T. A. Njakina*

MEDICAMENTAL CORRECTION OF PORTAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Abstract.

The article presents the review of data of domestic and foreign literature about medical preparations used for therapy of portal hypertension in patients with liver cirrhosis. The authors discuss application sympatholytics, vasoconstrictors, vasodilators, ACE inhibitors and other drugs at various stages of development of the syndrome of portal hypertension. It is concluded that, currently, there is no common approach to the choice of drugs that can help reduce the level of portal pressure, and there is a need for an individual approach to the choice of drugs.

Key words: cirrhosis, portal hypertension, medicamental correction.

Актуальность изучения медикаментозной коррекции синдрома портальной гипертензии (ПГ) обусловлена тем, что снижение портального давления улучшает выживаемость пациентов с циррозом печени (ЦП). Это наиболее важно в случае кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) – проявления портальной гипертензии, ассоциированной с высокой смертностью в короткие сроки. Снижение портального давления не только предотвращает риск кровотечения из ВРВП, но также заметно снижает отдаленный риск других осложнений портальной гипертензии (печеночная энцефалопатия, спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром) и увеличивает общую выживаемость пациентов [1]. Таким образом,

главной целью терапии портальной гипертензии является снижение портального давления ниже имеющегося уровня без компрометирования эффективной печеночной перфузии [2].

Существуют хирургические и терапевтические подходы к коррекции портальной гипертензии. Среди хирургических в мире широко используют метод трансъюгулярного портосистемного шунтирования (*TIPS*). Однако применение его ограничено у пациентов на поздних стадиях цирроза, так как из-за резкого уменьшения печеночного кровотока после наложения шунта может развиваться печеночная недостаточность. В исследованиях, проводившихся с применением *TIPS* для лечения асцита, критический уровень гиповолемии составляет 16 баллов по шкале *MELD* (*Model for End Stage Liver Disease score*) [3].

Кроме *TIPS*, портальный кровоток можно уменьшить, применяя определенные лекарственные препараты. Многообразие этиологических факторов, сложность патогенеза, биотрансформация большинства лекарственных веществ в печени создают трудности для фармакотерапии больных с хроническими заболеваниями печени [4, 5].

На практике лекарственные препараты, выбранные для фармакотерапии портальной гипертензии, должны либо уменьшать спланхническое полнокровие и, соответственно, портальный кровоток, либо редуцировать печеночное сосудистое сопротивление. Критерием эффективности проводимой терапии в настоящее время считается снижение портопеченочного градиента давления ниже 12 мм рт. ст. или более чем на 20 % от исходного [6–8]. К сожалению, у некоторых пациентов такое резкое снижение портальной гипертензии приводит к резкому уменьшению печеночной перфузии. К тому же медикаментозная терапия часто недостаточно эффективна для снижения портального давления до требуемого уровня. Исходя из патофизиологических механизмов развития портальной гипертензии, основными направлениями ее лечения являются снижение внутрипеченочного сосудистого сопротивления и (или) в определенной степени уменьшение возросшего чревного (внутриорганный) кровотока [2].

Дисфункция эндотелия синусоидов при ЦП нарушает баланс между вазоконстрикторами и вазодилататорами, вызывая повышение печеночного сосудистого сопротивления.

В настоящее время исследовано много веществ, регулирующих синусоидальный кровоток [9]. Для медикаментозной коррекции портальной гипертензии используют следующие группы лекарственных препаратов: органические нитраты (нитроглицерин, изосорбида динитрат), β -адреноблокаторы – неселективные (пропранолол) и селективные (бетаксолол), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл) и др. [7, 10–12]. Данные препараты влияют не только на параметры портального давления, но и на показатели центральной гемодинамики. Следовательно, при подборе лекарственной терапии портальной гипертензии необходимо учитывать не только влияние данных фармакологических средств на портальный кровоток, но и воздействие на центральную и почечную гемодинамику с целью предотвращения развития функциональных почечных нарушений [7].

Выбор и доза лекарственных препаратов, направленных на лечение портальной гипертензии, должны зависеть от исходных показателей гемоди-

намики пациента, сопутствующих заболеваний и индивидуальной лекарственной переносимости [13].

По мнению ряда авторов, своевременное применение симпатолитиков, вазоконстрикторов, вазодилататоров на ранней стадии развития синдрома портальной гипертензии будет способствовать снижению или регрессированию повышенного давления в портальной системе и предупредит дальнейшее развитие осложнений [13]. Выбор препарата и его доза зависят от типа гемодинамики при портальной гипертензии, характера сопутствующих заболеваний и индивидуальной переносимости.

Снижение портального давления возможно при приеме органических нитратов (нитроглицерин, изосорбида динитрат, изосорбида-5-мононитрат) [12, 14–18].

Органические нитраты, являясь донаторами NO, действуют на специфические нитратные рецепторы гладкомышечного слоя стенки сосудов, вызывая их расслабление.

Исследования показали, что они достаточно эффективны как для профилактики, так и лечения кровотечений из ВРВП, при этом без какого-либо побочного влияния на функцию печени. Назначение нитратов в высоких дозировках, вызывающих артериальную гипотензию, способствует редукции портального венозного сопротивления и расширению портосистемных коллатералей вследствие стимуляции «барорецепторов высокого давления». Напротив, их низкие дозы снижают портальное давление за счет уменьшения притока крови в систему воротной вены, возникающего в результате рефлекторной спланхической вазоконстрикции в ответ на венозную застой. Вместе с тем негативное действие нитратов на функцию почек у больных циррозом печени, развитие толерантности к ним при длительном приеме, а также трудности подбора оптимальной дозировки делают вопрос о применении их в качестве монотерапии портальной гипертензии спорным, требующим дальнейших клинических испытаний [2, 17, 19, 20].

Исходя из современных представлений о патогенезе портальной гипертензии, ее коррекция должна заключаться либо в устранении гипердинамического циркуляторного статуса, либо в редукции сопротивления портальному кровотоку. Поскольку гемодинамические нарушения поддерживаются увеличенным портальным венозным притоком, целесообразна терапия, основанная на использовании спланхических вазоконстрикторов [2].

Как известно, нервная регуляция сосудов внутренних органов осуществляется симпатическими нервными волокнами. При этом α -адренергические средства, действуя местно, вызывают вазоконстрикцию, тогда как β -адренергические препараты – дилатацию. Блокада β -адренорецепторов оказывает неограниченное α -адренергическое влияние, способствуя сужению артериол внутренних органов. Это и, возможно, уменьшение сердечного выброса являются причиной редукции портального притока. Неселективные β -адреноблокаторы являются единственными препаратами, оцененными для лечения больных с ПГ [19, 21, 22]. β -адреноблокаторы неселективного действия – атенолол, обзидан, индерал, а также пропранолол, надолол, тимолол (в дозе, уменьшающей частоту пульса в покое на 25 % либо до 55 ударов в минуту) – снижают уровень портального давления, поэтому являются препаратами выбора [12, 15–18, 23]. Эффективность β -адреноблокаторов по

предотвращению желудочно-кишечного кровотечения (позволяют снизить риск первого кровотечения приблизительно на 30–40 %) считается доказанной в крупных плацебо-контролируемых исследованиях [8, 12, 15, 23–25].

Первым из неселективных β -адреноблокаторов для профилактики кровотечений из ВРВП был применен пропранолол [26]. В настоящее время его влияние на гемодинамику у больных циррозом печени хорошо изучено. β -адреноблокаторы редуцируют кровоток печени, слизистой желудка [22]. Несмотря на увеличение активности ренина и уменьшение перфузии почек, их дисфункция при приеме пропранолола встречается редко [2]. Дозы пропранолола варьируют от 80 мг/сут внутрь (начальная доза) до 320 мг/сут (максимальная доза). При достижении целевых дозировок β -адреноблокаторов градиент портального давления снижается менее 10 мм рт. ст. [18, 23].

С тех пор как D. Lebrec сообщил о положительном влиянии пропранолола на портальную гипертензию, было проведено более десяти клинических испытаний с плацебо-контролем, во время которых обследовано около 1000 больных. Их результаты показали, что неселективные β -адреноблокаторы примерно на 45 % уменьшают риск варикозного кровотечения и на 20 % величину смертности за два года. Они хорошо переносятся и были отменены менее чем у 5 % пациентов [27, 28].

Недостаточная чувствительность к неселективным β -адреноблокаторам может наблюдаться у больных пожилого возраста, пациентов, имевших в анамнезе кровотечения из ВРВП, при нарушении функции печени. В отдаленном периоде уменьшение лечебного эффекта пропранолола отмечено у 50–70 % больных. Это важно, поскольку только из продолжительного действия препарата можно извлечь позитивный результат [2, 18, 19, 27]. Кроме того, блокада β -адренорецепторов способна привести к ряду осложнений, среди которых наиболее клинически важными являются бронхоспазм, остановка сердца, импотенция [29, 30].

По данным О. М. Михеевой (2008), кардиоселективные β -адреноблокаторы (атенолол и метопролол) одновременно с системным гипотензивным действием снижают исходно повышенное давление в портальной системе, но менее эффективно, чем пропранолол [14].

J. G. Abraldes и соавт. выявили, что происходит редукция градиента печеночного венозного давления (ГПВД) более чем на 12 % от исходного после внутривенного введения неселективного β -адреноблокатора пропранолола (0,15 мг/кг), и это свидетельствовало о хороших перспективах дальнейшей профилактической терапии этим препаратом [31, 32]. Метаанализ 12 клинических испытаний, включавший 943 пациента, перенесших кровотечения из ВРВП, показал, что хороший гемодинамический ответ на фармакотерапию, способствующий снижению ГПВД более чем на 20 % от исходного и (или) менее 12 мм рт. ст., существенно уменьшал риск их рецидива в отдаленные сроки [33, 34].

Сравнительный анализ эффективности пропранолола, лозартана, нитросорбида и эналаприла позволил выявить, что наиболее эффективными средствами являются β -адреноблокатор пропранолол в суточной дозе 120 мг и блокатор ангиотензиновых рецепторов лозартан, причем их эффекты на гемодинамические и клинические проявления практически идентичны [35].

Комбинированная терапия приводит к синергическому эффекту в уменьшении портального давления. Добавление к терапии изосорбида

5-моонитрата (в начальной дозе 20 мг два раза в день с увеличением дозы до 40 мг два раза в день) может быть рекомендовано у относительно молодых пациентов с меньшей степенью выраженности цирроза (класс А по Чайлд-Пью). Изосорбид-5-моонитрат в сочетании с β -блокаторами способствует дополнительной эффективности в снижении портального давления, особенно у пациентов, не ответивших на монотерапию β -блокаторами. Тем не менее этот положительный эффект может быть нивелирован отрицательным воздействием на функцию почек и показатель долгосрочной смертности, особенно у пациентов старше 50 лет. Следовательно, стандартное применение комбинированной терапии не рекомендуется [17].

Проанализирован опыт лечения 21 пациента с циррозом печени различной этиологии и стадии компенсации, находившихся в Национальном медико-хирургическом центре им. Н. И. Пирогова с 2001 по 2005 г. Изучали возможности ультразвукового мониторинга параметров портального кровотока под воздействием пропранолола, нитроглицерина и каптоприла. Выяснилось, что при сравнении указанных выше препаратов пропранолол более эффективен, чем каптоприл и нитроглицерин. Он снижает индекс застоя, препятствуя развитию кровотечения за счет повышения частоты сердечных сокращений. Он в малых дозах не снижает артериальное давление. Каптоприл, в отличие от пропранолола, не оказывает существенного влияния на скорость кровотока в портальной системе. Снижение индекса застоя происходит за счет увеличения объемной скорости кровотока в воротной вене. Пропранолол и каптоприл, в отличие от нитроглицерина, не усиливают периферическую вазодилатацию, которая является одним из важных патогенетических механизмов развития портальной гипертензии. Применение нитроглицерина в данном исследовании оказалось менее эффективным [36].

Редукция печеночного сосудистого сопротивления блокатором $\alpha 1$ -адренорецепторов празосином у больных ЦП вызывает не только снижение градиента печеночного венозного давления, но и увеличение печеночного кровотока. Однако отсутствие селективности приводит к значительному уменьшению артериального давления и системного сосудистого сопротивления, что в свою очередь способствует дальнейшей стимуляции эндогенных вазоактивных систем, индуцируя повышение объема плазмы, задержку натрия и воды. Другим потенциальным недостатком длительного применения препарата является развитие истинной толерантности, которая связана со снижением экспрессии $\alpha 1$ -адренергических рецепторов в ответ на артериальную гипотензию. Все это дискредитировало использование празосина как монотерапию портальной гипертензии. Вместе с тем его сочетание с неселективным β -адреноблокатором пропранололом продемонстрировало большую эффективность, чем назначение последнего совместно с изосорбида-5-моонитратом [37].

Карведилол обладает неселективными β - и $\alpha 1$ -адреноблокирующими свойствами. Это позволяет ему улучшать течение портальной гипертензии за счет уменьшения как спланхического полнокровия, так и печеночного сосудистого сопротивления. Исследования показали, что препарат на 16–43 % снижает градиент печеночного венозного давления. Однако пропорция больных с развившейся симптоматической артериальной гипотонией была намного выше, чем при лечении пропранололом [38].

Как уже отмечалось выше, при циррозе печени выявляются кардиоваскулярные расстройства, проявляющиеся повышением сердечного выброса, артериальной гипотензией, дилатацией сосудов внутренних органов и снижением периферического сосудистого сопротивления. Наряду с гипоальбуминемией в патогенезе этих расстройств имеет значение уменьшение клиренса вазодилататоров – оксида азота, эндотоксинов, простаглицина, глюкагона, аденозина [39]. Они способны приводить к периферической и органной вазодилатации, которая становится причиной уменьшения «эффективного» объема плазмы [40]. Метаболизм многих лекарственных препаратов происходит в печени, поэтому нужно дифференцированно подходить к назначению ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов [41–43].

Для коррекции гемодинамических нарушений при диффузных заболеваниях печени при циррозе печени и хронических гепатитах наиболее безопасно применение гидрофильных ингибиторов АПФ типа лизиноприла [44].

Лизиноприл на мировом фармацевтическом рынке занимает второе место по популярности после эналаприла, хотя в России он используется недостаточно широко [44, 45]. Клинические исследования показали высокую эффективность применения препарата при гипертонии, застойной сердечной недостаточности, диабетической ретино- и нефропатии [46–49].

К настоящему времени многочисленными работами было показано влияние лизиноприла на обратное развитие гипертрофии миокарда и миокардиального фиброза [40, 50–52]. Это послужило основанием использовать данное лекарственное средство в комплексной терапии больных с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) для нормализации гемодинамических нарушений. По результатам исследований В. Danhloff и соавт. ингибиторы АПФ являются наиболее эффективными препаратами, уменьшающими степень гипертрофии миокарда левого желудочка на 13–25 % [53, 54].

Рассматривая фармакокинетику лизиноприла, следует отметить ряд особенностей. Лизиноприл не метаболизируется печенью, в связи с чем ряд авторов полагает, что может с успехом применяться для лечения больных с ХЗП [26, 40, 43, 49, 55]. Препарат не связывается с белками плазмы крови, поэтому при заболеваниях печени нет необходимости изменять режим дозирования [44]. Кроме того, лизиноприл может применяться без возрастных ограничений, нет необходимости менять дозировку в зависимости от генетических особенностей, препарат не взаимодействует с лекарственными препаратами, метаболизирующимися в печени или имеющими высокую степень связывания с белками плазмы крови [49, 56].

На основе метаанализа побочных эффектов ингибиторов АПФ было показано, что некоторые препараты, например каптоприл и эналаприл, обладают гепатотоксическим действием. Оно проявляется в виде холестаза, в тяжелых случаях наблюдается развитие печеночной недостаточности. Для лизиноприла этот эффект не свойственен [57].

Разумеется, неблагоприятные эффекты и побочные действия, типичные для ингибиторов АПФ других поколений, присущи и лизиноприлу: головная боль, головокружение, диарея, кожная сыпь, кашель. Кашель, связанный с приемом ингибиторов АПФ, возникает у 5–20 % пациентов. В исследовании GISSI-3 только 0,5 % из более чем 9400 пациентов с острым инфарктом миокарда, принимавших лизиноприл, прекратили лечение из-за кашля к шестой

неделе [58]. Все вышеизложенное следует учитывать при назначении лизиноприла пациентам с ХЗП.

Показано, что при циррозах печени несколько изменяется фармакокинетика лизиноприла, проявляющаяся в увеличении пиковой концентрации препарата в крови, однако в целом степень изменения фармакокинетического профиля лизиноприла меньше, чем для эналаприла [55, 59].

В последние годы стали появляться публикации, что лизиноприл не только не метаболизируется печенью, но и может способствовать ее регенерации и улучшать ее функциональное состояние, проявляющееся статистически достоверным снижением уровней «печеночных» трансаминаз и билирубина [49]. Показано, что лизиноприл более активно, чем каптоприл и эналаприл, влияет на процессы регенерации [60]. Таким образом, лизиноприл представляет собой активное вещество, а не пролекарство, не требует биотрансформации в печени, является препаратом выбора у пациентов с циррозом печени и не требует коррекции дозы [49, 59].

В исследовании Т. Ohishi et al. (2001) фиброз печени моделировали введением лабораторным животным тетрахлорида углерода [61]. Назначение этим животным лизиноприла приводило к накоплению РНК в гепатоцитах, что свидетельствовало о процессе регенерации. В контрольной группе, которая не получала лизиноприл, подобных эффектов не наблюдалось.

Есть данные, что применение лизиноприла и моноприла приводит к улучшению клинико-лабораторных показателей при лечении ЦП по критериям Чайлда-Пью, положительно влияет на показатели портальной гемодинамики и может предупреждать развитие кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка [26, 40, 62–64]. По данным И. В. Маева и соавт. (2002), включение моноприла и лизиноприла в терапию больных с портальной гипертензией приводило к уменьшению градиента печеночного давления.

По мнению Л. В. Федуленковой (2008), оценка фармакологического влияния β -адреноблокатора (небиволола) и ингибитора АПФ (лизиноприла) у больных ЦП указывает на разнонаправленное действие данных препаратов на портальный кровоток. Влияние лизиноприла на параметры портального кровотока имеет дозозависимый эффект, тогда как прием небиволола в большей степени воздействует на параметры портального кровотока. Так, например, терапия лизиноприлом у больных ЦП класса А по Чайлд-Пью в дозе 5 мг/сут снижает ПВД на 18,1%, в дозе 2,5 мг/сут достоверно не влияет на уровень портальной гипертензии. У больных ЦП класса В по Чайлд-Пью с асцитом прием небиволола и лизиноприла достоверно не оказывает положительного влияния на уровень портальной гипертензии. Отсутствие положительного влияния небиволола и лизиноприла на показатели портального и почечного кровотока у больных ЦП класса В по Чайлд-Пью обусловлено степенью снижения артериального давления (отмечается при САД < 115 мм рт. ст.).

Курсовое в течение 90 дней назначение больным с хроническим гепатитом и циррозом печени классов В и С по Чайлд-Пью ингибитора АПФ лизиноприла в составе комплексной метаболической терапии приводит к улучшению показателей структурно-функциональных изменений миокарда обоих желудочков, улучшению гемодинамики в малом круге кровообращения [40, 62, 65–68].

Неудовлетворенность эффективностью известных методов консервативной терапии, а также успехи в понимании причин развития портальной гипертензии создали предпосылки для разработки новых лекарственных средств, корригирующих портальную гемодинамику. С учетом на патофизиологических механизмов циркуляторных нарушений при ЦП стратегическими направлениями терапии являются селективное уменьшение печеночного сосудистого сопротивления при сохранении или увеличении портального кровотока, а также коррекция гипердинамического статуса и патологического ангиогенеза [18, 19, 69].

Сообщалось о положительном влиянии на эндотелиальную дисфункцию цирротически измененной печени статинов, ингибиторов редуказы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А. Это приводит к эффективному снижению портального давления как в эксперименте, так и у больных ЦП [70–72]. Аналогичные результаты были получены при применении мультикиназного ингибитора сорафениба [73, 74].

Применение гемопоэтических и мезенхимальных клеток-предшественников, произведенных стволовыми клетками костного мозга при экспериментальном ЦП, вызывает регрессию фиброза и стимулирует регенерацию печени [75, 76]. Кроме того, введение в воротную вену продуцирующих факторов роста эндотелиальных клеток-предшественников уменьшает экспрессию коллагена I типа, фибронектина, TGF- β 1, индуцирует пролиферацию гепатоцитов, ремоделирование синусоидов и разрушение внеклеточного матрикса, улучшая, таким образом, функцию печени и снижая выраженность ПГ [77].

S. Fiocucci и соавт. провели комплексное исследование влияния NCX-1000 (или «Урсо-NO»), печень-специфичного донора NO, на цирротически измененную печень. *In vitro* он увеличивал уровень цГМФ и нитритов/нитратов в гомогенатах печени, так же как и общих желчных кислот и тауроурсодезоксихолевой кислоты в желчи. Авторы предположили, что, попав в печень, NCX-1000 включается в обменные процессы и продуцирует биологически активный NO. Как было показано на модели изолированной перфузированной печени, это приводит к ослаблению гипореактивности к α -адренергическим стимулам, а в экспериментах *in vivo* – значительной редукции портального давления. Вместе с тем в клинических испытаниях у больных ЦП отмечен лишь его системный эффект без влияния на портальную гипертензию [78, 79].

В нерандомизированном испытании лозартан, блокатор АТ1-рецептора, вызывал у больных с портальной гипертензией существенную редукцию портального давления с минимальной системной гипотонией и побочными эффектами [80]. Однако последующие рандомизированные контролируемые исследования препаратов этой группы показали противоречивые результаты [81, 82]. Помимо блокады АТ1-рецепторов, причиной их позитивного влияния на портальную гипертензию может быть подавление фиброгенной активности в цирротически измененной печени [83].

У больных ЦП с портальной гипертензией соматостатин и его синтетические аналоги способны существенно (примерно на 50 %) уменьшать портальное давление и азигальный кровоток. Механизм их действия неоднозначен. В частности, он может быть связан с редукцией печеночного сосудистого сопротивления и со снижением выраженности спланхического полнокро-

вия [84, 85]. Аналогичный эффект октреотида, возможно, обусловлен снижением внутриклеточного кальция [86].

К лекарственным средствам, способным снижать печеночное сосудистое сопротивление при ЦП, относятся также блеббистатин, недавно открытый маломолекулярный ингибитор АТФазы миозина II типа, оказывающий релаксирующее действие на звездчатые клетки печени, блокатор цистеинил-лейкотриеновых рецепторов монтелукаст, препараты, повышающие внутрипеченочное содержание NO и цГМФ, – силденафил и уденафил, являющиеся ингибиторами фосфодиэстеразы-5 [87–90].

М. Fernandez и соавт. изучили влияние на течение экспериментальной портальной гипертензии с хорошо выраженным портосистемным коллатеральным кровообращением рапамицина и гливека – препаратов, ингибирующих рецепторы тирозинкиназы (соответственно *VEGF* и *PDGF*). Авторы отметили, что имело место снижение кровотока по верхней брыжеечной артерии и портального давления соответственно на 30 и 40 % от исходного. Это важно, поскольку одной из задач профилактических мероприятий при портальной гипертензии является редукция портального давления по крайней мере на 20 % [91].

Р. Vallance и S. Moncada в 1991 г. выдвинули оригинальную теорию участия эндоксемии в патогенезе гемодинамических нарушений при ЦП. Учитывая, что эндотоксемия играет важную роль в развитии гемодинамических нарушений при ЦП, представляется целесообразным в комплексное лечение ПГ включать препараты, действие которых направлено на нормализацию кишечной микрофлоры и препятствует ее транслокации [14, 19, 21, 92–95]. Установлено, что применяемые с этой целью норфлоксацин и пробиотики не влияют на уровень эндотоксина в крови. Тем самым они не способствуют нормализации гипердинамического циркуляторного статуса и снижению портального давления как в эксперименте, так и у больных ЦП, но могут влиять на выраженность печеночной энцефалопатии [73, 96, 97].

Таким образом, анализируя многочисленные данные по вопросам медикаментозной коррекции портальной гипертензии у больных циррозом печени, можно сделать следующее заключение:

1. В настоящее время нет единого подхода к выбору лекарственных препаратов, способствующих снижению уровня портального давления при портальной гипертензии у больных циррозом печени.

2. Лекарственные препараты, рекомендуемые для коррекции уровня давления в воротной вене, имеют многочисленные побочные эффекты, ограничивающие их применение у данной категории пациентов.

3. Необходим индивидуализированный подход к выбору препаратов, влияющих на уровень портального давления, с учетом исходных показателей гемодинамики, сопутствующей патологии, возраста, особенностей метаболизма в печени и др.

Список литературы

1. **Garcia Pagan, J. C.** An early decision for PTFE tips improves survival in high risk cirrhotic patients admitted with an acute variceal bleeding : A multicenter RCT / J. C. Garcia Pagan et al. // J. Hepatol. – 2008. – № 48. – P. 371.
2. **Кушнир, И. Э.** Портальная гипертензия: от патофизиологии к лечению / И. Э. Кушнир // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 1 (45). – С. 86–92.

3. **Perez Gutierrez, N. A.** Covered stent tip offers a better survival for cirrhotic patients with refractory ascites / N. A. Perez Gutierrez et al. // *Hepatology*. – 2007. – № 46. – P. 539.
4. **Козлова, Н. В.** Клинико-патогенетическая характеристика и лечение хронических невирусных гепатитов с различной степенью активности : дис. ... канд. мед. наук / Козлова Н. В. – М., 2003. – 189 с.
5. **Скворцов, В. В.** Современные проблемы лечения вирусных гепатитов / В. В. Скворцов, А. В. Тумаренко // *Лечащий врач*. – 2007. – № 10. – С. 73–77.
6. **Cordoba, J.** Hepatic Encephalopathy / J. Cordoba, D. Minguez // *Semin. Liver Dis.* – 2008. – Vol. 28, № 1. – P. 70–80.
7. **Федуленкова, Л. В.** Коррекция портальной гипертензии и почечной дисфункции небивололом и лизиноприлом у больных циррозом печени : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Федуленкова Л. В. – М., 2008. – 97 с.
8. **Рачковский, М. И.** Прогнозирование выживаемости при циррозе печени различной этиологии : дис. ... канд. мед. наук / Рачковский М. И. – Томск, 2009. – 220 с.
9. **Iwakiri, Y.** Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis / Y. Iwakiri, R. J. Groszmann // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46, № 5. – P. 927–934.
10. **Thuluvath, P. J.** Portal Hypertensive gastropathy / P. J. Thuluvath, H. Y. Yoo // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – № 97 (12). – P. 2973–2978.
11. **Мардарьева, С. В.** Портальная гипертензионная гастропатия как проявление портальной гипертензии при циррозе печени (клинико-лабораторные и инструментальные корреляции, особенности терапии) : дис. ... канд. мед. наук / Мардарьева С. В. – М., 2006. – 141 с.
12. **Огурцов, П. П.** Курс клинической гепатологии : учеб. пособие / П. П. Огурцов, Н. В. Мазурчик. – М. : РУДН, 2008. – 178 с.
13. **Соколова, О. В.** Диагностика и лечение начальной стадии портальной гипертензии у больных хроническими диффузными прогрессирующими заболеваниями печени : дис. ... канд. мед. наук / Соколова О. В. – М., 2008. – 153 с.
14. **Шерлок, Ш.** Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Д. Дули. – М. : ГЭОТАР, 1999. – 864 с.
15. **Прибылов, С. А.** Коррекция дисфункции эндотелия и портальной гипертензии при циррозах печени бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента / С. А. Прибылов // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2007. – Т. 10, № 1. – С. 1–7.
16. **Анисимов, А. Ю.** Диагностическая и лечебная тактика у больных с синдромом портальной гипертензии / А. Ю. Анисимов, А. Ф. Якупов, А. Д. Юнусова // *Вестник современной клинической медицины*. – 2008. – Т. 1, № 1. – С. 4–27.
17. Варикозно расширенные вены пищевода (ВРВП) / P. Dite, D. Labrecque, M. Fried, A. Gangl et al. // *Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации за 2008 год*. – URL: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/ru/pdf/guidelines/18_treatment_e_varices.pdf.
18. Лечение осложнений цирроза печени. (Методические рекомендации для врачей) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2009. – Т. 19, № 1. – С. 78–86.
19. **Гарбузенко, Д. В.** Экспериментальные методы изучения портальной гипертензии / Д. В. Гарбузенко // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2010. – № 2. – С. 4–12.
20. **Гарбузенко, Д. В.** Патологические механизмы и новые направления терапии портальной гипертензии при циррозе печени / Д. В. Гарбузенко // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. – 2010. – № 6. – С. 11–20.

21. **Гарбузенко, Д. В.** Фармакотерапия портальной гипертензии / Д. В. Гарбузенко // Клиническая медицина. – 2004. – № 3. – С. 16–20.
22. **Lopez-Mendez, E.** β -blockers in portal hypertension. Are they really a good option? / E. Lopez-Mendez, M. Uribe // *Ann. Hepatol.* – 2006. – Vol. 5, № 2. – P. 86–91.
23. Протокол диагностики и лечения пациентов с вирусными гепатитами В и С / Н. Д. Юшук, Е. А. Климова, О. О. Знойко, Г. Н. Кареткина, С. Л. Максимов и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 6. – С. 4–60.
24. **Лапшин, А. В.** Желудочно-кишечные кровотечения у больных циррозом печени / А. В. Лапшин, Ч. С. Павлов // Лечение циррозов печени : метод. рекомендации. – М., 2003. – С. 40–48.
25. **Гарбузенко, Д. В.** Влияние лазерной реваскуляризации печени на течение портальной гипертензии у больных циррозом (экспериментальное и клиническое исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Гарбузенко Д. В. – Челябинск, 2008. – 47 с.
26. **Михеева, О. М.** Особенности лечения больных артериальной гипертензией при хронических заболеваниях печени и верхних отделов пищеварительного тракта β -адреноблокаторами и ингибиторами АПФ : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Михеева О. М. – М., 2008. – 37 с.
27. **Гарбузенко, Д. В.** Патогенез портальной гипертензии при циррозе печени / Д. В. Гарбузенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 5. – С. 23–28.
28. **Lebrec, D.** Primary prevention of variceal bleeding. What is new? / D. Lebrec // *Hepatology.* – 2001. – Vol. 33, № 4. – P. 1003–1004.
29. **Luketic, V. A.** Esophageal varices. I. Clinical presentation, medical therapy, and endoscopic therapy / V. A. Luketic, A. J. Sanyal // *Gastroenterol. Clin. North Amer.* – 2000. – Vol. 29, № 2. – P. 337–385.
30. **D'Amico, G.** The role of vasoactive drugs in the treatment of oesophageal varices / G. D'Amico // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2004. – Vol. 5, № 2. – P. 349–360.
31. **Abraldes, J. G.** Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy / J. G. Abraldes, C. Villanueva, R. Bañares et al. // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48, № 2. – P. 229–236.
32. **La Mura, V.** Prognostic value of acute hemodynamic response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension / V. La Mura, J. G. Abraldes, S. Raffa et al. // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 51, № 2. – P. 279–287.
33. **D'Amico, G.** Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: A systematic review / G. D'Amico, C. Garcia-Pagan, A. Luca, J. Bosch // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 131, № 5. – P. 1611–1624.
34. **Гарбузенко, Д. В.** Методы прогнозирования риска и мониторинг эффективности терапии кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени / Д. В. Гарбузенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. 21, № 2. – С. 36–44.
35. **Никушкина, И. Н.** Состояние портально-печеночного кровотока при хронических диффузных заболеваниях печени (межорганные и гемодинамические взаимоотношения) : дис. ... канд. мед. наук / Никушкина И. Н. – М., 2007. – 350 с.
36. **Хоробрых, Т. В.** Коррекция портальной гипертензии как профилактика кровотечения у больных с циррозом печени / Т. В. Хоробрых, С. В. Мардарьева, Р. В. Карпова, А. В. Яковенко // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2010. – № 2. – С. 14.
37. **Albillos, A.** Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function / A. Albillos, J. L. Lledo, I. Rossi et al. // *Gastroenterology.* – 1995. – Vol. 109, № 4. – P. 1257–1265.

38. **Hemstreet, В. А.** Evaluation of carvedilol for the treatment of portal hypertension / В. А. Hemstreet // *Pharmacotherapy*. – 2004. – Vol. 24, № 1. – P. 94–104.
39. **Пузанов, В. А.** Изменение магниевого статуса человека в норме и при гепатитах и возможные пути его коррекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Пузанов В. А. – Киев, 2003. – 27 с.
40. **Денисов, А. А.** Структурно-функциональные изменения сердца при хронических вирусных заболеваниях печени : дис. ... канд. мед. наук / Денисов А. А. – Ульяновск, 2008. – 117 с.
41. **Сторожаков, Г. И.** Особенности фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний у больных с клинически значимым поражением печени / Г. И. Сторожаков, О. А. Этгингер // *Сердце*. – 2002. – Т. 4, № 6. – С. 300–303.
42. **Белоусов, Ю. Б.** Подходы к выбору дозы лекарственных препаратов у пациентов с циррозами печени / Ю. Б. Белоусов, Н. Ю. Ханина // *Фарматека*. – 2006. – № 1. – С. 76–84.
43. **Лазебник, Л. Б.** Лечение больных артериальной гипертонией при заболеваниях печени β -адреноблокаторами и ингибиторами АПФ / Л. Б. Лазебник, О. М. Михеева, В. Н. Дроздов и др. // *Клиническая геронтология*. – 2009. – № 1. – С. 10–16.
44. **Гуревич, К. Г.** Возможности применения лизиноприла при заболеваниях печени / К. Г. Гуревич, Ю. Б. Белоусов // *Качественная клиническая практика*. – 2005. – № 2. – С. 1–5.
45. **Карамова, Л. М.** Клинико-геодинамические, метаболические и нейрогуморальные эффекты лизиноприла при артериальной гипертензии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Карамова Л. М. – Уфа, 2004. – 27 с.
46. **Flamenbaun, W.** Bioability of enalapril and lisinopril in subjects with hepatic impairment / W. Flamenbaun, B. Chadwick, C. Degaetano // *Am. J. Hypertens.* – 1991. – № 4. – P. 33A.
47. **Тхостова, Э. Б.** Лизиноприл: обзор клинических исследований / Э. Б. Тхостова // *Качественная клиническая практика*. – 2001. – № 2. – С. 35–47.
48. **Авилова, А. А.** Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (эналаприла и лизиноприла) и блокатора кальциевых каналов амлодипина на течение хронического гастрита у больных с артериальной гипертонией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Авилова А. А. – Хабаровск, 2003. – 25 с.
49. **Драпкина, О. М.** Особенности лечения артериальной гипертензии у больных с заболеваниями печени / О. М. Драпкина, Д. А. Тутнов // *Российские медицинские вести*. – 2008. – Т. XIII, № 3. – С. 43–49.
50. **Brilla, С. G.** Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease / С. G. Brilla, R. C. Funck, H. Rupp // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102, № 12. – P. 1388–1393.
51. **Mogensen, С. E.** Randomized controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM) study / С. E. Mogensen, S. Neldam, I. Tikkanen et al. // *BMJ*. – 2000. – Vol. 321. – P. 1440–1444.
52. **Медзаковская, Т. С.** Использование ингибитора ангиотензин-превращающего фермента лизиноприла в комплексном лечении больных с острым инфарктом миокарда : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Медзаковская Т. С. – СПб., 2001. – 23 с.
53. **Dahlof, В.** The influence of antihypertensive therapy on the structural vascular amplifying mechanism in essential hypertension. Different effects of enalapril and hydrochlorothiazide / В. Dahlof, L. Hansson // *J. Hypertens.* – 1992. – № 10. – P. 1513–1524.
54. **Tazek F. T.** Angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertension: potential problems / F. T. Tazek, G. A. Antinios, A. MacGregor // *J. Hypertens.* – 1995. – № 13 (Suppl. 3). – P. 11–16.

55. **Hayes, P. S.** Pharmacokinetics of enalapril and lisinopril in subjects with normal and impaired hepatic function / P. S. Hayes, J. N. Plevris, I. A. Boucher // *Journal Human Hypertension*. – 1999. – Vol. 3, № 1. – P. 153–158.
56. **Сулопарова, М. В.** Влияние лизиноприла на динамику вариабельности сердечного ритма, гетерогенности реполяризации, поздних потенциалов у пациентов с артериальной гипертонией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Сулопарова М. В. – Пермь, 2005. – 22 с.
57. **Hagley, M. T.** Hepatotoxicity associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors / M. T. Hagley, D. T. Hulisz, C. M. Burns // *Ann. Pharmacother.* – 1993. – Vol. 27, № 2. – P. 228–231.
58. **Langtry, H. D.** Lisinopril. A review of its pharmacology and clinical efficacy in elderly patients / H. D. Langtry, A. Markham // *Drugs Aging*. – 1997. – Vol. 10, № 2. – P. 131–166.
59. **Михеева, О. М.** Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных артериальной гипертонией на фоне патологии печени / О. М. Михеева, И. А. Комиссаренко, В. Н. Дроздов, С. Ю. Сильвестрова, А. В. Петраков // *Consilium Medicum*. – 2007. – Т. 9, № 11. – С. 72–76.
60. **Халматов, А. Н.** Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у больных эссенциальной гипертонией, осложненной и неосложненной ишемическим инсультом, с оценкой эффективности применения лизиноприла : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Халматов А. Н. – Бишкек, 2003. – 27 с.
61. **Ohishi, T.** Anti-fibrogenic effect of an angiotensin converting enzyme inhibitor on chronic carbon tetra-chlorid-induced hepatic fibrosis in rats / T. Ohishi, H. Saito, K. Tsusaka et al. // *Hepatology Res.* – 2001. – Vol. 21, № 2. – P. 147–158.
62. **Денисов, А. А.** Оценка функции левого и правого желудочков с позиций структурно-функциональных изменений миокарда у больных циррозом печени в процессе лечения / А. А. Денисов, А. Ю. Смирнова // *Врач-аспирант*. – 2008. – № 2 (23). – С. 107–113.
63. **Куликов, В. Е.** Системные изменения гемодинамики у больных хроническими заболеваниями печени с проявлениями портальной гипертензии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Куликов В. Е. – Великий Новгород, 2008. – 44 с.
64. **Маев, И. В.** Воздействие ингибиторов АПФ и бета-блокаторов на печеночную гемодинамику у больных с портальной гипертензией / И. В. Маев, А. Н. Козюлин // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение: Материалы Восьмой Рос. гастроэнтерологической недели*. – 2002. – № 17. – С. 305.
65. **Swynghedauw, B.** Molecular mechanisms of myocardial remodeling / B. Swynghedauw // *Physiol Rev.* – 1999. – Vol. 79, № 1. – P. 215–262.
66. Показатели портальной и кардиогемодинамики при циррозе печени и их коррекция лизиноприлом / М. А. Визе-Хрипунова, А. А. Денисов, Н. С. Загоранская и др. // *Актуальные вопросы здоровья и среды обитания современного человека : материалы 2-й Всерос. науч. конф., посвящ. 15-летию образования мед. факультета (Ульяновск, 6–7 окт. 2005 г.)*. – Ульяновск : УлГУ. – 2005. – С. 16–17.
67. Эффективность лизиноприла в коррекции портальной гипертензии у больных циррозом печени / М. А. Визе-Хрипунова, Н. С. Загоранская, С. А. Исмаилова и др. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение: Материалы Одиннадцатой Рос. гастроэнтерологической недели*. – 2005. – № 26. – С. 69.
68. Кардиогемодинамические нарушения у больных циррозом печени и их коррекция ингибиторами АПФ / М. А. Визе-Хрипунова, И. Г. Пашенко, А. А. Денисов, М. Ю. Григорьев и др. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение: Материалы Одиннадцатой Рос. гастроэнтерологической недели*. – 2005. – № 26. – С. 70.

69. Angiogenesis in liver disease / M. Fernandez, D. Semela, J. Bruix et al. // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50, № 3. – P. 604–620.
70. Simvastatin treatment improves liver sinusoidal endothelial dysfunction in CCl₄ cirrhotic rats / J. G. Abraldes, A. Rodriguez-Vilarrupla, M. Graupera et al. // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46, № 6. – P. 1040–1046.
71. Atorvastatin lowers portal pressure in cirrhotic rats by inhibition of RhoA/Rho-kinase and activation of endothelial nitric oxide synthase / J. Trebicka, M. Hennenberg, W. Laleman et al. // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 46, № 1. – P. 242–253.
72. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial / J. G. Abraldes, A. Albillos, R. Baceses et al. // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136, № 5. – P. 1651–1658.
73. Sorafenib targets dysregulated Rho kinase expression and portal hypertension in rats with secondary biliary cirrhosis / M. Hennenberg, J. Trebicka, C. Stark et al. // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 157, № 2. – P. 258–270.
74. **Mejias, M.** Beneficial effects of sorafenib on splanchnic, intrahepatic, and portocollateral circulations in portal hypertensive and cirrhotic rats / M. Mejias, E. Garcia-Pras, C. Tiani et al. // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 49, № 4. – P. 1245–1256.
75. **Piscaglia, A. C.** How does human stem cell therapy influence gene expression after liver injury? Microarray evaluation on a rat model / A. C. Piscaglia, M. A. Zocco, C. di Campli et al. // *Dig. Liver Dis.* – 2005. – Vol. 37, № 12. – P. 952–963.
76. **Yagi, K.** Application of mesenchymal stem cells to liver regenerative medicine // K. Yagi, M. Kojima, S. Oyagi et al. // *Yakugaku Zasshi.* – 2008. – Vol. 128, № 1. – P. 3–9.
77. **Ueno, T.** Angiogenic cell therapy for hepatic fibrosis / T. Ueno, T. Nakamura, T. Torimura, M. Sata // *Med. Mol. Morphol.* – 2006. – Vol. 39, № 1. – P. 16–21.
78. **Fiorucci, S.** Nitric oxide and portal hypertension: a nitric oxide-releasing derivative of ursodeoxycholic acid that selectively releases nitric oxide in the liver / S. Fiorucci, E. Antonelli, A. Morelli // *Dig. Liver Dis.* – 2003. – Vol. 35 (suppl. 2). – P. 61–69.
79. NCX-1000, a nitric oxide-releasing derivative of UDCA, does not decrease portal pressure in patients with cirrhosis: results of a randomized, double-blind, dose-escalating study / A. Berzigotti, P. Bellot, A. de Gottardi et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105, № 5. – P. 1094–1101.
80. **Schneider, A. W.** Effect of losartan, an Angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis / A. W. Schneider, J. F. Kalk, C. P. Klein // *Hepatology.* – 1999. – Vol. 29, № 2. – P. 334–339.
81. **Gonzalez-Abraldes, J.** Randomized comparison of long-term losartan versus propranolol in lowering portal pressure in cirrhosis / J. Gonzalez-Abraldes, A. Albillos, R. Bañares et al. // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 121, № 2. – P. 382–388.
82. **Fierbinteanu-Braticevici, C.** The role of Valsartan, an Angiotensin II receptor antagonist, on portal and systemic hemodynamics and on renal function in liver cirrhosis / C. Fierbinteanu-Braticevici, P. Dragomir, L. Tribus et al. // *J. Gastrointest. Liver Dis.* – 2006. – Vol. 15, № 4. – P. 337–342.
83. **Debernardi-Venon, W.** AT1 receptor antagonist Candesartan in selected cirrhotic patients: Effect on portal pressure and liver fibrosis markers / W. Debernardi-Venon, S. Martini, F. Biasi et al. // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46, № 6. – P. 1026–1033.
84. **Reynaert, H.** Somatostatin suppresses endothelin-1-induced rat hepatic stellate cell contraction via somatostatin receptor subtype 1 / H. Reynaert, R. Vaeyens, H. Qin et al. // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 121, № 4. – P. 915–930.
85. **Abraldes, J. G.** Somatostatin and analogues in portal hypertension / J. G. Abraldes, J. Bosch // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 35, № 6. – P. 1305–1312.
86. **Ding, H. G.** Effects of octreotide on expression of L-type voltage-operated calcium channels and on intracellular Ca²⁺ in activated hepatic stellate cells / H. G. Ding, B. E. Wang, J. D. Jia et al. // *Chin. Med. J.* – 2004. – Vol. 117, № 6. – P. 913–916.

87. **Liu, Z.** Blebbistatin inhibits contraction and accelerates migration in mouse hepatic stellate cells / Z. Liu, L. A. van Grunsven, E. van Rossen et al. // *Br. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 159, № 2. – P. 304–315.
88. **Steib, C. J.** Treatment with the leukotriene inhibitor montelukast for 10 days attenuates portal hypertension in rat liver cirrhosis / C. J., Steib, M. Bilzer, M. op den Winkel et al. // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51, № 6. – P. 2086–2096.
89. **Lee, K. C.** Administration of a low dose of sildenafil for 1 week decreases intrahepatic resistance in rats with biliary cirrhosis: the role of NO bioavailability / K. C. Lee, Y. Y. Yang, Y. T. Huang et al. // *Clin. Sci. (Lond).* – 2010. – Vol. 119, № 1. – P. 45–55.
90. Effect of udenafil on portal venous pressure and hepatic fibrosis in rats. A novel therapeutic option for portal hypertension / S. M. Choi, J. H. Shin, J. M. Kim et al. // *Arzneimittelforschung.* – 2009. – Vol. 59, № 12. – P. 641–646.
91. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats / M. Fernandez, M. Mejias, E. Garcia-Pras et al. // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 46, № 4. – P. 1208–1217.
92. **Vallance, P.** Hypothesis: induction of nitric oxide synthase in the vasculature underlies the hyperdynamic circulation of cirrhosis / P. Vallance, S. Moncada // *Lancet.* – 1991. – Vol. 337. – P. 776–778.
93. **Микуров, А. А.** Сравнительный анализ уровня эндотоксемии у больных циррозом печени с портальной гипертензией / А. А. Микуров, Д. В. Гарбузенко // *Фундаментальные исследования.* – 2011. – № 6. – С. 126–128.
94. **Гарбузенко, Д. В.** Методы прогнозирования риска и мониторинг эффективности терапии кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени / Д. В. Гарбузенко // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2012. – Т. XXII, № 2. – С. 36–44.
95. **Гарбузенко, Д. В.** Роль эндотоксемии в развитии кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени / Д. В. Гарбузенко, А. А. Микуров // *Российский медицинский журнал.* – 2011. – № 6. – С. 47–49.
96. Effects of probiotic therapy on portal pressure in patients with cirrhosis: a pilot study / P. Tandon, K. Moncrief, K. Madsen et al. // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29, № 7. – P. 1110–1115.
97. Norfloxacin treatment for clinically significant portal hypertension: results of a randomised double-blind placebo-controlled crossover trial / W. Kemp, J. Colman, K. Thompson et al. // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29, № 3. – P. 427–433.

References

1. Garcia Pagan J. C. et al. *J. Hepatol.* 2008, no. 48, p. 371.
2. Kushnir I. E. *Suchasna gastroenterologiya* [Modern gastroenterology]. 2009, no. 1 (45), pp. 86–92.
3. Perez Guttierrez N. A. *Hepatology.* 2007, no. 46, p. 539.
4. Kozlova N. V. *Kliniko-patogeneticheskaya kharakteristika i lechenie khronicheskikh nevirusnykh gepatitov s razlichnoy stepen'yu aktivnosti: dis. kand. med. nauk* [Clinical-pathogenetic characteristic and treatment of chronic non-viral hepatitises with various activity level: dissertation to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Moscow, 2003, 189 p.
5. Skvortsov V. V., Tumarenko A. V. *Lechashchiy vrach* [Attending physician]. 2007, no. 10, pp. 73–77.
6. Cordoba J., Minguez D. *Semin. Liver Dis.* 2008, vol. 28, no. 1, pp. 70–80.
7. Fedulenkova L. V. *Korreksiya portal'noy gipertenzii i pochechnoy dis-funktsii nebiologolom i lizinoprilom u bol'nykh tsirrozmom pecheni: avtoref. dis. kand. med. nauk* [Cor-

- rection of portal hypertension and renal dysfunction by nebivololum and lisinoprilum in patients with liver cirrhosis: author's abstract of dissertation to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Moscow, 2008, 97 p.
8. Rachkovskiy M. I. *Prognozirovanie vyzhivaemosti pri tsirroze pecheni razlichnoy etiologii: dis. kand. med. nauk* [Forecasting survival rate at liver cirrhosis of various etiology: dissertation to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Tomsk, 2009, 220 p.
 9. Iwakiri Y., Groszmann R. J. *J. Hepatol.* 2007, vol. 46, no. 5, pp. 927–934.
 10. Thuluvath P. J., Yoo H. Y. *Am. J. Gastroenterol.* 2002, no. 97 (12), pp. 2973–2978.
 11. Mardar'eva S. V. *Portal'naya gipertenzionnaya gastropatiya kak proyavlenie portal'noy gipertenzii pri tsirroze pecheni (kliniko-laboratornye i instrumental'nye korrelyatsii, osobennosti terapii): dis. kand. med. nauk* [Portal hypertensive gastropathy as a manifestation of portal hypertension at liver cirrhosis (clinical-laboratory and instrumental correlations, features of therapy): dissertation to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Moscow, 2006, 141 p.
 12. Ogurtsov P. P., Mazurchik N. V. *Kurs klinicheskoy gepatologii: ucheb. posobie* [Course of clinical hepatology: tutorial]. Moscow: RUDN, 2008, 178 p.
 13. Sokolova O. V. *Diagnostika i lechenie nachal'noy stadii portal'noy gi-pertenzii u bol'nykh khronicheskimi diffuznymi progressiruyushchimi zabolevaniyami pecheni: dis. kand. med. nauk* [Diagnostics and treatment of portal hypertension incipience in patients with chronic diffuse progressive liver diseases: dissertation to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Moscow, 2008, 153 p.
 14. Sherlok Sh., Duli D. *Zabolevaniya pecheni i zhelchnykh putey* [Liver and biliary tracts diseases]. Moscow: GEOTAR, 1999, 864 p.
 15. Pribylov S. A. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Bulletin of new medical technologies]. 2007, vol. 10, no. 1, pp. 1–7.
 16. Anisimov A. Yu., Yakupov A. F., Yunusova A. D. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* [Bulletin of modern clinical medicine]. 2008, vol. 1, no. 1, pp. 4–27.
 17. Dite P., Labrecque D., Fried M., Gangl A. et al. *Prakticheskie rekomendatsii Vsemirnoy gastroenterolo-gicheskoy organizatsii za 2008 god* [Practical recommendations of the World gastroenterological organization 2008]. Available at: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/ru/pdf/guidelines/18_treatment_e_varices.pdf.
 18. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology]. 2009, vol. 19, no. 1, pp. 78–86.
 19. Garbuzenko D. V. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology]. 2010, no. 2, pp. 4–12.
 20. Garbuzenko D. V. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii* [Clinical prospects of gastroenterology, hepatology]. 2010, no. 6, pp. 11–20.
 21. Garbuzenko D. V. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine]. 2004, no. 3, pp. 16–20.
 22. Lopez-Mendez E., Uribe M. *Ann. Hepatol.* 2006, vol. 5, no. 2, pp. 86–91.
 23. Yushchuk N. D., Klimova E. A., Znoyko O. O., Karetkina G. N., Maksimov S. L. et al. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology]. 2010, vol. 20, no. 6, pp. 4–60.
 24. Lapshin A. V., Pavlov Ch. S. *Lechenie tsirrosov pecheni: metod. rekomendatsii* [Liver cirrhosis treatment: guidelines]. Moscow, 2003, pp. 40–48.
 25. Garbuzenko D. V. *Vliyanie lazernoy revaskulyarizatsii pecheni na techenie portal'noy gipertenzii u bol'nykh tsirrozom (eksperimental'noe i klinicheskoe issledovanie): avtoref. dis. kand. med. nauk* [Effect of laser revascularization of liver on the course of portal hypertension in patients with cirrhosis (experimental and clinical research)]. Chelyabinsk, 2008, 47 p.

26. Mikheeva O. M. *Osobennosti lecheniya bol'nykh arterial'noy gipertoniey pri khronicheskikh zabolovaniyakh pecheni i verkhnikh otdelov pishchevaritel'nogo trakta β -adrenoblokatorami i ingibitorami APF: avtoref. dis. kand. med. nauk* [Treatment specifics of patients with arterial hypertension at chronic diseases of liver and upper sections of the digestive tract by β -adrenoceptor antagonists and ACE inhibitors: author's abstract of dissertation to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Moscow, 2008, 37 p.
27. Garbuzenko D. V. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology]. 2002, vol. 12, no. 5, pp. 23–28.
28. Lebec D. *Hepatology*. 2001, vol. 33, no. 4, pp. 1003–1004.
29. Luketic V. A., Sanyal A. J. *Gastroenterol. Clin. North Amer.* 2000, vol. 29, no. 2, pp. 337–385.
30. D'Amico G. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2004, vol. 5, no. 2, pp. 349–360.
31. Abralde J. G., Villanueva C., Bañares R. et al. *J. Hepatol.* 2008, vol. 48, no. 2, pp. 229–236.
32. La Mura V., Abralde J. G., Raffa S. et al. *J. Hepatol.* 2009, vol. 51, no. 2, pp. 279–287.
33. D'Amico G., Garcia-Pagan C., Luca A., Bosch J. *Gastroenterology*. 2006, vol. 131, no. 5, pp. 1611–1624.
34. Garbuzenko D. V. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology]. 2012, vol. 21, no. 2, pp. 36–44.
35. Nikushkina I. N. *Sostoyanie portal'no-pechenochnogo krovotoka pri khronicheskikh diffuznykh zabolovaniyakh pecheni (mezhhorgannyye i gemodinamicheskie vzaimootnosheniya): dis. kand. med. nauk* [Portal-renal blood flow condition at chronic diffuse liver diseases (interorgan and hemodynamic interrelations): dissertation to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Moscow, 2007, 350 p.
36. Khorobrykh T. V., Mardar'eva S. V., Karpova R. V., Yakovenko A. V. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii* [Bulletin of surgical gastroenterology]. 2010, no. 2, p. 14.
37. Albillos A., Lledo J. L., Rossi I. et al. *Gastroenterology*. 1995, vol. 109, no. 4, pp. 1257–1265.
38. Hemstreet B. A. *Pharmacotherapy*. 2004, vol. 24, no. 1, pp. 94–104.
39. Puzanov V. A. *Izmenenie magnievdogo statusa cheloveka v norme i pri gepatitakh i vozmozhnye puti ego korrektsii: avtoref. dis. kand. med. nauk* [Change of human magnesium status in normal state and at hepatitises and possible correction methods: author's abstract of dissertation to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Kiev, 2003, 27 p.
40. Denisov A. A. *Strukturno-funktsional'nye izmeneniya serdtsa pri khronicheskikh virusnykh zabolovaniyakh pecheni: dis. kand. med. nauk* [Structural-functional changes of heart at chronic liver virus diseases: dissertation to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Ulyanovsk, 2008, 117 p.
41. Storozhakov G. I., Ettinger O. A. *Serdtshe* [Heart]. 2002, vol. 4, no. 6, pp. 300–303.
42. Belousov Yu. B., Khanina N. Yu. *Farmateka* [Pharmatheque]. 2006, no. 1, pp. 76–84.
43. Lazebnik L. B., Mikheeva O. M., Drozdov V. N. et al. *Klinicheskaya gerontologiya* [Clinical hepatology]. 2009, no. 1, pp. 10–16.
44. Gurevich K. G., Belousov Yu. B. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* [Quality clinical practice]. 2005, no. 2, pp. 1–5.
45. Karamova L. M. *Kliniko-geodinamicheskie, metabolicheskie i neyrohumoral'nye efekty lizinoprila pri arterial'noy gipertenzii: avtoref. dis. kand. med. nauk* [Clinical-geodynamic, metabolic and neurohumoral effects of lisinoprilum at arterial hypertension: author's abstract of dissertation to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Ufa, 2004, 27 p.

46. Flamenbaun W., Chadwick V., Degaetano C. *Am. J. Hypertens.* 1991, no. 4, p. 33A.
47. Tkhostova E. B. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* [Quality clinical practice]. 2001, no. 2, pp. 35–47.
48. Avilova A. A. *Vliyanie ingibitorov angiotenzinprevrashchayushchego fermenta (enalaprila i lizinoprila) i blokatora kal'tsievykh kanalov amlodipina na techenie khronicheskogo gastrita u bol'nykh s arterial'noy gipertoniey: av-toref. dis. kand. med. nauk* [Effect of ACE inhibitors (enalaprilum and lisinoprilum) and a calcium channel blocker – amlodipinum – on the course of chronic gastritis in patients with arterial hypertension: author's abstract of dissertation to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Khabarovsk, 2003, 25 p.
49. Drapkina O. M., Tutnov D. A. *Rossiyskie meditsinskie vesti* [Russian medical news]. 2008, vol. XIII, no. 3, pp. 43–49.
50. Brilla C. G., Funck R. C., Rupp H. *Circulation.* 2000, vol. 102, no. 12, pp. 1388–1393.
51. Mogensen C. E., Neldam S., Tikkanen I. et al. *BMJ.* 2000, vol. 321, pp. 1440–1444.
52. Medzakovskaya T. S. *Ispol'zovanie ingibitora angiotenzin-prevrashchayushchego fermenta lizinoprila v kompleksnom lechenii bol'nykh s ostrym infarktomyokarda: avtoref. dis. kand. med. nauk* [Application of an ACE inhibitor – lisinoprilum – in complex treatment of patients with acute myocardial infarction: author's abstract of dissertation to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Saint-Petersburg, 2001, 23 p.
53. Dahlof B., Hansson L. *J. Hypertens.* 1992, no. 10, pp. 1513–1524.
54. Tazek F. T., Antinios G. A., MacGregor A. *J. Hypertens.* 1995, no. 13 (Suppl. 3), pp. 11–16.
55. Hayes P. S., Plevris J. N., Boucher I. A. *Journal Human Hypertens.* 1999, vol. 3, no. 1, pp. 153–158.
56. Susloparova M. V. *Vliyanie lizinoprila na dinamiku variabel'nosti serdechnogo ritma, geterogenosti repolyarizatsii, pozdnykh potentsialov u pa-tientov s arterial'noy gipertoniey: avtoref. dis. kand. med. nauk* [Effect of lisinoprilum on heart rhythm variability dynamics, repolarization heterogeneity, delayed potentials in patients with arterial hypertension: author's abstract of dissertation to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Perm, 2005, 22 p.
57. Hagley M. T., Hulisz D. T., Burns C. M. *Ann. Pharmacother.* 1993, vol. 27, no. 2, pp. 228–231.
58. Langtry H. D., Markham A. *Drugs Aging.* 1997, vol. 10, no. 2, pp. 131–166.
59. Mikheeva O. M., Komissarenko I. A., Drozdov V. N., Sil'vestrova S. Yu., Petrakov A. V. *Consilium Medicum.* 2007, vol. 9, no. 11, pp. 72–76.
60. Khalmatov A. N. *Polimorfizm gena angiotenzin-prevrashchayushchego fermenta u bol'nykh essentsial'noy gipertoniey, oslozhnennoy i neoslozhnennoy ishemicheskim insultom, s otsenkoy effektivnosti primeneniya lizinoprila: avtoref. dis. kand. med. nauk* [Polymorphism of the ACE gene in patients with essential hypertension, complicated and not complicated with ischemic stroke, with lisinoprilum application effectiveness estimation: author's abstract of dissertation to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Bishkek, 2003, 27 p.
61. Ohishi T., Saito H., Tsusaka K. et al. *Hepato. Res.* 2001, vol. 21, no. 2, pp. 147–158.
62. Denisov A. A., Smirnova A. Yu. *Vrach-aspirant* [Physician-postgraduate student]. 2008, no. 2 (23), pp. 107–113.
63. Kulikov V. E. *Sistemnye izmeneniya gemodinamiki u bol'nykh khronicheskimi zabollevaniyami pecheni s proyavleniyami portal'noy gipertenzii: avtoref. dis. kand. med. nauk* [System changes of hemodynamics in patients with chronic liver diseases with portal hypertension manifestations: author's abstract of dissertation to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Velikiy Novgorod, 2008, 44 p.
64. Maev I. V., Kozyulin A. N. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii. Prilozhenie: Materialy Vos'moy Ros. gastroenterologicheskoy nedeli*

- [Russian journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology. Appendix: Proceedings of 8th Russian gastroenterological week]. 2002, no. 17, p. 305.
65. Swynghedauw B. *Physiol Rev.* 1999, vol. 79, no. 1, pp. 215–262.
66. Vize-Khripunova M. A., Denisov A. A., Zagoranskaya N. S. et al. *Aktual'nye voprosy zdorov'ya i sredy obitaniya sovremennogo cheloveka: materialy 2-y Vseros. nauch. konf., posvyashch. 15-letiyu obrazovaniya med. fakul'teta (Ulyanovsk, 6–7 okt. 2005 g.)* [Topical problems of health and modern human habitat: proceedings of II All-Russian scientific conference commemorating 15th anniversary of the Medical faculty (Ulyanovsk, 6-7 October 2005)]. Ulyanovsk: UIGU. 2005, pp. 16–17.
67. Vize-Khripunova M. A., Zagoranskaya N. S., Ismailova S. A. et al. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii. Prilozhenie: Materialy Odinnadtsatoy Ros. gastroenterologicheskoy nedeli* [Russian journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology. Appendix: Proceedings of 11th Russian gastroenterological week]. 2005, no. 26, p. 69.
68. Vize-Khripunova M. A., Pashchenko I. G., Denisov A. A., Grigor'ev M. Yu. et al. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii. Prilozhenie: Materialy Odinnadtsatoy Ros. gastroenterologicheskoy nedeli* [Russian journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology. Appendix: Proceedings of 11th Russian gastroenterological week]. 2005, no. 26, p. 70.
69. Fernandez M., Semela D., Bruix J. et al. *J. Hepatol.* 2009, vol. 50, no. 3, pp. 604–620.
70. Abraldes J. G., Rodriguez-Vilarrupla A., Graupera M. et al. *J. Hepatol.* 2007, vol. 46, no. 6, pp. 1040–1046.
71. Trebicka J., Hennenberg M., Laleman W. et al. *Hepatology.* 2007, vol. 46, no. 1, pp. 242–253.
72. Abraldes J. G., Albillos A., Basares R. et al. *Gastroenterology.* 2009, vol. 136, no. 5, pp. 1651–1658.
73. Hennenberg M., Trebicka J., Stark C. et al. *Br. J. Pharmacol.* 2009, vol. 157, no. 2, pp. 258–270.
74. Mejias M., Garcia-Pras E., Tiani C. et al. *Hepatology.* 2009, vol. 49, no. 4, pp. 1245–1256.
75. Piscaglia A. C., Zocco M. A., C. di Campli et al. *Dig. Liver Dis.* 2005, vol. 37, no. 12, pp. 952–963.
76. Yagi K., Kojima M., Oyagi S. et al. *Yakugaku Zasshi.* 2008, vol. 128, no. 1, pp. 3–9.
77. Ueno T., Nakamura T., Torimura T., Sata M. *Med. Mol. Morphol.* 2006, vol. 39, no. 1, pp. 16–21.
78. Fiorucci S., Antonelli E., Morelli A. *Dig. Liver Dis.* 2003, vol. 35 (suppl. 2), pp. 61–69.
79. Berzigotti A., Bellot P., A. de Gottardi et al. *Am. J. Gastroenterol.* 2010, vol. 105, no. 5, pp. 1094–1101.
80. Schneider A. W., Kalk J. F., Klein C. P. *Hepatology.* 1999, vol. 29, no. 2, pp. 334–339.
81. Gonzalez-Abraldes J., Al-billos A., Vañares R. et al. *Gastroenterology.* 2001, vol. 121, no. 2, pp. 382–388.
82. Fierbinteanu-Braticevici C., Dragomir P., Tribus L. et al. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2006, vol. 15, no. 4, pp. 337–342.
83. Debernardi-Venon W., Martini S., Biasi F. et al. *J. Hepatol.* 2007, vol. 46, no. 6, pp. 1026–1033.
84. Reynaert H., Vaeyens R., Qin H. et al. *Gastroenterology.* 2001, vol. 121, no. 4, pp. 915–930.
85. Abraldes J. G., Bosch J. *Hepatology.* 2002, vol. 35, no. 6, pp. 1305–1312.
86. Ding H. G., Wang B. E., Jia J. D. et al. *Chin. Med. J.* 2004, vol. 117, no. 6, pp. 913–916.
87. Liu Z., L. A. van Grunsven, E. van Rossen et al. *Br. J. Pharmacol.* 2010, vol. 159, no. 2, pp. 304–315.

88. Steib C. J., Bilzer M., M. op den Winkel et al. *Hepatology*. 2010, vol. 51, no. 6, pp. 2086–2096.
89. Lee K. C., Yang Y. Y., Huang Y. T. et al. *Clin. Sci. (Lond)*. 2010, vol. 119, no. 1, pp. 45–55.
90. Choi S. M., Shin J. H., Kim J. M. et al. *Arzneimittelforschung* [Research of drugs]. 2009, vol. 59, no. 12, pp. 641–646.
91. Fernandez M., Mejias M., Garcia-Pras E. et al. *Hepatology*. 2007, vol. 46, no. 4, pp. 1208–1217.
92. Vallance P., Moncada S. *Lancet*. 1991, vol. 337, pp. 776–778.
93. Mikurov A. A., Garbuzenko D. V. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research]. 2011, no. 6, pp. 126–128.
94. Garbuzenko D. V. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology]. 2012, vol. XXII, no. 2, pp. 36–44.
95. Garbuzenko D. V., Mikurov A. A. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. [Russian medical journal]. 2011, no. 6, pp. 47–49.
96. Tandon P., Moncrief K., Madsen K. et al. *Liver Int*. 2009, vol. 29, no. 7, pp. 1110–1115.
97. Kemp W., Colman J., Thompson K. et al. *Liver Int*. 2009, vol. 29, no. 3, pp. 427–433.

Кочеткова Елена Александровна
аспирант, Ульяновский государственный
университет (Россия, г. Ульяновск,
ул. Льва Толстого, 42)
E-mail: Kochetkovln@bk.ru

Kochetkova Elena Aleksandrovna
Postgraduate student, Ulyanovsk State
University (42 Lva Tolstogo street,
Ulyanovsk, Russia)

Визе-Хрипунова Марина Анатольевна
кандидат медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой госпитальной
терапии, Ульяновский государственный
университет (Россия, г. Ульяновск,
ул. Льва Толстого, 42)
E-mail: vize-marina@yandex.ru

Vize-Hripunova Marina Anatol'evna
Candidate of medical sciences, associate
professor, head of sub-department
of hospital therapy, Ulyanovsk State
University (42 Lva Tolstogo street,
Ulyanovsk, Russia)

Пашенко Иван Григорьевич
доктор медицинских наук, профессор,
кафедра госпитальной терапии,
Ульяновский государственный
университет (Россия, г. Ульяновск,
ул. Льва Толстого, 42)
E-mail: hospitaltherapy73@yandex.ru

Pashhenko Ivan Grigor'evich
Doctor of medical sciences, professor,
sub-department of hospital therapy,
Ulyanovsk State University
(42 Lva Tolstogo street, Ulyanovsk, Russia)

Гноевых Елена Витальевна
студентка, Ульяновский
государственный университет
(Россия, г. Ульяновск,
ул. Льва Толстого, 42)
E-mail: Elena.gnoevyh@mail.ru

Gnoevyh Elena Vital'evna
Student, Ulyanovsk State University
(42 Lva Tolstogo street, Ulyanovsk, Russia)

Някина Татьяна Александровна

студентка, Ульяновский
государственный университет (Россия,
г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42)

E-mail: Kochetkovln@bk.ru

Njakina Tat'jana Aleksandrovna

Student, Ulyanovsk State University
(42 Lva Tolstogo street, Ulyanovsk, Russia)

УДК 616.149-008.331.1-08:615.7

Кочеткова, Е. А.

Медикаментозная коррекция портальной гипертензии у больных циррозом печени / Е. А. Кочеткова, М. А. Визе-Хрипунова, И. Г. Пашенко, Е. В. Гноевых, Т. А. Някина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2015. – № 1 (33). – С. 133–153.