



ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИОННАЯ ГАСТРОПАТИЯ: ПАТОГЕНЕЗ, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Шерцингер А.Г., Жигалова С.Б., Семенова Т.С., Цава Д.В.

ФГБУ «Российский научный центр хирургии имени акад. Б.В. Петровского» РАМН, Москва

Жигалова Светлана Борисовна

E-mail:zhigalova06@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Портальная гипертензионная гастропатия (ПГГ) — совокупность вторичных макроскопических и микроскопических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ), возникающих при портальной гипертензии (ПГ) любого генеза. Распространенность ПГГ колеблется от 9,1 до 80%. ПГГ является потенциальным источником острого или хронического желудочного кровотечения. Наличие ПГГ сопряжено с ухудшением прогноза заболевания, что диктует необходимость совершенствования диагностической и лечебной тактики.

В статье обобщены данные литературы о патогенезе, методах профилактики и лечения гастропатии, ассоциированной с портальной гипертензией.

Ключевые слова: портальная гипертензия; портальная гипертензионная гастропатия

SUMMARY

Portal hypertensive gastropathy (PHG) is a complex of secondary macroscopic and microscopic changes in the mucous layer of the stomach, resulting from portal hypertension of any origin. The overall prevalence of PHG ranges from 9.1 to 80%. PHG is a potential cause of an acute or chronic gastric bleeding. The presence of PHG is associated with prognosis deterioration that dictates the need for improved diagnosis and treatment strategy.

The article summarizes literature on the pathogenesis, prevention methods and treatment of gastropathy associated with portal hypertensive.

Keywords: portal hypertension; portal hypertensive gastropathy

ВВЕДЕНИЕ

Портальная гипертензионная гастропатия (ПГГ) — совокупность вторичных макроскопических и микроскопических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ), возникающих при портальной гипертензии (ПГ) любого генеза. Распространенность ПГГ колеблется от 9,1 до 80%. ПГГ является потенциальным источником острого или хронического желудочного кровотечения. Наличие ПГГ сопряжено с ухудшением прогноза заболевания, что диктует необходимость совершенствования диагностической и лечебной тактики.

В статье обобщены данные литературы о патогенезе, методах профилактики и лечения гастропатии, ассоциированной с портальной гипертензией.

ПАТОГЕНЕЗ ПГГ

Основной причиной развития ПГГ, по мнению большинства авторов, остается портальная гипертензия. Другие факторы могут лишь в той или иной степени вмешиваться в прогрессирование этого состояния. В доказательство этому приводятся следующие доводы. Во-первых, ПГГ не выявляется у пациентов

после декомпрессивных операций по поводу портальной гипертензии [1]. Во-вторых, портосистемное шунтирование эффективно останавливает кровотечения обусловленные ПГГ [2].

М. Primignani и соавт. (2000) утверждают, что существует корреляция между тяжестью ПГГ и тяжестью течения портальной гипертензии [3]. Т. Iwao и соавт. (1992) установили, что пациенты с тяжелой портальной гипертензией и гастропатией имели повышенное портальное давление по сравнению с больными с легкой формой портальной гипертензии с и без ПГГ [4].

В противоположность Е. Anintero и соавт. (1997) доказывают, что нет различий портального давления у больных циррозом печени с ПГГ и без нее.

Другие исследователи говорят, что тяжесть гипертензионной портальной гастропатии коррелирует с тяжестью цирроза печени, а не с тяжестью портальной гипертензии [5; 6]. По данным Б. И. Обуховского (2006), гастропатия портального генеза чаще развивается у пациентов, уже имеющих варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода и желудка. При этом тяжесть поражения слизистой желудка оказалась пропорциональной степени ВРВ [7].

Попытки установить патогенез ПГГ исходя из двойного влияния на давление кровотока и сосудистого сопротивления привели к формулировке двух теорий [8]. Первая из них, получившая название backward flow, объясняет повышение ПД увеличенным сосудистым сопротивлением, вызванным уменьшением общего радиуса функционирующих портальных трактов в печени, при относительно стабильном притоке крови. В изолированном виде данная теория несостоятельна, так как формирование портосистемных коллатералей, несколько раз превосходящих суммарный радиус портальных трактов, не приводит к нормализации портального давления [9]. В соответствии со второй теорией увеличение давления в портальной системе происходит вследствие избыточного притока крови, что подтверждается данными гипердинамической циркуляции на уровне висцеральных артерий с развитием артериальной вазодилатации и артериовенозного шунтирования [10]. Данная теория получила название forward flow. J. Benoit и соавт. (1985) изучили особенности портального кровообращения в эксперименте и пришли к выводу, что повышение давления на 60% объясняется увеличением сосудистой резистентности и на 40% — увеличением артериального притока в портальную систему [8].

В 2009 году А. Erden и соавт. опубликовали статью, в которой отмечено, что средний диаметр левой желудочной, параэзофагеальных вен, непарной вены с ПГГ значимо не отличается от диаметра вен пациента без ПГГ [11].

При изучении патогенеза гипертензионной портальной гастропатии предложены самые различные механизмы, в той или иной степени вовлеченные

в формирование данного патологического состояния.

Повышение портального давления может вызвать изменения местной гемодинамики, в результате чего формируется застой в верхнем отделе желудка, что, в свою очередь, приводит к гипертрофии эндотелия сосудов и делает ее чувствительным к повреждающим агентам. Эти изменения могут затем активировать цитокины и факторы роста, как например, TNF- α , простогландин E₂, которые являются веществами, активирующими эндотелиальный синтез оксида азота и эндотелин-1 в слизистой желудка при ПГГ [13; 14]. Повышенная выработка оксида азота, который вызывает гипердинамическую циркуляцию и повышенную выработку пероксинитрита, индуцирует полнокровие и венозный застой с образованием тромбов, разрывом венул и внутрислизистыми кровоизлияниями, что ухудшает необходимый транспорт кислорода, питательных веществ. Развившаяся гипоксия тканей и усиление перекисного окисления липидов с образованием реактивных форм кислорода определяют ишемический компонент в повреждении железистых клеток.

При этом уменьшение вязкости слизи в результате нарушения функции мукоцитов является дополнительным фактором, снижающим резистентность СОЖ [13–15]. Дефицит тромбоцитарного фактора роста при ЦП усугубляет геморрагический синдром [16].

Таким образом, сочетание нарушения механизмов защиты и повреждающих факторов может быть предпосылкой для формирования гипертензионной портальной гастропатии у пациентов с портальной гипертензией [17; 18].

В литературе имеются данные о связи уровня оксида азота в сыворотке крови и ПГГ. Так, уровень NO и конечного продукта распада NO у пациентов СПГ и ПГГ были значительно выше, чем без ПГГ [19].

Активно исследуются механизмы повреждения слизистой оболочки желудка с участием киназ. В 2008 году N. Kinjo и соавт. начали исследование для определения достоверности участия нитрирования ERK (киназа из семейства митоген активированных пептидов-МАР) в поврежденной слизистой оболочке желудка при ПГГ, которая наиболее подвержена факторам повреждения и в ней снижены репаративные процессы. При ПГГ снижена выработка ERK в связи ее нитрированием пероксинитритами, а уровень перекисных липидов и нитротирозина повышен. Авторы предположили, что снижение уровня ERK может быть включено в процесс изменений слизистой оболочки желудка при гастропатии, что является новым молекулярным механизмом в повреждении слизистой оболочки желудка при ПГГ [20].

Сосудистый фактор роста эндотелия является мощным фактором, принимающим участие в патофизиологии ангиогенеза в слизистой оболочке желудка при портальной гастропатии; а именно повышенный уровень фактора роста эндотелия и гексозимина приводит к формированию застойных явлений в слизистой желудка [20].

Эндотелиальная дисфункция — это дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, ангиопротективных факторов (простациклин, тканевой активатор плазминогена, эндотелиальный гиперполярирующий фактор — NO) и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов (эндотелин-I, ангиотензин-II, тромбоксин а и др.). Множество эндотелин-ассоциированных патологических состояний объясняется лишь одним обстоятельством — эндотелин-I является одним из важных регуляторов функционального состояния эндотелия, морфологически сопряженным с кровью и мышечной стенкой сосудов [21]. Нейрогуморальный дисбаланс в пользу вазоконстрикторов, развивающийся на плацдарме печеночного эндотелия синусоидов, способствует пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, развитию склеродегенеративных процессов и фиброгенезу. Эндотелин-I действует как мощный сосудоуживающий агент, регулируя внутривенный кровоток [22; 23].

Таким образом, можно считать эндотелиальную дисфункцию, а также рост уровня эндотелина-I в плазме одним из важных звеньев патогенеза портальной гипертензии, ПГГ и формирования гипердинамического типа кровообращения.

Это ухудшение возникает вне зависимости от причины портальной гипертензии [5]. Авторами высказывается точка зрения, что ухудшение течения ПГГ связано с увеличением застоя крови в слизистой оболочке желудка в результате резкого нарушения венозного оттока [24].

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПГГ

В 1982 году J. Sarfeh и соавт. привели результаты портосистемного шунтирования пациентов с ВРВ пищевода и желудка и геморрагическим гастритом (до принятия термина гастропатия). Авторы описывают положительную картину вплоть до полного исчезновения явлений геморрагического гастрита после наложения портосистемного шунта [2]. J.J. Orloff и соавт. (1995) сделали вывод, что портальная декомпрессия после наложения ПКШ приводит к полной регрессии патологических изменений слизистой оболочки желудка [25]. Доказано, что существование крупных спонтанных портосистемных анастомозов (гастроренальных) предупреждает развитие ПГГ после облитерации ВРВ пищевода и желудка [5; 26; 27].

Альтернативой операции ПКШ является трансюгулярное внутривенное шунтирование, в англоязычной литературе TIPS (Transjugular Intrahepatic

Portosystemic Shunt), предложенное J. Rosch в 1996 году [28].

В настоящее время TIPS успешно применяется для лечения и профилактики кровотечений из ВРВ пищевода и желудка у больных циррозами печени [29].

О достижении гемостаза из ПГГ с помощью TIPS сообщили P.S. Kamath и соавт. (2000) [30]. По данным M. Rossle и соавт. (1995), у пациентов с упорными кровотечениями и противопоказаниями к оперативному лечению TIPS успешен в достижении непосредственного гемостаза у 90% больных [31].

Однако, по данным литературы, опыт применения TIPS для лечения портальной гипертензионной гастропатии небольшой. На наш взгляд, это связано с тем, что операция TIPS является одной из самых сложных процедур интервенционной радиологии. Техническая удача операции варьирует от 92 до 99%, при этом уровень интраоперационной летальности составляет в среднем 1,4–4,3% [29].

В послеоперационном периоде стеноз шунта, по данным различных авторов, встречается в 20–30%, тромбоз шунта — в 15–17%, портосистемная энцефалопатия — в 3–39%, внутрибрюшное кровотечение — в 1–3% [31; 32]. Как и при хирургическом наложении анастомоза, основным осложнением при TIPS является портосистемная энцефалопатия.

R. Cubillas и D.C. Rockey (2010) полагают, что процедура TIPS должна использоваться в качестве резервного метода при безуспешности других методов лечения [33].

В основе профилактики и лечения ПГГ лежат лечебные мероприятия, направленные на снижение давления в системе воротной вены.

По данным большинства авторов, в настоящее время преимущество отдается фармакотерапии. Наиболее часто в лечении кровотечений при ПГГ используются пропранолол, неселективные бета-блокаторы, синтетический аналог соматостатина (октреотид), вазопрессин.

В настоящее время многими авторами показано, что назначение соматостатина и октреотида снижает кровоток в слизистой оболочке желудка опосредованно, через снижение уровня глюкагона и оксида азота (NO) [34]. При назначении октреотида и вазопрессина, которые уменьшают портальное давление вазоконстрикцией, отмечено уменьшение сатурации кислорода и увеличение индекса концентрации гемоглобина в СОЖ [35].

Влияние этих групп препаратов на гемодинамику при ПГГ определялось с помощью спектрофотометрирования M.K. Li и соавт. (1996). Несмотря на положительные изменения слизистой оболочки под действием препаратов, полной эрадикации признаков ПГГ авторам добиться не удалось [36].

Наиболее изученными препаратами для снижения портального давления являются неселективные бета-блокаторы, которые позволяют снизить риск

Таблица 1

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИОННОЙ ГАСТРОПАТИИ	
Показания к назначению	Варианты лечения
Острое кровотечение	Октреотид, терлипрессин или вазопрессин, пропранолол TIPS
Хроническое кровотечение	Недостаточно доказательств для рекомендаций. Рассматриваются пропранолол или TIPS
Профилактика первого кровотечения	Недостаточно доказательств для рекомендаций. Рассматриваются пропранолол или TIPS
Профилактика рецидивов кровотечений	Пропранолол

первого кровотечения на 30–40% за счет блокирования бета-адренорецепторов, что приводит к вазоконстрикции в артериальном русле и, в частности, способствует уменьшению кровотока в слизистой оболочке желудка.

Чаще всего бета-блокаторы применяются только в качестве меры профилактики, так как назначение пропранолола пациентам с кровотечением может препятствовать основным механизмам компенсации гиповолемии [37].

При применении лазерной доплеровской флоуметрии и отражательной спектрофотометрии доказано, что терапевтический эффект пропранолола у пациентов с кровотечением из дефектов слизистой оболочки при ПГГ связан с уменьшением ПД и снижением кровотока в СОЖ [38].

Общим недостатком использования бета-блокаторов является их непереносимость многими пациентами. Препарат назначается в дозе, снижающей частоту пульса в покое на 25% от исходного.

Наступающая на фоне лечения нормализация эндотелиальной дисфункции, показателей портальной, внутрисердечной и легочной гемодинамики говорит в пользу улучшения эластических свойств стенки сосудов и отражает положительное влияние препарата на процессы ремоделирования сосудов [23].

Из данных литературного обзора следует, что при ПГГ легкой степени риск кровотечения низкий, поэтому эти пациенты, как правило, не требуют первичной профилактики. у пациентов с легкой степенью ПГГ и варикозным расширением вен должен использоваться пропранолол. у пациентов с тяжелой ПГГ проведение профилактики бета-блокаторами является сомнительным. Хотя пропранолол может вызвать регресс тяжелой гастропатии, но, по мнению авторов, нет никаких доказательств того, что эта регрессия повлияет на риск первого эпизода кровотечения на фоне ПГГ [33].

На наш взгляд, тотальное увлечение назначением бета-блокаторов без учета состояния центральной гемодинамики у больных циррозом печени

является ошибочным. Работа Г.А. Кузина (1987) доказала эффективность бета-блокаторов при гипердинамическом состоянии центральной гемодинамики и крайне негативное действие препаратов этой группы (атенолол, обзидан) при гиподинамической гемодинамике, что наблюдается, как правило, у больных с декомпенсированным циррозом печени на фоне выраженных дистрофических изменений миокарда [10].

Наиболее часто для остановки кровотечения у больных с портальной гипертензией используются вазоконстрикторные пептиды: вазопрессин и его синтетический аналог — терлипрессин. Механизм их гипотензивного действия связан с уменьшением перфузии чревной области и соответственно снижением притока в портальный бассейн [39]. Основным недостатком препаратов этой группы является их действие на сердечно-сосудистую систему (спазм в сосудах, снижения кровообращения в органах), что наиболее значимо у больных с отягощенным кардиологическим анамнезом [10]. Не рекомендуется применять нитраты до стабилизации гемодинамики и ликвидации гиповолемии, то есть они никогда не применяются при остром кровотечении в качестве монотерапии

Для лечения ПГГ также были использованы антиоксиданты. На гастропатическое кровотечение не оказывает существенного влияния такие препараты, как сукралфат, H₂-блокаторы и ингибиторы протоновой помпы, что указывает на независимость развития ПГГ от кислотной агрессии или воспалительных процессов [1]. Отрицая участие *H. pylori*-инфекции в формировании портальной гастропатии, Б.И. Обуховский (2006) считает не показанным проведение специфической терапии, направленной на ликвидацию у пациентов инфекции *H. pylori* [7].

Эндоскопическое лечение кровотечения при ПГГ играет малую роль, так как желудочное кровотечение имеет, как правило, диффузный характер. Аргоноплазменная коагуляция, склеротерапия, использование цианокрилатных клеевых композиций

[40] могут использоваться при локальном источнике кровотечения, но на современном этапе нет надежных данных, при которых показаны надежность и эффективность эндоскопических методов гемостаза [33].

R. Cubillas и D.C. Rockey (2010) рекомендуют рассматривать различные варианты лечения ПГГ в зависимости от показаний и клинической ситуации (см. табл.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышесказанное, можно сделать заключение, что проблема гипертензионной портальной гастропатии и в настоящее время является актуальной и малоизученной, несмотря на многочисленные исследования, проводимые в этой области. Хотя патофизиология ПГГ остается не вполне понятной, большинство авторов сходятся

во мнении, что развитие гастропатии происходит только на фоне существующей портальной гипертензии. Роль других факторов, таких как тяжесть цирротического процесса, степень портальной гипертензии, наличие варикозно расширенных вен желудка, предыдущее или настоящее лечение ВРВ, остаются спорными. Эндоскопическая диагностика ПГГ больших различий в трактовке не вызывает. Гастропатия изменяется с течением времени. Возможно полное ее исчезновение, в других случаях у пациентов с тяжелой ПГГ — появление острых или хронических кровотечений из слизистой оболочки желудка.

Несмотря на утверждение, что основой лечения гипертензионной портальной гастропатии является снижение портального давления, многие вопросы профилактики и лечения до сих пор остаются без ответа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sarin S.K., Agarwal S.R. Gastric varices and portal hypertensive gastropathy // *Clinics in Liver Disease*. — 2001. — Vol. 5. — P. 727–767.
2. Sarfeh I.J., Jul G., Stemmer E.A. et al. Result of surgical management of hemorrhagic gastritis in patients with gastroesophageal varices // *Surgery Gynecol. and Obst.*. — 1982. — № 159. — P. 167–170.
3. Primignani M., Carpinelli L. et al. The New Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices (NIEC). Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis // *Gastroenterology*. — 2000. — Vol. 119. — P. 181–187.
4. Iwao T., Toyonaga A., Sumino M. et al. Portal hypertensive gastropathy in patients with cirrhosis // *J. Gastroenterology*. — 1992. — Vol. 102. — P. 2060–5.
5. Sarin S.K., Sreenivas D.V., Lahoti D. et al. Factors influencing development of portal hypertensive gastropathy inpatients with portal hypertension // *Gastroenterology*. — 1992. — № 102 — P. 994–999.
6. Bayraktar Y., Balkanci F., Uzunalimoglu B. et al. Is portal hypertension due to liver cirrhosis a major factor in the development of portal hypertensive gastropathy // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — № 91. — P. 554–558.
7. Обуховский Б.И. Портальная гипертензионная гастропатия у больных циррозом печени: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. — 2006. — С. 12–22.
8. Benoit I.N., Womack W.A., Hernandez I., Granger D.L. “Forward” and “backward” flow mechanism of portal hypertension // *J. Gastroenterology*. — 1985. — № 89. — P. 1092–1096.
9. Мансуров А.А. Тактические аспекты и новые технологии разобщающих и реконструктивных шунтирующих операций у больных с портальной гипертензией: Автореферат дис. ... докт. мед. наук. — 2004. — С. 10–12.
10. Кузин Г.А. Коррекция гомеостаза при пищеводно-желудочных кровотечениях у больных портальной гипертензией: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. — 1987. — С. 64–113.
11. Erden A., Idilman R., Erden I., Ozden A. Veins around the esophagus and the stomach: Do their calibrations provide a diagnostic clue for portal hypertensive gastropathy // *Clin. Imaging*. — 2009. — Vol. 33, Issue 1. — P. 22–27.
12. Beck P., McKnight W., Lee S. et al. Prostaglandin modulation of the gastric vasculature and mucosal integrity in cirrhotic rats // *Am. J. Physiol.* — 1993. — № 265. — G 453–458.
13. Ackerman Z., Karmeli F., Amir G., Rachmilewitz D. Gastric and colonic inflammatory and vasoactive mediators in experimental portal hypertension // *J. Liver*. — 1996. — № 16 (1). — P. 12–18.
14. Гарбузенко Д.В. Гастропатия, ассоциированная с портальной гипертензией // *Рос.мед. журн.* — 2004. — № 4. — С. 44–45.
15. Lebrech D., Vinel J., Dupas J. Complications of portal hypertension in adults: a French consensus // *Eur. J. Gastroenterol., Hepatol.* — 2005. — № 17 (4). — P. 402–410.
16. Ohta M., Tarnawski A., Pai R. Overexpression of endothelin-1 mRNA and protein in portal hypertensive gastric mucosa of rats: A key to increased susceptibility to damage // *Surgery*. — 2008. — Vol. 122. — P. 936–942.
17. Gin-Ho Lo. Mechanism of portal hypertensive gastropathy: An unresolved issue // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — № 24. — P. 1541–1546.
18. Ashour M. Correlation between serum level of nitric oxide and grade of congestive gastropathy in Egyptian patients with portal hypertension // *World J. Gastr.* — 2006. — №11. — P. 134–138.
19. Kinjo N., Kawanaka H., Akahoshi T. Significance of ERK nitration in portal hypertensive gastropathy and its therapeutic implications // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2008. — № 11. — P. 211–215.
20. Yanagisawa M. A novel patent vasoconstriction peptid produced by vascular cell / M. Yanagisawa et al. // *Nature*. — 1998. — Vol. 332. — P. 414–415.
21. Gerbes A.L. Endothelin-1 and -3 plasma concentrations in patients with cirrhosis: role of splanchnic and renal passage and liver function // *Hepatology*. — 1995. — Vol. 21. — P. 735–739.
22. Прибылов С.А. Коррекция дисфункции эндотелия и портальной гипертензии при циррозах печени бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензин — превращающего фермента // *Вестн. новых мед. технологий*. — 2007. — Т. 10. — № 1.
23. Tayama C., Iwao T., Oho K. Effect of large fundal varices on changes in gastric mucosal hemodynamics after endoscopic variceal ligation // *Endosc. J.* — 1998. — № 30 (1). — P. 25–31.
24. Orloff J., Orloff S., Orloff L. et al. Treatment of bleeding from portal hypertensive gastropathy by portocaval shunt // *Hepatology*. — 1995. — № 21. — P. 1011–1017.
25. Agarwal S., Chaudhary A., Sarin S.K. Influence of endoscopic sclerotherapy and endoscopies variceal ligation on the natural history gastroesophageal varices // *Hepatology*. — 2000. — № 32 (part 2). — P. 519.
26. Thuluath P., Maheshwari A., Jagannath S., Really A. A randomized controlled trial of beta-blockers versus endoscopic band ligation for priani prophylaxis: a large sample size is required to show a difference in bleeding rates // *Dig. Dis. Sci.* — 2005. — Vol. 50, № (2). — P. 407–410.
27. Rosch J., Yanagee W., Show H. Transjugular portal venography and radiological portocaval shunt: an experimental study // *Radiology*. — 1996. — № 92. — P. 1112–1114.
28. Шунувский В.Н. Техника операции ТИПС. — М., 2010.
29. Kamath P., Lacerda M., Ahlquist D. et al. Gastric mucosal responses to intrahepatic portosystemic shunting in patient with Cirrosis // *Gastroenterology*. — 2000. — № 118. — P. 905–909.
30. Rossle M., Haag K., Gerok W. Portal hypertension // *Hepatology*. — 1995. — P. 271–288.
31. Haag K., Rossle M., Hauenstein K. et al. Palmaz stent or Wellestent for TIPS: early results // *Hepatology*. — 1993. — № 18. — P. 280.
32. Cubillas R., Rockey D.C. Portal hypertensive gastropathy: a review // *Liver Int. J.* — 2010. — Vol. 30. — P. 1094–1102.

33. *Kouroumalis E., Kontroubakis I., Manousos O.* Somatostatin for acute severe bleeding from portal hypertensive gastropathy // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1998. — № 10. — P. 509–512.
34. *Лопаткина Т.Н., Дроздова А.С.* Сандостатин в лечении кровотечения из варикозно расширенных вен при циррозе печени // *Клин. фармакол. и тер.* — 1996. — Т 5, № 1. — С. 37–40.
35. *Li M., Sung J., Woo K., Sanderson J. et al.* Somatostatin reduces gastric mucosal blood flow in patients with portal hypertension gastropathy: a randomized double-blind crossover study // *Dig. Dis. Sci.* — 1996. — № 41. — P. 2440–2446.
36. *Tripathi D., Ferguson J., Therapondos G. et al.* Review article: recent advances in management of bleeding gastric varices // *Alim. Pharmacol. Ther.* — 2006. — № 24(1). — P. 1–17.
37. *Panes J., Bordas J., Pique J. et al.* Effects of propranolol on gastric mucosal perfusion in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy // *Hepatology.* — 1993. — № 17. — P. 213–218.
38. *Пацiora М.Д., Шерцингер А.Г., Киценко Е.А.* Эндоскопическое тромбирование варикозных вен пищевода при кровотечении у больных с портальной гипертензией // *Клин. хир.* — 1980. — № 9. — С. 12–14.
39. *Sugimoto N., Watanabe K., Ogata S. et al.* Endoscopic hemostasis for bleeding gastric varices treated by combination of variceal ligation and sclerotherapy with N-butyl 2-cuanoacrylate // *J. Gasroenterol.* — 2007. — №N 42(7). — P. 528–532.

