

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫМИ ВЕНАМИ ПИЩЕВОДА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Патрушев Н. Б., Ковязина И. О., Лазебник Л. Б.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы

Патрушев Николай Борисович

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел.: (495) 304-30-12, 8 (905) 536-70-75

РЕЗЮМЕ

Наиболее значимым осложнением цирроза печени является синдром портальной гипертензии. Варикозное расширение вен пищевода и желудка выявляется у 50–80% больных циррозом печени и осложняется кровотечением у 30–50%. Риск кровотечения обусловлен размером варикозно расширенных вен, тяжестью цирроза печени, выраженностью воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода. Консервативные методы лечения не всегда дают желаемый результат, что побуждает к поиску новых медикаментозных методов лечения осложнений портальной гипертензии.

Цель исследования: оценить эффективность применения флавоноидов диосмина с гесперидином больных циррозом печени с различной степенью выраженности портальной гипертензии.

Материал и методы. В основу работы положен анализ комплексного клинического и лабораторно-инструментального обследования 125 больных циррозом печени различной этиологии. В исследование не были включены больные с наличием ВРВП III степени; печеночно-клеточной недостаточности класса С по Чайлд-Пью; внепеченочной формой портальной гипертензии и больные с недостаточностью кровообращения, требующей постоянной фармакотерапии. Соотношение мужчин и женщин среди обследованных пациентов составило 71 (56,8%) и 54 (43,2%) соответственно, в возрасте от 33 до 74 лет (средний возраст больных $52,8 \pm 5,7$ года). По этиологии заболевания все пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошло 82 (65,6%) больных, причиной развития ЦП у которых послужило злоупотребление алкоголем, во вторую — 43 (34,4%) человека с вирусной этиологией ЦП (HBV или HCV). При эндоскопической оценке степени выраженности ВРВП использовалась классификация К. Ж. Раquet (1983). Всем больным проводилась терапия флавоноидами (микронизированная очищенная флавоноидная фракция, детралекс) в течение 12 недель. Эффективность лечения оценивали по эндоскопической картине слизистой оболочки пищевода и состояния ВРВП через 4 и 12 недель.

Результаты: лечение флавоноидами диосмина с гесперидином дает положительный результат в виде снижения степени ВРВП и уменьшения количества варикозных узлов с достоверной значимостью у больных алкогольным циррозом печени ($p < 0,05$).

Заключение: полученные результаты свидетельствуют об эффективности терапии флавоноидами диосмина с гесперидином у больных портальной гипертензией с алкогольным циррозом печени, что позволяет включать их в комплексную терапию медикаментозной профилактики кровотечений из ВРВП.

Ключевые слова: портальная гипертензия; варикозное расширение вен пищевода; флавоноиды диосмина с гесперидином.

SUMMARY

The most significant complication of liver cirrhosis is the syndrome of portal hypertension. Varicose veins of the esophagus and stomach diagnosed in 50–80% of patients with liver cirrhosis and complicated by hemorrhage in 30–50%. The risk of bleeding is determined by the size of varicose veins, severity of liver cirrhosis, severity of inflammatory changes of esophageal mucosa. Conservative treatments don't always yield the desired result, which motivates the search for new pharmacological treatments of portal hypertension complications.

Objective: to evaluate the effectiveness of flavonoids diosmin with hesperidin using at liver cirrhosis with varying degrees of portal hypertension severity.

Materials and methods. The study was based on the analysis of complex clinical, laboratory and instrumental examination of 125 patients with cirrhosis of different etiologies. The study didn't include patients with the presence of VEV III degree; hepatocellular insufficiency C class on the Child-Pugh classification; extrahepatic form of portal hypertension and patients with circulatory failure requiring continuous drug therapy. The ratio of male and female studied patients was 71 (56,8%) and 54 (43,2%), respectively, at the age of 33 to 74 years (mean age $52,8 \pm 5,7$ years). According to etiology of the disease, all patients were divided into two groups. The first group included 82 (65.6%) patients, the cause of the LC was the abuse of alcohol, second group — 43 (34,4%) persons with a viral etiology of LP (HBV or HCV). Endoscopic assessment of the VEV was performed by KJ Paquet classification (1983). All patients received therapy with flavonoids (diosmin with hesperidin) for 12 weeks. Efficacy of treatment was evaluated by endoscopic picture of the esophageal mucosa and the state of VEV at 4 and 12 weeks.

Results: Treatment with the flavonoids hesperidin with diasminom showed a positive result in the form of reducing the VEV and reduced the number of varicose veins with a statistically significant in patients with alcoholic liver cirrhosis ($p < 0,05$).

Conclusion: The results indicated the effectiveness of therapy with flavonoids hesperidin with diasmin at portal hypertension in patients with alcoholic cirrhosis, which allows to include them in the complex treatment of medicamental prophylaxis of variceal bleeding.

Keywords: portal hypertension, esophageal varicose viens; flavonoids diasmin with hesperidin.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема циррозов печени (ЦП) и их осложнений остро стоит перед медицинской общественностью в связи с высокой летальностью у больных. Одним из грозных осложнений ЦП является синдром портальной гипертензии.

Под синдромом портальной гипертензии подразумевают характерный симптомокомплекс, возникающий при повышении давления в системе воротной вены, обусловленном нарушением кровотока различного происхождения [1; 2].

В норме портальное давление колеблется в пределах 7–12 мм рт. ст. Повышение давления в системе воротной вены до 25–30 мм рт. ст. приводит к развитию интенсивной коллатеральной циркуляции. Особого внимания требуют коллатерали гастроэзофагеального перехода, так как варикозно расширенные вены пищевода (ВРВП) и желудка выявляются у 50–80% больных ЦП и осложняются кровотечением у 30–50% больных [3–6].

Вены пищевода не приспособлены для больших объемов кровотока. Постоянная внутрисосудистая гипертензия, окружающий рыхлый подслизистый слой, повышение давления в системе непарной вены обуславливают постоянную эктазию вен пищевода с последующей их варикозной трансформацией, стенки вен истончаются, они становятся источником тяжелых и опасных для жизни кровотечений. Смертность от первого эпизода кровотечения у больных ЦП превышает 50% [5; 7–10]. По данным соглашения в Бавено (2005), в 51% случаев кровотечения из вен пищевода явилось причиной летального исхода больных ЦП [5].

Высокая летальность при первом эпизоде кровотечения определяет актуальность первичной профилактики кровотечений из вен пищевода и желудка. Все больные, выжившие после кровотечения

из ВРВП, должны получать лечение для профилактики повторных кровотечений.

Основной целью применяемых в настоящее время методов медикаментозного лечения является стремление снизить портальное давление и таким образом уменьшить кровоток по желудочно-пищеводным коллатералям либо редуцировать печеночное сосудистое сопротивление [11]. Критерием эффективности проводимой терапии считается снижение портоинозного градиента давления (ПВГД) ниже 12 мм рт. ст. или более чем на 20% от исходного [12]. Однако следует учитывать риск развития побочных реакций на фоне терапии, которые могут превышать опасность самого кровотечения [13].

Для снижения портального давления многими авторами рекомендуется применять органические нитраты (нитроглицерин, изосорбида динитрат, изиосорбида-5-мононитрат). Препараты действуют на специфические нитратные рецепторы гладкомышечного слоя стенок сосудов, причем преимущественно влияют на венозную систему. Являясь потенциальными вазодилататорами, нитраты приводят к увеличению емкости венозного русла и снижению портального давления в среднем на 30%, при этом не оказывая какого-либо побочного действия на функцию печени [14; 15]. Однако существенного снижения показателей летальности при использовании нитратов в большинстве исследований не отмечено. Назначение этой группы препаратов в высоких дозировках, вызывающих артериальную гипотонию, 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 рефлексной спланхической вазоконстрикции в ответ на венозный застой [16]. Вместе с тем имеются сообщения о снижении почечного кровотока и клубочковой фильтрации, задержке натрия и воды у больных ЦП в результате приема нитратов. Отмечается развитие толерантности к данной группе препаратов при длительном приеме, что делает вопрос о применении их в качестве монотерапии ПГ спорным [13]. Хотя А. Ерамишанцевым (2002) высказано мнение, что осложнений при правильном использовании препаратов нитроглицерина не наблюдается [15].

Пропранолол и надолол — наиболее часто используемые неселективные β -блокаторы, применяемые у больных с ВРВП для снижения давления в портальной системе за счет уменьшения портального и коллатерального кровотока. Пропранолол, надолол позволяют замедлить темпы увеличения размеров ВРВП и снижают риск кровотечения из ВРВП приблизительно в два раза у больных без кровотечения в анамнезе [17; 18].

Некоторые ученые утверждают, что эффективность пропранолола в предотвращении первого кровотечения сопоставима с эндоскопическим лигированием ВРВП. Данные Третьей согласительной конференции по портальной гипертензии в Бавено показывают, что этот эффект обнаруживается у больных независимо от степени выраженности печеночно-клеточной недостаточности и наличия асцита. Большое количество исследований свидетельствует, что терапия неселективными β -блокаторами достоверно снижает смертность больных ЦП. Однако применение пропранолола у больных ЦП ограничивается рядом побочных эффектов, таких как бронхоспазм, брадикардия, астения, синдром Рейно. Известно, что прием даже высоких доз в 20–50% случаев не дает ожидаемого эффекта [5; 19].

Неудовлетворенность результатами лечения и профилактики осложнений ПГ ведет к постоянному поиску новых решений данной проблемы, что и послужило целью нашего исследования.

Цель исследования: оценить эффективность применения флавоноидов диосмина с гесперидином (ФДГ) больных циррозом печени с различной степенью выраженности портальной гипертензии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положен анализ комплексного клинического и лабораторно-инструментального обследования 125 больных циррозом печени различной

этиологии. В исследование не были включены больные с наличием ВРВП III степени; печеночно-клеточной недостаточности класса С по Чайлд-Пью; внепеченочной формой портальной гипертензии и больные с недостаточностью кровообращения, требующей постоянной фармакотерапии.

Соотношение мужчин и женщин среди обследованных пациентов составило 71 (56,8%) и 54 (43,2%) соответственно, в возрасте от 33 до 74 лет (средний возраст больных $52,8 \pm 5,7$ года).

Степень печеночно-клеточной недостаточности у больных циррозом печени оценивалась согласно критериям Чайлд-Пью (1973). Класс А установлен у 68 (54,4%) человек, класс В — у 57 (45,6%) больных.

По этиологии заболевания все пациенты были разделены на две группы. В первую вошли 82 (65,6%) больных, причиной развития ЦП у которых послужило злоупотребление алкоголем, во вторую — 43 (34,4%) человека с вирусной этиологией ЦП (HBV или HCV).

При эндоскопической оценке степени выраженности ВРВП использовалась классификация К. J. Raquet (1983).

Всем больным проводилась терапия флавоноидами (диосмин с гесперидином) в течение 12 недель.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с применением пакетов программ *Stat 6.0* и *Excel for Windows*. Применяли параметрический (критерий *t*-Стьюдента) и непараметрические (критерий χ^2 и критерий Фишера) методы. Выявленные закономерности и связи изучаемых параметров между группами и признаками были значимы при вероятности безошибочного прогноза $P = 95\%$ и более ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении ЭГДС у 56 (44,8%) больных выявлено ВРВП I степени, у 69 (55,2%) больных — ВРВП II степени (табл. 1).

Среди больных 1-й группы ВРВП I степени выявлены у 38 (46,3%) больных, ВРВП II степени — 44 (53,7%). Среди больных 2-й группы ВРВП I степени обнаружены у 18 (41,9%) больных, ВРВП II степени — у 25 (58,1%). Таким образом, группы были однородны по степени выраженности ВРВП и не имели достоверной разницы по этиологии заболевания (рис. 1).

Согласно классификации ВРВП по К. J. Raquet (1983), у части больных с ВРВП II степени наблюдались единичные варикозные узлы без истончения венозных стенок (красных маркеров). У больных 1-й

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПО СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ ВРВП		
Степень выраженности ВРВП	<i>n</i> = 125	%
ВРВП I степени	56	44,8
ВРВП II степени	69	55,2

Таблица 2

СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА ПО ДАННЫМ ЭГДС У БОЛЬНЫХ ЦП РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ		
Состояние слизистой оболочки пищевода	I группа, n = 82	II группа, n = 43
Отек, гиперемия	36 (43,9%)	15 (34,8%)
Контактная ранимость и кровоточивость слизистой оболочки	22 (26,8%)	8 (18,6%)
эрозии	10 (12,2%)	5 (11,6%)

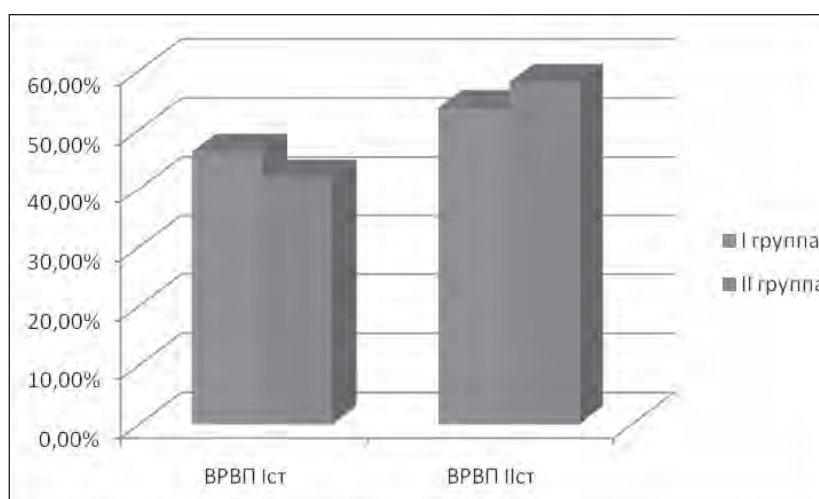


Рис. 1. Распределение больных по степени выраженности ВРВП в различных группах

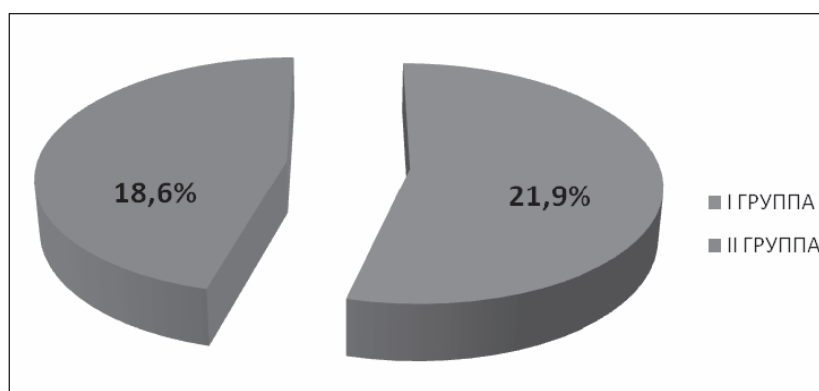


Рис. 2. Распределение больных по частоте встречаемости варикозных узлов ВРВП в различных группах

группы единичные варикозные узлы выявлены у 18 (21,9%) человек, 2-й группы — у 8 (18,6%) человек. При сравнительном анализе группы больных достоверно не отличались между собой по наличию варикозных узлов ВРВП (рис. 2).

При оценке состояния слизистой оболочки пищевода у больных с ЦП различной этиологии особое внимание уделялось отеку и гиперемии слизистой оболочки пищевода, наличию контактной кровоточивости и ранимости, эрозивному процессу. Учитывая наличие ВРВП, биопсия слизистой оболочки и подслизистого слоя пищевода у данной категории больных не проводилась в связи с высоким риском возникновения кровотечения. В табл. 2

суммированы результаты оценки слизистой оболочки пищевода.

Наиболее часто встречались отек и гиперемия слизистой оболочки пищевода — у 36 (43,9%) больных 1-й группы, у 15 (34,8%) больных 2-й группы. Эрозивный эзофагит являлся более редкой патологией и был обнаружен у 10 (12,2%) больных алкогольным ЦП, у 5 (11,6%) больных, страдающих ЦП вирусной этиологии. Проводимый анализ частоты встречаемости патологии пищевода в зависимости от этиологии ЦП показал отсутствие достоверной разницы между группами.

Учитывая поставленную цель исследования, всем больным проводилась монотерапия ФДГ в течение

12 недель. Эффективность лечения оценивали по эндоскопической картине слизистой оболочки пищевода и состояния ВРВП через 4 и 12 недель.

Табл. 3 демонстрирует, что лечение ФДГ дает положительный результат в виде снижения степени ВРВП лишь у больных 1-й группы. На 4-й неделе терапии у 9 больных, имеющих ВРВП I степени, при контрольной ЭГДС ВРВП обнаружены не были. Усиление эффекта наблюдается при увеличении сроков приема препарата до 12 недель: у 6 (7,3%) больных II степени ВРВП уменьшилась до I степени, у 16 (19,5%) больных ВРВП выявлены не были. Следует отметить, что положительная динамика

наблюдалась у больных ЦП со степенью печеночно-клеточной недостаточности класса А по Чайлд-Пью и при условии полного отказа от алкоголя.

При проведении контрольной ЭГДС отмечено достоверное уменьшение количества варикозных узлов по окончании терапии флавоноидами у больных алкогольным циррозом печени (21,9% против 8,5%) ($p < 0,05$). У ряда больных степень ВРВП не претерпела изменений, однако уменьшение количества варикозных узлов мы также расценивали в качестве положительной динамики.

Из табл. 4 следует, что статистически значимо в обеих группах уменьшилось количество больных

Таблица 3

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ФЛАВОНОИДАМИ ДИОСМИНА С ГЕСПЕРИДИНОМ ВРВП В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ТЕРАПИИ						
	I группа, n = 82			II группа, n = 43		
	исходно	4 нед.	12 нед.	исходно	4 нед.	12 нед.
ВРВП 0 ст.	0	9 (10,9%)	16 (19,5%)*	0	0	2 (4,7%)
ВРВП I ст.	38 (46,3%)	28 (34,1%)	28 (34,1%)	18 (41,9%)	18 (41,9%)	16 (37,2%)
ВРВП II ст.	44 (53,7%)	44 (53,7%)	38 (46,3%)	25 (58,1%)	25 (58,1%)	25 (58,1%)
Наличие варикозных узлов ВРВП	18 (21,9%)	13 (15,9%)	7 (8,5%)*	8 (18,6%)	8 (18,6%)	4 (9,3%)*

Примечание: * $p < 0,05$.

Таблица 4

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ФЛАВОНОИДАМИ ДИОСМИНА С ГЕСПЕРИДИНОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ТЕРАПИИ						
	I группа, n = 82			II группа, n = 43		
	исходно	4 нед.	12 нед.	исходно	4 нед.	12 нед.
Отек, гиперемия	36 (43,9%)	17 (20,7%)	6 (7,3%)*	15 (34,8%)	9 (20,9%)	6 (13,9%)*
Контактная ранимость и кровоточивость слизистой оболочки	22 (26,8%)	12 (14,6%)	10 (12,1%)	8 (18,6%)	6 (11,6%)	4 (9,3%)
Эрозии	10 (12,2%)	9 (10,9%)	7 (8,5%)	5 (11,6%)	4 (9,3%)	3 (6,9%)

Примечание: * $p < 0,05$.

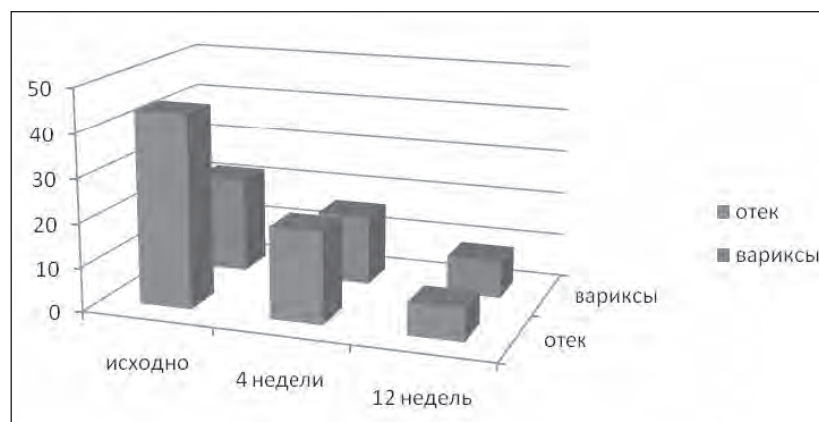


Рис. 3. Корреляционная взаимосвязь между воспалением слизистой оболочки и варикозными узлами ВРВП

с отеком и гиперемией слизистой оболочки пищевода.

Анализируя полученные данные, мы предполагаем, что противовоспалительные свойства флавоноидов способствуют уменьшению количества варикозных узлов ВРВП. Мы выявили прямую корреляционную связь с достоверной значимостью ($p < 0,05$) между снижением выраженности отека, гиперемии слизистой оболочки пищевода и количеством варикозов (рис. 3). Кроме того, немалую роль в достижении хороших результатов терапии у больных 1-й группы, помимо свойств непосредственно самого препарата, имеет устранение этиологического фактора ЦП, а именно прекращение употребления алкоголя, способствующего

снижению выраженности портальной гипертензии и соответственно степени ВРВП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности терапии флавоноидами диосмина с гесперидином у больных портальной гипертензией с алкогольным циррозом печени в виде уменьшения степени ВРВП, снижения количества варикозных узлов, уменьшения воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода, что позволяет включать их в комплексную терапию медикаментозной профилактики кровотечений из ВРВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ерамишанцев А. К., Манукьян Г. Синдром портальной гипертензии // Медицинская газета. — 2002. — № 64.
2. Алексеева О. П., Курышева М. А. Цирроз печени и его осложнения: Учебное пособие. — Нижний Новгород: Издат. НГМА, 2004. — 95 с.
3. Надинская М. Ю. Печеночная энцефалопатия // Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей/Гл. ред. В. Т. Ивашкин. — М.: М-Вести, 2002. — С. 177–189.
4. Затевахин И. И., Щеголев А. А., аль-Сабунчи О. А. и др. Эндоскопическое лигирование при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода // Межд. конгресс по эндоск. хирургии. Москва, 18–20 апреля 2001.
5. Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension // J. Hepatology. — 2005. — Vol. 43, № 1. — P. 167–176.
6. Lui H. F., Stanley A. J., Forrest E. H. et al. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a randomized controlled trial comparing band ligation, propranolol, and isosorbide mononitrate // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 123, № 3. — P. 735–44.
7. Затевахин И. И., Щеголев А. А., Аль-Сабунчи О. А. и др. Возможности использования октреотида у больных синдромом портальной гипертензии и кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода // Тез. докл. 7-го конгресса «Человек и лекарство». Москва, 2000. — С. 185.
8. Vinel J. R., Cassiguel J., Lonis A. et al. Clinical and prognostic significance of portohepatic gradient in patients with cirrhosis // Surgery, Gynecol. and Obstetrics. — 1982. — Vol. 155, № 3. — P. 239–242.
9. Wang C. H., Mo L. Assessment of variceal haemorrhage in cirrhotic patients: A comparison of Doppler flowmetry, endoscopy and clinical parameters: Endoscop: Abstr. Fifth Europe Gastroenterology Week, Paris 2–6 Nov. 1996 // Endoscopy. — 1996. — Vol. 8. — P. 23–24.
10. Sarin S. K., Lahoti D., Saxena S. P. et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices // Hepatology. — 1992. — Vol. 16. — P. 1343–1349.
11. Laine L., El-Newihi H. M., Migikovsky B. et al. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices // Ann. Intern. — 1993. — Vol. 119. — P. 1–7.
12. Fevery J., Nevens F. Oesophageal varices: assessment of the risk of bleeding and mortality // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2000. — Vol. 15, № 8. — P. 842–848 [Fevery J. N., Nevens F., 2002].
13. Гарбузенко Д. В. Патогенез портальной гипертензии при циррозе печени: обзор литературы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 5. — С. 23–28.
14. Ерамишанцев А. К., Киценко Е. А. Применение нитроглицерина и β -адреноблокаторов для профилактики и лечения кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка // Кровотечения при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. — Новосибирск, 1994. — С. 4–7.
15. Ерамишанцев А. К., Манукьян Г. Синдром портальной гипертензии // Медицинская газета. — 2002. — № 64.
16. Navasa M., Chesta J., Bosch J. et al. Low doses of isosorbide mononitrate attenuate the postprandial increase in portal pressure in patients with cirrhosis // Gastroenterol. — 1989. — Vol. 96. — P. 1110–1118.
17. Borroni G., Salerno F., Cazzaniga M. et al. Nadolol is superior to isosorbide mononitrate for the prevention of the first variceal bleeding in cirrhotic patients with ascities // J. Hepatol. — 2002. — Vol. 37. — P. 315–321.
18. D'Amico G., Pagliaro L., Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review // Hepatology. — 1995. — Vol. 22, № 1. — P. 332–354.
19. Pagliaro L., D'Amico G., Sorensen T. et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis: a meta-analysis of randomized trials of neurosurgical treatment // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 117. — P. 59–60.