

ВРАЧ

ежемесячный научно-практический и публицистический журнал

Издается с мая 1990 года

№ 10

XIX век



XX век



XXI век



Авторитет и традиции — из века в век

- Взаимосвязи микроэлементного состава крови у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией
- Фасеточный синдром
- Лечение больных циррозом печени с кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода
- Гипотиреоз: клиническая картина и лечение
- Транзиторные ишемические атаки: основания антитромбоцитарной терапии
- Терапевтическая эквивалентность, биоэквивалентность и взаимозаменяемость лекарственных средств
- Пути верификации неалкогольной жировой болезни печени
- Ведение пациентов с острой диареей на амбулаторно-поликлиническом этапе

октябрь 2015



ИЗДАТЕЛЬСКИЙ
ДОМ
«РУССКИЙ ВРАЧ»

www.rusvrach.ru

В номере

Актуальная тема	
О. Прокопович, И. Торшин, О. Громова и др. Взаимосвязи микроэлементного состава крови у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией	2
Лекция	
О. Давыдов, Л. Павлова, Е. Жуков Фасеточный синдром	8
Д. Гарбузенко Лечение больных циррозом печени с кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода	15
А. Вербовой Гипотиреоз: клиническая картина и лечение	21
Проблема	
Е. Широков Транзиторные ишемические атаки: основания антитромбоцитарной терапии	24
Г. Гендлин, А. Мелехов, Е. Алексеева и др. Неклапанная фибрилляция предсердий и повторные ишемические инсульты	28
Фармакология	
А. Соколов, В. Кукес, Н. Бунятян и др. Терапевтическая эквивалентность, биоэквивалентность и взаимозаменяемость лекарственных средств	32
А. Нижевич, Е. Королева, Е. Астрелина и др. Масляная кислота и инулин в комплексном лечении абдоминальной боли при синдроме раздраженного кишечника	35
О. Гизингер Комплексная терапия воспалительных заболеваний ЛОР-органов с использованием препарата Веторон®	40
Из практики	
А. Черноусов, Т. Хоробрых, С. Синякин и др. Выбор метода фиксации сетчатого имплантата при лапароскопической герниопластике	45
С. Помешкина, Ю. Аргунова, Н. Кондрикова и др. Уровень знаний кардиологов о кардиореабилитации после коронарного шунтирования	48
П. Селиверстов, Е. Приходько, В. Радченко и др. Пути верификации неалкогольной жировой болезни печени	53
О. Исмаилова, Н. Еремина, В. Струков и др. Лечение хронического генерализованного пародонтита у женщин в постменопаузальном периоде с учетом минеральной плотности костной ткани	56
Р. Плавник, К. Сидельников Перспективы телемедицинских технологий при компьютерной капилляроскопии	59
Д. Фернандо, В. Шпотин, С. Долотказин Крупные остеомы лобной и височной костей	61
М. Зыков, В. Кашталап, И. Быкова и др. NGAL как маркер эффективности чрескожного коронарного вмешательства	64
О. Лукина, А. Балашова, А. Алмазова и др. Противовирусная терапия при HCV-циррозе печени и хронической болезни почек	68
Х. Диаб, Н. Дайхес, Д. Кондратчиков и др. Кохлеарная имплантация из ретрофациального доступа при врожденной атрезии наружного слухового прохода	71
А. Вальгер, М. Мельников, А. Изюмов Оптимизация техники септопластики	74
Л. Буторова, М. Калашникова, Н. Крайникова и др. Ведение пациентов с острой диареей на амбулаторно-поликлиническом этапе	78
Здравоохранение	
И. Артюхов, Д. Каскаева, М. Петрова и др. Результаты медицинского осмотра первокурсников (Красноярский медицинский университет, 2014–2015)	86

УЧРЕДИТЕЛИ:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Первый МГМУ им. И.М. СЕЧЕНОВА

Главный редактор

академик РАН
И.Н. ДЕНИСОВ

Редакционная коллегия:

академик РАН
Н.А. МУХИН
(заместитель главного редактора)

профессор
О.В. ВОРОБЬЕВА

профессор
К.И. ГРИГОРЬЕВ

профессор
А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ

профессор
А.Н. ИЛЬНИЦКИЙ

профессор
Ж.Д. КОБАЛАВА

профессор
Л.В. ЛЫСЕНКО

профессор
Ю.А. МЕДВЕДЕВ

академик РАН
Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО

доктор медицинских наук
И.Г. РЕХТИНА

доктор медицинских наук
М.Б. СТЕНИНА

профессор
В.А. СУЛИМОВ

член-корреспондент РАН
М.В. ШЕСТАКОВА

профессор
С.С. ЯКУШИН

Редакционный совет:

академик РАН
В.Т. ИВАШКИН

академик РАН
Р.Г. ОГАНОВ

академик РАН
Н.Н. ЯХНО

профессор
О.А. ГИЗИНГЕР

E-mail: redvrach@rusvrach.ru

Редакция: (499) 246-8486

Секретариат: (495) 789-9272

Отдел рекламы: (499) 246-8402

Отдел подписки: (499) 246-7983

Web-site: www.rusvrach.ru
www.vrach.rusvrach.ru

Адрес редакции и Издателя:
119048, Москва, ул. Усачева, д. 11, корп. 17
1 этаж

Для корреспонденции:
119048, Москва, ул. Усачева, д. 11, корп. 17
1 этаж

Подписной индекс
по каталогу «Роспечать» **71425**

Решением Президиума ВАК журнал «Врач» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Журнал включен в Российский индекс научного цитирования

Журнал зарегистрирован
Министерством печати и информации РФ
Регистрационный номер 0110326 от 23.02.93
Выходит ежемесячно

Полное или частичное воспроизведение или размножение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения Издательского дома «Русский врач»

Редакция не имеет возможности возвращать рукописи
За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет



Издатель: Издательский дом «Русский врач»
Генеральный директор **Г. Зольникова**

НОМЕР ГОТОВИЛИ:

Директор по маркетингу и рекламе **Н. Данилова**
Выпускающий редактор **В. Иконникова**
Редакторы **Г. Суворова, В. Шестопалова**
Корректор **Л. Чуввера**
Верстка **Р. Саргсян**
Набор **Т. Пониткова**

Дата выхода в свет 30.10.15
Формат 60x90/8. Бумага мелованная 80 г/м²
Печать офсетная. Печ.л. 11. Цена свободная
Тираж 14 000. Заказ 68. Отпечатано в ИП «Пушкарев С.В.»
127550, Москва, Дмитровское ш., д. 39, корп. 1

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ С КРОВОТЕЧЕНИЕМ ИЗ ВАРИКОЗНО-РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА

Д. Гарбузенко, доктор медицинских наук, профессор
Южно-Уральский государственный медицинский университет,
Челябинск
E-mail: garb@inbox.ru

Общие мероприятия при введении больных циррозом печени с кровотечением из варикозно-расширенных вен по поддержанию жизненно важных функций организма сочетают со специфическим лечением (фармакотерапия вазоактивными препаратами + эндоскопические методы гемостаза); при неэффективности рекомендуется выполнение трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, лечение.

Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) — наиболее опасное осложнение у больных циррозом печени (ЦП). Даже при применении действующих стандартов лечения характерная для них летальность достигает 20%, причем если в первые 5 дней она обусловлена главным образом кровопотерей, то в последующие 6 нед — развитием полиорганной дисфункции. Важными предвестниками неблагоприятного исхода служат значения градиента печеночного венозного давления (ГПВД), измеренного в течение 24 ч после стабилизации гемодинамики, превышающие 20 мм рт. ст., а также тяжелая печеночная недостаточность. Кроме того, к ним относятся нарушение функции почек, бактериальная инфекция, гиповолемический шок, активное кровотечение из ВРВП при эндоскопии и его ранний рецидив с потребностью в трансфузии более 4 доз эритроцитной массы, наличие гепатоцеллюлярной карциномы и тромбоза воротной вены [1].

Ведение больных ЦП с кровотечением из ВРВП должно быть комплексным с мультидисциплинарным подходом. Такая стратегия предусматривает раннюю диагностику осложнения, поддержание жизненно важных функций организма и специфическую терапию, направленную на обеспечение местного гемостаза и редукцию портального давления. При этом следует стремиться к снижению ГПВД до значений <12 мм рт. ст. или на 20% ниже исходных. Кроме того, не допуская артериальной гипотензии, необходимо уменьшить приток спланхической крови в воротную вену, одновременно сохранив портальный кровоток, участвующий в перфузии печени.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЦП С КРОВОТЕЧЕНИЕМ ИЗ ВРВП

Эндоскопия. Эзофагогастродуоденоскопия с лечебными манипуляциями, направленными на остановку кровоте-

чения из ВРВП, должна быть выполнена как можно раньше, поскольку существует прямая зависимость между ее задержкой более чем на 15 ч и внутрибольничной летальностью. Для улучшения визуализации за 30–120 мин до процедуры рекомендуется внутривенная инфузия 250 мг эритромицина, который, воздействуя на рецепторы мотилина, усиливает моторику желудка.

Диагноз кровотечения из ВРВП устанавливают по наличию активных его проявлений. В случае отсутствия таковых косвенными признаками осложнения являются «белый сок» и сгустки крови на варикозных узлах, а также кровь в просвете пищевода и (или) желудка при исключении других источников.

Оценка тяжести заболевания печени. Почти столетия стандартом для оценки тяжести заболевания, риска летального исхода после хирургических вмешательств при портальной гипертензии и прогноза у больных ЦП остается шкала Чайлд–Туркот–Пью (СТР). Первоначальный ее вариант, описанный в 1964 г. (шкала Чайлд–Туркот), включал 2 количественных (уровень сывороточного билирубина и альбумина) и 3 качественных (асцит, энцефалопатия и нутритивный статус) показателя (табл. 1). Спустя 9 лет в модифицированной версии (шкала Чайлд–Пью) нутритивный статус был заменен протромбиновым временем, а нижний уровень альбумина уменьшен до 28 г/л (табл. 2).

Главными недостатками шкалы СТР являются эмпирический подбор основных ее компонентов, произвольное использование пороговых значений для количественных показателей, возможная неоднозначная трактовка качественных переменных, а также игнорирование других важных критических факторов, например, выраженности нарушений функции почек. Тем не менее она широко применяется для прогнозирования результатов лечения, а также в ретроспективных и рандомизированных клинических испытаниях. Так, мультивариантный анализ, выполненный у 468 пациентов с ЦП, поступивших с острым кровотечением из ВРВП, показал [3], что независимыми прогностическими факторами выживания были низкие баллы шкалы СТР, молодой возраст, антибиотикопрофилактика, эндоскопическая терапия и отсутствие гиповолемического шока. Напротив, неблагоприятными переменными, повышающими риск ранней летальности, являются класс С по шкале СТР, лейкоцитоз >10 • 10⁹/л и тромбоз воротной вены.

Сложные вопросы оптимизации и выбора приоритетов при трансплантации печени послужили основными стимулами к широкому распространению шкалы MELD (Model for End Stage Liver Disease). Вместе с тем следует отметить, что первоначально она создавалась с целью прогноза выживания после трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (TIPS). На основе мультивариантного статистического анализа с использованием Cox-модели было обнаружено, что среди перечня заданных переменных только креатинин, общий билирубин, международное нормализованное отношение (МНО) и этиология ЦП оказывали существенное и независимое влияние на исход операции. В настоящее время формула расчета риска для конкретного пациента выглядит следующим образом: шкала MELD = 9,6 log_e (креатинин, мг/дл) + 3,8 log_e (общий билирубин, мг/дл) + 11,2 log_e (МНО) + 6,4 (этиология ЦП [0 — при холестатической или алкогольной природе, 1 — в других случаях]). Данные вводят в компьютер, где они обрабатываются с помощью специального программного обеспечения; диапазон возможных значений получаемого результата варьирует от 6 до 40.

Как и шкала СТР, шкала MELD имеет ряд недостатков. Несмотря на то, что используемые в ней переменные выби- рались посредством мультивариантного статистического ана- лиза, их общий перечень определялся эмпирическим путем, поэтому нельзя исключить, что некоторые важные показате- ли не учтены. Другим ограничением шкалы MELD является отсутствие четких дискриминант значений; в практическом плане (при отсутствии вычислительной техники) очевидные трудности могут возникнуть во время расчета полученных данных. Вместе с тем шкала MELD оказалась более демон- стративной, чем шкала СТР, в прогнозировании 6-недельной летальности после острого кровотечения из ВРВП: при значе- ниях >19 она превышала 20%, а при <11 баллов была в преде- лах 5% [5].

Реанимация. Начальная реанимация больных ЦП с кровотечением из ВРВП соответствует общей схеме ABC (Airway open + Breath for victim + Circulation) и направлена на поддержание оптимальной доставки кислорода к тка- ням. Из-за высокого риска аспирации желудочного содер- жимого и крови, особенно у пациентов с энцефалопатией и во время эндоскопических манипуляций, важно особое внимание уделять проходимости дыхательных путей, а в ряде случаев рассмотреть необходимость интубации тра- хеи. Существенным является поддержание адекватного насыщения крови кислородом с проведением импульс- ной оксиметрии. Учитывая массивность кровотечений из ВРВП, всегда следует обеспечить надлежащий перифе- рический венозный доступ для проведения полноценной инфузионно-капельной терапии (а нередко – переливания компонентов крови).

Восстановление объема циркулирующей крови и гемо- трансфузии. Вопрос об оптимальном восстановлении объема циркулирующей крови продолжает обсуждаться. Известно, что гиповолемия и длительная гипотензия могут привести к развитию почечной недостаточности и инфекционных осложнений. Тем не менее кровезамещение необходимо проводить осторожно, сохраняя систолическое артериаль- ное давление (САД) на уровне 100 мм рт. ст. Это позволит избежать повышения портального давления и рецидива кровотечения из ВРВП. Кроме того, руководящие прин- ципы Американской ассоциации по изучению заболеваний печени рекомендуют поддерживать уровень гемоглобина (Hb) в пределах 8 г/дл, за исключением больных с продол- жающимся кровотечением, ишемической болезнью сердца или головного мозга.

В большом мультицентровом рандомизированном кон- трольируемом исследовании, включающем 849 пациентов с верхними желудочно-кишечными кровотечениями, при ограниченной трансфузионной терапии с поддержанием Hb на уровне 7–9 г/дл 45-дневная выживаемость оказа- лась существенно выше, чем при использовании либераль- ной стратегии переливания и сохранении Hb в пределах 9–11 г/дл. При отдельном анализе у больных ЦП по шкале СТР классов А и В (31% всех пациентов) получены анало- гичные результаты со значительным снижением частоты по- вторных кровотечений [6].

Коррекция коагулопатии. Традиционное представление о том, что расстройства гемостаза у больных ЦП *a priori* играют важную роль в развитии кровотечений из ВРВП, не подтверждено результатами последних исследований.

Безусловно, характерная для них тромбоцитопения, уменьшение уровня факторов свертывания крови II, V, VII, IX–XI и гиперфибринолиз способствуют гипокоагуля- ции, однако она, как прави- ло, компенсируется адаптив- ными изменениями в системе гемостаза.

Во-первых, снижение числа и функциональной ак- тивности тромбоцитов со- провождается значительным повышением уровня тром- бопластического фактора плазмы – фактора фон Вил- лебранда, который синте- зируется активированными эндотелиальными клетками в результате гемодинамических изменений и воздействия раз- личных гуморальных веществ при портальной гипертен- зии. Во-вторых, уменьшение уровня факторов свертывания крови нивелируется недо- статком естественных анти- коагулянтных протеинов С, S и антитромбина, а также зна- чительной резистентностью к ингибиторному действию тромбомодулина. Наконец,

Таблица 1

Шкала Чайлд–Туркот			
Показатель	Степень отклонения показателей от нормы, баллы		
	1	2	3
Билирубин, мкмоль/л	<34	34–51	>51
Альбумин, г/л	>35	30–35	<30
Асцит	Нет	Контролируемый	Резистентный
Энцефалопатия	Нет	Минимальная	Кома
Нутритивный статус	Хороший	Удовлетворительный	Плохой

Примечание. Класс по шкале Чайлд–Туркот: А – 5–8 баллов (низкий операционный риск); В – 9–11 баллов (сред- ний операционный риск); С – 12–15 баллов (высокий операционный риск).

Таблица 2

Шкала Чайлд–Пью			
Показатель	Степень отклонения показателей от нормы, баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Контролируемый	Резистентный
Энцефалопатия	Нет	Минимальная	Кома
Билирубин, мкмоль/л	<34	34–51	>51
Альбумин, г/л	>35	28–35	<28
Протромбин, с	<4	4–6	>6

Примечание. Класс по шкале Чайлд–Пью: А – 5–6 баллов (низкий операционный риск); В – 7–9 баллов (средний операционный риск); С – 10–15 баллов (высокий операционный риск).

гиперфибринолиз может быть уравновешен сопутствующим снижением профибринолитиков. Тем не менее при неконтролируемом кровотечении из ВРВП это сбалансированное состояние гемостаза легко нарушается, что приводит к смещению равновесия в сторону либо гипо-, либо гиперкоагуляции [7].

Кровоостанавливающий эффект свежезамороженной плазмы и тромбоцитарной массы в этой ситуации должным образом не доказан [15]. Не выявило существенных преимуществ и назначение десмопрессина, несмотря на его способность одновременно с увеличением VIII фактора свертывания крови и фактора фон Виллебранда значительно уменьшать время кровотечения и сокращать активированное частичное тромбопластиновое время [8]. Напротив, рекомбинантный активированный фактор коагуляции VII не только способствовал успешному гемостазу при острых кровотечениях из ВРВП, но также снижал частоту ранних рецидивов и положительно влиял на 5-дневную летальность у больных декомпенсированным ЦП (>8 баллов по шкале СТР). Однако существенным препятствием к его рутинному применению являются повышенный риск артериальных тромбоэмболических осложнений и высокая стоимость препарата [9].

Антибактериальная терапия. Эндотоксемия вследствие транслокации грамотрицательных бактерий из кишечника играет важную роль в патогенезе осложнений портальной гипертензии при ЦП, в частности, кровотечений из ВРВП [10]. Для предотвращения их ранних рецидивов все современные практические руководства и консенсусные решения указывают на необходимость включения в комплексное лечение антибактериальной терапии. При этом рекомендуется пероральный прием норфлоксацина (400 мг каждые 12 ч в течение 7 дней) либо у больных декомпенсированным ЦП — внутривенное введение цефтриаксона (1–2 г/сут в течение 7 дней). В систематическом обзоре и метаанализе N. Chavez-Tapia и соавт. [11] отметили, что использование антибиотиков значительно снижает общую летальность, частоту рецидивов кровотечений из ВРВП и длительность госпитализации. Вместе с тем вопрос об обязательном применении антибиотиков у пациентов с ЦП класса А по шкале СТР требует дальнейшего обсуждения.

Лечение дисфункции почек. Грозным осложнением кровотечений из ВРВП у больных декомпенсированным ЦП, связанным с плохой краткосрочной выживаемостью, является острое повреждение почек — ОПП (ранее употреблявшийся термин: «острая почечная недостаточность»). Это состояние может сопровождаться острым тубулярным некрозом и обусловлено уменьшением почечного кровотока на фоне гиповолемии, а также бактериальной инфекцией, которая сопутствует кровопотере даже при отсутствии септического шока. Долгое время традиционными диагностическими критериями почечной недостаточности было увеличение уровня сывороточного креатинина более чем на 50% от исходного до пороговых значений, превышающих 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л). Изменения последних лет заключаются в стадийной системе оценки ОПП, основанной на

определении в течение длительного срока уровня сывороточного креатинина. У больных ЦП для ранней диагностики осложнения и своевременной терапии с учетом стадийности процесса внедрены критерии AKIN (Acute Kidney Injury Network) (табл. 3), которые также оказались предвестниками неблагоприятного исхода.

Лечение больных ЦП с ОПП на ранней стадии заключается в уменьшении доз диуретиков, отмене потенциально нефротоксических средств, вазодилататоров и нестероидных противовоспалительных препаратов. Гиповолемии необходимо корректировать кристаллоидами или альбумином. Кроме того, важны своевременное выявление и лечение бактериальных инфекций. При прогрессировании заболевания диуретики следует полностью исключить, а доза альбумина должна составлять 1 г на 1 кг массы тела в сутки, но не превышать 100 г. Некоторые эксперты считают также целесообразным раннее использование вазоконстрикторов (таких как терлипрессин, норадrenalин или мидодрин). В частности, терлипрессин вводят внутривенно болюсно, начиная с 0,5–1,0 мг каждые 4–6 ч, либо в виде постоянных внутривенных инфузий в дозе 2 мг/сут. Если уровень креатинина к 3-му дню не снижается более чем на 25%, количество препарата, вводимого посредством внутривенных инъекций, увеличивают до 2 мг каждые 4 ч или до 12 мг/сут при непрерывном влипании.

Питание. Поскольку несвоевременное кормление больных ЦП, поступивших с клинической картиной кровотечения из ВРВП, способствует повышенной восприимчивости к инфекциям и нарушению функции почек, их питание должно быть возобновлено через 24 ч после достижения гемостаза. Из-за более низкой стоимости и отсутствия осложнений энтеральное питание всегда предпочтительнее парентерального. Следует также отметить, что в настоящее время отсутствуют доказательства целесообразности применения диет с низким содержанием белка.

Профилактика печеночной энцефалопатии. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, для профилактики печеночной энцефалопатии больным ЦП с кровотечением из ВРВП назначают лактулозу 25 мл каждые 12 ч до достижения 2–3 мягких испражнений с последующим подбором дозы для поддержания 2–3 мягких испражнений в сутки.

СПЕЦИФИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВРВП

В соответствии с текущими клиническими рекомендациями специфические мероприятия 1-й линии при кровотечениях из ВРВП должны заключаться в сочетании фармакотерапии вазоактивными препаратами с эндоскопическими методами гемостаза [13].

Таблица 3

Критерии AKIN		
Стадия	Скорость клубочковой фильтрации	Темп диуреза
I	Увеличение уровня сывороточного креатинина в 1,5–1,9 раза от исходного или $\geq 0,3$ мг/дл (≥ 26 мкмоль/л)	<0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч
II	Увеличение уровня сывороточного креатинина в 2,0–2,9 раза от исходного	<0,5 мл/кг/ч в течение 12 ч
III	Увеличение уровня сывороточного креатинина в 3,0 раза от исходного или $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,6$ мкмоль/л) с быстрым ростом по крайней мере до $\geq 0,5$ мг/дл (44 мкмоль/л)	<0,3 мл/кг/ч в течение ≥ 24 ч или анурия в течение 12 ч

Фармакотерапия вазоактивными препаратами. Действие лекарственных средств, принятых для лечения портальной гипертензии, сводится главным образом к редукции спланхического полнокровия и уменьшению выраженности гемодинамического циркуляторного статуса, что способствует снижению давления как в воротной вене, так и в ВРВП [14]. Поскольку при развитии кровотечения существует реальная угроза жизни больных, указанные препараты необходимо назначить как можно раньше (в идеале – на догоспитальном этапе) и продолжать не менее 5 дней [29]. Метаанализ M. Wells и соавт. [15] показал, что своевременное применение вазоактивных препаратов обеспечивает эффективный гемостаз, снижает потребность в переливании крови, сокращает длительность госпитализации и уменьшает 7-дневную летальность.

Синтетический аналог гормона задней доли гипофиза вазопрессина с более длительной биологической активностью и лучшим профилем безопасности *терлипессин* (N-триглицил-8-лизин-вазопрессин) действует на специфические V_1 -рецепторы гладкой мускулатуры артерий, в частности, артериол органов брюшной полости, и вызывает их сокращение. S. Møller и соавт. [16], изучив влияние терлипессина на гемодинамику у больных ЦП с портальной гипертензией, установили, что внутривенное болюсное введение 2 мг препарата обуславливает быстрое снижение портального давления и печеночного кровотока (соответственно на 17 и 29%), увеличивает АД и системное сосудистое сопротивление (соответственно на 26 и 61%), а также уменьшает сердечный выброс, частоту сердечных сокращений и растяжимость артерий (соответственно на 18; 11 и 32%).

Продолжительность действия терлипессина сохраняется до 4 ч, что позволяет назначать его в виде периодических внутривенных инъекций (в случае необходимости возможна и непрерывная инфузия). При кровотечении из ВРВП взрослым с массой тела >40 кг терлипессин вводят каждые 4 ч по 2 мг в первые 1–2 сут и по 1 мг в течение 2–5 последующих дней. В эти сроки его эффективность составляет соответственно 75–80 и 67% [17].

Наиболее частые побочные эффекты, связанные с применением терлипессина (умеренные боли в животе, артериальная гипертензия, гипонатриемия), как правило, после его отмены претерпевают регресс. Тяжелые сердечно-сосудистые и ишемические нарушения встречаются примерно у 15% пациентов. В связи с этим препарат не рекомендуется использовать у больных, страдающих ишемической болезнью сердца или головного мозга, сосудистыми заболеваниями нижних конечностей или кишечника, кардиомиопатией, гипертонической болезнью, бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, а также с нарушением сердечного ритма и у лиц старше 70 лет.

Соматостатин представляет собой циклический 14-аминокислотный пептид, который секретируется нервными, эндокринными и энтероэндокринными клетками в гипоталамусе и пищеварительной системе (в желудке, кишечнике и дельта-клетках поджелудочной железы). Кроме него, у больных ЦП для лечения кровотечений из ВРВП также применяются синтетические аналоги препарата (октреотид, окрид, вапреотид и др.).

Соматостатин блокадой сопряженных с G-белком рецепторов $ЭТ_A$ препятствует индуцированному эндотелином-1 сокращению звездчатых клеток печени, что приводит к расширению синусоидов и уменьшению печеночного сосудисто-

го сопротивления. Подобное действие октреотида связано со снижением уровня внутриклеточного Ca^{2+} .

Редукция портального притока, вызванная соматостатином, объясняется ослаблением спланхического полнокровия за счет его антисекреторного влияния на выработку глюкагона и других желудочно-кишечных сосудорасширяющих пептидов. Позитивное влияние октреотида на внутриорганный кровоток обусловлено потенцированием действия протеинкиназа-C-зависимых вазоконстрикторов через рецепторы соматостатина 2-го подтипа.

Показано, что у больных ЦП с портальной гипертензией внутривенное болюсное введение 250 мкг соматостатина способствует редукции на 28,4% заклиненного печеночного венозного давления и на 15–71% – давления в ВРВП. Постоянная инфузия препарата на 17% уменьшает заклиненное печеночное венозное давление и на 17,4% – печеночный кровоток. Более значимый эффект обеспечивают высокие дозы соматостатина (500 мкг/ч), которые к тому же снижают на 45% азигальный кровоток в случае болюсного применения и на 23% – при непрерывном вливании. К сожалению, позитивное действие на гемодинамику препаратов этой группы непродолжительно, даже несмотря на значительно больший период полураспада синтетических аналогов соматостатина, чем природного гормона, что, вероятно, связано с десенситизацией или тахифилаксией [18].

При кровотечении из ВРВП 250 мкг соматостатина вначале вводят внутривенно болюсно, затем – в виде постоянных вливаний в объеме 250–500 мкг/ч в течение 2–5 дней. Первая доза октреотида и вапреотида составляет 50 мкг с последующей инфузией в режиме 50 мкг/ч. Тяжелые осложнения во время данной терапии встречаются редко. Примерно у 21% больных могут отмечаться рвота и гипергликемия, которые, как правило, легко корректируются.

В целом соматостатин показал достаточную эффективность при лечении кровотечений из ВРВП, а по своему влиянию на гемостаз и смертность был аналогичен терлипессину с лучшим профилем безопасности [19]. В то же время эффективность октреотида в качестве монотерапии портальной гипертензии в настоящее время не установлена.

Эндоскопические методы гемостаза. Эндоскопическая склеротерапия ВРВП получила развитие с середины 1970-х годов прошлого столетия. При ее осуществлении склерозант вводят как непосредственно в расширенные вены области гастроэзофагеального соединения (5% раствор этаноламина олеата), так и паравазально (1% раствор этоксисклерола/полидоканаола). По данным L. Laine и соавт. [20], эндоскопическая склеротерапия способна контролировать кровотечение из ВРВП по крайней мере у 62% больных, существенно снижать частоту ранних рецидивов и положительно влиять на раннюю летальность. Она не имела преимуществ перед вазоактивными препаратами [21], однако при одновременном использовании обоих методов гемостатический эффект был выше, чем каждого из них в отдельности [22].

Различают ранние (в первые 24 ч после инъекции) и поздние (через несколько дней или недель) осложнения эндоскопической склеротерапии, которые могут быть местными и системными. Умеренное преходящее нарушение моторики пищевода при наличии варикозных изменений наблюдается часто, однако стойкая дисфагия, как правило, связана с формированием рубцовых стриктур, риск развития которых зависит от числа процедур и количества введенного склерозанта. Серьезным поздним осложнением являются язвы слизистой

оболочки пищевода; при обширном поражении они могут вызвать кровотечения, привести к некрозу стенки, ее перфорации и медиастиниту. Хотя бактериемия после эндоскопической склеротерапии наблюдается у каждого 2-го больного, протекает она обычно латентно, а большинство инфекционных осложнений (таких как менингит, паранефрит, абсцесс мозга, эндокардит, пневмония) встречаются редко. Неблагоприятным последствием процедуры является отмеченный в ряде случаев рост ГПВД, что может стать причиной раннего рецидива кровотечения.

Предложенное в 1986 г. G. Stiegmann лигирование ВРВП в настоящее время является эндоскопическим методом выбора при лечении связанных с ними кровотечений. В отличие от индукции химического воспаления и тромбоза после введения склерозирующих агентов, эластично-кольцевая лигатура, захватывая участки слизистого и подслизистого слоев пищевода в области варикозного узла, вызывает странгуляцию и последующий фиброз. Из-за того, что вовлеченный объем ткани мал, возникшие изъязвления всегда поверхностные, а патологические изменения незначительные. По сравнению с эндоскопической склеротерапией, лигирование ВРВП способствует более быстрой их облитерации и сопровождается меньшим числом ранних рецидивов кровотечения. Кроме того, сочетание применения эндоскопического лигирования с терлипрессином либо октридом оказалось более эффективным, чем терапия только вазоактивными препаратами [23, 24].

Зонд Сенгстакена-Блэкмора и стентирование пищевода. Использование 3-просветного зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора позволяет достичь первичного гемостаза у 40–90% больных с острым кровотечением из ВРВП. Однако высокая частота ранних рецидивов после распускания пневмобаллонов и риск развития опасных для жизни осложнений делают его применение целесообразным лишь в случае рефрактерных кровотечений при невозможности выполнения описанных способов.

Альтернативой баллонной тампонаде может быть установка саморасширяющихся цельноплетеных, полностью покрытых пищеводных нитиноловых стентов SX-Ella Danis, которые специально разработаны для лечения острых кровотечений из ВРВП. Этот метод сопровождается меньшим числом побочных эффектов, допускает сохранение энтерального питания, а возможность длительного размещения стента позволяет стабилизировать состояния пациента и планировать мост-терапию (например, TIPS или повторное эндоскопическое лечение). При успешном выполнении процедуры эффективность первичного гемостаза достигает 70–100%. Главным ее недостатком является миграция стента (у 20% больных) [25].

TIPS. Многочисленные исследования показали, что TIPS является чрезвычайно полезным методом лечения острых кровотечений из ВРВП, позволяющим добиться окончательного гемостаза до 90–95% случаев. Тем не менее текущие клинические руководства относят его к мероприятиям 2-й линии и рекомендуют применять только при неэффективности консервативной и (или) эндоскопической терапии. Подобный подход объясняется связанной с TIPS высокой летальностью, прежде всего при декомпенсированном ЦП. Вместе с тем было замечено, что у части больных изначально стабильная функция печени к моменту его выполнения была скомпрометирована рефрактерными кровотечениями, что и послужило причиной неблагоприятного исхода [26].

Увеличение опыта применения TIPS, а также разработка новых технологий, в частности, внедрение расширяющихся, покрытых политетрафторэтиленом стентов, позволяющих существенно продлить их проходимость и снизить частоту энцефалопатии, стало стимулом к пересмотру роли этого метода в лечении кровотечений из ВРВП. Была выдвинута идея о раннем его выполнении у больных ЦП с повышенным риском, в частности, имеющих ГПВД ≥ 20 мм рт. ст., либо класса В по шкале СТР с активным кровотечением или класса С при наличии < 14 баллов. Правильность выбора последнего критерия подтвердили результаты международного рандомизированного ретроспективного клинического испытания, в котором 30 больных ЦП с кровотечением из ВРВП получили стандартную терапию 1-й линии (1-я группа), а 45 – перенесли TIPS (2-я группа). За время наблюдения в течение 13–14 мес рецидивы кровотечения зарегистрированы у 50% пациентов 1-й группы и лишь у 7% – 2-й; летальность составила соответственно 33 и 13% [27].

Хирургическое лечение. Хирургические вмешательства при острых кровотечениях из ВРВП выполняются редко и могут быть рассмотрены лишь в случае неэффективности консервативной и (или) эндоскопической терапии и когда TIPS осуществить невозможно по техническим или организационным причинам, либо из-за анатомических проблем. Описаны различные варианты портокавальных анастомозов и операции азигопортального разобщения.

Уникальный, более чем полувековой опыт применения неотложных прямых портокавальных анастомозов недавно представила хирургическая клиника Калифорнийского университета из Сан-Диего. В 2 проспективных рандомизированных клинических испытаниях с участием 365 больных ЦП сравнили эффективность этой операции с эндоскопической склеротерапией и TIPS. Пациенты по степени нарушения функции печени были почти идентичны, причем 1/3 из них относились к классу С шкалы СТР. Во всех группах время от начала соответствующего лечения не превышало 8–12 ч. В итоге первичный гемостаз был достигнут при эндоскопической склеротерапии в 20% случаев, при TIPS – в 22%, портокавальном шунтировании – в 97–100%; рецидивирующая энцефалопатия имела место соответственно в 35; 61 и 15% случаев. Выживаемость оказалась в 5 раз выше у больных, перенесших хирургическое вмешательство [28]. Следует отметить, что другие авторы подобных результатов не получали.

D. Voros и соавт. [29] сообщили, что модифицированная операция Sugiura, выполненная в экстренном порядке у 46 пациентов с ЦП (по шкале СТР класс А – у 4, В – у 16, С – у 26), позволила у всех остановить кровотечение из ВРВП. Послеоперационная летальность составила 23,9%, при этом умерли 9 больных класса С по шкале СТР и 2 – класса В по шкале СТР. В отдаленном периоде (наблюдение от 14 мес до 22 лет) рецидивы кровотечения отмечены в 58,4% случаев; 5-летняя выживаемость составила 62,5%.

В России наиболее часто в urgentной ситуации применяется операция, предложенная в 1959 г. М.Д. Пациорой, которая заключается в проксимальной гастротомии и тщательном прошивании варикозно-расширенных вен кардиального отдела желудка и кардиоэзофагеального перехода. Дополнение ее деваскуляризацией желудка способствовало повышению 2-летней выживаемости с 77 до 97%, увеличению гемостатического эффекта с 51 до 89%, снижению частоты рецидивов венообразования с 25 до 5% и уменьшению проявлений гастропатии в отдаленном послеоперационном периоде [30].

Лучшее понимание патогенеза портальной гипертензии при ЦП и развитие новых технологий позволили достичь очевидных успехов в управлении кровотечениями из ВРВП. Вместе с тем даже несмотря на применение текущих стандартов лечения связанная с ними летальность остается высокой. Можно предположить, что стратификация риска кровотечений из ВРВП у больных ЦП позволит адаптировать терапевтические подходы к ожидаемым результатам для каждого из них, а именно, инициировать раннее применение более агрессивных методов при наличии предикторов неблагоприятного исхода и обезопасить от ненужных инвазивных процедур пациентов с хорошим прогнозом. Дальнейшее изучение данной проблемы будет способствовать совершенствованию результатов лечения этого тяжелого осложнения.

Литература

- Rajoriya N., Tripathi D. Historical overview and review of current day treatment in the management of acute variceal haemorrhage // *World J. Gastroenterol.* – 2014; 20 (21): 6481–94.
- Hsu Y., Chung C., Tseng C. et al. Delayed endoscopy as a risk factor for in-hospital mortality in cirrhotic patients with acute variceal hemorrhage // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009; 24 (7): 1294–9.
- Carbonell N., Pauwels A., Serfaty L. et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades // *Hepatology.* – 2004; 40 (3): 652–9.
- Amitrano L., Guardascione M., Manguso F. et al. The effectiveness of current acute variceal bleed treatments in unselected cirrhotic patients: refining short-term prognosis and risk factors // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012; 107 (12): 1872–8.
- Reverter E., Tandon P., Augustin S. et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding // *Gastroenterology.* – 2014; 146 (2): 412–9.
- Villanueva C., Colomo A., Bosch A. et al. Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding // *N. Engl. J. Med.* – 2013; 368 (1): 11–21.
- Lisman T., Porte R. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences // *Blood.* – 2010; 116 (6): 878–85.
- Arshad F., Stoof S., Leebeek F. et al. Infusion of DDAVP does not improve primary hemostasis in patients with cirrhosis // *Liver Int.* – 2015; 35 (7): 1809–15.
- Bendtsen F., D'Amico G., Rusch E. et al. Effect of recombinant Factor VIIa on outcome of acute variceal bleeding: an individual patient based meta-analysis of two controlled trials // *J. Hepatol.* – 2014; 61 (2): 252–9.
- Гарбузенко Д.В., Микуров А.А. Роль эндотоксемии в развитии кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени // *Рос. мед. журн.* – 2011; 6: 47–9.
- Chavez-Tapia N., Barrientos-Gutierrez T., Tellez-Avila F. et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011; 34 (5): 509–18.
- Lata J. Hepatorenal syndrome // *World J. Gastroenterol.* – 2012; 18 (36): 4978–84.
- De Franchis R. Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension // *J. Hepatol.* – 2015; 63 (3): 743–52.
- Garbuzenko D.V. Contemporary concepts of the medical therapy of portal hypertension under liver cirrhosis // *World J. Gastroenterol.* – 2015; 21 (20): 6117–26.
- Wells M., Chande N., Adams P. et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2012; 35 (11): 1267–78.
- Møller S., Hansen E., Becker U. et al. Central and systemic haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertensive patients // *Liver.* – 2000; 20 (1): 51–9.
- Ioannou G., Doust J., Rockey D. Systematic review: terlipressin in acute oesophageal variceal haemorrhage // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003; 17 (1): 53–64.
- Escorsell A., Bandi J., Andreu V. et al. Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension // *Gastroenterology.* – 2001; 120 (1): 161–9.
- Abrales J., Bosch J. Somatostatin and analogues in portal hypertension // *Hepatology.* – 2002; 35 (6): 1305–12.
- Laine L., Planas R., Nevens F. et al. Treatment of the acute bleeding episode. In: de Franchis R, editor. Portal Hypertension IV. Proceedings of the fourth Baveno International Consensus Workshop on methodology of diagnosis and treatment / Oxford: Blackwell Publishing, 2006; p. 217–42.
- D'Amico G., Pietrosi G., Tarantino I. et al. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis // *Gastroenterology.* – 2003; 124 (5): 1277–91.
- Bañares R., Albillos A., Rincón D. et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis // *Hepatology.* – 2002; 35 (3): 609–15.
- Lo G., Chen W., Wang H. et al. Low-dose terlipressin plus banding ligation versus low-dose terlipressin alone in the prevention of very early rebleeding of oesophageal varices // *Gut.* – 2009; 58 (9): 1275–80.
- Liu J., Liu J. Comparison of emergency endoscopic variceal ligation plus octreotide or octreotide alone for acute esophageal variceal bleeding // *Chin. Med. J.* – 2009; 122 (24): 3003–6.
- Cárdenas A., Fernández-Simon A., Escorcell A. Endoscopic band ligation and Esophageal stents for acute variceal bleeding // *Clin. Liver Dis.* – 2014; 18 (4): 793–808.
- Loffroy R., Estivalet L., Cherblanc V. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of acute variceal hemorrhage // *World J. Gastroenterol.* – 2013; 19 (37): 6131–43.
- García-Pagán J., Di Pascoli M., Caca K. et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study // *J. Hepatol.* – 2013; 58 (1): 45–50.
- Orloff M. Fifty-three years' experience with randomized clinical trials of emergency portacaval shunt for bleeding esophageal varices in Cirrhosis: 1958–2011 // *JAMA Surg.* – 2014; 149 (2): 155–69.
- Voros D., Polydorou A., Polymeneas G. et al. Long-term results with the modified Sugiura procedure for the management of variceal bleeding: standing the test of time in the treatment of bleeding esophageal varices // *World J. Surg.* – 2012; 36 (3): 659–66.
- Шерцингер А.Г., Манукьян Г.В., Жигалова С.Б. и др. Модификация операции М.Д. Пациоры у больных портальной гипертензией // *Хирургия.* – 2012; 10: 9–13.

TREATMENT OF PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS AND ESOPHAGEAL VARICEAL BLEEDING

Professor D. Garbuzenko, MD

South Ural State Medical University, Chelyabinsk

Overall measures in the management of these patients to maintain vital functions are combined with specific treatment (pharmacotherapy with vasoactive agents + endoscopic hemostatic methods); if inefficient, it is best to perform transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

Key words: liver cirrhosis, portal hypertension, esophageal variceal bleeding, treatment.