

47. Kileynikov D.V., Orlov Yu.A., Mazur V.V., Platonov D.Yu., Mazur E.S. Influence of replacement therapy levotiroksin on arterial hypertension and remodeling of heart at patients with primary hypothyroidism. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2011; 7 (1): 41—4. (in Russian)
48. Mazur E.S., Kileynikov D.V., Orlov Yu.A., Mazur V.V., Timoshov T.Yu. To a question of pathogenesis of arterial hypertension at patients with primary hypothyroidism. *Arterial'naya gipertenziya*. 2012; 18 (1): 58—61. (in Russian)
49. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Rekomendatsii po kolichestvennoy otsenke struktury i funktsii kamer serdtsa. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2012; (pril. 1); 3. (in Russian)
50. Kapralova I.Yu., Verbovoy A.F., Sharonova L.A. The levels of adipokins and indicators of an echocardiography at women with a hypothyroidism. *Klinitsist*. 2014; (2): 17—21. (in Russian)
51. Kravets E.B., Idrisova E.M., Damdindorz D., Latypova V.N. Echocardiographic features at patients with a hypothyroidism of various expressiveness in the outcome of an autoimmune tireoidit. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2009; 5 (2): 45—50. (in Russian)
52. Ledentsova O.V. Influence of replacement therapy levotiroksiny on diastolic function of heart at a subclinical hypothyroidism. *Medial'*. 2013; 4 (9): 52—4. Available at: www.medial-journal.ru (in Russian)
53. Kapralova I.Yu. Indicators of a lipid profile and functional condition of a myocardium at women with a hypothyroidism. *Endokrinologiya: Novosti, mneniya, obuchenie*. 2014; (2): 60—3. (in Russian)
54. Preobrazhenskiy D.V., Sidorenko B.A., Marenich A.V. et al. Modern therapy of arterial hypertension. Recommendations of the European society about hypertension and European society of cardiologists. *Kardiologiya*. 2003; (12): 91—103. (in Russian)
55. Verbovoy A.F., Kapralova I.Yu., Sharonova L.A., Shvetsova N.I. Indicators of systolic and diastolic function of a myocardium of the left ventricle at patients with a hypothyroidism. In: *Materials of IV Congress of Therapists of Siberia and the Far East. Novosibirsk, November 18—19, 2014*. Novosibirsk; 2014: 49. (in Russian)
56. Nikonorova I.V., Kozyrev O.A. Echocardiographic picture at women with chronic heart failure and the broken function of a thyroid gland. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2012; XIX (1): 126—9. (in Russian)
57. Kileynikov D.V., Semenychev D.G., Mazur V.V., Mazur E.S. Influence of compensation of the tireoid status on a functional condition of cardiovascular system at patients with primary hypothyroidism. *Terapevt*. 2014; (1): 25—30. (in Russian)
58. Rybchinskaya I.I. *Kliniko-gemodinamichesky Aspects of Damage of Heart at Patients with an Arterial Hypertension at a Postoperative Hypothyroidism: Diss.* Orenburg; 2011. (in Russian)
59. Shved N.I., Pripkhan I.B., Berkasova I.V., Valeeva V.A. Types of a diastolic dysfunction of the left ventricle at patients with stable stenocardia in combination with a hypothyroidism. *The electronic periodical "Medicine and education in Siberia"*. 2014; (2). (in Russian)
60. Sukmanova I.A., Yakhontov D.Ya., Pospelova T.I. Metabolic violations and function an endoteliya at diastolic HSN in different age groups. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2010; (2): 116—9. (in Russian)
61. Gurgenyanyan C.V., Adamyan K.G., Vatinyan S.Kh., Nikogosyan K.G., Zelveyan P.A. Structural and functional remodeling warmly-sosudistoy systems at an arterial hypertension. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2011; (2): 17—21. (in Russian)
62. Erkan G., Erkan A.F., Cemri M. et al. The evaluation of diastolic dysfunction with tissue Doppler echocardiography in women with subclinical hypothyroidism and the effect of L-thyroxine treatment on diastolic dysfunction: a pilot study. *J. Thyroid Res*. 2011; Article ID 654304. 7 pages. Available at: <http://dx.doi.org/10.4061/2011/654304>

Поступила 22.09.15

Принята в печать 17.11.15

© ГАРБУЗЕНКО Д.В., 2016

УДК 616.145.74-007.64-031:611.329]-005.1-084

Гарбузенко Д.В.

ПРИНЦИПЫ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, г. Челябинск

Для корреспонденции: Гарбузенко Дмитрий Викторович — д-р мед. наук, проф. каф. фак. хирургии; e-mail: garb@inbox.ru

В обзоре рассматриваются современные принципы первичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных с циррозом печени в зависимости от стадии портальной гипертензии.

Для поиска научных публикаций применяли базу данных PubMed, поисковую систему Google Scholar, кокрановские систематические обзоры, а также пристатейные списки литературы. Статьи, соответствующие цели обзора, отбирали за период с 1980 г. по 2015 г. по следующим терминам: «кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода», «профилактика», «портальная гипертензия». Критерии включения ограничивались первичной профилактикой кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени.

Анализ данных литературы показал, что, хотя препаратами выбора для первичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени являются неселективные β-адреноблокаторы, их применение рекомендуется лишь при клинически значимой портальной гипертензии и прежде всего у пациентов с варикозно расширенными венами пищевода среднего и большого размера. В тех случаях, когда указанная терапия противопоказана, целесообразно эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода.

Ключевые слова: цирроз печени; портальная гипертензия; варикозное расширение вен пищевода; кровотечения; первичная профилактика.

Для цитирования: Гарбузенко Д.В. Принципы первичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных с циррозом печени. *Клин. мед.* 2016; 94 (6): 503—509. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-7-503-509

Garbuzenko D.V.

THE PRINCIPLES OF PRIMARY PREVENTION OF BLEEDING FROM ESOPHAGEAL VARICES IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

South Ural State Medical University, 454092, Chelyabinsk, Russia

The principles of primary prevention of bleeding from esophageal varices in patients with liver cirrhosis are discussed with reference to the stage of portal hypertension. The information was collected from the PubMed database, Google Scholar retrieval system, Cochrane reviews, and lists of references from relevant publications for 1980—2015 using the key words «bleeding from esophageal varices», «prophylaxis», «portal hypertension». Inclusion criteria were confined to primary prophylaxis of bleeding from esophageal varices in patients with liver cirrhosis. The analysis showed that the drugs of choice for primary prophylaxis of bleeding from esophageal varices in patients with liver cirrhosis are non-selective beta-adrenoblockers, but their application is indicated only in case of clinically significant portal hypertension in patients with large and medium-

size esophageal varices. When the use of these drugs is contraindicated, endoscopic ligation of esophageal varices can be recommended.

Key words: liver cirrhosis; portal hypertension; esophageal varices; bleeding; primary prophylaxis.

Citation: Garbuzenko D.V. The principles of primary prevention of bleeding from esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Klin. Med.* 2016; 94 (7): 503—509. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-7-503-509

Correspondence to: Dmitry V. Garbuzenko – MD, PhD, DSc, prof. of Department of Faculty Surgery South Ural State Medical University, E-mail: garb@inbox.ru

Received 07.09.15
Accepted 20.10.15

Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) являются наиболее опасным осложнением портальной гипертензии (ПГ) у больных циррозом печени (ЦП). Стратификация риска и определение индивидуального подхода к выбору лечебных мероприятий, препятствующих формированию ВРВП и развитию кровотечений из них, представляют собой актуальную проблему современной гепатологии [1].

Патофизиологические механизмы портальной гипертензии при циррозе печени

В основе патогенеза ПГ при ЦП лежит увеличение печеночного сосудистого сопротивления портальному кровотоку. В настоящее время установлено, что, помимо грубой структурной перестройки в печени, вследствие диффузного фиброза и формирования узлов регенерации, ремоделирования и капилляризации синусоидов этому способствуют эндотелиальная дисфункция и расстройство паракринного взаимодействия между поврежденными гепатоцитами, синусоидальными эндотелиальными клетками, клетками Купфера и активированными звездчатыми клетками печени [2]. Дальнейшее развитие спланхического полнокрова, формирование естественных портосистемных шунтов и установившийся гипердинамический циркуляторный статус как следствие сложных процессов ангиогенеза, сосудистого ремоделирования и эндотелиальной дисфункции приводят к прогрессированию ПГ и возникновению свойственных для нее осложнений, в частности кровотечений из ВРВП [3].

Стратификация риска кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных с циррозом печени

Определение ВРВП у больных ЦП посредством фиброзофагогастроскопии (ФЭГС) является традиционным методом диагностики ПГ, однако примерно у 50% пациентов с впервые выявленным заболеванием изначально они отсутствуют, в течение года формируются у 5—12%, а у 6—70% больных в течение последующих двух лет происходит увеличение их размера [4]. Вместе с тем появление ВРВП у пациентов с компенсированным ЦП более чем в 3 раза повышает риск смерти в течение 1 года [5].

Учитывая ограниченные возможности ФЭГС в ранней диагностике ПГ для своевременного ее выявления рекомендуется измерять градиент печеночного венозного давления (ГПВД), который служит наиболее точным эквивалентом портального давления. Нор-

мальные показатели ГПВД находятся в пределах 1—5 мм рт. ст., а уровень, превышающий эти границы до значений 10 мм рт. ст., свидетельствует о наличии ПГ. При ГПВД 10—12 мм рт. ст. формируются пищеводные варикозы, а дальнейшее повышение существенно усугубляет риск кровотечений из них. Следовательно, больные с ЦП могут иметь либо субклиническую ПГ (ГПВД 6—10 мм рт. ст.), либо клинически значимую ПГ (ГПВД более 10 мм рт. ст.) и в зависимости от этого быть разделены на группы нуждающихся в предпервичной профилактике, препятствующей образованию ВРВП, и нуждающихся в мероприятиях, направленных на предупреждение кровотечений из них [6].

Если измерение ГПВД невозможно, для раннего выявления субклинической ПГ и перехода ее в клинически значимую ПГ допускается применение альтернативных методов [7], из которых у больных вирусным ЦП наиболее достоверным методом является оценка эластичности печени посредством транзитной эластометрии (20—25 кПа и более) [1].

При выборе лечебной тактики необходимо учитывать стадийность клинического течения ЦП, во многом определяющую прогноз заболевания [8].

Стадия I: отсутствие ВРВП у больных с компенсированным ЦП. При этом они могут иметь как субклиническую, так и клинически значимую ПГ.

Стадия II: наличие ВРВП у больных с компенсированным ЦП.

Стадия III: наличие кровотечения из ВРВП у больных ЦП при отсутствии таких признаков декомпенсации, как асцит, желтуха, энцефалопатия.

Стадия IV: наличие у больных ЦП одного из следующих признаков декомпенсации — асцита, желтухи или энцефалопатии — вне зависимости от наличия ВРВП.

Стадия V: наличие у больных ЦП более одного из следующих признаков декомпенсации — асцита, желтухи или энцефалопатии — вне зависимости от наличия ВРВП.

Показано, что у 6—8% пациентов с ЦП I стадии (смертность около 1% в год) в течение года ЦП может прогрессировать до II стадии (смертность около 3,4% в год), а у 4—6% — до III стадии (смертность около 25% в год).

Профилактическая фармакотерапия портальной гипертензии

Разрыв ВРВП происходит в результате напряжения их стенки, напрямую связанного с толщиной вены и

диаметром варикозного узла, а также с трансмуральным давлением, величина которого коррелирует с выраженностью ПГ [9]. Следовательно, фармакотерапия, направленная на уменьшение портального давления, будет препятствовать росту ВРВП и снижать риск кровотечения из них. Ее целью должна быть коррекция характерных для ПГ гемодинамических нарушений; при этом следует стремиться к редукции ГПВД до значений менее 12 мм рт. ст. (на 20% ниже исходных показателей). Кроме того, не допуская артериальной гипотензии, необходимо ограничить приток спланхической крови в воротную вену, одновременно сохранив портальный кровоток, участвующий в перфузии печени [10].

После того как D. Lebgес и соавт. [11] описали применение пропранолола у больных ПГ, были проведены многочисленные исследования, и в настоящее время неселективные β -адреноблокаторы считаются препаратами выбора для профилактики кровотечений из ВРВП. Они действуют на несколько звеньев патогенеза ПГ при ЦП:

- блокада β_2 -адренорецепторов оказывает неограниченное α_1 -адренергическое влияние на артериолы внутренних органов, способствуя спланхической вазоконстрикции и снижению портального притока;
- блокада β_1 -адренорецепторов уменьшает сердечный выброс, что улучшает гипердинамический циркуляторный статус;
- уменьшение кишечного транзитного времени устраняет избыточный рост бактерий и препятствует бактериальной транслокации — причины эндотоксемии и важного фактора развития ПГ и ее осложнений.

В настоящее время влияние пропранолола на портальную и системную гемодинамику хорошо изучено. Установлено, что этот препарат способен на 10—31% снижать ГПВД, на 29—47% — асигальный кровоток, на 10—31% — сердечный выброс, на 0—14% — среднее артериальное давление (АД) и на 0—39% — печеночный кровоток [12].

При назначении неселективных β -адреноблокаторов с целью профилактики кровотечений из ВРВП целесообразно придерживаться определенной схемы. Так, терапию пропранололом рекомендуется начинать с дозы 20 мг/сут, которая затем в случае необходимости может быть повышена до уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 25% от исходного показателя (менее 55 в минуту), либо до того момента, когда пациент не в состоянии переносить дальнейшее ее увеличение [13]. В это время следует соблюдать осторожность: из-за возможной негативной реакции системной гемодинамики повышается опасность тяжелых осложнений вплоть до летального исхода [14]. Кроме того, следует отметить, что однажды начатая терапия неселективными β -адреноблокаторами должна продолжаться в течение неопределенного времени, поскольку ее отмена возвращает угрозу риска кровотечения из ВРВП к исходному уровню [15].

До настоящего времени не решен вопрос о целесообразности приема неселективных β -адреноблокаторов больными декомпенсированным ЦП, у которых, несмотря на увеличение объема циркулирующей крови, эффективный артериальный объем уменьшается, вызывая нарушение перфузии жизненно важных органов, азотемию и опасность развития гепаторенального синдрома [16].

Клиническая эффективность неселективных β -адреноблокаторов при ПГ переменна. В ряде исследований ГПВД не снижался более чем на 20%, а в отдаленном периоде ослабление лечебного действия отмечалось у 50—70% больных [17]. Улучшить результаты лечения позволяет сочетание их с препаратами, снижающими печеночное сосудистое сопротивление. К числу таких препаратов относятся экзогенные NO-доноры — нитраты, в частности изосорбида-5-мононитрат, даже низкие дозы которого (10 мг/сут) ослабляют постпрандиальное повышение ГПВД, сохраняя неизменной перфузию печени [18]. Хотя монотерапия ПГ нитратами у больных ЦП, резистентных к неселективным β -адреноблокаторам, оказалась неубедительной, комбинированный прием препаратов повышал эффективность последних [19].

Предполагалось, что другой комбинацией могло быть одновременное использование неселективных β -адреноблокаторов и α_1 -адреноблокатора празозина, способного не только редуцировать ГПВД, но и улучшать перфузию печени. Действительно при их совместном применении отмечалось большее снижение портального давления, чем при использовании пропранолола в сочетании с изосорбида-5-мононитратом, однако отсутствие у празозина селективности вызывало значительное снижение артериального давления и системного сосудистого сопротивления, а индуцированная стимуляция эндогенных вазоактивных систем способствовала увеличению объема плазмы, задержке натрия и воды. Также потенциальным недостатком длительного приема препарата является развитие истинной толерантности, связанной со снижением экспрессии α_1 -адренергических рецепторов в ответ на артериальную гипотензию [20].

В последние десятилетия появилось немало сообщений об использовании у больных ЦП и ПГ неселективного β -адреноблокатора карведилола, имеющего слабую анти- α_1 -адренергическую активность, что делает его влияние похожим на таковое комбинации пропранолола и празозина. Показано, что у больных ЦП через 1 ч после перорального приема 25 мг препарата наблюдалось снижение ГПВД с 16,7 до 13,6 мм рт. ст. без значительной редукции асигального кровотока. Среднее АД снижалось с 94,8 до 84 мм рт. ст., а уменьшение ЧСС отмечалось только у пациентов с асцитом. Никаких изменений сердечного выброса, почечного венозного кровотока или системного сосудистого сопротивления не выявлено [21].

При сравнении долгосрочной эффективности карведилола и пропранолола у больных ПГ оказалось, что через 11 нед после начала лечения ГПВД снизил-

ся соответственно на 19 и 12%, причем пропорция пациентов, достигших его редукции до значений менее 12 мм рт. ст. (на 20% ниже исходных показателей) составила 54 и 23%. Кроме того, среднее АД снизилось соответственно на 11 и 5%, объем плазмы и масса тела увеличились на 11 и 2%. И если скорость клубочковой фильтрации оказалась неизменной при приеме каждого из них, то необходимость в повышении доз диуретиков чаще возникала у пациентов, получающих карведилол [22]. Примерно такие же результаты отметили N. Aguilar-Olivos и соавт. [23] в недавнем систематическом обзоре, включающем 4 рандомизированных клинических испытания (РКИ) и в общей сложности 153 больных ЦП.

Наиболее распространенной побочной реакцией, связанной с приемом карведилола, является артериальная гипотензия, а в редких случаях из-за задержки натрия и воды возможны асцит и отеки [24].

Лечебная тактика при субклинической портальной гипертензии

В исследовании R. Groszmann и соавт. [25] применение неселективного β-адреноблокатора тимолола (начальная доза 5 мг/сут с последующим увеличением под контролем пульса) не показало преимуществ перед плацебо в снижении ГПВД и предотвращении формирования ВРВП у больных с компенсированным ЦП. К тому же лечение было связано с большим количеством побочных эффектов. Вместе с тем, когда гемодинамический ответ анализировался исходя из наличия или отсутствия клинически значимой ПГ, у пациентов, имеющих ПГ, наблюдалась редукция ГПВД как следствие уменьшения выраженности уже развившегося у них гипердинамического циркуляторного статуса на фоне фармакотерапии [26].

В настоящее время использование неселективных β-адреноблокаторов у больных ЦП и субклинической ПГ для профилактики развития ВРВП не рекомендуется [1]. Лечебные мероприятия на этой стадии заболевания должны заключаться в этиотропной и патогенетической терапии ПГ [27, 28]. Действительно, показано, что абстиненция у пациентов с алкогольным ЦП приводит к улучшению функции печени, редукции ГПВД и регрессу ВРВП [29], а устойчивый вирусологический ответ при компенсированном ЦП вирусной этиологии позитивно влияет на гистологическую структуру печени, значительно снижает ГПВД [30] и к тому же при субклинической ПГ предотвращает формирование ВРВП [31]. Кроме того, отмечена способность аскорбиновой кислоты и темного шоколада за счет своей антиоксидантной активности уменьшать постпрандиальное повышение портального давления [32, 33]. Тем не менее этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Профилактика первого кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода при клинически значимой портальной гипертензии

Несмотря на то, что больные с ЦП и ВРВП малого размера имеют низкий риск кровотечения, который

существенно повышают такие неблагоприятные факторы, как тяжелые нарушения функции печени (класс В или С по Чайлд-Пью), алкогольная этиология заболевания и так называемые красные знаки на ВРВП во время начальной ФЭГС. С учетом этих обстоятельств текущие консенсусные решения указывают на то, что пациенты с ВРВП малого размера при наличии указанных факторов риска должны получать профилактическое лечение неселективными β-адреноблокаторами и оно может быть проведено в случае отсутствия таковых [1]. При этом больные, не получающие терапии неселективными β-адреноблокаторами, нуждаются в эндоскопическом скрининге каждые 1—2 года [34]. Впрочем, в недавнем метаанализе большинство включенных в него РКИ не продемонстрировали существенных преимуществ применения неселективных β-адреноблокаторов перед плацебо по влиянию на рост ВРВП малого размера, риск первого кровотечения и летальность [35].

Обнаружение ВРВП среднего и большого размера предполагает реальную угрозу кровотечения, в связи с чем необходимость профилактического лечения не вызывает сомнения. В этой ситуации применяются препараты, снижающие портальное давление, а также эндоскопические методы терапии [36].

В метаанализе, включающем 4 РКИ с участием в общей сложности 589 больных ЦП (203 получали пропранолол, 83 — надолол, 303 — плацебо), после двух лет наблюдения отмечалось значительное уменьшение числа случаев кровотечений из ВРВП среднего и большого размера при лечении неселективными β-адреноблокаторами по сравнению с плацебо (соответственно 78 и 65%) и повышение выживаемости (соответственно 71 и 68%) [37].

Показано, что острый гемодинамический ответ в виде снижения ГПВД (более чем на 12% от исходного показателя) через 20 мин после внутривенного введения пропранолола (0,15 мг/кг) свидетельствует о хороших перспективах дальнейшей профилактической терапии [38]. Ее эффективность не зависит от причины и тяжести ЦП, наличия асцита и размера варикозных узлов, однако после прекращения приема неселективных β-адреноблокаторов риск кровотечения становится аналогичным таковому у пациентов, не получавших лечения [39].

Больным ЦП, толерантным к действию пропранолола, при отсутствии противопоказаний для первичной профилактики кровотечений из ВРВП может быть назначен карведилол [40]. В исследовании T. Reiberger и соавт. [41] его применение (средняя доза 12,5 мг/сут) позволило добиться гемодинамического ответа примерно у 50% пациентов, толерантных к пропранололу (средняя доза 100 мг/сут). Кроме того, карведилол обуславливал существенно большее снижение портального давления чем пропранолол, (19% против 12%), в то время как динамика значений среднего артериального давления и ЧСС в группах практически не различа-

лась. В течение двух лет наблюдения эпизоды первого кровотечения из ВРВП отмечались у 5% больных, принимающих карведилол, и 11% больных, получающих пропранолол. Нарушения функции печени выявлены соответственно у 26 и 38% пациентов, а летальность составила 11 и 14%. В этом исследовании дозы неселективных β -адреноблокаторов подбирали по рекомендованной схеме, ориентируясь на изменение пульса и систолического АД. Установлено, что в отличие от пропранолола повышение дозы карведилола от 6,25—12,5 мг/сут до 25—50 мг/сут приводило к значительному снижению среднего АД и уменьшению ЧСС без дополнительного влияния на ГПВД. Эти гемодинамические результаты предполагают использование низких доз карведилола (6,25—12,5 мг/сут), позволяющих избежать неблагоприятных событий, связанных с артериальной гипотензией или брадикардией.

При исследовании сочетанного применения неселективных β -адреноблокаторов и нитратов с целью профилактики первого кровотечения из ВРВП получены противоречивые результаты. С одной стороны, действенность этого подхода показало РКИ, проведенное С. Merkel и соавт. [42]. В нем 74 больных ЦП получали надолол в дозе 40—160 мг/сут и 72 больных — одновременно надолол и изосорбида-5-мононитрат в дозе 10—20 мг 3 раза в сутки. Отдаленные результаты, прослеженные в течение 7 лет, показали, что кумулятивный риск кровотечения из ВРВП составлял соответственно 29 и 12%, сопровождающая их летальность — 5,4 и 4,2%, а общая — 40,5 и 34,7%.

В противоположность этому J. García-Pagán и соавт. [43] в многоцентровом проспективном двойном слепом РКИ не выявили преимуществ комбинированной терапии. Из 349 больных ЦП, отобранных для профилактического лечения, 174 получали пропранолол; дозу подбирали до уменьшения ЧСС на 25% от исходного показателя (менее 55 в минуту) и плацебо, 175 — пропранолол и изосорбида-5-мононитрат в начальной дозе 20 мг с повышением дозы при отсутствии симптоматической артериальной гипотензии или тяжелой головной боли до 40 мг 2 раза в сутки. Продолжительность наблюдения не превышала двух лет. Актуарная вероятность развития кровотечений из ВРВП в течение года составила соответственно 8,3 и 10,6%, в течение двух лет — 5 и 12,5%. Их единственным независимым предиктором служил размер варикозных узлов более 5 мм. Тем не менее у пациентов, имеющих варикозные узлы ($n = 196$), различий частоты кровотечений между группами не отмечалось. Актуарная вероятность выживания в течение года составляла соответственно 96 и 89%, в течение двух лет — 95 и 88%.

В последние годы для профилактики кровотечений из ВРВП успешно применяется их эндоскопическое лигирование, которое является более эффективным и безопасным методом, чем эндоскопическая склеротерапия. 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 [44].

Проспективное когортное исследование, выполненное А. Dell'Era и соавт. [45], показало, что эндоскопическое лигирование у больных ЦП, имеющих противопоказания, непереносимость или невосприимчивость к неселективным β -адреноблокаторам, при профилактике первого кровотечения из ВРВП оказалось не менее полезным, чем неселективные β -адреноблокаторы у толерантных к ним пациентов. Более того, как показал метаанализ, включающий 19 РКИ и в общей сложности 1504 больных с ЦП, у 731 больного выполнялось эндоскопическое лигирование и 773 получали терапию неселективными β -адреноблокаторами (пропранололом — у 17, надололом — у 1, карведилолом — у 1), частота кровотечений, в том числе из ВРВП, была существенно выше при консервативном лечении (соответственно 19 и 31%). Связанная с ними летальность, однако, практически не различалась и составила соответственно 5,1 и 6,3%. Характерными осложнениями эндоскопического лигирования были клинически значимые кровотечения из образовавшихся после процедуры язв и боль за грудиной, а при лечении неселективными β -адреноблокаторами — головокружение, артериальная гипотензия, импотенция, вялость и периферические отеки [46].

Недавнее РКИ, авторы которого сравнивали эндоскопическое лигирование и терапию карведилолом (12,5 мг/сут) при первичной профилактике кровотечений из ВРВП, не выявило существенных различий частоты их возникновения (соответственно 8,5 и 6,9%), связанной с ними летальности (4,6 и 4,9%), а также общей летальности (12,8 и 19,5%) [47].

С учетом того что эффективность неселективных β -адреноблокаторов и эндоскопического лигирования в предотвращении первого кровотечения из ВРВП как минимум эквивалентна, выбор метода должен основываться прежде всего на местных ресурсах, опыте специалистов, работающих в конкретном лечебном учреждении, а также на предпочтении пациента и наличии противопоказаний. Тем не менее современные консенсусные решения рассматривают лечение неселективными β -адреноблокаторами как терапию первой линии, а эндоскопическое лигирование рекомендуют при невозможности ее применения [1].

Важным достоинством эндоскопического лигирования является эрадикация ВРВП. Тем не менее оно же способствует рецидиву ВРВП и развитию кровотечения в результате вызванного неоднократными сеансами повышения портального давления. Чтобы избежать этого, в ряде исследований одновременно с эндоскопическим лигированием назначались неселективные β -адреноблокаторы [48].

Разумность такого подхода показана в работе С. Gheorghe и соавт. [49], авторы которой сравнивали применение эндоскопического лигирования в комбинации с терапией пропранололом и применение одного пропранолола у 72 больных ЦП с ВРВП высокого риска, внесенных в лист ожидания трансплантации печени. В течение 8 мес наблюдения кровотечения имели место соответственно у 6 и 31% пациентов, а связанная с ними летальность составила 4 и 31%.

Г. Ло и соавт. [50], напротив, не отметили выгоды комбинированного применения эндоскопического лигирования и терапии надололом (средняя доза 52 мг/сут) по сравнению с применением одного надолола (средняя доза 56 мг/сут) у больных ЦП с ВРВП высокого риска. В каждой группе было 70 человек. Во время периода наблюдения (в среднем 26 мес) желудочно-кишечные кровотечения из верхней части желудочно-кишечного тракта, возникли соответственно у 26 и 18% пациентов, в том числе из ВРВП (у 14 и 13%), с одинаковой летальностью — 22,9%. Частота побочных эффектов преобладала у получавших сочетанное лечение (соответственно 68 и 40%).

Заключение

В связи с актуальностью проблемы кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных с циррозом печени в последние годы активно обсуждается вопрос о первичной профилактике этого тяжелого осложнения. Анализ данных литературы показал, что препаратами выбора при этом являются неселективные β -адреноблокаторы. Вместе с тем они рекомендуются лишь при клинически значимой портальной гипертензии и прежде всего у пациентов с варикозно расширенными венами пищевода среднего и большого размера. В тех случаях, когда такая терапия противопоказана, целесообразно эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода.

ЛИТЕРАТУРА

(остальные источники см. REFERENCES)

2. Garbuzenko D.V. Морфофункциональная перестройка печеночного сосудистого русла в патогенезе портальной гипертензии при циррозе печени. *Тер. арх.* 2014; 86 (2): 90—5.
3. Garbuzenko D.V. Механизмы адаптации сосудистого русла к гемодинамическим нарушениям при портальной гипертензии. *Вестн. РАМН.* 2013; (1): 52—7.
7. Garbuzenko D.V. Неинвазивные методы оценки портальной гипертензии у больных циррозом печени. *Поликлиника.* 2015; (2): 33—9.

REFERENCES

1. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J. Hepatol.* 2015; 63 (3): 743—52.
2. Garbuzenko D.V. Morphofunctional rearrangement of the hepatic vasculature in the pathogenesis of portal hypertension in liver cirrhosis. *Ter. arkh.* 2014; 86 (2): 90—5. (in Russian)
3. Garbuzenko D.V. The mechanisms of adaptation of the vascular bed to hemodynamic changes in portal hypertension. *Vestn. RAMN.* 2013; (1): 52—7. (in Russian)
4. De Franchis R., Dell'Era A., Iannuzzi F. Diagnosis and treatment of portal hypertension. *Dig. Liver Dis.* 2004; 36 (12): 787—98.
5. D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. Natural history and

- prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J. Hepatol.* 2006; 44 (1): 217—31.
6. Vorobioff J.D., Groszmann R.J. Hepatic venous pressure gradient measurement in pre-primary and primary prophylaxis of variceal hemorrhage. *Ann. Hepatol.* 2013; 12 (1): 22—9.
7. Garbuzenko D.V. Non-invasive assessment of portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *Poliklinika.* 2015; (2): 33—9. (in Russian)
8. D'Amico G. Stages classification of cirrhosis: Where do we stand? In: de Franchis R., Ed. *Portal Hypertension V. Proceedings of the Fifth Baveno International Consensus Workshop.* Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2011: 132—9.
9. Garcia-Tsao G., Groszmann R.J., Fisher R.L., Conn H.O., Atterbury C.E., Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology.* 1985; 5 (3): 419—24.
10. Berzigotti A., Bosch J. Pharmacologic management of portal hypertension. *Clin. Liver Dis.* 2014; 18 (2): 303—17.
11. Lebrech D., Nouel O., Corbic M., Benhamou J.P. Propranolol — a medical treatment for portal hypertension? *Lancet.* 1980; 2 (8187): 180—2.
12. Tripathi D., Hayes P.C. Beta-blockers in portal hypertension: new developments and controversies. *Liver Int.* 2014; 34 (5): 655—67.
13. Bosch J., Berzigotti A., Garcia-Pagan J.C., Abraldes J.G. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J. Hepatol.* 2008; 48 (Suppl. 1): 68—92.
14. Ferrarese A., Tsochatzis E., Burroughs A.K., Senzolo M. Beta-blockers in cirrhosis: Therapeutic window or an aspirin for all? *J. Hepatol.* 2014; 61 (2): 449—50.
15. Talwalkar J.A., Kamath P.S. An evidence-based medicine approach to beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *Am. J. Med.* 2004; 116 (11): 759—66.
16. Ge P.S., Runyon B.A. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 2014; 60 (3): 643—53.
17. D'Amico G. The role of vasoactive drugs in the treatment of oesophageal varices. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2004; 5 (2): 349—60.
18. Bellis L., Berzigotti A., Abraldes J.G., Moitinho E., Garcia-Pagan J.C., Bosch J. et al. Low doses of isosorbide mononitrate attenuate the postprandial increase in portal pressure in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2003; 37 (2): 378—84.
19. Kravetz D. Prevention of recurrent esophageal variceal hemorrhage: review and current recommendations. *J. Clin. Gastroenterol.* 2007; 41 (Suppl. 3): 318—22.
20. Albillos A., Lledó J.L., Rossi I., Pérez-Páramo M., Tabuenca M.J., Bañares R. et al. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology.* 1995; 109 (4): 1257—65.
21. Forrest E.H., Bouchier I.A., Hayes P.C. Acute haemodynamic changes after oral carvedilol, a vasodilating beta-blocker, in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 1996; 25 (6): 909—15.
22. Bañares R., Moitinho E., Matilla A., García-Pagán J.C., Lampreave J.L., Píera C. et al. Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Hepatology.* 2002; 36 (6): 1367—73.
23. Aguilar-Olivos N., Motola-Kuba M., Candia R., Arrese M., Méndez-Sánchez N., Uribe M. et al. Hemodynamic effect of carvedilol vs. propranolol in cirrhotic patients: Systematic review and meta-analysis. *Ann. Hepatol.* 2014; 13 (4): 420—8.
24. Sinagra E., Perricone G., D'Amico M., Tinè F., D'Amico G. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 39 (6): 557—68.
25. Groszmann R.J., Garcia-Tsao G., Bosch J., Grace N.D., Burroughs A.K., Planas R. et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (21): 2254—61.
26. Qamar A.A., Groszmann R.J., Grace N.D. Lack of effect of non-selective beta-blockers on the hepatic venous pressure gradient (HVPG) in patients with mild portal hypertension: a tail of two stories [Abstract]. *Hepatology.* 2010; 52 (Suppl. 1): 1020 A.
27. Vorobioff J.D., Groszmann R.J. Prevention of portal hypertension: From variceal development to clinical decompensation. *Hepatology.* 2015; 61 (1): 375—81.
28. Garbuzenko D.V. Contemporary concepts of the medical therapy of portal hypertension under liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol.*

- 2015; 21 (20): 6117—26.
29. Vorobioff J., Groszmann R.J., Picabea E., Gamen M., Villavicencio R., Bordato J. et al. Prognostic value of hepatic venous pressure measurement in alcoholic cirrhosis: a ten year prospective study. *Gastroenterology*. 1996; 111 (3): 701—9.
30. Rincon D., Ripoll C., Catalina M.V., Banares R. A look into the future: new treatments in the horizon—antiviral therapy. In: de Franchis R., Ed. *Portal Hypertension V. Proceedings of the Fifth Baveno International Consensus Workshop*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2011: 205—10.
31. Bruno S., Crosignani A., Facciotto C., Rossi S., Roffi L., Redaelli A. et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology*. 2010; 51 (6): 2069—76.
32. Hernández-Guerra M., García-Pagán J.C., Turnes J., Bellot P., Deulofeu R., Abraldes J.G. et al. Ascorbic acid improves the intrahepatic endothelial dysfunction of patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology*. 2006; 43 (3): 485—91.
33. De Gottardi A., Berzigotti A., Seijo S., D'Amico M., Thormann W., Abraldes J.G. et al. Postprandial effects of dark chocolate on portal hypertension in patients with cirrhosis: results of a phase 2, double-blind, randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012; 96 (3): 584—90.
34. Garcia-Tsao G., Sanyal A.J., Grace N.D., Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007; 46 (3): 922—38.
35. Qi X.S., Bao Y.X., Bai M., Xu W.D., Dai J.N., Guo X.Z. Nonselective beta-blockers in cirrhotic patients with no or small varices: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (10): 3100—8.
36. Triantos C., Kalafateli M. Primary prevention of bleeding from esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *World J. Hepatol.* 2014; 6 (6): 363—9.
37. Poynard T., Calès P., Pasta L., Ideo G., Pascal J.P., Pagliaro L. et al. Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. Franco-Italian Multicenter Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324 (22): 1532—8.
38. La Mura V., Abraldes J.G., Raffa S., Retto O., Berzigotti A., García-Pagán J.C. et al. Prognostic value of acute hemodynamic response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J. Hepatol.* 2009; 51 (2): 279—87.
39. Abraczinskas D.R., Ookubo R., Grace N.D., Groszmann R.J., Bosch J., Garcia-Tsao G. et al. Propranolol for the prevention of first esophageal variceal hemorrhage: a lifetime commitment? *Hepatology*. 2001; 34 (6): 1096—102.
40. Bosch J. Carvedilol: the β -blocker of choice for portal hypertension? *Gut*. 2013; 62 (11): 1529—30.
41. Reiberger T., Ulbrich G., Ferlitsch A., Payer B.A., Schwabl P., Pinter M. et al. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Gut*. 2013; 62 (11): 1634—41.
42. Merkel C., Marin R., Sacerdoti D., Donada C., Cavallarin G., Torboli P. et al. Long-term results of a clinical trial of nadolol with or without isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology*. 2000; 31 (2): 324—9.
43. Garcia-Pagán J.C., Morillas R., Bañares R., Albillos A., Villanueva C., Vila C. et al. Propranolol plus placebo versus propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the prevention of a first variceal bleed: a double-blind RCT. *Hepatology*. 2003; 37 (6): 1260—6.
44. Dai C., Liu W.X., Jiang M., Sun M.J. Endoscopic variceal ligation compared with endoscopic injection sclerotherapy for treatment of esophageal variceal hemorrhage: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (8): 2534—41.
45. Dell'Era A., Sotela J.C., Fabris F.M., Petazzi G., Reati R., Iannuzzi F. et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients: a cohort study. *Dig. Liver Dis.* 2008; 40 (12): 936—43.
46. Gluud L.L., Krag A. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (8): CD004544.
47. Shah H.A., Azam Z., Rauf J., Abid S., Hamid S., Jafri W. et al. Carvedilol vs. esophageal variceal band ligation in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage: A multicentre randomized controlled trial. *J. Hepatol.* 2014; 60 (4): 757—64.
48. Lo G.H., Lai K.H., Cheng J.S., Chen M.H., Huang H.C., Hsu P.I. et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology*. 2000; 32 (3): 461—5.
49. Gheorghe C., Gheorghe L., Iacob S., Iacob R., Popescu I. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotics awaiting liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2006; 53 (70): 552—7.
50. Lo G.H., Chen W.C., Wang H.M., Lee C.C. Controlled trial of ligation plus nadolol versus nadolol alone for the prevention of first variceal bleeding. *Hepatology*. 2010; 52 (1): 230—7.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616-056.257-085

Поступила 07.09.15
Принята в печать 20.10.15

Ачкасов Е.Е., Разина А.О., Руненко С.Д.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД ПРИ ВЫБОРЕ МЕТОДИК КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ И КОРРЕКЦИИ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Ачкасов Евгений Евгеньевич — д-р мед. наук, зав. каф. спортивной медицины и медицинской реабилитации; e-mail: 2215.g23@rambler.ru

В обзоре литературы отражены современные подходы к выбору консервативных методов лечения ожирения. Определены приоритетные направления патогенетической терапии: оптимизация двигательного режима, физические нагрузки аэробной направленности, коррекция питания, медикаментозное лечение и психотерапия. Подчеркнута необходимость мультидисциплинарного подхода при разработке комплексных лечебных программ, учитывающих многофакторность патогенеза ожирения и важность личного активного участия пациентов в процессе оздоровления. Приведены данные об эффективности рационального медикаментозного лечения ожирения в случаях, когда коррекция двигательного режима и оптимизации рациона питания недостаточно. Представлены результаты крупнейшей в мире наблюдательной программы безопасного уменьшения массы тела при лечении пациентов с алиментарным ожирением, проведенной в России в 2012—2015 гг., в которой участвовало около 100 тыс. пациентов и более 3 тыс. врачей.

Ключевые слова: ожирение; избыточная масса тела; гипокинезия; оптимизация двигательного режима; физические нагрузки; тренировочный диапазон частоты сердечных сокращений; мониторы сердечного ритма; гипокалорийные диеты; рациональная медикаментозная терапия; орлистат; сибутрамин; психологическая коррекция.

Для цитирования: Ачкасов Е.Е., Разина А.О., Руненко С.Д. Патогенетический подход при выборе методик консервативного лечения ожирения и коррекции избыточной массы тела. *Клин. мед.* 2016; 94 (7): 509—517.

DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-7-509-517