

Профилактика и терапия варикозного расширения вен пищевода и желудка и кровотечения из варикозно расширенных вен при циррозе печени (рекомендации).

(По Garcia-Tsao G., Sanyal A.J., Grace N.D., Carey W., Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Disease, the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis // Hepatology. – 2007. – V.46. – P. 922–938).

Данное руководство одобрено Американской ассоциацией изучения болезней печени (American Association for the Study of Liver Disease) и Американским колледжем гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology). В руководстве представлена позиция обеих ассоциаций.

Введение

Портальная гипертензия является прогрессирующим осложнением цирроза печени. В силу этого терапия больного циррозом и связанным с ним желудочно-кишечным кровотечением зависит от этапа портальной гипертензии у данного конкретного пациента: цирроз печени и портальная гипертензии без варикозно расширенных вен, острое кровотечение из варикозно расширенных вен, когда необходимо применение методов купирования острого эпизода и предотвращения рекровотечения.

Практическое руководство по диагностике и терапии из варикозно расширенных вен, одобренное Американской ассоциацией изучения болезней печени (AASLD), Американским колледжем гастроэнтерологов (ACG), Американской ассоциацией гастроэнтерологов (AGA), Американской ассоциацией эндоскопистов желудочно-кишечного тракта (ASGE), было опубликовано в 1997 г. (5). С того момента ряд рандомизированных контролируемых исследований расширили наши представления об эффективности терапии варикозно расширенных вен. Проведено три международных конференции (Baveno III в 2000 г., Baveno IV в 2005 г., AASLD/EASL в 2007 г.), в ходе которых эксперты в данной области проанализировали изменения в нашем понимании патофизиологии и терапии желудочно-кишечных кровотечений (6, 7). В данном дополненном руководстве мы рассмотрели опубликованные на протяжении последнего десятилетия рандомизированные контролируемые исследования и метаанализы и включили сформированные консенсусным решением рекомендации.

Табл. 1. Градационная система рекомендаций

Классификация	Описание
Класс I	Условия, для которых существуют научно-обоснованные данные и/или общее согласие, что использование данного диагностического подхода, вмешательства или метода терапии дает позитивный результат и является эффективным
Класс II	Условия, для которых существуют противоречивые научно-обоснованные данные и/или расхождение позиции относительно позитивного эффекта диагностического подхода, вмешательства или метода терапии
Класс IIa	Баланс научно-обоснованных данных/точек зрения в поддержку эффективности

Класс IIb	Эффективность менее очевидна с позиций научно-обоснованных данных/точек зрения
Класс III	Условия, для которых существуют научно-обоснованные данные и/или общее согласие, что диагностический подход/вмешательство/метода терапии не эффективны и в некоторых случаях могут давать негативный эффект
Уровень доказательности	Описание
Уровень А	Данные множества рандомизированных клинических исследований или метаанализов
Уровень В	Данные одного рандомизированного исследования или нерандомизированных исследований
Уровень С	Консенсусная точка зрения экспертов, исследования случаев или стандартная точка зрения

Патофизиология портальной гипертензии при циррозе печени

Цирроз (заключительная стадия любого хронического заболевания печени) может вести к портальной гипертензии. Давление в воротной вене вначале увеличивается как следствие повышения сопротивления кровотоку в основном вследствие нарушения архитектоники печени в результате разрастания фиброзной ткани и появления узелков регенерации. В дополнение к сопротивлению кровотоку вследствие структурной перестройки развивается внутрипеченочная вазоконстрикция, которая является причиной 20–30% роста внутрипеченочного сопротивления (8) и в основном обусловлена снижением эндогенной продукции оксида азота (9, 10). Портальная гипертензия ведет к образованию портосистемных коллатералей. Несмотря на развитие таких коллатералей, портальная гипертензия сохраняется благодаря двум факторам: 1. Увеличению венозного притока в портальную систему в результате дилатации мезентериальных артерий синхронно образованию коллатералей (11); 2. Неэффективности портальной декомпрессии через коллатерали (12). Таким образом, увеличенный градиент давления в системе воротной вены является результатом как повышения сопротивления портальному кровотоку (внутри печени и на уровне коллатералей), так и увеличения портального притока крови.

Анализ портальной гипертензии

Предпочтительным (хотя и опосредованный) методом регистрации давления в системе воротной вены является измерение давления заклинивания в венозной системе печени (WHVP, от англ. wedged hepatic venous pressure). Его регистрируют при расположении катетера в печеночной вене и введении катетера в малый сосуд до заклинивания; лучший вариант – при раздувании манжетки и окклюзии более крупной ветви печеночной вены. В соответствии с результатами исследований WHVP очень хорошо коррелирует с давлением в воротной вене при циррозе печени как алкогольного, так и неалкогольного генеза (13). WHVP всегда корректируют на величину повышенного внутриабдоминального давления (например, при асците) за счет вычитания свободного давления в печеночной вене (FHVP, от англ. free hepatic vein pressure) или давления в интраабдоминальной части нижней полой вены (внутренний ноль). Результирующее давление является градиентом давления в венозной системе печени (HVPG, от англ. hepatic venous pressure gradient). Предпочтительнее ориентироваться на результат, полученный при использовании снабженного манжеткой катетера и трехкратной регистрации давления. В случае правильного выполнения метод хорошо воспроизводим и дает удовлетворительные результаты (14). HVPG увеличивается при портальной гипертензии внутрипеченочной

этиологии (например, цирроз), но находится в пределах нормы при портальной гипертензии предпеченочной этиологии (например, тромбоз воротной вены). В норме HVPG составляет 3–5 мм рт.ст. Регистрация HVPG и наблюдение за ним в динамике является предикатом расширения вен пищевода (17–19), формирования иных осложнений портальной гипертензии (17, 20, 21) и летального исхода (19, 21–23). Однократная регистрация несет информацию относительно прогноза, разграничения компенсированного и декомпенсированного цирроза; повторные измерения дают важную информацию при мониторинге ответной реакции на фармакологическое воздействие, необходимы для анализа прогрессирования заболевания печени. Ограничивающими факторами повсеместного использования HVPG являются отсутствие опыта применения метода, недостаточное соблюдение требований, которые необходимы для получения точных и воспроизводимых данных (14), а также инвазивность вмешательства.

Естественное течение варикозно расширенных вен

Желудочно-пищеводные варикозно расширенные вены являются наиболее значимыми системными коллатералиями. Их клиническое значение обусловлено тем, что их разрыв приводит к кровотечению, а это является наиболее частой причиной летального исхода при циррозе печени. Варикозное расширение и кровотечение из варикозно расширенных вен являются осложнениями цирроза и непосредственным следствием портальной гипертензии. HVPG у больных циррозом печени и варикозно расширенными венами пищевода как минимум составляет 10–12 мм рт.ст. (15, 24).

Варикозное расширение вен пищевода и желудка встречаются примерно у 50% больных циррозом. Их наличие коррелирует с тяжестью заболевания печени (табл. 2): они встречаются у 40% больных, относимых в группу А, 85% – в группу С (25). У больных с первичным билиарным циррозом варикозное расширение вен и кровотечение из них могут развиваться на ранних этапах заболевания, даже при отсутствии зафиксированного цирроза (26). Показано, что у пациентов с гепатитом С и фиброзом печени варикозное расширение вен пищевода встречается в 16% случаев (27).

Скорость развития варикозного расширения вен при их исходном отсутствии составляет 8% в год (16, 28), значимым предиктором развития варикозного расширения при циррозе у больных без варикозно расширенных вен на момент исходного эндоскопического исследования является HVPG > 10 мм рт.ст. (16). Скорость формирования выраженного расширения вен у пациентов с исходно незначительным варикозом составляет 8% в год. Основными факторами прогрессирования незначительного варикоза являются декомпенсированный цирроз (группы В/С по классификации), алкогольный цирроз, наличие красных полос (продольно расширенных венул, напоминающих удары хлыстом, на поверхности варикозно расширенных вен) на момент исходного эндоскопического исследования (28).

Скорость развития кровотечения из варикозно расширенных вен составляет 5–15% в год, наиболее важным предиктором кровотечения является размер варикозных узлов: максимальный риск первого эпизода кровотечения (15% в год) характерен для больных с крупными узлами (29). Иным предиктором кровотечения является декомпенсированный цирроз печени (группы В/С по классификации) и эндоскопически выявляемые красные полосы на узлах (29). У 40% пациентов кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода купируется самостоятельно; но несмотря на совершенствование терапии за последнее десятилетие, кровотечение в точке регистрации 6 недель сопровождается летальным исходом в 20% случаях и более (30–32). Выявлено, что основным риском раннего рекровотечения (рецидив кровотечения на протяжении первой недели госпитализации), неэффективности методов купирования кровотечения (83% в сравнении с 29%) и большей летальности в течение 1-го года (64% в сопоставлении с 20%) является HVPG > 20 мм рт.ст.

(регистрируется на протяжении 24 ч от момента возникновения кровотечения) в сопоставлении с более низкими величинами давления (33, 34). Примерно у 60% больных на поздних этапах течения заболевания, которые не получают терапию, развивается рекровотечение, чаще в течение 1–2 лет (35, 36).

Табл. 2. Child-Pugh классификация тяжести цирроза печени

	Баллы *		
	1	2	3
Энцефалопатия	Нет	Градация 1–2 (или индуцируемое)	Градация 3–4 (хроническая)
Асцит	Нет	Умеренной/средней степени (ответная реакция на диуретики)	Интенсивный (рефрактерный к назначению диуретиков)
Билирубин (мг/дЛ)	<2	2–3	>3
Альбумин (г/дЛ)	>3,5	2,3–3,5	<2,8
Протромбиновое времени (сек удлинения) или INR	<1,7	1,7– 2,	>2,3

*5–6 баллов – группа А; 7–9 баллов – группа В; 10–15 баллов – группа С

Основным фактором, который сказывается на разрыве варикозного узла, вероятно, является напряжение его стенки, Диаметр узла является одним из факторов, от которых зависит напряжение стенки. При одинаковой величине давления разорвется сосуд с большим диаметром (37). Кроме диаметра сосудов, одним из детерминант напряжения сосудистой стенки является давление в матриксе, которое непосредственно связано с величиной HVPG. Таким образом, уменьшение HVPG должно привести к снижению напряжения сосудистой стенки, что сопровождается уменьшением риска разрыва. Действительно, кровотечение из варикозно расширенных вен не развивается при уменьшении HVPG < 12 мм рт.ст. (17, 20). Также показано, что риск рекровотечения существенно снижается при уменьшении HVPG более чем на 20% от исходного значения (18). Если HVPG снизилось менее 12 мм рт.ст или как минимум 20% от исходного значения ("HVPG респондеры" от англ. responder – ответ), не только снижается вероятность рецидива кровотечения (36), а и риск формирования асцита, спонтанного бактериального перитонита и летального исхода (21).

Варикозное расширение вен желудка

Варикозное расширение вен желудка встречается реже, чем пищевода. Регистрируется у 5–33% пациентов с портальной гипертензией. Зафиксированная частота кровотечения на протяжении 2 лет составляет примерно 25%; более высока частота кровотечения из вен дна желудка (38). К факторам риска кровотечения из варикозно расширенных вен желудка относятся размер узла дна (большой > средний > малый, определяемые как > 10 мм, 5–10 мм и 5 мм соответственно), класс в соответствии с классификацией (С > В > А), эндоскопически регистрируемые красные точки на узлах (локализованные красноватые зоны или точки на поверхности слизистой узлов) (39). Желудочные узлы обычно классифицируются на основе их связи с узлами пищевода, а также локализации в желудке (38). Желудочно-пищеводные узлы (GOV от англ. gastroesophageal varices) являются продолжением пищеводных узлов, их делят на две группы. Чаще всего встречаются узлы типа 1 (GOV1), которые локализуются вдоль малой кривизны. Их рассматривают как продолжение пищеводных узлов и к лечению подходят аналогичным

образом. Узлы желудка 2 типа (GOV2) располагаются вдоль дна, они чаще большего размера и более извилистые. Изолированные узлы желудка (IGV от англ. isolated gastric varices) формируются при отсутствии пищеводных узлов, их также относят ко 2 типу. Изолированные узлы желудка 1 типа (IGV1) локализуются в дне желудка, они чаще извилисты и множественны; 2 типа (IVG2) – локализуются в теле, антральной части и вокруг пилорической части. При обнаружении узлов IVG1 в области дна желудка необходимо исключить тромбоз селезеночной вены.

Диагностика варикозного расширения и кровотечения из варикозных узлов

Золотым стандартом в диагностике варикозного расширения является эзофагодуоденоскопия (EGD). В соответствии с рекомендациями согласительной конференции экспертов классификация в зависимости от величины узла должна быть как можно проще. Так, следует выделять узлы двух размеров – малого и большого (40), используя полуколичественную или количественную оценку размера с реперной точкой диаметра 5 мм (к большим узлам отнесены узлы с размером более 5 мм). Если узлы в зависимости от их размера делят на три группы (малый, средний, большой), что осуществляется в большинстве центрах с использованием полуколичественной морфологической оценки (узлы малого диаметра обычно определяют как минимально вздутые вены над поверхностью слизистой пищевода, узлы среднего диаметра – как извилистые вены, занимающие менее 1/3 просвета пищевода, узлы большого диаметра – занимающие более 1/3 просвета пищевода), рекомендации ведения пациентов с узлами среднего размера совпадают с теми, которые рекомендованы для терапии больных с крупными узлами (29), поскольку так они были сгруппированы в исследованиях, посвященных профилактике.

Как показано далее, неселективные β -блокаторы предотвращают кровотечение у 50% и более пациентов с узлами средней и большой величины. В силу этого рекомендуется, чтобы при постановке диагноза цирроз пациентам выполняли эндоскопический скрининг варикозно расширенных вен (41, 42). Поскольку частота встречаемости узлов среднего/крупного размера составляет примерно 15–25% (25), у большинства пациентов при скрининговой EGD или вообще не выявляются узлы, или выявляемые узлы не нуждаются в профилактической терапии. Вызывает интерес совершенствование методов предвидения наличия узлов высокого риска кровотечения с помощью не-эндоскопических методов. В ряде исследований проанализирована возможность использования неинвазивных маркеров варикозно расширенных вен пищевода у пациентов с циррозом печени, таких как количества тромбоцитов, фибротеста, размера селезенки, диаметра воротной вены, транзитной эластографии (43, 44). Но прогностическая ценность таких неинвазивных маркеров до сих пор неудовлетворительна, при выполнении крупных проспективных исследований неинвазивных маркеров эндоскопический скрининг все равно остается основным средством выявления наличия варикозно расширенных вен (43).

Анализ рентабельности с использованием моделей Маркова предлагает или назначать всем больным с циррозом печени эмпирическую терапию β -блокаторами (45), или всем больным с компенсированным циррозом выполнять скрининговую эндоскопию, или всем пациентам с декомпенсированным циррозом назначать терапию β -блокаторами без скрининговой EGD (46). До подтверждения эффективности подобных подходов в проспективных исследованиях по-прежнему рекомендуемым подходом остается скрининговое эндоскопическое исследование.

Частота эндоскопических исследований у пациентов с отсутствием или небольшим узлами зависит от конкретной клинической ситуации. EGD следует выполнять сразу при постановке диагноза цирроз (6, 41). У больных с компенсированным циррозом и отсутствием узлов при скрининговой эндоскопии EGD следует повторно выполнять 1 раз в 2–3 года (6). У

больных с узлами малого размера EGD следует повторять 1 раз в 1–2 года (6). При наличии декомпенсированного цирроза EGD необходимо повторять ежегодно (41, 42).

EGD является дорогостоящим методом и обычно нуждается в седации больного. EGD можно избегать у пациентов с циррозом, которые уже получают неселективные β -блокаторы по другим показаниям (т.е. артериальная гипертензия). Если больной получает селективные β -блокаторы (метопролол, атенолол) по иным показаниям, было бы лучше перевести пациента на неселективный β -блокатор (пропранолол, надолол). Методом, который мог бы заменить EGD, является пищеводная капсульная эндоскопия. Два недавно выполненных исследования показали, что капсулярная эндоскопия безопасный и хорошо переносимый метод диагностики пищеводных узлов (47, 48), хотя чувствительность метода еще предстоит установить. Таким образом, в будущем капсулярная эндоскопия может занять свое место в скрининге пищеводных узлов, если дополнительно выполненные более крупные исследования предоставят данные в ее поддержку.

EGD также остается и основным методом диагностики кровотечения из варикозно расширенных вен (7, 41). Диагноз кровотечения из варикозно расширенных вен устанавливается, если при эндоскопическом исследовании выявляется один из следующих симптомов: активное кровотечение из узла, "белый сосочек" поверх узла, сгусток крови на поверхности узла или наличие узлов и отсутствие иных потенциальных источников кровотечения (40).

Рекомендации:

1. При постановке диагноза цирроза рекомендуется скрининговая эзофагодуоденоскопия (EGD) с целью диагностики пищеводных и желудочных варикозно расширенных вен (класс IIa, уровень C).

2. При EGD пищеводные узлы следует отнести в группу малого или большого размера (>5 мм), в более поздних классификациях внедрена группа среднего размера при использовании классификации с тремя градациями (малый, средний, большой диаметр). Следует регистрировать, присутствуют ли на узлах симптомы покраснений (красные продольные полосы или красные точки) (класс IIa, уровень C).

РЕКОМЕНДАЦИИ ОТНОСИТЕЛЬНО ТЕРАПИИ

Обоснование методов лечения варикозно расширенных узлов

Современные методы терапии варикозно расширенных вен и кровотечения из них, влияние на кровоток в воротной вене, сопротивление воротной вены и давление в ней суммированы в табл. 3. Для фармакологического лечения могут использоваться мезентериальные вазоконстрикторы (вазопрессин и его аналоги, соматостатин и его аналоги, неселективные β -блокаторы) и венодилататоры (нитраты). Вазоконстрикторы действуют путем индукции мезентериальной вазоконстрикции и уменьшения венозного притока в воротную вену. Механизм действия венодилататоров теоретически связан с уменьшением внутривенного и/или портколатерального сопротивления. Но все доступные венодилататоры (например, изосорбида мононитрат) обладают системным гипотензивным эффектом и в большей степени именно с этим связано уменьшение давления в воротной вене (т.е. препарат уменьшает кровоток), а не со снижением сопротивления воротной вены (49). Комбинация вазоконстриктора и вазодилататора оказывает синергичный эффект на давление в воротной вене (50, 51). Эндоскопические методы, такие как склеротерапия или эндоскопическая перевязка варикозных узлов (EVL от англ. endoscopic variceal ligation), являются методами локальной терапии, которые не оказывают влияния на кровоток и

сопротивление в воротной вене. Шунтирующая терапия (или рентгенологический метод (трансюгулярный внутривенный портосистемный шунт), или хирургический) за счет шунтирования зоны повышенного сопротивления существенно снижает давление в воротной вене.

Табл. 3. Влияние различных методов терапии варикозных узлов и кровотечения из них на кровоток, сопротивление и давление в воротной вене

Терапия	Кровоток в воротной вене	Сопротивление воротной вены	Давление в воротной вене
Вазоконстрикторы (например, β -блокаторы)	↓↓	↑	↓
Венодилататоры (например, нитраты)	↓	↓*	↓↓
Эндоскопическая терапия	-	-	-
TIPS/шунтирующая терапия	↑	↓↓↓	↓↓↓

* Хотя теоретически нитраты оказывают действие за счет снижения сопротивления, в действительности они действуют за счет уменьшения кровотока в воротной вене вследствие уменьшения среднего артериального давления

А. Больные циррозом и отсутствием варикозно расширенных узлов

Крупное многоцентровое плацебо контролируемое двойное слепое исследование не смогло показать позитивный эффект от применения неселективных блокаторов (тимолол) для предотвращения формирования узлов у пациентов с циррозом и давлением в воротной вене на уровне базового значения (HVPG > 5 мм рт.ст.) при условии отсутствия варикозных узлов (16). Однако в действительности в этом исследовании выявлено, что в случае даже умеренного уменьшения HVPG через 1 год терапии ($\geq 10\%$ от исходного значения) развитие узлов было выражено в меньшей степени, и у большей части пациентов на фоне применения тимолола уменьшалось HVPG в сравнении с контрольной группой, получавших плацебо. В группе применения тимолола (48%) чаще наблюдались побочные эффекты умеренной или тяжелой степени в сравнении с группой плацебо (6%). Данные результаты не поддерживают предлагаемый подход назначения β -блокаторов при циррозе всем больным (45). Принимая во внимание естественную закономерность течения варикозно расширенных вен, согласительная комиссия экспертов пришла к заключению, что у такого класса пациентов эндоскопическое исследование следует выполнять каждые 2–3 года, а при наличии декомпенсации – ежегодно (6, 42).

Рекомендации:

3. Для пациентов с циррозом без варикозно расширенных узлов неселективные β -блокаторы для предотвращения развития узлов не могут быть рекомендованы (класс III, уровень B).

4. У пациентов с компенсированным циррозом и отсутствием узлов при исходном EGD эндоскопическое исследование следует выполнять повторно каждые 3 года (класс I, уровень C). При наличии данных за декомпенсацию печени необходимо выполнить EGD и затем повторять EGD ежегодно (класс I, уровень C).

Б. Пациенты с циррозом и небольшими узлами без кровотечения

В соответствии с результатами метаанализа 3 исследований, изучавших эффективность неселективных β -блокаторов (т.е. пропранолола, надолола) для предотвращения первого эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен (первичная профилактика) у больных с небольшими узлами (35), частота первичного кровотечения из варикозно расширенных вен была достаточно небольшой (7% на протяжении 2 лет), и хотя она снижалась на фоне применения β -блокаторов (2% на протяжении 2 лет), степень уменьшения не была статистически значимой.

В двух исследованиях проведен анализ эффективности неселективных β -блокаторов в предотвращении увеличения небольших узлов, результаты оказались противоречивыми. В первом исследовании (52) доля пациентов с большими узлами на протяжении 2 лет в группе пропранолола была неожиданно больше в сравнении с группой плацебо (31% против 14%). Но в исследование были включены пациенты с отсутствием и небольшими узлами, а треть пациентов в последующем были исключены из исследования. Другое крупное многоцентровое плацебо контролируемое исследование (ослепленное лишь в одном центре) показало, что применение надолола у пациентов с небольшими узлами сопровождалось существенным замедлением прогрессирования узлов до большого размера (11% через 3 года) в сравнении с пациентами, распределенными в группу плацебо (37% через 3 года) без различий по показателю выживаемости (53). Риск кровотечения из варикозно расширенных вен был меньше у пациентов, которым назначали терапию β -блокаторами, когда узлы были маленькими (12% через 5 лет), в сравнении с больными, когда β -блокаторы начинали применять при обнаружении больших узлов (22% через 5 лет). Но такой благоприятный эффект был связан с тем, что пациенты более длительное время оставались в состоянии низкого риска узлов (т.е. малые узлы), принимая во внимание, что как только формировался крупный узел и всем пациентам назначали β -блокаторы, риск кровотечения был сопоставимым (53). Как и при проведении других исследований большое количество пациентов, получающих β -блокаторы, приходилось исключать из исследования из-за частоты побочных эффектов (11%) в сравнении с группой плацебо (1%). С профилактической целью β -блокаторы следует использовать у пациентов с небольшими узлами и высоким риском кровотечения; у пациентов с отчетливыми признаками поражения печени и наличия красных продольных маркеров на узлах (7). Другим больным с небольшими узлами β -блокаторы для предотвращения прогрессирования узлов назначать можно, но длительный позитивный эффект не подтвержден. В тех случаях, когда выбирается вариант принятия решения не назначать β -блокаторы, согласительная конференция экспертов пришла к заключению, что повторные эндоскопические исследования следует выполнять каждые 2 года, а при наличии декомпенсации – ежегодно (6, 42).

Рекомендации:

5. У пациентов с циррозом и небольшими узлами без кровотечения, но с наличием признаков повышенного риска кровотечения (группы В/С по классификации или наличие красных продольных следов на узлах), для предотвращения первого кровотечения из узлов следует использовать неселективные β -блокаторы (класс IIa, уровень C).

6. У пациентов с циррозом и небольшими узлами без кровотечения и отсутствием критериев повышенного риска кровотечения β -блокаторы могут быть использованы, хотя позитивный эффект от их длительного применения не установлен (класс III, уровень B).

7. У пациентов с небольшими узлами без кровотечения, которым β -блокаторы не назначают, каждые 2 года следует выполнять EGD (класс I, уровень C). При наличии данных за декомпенсацию печени следует выполнить EGD и затем исследование повторять ежегодно (класс I, уровень C). Если больному с небольшими узлами β -блокаторы назначают, потребности в последующем EGD нет.

В. Пациенты с циррозом и узлами среднего/крупного размера без кровотечения

Метаанализ 11 исследований, включившего 1189 больных, у которых неселективные β -блокаторы (т.е. пропранолол, надолол) сопоставлялись с неактивными методами лечения или плацебо для предотвращения первого эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен, показал, что риск первого кровотечения на фоне применения β -блокаторов у больных с узлами среднего или крупного размера существенно уменьшается (30% в контроле против 14% в группе применения β -блокаторов) (35); данные свидетельствуют о предотвращении 1 эпизода кровотечения на каждые 10 больных, которым назначают β -блокаторы. Смертность в группе β -блокаторов в сравнении с контрольной также меньше и это различие в соответствии с недавно опубликованными данными является статистически значимым (54). Кроме этого, стоимостной анализ сравнения неселективных β -блокаторов, склеротерапии и шунтирующей операции показал, что единственным методом профилактической терапии, эффективным с точки зрения стоимости, стало применение β -блокаторов (55).

Неселективные β -блокаторы (пропранолол, надолол) снижают давление в воротной вене за счет уменьшения сердечного выброса (β -1 эффект) и (что более важно) за счет индукции мезентериальной вазоконстрикции (β -2 эффект), как следствие – уменьшение кровотока в воротной вене. Селективные β -блокаторы (атенолол, метопролол) менее эффективны и являются препаратами субоптимального выбора для первичной профилактики кровотечения из варикозных узлов. Уменьшение HVPG < 12 мм рт.ст. существенным образом элиминирует риск кровотечения и улучшает выживаемость (17), снижение >20% от исходного уровня (56) или даже > 10% от исходного уровня (57) в значительной степени уменьшает риск первого кровотечения из варикозно расширенных вен.

В большинстве опубликованных исследованиях дозу β -блокаторов подбирали для уменьшения частоты сердечных сокращений на 25% от исходного значения. Но поскольку регистрация HVPG повсеместно не доступна и уменьшение частоты сердечных сокращений не коррелирует с уменьшением HVPG (58), дозу неселективных β -блокаторов (пропранолол, надолол) подбирают с точки зрения максимально переносимой дозы. Пропранолол обычно начинают с 20 миллиграмм (мг) дважды в день. Надолол обычно начинают с 40 мг один раз в день. Поскольку рандомизированное исследование показало, что риск кровотечения рецидивирует при прекращении применения β -блокаторов (59), профилактическую терапию следует продолжать постоянно.

В соответствии с результатами исследований примерно у 15% больных есть относительные противопоказания для назначения β -блокаторов, такие как астма, инсулинозависимый диабет (с эпизодами гипогликемии), периферические сосудистые заболевания (60). К наиболее часто встречаемым побочным эффектам при использовании β -блокаторов у больных циррозом печени относятся светобоязнь, слабость, укорочение вдоха. Хотя ряд из этих побочных эффектов исчезают с течением времени или на фоне уменьшения дозы, в 15% случаев терапию приходится прекращать. В исследованиях надолола приводятся данные о более низкой частоте побочных эффектов (примерно 10%), чем у пациентов, принимающих пропранолол (примерно 17%) (60), но непосредственное сравнение не проводилось.

Эндоскопическая перевязка варикозных сосудов (EVL от англ. endoscopic variceal ligation) сравнили с β -блокаторами в ряде рандомизированных исследованиях у пациентов с узлами высокой степени риска (крупные узлы с или без красных продольных знаков). Недавно было выполнено два метаанализа этих исследований: в первое было включено 8 исследований, в которых проанализированы результаты терапии 596 пациентов (285 – EVL, 311 – β -блокаторов) (61); во второе – 12 исследований, в которых сравнили эффективность лечения 839 больных (410 – EVL, 492 – β -блокаторов) (62). В обоих анализах показано, что

EVL сопровождается небольшой степени статистически достоверной меньшей частотой первого эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен без различий в летальности. Такие же результаты получены при анализе только лишь исследований высокого качества. Хотя в группе EVL частота побочных эффектов была статистически достоверно меньше (4% против 13%), они были значимы: у 10 больных (в 2 случаях летальный исход) развилось кровотечение из язв пищевода, вызванных лигированием, в 1 случае – перфорация пищевода. Последнее осложнение в настоящее время мало вероятно в связи с использованием современных эндоскопов. В группе β -блокаторов тяжелой степени побочные эффекты, нуждающиеся в отмене препарата (гипотензия, слабость, укорочение вдоха), разрешались после прекращения приема медикамента, хотя у 10 больных после отмены β -блокаторов имело место кровотечение (2 случая с летальным исходом). Одно из самых последних исследований, включенных в эти два метаанализа, пришлось остановить до включения запланированного количества пациентов в среднем после 18 мес последующего наблюдения, поскольку промежуточный анализ выявил существенно большую частоту неэффективности терапии (кровотечение или побочные эффекты тяжелой степени) в группе пропранолола в сравнении с EVL (6 против 0) (63). Преждевременное прекращение этого исследования обсуждается в недавно опубликованных редакторских статьях, которые оспаривают, что частота кровотечения между группами не различались и только лишь одна неудача в группе EVL сделала бы различие статистически недостоверным (64, 65). В противоположность приведенному 2 наиболее крупных рандомизированных исследования (66, 67) и недавно выполненное исследование (68), которые не были включены в выше приведенные метаанализы, показали, что EVL в предотвращении первого эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен эквивалентна надололу (66) или пропранололу (67, 68). После тщательного изучения доступных данных недавно проведенная согласительная конференция экспертов пришла к заключению, что и неселективные β -блокаторы, и EVL эффективны в предотвращении первого эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен и, таким образом, к решению необходимо подходить индивидуально в зависимости от состояния больного, предпочтений, местных ресурсов и опыта.

Терапия, не рекомендованная для первичной профилактики

Комбинация неселективного β -блокатора и изосорбида мононитрата (ISMN) обладает синергичным эффектом в отношении уменьшения давления в воротной вене и теоретически могла бы быть более эффективной, чем только лишь β -блокаторы, в предотвращении первого эпизода кровотечения из варикозного расширения вены (51). В действительности в неслепом исследовании, сравнивающим изолированное применения надолола с надололом в сочетании с ISMN, показана существенно меньшая частота кровотечения в группе комбинаторной терапии (69). Эти результаты были подкреплены последующим наблюдением в течение 55 месяцев без различий в выживаемости (70). Но 2 совсем недавно выполненных более крупных двойных слепых плацебо контролируемых исследования не смогли подтвердить подобные благоприятные результаты (71, 72), в группе комбинаторной терапии была отмечена большая частота побочных эффектов (71). Таким образом, использование комбинации β -блокатора и ISMN до получения убедительных доказательных данных в настоящее время не может быть рекомендованной для первичной профилактики.

В недавно выполненном предварительном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании была проанализирована эффективность комбинации неселективного β -блокатора и спиронолактона (который в соответствии с наблюдениями снижает давление в воротной вене за счет уменьшения объема плазмы и мезентериального кровотока) (73). Результаты позволяют заключить, что дополнительное назначение спиронолактона не

увеличивает эффективность надолола в профилактике первого эпизода кровотечения из варикозно расширенной вены.

Роль комбинации неселективного β -блокатора и EVL в предотвращении первого эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен недавно получила оценку в рандомизированном, но не плацебо контролируемом исследовании, выполненном у пациентов с и без цирроза с узлами высокой степени риска (74). Не было выявлено различия в частоте кровотечения или летального исхода между группами; даже несмотря на то, что узлы чаще повторно развивались в группе EVL, побочные эффекты – в группе EVL + пропранолол. Принимая во внимание отсутствие различий в первичных исходах, комбинаторная терапия в настоящее время не может быть рекомендованной.

В одном исследовании показано, что изолированное применение ISMN для предотвращения первого эпизода кровотечения из варикозных вен также эффективно как и пропранолола (75). Но длительное последующее наблюдение пациентов, включенных в данное исследование, выявило большую летальность у пациентов старше 50 лет (76). ISMN (сильный венодилатор) может вести к большей летальности у таких пациентов за счет усугубления вазодилаторного статуса при циррозе печени (77), что показано в кратковременных гемодинамических исследованиях других вазодилаторов, таких как лозартан (78) и ирбесартан (79). В действительности в недавно выполненном многоцентровом исследовании 133 пациентов с циррозом и узлами и противопоказаниями или непереносимостью к β -блокаторам были рандомизированы в группу ISMN ($n = 67$) или группу плацебо ($n = 66$) (80). На удивление в группе ISMN была большая вероятность первого кровотечения из узла на протяжении 1–2 лет ($p=0,056$) без различий в выживаемости. У пациентов, получающих ISMN, чаще развивались побочные эффекты. Эти данные в последующем подкреплены другим рандомизированным исследованием пациентов с циррозом и асцитом (81). Таким образом, в изолированном виде нитраты не должны использоваться у больных циррозом.

Убедительно показано, что шунтирующие операции, несмотря на высокую эффективность в предотвращении первого эпизода кровотечения из варикозных вен, шунтируя кровь от печени, сопровождаются большей частотой энцефалопатии и более высокой летальностью (82). Эти результаты могут быть экстраполированы на трансюгулярный внутripеченочный портосистемный шунт (TIPS от англ. transjugular intrahepatic portosystemic shunt), поскольку его физиологическая суть аналогична шунтам, сформированным хирургическим путем (т.е. перенаправление кровотока от печени) (83). В силу этого шунтирующие методы (операция или TIPS) не должны использоваться для первичной профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен.

Эффективность эндоскопической склеротерапии противоречива. Тогда как ранние исследования выявили обещающие данные, более поздние наблюдения не показали позитивного результата (82, 84). Проспективное рандомизированное исследование, сравнивающее профилактическую склеротерапию и симулирующую операцию, было преждевременно прекращено через 22,5 мес после его начала, поскольку частота летального исхода была существенно выше в группе склеротерапии, чем в группе симулирующей операции (85). Таким образом, для первичной профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен склеротерапия использоваться не должна.

Рекомендации:

8. У пациентов с узлами средней/крупной величины без кровотечения, но с высоким риском его развития (группы В/С классификации или красные продольные полосы на узлах при эндоскопическом исследовании), для предотвращения первого эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен могут быть рекомендованы неселективные β -блокаторы (пропранолол или надолол) или EVL (класс I, уровень A).

9. У пациентов с узлами средней/крупной величины без кровотечения и с отсутствием высокого риска кровотечения (группа А классификации и отсутствие красных симптомов) предпочтительны неселективные β -блокаторы (пропранолол, надолол); вопрос о выполнении EVL следует рассмотреть у пациентов с наличием противопоказаний, непереносимостью или отсутствием комплаентности (приверженности) к применению β -блокаторов (класс I, уровень А).

10. Если пациенту назначают неселективный β -блокатор, его дозу подбирают до максимально переносимой величины; в таком случае необходимости в последующем наблюдении с помощью EGD нет. Если пациенту оказывают помощь с использованием EVL, ее необходимо повторять каждые 1–2 недели до облитерации с первым эндоскопическим наблюдением через 1–3 мес после облитерации и затем каждые 6–12 мес для контроля рецидива узлов (класс I, уровень С).

11. Для первичной профилактики варикозного расширения не следует использовать нитраты (изолированно или в комбинации с β -блокаторами), шунтирующие операции или склеротерапию (класс III, уровень А).

Г. Пациенты с циррозом и острым эпизодом кровотечения из варикозного расширения вен

Существуют доказательства, что современная стратегия терапии острого кровотечения из варикозно расширенных вен, включая общие и специфические мероприятия, привели к улучшению показателей выживаемости как в США (86), так и в других странах (31, 32).

Г.1. Общие мероприятия

Пациенты, у которых подозревают острое кровотечение из варикозно расширенных вен, должны госпитализироваться в отделение интенсивной терапии. К неотложным мероприятиям относятся оценка и при необходимости восстановление проходимости дыхательных путей, обеспечение периферического венозного доступа.

Следует немедленно (и в то же время осторожно) восстановить объем циркулирующей крови, преследуемые при этом цели – гемодинамическая стабильность и стабильность концентрации гемоглобина на уровне примерно 80 г/л (7). Данные рекомендации основываются на результатах экспериментальных исследованиях, в соответствии с которыми восстановление всех потерь крови увеличивает давление в воротной вене до уровня выше исходного (87) и сопровождается большей вероятностью рекровотечения и летального исхода (88). Интенсивное вмешательство с использованием солевых растворов в целом следует избегать, поскольку, кроме возможности усугубить рецидив варикозного кровотечения, такой шаг может увеличивать накопление асцитической жидкости или жидкости в других внесосудистых пространствах. Принимая во внимание возможность аспирации крови, до выполнения эндоскопии с целью защиты дыхательных путей может потребоваться плановая или относительно urgentная интубация трахеи, особенно у пациентов с сопутствующей печеночной энцефалопатией.

У пациентов со значимой коагулопатией и/или тромбоцитопенией может быть рассмотрен вопрос о трансфузии свежезамороженной плазмы и тромбоцитарной массы. Многоцентровое плацебо контролируемое исследование эффективности рекомбинантного фактора VIIa (rFVIIa) у пациентов с циррозом печени и желудочно-кишечным кровотечением не смогло показать позитивный эффект от rFVIIa в сопоставлении со стандартной терапией (89). Хотя post hoc анализ субпопуляции пациентов с циррозом групп В и С классификации показал, что применение rFIIa существенно снижает количество

больных с неэффективным купированием кровотечения из варикозно расширенных вен, перед тем как рекомендовать такой дорогостоящий метод терапии пациентам с коагулопатией и кровотечением из варикозно расширенных вен необходимы подтверждающие данные.

У пациентов с циррозом печени и желудочно-кишечным кровотечением из верхних отделов ЖКТ повышен риск тяжелой бактериальной инфекции (спонтанный бактериальный перитонит и другие инфекционные осложнения), которые сопровождаются ускорением рецидива варикозного кровотечения и большей вероятностью летального исхода (90, 91). Хотя у больных с менее тяжелым поражением печени (т.е. группа А классификации) повышен риск развития бактериального инфекционного процесса, такой риск максимален у больных с более тяжелым заболеванием печени (т.е. группы В и С) (92, 93). Использование кратковременного курса антибиотикопрофилактики у больных циррозом и ЖКК с или без асцита в соответствии с наблюдениями не только уменьшает частоту бактериальной инфекции, но также увеличивает выживаемость (94, 95). Это частично связано со снижением частоты раннего рекровотечения у пациентов с кровотечением из варикозно расширенных вен в случае применения антибиотикопрофилактики (96). Таким образом, кратковременная антибиотикопрофилактика должна рассматриваться как стандартная практика у всех больных циррозом печени и острым кровотечением из варикозно расширенных вен (97). Рекомендуемый режим назначения антибиотиков – норфлоксацин перорально в дозе 400 мг два раза в сутки на протяжении 7 дней (97).

Основным аргументом в поддержку перорального назначения норфлоксацина (плохо абсорбируемый хинолон) является селективная эрадикация (или как минимум уменьшение количества) грамотрицательных бактерий в кишечнике (источник микроорганизмов). Но могут также использоваться хинолоновые антибиотики с сопоставимым спектром активности, например ципрофлоксацин. При невозможности перорального приема хинолоны могут назначаться внутривенно (в/в). В недавно выполненном исследовании у пациентов с далеко зашедшем циррозом (группы В/С) и ЖКК цефтриаксон (1 г/сут) оказался более эффективным в предотвращении бактериальных инфекций (преимущественно связанных с грамотрицательными микроорганизмами), чем норфлоксацин (98). В данном исследовании частота хинолон-резистентных микроорганизмов не приведена, а это могло бы быть важным фактором, сказавшемся на результатах этого исследования.

Г2. Специализированные мероприятия по контролю острого кровотечения и профилактике раннего рецидива

Фармакологическое лечение предпочтительнее начинать как можно раньше от момента подозрения диагноза кровотечения из варикозно расширенных вен, даже до диагностической EGD. Недавно выполненный метаанализ 15 исследований, сравнивающих ургентную склеротерапию и фармакологическое лечение (вазопрессин ± нитроглицерин, терлипрессин, соматостатин или октреотид), выявил сопоставимую эффективность с меньшим количеством побочных эффектов при фармакологическом лечении, что позволяет расценивать фармакологическое лечение как терапию первой линии при кровотечении из варикозно расширенных вен (99). Бета-блокаторы не должны назначаться в остром периоде, поскольку они будут снижать артериальное давление и уменьшать физиологический рост частоты сердечных сокращений при кровотечении.

Вазопрессин является наиболее сильным констриктором мезентериальных сосудов. Он снижает приток крови ко всем органам спланхической зоны, таким образом сопровождаясь уменьшением венозного притока в воротную вену и снижением в ней давления. Клиническая пригодность вазопрессина ограничена множеством побочных эффектов, обусловленных его выраженными вазоконстрикторными свойствами, включая ишемию миокарда, ишемию периферических органов, аритмию, гипертензию, ишемию

кишечника (60). Хотя эффективность и безопасность препарата могут быть улучшены добавлением нитратов (50), побочные эффекты комбинаторной терапии все равно выше, чем те, которые возникают при использовании терлипрессина, соматостатина или аналогов соматостатина (35), и, таким образом, с целью минимизации побочных эффектов вазопрессин может использоваться в виде постоянного введения в максимально эффективной дозе максимум только на протяжении 24 ч. Вазопрессин применяется в виде постоянной в/в инфузии 0,2–0,4 ед/мин, доза может быть увеличена до максимальной 0,8 ед/мин. Всегда необходимо одновременно применять нитроглицерин в/в в стартовой дозе 40 мкг/мин, которая может быть увеличена максимум до 400 мкг/мин, доза корректируется для поддержания систолического артериального давления > 90 мм рт.ст.

Терлипрессин является синтетическим аналогом вазопрессина, обладающим более длительной биологической активностью и существенно менее выраженными побочными эффектами. Применение препарата сопровождается уменьшением летальности (35), но в США он до сих пор не доступен. Терлипрессин назначается в исходной дозе 2 мг в/в каждые 4 ч и может вводиться титровочно в дозе до 1 мг в/в каждые 4 ч при прекращении кровотечения (99).

Соматостатин и аналоги (такие как октреотид и вапреотид) также вызывают спланхническую вазоконстрикцию при использовании в фармакологических дозах. Хотя считается, что такой эффект может быть обусловлен подавлением высвобождения вазодилатирующих пептидов (в основном глюкагона), недавние исследования свидетельствуют, что октреотид обладает локальной вазоконстрикторной активностью. Преимуществом соматостатина и его аналогов, таких как октреотида и вапреотида, является то, что они безопасны и могут использоваться постоянно на протяжении 5 сут и даже дольше. Из препаратов только октреотид доступен в США, чаще всего он исходно вводится в/в болюсом в дозе 50 мкг с последующей инфузией 50 мкг/час. Соматостатин используется в дозе 250 мкг в/в болюсно с последующей инфузией 250 мкг/час. Вапреотид назначается в дозе 50 мкг в/в болюсом с последующей инфузией 50 мкг/час. Но результаты метаанализов исследований октреотида противоречивы (35, 100) и недавно выполненный метаанализ исследований соматостатина и его аналогов в целом показали ничтожный позитивный эффект (101). Причиной того, что самостоятельное применение октреотида может не давать клинического эффекта, является развивающаяся при его применении тахифилаксия (102) и более транзиторный эффект в сравнении с терлипрессином (103). Но (как это показано ниже) октреотид пригоден как адъювант к эндоскопической терапии.

Даже несмотря на то, что фармакологическое лечение (особенно безопасное) следует начинать уже при подозрении диагноза кровотечения из варикозно расширенных вен, как можно быстрее после госпитализации следует выполнить EGD (например, в течение 12 ч); если подозрение относительно источника кровотечения из варикозных вен подтверждается, следует прибегнуть к эндоскопической терапии (7). Что касается наилучшего варианта эндоскопической терапии, метаанализ 10 рандомизированных контролируемых исследований, включающих 404 пациентов, показывает практически значимое преимущество EVL для исходного контроля кровотечения в сравнении со склеротерапией (суммарный относительный риск 0,53 с доверительным интервалом 0,28–1,01) (62). Кроме этого, одно из включенных в метанализ исследований показало, что хотя сразу после и EVL, и склеротерапии существенно увеличивается HVPG, оно остается повышенным на протяжении исследования (5 сут) в группе склеротерапии, тогда как после EVL HVPG уменьшается до базового уровня в течение 48 ч (104). В силу этого согласительным заключением EVL является предпочтительным методом эндоскопической терапии острого эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен, хотя пациентам, у которых EVL технически мало выполнима, рекомендована склеротерапия (7).

Комбинация фармакологического подхода и эндоскопической терапии является наиболее оптимальным методом терапии острого кровотечения из варикозно расширенных вен. Использование фармакологических препаратов с небольшим количеством побочных

эффектов позволяет продолжить терапию до 5 сут (период времени, когда риск рекровотечения максимален). Метаанализ 8 исследований показал, что в сравнении с изолированной терапией (склеротерия или EVL) эндоскопическая + фармакологическая (октреотид, соматостатин, вапреотид) терапия улучшила контроль кровотечения и 5-ти суточный гемостаз без разницы в показателях летальности и тяжелых побочных эффектов (105).

Жизнеспасающие мероприятия

Несмотря на urgentное эндоскопическое вмешательство и фармакологическое лечение, в ряде случаев кровотечение остановить не удается, а примерно у 10–20% пациентов развивается ранний рецидив кровотечения. В соответствии с результатами исследований предиктором неэффективности терапии является повышенное HVPG > 20 мм рт.ст. (зафиксированное в течение 24 ч появление симптомов) (33). Шунтирующее вмешательство (или шунтирующая операция (группа пациентов А), или TIPS) обладают доказанной клинической эффективностью в качестве жизнеспасающих мероприятий для больных с отсутствием ответной реакции на эндоскопическое или фармакологическое вмешательство (106, 107). Группа хирургов сообщила о контроле кровотечения практически у всех больных и низкой величине летальности при выполнении портокавального шунта в течение 8 ч от момента возникновения кровотечения у специально необдираемых (отсутствие селекции) пациентов с циррозом, поступавших в клинику на протяжении 30-летнего интервала времени (108). Такой подход не был валидизирован другими группами исследователей и в настоящее время широко не практикуется. Совсем недавно выполнение небольшое исследование показало, что раннее TIPS вмешательство (в течение 25 ч от момента возникновения кровотечения) сопровождается существенным улучшением показателей выживаемости у пациентов "высокого риска" (критерий HVPG > 20 мм рт.ст.) с острым кровотечением из варикозно расширенных вен (34). Эти результаты будут нуждаться в подтверждении у большего количества пациентов перед тем, как можно будет рекомендовать раннее TIPS для внедрения. Выполнение как шунтирующей операций, так и TIPS, зависит от локального опыта выполнения вмешательств.

Баллонная тампонада является очень эффективным методом временного контроля кровотечения с немедленными результатами у 80% пациентов и более (109). Но ее использование сопровождается потенциально летальными осложнениями, такими как аспирация, миграция, некроз/перфорация пищевода с частотой летальности выше 20%. Таким образом, баллонная тампонада должна быть ограничена случаями неконтролируемого кровотечения, когда мероприятия, имеющие решающее значение (например, TIPS), планируется выполнить на протяжении 24 ч тампонады. При использовании баллонной тампонады настойчиво рекомендуется выполнить мероприятия по защите дыхательных путей.

Рекомендации:

12. Острое желудочно-кишечное кровотечение у больного циррозом нуждается в urgentной помощи, компонентами которой являются быстрая коррекция внутрисосудистого объема крови и трансфузия крови с поддержанием гемоглобина в крови на уровне примерно 80 г/л (класс I, уровень B).

13. Любому больному циррозом и желудочно-кишечным кровотечением следует назначить кратковременную антибиотикопрофилактику (максимум 7 сут) (класс I, уровень A). Рекомендуются перорально назначаемый норфлоксацин (400 мг дважды в сут) или внутривенно вводимый цiproфлоксацин (при невозможности перорального приема) (класс I, уровень A). У больных с далеко зашедшим

циррозом предпочтительным может оказаться цефтриаксон (1 г/сут), в частности в центрах с высокой частотой резистентных к хинолонам микроорганизмов (класс I, уровень B).

14. Как можно быстрее после возникновения подозрения диагноза кровотечения из варикозно расширенных вен следует начать фармакологическое лечение (соматостатин или его аналоги октреотид и вапреотид; терлипессин); после подтверждения диагноза терапию следует продолжать в течение 3–5 сут (класс I, уровень A).

15. Для постановки диагноза и терапии кровотечения из варикозно расширенных вен в течение 12 ч следует выполнить EGD с EVL или склеротерапией (класс I, уровень A).

16. Больным, у которых не удается обеспечить контроль кровотечения из варикозно расширенных вен или в случаях рецидива кровотечения, несмотря на комбинированное фармакологическое и эндоскопическое лечение, показано TIPS (класс I, уровень C).

17. У пациентов с неконтролируемым кровотечением, у которых планируется выполнить имеющие решающее значение мероприятия (например, TIPS или эндоскопическое лечение), в качестве временного мероприятия (максимально 24 ч) следует использовать баллонную тампонаду (класс I, уровень B).

Варикозно расширенные вены желудка

Литературные данные относительно терапии варикозно расширенных вен желудка не столь определенно интерпретируемы как те, которые касаются кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. Это связано с тем, что существует всего несколько контролируемых исследований. Варикозно расширенные вены желудка 1-го типа (GOV1) представляют собой продолжение варикозно расширенных вен пищевода вдоль малой кривизны желудка. В силу этого подходы к их терапии должны быть такими же, как те, которые используются для терапии варикозных узлов пищевода (см. выше). С другой стороны, данные о терапии кровотечения из вен желудка весьма ограничены, за исключением случаев, когда IGV1 вторичны тромбозу селезеночной вены; в этих случаях в состав лечения включается спленэктомия.

В сравнении с эндоскопической склеротерапией и EVL для острого кровотечения из варикозно расширенных вен дна желудка более эффективны эндоскопическая обтурация варикозных узлов тканевыми клеями, такими как N-бутил-цианоакрилат, изобутил-2-цианоакрилат или тромбин; при этом достигается более эффективный контроль над исходным кровотечением и уменьшается частота рекровотечения (110, 111). Относительно крупное проспективное рандомизированное исследование сравнило обтурацию варикозно расширенных вен желудка (GVO от англ. gastric variceal obturation) с использованием N-бутил-цианоакрилата (N-butyl-cyanoacrylate) с EVL у пациентов с острым кровотечением из варикозно расширенных вен желудка; показано, что контроль над продолжающимся кровотечением был сопоставимым в обеих группах, но рекровотечение на протяжении последующего наблюдения в течение 1,6–1,8 лет развивалось менее часто в группе GVO (23% в сопоставлении с 47%) и средним количеством эпизодов 1,5 (размах 1–3) (112). В неконтролируемом пилотном исследовании 2-октрил цианоакрилат (одобрен для герметизации кожи в США) описан как эффективный препарат для достижения исходного гемостаза и предотвращения кровотечения из варикозно расширенных вен желудка (113). Таким образом, при эндоскопической терапии варикозных узлов дна желудка предпочтительнее использовать данные соединения. Но при отсутствии этих веществ или отсутствии навыков работы с ними у оператора в качестве первой линии лечения следует рассмотреть TIPS. Несколько исследований показывают значение TIPS для лечения

неконтролируемого кровотечения из варикозно расширенных вен желудка, при этом эффективность достигает 90% и более. Хотя предполагается, что лечение кровотечения из варикозно расширенных вен желудка с использованием TIPS менее эффективно в сравнении с терапией из варикозно расширенных вен пищевода, в проспективном исследовании, сравнившим TIPS у больных с неконтролируемым кровотечением из дна желудка (n=28) с неконтролируемым кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода (n=84), показана сопоставимая эффективность с обеспечением купирования кровотечения у всех за вычетом по одному больному из каждой группы (114).

Порог для TIPS при кровотечении из варикозно расширенных вен желудка меньше, чем при кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода, и TIPS может быть рекомендована, если эндоскопическая терапия не возможна или при неэффективности однократной попытки эндоскопического лечения.

Рекомендации:

18. У пациентов с кровотечением из варикозно расширенных вен дна желудка при возможности предпочтительна эндоскопическая обтурация с использованием тканевых клеев, таких как цианоакрилат. В противном случае возможно использование EVL (класс I, уровень B).

19. В случаях невозможности обеспечить контроль над кровотечением из варикозно расширенных вен желудка или рецидиве кровотечения, несмотря на комбинацию лекарственной и эндоскопической терапии, следует рассмотреть вопрос о TIPS (класс I, уровень B).

Д. Больные с циррозом на этапе восстановления после перенесенного острого кровотечения из варикозно расширенных вен

У больных, перенесших эпизод острого кровотечения из варикозно расширенных вен, очень высок риск кровотечения или летального исхода. Средняя частота рекровотечения у пациентов без адекватной терапии на протяжении 1–2 лет составляет примерно 60% с уровнем летального исхода 33% (35, 36). В силу этого необходимо, чтобы у больных после перенесенного эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен и при отсутствии данных за продолжающееся кровотечение на протяжении как минимум 24 ч перед выпиской из стационара начать терапию по предотвращению рецидива. В последующих профилактических мероприятиях не нуждаются больные, которым для контроля острого эпизода кровотечения выполнена шунтирующая операция/TIPS. Всех этих больных при возможности выполнения трансплантации необходимо направить в соответствующий центр.

Неселективные β -блокаторы или склеротерапия снижают частоту кровотечения из варикозно расширенных вен примерно до 42–43% (35, 36, 82, 115), хотя у больных на фоне склеротерапии частота побочных эффектов больше. Но существуют более эффективные фармакологические и эндоскопические методы.

Что касается фармакологического лечения, синергичным эффектом в отношении снижения давления в воротной вене обладает комбинация неселективного β -блокатора и ISMN. теоретически такая комбинация могла бы быть более эффективной, чем изолированное использование β -блокаторов. Только одно исследование выполнило непосредственное сравнение комбинации пропранолола + ISMN и изолированного применения пропранолола у пациентов с ранее перенесенным кровотечением из варикозно расширенных вен (116). В этом исследовании показан позитивный эффект от комбинаторной терапии (частота рекровотечения 33% в сопоставлении с 41%), но разница не достигла статистической значимости. Данные, собранные из различных рандомизированных клинических исследований, показывают, что средняя частота рекровотечения у пациентов при применении комбинированного фармакологического лечения составляет примерно 33–

35% (35, 36), ниже, чем при изолированном применении β -блокаторов. Таким образом, при реализации фармакологического подхода для предотвращения рекровотечения из варикозно расширенных вен вариантом выбора, вероятно, является комбинация неселективного β -блокатора и нитрата. Но такая комбинация несет гораздо больше побочных эффектов в сравнении с изолированным применением β -блокаторов (35, 116) и в клинической практике плохо переносима, поэтому многие больные в конечном итоге приходят к изолированному применению β -блокаторов.

Что касается эндоскопического лечения, методом выбора в предотвращении рекровотечения из варикозно расширенных вен является EVL, так как ее эффективность в соответствии с результатами исследований оказалась выше в сравнении со склеротерапией (115, 117). Данные, отобранные из различных рандомизированных клинических исследований, показывают, что средняя частота рекровотечения у больных после применения EVL составляет около 32% (36). Сессии EVL повторяют с интервалом 7–14 сут до облитерации варикозно расширенных вен, чего обычно удается достичь через 2–4 сессии (118). После эрадикации для выявления рецидива варикозного расширения и необходимости повторной EVL обычно каждые 3–6 мес повторяют EGD. Осложнения EVL развиваются примерно в 14% случаев, но чаще всего они незначительны. Наиболее частым осложнением является транзиторная дисфагия и дискомфорт в грудной клетке. Как правило развиваются поверхностные язвы в месте каждого лигирования, они могут становиться причиной кровотечения. В небольшом ($n = 43$) рандомизированном плацебо контролируемом исследовании пантопразола (40 мг в/в после EVL с последующим приемом 40 мг перорально ежедневно на протяжении 9 сут) количество язв после EVL на 10 сут после выполнения манипуляции было сопоставимым в обеих группах, и хотя статистическая разница отсутствовала, все 3 случая кровотечения после EVL развились в группе плацебо (119). Эти данные могут стать основанием для использования в терапии пациентов при применении EVL ингибиторов протонной помпы.

Оптимальная лекарственная терапия (β -блокаторы + нитраты) в сопоставлении с оптимальным эндоскопическим лечением (EVL) получили сравнительную оценку в 3 рандомизированных исследованиях, показавших различные результаты. В одном из исследований выявлен позитивный эффект от комбинаторного фармакологического лечения (23), в другом – позитивный результат от EVL (120), в третьем – отсутствие различий между группами (хотя и при отчетливой тенденции в пользу фармакологического лечения) (121). Подобные различия, вероятно, являются отражением использованных доз препаратов, особенностей выборки больных и в конечном итоге опыта работы центра (122). Оба направления терапии, вероятно, как минимум эквивалентны в предотвращении рекровотечения из варикозно расширенных вен с частотой рекровотечения 32–35%.

Наиболее обоснованным подходом является комбинация эндоскопический метод + фармакологическая терапия, поскольку теоретически неселективные β -блокаторы будут предотвращать рекровотечение до облитерации варикозно расширенных вен и профилактировать рецидив варикоза. В двух рандомизированных исследованиях показана большая эффективность комбинаторной терапии в сопоставлении с изолированным EVL (123, 124). Частота рекровотечения в этих двух исследованиях составила 23% и 14% соответственно, для EVL + надолол 47%, изолированное применение EVL 38%. Эти данные поддерживают использование комбинаторной терапии для предотвращения рекровотечения, даже несмотря на недавно представленные рекомендации согласительной группы использовать в качестве терапии первой линии в эмпирическом лечении пациентов EVL или β -блокатор+нитрат (7). Комбинация EVL + неселективный β -блокатор однозначно рекомендуются пациентам, у которых развивается кровотечение из варикозно расширенных вен (первое или рецидив) на фоне изолированного применения EVL или β -блокатора.

Наименьшая частота рекровотечения из варикозно расширенных вен (примерно 10%) регистрируется у так называемых HVPG-респондеров; иными словами в случаях, когда фармакологическое лечение (или изолированный прием β -блокаторов, или β -блокаторы +

нитраты) ведет к уменьшению HVPG до < 12 мм рт.ст. или уменьшению давления $>20\%$ от исходного значения (19, 36). У HVPG-респондеров использовать эндоскопическую терапию было бы нерационально. В соответствии с недавно полученными данными, вероятно, наиболее обоснованным методом лечения, стала бы адаптация различных методов терапии в предотвращении рекровотечения из варикозно расширенных вен в контексте ответной реакции со стороны HVPG (125, 126); но такой подход нуждался бы в стандартизации методов регистрации HVPG, включая временной интервал для повторного измерения HVPG. В существующих исследованиях повторную регистрацию HVPG выполняли в среднем через 90 сут после первого измерения (размах 19–159 сут), существуют данные, свидетельствующие об уменьшении прогностического значения снижения HVPG по мере увеличения интервала между исследованиями (19).

Операция по шунтированию крови весьма эффективна в предотвращении рекровотечения. Но она существенно увеличивает риск печеночной энцефалопатии и не оказывает влияния на выживаемость (82, 127, 128). Не удивительно, что недавно выполненный метаанализ 11 исследований, сравнивших TIPS с эндоскопическим вмешательством в качестве первой линии оказания помощи, показал сопоставимые результаты (129, 130). Таким образом, даже если рекровотечение при TIPS встречается менее часто, посттерапевтическая энцефалопатия развивается существенно более часто после TIPS, разница в показателях летальности между группами отсутствует. Более того, недавно выполненное исследование показало, что даже несмотря на меньшую степень эффективности фармакологического лечения (пропранолол + нитраты) в сравнении с TIPS в предотвращении рекровотечения, энцефалопатия выражена меньше, выживаемость сопоставима, чаще улучшается состояние в соответствии с классификационной системой, стоимость меньше (131). Таким образом, TIPS не следует использовать в качестве терапии первой очереди, а в качестве спасающего подхода для пациентов с неэффективностью фармакологического лечения и эндоскопического подхода (83).

Крупное многоцентровое исследование TIPS в сопоставлении с дистальным спленоренальным шунтом (DSRS от англ. distal splenorenal shunts) выявил сопоставимую частоту рекровотечения, энцефалопатии, летальности у пациентов с классификационной группой А и В при неэффективности фармакологического и эндоскопического лечения с большей частотой дисфункции шунта в группе TIPS (132). Поскольку оба вмешательства дают эквивалентные результаты, выбор зависит от опыта врача, наличия возможности мониторить состояние шунта и возможности выполнения в случае необходимости повторного вмешательства.

Следует обратить внимание, что выше упомянутые исследования были выполнены с использованием непокрытых стентов. Появление покрытых стентов в соответствии с наблюдениями обладает более низкой частотой нарушения проходимости, более низкой частотой энцефалопатии (133), может быть толчком для использования TIPS. Но принимая во внимание последние результаты использования хирургического шунтирования (83), вероятно, что TIPS будет оставаться терапией второй очереди, располагаясь после эндоскопической/фармакологической терапии.

Терапия, не рекомендованная для вторичной профилактики

Склеротерапия не должна более использоваться для вторичной профилактики кровотоечения из варикозно расширенных вен. Метаанализ 13 исследований, включивших 1091 пациентов и сравнивающих EVL с склеротерапией в предотвращении рекровотечения из варикозно расширенных вен, выявил, что риск рекровотечения из варикозно расширенных вен существенно меньше при EVL (суммарный риск отношений 0,46, 95% CI 0,35–0,60). Более того, на фоне отсутствия разницы в летальности осложнения встречаются менее часто

и степень их меньше при EVL, количество эндоскопических вмешательств, необходимых для достижения эрадикации, существенно меньше, чем при склеротерапии (115).

Исследования позволяют прийти к заключению, что EVL сопровождается более высокой частотой рекровотечения варикозного расширения вен в сравнении со склеротерапией. Даже несмотря на то, что вышеупомянутый метаанализ выявил отсутствие существенной разницы в рецидиве варикозного расширения между группами лечения (115), была проанализирована эффективность комбинации EVL + склеротерапия в сопоставлении с изолированным выполнением EVL в уменьшении рецидива варикоза. Два метаанализа (один включал 7 исследований (134), недавно выполненный включил 8 исследований (135)) выявил отсутствие различий в рекровотечении, летальном исходе или количестве эндоскопических вмешательств для облитерации варикозного расширения между группами и более высокую частоту стриктур пищевода в группе комбинаторной терапии. В силу этого EVL не следует комбинировать со склеротерапией.

Рекомендации:

20. Пациентам с циррозом, перенесших эпизод активного кровотечения из варикозно расширенных вен, следует назначать терапию для предотвращения рецидива кровотечения (вторичная профилактика) (класс I, уровень A).

21. Лучшим подходом для вторичной профилактики варикозного кровотечения является комбинация неселективных β -блокаторов + EVL (класс I, уровень A).

22. Должна быть подобрана максимально переносимая доза неселективного β -блокатора. EVL следует выполнять повторно каждые 1–2 недели до наступления полной облитерации с последующей EGD через 1–3 мес после облитерации, а затем каждые 6–12 мес для контроля рецидива варикозного расширения (класс I, уровень C).

23. У пациентов, отнесенных в группы A и B, с рецидивом кровотечения из варикозно расширенных вен, несмотря на комбинацию фармакологического и эндоскопического лечения, следует рассмотреть вопрос о TIPS. При наличии соответствующего опыта для пациентов, относимых в группу A классификации, можно рассмотреть вопрос о шунтирующей операции (класс I, уровень A).

24. Пациенты, которые могут быть кандидатами для трансплантации, следует направить в соответствующий центр для исследования (класс I, уровень C).

Подготовил Беляев А.В.