

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-3-42-50

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЛИГИРОВАНИЯ ВАРИКОЗНЫХ УЗЛОВ В КОМБИНАЦИИ С НЕСЕЛЕКТИВНЫМИ $\beta$ -БЛОКАТОРАМИ, ИЛИ САМОСТОЯТЕЛЬНО, В ПРОФИЛАКТИКЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С АСЦИТОМ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ЛИСТ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

В.Л. Коробка<sup>1, 2</sup>, В.Д. Пасечников<sup>1, 3</sup>, Р.В. Коробка<sup>1, 2</sup>, Е.С. Пак<sup>1, 2</sup>, А.М. Шаповалов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Российская Федерация

**Цель:** проведение сравнительного анализа эффективности двух методов: ЭЛВУ и ЭЛВУ в комбинации с НСББ, используемых в целях профилактики кровотечений из ВУ, оценка их влияния на показатели выживаемости пациентов с выраженным асцитом в период долгосрочного пребывания в ЛОТП. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное сравнительное исследование двух групп пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени, наличием асцита и ВУ, включенных в ЛОТП, получавших ЭЛВУ (n = 41, первая группа) и комбинацию ЭЛВУ и НСББ (n = 45, вторая группа). **Результаты.** Сравнимые группы не различались по демографическим, клиническим параметрам, показателям MELD и классов Child–Turcotte–Pugh. Не было отмечено значимых различий в частоте выраженного асцита, и в частности асцита, резистентного к диуретикам. Исследуемые группы пациентов не различались по частоте варикозных узлов среднего и большого размера. Частота развития кровотечений не различалась в обеих сравниваемых группах. Общая летальность в группе больных, получавших ЭЛВУ + НСББ, была значимо выше, чем в группе ЭЛВУ. Выживаемость пациентов была ниже, а риск развития смертельного исхода – выше у пациентов в группе ЭЛВУ + НСББ. В группе, получавшей комбинированную терапию, обнаруживалось значимо большее количество ОПП, чем в группе, получавшей только эндоскопическое лечение. **Заключение.** Сравнимые методы обладают одинаковой эффективностью в предупреждении кровотечений из ВУ у больных с декомпенсированным циррозом при долгосрочном пребывании в листе ожидания. Выживаемость значимо ниже, а летальность значимо выше в группе пациентов, получавших комбинацию ЭЛВУ и НСББ, чем в группе пациентов, подвергшихся только ЭЛВУ.

*Ключевые слова:* лист ожидания трансплантации печени, асцит, кровотечения, неселективные  $\beta$ -блокаторы, эндоскопическое лигирование варикозных узлов.

**Для корреспонденции:** Пасечников Виктор Дмитриевич. Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Авиационная, 21. Тел. (962) 447-75-13. E-mail: passetchnikov@mail.ru

**Corresponding author:** Victor Pasetchnikov. Address: 21, Aviatsionnaya str., Stavropol, 355017, Russian Federation. Phone: (962) 447-75-13. E-mail: passetchnikov@mail.ru

# USE OF ENDOSCOPIC BAND LIGATION ALONE AND IN COMBINATION WITH NONSELECTIVE BETA BLOCKERS FOR PREVENTION OF VARICEAL BLEEDING IN ASCITES PATIENTS ON THE LIVER TRANSPLANT WAITING LIST

V.L. Korobka<sup>1, 2</sup>, V.D. Pasetchnikov<sup>1, 3</sup>, R.V. Korobka<sup>1, 2</sup>, E.S. Pak<sup>1, 2</sup>, A.M. Shapovalov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>2</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>3</sup> Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

**Objective:** to conduct a comparative analysis of the effectiveness of two methods – endoscopic band ligation (EBL) alone and in combination with nonselective beta blockers (NSBB) – used for prevention of variceal bleeding (VB); to evaluate their impact on patient survival in severe ascites during long-term stay on the liver transplant waiting list (LTWL). **Materials and methods.** A retrospective comparative study of two groups of patients with decompensated liver disease, ascites and varices included in the LTWL, who received EBL (n = 41, group 1) and EBL + NSBB (n = 45, group 2). **Results.** The groups being compared did not differ in demographics, clinical parameters, MELD and Child–Turcotte–Pugh scores. There were no significant differences in the incidence of severe ascites, particularly diuretic-resistant ascites. The study groups did not differ in the incidence of medium- and large-sized varices. Incidence of bleeding did not differ in both groups. Overall mortality was significantly higher in the EBL + NSBB group than in the EBL group. Patient survival was lower, while mortality was higher in the EBL + NSBB group. The combined therapy group had a significantly higher number of acute kidney injury (AKI) than the EBL group. **Conclusion.** The compared methods are equivalently effective in preventing VB in patients with decompensated cirrhosis with a prolonged stay on the waiting list. Survival rate is significantly lower, while mortality is significantly higher in the EBL + NSBB group than in the EBL group.

*Keywords:* liver transplant waiting list, ascites, bleeding, nonselective beta blockers, endoscopic band ligation.

## ВВЕДЕНИЕ

Внедрение различных видов трансплантации печени (ТП) в клиническую практику обеспечило высокую курбельность необратимых заболеваний печени, став терапией выбора для терминальных заболеваний печени, острой печеночной недостаточности и некоторых вариантов гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1]. Декомпенсированный цирроз печени (ЦП) является одним из основных показаний к проведению ТП [2, 3]. Увеличение количества ТП вследствие расширения показаний, а также значимое увеличение потенциальных реципиентов в листе ожидания трансплантации печени (ЛОТП), произошедшее во всем мире в последние годы, обусловило острую проблему дефицита органа (печени) практически во всех странах мира [4]. Проблема острого дефицита доноров печени поставила задачу сохранения жизни и предупреждения выбывания пациентов, включенных в ЛОТП и ожидающих эту операцию. Портальная гипертензия (ПГ) является основным осложнением ЦП, характеризующимся увеличением давления в портальной венозной системе, обуславливая развитие портосистемной коллатеральной сосудистой сети [5, 6]. Дилатированные вены пищевода и желудка составляют реальную клиническую проблему вследствие их возможного разрыва с последующим катастрофическим кровоте-

чением [5], являющимся основной причиной смерти пациентов с ЦП, в том числе и ожидающих ТП [7]. Распространенность пищеводных варикозных узлов (ВУ) – «вариксов» варьирует между 40 и 95% у больных с ЦП [8, 9]. Ежегодная выявляемость пищеводных ВУ у пациентов с клинически значимой ПГ (КЗПГ) варьирует от 3 до 22% [10–12]. У примерно 15–20% пациентов с ЦП развиваются кровотечения в период от 1 до 3 лет [13, 14]. При краткосрочном наблюдении смертность в случае развития эпизода кровотечения из ВУ варьирует от 15 до 30% [15–18].

Смертность в течение 5-летнего периода у больных с ЦП вследствие кровотечения из ВУ составляет более 80% [19]. Смертность, связанная с кровотечениями из ВУ, обычно определяется их размерами или функцией печени [20]. Согласно руководству Baveno VI, предлагается два пути первичной профилактики кровотечений из ВУ: неселективные бета-блокаторы (НСББ) и эндоскопическое лигирование варикозных узлов (ЭЛВУ) [21]. ЭЛВУ является физическим методом, редко приводящим к гемодинамическим изменениям. В противоположность этому методу НСББ могут вызывать гемодинамические изменения посредством снижения сердечного выброса и вазодилатации [22]. В этой связи неясно, действительно ли использование НСББ является полезным

для больных с терминальными заболеваниями печени [21, 23].

Serste et al. [22] впервые показали риск использования НСББ у этой категории больных и предложили гипотезу о наличии «терапевтического окна» для их использования, рассматривающую оптимальное использование этого класса препаратов при прогрессировании течения ЦП [20]. Эти исследователи заключили, что НСББ должны использоваться с осторожностью при декомпенсированном ЦП. Среди неразрешенных проблем, которые бы подтвердили их полезность, является использование НСББ при декомпенсации функции печени или при рефрактерном асците (РА).

Асцит является одним из распространенных осложнений ЦП. В практике врачей, ведущих пациентов в ЛОТП, нередки случаи одновременного развития асцита и кровотечений из ВУ. У пациентов с различной этиологией ЦП основным драйвером осложнений, таких как асцит или кровотечение из ВУ, является КЗПГ [23]. Неизвестно, полезно ли, или, напротив, опасно использование НСББ, для пациентов с асцитом и ВУ.

Важный аспект этой проблемы состоит в том, что в большинстве работ, содержащих оптимистичные результаты, эффективность использования НСББ оценивалась в краткосрочном периоде, в среднем около 6 месяцев [24, 25]. Принимая во внимание то обстоятельство, что в среднем выживаемость пациентов с кровотечениями из ВУ составляет примерно 2 года, весьма сложно интерпретировать приведенные выше результаты с позитивным исходом применения НСББ при краткосрочном периоде ведения больных на популяцию пациентов, пребывающих в ЛОТП в сроки от 2 лет и более.

В этой связи **целью работы** стало проведение сравнительного анализа эффективности двух методов – ЭЛВУ и ЭЛВУ в комбинации с НСББ, – используемых в целях профилактики кровотечений из ВУ, оценка их влияния на показатели выживаемости пациентов с выраженным асцитом в период долгосрочного пребывания в ЛОТП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в Центре хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы и одобрено локальным этическим комитетом. В анализ вошли данные 86 пациентов с ЦП различной этиологии (вирусной, алкогольной), включенных в ЛОТП. Наличие ВУ пищевода при проведении скринирующей эндоскопии обусловило проведение профилактики кровотечений у 45 пациентов посредством назначения НСББ (карведилол, пропранолол, надолол) в комбинации с ЭЛВУ; у 41 пациента проведено ЭЛВУ без последующего назначения НСББ. Демографические и клинические

данные пациентов были получены из непрерывно обновляющейся электронной базы данных.

Критерии включения: наличие пищеводных ВУ, асцита II или III степени к моменту начала профилактики развития кровотечений из ВУ.

Критерии исключения: пациенты с ГЦК или другими злокачественными заболеваниями с развитием асцита, пациенты, использовавшие НСББ менее 4 недель, пациенты, подвергшиеся ТП, пациенты с частотой сердцебиений <60/мин и/или систолическим артериальным давлением (САД) <90 мм рт. ст.

У пациентов рассчитывались индексы: MELD-Na [26] и Child–Turcotte–Pugh [27, 28]. Степень выраженности асцита определялась в соответствии с рекомендациями International Ascites Club [29]. При проведении скринирующей эндоскопии определяли ВУ с высоким риском развития кровотечения, получившие название в зарубежной литературе «узлы с необходимостью проведения терапии» («varices needing treatment» – VNT) в соответствии с критериями Baveno VI [21] и Всемирной ассоциации гастроэнтерологов (WGO) [30]. Для диагностики острых повреждений почек (ОПП) при ЦП использовали усовершенствованные диагностические критерии Международного асцитического клуба [31].

У больных с алкогольным ЦП, включенных в ЛОТП, абстиненция, подтвержденная заключениями наркологов и психиатров, сохранялась как минимум в течение 3 месяцев. У больных с ЦП, ассоциированными с HBV и HCV-инфекциями, проводили противовирусную терапию соответственно нуклеозидными аналогами и комбинацией средств прямого антивирусного действия. Всем больным, включенным в ЛОТП, проводились клинические и биохимические исследования, исследования параметров гемостаза. Анализы крови повторялись при наличии стабильного состояния пациента с 3-месячным периодическим интервалом, УЗИ – с интервалом в 6 месяцев.

Первичной конечной точкой исследования стало оценка выживаемости пациентов в сравниваемых группах: получавших ЭЛВУ и комбинацию ЭЛВУ и НСББ.

Прием НСББ проводили под контролем количества сердцебиений и артериального давления, корректируя дозу при снижении этих показателей. Иницирующая доза пропранолола составляла 40 мг/сут, максимальная доза – 240 мг/сут. Прием карведилола начинали с иницирующей дозы 6,25 мг/сут, максимальная доза составила 25 мг/сут. Прием надолола начинали с 40 мг/сут, максимальная доза – 80 мг/сут.

ЭЛВУ проводились под седацией с помощью эзофагогастродуоденоскопа и лигатора для варикозно расширенных вен пищевода. Каждый ВУ был лигирован одной-двумя латексными лигатурами (кольцами). Перевязка узлов начиналась с желудочно-пищеводного соединения и продолжалась в проксимальном направлении. Как правило, лигирование ВУ прово-

дилось с наложением от 2 до 4 резиновых лигатур и более в зависимости от размеров варикозных узлов. Всем больным проводились повторные процедуры через 4 недели, до тех пор пока все ВУ, отвечающие критериям WNT [21], не были облитерированы. После облитерации ВУ контрольные гастроэзофагодуоденоскопии проводились с кратностью в 3 месяца. При развитии рецидива (появления нового ВУ) были проведены повторные процедуры лигирования.

Все больные получали мочегонные средства, у части пациентов в случае развития резистентности к терапии проводился парацентез.

Статистический анализ данных был проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics версия 23. Для проверки нормальности распределения полученных в ходе исследования показателей использовался критерий Колмогорова–Смирнова. Данные выборок с нормальным распределением полученных данных были представлены средними арифметическими величинами (M) и стандартным отклонением (SD, standard deviation) с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Статистическая значимость различий между сравниваемыми величинами в случае нормального распределения определялась по t-критерию Стьюдента. В случае отсутствия нормального распределения полученных значений изучаемых показателей использовали непараметрические критерии: Уилкоксона – для парных сравнений зависимых переменных, Манна–Уитни (U-критерий), Хи-квадрат Пирсона – для сравнения независимых переменных. Количественные показатели в выборках с распределением, отличным от нормального, выражались посредством медианы и интерквартильного размаха (IQR – интервал между 25-м и 75-м перцентилями). Для качественных данных рассчитывали частоты и доли (%). Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при условии вероятности ошибки менее 0,05 ( $p < 0,05$ ). Выживаемость пациентов в сравниваемых группах (с проведением только ЭЛВУ и в комбинации с НСББ) определена методом Кап-

лана–Майера, сравнение выживаемости проведено с учетом логарифмического log-Rank (Mantel-Cox) критерия. Определение предикторов смертности при пребывании в ЛОТП в сравниваемых группах проводили также с помощью модели рисков Кокса (Cox Proportional Hazards Model) с вычислением отношения риска смерти (Hazard ratio – HR).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний срок наблюдения пациентов в ЛОТП составил 46,8 мес. с ICR (1,4–65,2 мес.). Всего в исследование было включено 86 пациентов со средним возрастом  $48,6 \pm 13,1$  года, из них 68 мужчин (80%) и 18 женщин (20%). В табл. 1 и 2 представлены данные демографических, клинических, лабораторных показателей, индексов (MELD-Na, Child–Turcotte–Pugh) в группах больных с асцитом, подвергшихся ЭЛВУ ( $n = 41$ ) и ЭЛВУ + НСББ ( $n = 45$ ) в период пребывания в ЛОТП в целях профилактики кровотечений из ВУ. Из 86 пациентов у 21 (24,4%) отсутствовали кровотечения из ВУ до включения в ЛОТП, у 65 (75,6%) пациентов кровотечения из ВУ отмечались до включения в ЛОТП.

Не было отмечено статистически значимых различий в структуре этиологии ЦП (вирусная, невирусная). У пациентов обеих групп отмечались выраженные нарушения функции печени, оцениваемые по показателям индекса MELD и класса ЦП по классификации Child–Turcotte–Pugh без значимых различий между сравниваемыми группами. В обеих группах превалировал асцит 2-й степени тяжести без статистически значимых различий между группами; доля асцита 3-й степени тяжести была также сопоставимой в сравниваемых группах (19,5 и 17,8% соответственно,  $p > 0,05$ ). Из 86 пациентов подавляющее количество принимало диуретики (83 пациента, 96,5%). В группе ЭЛВУ диуретики принимали 40 пациентов (97,6%), в группе ЭЛВУ + НСББ – 43 пациента (95,6%). Значимые различия в частоте приема диуретиков между сравниваемыми группами отсутствовали ( $p < 0,05$ ). На фоне приема

Таблица 1

### Сравнительная характеристика показателей пациентов, подвергшихся ЭЛВУ и ЭЛВУ + НСББ (нормальное распределение)

#### Comparative characteristics of parameters of EBL and EBL + NSBB patients (normal distribution)

Показатель	ЭЛВУ ( $n = 41$ ) M $\pm$ SD	ЭЛВУ + НСББ ( $n = 45$ ) M $\pm$ SD	Достоверность различий
Возраст	47,49 $\pm$ 11,16	49,59 $\pm$ 12,35	NS
Гемоглобин, г/л	113,43 $\pm$ 23,38	112,55 $\pm$ 25,61	NS
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	3,12 $\pm$ 0,43	3,07 $\pm$ 0,76	NS
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	98,39 $\pm$ 31,43	102,12 $\pm$ 35,43	NS
Альбумин плазмы, г/л	36,23 $\pm$ 4,54	34,74 $\pm$ 7,42	NS
MELD-Na	24,43 $\pm$ 4,35	25,45 $\pm$ 8,44	NS

*Примечание.* NS – отсутствие статистически значимого различия ( $p > 0,05$ ) между сравниваемыми параметрами.

*Note.* NS (non-significant) – no statistically significant difference ( $p > 0.05$ ) between compared values.



диуретиков у резистентных к ним пациентов проводился интермиттирующий парацентез. Значимых различий в частоте РА в сравниваемых группах не наблюдалось (14,6 и 17,7% соответственно,  $p > 0,05$ ). Сравнимые группы не имели статистически значимых различий в частоте пищеводных ВУ, классифицируемых как VNT (NS).

При сравнении демографических, лабораторных показателей значимых различий в сравниваемых группах не установлено (NS).

За время пребывания в ЛОТП в сравниваемых группах пациентов умерло 39 человек, из них в группе ЭЛВУ – 11 человек, в группе ЭЛВУ + НСББ – 28 человек. В табл. 3 представлены показатели общей

летальности, летальности, связанной с развившимися кровотечениями, летальности вследствие развития нарушений функции печени, летальности вследствие других причин, а также развившиеся клинические исходы (осложнения) во время проведения терапии в сравниваемых группах. Общая летальность была значимо выше в группе больных, получавших комбинацию ЭЛВУ с НСББ, чем в группе больных, подвергшихся ЭЛВУ. Уровень летальности, связанной с развитием кровотечений, а также вследствие ухудшения функции печени не имел значимых различий между сравниваемыми группами. В то же время летальность, связанная с иными причинами, чем кровотечение или печеночная недостаточность (тром-

Таблица 2

**Сравнительная характеристика показателей пациентов, подвергшихся ЭЛВУ и ЭЛВУ + НСББ (отсутствие нормального распределения)**  
**Comparative characteristics of parameters of EBL and EBL + NSBB patients (no normal distribution)**

Показатель		ЭЛВУ (n = 41) Медиана (IQR) [%]	ЭЛВУ + НСББ (n = 45) Медиана (IQR) [%]	Достоверность различий
Мужской пол		32 (78,05)	36 (80)	NS
Этиология ЦП	вирусная	17 (41,5)	21 (46,7)	NS
	невирусная	24 (58,5)	24 (53,3)	NS
Асцит	степень 2	33 (80,5)	37 (82,2)	NS
	степень 3	8 (19,5)	8 (17,8)	NS
Варикозные узлы	степень 2 (VNT)	21 (51,2)	24 (53,3)	NS
	степень 3 (VNT)	20 (48,8)	21 (46,7)	NS
Child–Turcotte–Pugh	класс В	23 (56,1)	25 (55,6)	NS
	класс С	18 (43,9)	20 (44,4)	NS
МНО		2,05 (1,625–2,775)	1,95 (1,7–2,05)	NS
Креатинин, мкмоль/л		142,0 (110,0–198,25)	148,0 (111,5–202,5)	NS
Билирубин, мкмоль/л		91,0 (67,25–206,5)	89,0 (62,5–987,5)	NS
Na, ммоль/л		139,5 (138,0–141,0)	137,5 (135,5–143,5)	NS

Примечание. NS (non-significant) – отсутствие значимого различия между сравниваемыми величинами.

Note. NS (non-significant) – no statistically significant difference between compared values.

Таблица 3

**Сравнение показателей летальности и других клинических исходов пациентов, подвергшихся ЭЛВУ и ЭЛВУ + НСББ**  
**Comparison of mortality and other clinical outcomes in EBL and EBL + NSBB patients**

Показатель	ЭЛВУ (n = 41) [%]	ЭЛВУ + НСББ (n = 45) [%]	Достоверность различий
Общая летальность	11 (26,8)	16 (62,2)	$p = 0,001$
Летальность, связанная с развитием кровотечений	3 (27,3)	4 (25,0)	NS
Летальность, связанная с развитием печеночной недостаточности	7 (63,6)	9 (56,25)	NS
Летальность, связанная с иными причинами	1 (9,1)	3 (18,75)	$p = 0,002$
Развитие кровотечений из ВУ	8 (19,5)	10 (22,2)	NS
Спонтанный бактериальный перитонит (СБП)	2 (4,9)	3 (6,7)	NS
Острое повреждение почек (ОПП)	4 (9,75)	9 (20)	$p = 0,031$

Примечание. NS (non-significant) – отсутствие значимого различия между сравниваемыми величинами.

Note. NS (non-significant) – no statistically significant difference between compared values.

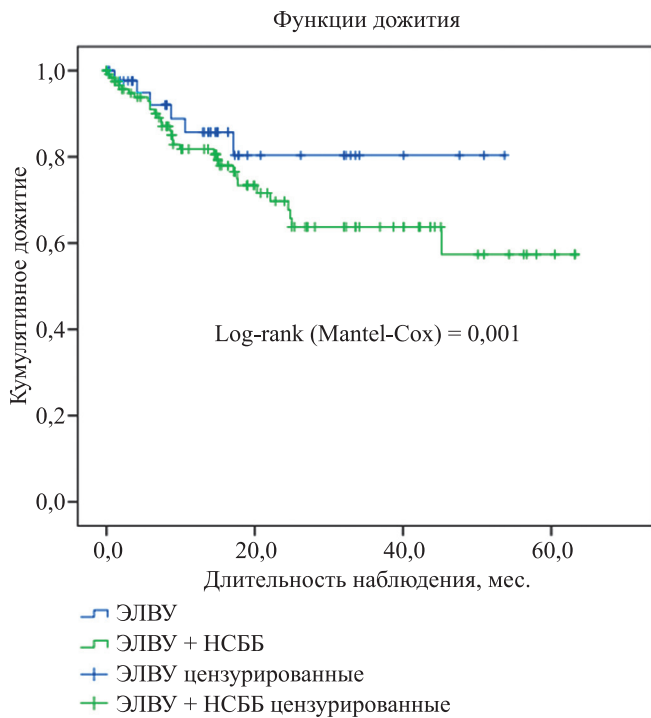


Рис. 1. Выживаемость пациентов с использованием метода Каплана–Мейера с log-rank (Mantel-Cox) критерием в группах больных, получавших ЭЛВУ или комбинацию ЭЛВУ с НСББ

Fig. 1. Patient survival using Kaplan–Meier method with log-rank (Mantel-Cox) test in the EBL and EBL + NSBB groups

боз портальной вены, нарушение функции почек), была значимо выше в группе больных, получавших комбинированную терапию, чем в группе больных, подвергшихся ЭЛВУ. Не было отмечено значимых различий в частоте развития кровотечений и СБП на фоне проводимой терапии в обеих сравниваемых группах. ОПП чаще развивались в группе пациентов, получавших комбинированную терапию, чем в группе, получавшей ЭЛВУ без НСББ.

Выживаемость пациентов, определенная с помощью метода Каплана–Мейера (рис. 1), была достоверно выше в группе больных, подвергшихся ЭЛВУ, чем в группе с комбинацией ЭЛВУ и НСББ (log-rank = 0,001). Риск развития смерти (рис. 2) был значимо выше в группе, получавшей комбинацию ЭЛВУ и НСББ, чем в группе, подвергшейся ЭЛВУ (HR = 5,139; p = 0,005).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Как известно, ЦП является конечной стадией эволюции хронических заболеваний печени и основной причиной смерти пациентов независимо от его этиологии. К настоящему времени четко сформулированы две вполне различимые стадии ЦП – компенсации и декомпенсации, – имеющие различный прогноз и патофизиологические механизмы [32]. Компенсированный ЦП является длительно проте-

кающей бессимптомной стадией, при которой средняя выживаемость пациентов превышает 12 лет, в то время как декомпенсированный ЦП, основным патофизиологическим драйвером которого является КЗПГ, обуславливает появление кровотечений из ВУ, асцита, печеночной энцефалопатии с резким снижением выживаемости пациентов – менее 2 лет [23, 32].

В наше исследование включены пациенты с декомпенсированной формой ЦП с наличием асцита, угрозой развития кровотечения или состоявшимися кровотечениями из ВУ.

Известно, что прогрессия асцита и развитие кровотечений являются ведущими причинами развития смерти пациентов в ЛОТП [7]. Соответственно усовершенствованным рекомендациям Vaveno VI предупреждение прогрессии декомпенсации ЦП и развития первого кровотечения включает назначение НСББ или ЭЛВУ (первичная профилактика) у пациентов с асцитом, наличием ВУ большого размера (VNT), или с классом С классификации Child–Turcotte–Pugh. В целях предупреждения рецидивных кровотечений из ВУ (вторичная профилактика) этот консенсус рекомендует использование терапии 1-й линии (комбинацию НСББ и ЭЛВУ) [33].

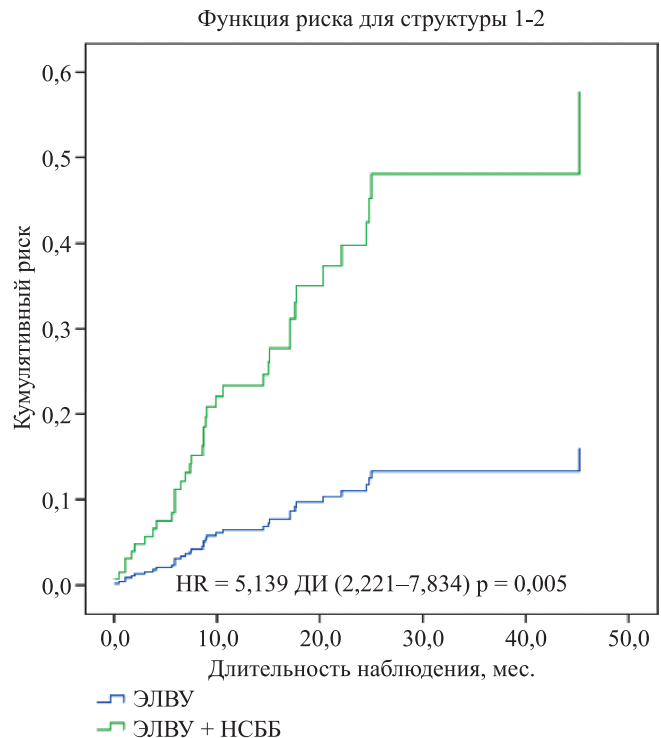


Рис. 2. Риск развития смертного исхода у пациентов, получавших ЭЛВУ или комбинацию ЭЛВУ с НСББ. Модель пропорциональных рисков Кокса (Cox Proportional Hazards Model) с вычислением отношения риска смерти – HR (Hazard Ratio)

Fig. 2. Mortality in EBL and EBL + NSBB groups. Cox proportional hazards model with calculation of the Hazard Ratio (HR)

В соответствии с этими рекомендациями мы использовали комбинацию НСББ и ЭЛВУ преимущественно в целях вторичной профилактики кровотечений из ВУ, а ЭЛВУ – в целях первичной профилактики. Несмотря на то что в *Vavero VI* нет рекомендаций по использованию комбинации ЭЛВУ и НСББ в целях первичной профилактики кровотечений из ВУ, а также ЭЛВУ как самостоятельного метода профилактики вторичных кровотечений, эти стратегии используются в клинической практике [34]. В этой связи у части больных (около 30%) с наличием в анамнезе кровотечений на этапе до включения пациентов в ЛОТП была использована процедура ЭЛВУ, а у больных с отсутствием кровотечений (35%) была назначена комбинированная терапия ЭЛВУ и НСББ.

Наш анализ показал, что оба метода эффективно предупреждали развитие кровотечения, реализуя задачи первичной и вторичной профилактики, о чем свидетельствовала низкая частота кровотечений из ВУ и связанной с ними летальности пациентов на фоне проводимой терапии; при этом не отмечалось значимых различий в частоте кровотечений в сравниваемых группах пациентов.

Тем не менее мы отметили значимые различия при оценке общей летальности и выживаемости пациентов в сравниваемых группах. Так, общая летальность была значимо выше, а выживаемость пациентов была значимо ниже в группе пациентов, получавших комбинацию ЭЛВУ и НСББ, чем в группе получавших только ЭЛВУ. Аналогичные результаты были получены при анализе летальности, связанной с развитием тромбозов портальной вены и ОПП. У больных, получавших комбинацию ЭЛВУ и НСББ, достоверно чаще обнаруживалось ОПП, чем у больных, получавших только ЭЛВУ.

Чем можно объяснить эти обескураживающие результаты в наших исследованиях? Действительно, по результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ), пропранол, надолол и карведилол являются полезными средствами при их использовании у больных с асцитом и узлами VNT, являясь «терапией первой линии» при профилактике кровотечений из ВУ [33, 35]. Однако при проведении вышеуказанных исследований пациенты с тяжелыми, и особенно рефрактерными к диуретикам формами асцита, имеющие высокий риск развития ОПП, исключались из расчетов [36]. Соответственно, даже обновленные рекомендации по ведению больных с асцитом и риском кровотечений из ВУ [33, 36] не могут автоматически экстраполироваться на пациентов с тяжелыми формами декомпенсированного ЦП с выраженными нарушениями гемодинамики [37, 38]. Вероятно, подтверждением этого являются полученные нами данные, свидетельствующие об увеличении летальности пациентов с асцитом, получавших комбинированную терапию (ЭЛВУ + НСББ), а также увеличение пациентов с ОПП в этой же груп-

пе больных. Несомненно, снижение выживаемости пациентов и увеличение риска развития смертного исхода, полученные для этой категории пациентов, также связаны с неблагоприятным воздействием на гемодинамику НСББ.

Три патофизиологических механизма могут объяснить негативное влияние НСББ на пациентов с асцитом и высоким риском кровотечений из ВУ. Во-первых, как минимум у части пациентов с асцитом причиной высокой летальности является снижение среднего артериального давления (САД, в англоязычной литературе – MAP). MAP развивается во время всех фаз сердечного цикла, является производением сердечного выброса (СВ) и общего периферического сопротивления (ОПС), к которому прибавляется значение показателя центрального венозного давления (ЦВД). Показано, что в большой когорте пациентов с асцитом, включенных в ЛОТП, назначение НСББ привело к значимому снижению выживаемости вследствие снижения показателя MAP <80 мм рт. ст. [39]. Во-вторых, НСББ посредством ингибирования увеличения компенсаторного СВ в ответ на увеличение вазодилатации приводят к значимому снижению выживаемости пациентов с ЦП и РА [40]. В-третьих, НСББ посредством  $\beta$ -блокады адренергических рецепторов увеличивают риск повреждения почек (развитие ОПП и гепаторенального синдрома – ГРС) у больных с тяжелой формой декомпенсированного ЦП (класс C, Child–Turcotte–Pugh). Так, риск развития ГРС и ОПП был в три раза выше у пациентов с асцитом, получавших НСББ, в сравнении с пациентами, не получавшими эти препараты [41]. У больных ЦП с асцитом, включенных в ЛОТП, риск развития ОПП после назначения НСББ увеличивался более чем в три раза по сравнению с пациентами без асцита, у которых использование этих препаратов обусловило 80% снижение частоты ОПП [42].

Следует отметить, что ряд зарубежных исследователей показали сходные с нашими результаты. Так, Jeong-Ju Yoo et al. [43] установили значимое снижение выживаемости и увеличение общей смертности пациентов, получавших комбинированную терапию пропранолом и ЭЛВУ в сравнении с пациентами, получавшими только ЭЛВУ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные нами исследования показали, что оба метода (ЭЛВУ и ЭЛВУ + НСББ), назначенные пациентам в целях первичной или вторичной профилактики кровотечений из ВУ, эффективно снижают их частоту. Однако наличие асцита, и в особенности РА, существенно увеличивает летальность больных, получавших комбинацию ЭЛВУ и НСББ. Снижение выживаемости пациентов в этой группе, вероятно, связано с негативным влиянием НСББ на кардиогемодинамику на этой стадии прогрессии ПГ (снижение САД, снижение сердечного выброса), что



в свою очередь обуславливает снижение перфузии почек и существенное увеличение ОПП. В целях повышения выживаемости пациентов необходимо дифференцированное применение различных представителей этого класса в зависимости от параметров кардиогемодинамики, использование принципа «титрования» дозы НСББ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lee J, Lee JG, Jung I, Joo DJ, Kim SI, Kim MS. Advisory Committee on Improving Liver Allocation. Development of a Korean Liver Allocation System using Model for End Stage Liver Disease Scores: A Nationwide, Multicenter study. *Sci Rep.* 2019 May 16; 9 (1): 7495. doi: 10.1038/s41598-019-43965-2. PMID: 31097768. PMCID: PMC6522508.
2. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *Journal of Hepatology.* 2012; 57 (3): 675–688.
3. Merion RM. Current status and future of liver transplantation. *Seminars in Liver Disease.* 2010; 30 (4): 411–421.
4. Organ Donation and Transplantation Activities. Executive Summary. 2018. International Report On www.transplant-observatory.org. October, 2020, 34 срп.
5. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD. The Practice Guidelines Committee of the American Association of the Study of Liver Diseases, The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.).* 2007; 46 (3): 922–938. doi: 10.1002/hep.21907. MEDLINE: 17879356.
6. Cordon JP, Torres CF, Garcia AB, Rodriguez FG, Suarez de Parga JM. Endoscopic management of esophageal varices. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy.* 2012; 4 (7): 312–322. doi: 10.4253/wjge.v4.i7.312. MEDLINE: 22816012.
7. Carrion AF, Martin P. Keeping Patients with End-Stage Liver Disease Alive While Awaiting Transplant: Management of Complications of Portal Hypertension. *Clin Liver Dis.* 2021 Feb; 25 (1): 103–120. doi: 10.1016/j.cld.2020.08.007. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33978573.
8. Chawla S, Katz A, Attar BM, Gupta A, Sandhu DS, Agarwal R. Platelet count/spleen diameter ratio to predict the presence of esophageal varices in patients with cirrhosis: a systematic review. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2012; 24 (4): 431–436.
9. McCarty TR, Afinogenova Y, Njei B. Use of wireless capsule endoscopy for the diagnosis and grading of esophageal varices in patients with portal hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2017; 51 (2): 174–182.
10. Cales P, Desmorat H, Vinel JP, Caucanas JP, Ravaud A, Gerin P et al. Incidence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding. *Gut.* 1990; 31 (11): 1298–1302.
11. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, de Santis A, Merkel C et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *Journal of Hepatology.* 2003; 38 (3): 266–272.
12. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2014; 39 (10): 1180–1193.
13. Gluud LL, Krag A. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012; Issue 8: CD004544. doi: 10.1002/14651858.CD004544.pub2.
14. Qi XS, Bao YX, Bai M, Xu WD, Dai JN, Guo Z. Non-selective betablockers in cirrhotic patients with no or small varices: a meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology.* 2015; 21 (10): 3100–3108.
15. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2003; Issue 1: CD002147. doi: 10.1002/14651858.CD002147.
16. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A. Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008; Issue 3: CD000193. doi: 10.1002/14651858.CD000193.pub3.
17. D'Amico G, Pagliaro L, Pietrosi G, Tarantino I. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for bleeding oesophageal varices in cirrhotic patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010; Issue 3: CD002233. doi: 10.1002/14651858.CD002233.pub2.
18. Ríos CE, Seron P, Gisbert JP, Bonfill CX. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue versus other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015; Issue 5: CD010180. doi: 10.1002/14651858.CD010180.pub2.
19. Liu CL, Wu CK, Shi HY, Tai WC, Liang CM, Yang SC et al. Medical expenses in treating acute esophageal variceal bleeding: A 15-year nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jul; 95 (28): e4215. doi: 10.1097/MD.00000000000004215. PMID: 27428225. PMCID: PMC4956819.
20. Elsebaey MA, Elashry H, Elbedewy TA, Elhadidy AA, Esheba NE, Ezat S et al. Predictors of in-hospital mortality in a cohort of elderly Egyptian patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *Medicine (Baltimore).* 2018 Apr; 97 (16): e0403. doi: 10.1097/MD.00000000000010403. PMID: 29668596. PMCID: PMC5916675.
21. 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: 743–752. PMID: 26047908. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
22. Sersté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology.* 2010; 52: 1017–1022. doi: 10.1002/hep.23775.
23. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification,



- diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017; 65: 310–335. PMID: 27786365. doi: 10.1002/hep.28906.
24. *Leithead JA, Rajoriya N, Tehami N, Hodson J, Gunnson BK, Tripathi D, Ferguson JW*. Non-selective  $\beta$ -blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation. *Gut*. 2015 Jul; 64 (7): 1111–1119. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306502. Epub 2014 Oct 3. PMID: 25281417.
  25. *Mookerjee RP, Pavesi M, Thomsen KL, Mehta G, Macnaughtan J, Bendtsen F et al*. CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Treatment with non-selective beta blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2016 Mar; 64 (3): 574–582. doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.018. Epub 2015 Oct 28. PMID: 26519600.
  26. *Leise MD, Kim WR, Kremers WK, Larson JJ, Larson JJ, Benson JT, Therneau TM*. A revised model for end-stage liver disease optimizes prediction of mortality among patients awaiting liver transplantation. *Gastroenterology*. 2011; 140: 1952–1960. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.017>.
  27. *Child CG, Turcotte JG*. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964; 1: 1–85. PMID: 4950264.
  28. *Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R*. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973 Aug; 60 (8): 646–649. doi: 10.1002/bjs.1800600817. PMID: 4541913.
  29. *Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F et al*. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003 Jul; 38 (1): 258–266. doi: 10.1053/jhep.2003.50315. PMID: 12830009.
  30. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/oesophageal-varices/oesophageal-varices-russian>.
  31. *Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A et al*. International Club of Ascites. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut*. 2015 Apr; 64 (4): 531–537. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308874. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25631669.
  32. *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 Jan; 44 (1): 217–231. doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.013. Epub 2005 Nov 9. PMID: 16298014.
  33. *De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C*. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022 Apr; 76 (4): 959–974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022. Epub 2021 Dec 30. Erratum in: *J Hepatol*. 2022 Jul; 77 (1): 271. Epub 2022 Apr 14. PMID: 35120736.
  34. *Pfisterer N, Dexheimer C, Fuchs EM, Bucsecs T, Schwabl P, Mandorfer M et al*. Betablockers do not increase efficacy of band ligation in primary prophylaxis but they improve survival in secondary prophylaxis of variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Apr; 47 (7): 966–979. doi: 10.1111/apt.14485. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29388229.
  35. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018 Aug; 69 (2): 406–460. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024. Epub 2018 Apr 10. Erratum in: *J Hepatol*. 2018 Nov; 69 (5): 1207. PMID: 29653741.
  36. *Télliez L, Albillos A*. Non-selective beta-blockers in patients with ascites: The complex interplay among the liver, kidney and heart. *Liver Int*. 2022 Apr; 42 (4): 749–761. doi: 10.1111/liv.15166. Epub 2022 Feb 11. PMID: 35051310.
  37. *Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR*. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol*. 2019 Oct; 71 (4): 811–822. doi: 10.1016/j.jhep.2019.07.002. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31302175.
  38. *Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V*. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol*. 2015 Nov; 63 (5): 1272–1284. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.004. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26192220.
  39. *Tergast TL, Kimmann M, Laser H, Gerbel S, Manns MP, Cornberg M, Maasoumy B*. Systemic arterial blood pressure determines the therapeutic window of non-selective beta blockers in decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Sep; 50 (6): 696–706. doi: 10.1111/apt.15439. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31373713.
  40. *Ferrarese A, Tikhonoff V, Casiglia E, Angeli P, Fasolato S, Faggian D et al*. Hemodynamic Evaluation of Nonselective  $\beta$ -Blockers in Patients with Cirrhosis and Refractory Ascites. *Gastroenterol Res Pract*. 2018 May 9; 2018: 4098210. doi: 10.1155/2018/4098210. PMID: 29861720. PMCID: PMC5971311.
  41. *Kalambokis GN, Christodoulou D, Baltayiannis G, Christou L*. Propranolol use beyond 6 months increases mortality in patients with Child–Pugh C cirrhosis and ascites. *Hepatology*. 2016 Nov; 64 (5): 1806–1808. doi: 10.1002/hep.28575. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27016449.
  42. *Kim SG, Larson JJ, Lee JS, Therneau TM, Kim WR*. Beneficial and harmful effects of nonselective beta blockade on acute kidney injury in liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2017 Jun; 23 (6): 733–740. doi: 10.1002/lt.24744. PMID: 28187503. PMCID: PMC5449204.
  43. *Yoo JJ, Kim SG, Kim YS, Lee B, Jeong SW, Jang JY et al*. Propranolol plus endoscopic ligation for variceal bleeding in patients with significant ascites: Propensity score matching analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jan; 99 (5): e18913. doi: 10.1097/MD.00000000000018913. PMID: 32000397. PMCID: PMC7004788.

Статья поступила в редакцию 11.05.2022 г.  
The article was submitted to the journal on 11.05.2022