

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-1-68-76

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ β -БЛОКАТОРЫ В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С АСЦИТОМ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ЛИСТ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

В.Л. Коробка^{1, 2}, В.Д. Пасечников³, Р.В. Коробка^{1, 2}, Е.С. Пак^{1, 2}, А.М. Шаповалов¹, Д.В. Пасечников³

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

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

³ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Российская Федерация

Цель: определение эффективности неселективных β -блокаторов в первичной профилактике пищеводных кровотечений и оценка их влияния на выживаемость пациентов с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное сравнительное исследование пациентов с циррозом печени, с выраженными формами асцита и развитием варикозных узлов пищевода, не имевших эпизодов кровотечений до включения в лист ожидания трансплантации печени. Первичная профилактика кровотечений из варикозных узлов пищевода включала использование неселективных β -блокаторов ($n = 97$, первая группа), у других пациентов терапия этими препаратами не проводилась ($n = 91$, вторая группа). **Результаты.** Не было отмечено значимых различий между группами по клиническим, лабораторным и демографическим параметрам, показателям MELD и классам цирроза Child–Turcotte–Pugh. Группы пациентов, включенных в исследование, не имели значимых различий в частоте варикозных узлов среднего и большого размера и частоте выраженных форм асцита. Частота развития кровотечений была достоверно ниже в группе пациентов, получавших неселективные β -блокаторы, чем в группе больных без проведения этой терапии (52,6 и 95,6% соответственно, $p = 0,0001$). Выживаемость пациентов была достоверно выше в группе больных, получавших неселективные β -блокаторы, чем в группе больных без данной терапии (40,2 и 4,4% соответственно, $p = 0,0001$). **Заключение.** Использование в терапии неселективных β -блокаторов является эффективным методом первичной профилактики кровотечений из варикозных узлов пищевода, обеспечивая сохранение жизни и предупреждение выбывания пациентов с асцитом из листа ожидания трансплантации печени.

Ключевые слова: лист ожидания трансплантации печени, асцит, кровотечения, неселективные β -блокаторы.

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

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

NONSELECTIVE BETA-BLOCKERS IN PRIMARY PROPHYLAXIS OF ESOPHAGEAL VARICEAL BLEEDING IN PATIENTS WITH ASCITES WAITLISTED FOR LIVER TRANSPLANTATION

V.L. Korobka^{1, 2}, V.D. Pasechnikov³, R.V. Korobka^{1, 2}, E.S. Pak^{1, 2}, A.M. Shapovalov¹, D.V. Pasechnikov³

¹ Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

³ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

Objective: to determine the efficacy of non-selective beta-blockers (NSBBs) in the primary prevention of bleeding esophageal varices and to assess their impact on the survival of patients with ascites enrolled in the liver transplant waiting list (LTWL). **Materials and methods.** We carried out a retrospective comparative study of cirrhotic patients with severe ascites and esophageal varices without bleeding before enrollment in the LTWL. Primary prophylaxis of variceal bleeding included the use of NSBBs (n = 97, group 1). These drugs were not used in the other patients (n = 91, group 2). **Results.** There were no significant differences between the groups in terms of clinical, laboratory and demographic parameters, MELD scores and Child–Turcotte–Pugh (CTP) classes for cirrhosis. Patient groups included in the study had no significant differences with respect to incidence of medium- and large-sized varices and incidence of severe ascites. Bleeding incidence was significantly lower in the NSBBs group than in the non-NSBBs group (52.6% and 95.6%, respectively, p = 0.0001). **Conclusion.** NSBBs constitute an efficacious therapy in primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding, thereby saving life and preventing delisting of patients with ascites from the LTWL.

Keywords: liver transplant waiting list, ascites, bleeding, nonselective beta-blockers.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие клинически значимой портальной гипертензии (КЗПГ) обуславливает переход цирроза печени (ЦП) от компенсированной к декомпенсированной стадии, характеризующейся развитием тяжелых осложнений: асцита, кровотечений из варикозных узлов (ВУ) пищевода и желудка, печеночной энцефалопатии (ПЭ) [1–3]. Развитие декомпенсированной стадии ЦП является показанием для включения пациентов в лист ожидания трансплантации печени (ЛОТП) [1]. Несмотря на несомненные успехи ТП, характеризующиеся увеличением количества спасенных пациентов, в России, как и во всем мире, существует проблема дефицита донорского органа, и как следствие – увеличение времени ожидания ТП пациентами с декомпенсированной формой ЦП [4–6].

Увеличение сроков ожидания ТП пациентами обуславливает высокий риск летальности вследствие прогрессии КЗПГ и развивающихся осложнений, что предопределяет актуальную задачу сохранения жизни и выбывания пациентов, включенных в ЛОТП [1, 7]. Международным Консенсусом по ведению больных с КЗПГ (Baveno VII) в целях снижения летальности рекомендуется проведение первичной профилактики кровотечений посредством назначения неселективных β-блокаторов (НСББ) или эндоскопического лигирования варикозных узлов (ЭЛВУ) больным с асцитом и ВУ среднего и большого размера (≥5 мм), имеющих класс С поражения

печени по Child–Turcotte–Pugh. Эксперты Baveno VII рекомендуют использовать традиционные НСББ или карведилол для профилактики первого эпизода кровотечения у этой категории больных, резервируя место для ЭЛВУ для пациентов с непереносимостью или с наличием противопоказаний для применения β-блокаторов [1].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное сравнительное исследование, проведенное в Центре хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы, после получения одобрения локального этического комитета были включены 188 пациентов с декомпенсированной формой ЦП вирусной и алкогольной этиологии.

Критериями включения пациентов в исследование стали: отсутствие кровотечений из ВУ до включения в ЛОТП, наличие асцита различной степени выраженности, абстиненция, подтвержденная заключениями наркологов как минимум в течение 3 месяцев до включения в ЛОТП у пациентов с алкогольной этиологией ЦП.

Критерии исключения: пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой или другими злокачественными заболеваниями, сопровождающимися развитием асцита.

Первую группу больных составили 97 пациентов, которым проводилась первичная профилактика кровотечений из ВУ посредством назначения несе-

лтивных β -блокаторов, вторую – 91 пациент, у которых по различным причинам (непереносимость, противопоказания) эти препараты не назначались.

Первичной конечной точкой исследования стало определение эффективности неселективных β -блокаторов в первичной профилактике пищеводных кровотечений в сравниваемых группах.

Вторичной конечной точкой исследования стало исследование выживаемости пациентов в сравниваемых группах.

Демографические, клинические и лабораторные показатели были получены из непрерывно обновляющейся электронной базы данных пациентов, находившихся в ЛОТП от 1 до 36 месяцев в ожидании ТП. В случае стабильного состояния клинические и биохимические анализы крови, показатели гемостаза повторялись с 3-месячным интервалом. Проводился расчет индексов: MELD-Na [8] и Child–Turcotte–Pugh (СТР) [9, 10].

У пациентов с асцитом проводилась скринирующая эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с целью обнаружения ВУ с высоким риском кровотечения (узлы среднего и большого размера) в соответствии с рекомендациями комитета экспертов Baveno VI, Baveno VII [1, 11] и Всемирной ассоциации гастроэнтерологов (WGO) [12]. Выраженность асцита определялась по критериям экспертов International Ascites Club [13].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости проводили при первичном обследовании пациентов и через каждые 6 месяцев ожидания ТП.

Больные первой группы получали карведилол ($n = 46$), пропранолол ($n = 36$), надолол ($n = 15$). Начальная доза карведилола – 6,25 мг/сут, максимальная доза составила 25 мг/сут; пропранолола – 40 и 240 мг/сут соответственно. Иницирующая доза надолола – 40 мг/сут, максимальная доза – 80 мг/сут. Прием НСББ сопровождался контролем количества сердечбиений и артериального давления, при снижении этих показателей доза препарата подвергалась коррекции. Пациенты обеих групп получали мочегонные средства, при резистентном к мочегонным средствам асците проводился парацентез. У пациентов с HBV- и HCV-ассоциированным ЦП проводилась противовирусная терапия нуклеозидными аналогами и комбинацией средств прямого антивирусного действия соответственно.

Анализ полученных данных был проведен с использованием статистической программы IBM SPSS Statistics (версия 23). Для проверки нормальности распределения полученных величин показателей выборок данных использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Данные с нормальным распределением величин были представлены средними арифметическими значениями (M) и стандартным отклонением

(SD). Значимость различий между сравниваемыми величинами в случае нормального распределения определялась по t -критерию Стьюдента. В случае отсутствия нормального распределения величин использовали непараметрические критерии: Уилкоксона для парных сравнений зависимых переменных, Манна–Уитни (U -критерий), Хи-квадрат Пирсона – для сравнения независимых переменных. Количественные показатели с распределением, отличавшимся от нормального, выражались посредством медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR – интервал между 25-м и 75-м процентилями). Для оценки качественных данных использовали анализ частот и долей (%). Пороговым критерием статистической значимости между сравниваемыми показателями принято значение $p < 0,05$. Эффективность первичной профилактики кровотечений из ВУ (доля пациентов без кровотечений) и выживаемость пациентов в сравниваемых группах (получавших и не получавших НСББ) определена методом Каплана–Майера с вычислением логарифмического Log-Rank (Mantel–Cox) критерия, определяющего различия между соответствующими кривыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 и 2 представлены данные демографических, клинических, лабораторных показателей, индексов (MELD-Na, СТР) в группах больных с асцитом, получавших НСББ ($n = 97$) и не принимавших эти препараты ($n = 91$) во время ожидания ТП.

Сравниваемые группы пациентов не отличались по демографическим, клиническим, лабораторным показателям и структуре этиологии ЦП. Не было отмечено значимых различий величин индекса MELD-Na и частоты классов В и С при определении тяжести цирроза печени. Пациенты обеих групп не различались по частоте асцита 2-й и 3-й степени тяжести. Сравниваемые группы не имели статистически значимых различий в частоте пищеводных ВУ среднего (2-я степень) и большого (3-я степень) размера.

Таким образом, до начала терапии сравниваемые группы были сопоставимы по демографическим, клиническим, лабораторным показателям, этиологии ЦП, выраженности тяжести поражений печени, асцита и частоте обнаружения пищеводных узлов среднего и большого размера.

Во время ожидания ТП в ЛОТП в сроки от 1,5 до 36 месяцев в сравниваемых группах кровотечения из ВУ развились у 138 пациентов. В группе больных, принимавших в течение этого периода НСББ, кровотечения из пищеводных ВУ развились у 51 человека, а в группе без проведения терапии этими препаратами – у 87 человек (52,6 и 95,6% соответственно, $p = 0,0001$). Указанные различия между

группами с терапией НСББ и без нее демонстрирует сравнительный анализ пропорции пациентов без развития кровотечений из ВУ, полученный методом Каплана–Майера с определением Log-Rank-критерия ($p = 0,0001$) – рис. 1.

За указанный период ожидания ТП умерло 145 пациентов (58 из группы получавших НСББ и 87 – без приема этих препаратов). Выживаемость пациентов (рис. 2) была достоверно выше в группе больных, получавших НСББ, чем в группе больных без применения этих препаратов (40,2 и 4,4% соответственно, $p = 0,0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Прогрессирующее течение ЦП, характеризующееся переходом заболевания из компенсированной в декомпенсированную форму, проявляющееся развитием асцита, кровотечением из ВУ и ПЭ, ассоциируется с непомерно высоким увеличением смертности [14]. В нашем исследовании выборки пациентов полностью соответствовали критериям отбора пациентов для проведения первичной профилактики кровотечений у больных с декомпенсацией ЦП, наличием асцита и отсутствием кровотечений из ВУ. В частности, консенсусы по лечению КЗПГ и

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей пациентов, получавших терапию НСББ и не получавших эти препараты (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)

Comparative characteristics of indicators of NSBB and non-NSBB patients (normal and non-normal distribution)

Показатель	НСББ (n = 97) M ± SD	Без ЭЛВУ (n = 91) M ± SD	Достоверность различий
Нормальное распределение (M ± SD)			
Возраст	49,78 ± 12,19	46,41 ± 12,89	NS
Гемоглобин, г/л	117,45 ± 24,11	114,59 ± 24,87	NS
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	3,21 ± 0,81	3,24 ± 0,75	NS
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	78,57 ± 34,91	72,45 ± 36,89	NS
Альбумин плазмы, г/л	35,19 ± 4,84	32,81 ± 4,92	NS
MELD-Na	22,01 ± 4,35	20,35 ± 5,67	NS
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
МНО	2,01 (1,57–2,52)	1,99 (1,64–2,47)	NS
Билирубин, мкмоль/л	71,5 (58,00–92,1)	68,1 (52,24–89,03)	NS
Креатинин, мкмоль/л	91,2 (64,51–123,1)	89,6 (60,8–122,5)	NS
Na, ммоль/л	132,7 (117,1–154,0)	137,7 (103,9–176,1)	NS

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

Note. NS – no statistically significant difference ($p > 0.05$) between the compared parameters.

Таблица 2

Сравнительная характеристика параметров пациентов, получавших терапию НСББ и не получавших эти препараты

Comparative characteristics of parameters of NSBB and non-NSBB patients

Показатель	НСББ (n = 97) Абс. (%)	Без НСББ (n = 91) Абс. (%)	Достоверность различий
Мужской пол	57 (58,8)	52 (57,1)	NS
Вирусная этиология ЦП	57 (58,8)	53 (58,2)	NS
Алкогольная этиология ЦП	40 (41,2)	38 (41,8)	NS
Асцит, степень 2	67 (69,1)	65 (71,4)	NS
Асцит, степень 3	30 (30,9)	26 (28,6)	NS
ВУ, степень 2	62 (68,1)	63 (69,2)	NS
ВУ, степень 3	35 (31,9)	28 (30,8)	NS
СТР, класс В	7 (7,2)	8 (8,8)	NS
СТР, класс С	90 (92,8)	83 (91,2)	NS

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

Note. NS – no statistically significant difference ($p > 0.05$) between the compared parameters.

ее осложнений рекомендуют проведение первичной профилактики кровотечений в целях снижения вероятности дальнейшей декомпенсации ЦП и снижения летальности у больных с асцитом и ВУ среднего и большого размера [1, 11].

К сожалению, у части пациентов данную терапию провести не удалось вследствие наличия противопоказаний или непереносимости препаратов этой группы. Известно, что у части больных с ЦП имеются абсолютные или относительные противопоказания к использованию традиционных НСББ, в частности наличие заболеваний периферических сосудов, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы [15]. В этом случае пациентам с асцитом и КЗПГ рекомендуется проведение ЭЛВУ в целях профилактики кровотечений и дальнейшей декомпенсации ЦП [1, 11]. В нашем исследовании часть пациентов отказались от использования этого интервенционного вмешательства, что послужило основанием для включения этих пациентов в группу сравнения.

Частота кровотечений в нашем исследовании оказалась значительно ниже у больных с асцитом, получавших НСББ в качестве первичной профилактики кровотечений из ВУ, чем в группе пациентов, у которых это мероприятие не проводилось. Следует подчеркнуть, что пациенты с асцитом представля-

ют собой группу больных с очень высоким риском кровотечений из ВУ и другими опасными для жизни осложнениями ЦП, поскольку имеют высокий градиент печеночного венозного давления (ГПВД) [16].

Установлено, что прием НСББ эффективен не у всех пациентов с асцитом. Так, из 452 пациентов с асцитом ответ на прием НСББ (снижение ГПВД более чем на 20% от исходного уровня) был получен только у 188 больных ЦП (42%), что обуславливало более низкие шансы на развитие кровотечений из ВУ, рефрактерного асцита, спонтанного бактериального перитонита или гепаторенального синдрома [17]. В другом исследовании Paternostro et al. [18] сообщили, что ГПВД – ответ на прием НСББ в течение 90 дней – был получен у 55,3% с ЦП и наличием ВУ. Авторы подчеркнули, что абсолютно все случаи развития кровотечений из ВУ были у ГПВД-НСББ – non-responders (нон-респондеров, или не-ответчиков).

Как выявить среди пациентов тех, кто потенциально ответит на терапию НСББ, и тех, кто не ответит? «Золотым стандартом» мониторингования гемодинамического ответа на терапию НСББ и исследования тяжести ПГ является инвазивный метод определения ГПВД [11, 19]. Снижение уровня ГПВД ниже 12 мм рт. ст. или снижение этого показателя на 10% при проведении первичной профилактики кровотечений указывает на **хронический** гемодинамический от-

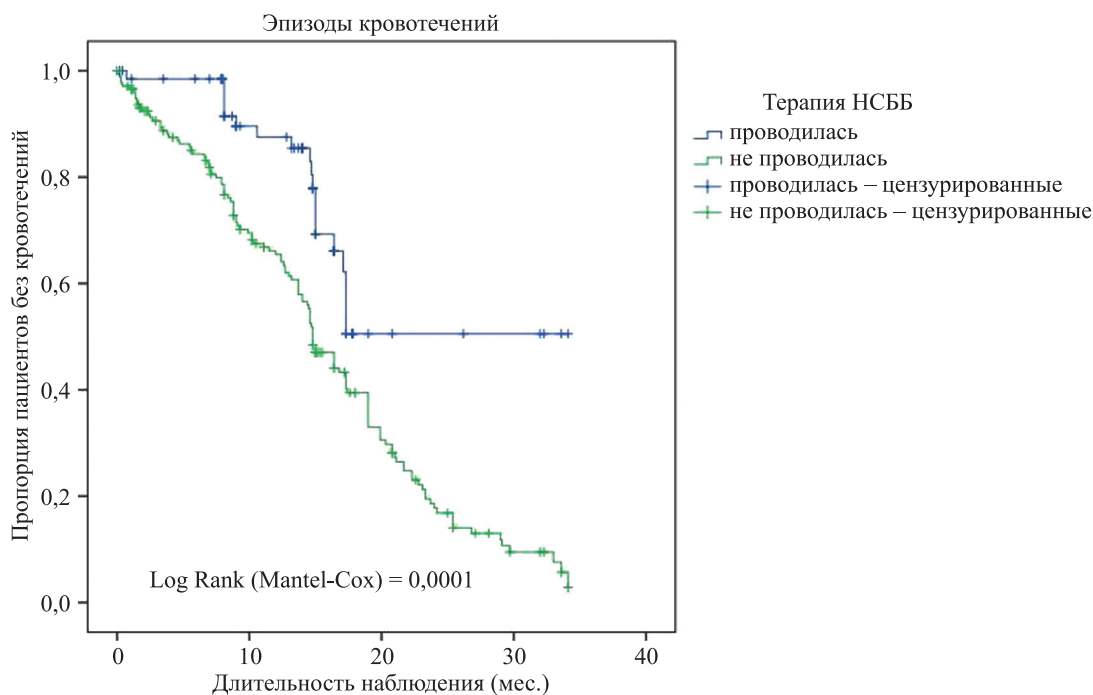


Рис. 1. Пропорция пациентов без развития кровотечений на фоне проведения терапии НСББ и в отсутствие терапии этими препаратами (метод Каплана–Майера с Log-Rank-критерием). НСББ – неселективные β-блокаторы; Log Rank (Mantel–Cox) – логранговый непараметрический критерий, используемый для сравнения кривых, $p = 0,0001$

Fig. 1. Proportion of non-bleeding patients with and without NSBB therapy (Kaplan–Meier estimate with Log-Rank test). НСББ – non-selective beta-blockers; Log-Rank (Mantel–Cox) test – log rank nonparametric test for comparing survival curves, $p = 0.0001$

вет на пероральный прием НСББ [20]. Однако для определения этого ответа требуется повторное инвазивное определение ГПВД, и в некоторых случаях, в промежутке между первым и вторым измерением, у пациентов развиваются кровотечения из ВУ, что затрудняет оценку хронического гемодинамического ответа на прием НСББ [21]. Альтернативно первому методу было предложено исследование **острого гемодинамического ответа** на внутривенное введение пропранолола ($\geq 10\%$ снижение уровня ГПВД), которое помогает устранить недостатки первого метода, потенциально предсказывая развитие **хронического гемодинамического ответа** на пероральный прием НСББ [22, 23].

Таким образом, исследование острого гемодинамического ответа на внутривенное введение пропранолола позволяет стратифицировать риск развития кровотечений из ВУ на раннем этапе развития ПГ при проведении единственного инвазивного исследования, снижая необходимость повторных измерений ГПВД [22, 23]. Установлено, что острый гемодинамический ответ на пропранолол при проведении первичной профилактики кровотечений из ВУ реально снижает не только развитие первого кровотечения, но и уменьшает прогрессию асцита до более тяжелых форм, развитие асцита, рефрактерного к приему мочегонных средств, снижает развитие спонтанно-

го бактериального перитонита и гепаторенального синдрома [20, 22].

Hofer et al. [24] установили, что острый гемодинамический эффект на внутривенное введение пропранолола у пациентов с ЦП и КЗПГ ассоциируется со значительным снижением риска кровотечений из ВУ и печеночной декомпенсации. Авторы подтвердили наличие различных категорий пациентов при оценке их ответа на терапию НСББ. Так, у больных с декомпенсированным ЦП острый гемодинамический эффект на пропранолол (52,8% пациентов) был связан со снижением риска развития кровотечений из ВУ при наблюдении в течение 12 месяцев (3,6% – ответившие на терапию; 15% – не ответившие, log-rank, $p = 0,038$).

К недостаткам нашего исследования следует отнести ограничение технических возможностей центра в определении ГПВД, и следовательно, отсутствие возможности проведения острого или хронического гемодинамического ответа на НСББ. В этой связи можно предположить, что значимое развитие кровотечений в группе больных, получавших НСББ в нашем исследовании, связано с наличием категории пациентов ГПВД-НСББ – non-responders.

Мы установили, что выживаемость пациентов с асцитом, получавших НСББ во время пребывания в ЛОТП, значимо выше, чем выживаемость боль-

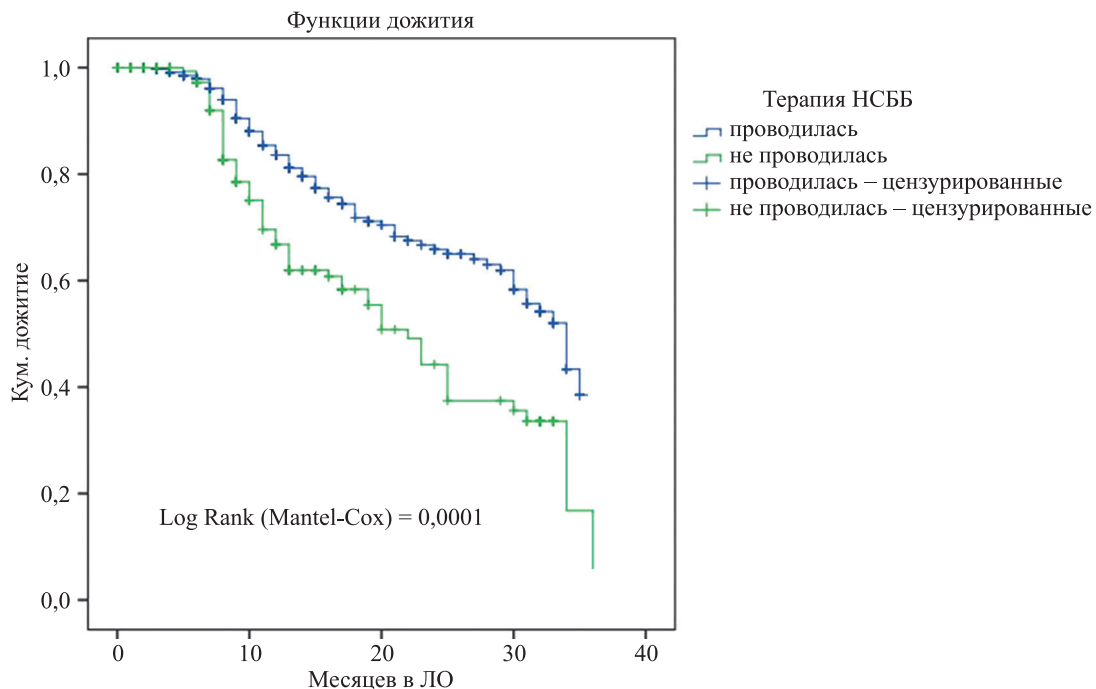


Рис. 2. Выживаемость пациентов в группах больных с проведением терапии НСББ и без проведения терапии этими препаратами (метод Каплана–Майера с Log-Rank-критерием). НСББ – неселективные β -блокаторы; Log Rank (Mantel–Cox) – логранговый непараметрический критерий, используемый для сравнения кривых, $p = 0,0001$

Fig. 2. Survival of patients in the NSBB and non-NSBB groups (Kaplan–Meier estimate with Log-Rank test). НСББ – non-selective beta-blockers; Log-Rank (Mantel–Cox) test – log rank nonparametric test for comparing survival curves, $p = 0.0001$

ных ЦП, в терапии которых отсутствовали эти препараты.

Влияние НСББ на выживаемость пациентов с декомпенсированным ЦП неоднозначно. Авторы, исследовавшие эту проблему, порой приходят к прямо противоположным заключениям. Так, Sersté et al. [25] установили снижение вероятности выживания пациентов с рефрактерным асцитом в течение 1 года наблюдения в группе пациентов, получавших пропранолол. Kalambokis et al. [26] провели ретроспективное исследование больных со смешанной этиологией ЦП (96 – СТР В и 75 – СТР С), включающей алкогольную, вирусную и иную этиологию, ранее не получавших НСББ. В обеих группах (получавших и не получавших НСББ) отсутствовали значимые различия при сравнении по гендерному признаку, этиологии ЦП и оценке MELD. В сравнении с не получавшими терапию НСББ в группе с СТР В, получавших эту терапию, отмечено значимо более высокое увеличение летальности в течение 2 лет наблюдения. В краткосрочном наблюдении (в сроки до 6 месяцев) отмечалось значительное увеличение летальности в группе леченных НСББ в сравнении с не получавшими эту терапию пациентами с категорией СТР С или с показателем MELD, равным 16 пунктам. Calès et al. [27] исследовали влияние НСББ на летальность, связанную с поражением печени, у пациентов с алкогольным ЦП в течение более 5 лет наблюдения. Авторы установили, что использование НСББ (пропранолола) снижает выживаемость пациентов с алкогольным ЦП, связанную с поражением печени ($MELD \geq 12$), в сравнении с пациентами, не получавшими эти препараты. В то же время выживаемость пациентов, не связанная с поражением печени, увеличивалась в сравнении с пациентами без терапии этими препаратами.

В ряде научных публикаций не отмечено влияния НСББ на выживаемость пациентов [28–30]. Так, Snoga et al. [30] стратифицировали пациентов на получавших и не получавших терапию НСББ с исследованием 24-месячной летальности в обеих группах больных. НСББ-группа и группа без НСББ имели сходную летальность пациентов через 24 месяца (32,0 и 38,5% соответственно, $p = 0,51$). Не было получено значимых различий в доле кровотечений и доле больных, умерших по причине прогрессии КЗПГ. При проведении многомерной логистической регрессии терапия НСББ не являлась предиктором 24-месячной летальности.

В значительном количестве исследований установлено повышение выживаемости пациентов при сравнении групп больных с ЦП, получавших и не получавших терапию НСББ [31–33]. В частности, Ngwa et al. [31] исследовали влияние НСББ на выживаемость пациентов, включенных в ЛОТП. Показано, что использование НСББ обуславливает краткосроч-

ную выживаемость пациентов в ЛОТП при 90-дневном ожидании ТП по сравнению с пациентами без применения этих препаратов (летальность 6% и 15% соответственно, $p = 0,03$). В то же время у больных, получавших НСББ, вдвое увеличилось количество случаев острого повреждения почек (ОПП) в сравнении с пациентами, не использовавшими НСББ (22 и 11% соответственно, $p = 0,048$). При дальнейшем наблюдении, в сроки более чем 90 дней, у 27% пациентов, прекративших прием НСББ по причине развившейся гипотензии и ОПП, произошло нарастание показателей MELD и развитие смертельного исхода ЦП. Sharma et al. [32] показали увеличение выживаемости пациентов с большими ВУ при проведении первичной профилактики кровотечений посредством НСББ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование в терапии неселективных β -блокаторов является эффективным методом первичной профилактики кровотечений из варикозных узлов пищевода, обеспечивая сохранение жизни и предупреждение выбывания пациентов с асцитом из листа ожидания трансплантации печени. В качестве перспективных мероприятий, значительно улучшающих прогностический ответ при проведении первичной профилактики кровотечений, является внедрение методик селекции пациентов для назначения НСББ посредством исследования острого гемодинамического ответа на введение пропранолола при измерении ГПВД.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII Faculty. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022; 76 (4): 959–974. doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022. PMID: 35120736.
2. D'Amico G, Bernardi M, Angeli P. Towards a new definition of decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2022; 76 (1): 202–207. doi.org/10.1016/j.jhep.2021.06.018. PMID: 34157322.
3. Premkumar M, Anand AC. Overview of Complications in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2022 Jul-Aug; 12 (4): 1150–1174. doi: 10.1016/j.jceh.2022.04.021. Epub 2022 May 14. PMID: 35814522.
4. Kwong AJ, Ebel NH, Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP et al. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant.* 2022 Mar; 22 Suppl 2: 204–309. doi: 10.1111/ajt.16978. PMID: 35266621.
5. Toniutto P, Zanetto A, Ferrarese A, Burra P. Current challenges and future directions for liver transplantati-

- on. *Liver Int.* 2017; 37 (3): 317–327. doi.org/10.1111/liv.13255. PMID: 27634369.
6. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2021 году. XIV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2022; 24 (3): 8–31. Gauthier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2021. 14th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2022; 24 (3): 8–31. doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-8-31.
 7. Коробка ВЛ, Пасечников ВД, Коробка РВ, Пак ЕС, Шаповалов АМ. Использование эндоскопического лигирования варикозных узлов в комбинации с не-селективными β-блокаторами или самостоятельно в профилактике кровотечений у больных с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2022; 24 (3): 42–50. Korobka VL, Pasechnikov VD, Korobka RV, Pak ES, Shapovalov AM. 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. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2022; 24 (3): 42–50. (In Russ.). doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-42-50.
 8. Leise MD, Kim WR, Kremers WK, Larson JJ, Larson JJ, Benson JT et al. A revised model for end-stage liver disease optimizes prediction of mortality among patients awaiting liver transplantation. *Gastroenterology.* 2011; 140: 1952–1960. doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.017.
 9. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.* 1964; 1: 1–85. PMID: 4950264.
 10. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973; 60 (8): 646–649. doi.org/10.1002/bjs.1800600817. PMID: 4541913.
 11. De Franchis R. Baveno VI Faculty. 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. doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022. PMID: 26047908.
 12. Варикозное расширение вен пищевода. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации, 2013. Varicose veins of the esophagus. Practical recommendations of the World Gastroenterological Organization. [Internet, updated 2013; cited 2014 Jan]. Available from: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/esophageal-varices-russian-2014.pdf>.
 13. 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; 38 (1): 258–266. doi.org/10.1053/jhep.2003.50315. PMID: 12830009.
 14. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol.* 2018 Mar; 68 (3): 563–576. doi: 10.1016/j.jhep.2017.10.020. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29111320.
 15. Zacharias AP, Jeyaraj R, Hobolth L, Bendtsen F, Glud LL, Morgan MY. Carvedilol versus traditional, non-selective beta-blockers for adults with cirrhosis and gastroesophageal varices. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct 29; 10 (10): CD011510. doi: 10.1002/14651858.CD011510.pub2. PMID: 30372514; PMCID: PMC6517039.
 16. Téllez 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.
 17. Turco L, Villanueva C, La Mura V, García-Pagán JC, Reiberger T, Genescà J et al. Lowering Portal Pressure Improves Outcomes of Patients With Cirrhosis, With or Without Ascites: A Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Feb; 18 (2): 313–327.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2019.05.050. Epub 2019 Jun 5. PMID: 31176013.
 18. Paternostro R, Becker J, Hofer BS, Panagl V, Schiffke H, Simbrunner B et al. The prognostic value of HVPGr to non-selective beta-blockers in patients with NASH cirrhosis and varices. *Dig Liver Dis.* 2022 Apr; 54 (4): 500–508. doi: 10.1016/j.dld.2021.09.009. Epub 2021 Nov 16. PMID: 34799282.
 19. Reiberger T, Schwabl P, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Mandorfer M. Measurement of the Hepatic Venous Pressure Gradient and Transjugular Liver Biopsy. *J Vis Exp.* 2020 Jun 18; (160). doi: 10.3791/58819. PMID: 32628153.
 20. Hernández-Gea V, Aracil C, Colomo A, Garupera I, Poca M, Torras X et al. Development of ascites in compensated cirrhosis with severe portal hypertension treated with β-blockers. *Am J Gastroenterol.* 2012 Mar; 107 (3): 418–427. doi: 10.1038/ajg.2011.456. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22334252.
 21. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology.* 2006 Nov; 131 (5): 1611–1624. doi: 10.1053/j.gastro.2006.09.013. PMID: 17101332.
 22. Villanueva C, Aracil C, Colomo A, Hernández-Gea V, López-Balaguer JM, Alvarez-Urturi C et al. Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Gastroenterology.* 2009 Jul; 137 (1): 119–128. doi: 10.1053/j.gastro.2009.03.048. Epub 2009 Apr 1. PMID: 19344721.
 23. La Mura V, Abraldes JG, Raffa S, Retto O, Berzigotti A, García-Pagán JC et al. Prognostic value of acute hemodynamic response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol.* 2009 Aug; 51 (2): 279–287. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.015. Epub 2009 May 24. PMID: 19501930.
 24. Hofer BS, Simbrunner B, Bauer DJM, Paternostro R, Schwabl P, Scheiner B et al. Acute hemodynamic response to propranolol predicts bleeding and nonbleeding decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatol Commun.* 2022 Sep; 6 (9): 2569–2580. doi: 10.1002/

- hep4.2021. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35808889; PMCID: PMC9426394.
25. Baiges A, Hernández-Gea V. Management of Liver De-compensation in Advanced Chronic Liver Disease: Ascites, Hyponatremia, and Gastroesophageal Variceal Bleeding. *Clin Drug Investig.* 2022 Jun; 42 (Suppl 1): 25–31. doi: 10.1007/s40261-022-01147-5. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35476218; PMCID: PMC9205794.
26. Ngwa T, Orman E, Gomez EV, Vuppalachchi R, Kubal C, Chalasani N et al. Non-selective beta blocker use is associated with improved short-term survival in patients with cirrhosis referred for liver transplantation. *BMC Gastroenterol.* 2020 Jan 6; 20 (1): 4. doi: 10.1186/s12876-019-1155-1. PMID: 31906860; PMCID: PMC6945622.
27. Calès P, Bertrais S, Boursier J, Fouchard I, Oberti F. SNIFF 16 group. Non-selective beta-blockers increase overall and liver mortality in alcoholic cirrhosis with MELD \geq 12 over 5 years of follow-up. *Liver Int.* 2021 Jan; 41 (1): 168–179. doi: 10.1111/liv.14674. PMID: 32979020.
28. Sarin SK, Mishra SR, Sharma P, Sharma BC, Kumar A. Early primary prophylaxis with beta-blockers does not prevent the growth of small esophageal varices in cirrhosis: a randomized controlled trial. *Hepatol Int.* 2013 Mar; 7 (1): 248–256. doi: 10.1007/s12072-012-9353-8. Epub 2012 Mar 10. PMID: 26201639.
29. De Souza AR, La Mura V, Berzigotti A, García-Pagán JC, Abraldes JG, Bosch J. Prognosis of acute variceal bleeding: Is being on beta-blockers an aggravating factor? A short-term survival analysis. *Hepatology.* 2015 Dec; 62 (6): 1840–1846. doi: 10.1002/hep.28151. Epub 2015 Oct 17. PMID: 26340692.
30. Snoga JL, Lusk KA, Attridge RT, Attridge RL. Effect of Nonselective β -Blockers on Mortality in Patients With End-Stage Cirrhosis. *Ann Pharmacother.* 2020 Apr; 54 (4): 322–330. doi: 10.1177/1060028019886529. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31701773.
31. Ngwa T, Orman E, Gomez EV, Vuppalachchi R, Kubal C, Chalasani N et al. Non-selective beta blocker use is associated with improved short-term survival in patients with cirrhosis referred for liver transplantation. *BMC Gastroenterol.* 2020 Jan 6; 20 (1): 4. doi: 10.1186/s12876-019-1155-1. PMID: 31906860; PMCID: PMC6945622.
32. Sharma M, Singh S, Desai V, Shah VH, Kamath PS, Murad MH et al. Comparison of Therapies for Primary Prevention of Esophageal Variceal Bleeding: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Hepatology.* 2019 Apr; 69 (4): 1657–1675. doi: 10.1002/hep.30220. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30125369.
33. Premkumar M, Rangegowda D, Vyas T, Khumuckham JS, Shasthry SM, Thomas SS. Carvedilol Combined With Ivabradine Improves Left Ventricular Diastolic Dysfunction, Clinical Progression, and Survival in Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2020 Jul; 54 (6): 561–568. doi: 10.1097/MCG.0000000000001219. PMID: 31305281.

Статья поступила в редакцию 15.01.2023 г.
The article was submitted to the journal on 15.01.2023