

© Коллектив авторов, 2023  
УДК 616.329-072.1-089.814:616.381-003, 217-005.1-084:616.36-089.849  
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18004>  
ISSN 2073-8137

## СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕСЕЛЕКТИВНЫХ БЕТА-БЛОКАТОРОВ И ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЛИГИРОВАНИЯ ВАРИКОЗНЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С АСЦИТОМ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ЛИСТ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

В. А. 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>, Д. В. Пасечников<sup>3</sup>, И. В. Шитиков<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

<sup>2</sup> Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

<sup>3</sup> Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация

<sup>4</sup> Городская клиническая больница № 20, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

## COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF NON-SELECTIVE $\beta$ -BLOCKERS AND ENDOSCOPIC BAND LIGATION OF ESOPHAGEAL VARICES IN THE PRIMARY PREVENTION OF BLEEDING IN ASCITES PATIENTS FROM THE WAITING LIST FOR LIVER TRANSPLANTATION

Korobka V. L.<sup>1,2</sup>, Pasechnikov V. D.<sup>1,3</sup>, Korobka R. V.<sup>1,2</sup>,  
Pak E. S.<sup>1,2</sup>, Shapovalov A. M.<sup>1</sup>, Pasechnikov D. V.<sup>3</sup>, Shitikov I. V.<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> 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, Russian Federation

<sup>4</sup> City Clinical Hospital № 20, Rostov-on-Don, Russian Federation

Проведено ретроспективное сравнительное исследование эффективности неселективных  $\beta$ -блокаторов ( $n=104$ ) и эндоскопического лигирования варикозных узлов ( $n=82$ ) в первичной профилактике пищеводных кровотечений и оценка влияния этих методов на выживаемость пациентов с выраженными формами асцита и варикозными узлами, не имевших эпизодов кровотечений до включения в лист ожидания трансплантации печени. Не было отмечено значимых различий между группами по клиническим, лабораторным и демографическим параметрам, показателям MELD и классам цирроза Child-Turcotte-Pugh, частот варикозных узлов среднего и большого размера и частот выраженных форм асцита. Не было отмечено значимых различий в частоте развития кровотечений в сравниваемых группах. Выживаемость пациентов в группах не имела значимого различия.

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

A retrospective comparative study of the effectiveness of non-selective  $\beta$ -blockers ( $n=104$ ) and endoscopic ligation of varicose veins ( $n=82$ ) in the primary prevention of esophageal bleeding and an assessment of the effect of these methods on the survival of patients with severe forms of ascites and varicose veins who had no episodes of bleeding before inclusion in the waiting list for liver transplantation. There were no significant between-group differences in clinical, laboratory, and demographic parameters, MELD scores, and Child-Turcotte-Pugh cirrhosis grades, rates of medium to large varices, and rates of severe ascites. There were no significant differences in the incidence of bleeding in the compared groups. Survival of patients in the compared groups did not have a significant difference.

*Keywords:* waiting list for liver transplantation, ascites, bleeding, survival, non-selective  $\beta$ -blockers, endoscopic band ligation

**Для цитирования:** Коробка В. Л., Пасечников В. Д., Коробка Р. В., Пак Е. С., Шаповалов А. М., Пасечников Д. В., Шитиков И. В. СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕСЕЛЕКТИВНЫХ БЕТА-БЛОКАТОРОВ И ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЛИГИРОВАНИЯ ВАРИКОЗНЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С АСЦИТОМ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ЛИСТ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023;18(1):14-20. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18004>

**For citation:** Korobka V. L., Pasechnikov V. D., Korobka R. V., Pak E. S., Shapovalov A. M., Pasechnikov D. V., Shitikov I. V. COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF NON-SELECTIVE  $\beta$ -BLOCKERS AND ENDOSCOPIC BAND LIGATION OF ESOPHAGEAL VARICES IN THE PRIMARY PREVENTION OF BLEEDING IN ASCITES PATIENTS FROM THE WAITING LIST FOR LIVER TRANSPLANTATION. *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(1):14-20.  
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18004> (In Russ.)

ВУ – варикозные узлы  
ГПВД – градиент печеночного венозного давления  
ЛОТП – лист ожидания трансплантации печени  
НСББ – неселективные  $\beta$ -блокаторы  
ПЭ – печеночная энцефалопатия  
ТП – трансплантация печени  
ЦП – цирроз печени

ЭГДС – эзофагогастроуденоскопия  
ЭЛВУ – эндоскопическое лигирование варикозных узлов  
СТР – Child-Turcotte-Pugh  
HBV – chronic viral hepatitis B  
HCV – chronic viral hepatitis C  
MELD-Na – Model for End-stage Liver Disease sodium  
VNT – varices needing treatment

**С**овременная концепция развития цирроза печени (ЦП) предполагает, что течение этого заболевания может быть разделено на два четких клинических состояния: стадию компенсации, как правило бессимптомную, с сохраненным качеством жизни и средней продолжительностью выживания пациентов более 12 лет, и стадию декомпенсации, проявляющуюся развитием осложнений, со средней продолжительностью выживания пациентов от 2 до 4 лет [1]. В систематическом обзоре, проведенном D'Amico с соавт. [2], рассмотрены предикторы декомпенсации ЦП. Авторы обзора включили в анализ 91 исследование и пришли к заключению, что определение декомпенсации ЦП было основано в 80 % этих исследований на различных комбинациях асцита, развития варикозных узлов (ВУ) пищевода и желудка и кровотечений, печеночной энцефалопатии (ПЭ), желтухи. Установлено, что последствия развития стадии декомпенсации ЦП определяются типом и количеством клинических событий (эпизодов декомпенсации) в течении заболевания, обуславливающих развитие этой стадии [1, 2].

Считается, что асцит является наиболее частым первым декомпенсирующим событием, развивающимся самостоятельно у 36 % пациентов с ЦП и совместно с другими – в 37 % случаев [3]. Развитие асцита знаменует переход к декомпенсации у 73 % больных и считается характерным признаком этой стадии заболевания [1]. Комбинация асцита с наступившим кровотечением из ВУ имеет худшие последствия для течения стадии декомпенсации ЦП, чем любое из этих событий, развившихся самостоятельно. Показано, что 5-летний риск смерти у больного ЦП равняется 20 % при развитии кровотечения как самостоятельного события, 30 % – при сочетании кровотечения и асцита и 88 % – в случае, если комбинация событий, обуславливающих декомпенсацию,  $\geq 3$  эпизодам [4]. В связи с этой неблагоприятной для пациентов статистикой декомпенсация ЦП является показанием для включения пациентов в лист ожидания трансплантации печени (ЛОТП) [5]. Все трансплантационные центры как в России, так и за рубежом испытывают дефицит донорского органа (печени), что, в свою очередь, обуславливает увеличение времени пребывания пациентов в ЛОТП при ожидании трансплантации печени (ТП) [6–8]. При увеличении сроков ожидания ТП у пациентов с ЦП наступает дальнейшая декомпенсация заболевания в связи с риском развития повторных событий, обуславливающих этот процесс (кровотечения из ВУ, развитие ПЭ и др.), что предопределяет актуальность мероприятий, направленных на предотвращение этих событий и сохранение жизни пациентов, включённых в ЛОТП [5, 9]. Международный консенсус по диагностике, лечению и профилактике развития ослож-

нений ЦП (Baveno VII) принял определение «further decompensation» – «дальнейшая декомпенсация» ЦП, под которой понимают прогностическую стадию, ассоциируемую с более высокой смертностью пациентов, чем при развитии первого, инициирующего этот процесс события [5]. В качестве драйверов дальнейшей декомпенсации ЦП эксперты назвали развитие кровотечений из ВУ, прогрессию асцита (появление резистентности к диуретикам) или ПЭ [5]. В качестве мер сдерживания развития дальнейшей декомпенсации у больных с асцитом предлагается профилактика первого эпизода кровотечения (первичная профилактика) у больных с ВУ низкого или высокого риска развития кровотечений. При этом приоритет отдается использованию традиционных неселективных  $\beta$ -блокаторов (НСББ) или карведилола, а в случае невозможности их использования применению интервенционной процедуры – эндоскопическому лигированию варикозных узлов (ЭЛВУ).

Цель: сравнение эффективности НСББ и ЭЛВУ в первичной профилактике кровотечений из ВУ и оценка их влияния на выживаемость пациентов с асцитом, включённых в ЛОТП.

**Материал и методы.** В настоящее сравнительное ретроспективное исследование включены 186 пациентов с декомпенсированной формой ЦП вирусной и алкогольной этиологии. Все сведения из постоянно обновляющейся электронной базы данных пациентов получены после одобрения исследования локальным этическим комитетом при Центре хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы.

Критерии включения: наличие у пациентов асцита различной степени выраженности, отсутствие кровотечений из ВУ до включения в ЛОТП, абстиненция у больных с алкогольным ЦП, подтвержденная заключениями наркологов как минимум в течение 3 месяцев до включения в ЛОТП.

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

Первую группу больных составили 104 пациента, которым проводилась первичная профилактика кровотечений из ВУ посредством назначения традиционных неселективных  $\beta$ -блокаторов или карведилола, вторую – 82 пациента с ВУ среднего и большого размеров, высоким риском развития первого кровотечения, у которых проведено ЭЛВУ.

Первичной конечной точкой исследования стало определение эффективности НСББ в профилактике первого пищеводного кровотечения (первичная профилактика) в сравниваемых группах.

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

У пациентов, находившихся в ЛОТП в течение от 1 до 36 месяцев в ожидании ТП, проведено иссле-

дование различных параметров, включая демографические, клинические и лабораторные показатели. Клинические и биохимические анализы крови, показатели гемостаза повторялись с 3-месячным интервалом при стабильном состоянии пациентов. Определялись индекс поражения печени (MELD-Na [10]) и класс поражений печени по Child-Turcotte-Pugh (СТР) [11, 12].

У всех пациентов проводилась скринирующая эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с целью обнаружения ВУ с высоким риском кровотечения. К таковым относили узлы среднего и большого размера с показаниями к проведению терапии («varices needing treatment» – VNT) в соответствии с рекомендациями комитета экспертов Baveno VII, Baveno VI [5, 13] и Всемирной ассоциации гастроэнтерологов [14]. Выраженность асцита у пациентов, включенных в исследование, определялась по критериям экспертов International Ascites Club [15].

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось при первичном обследовании пациентов и через каждые 6 месяцев ожидания ТП при стабильном течении ЦП.

Традиционные неселективные β-блокаторы (пропранолол и надолол) получали 25 и 35 пациентов соответственно; карведилол получали 44 пациента. Начальная доза пропранолола составила 40 мг/сут, максимальная – 240 мг/сут; надолола – 40 и 80 мг/сут соответственно. Начальная доза карведилола – 6,25 мг/сут, максимальная – 25 мг/сут. У больных, принимавших НСББ, контролировали количество сердечбиений и артериальное давление, при снижении этих показателей доза препарата подвергалась коррекции.

Процедура ЭЛВУ проводилась под седацией посредством ЭГДС и набора для проведения лигирования ВУ. Лигирование начиналось с желудочно-пищеводного соединения и продолжалось в проксимальном направлении с использованием от 2 до 4 резиновых лигатур и более в зависимости от размеров ВУ. Повторные лигирования проводились через 4 недели после первой процедуры и повторялись до тех пор, пока все ВУ, отвечающие критериям WNT [13], не были облитерированы. После облитерации ВУ с кратностью 3 месяца проводились контрольные ЭГДС. При рецидиве (появления нового ВУ) проводились повторные процедуры лигирования.

Пациенты обеих групп получали мочегонные средства; у больных с асцитом, резистентных к мочегонным средствам, проводился парацентез. У пациентов с НВВ- и НСВ-ассоциированным ЦП проводилась противовирусная терапия нуклеозидными аналогами и комбинацией средств прямого антивирусного действия соответственно.

Для анализа полученных данных была использована статистическая программа IBM SPSS Statistics (версия 23). Вычисление критерия Колмогорова – Смирнова позволяло определить переменные с нормальным распределением полученных величин показателей выборок или с отсутствием нормального распределения данных. Данные с нормальным распределением величин представлялись как средние арифметические значения (M) с определением стандартного отклонения (SD). В случае нормального распределения значимость различий между сравниваемыми величинами определялась по t-критерию Стьюдента. В случае отсутствия нормального распределения величин для определения значимости различий использовали непараметрические критерии: Уилкоксона для парных сравнений зависимых переменных, Манна – Уитни (U-критерий), Хи-квадрат Пирсона – для сравнения независимых переменных. Количественные показатели с распределением, от-

личавшимся 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  $p < 0,05$ . Выживаемость пациентов и доля пациентов без кровотечений в сравниваемых группах определены методом Каплана – Майера с вычислением логарифмического Log-Rank (Mantel-Cox) критерия, определяющего значимость различий между сравниваемыми кривыми.

**Результаты и обсуждение.** В таблицах 1 и 2 представлены данные демографических, клинических, лабораторных показателей, индексов (MELD-Na, СТР) в группах больных с асцитом, получавших НСББ (n=104), и у пациентов, которым выполнено ЭЛВУ (n=82) во время ожидания ТП.

Таблица 1

**Сравнительная характеристика показателей пациентов, получавших терапию НСББ и подвергшихся ЭЛВУ (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)**

Показатель	НСББ (n=104) M±SD	ЭЛВУ (n=82) M±SD	До- стовер- ность различий
Нормальное распределение (M± SD)			
Возраст	50,01±10,59	49,06±11,60	0,562
Гемоглобин, г/л	116,49±25,21	113,36±24,45	0,467
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	3,06±0,82	3,08±0,71	0,855
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	65,54± 34,77	64,46±34,49	0,834
Альбумин плазмы, г/л	29,90±6,45	31,49±6,76	0,105
MELD-Na	23,56±6,94	22,31±6,55	0,211
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
МНО	1,900 (1,625–2,200)	1,800 (1,500–2,100)	0,217
Билирубин, мкмоль/л	82,0 (60,25–117,50)	74,5 (50,75–102,0)	0,057
Креатинин, мкмоль/л	121,0 (99,0–153,75)	131,0 (99,8–151,75)	0,937
Na, ммоль/л	137,0 (136,0–139,0)	138,0 (136,0–140,0)	0,289

Таблица 2

**Сравнительная характеристика клинических и гендерных показателей пациентов, получивших терапию НСББ (n=104) и подвергшихся ЭЛВУ (n=82)**

Показатель	НСББ n (%)	ЭЛВУ n (%)	Достовер- ность раз- личий
Мужской пол	59 (56,7 %)	50 (61,0 %)	0,435
Вирусная этиология ЦП	61 (58,7 %)	54 (65,6 %)	0,554
Алкогольная этиология ЦП	47 (45,2 %)	44 (53,7 %)	0,177
Асцит, степень 2	69 (66,3 %)	58 (70,7 %)	0,356
Асцит, степень 3	35 (33,7 %)	24 (29,3 %)	0,265
ВУ, степень 2	72 (69,2 %)	63 (76,8 %)	0,623
ВУ, степень 3	32 (30,8 %)	19 (33,2 %)	0,243
СТР, класс В	11 (10,6 %)	13 (15,9 %)	0,523
СТР, класс С	93 (89,4 %)	69 (84,1 %)	0,165

Как видно из данных, представленных в таблицах, сравниваемые группы пациентов не имели значимых различий при сопоставлении демографических, клинических, лабораторных показателей, а также этиологии ЦП. Пациенты обеих групп не имели значимых различий при сравнении величин индекса MELD-Na, частоты классов В и С по СТР, частоты асцита 2-й степени и 3-й степени тяжести, частоты пищеводных ВУ среднего (2-й степени) и большого (3-й степени) размера.

Во время ожидания ТП в ЛОТП в сроки от 1,5 до 36 месяцев в сравниваемых группах кровотечения из ВУ развились у 136 пациентов. При использовании метода Каплана – Майера с определением Log-Rank критерия не было отмечено значимых различий ( $p=0,158$ ) между долями пациентов без развития кровотечений из ВУ при сравнении групп пациентов: с терапией НСББ и подвергшихся ЭЛВУ (рис. 1).

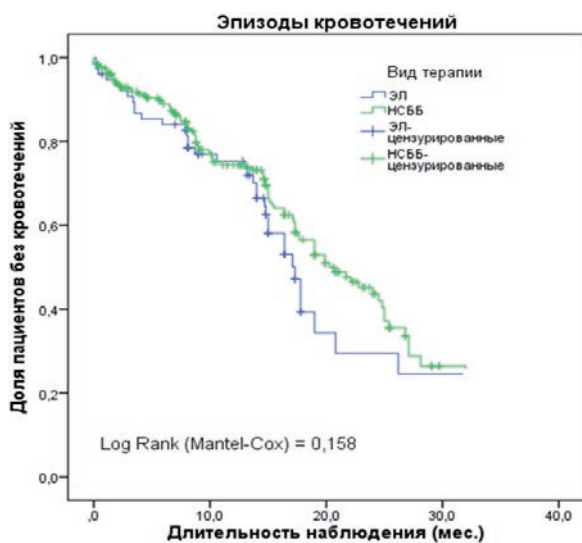


Рис. 1. Пропорция пациентов без развития кровотечений у больных, получавших НСББ и подвергшихся ЭЛВУ (метод Каплана – Майера с Log-Rank критерием)

За указанный период наблюдения умерло 92 пациента, наблюдавшихся в ЛОТП. Выживаемость пациентов (рис. 2) не имела значимых различий при сравнении групп больных, получавших НСББ и подвергшихся ЭЛВУ (метод Каплана – Майера, Log-Rank критерий,  $p=0,170$ ).

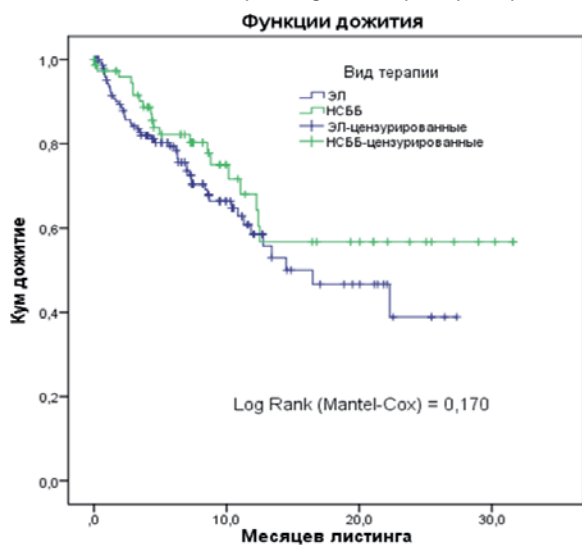


Рис. 2. Выживаемость пациентов в группах больных с проведением ЭЛВУ и НСББ (метод Каплана – Майера с Log-Rank критерием)

Несмотря на значимые усилия, направленные на снижение рисков развития и прогрессии ЦП, у более чем 11 % пациентов с компенсированной формой заболевания развивается декомпенсация, что соответственно значительно снижает выживаемость пациентов за счет развития асцита, кровотечений из ВУ и ПЭ [16].

В нашем исследовании выборки пациентов свидетельствовали о случившемся первом эпизоде декомпенсации ЦП, проявившемся развитием асцита, а также отсутствием кровотечений из ВУ. Это полностью соответствовало критериям отбора пациентов для проведения первичной профилактики кровотечений в целях снижения вероятности дальнейшей декомпенсации ЦП и снижения летальности у больных с асцитом и ВУ среднего и большого размера [5, 13]. Консенсусы по ведению больных с первым эпизодом декомпенсации (Baveno VI, Baveno VII) отдают приоритет в проведении первичной профилактики кровотечений традиционным НСББ и карведилолу [5, 13]. В случае противопоказаний или непереносимости традиционных НСББ и карведилола рекомендуется проведение ЭЛВУ, что послужило основанием для включения этих пациентов в наше исследование в группу сравнения.

Мы не получили значимых различий в частоте развития кровотечений в сравниваемых группах (Log-Rank=0,158). Известно, что пациенты с асцитом являются больными с очень высоким риском кровотечений из ВУ, поскольку имеют высокий градиент печеночного венозного давления (ГПВД) [17]. К подобным выводам пришли R. M. Pérez-Ayuso с соавт. [18], установившие, что значимых различий в частоте кровотечений при сравнении пропранолола и ЭЛВУ, используемых в качестве первичной профилактики кровотечений из ВУ с большим риском развития кровотечений, не получено. Пропорция больных с асцитом составила 38,9 % и 28,2 % в группах больных, получавших пропранолол и ЭЛВУ соответственно. К сходным выводам пришли Z. G. Wei с соавт. [19], проводившие сравнение эффективности карведилола и ЭЛВУ в первичной профилактике кровотечений у больных с ЦП. Авторы не нашли значимых различий в частоте кровотечений при сравнении карведилола и ЭЛВУ в течение 6, 12, 18 и 24 месяцев наблюдения, что позволило им сделать вывод об эквивалентности методов первичной профилактики кровотечений из ВУ.

К аналогичному заключению также пришли N. Pfisterer с соавт. [20], которые у больных с ЦП провели сравнение эффективности ЭЛВУ и НСББ (пропранолол, карведилол) в целях первичной профилактики кровотечений из ВУ. Установлено, что монотерапия НСББ и монотерапия ЭЛВУ не имеют значимых различий при сравнении частоты кровотечений в течение 3 лет наблюдения за пациентами. Так, частота кровотечений через 1 год составила 7,5 % и 9,9 % соответственно для НСББ и ЭЛВУ ( $p>0,05$ ); через два года – 15,5 % и 16,7 % соответственно ( $p>0,05$ ); через три года – 18 % и 19,7 % соответственно ( $p>0,05$ ).

D. Tripathi с соавт. [21] провели сравнительное исследование эффективности карведилола и ЭЛВУ в рандомизированном контролируемом мультицентровом исследовании. Показано, что частота эпизодов кровотечений из ВУ в группе, получавшей карведилол, была меньшей, чем в группе больных, подвергшихся ЭЛВУ (10 % и 28 % соответственно,  $p<0,05$ ).

После проведения гемодинамических исследований ГПВД в динамике проводимой терапии НСББ установлено, что прием этих препаратов эффективен не у всех пациентов с асцитом. Так, T. Reiberger с соавт. [22] провели сравнение эффективности пропранолола, карведилола и ЭЛВУ в целях первичной профилактики кровотечений из ВУ. У пациентов с ЦП

проводили измерение ГПВД до и после иницирующего курса терапии пропранололом в дозе 80–160 мг/день. Ответившие на терапию («пропранолол-респондеры») продолжили терапию, не ответившие («нореспондеры») – начали терапию карведилолом в дозе 6,25–50 мг/день с последующим измерением ГПВД и выделением субпопуляции больных «карведилол-нореспондеры». Ответившие на терапию карведилолом продолжили терапию, а неответчики подверглись ЭЛВУ. Через 19,5 месяцев у больных всех трех групп развились кровотечения, составившие суммарно 13 % (14 из 104 пациентов). Авторы заключили, что значимо меньшая доля пациентов с развившимися кровотечениями из ВУ была в группах больных с гемодинамическим ответом на пропранолол и карведилол в сравнении с группой, подвергшейся ЭЛВУ (11 %/8 % и 24 % соответственно,  $p=0,0429$ ). При сравнении пациентов, не ответивших на пропранолол, но ответивших на карведилол, частота кровотечений оказалась значимо ниже, чем у больных, подвергшихся ЭЛВУ ( $p=0,0218$ ).

Таким образом, полученные различия между нашим исследованием и приведенным выше [22], скорее всего, обусловлены отсутствием выделения в нашей группе больных гемодинамических респондеров и нореспондеров на традиционные НСББ, и это обстоятельство (отсутствие возможности измерения ГПВД) не позволяет сделать полноценные выводы об эффективности/неэффективности НСББ в первичной профилактике кровотечений.

Это подтверждается и другими исследованиями. В частности, ответ на прием НСББ у больных с асцитом и ЦП (снижение ГПВД на более 20 % от исходного уровня) был получен только у 188 больных из 452 (42 %) [23]. В другом исследовании R. Paternostro с соавт. [24] установили, что снижение ГПВД в ответ на прием НСББ в течение 90 дней было получено у 55,3 % с ЦП и наличием ВУ. Авторы подчеркнули, что абсолютно все случаи развития кровотечений из ВУ были у ГПВД-НСББ – «non-responders» (нореспондеров).

Мы не нашли значимых различий в выживаемости пациентов, получавших НСББ и подвергшихся ЭЛВУ (Log-Rank=0,170). R. M. Pérez-Ayuso с соавт. [18] также не нашли значимых различий при сравнении кривых выживаемости пациентов, получавших пропранолол и подвергшихся ЭЛВУ (Log-Rank=0,270). Не было обнаружено значимых различий при сравнении общей летальности в группах больных, получавших карведилол и подвергшихся ЭЛВУ (35 % и 37 % соответственно,  $p=0,71$ ) [21], как не было и достоверно значимых различий при сравнении летальности, связанной с развившимися кровотечениями из ВУ (3 % и 1 %, соответственно при сравнении указанных групп пациентов,  $p=0,26$ ). При проведении метаанализа, включающего 5 рандомизированных клинических исследований, не было найдено значимых различий в общей летальности при сравнении пациентов, получавших карведилол и подвергшихся ЭЛВУ в течение 6, 12, 18 и 24 месяцев наблюдения [19]. Не обнаружено и значимых различий при сравнении летальности, обусловленной развитием кровотечений из ВУ при сравнении этих групп пациентов с ЦП. Мониторинг состояния пациентов с ЦП в течение 2 лет показал [22], что у больных – гемодинамических респондеров на терапию пропранололом и карведилолом летальность была значимо ниже в сравнении с группой пациентов, подвергшихся ЭЛВУ (14 % – пропранолол; 11 % – карведилол; 31 % – ЭЛВУ;  $p=0,0455$ ). Выживаемость пациентов, получавших НСББ, оказалась выше, чем пациентов, подвергшихся ЭЛВУ (Log-Rank<0,001) [20]. Летальность в сравниваемых группах при сроке наблюдения 1 год составила 2,2 % и 27,9 % соответственно ( $p<0,05$ ),

на втором году – 17,4 % и 40,2 % ( $p<0,05$ ), на третьем году – 29,0 % и 44,6 % соответственно ( $p<0,05$ ).

Таким образом, мы не выявили различий при сравнении выживаемости пациентов, получавших НСББ и подвергшихся ЭЛВУ при сроках наблюдения до 36 месяцев. Полученные нами факты согласуются с данными, полученными в ряде исследований [18, 19, 21]. Наши данные отличаются от исследований N. Pfisterer с соавт. [20] и T. Reiberger с соавт. [22]. Считаем, что в основе различий наших данных и результатов N. Pfisterer с соавт. лежит то обстоятельство, что мы не подразделяли пациентов по их гемодинамическому ответу на прием НСББ.

Убеждены, что для повышения выживаемости пациентов в ЛОТП и снижения дальнейшей декомпенсации пациентов с ЦП необходимо выделять когорты пациентов, отвечающих и не отвечающих на терапию стандартными НСББ и карведилолом на основе мониторинга гемодинамического ответа (определение ГПВД) [13, 25]. Феномен снижения показателя ГПВД ниже 12 мм Hg или снижение этого показателя на 10 % при проведении первичной профилактики кровотечений именуется хроническим гемодинамическим ответом на пероральный прием НСББ [26]. Недостатком определения хронического гемодинамического ответа на прием НСББ является необходимость проведения повторного инвазивного определения ГПВД через несколько месяцев перорального приема препаратов. В ряде случаев у части пациентов в промежутке между первым и вторым измерением развиваются кровотечения из ВУ, что затрудняет оценку хронического гемодинамического ответа на прием НСББ [27]. В целях преодоления недостатков методики определения хронического гемодинамического ответа на прием НСББ было предложено исследование острого гемодинамического ответа на внутривенное введение пропранолола ( $\geq 10$  % снижение уровня ГПВД). Исследование острого гемодинамического ответа помогает устранить недостатки первого метода, потенциально предсказывая развитие хронического гемодинамического ответа на пероральный прием НСББ [28]. Более того, это исследование позволяет стратифицировать риск развития кровотечений из ВУ на раннем этапе развития ПГ при проведении единственного инвазивного исследования, снижая необходимость повторных измерений ГПВД [28]. Использование НСББ у респондеров, выявленных на основе проведения острого гемодинамического ответа 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, а также асцита, рефрактерного к приему мочегонных средств, снижает развитие спонтанного бактериального перитонита и гепаторенального синдрома [26, 28].

В недавно проведенном исследовании [29] было установлено, что острый гемодинамический эффект на внутривенное введение пропранолола у пациентов с ЦП и клинически значимой пор털ной гипертензией, выявляющий респондеров, ассоциируется со значительным снижением риска кровотечений из ВУ и дальнейшей декомпенсации ЦП. Авторы исследования выявили наличие респондеров и нореспондеров при оценке их ответа на терапию НСББ. В частности, у больных с декомпенсированным ЦП острый гемодинамический эффект на пропранолол (52,8 % пациентов) предопределил снижение риска развития кровотечений из ВУ при наблюдении в течение 12 месяцев у респондеров и продемонстрировал отсутствие ответа у нореспондеров (3,6 % – респондеры; 15 % – нореспондеры, Log-Rank,  $p=0,038$ ).

**Заключение.** Прием НСББ и выполнение процедуры ЭЛВУ пациентам с ЦП являются эффективными

равнозначными методами первичной профилактики кровотечений из ВУ, обеспечивающими сохранение жизни и предупреждающими выбывание пациентов с асцитом из ЛОТПП.

Мероприятием, значительно улучшающим прогностический ответ на терапию НСББ и определяющим перспективу их дальнейшего использования в целях

первичной профилактики кровотечений из ВУ, является исследование острого гемодинамического ответа на введение пропранолола при одновременном измерении ГПВД, позволяющее выделить субкатегории пациентов – респондеров и нонреспондеров.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### Литература/References

1. D'Amico G., Bernardi M., Angeli P. Towards a new definition of decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* 2022;76(1):202-207. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.06.018>
2. D'Amico G., Perricone G. Prediction of Decompensation in Patients with Compensated Cirrhosis: Does Etiology Matter? *Curr. Hepatology Rep.* 2019;18:144-156. <https://doi.org/10.1007/s11901-019-00473-1>
3. D'Amico G., Villanueva C., Burroughs A. K., Dollinger M. M., Planas R. [et al.]. Clinical stages of cirrhosis: a multicenter study of 1858 patients. *Hepatology.* 2010;52(S1):329A.
4. D'Amico G., Pasta L., Morabito A., D'Amico M., Caltagiorno M. [et al.]. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014;39(10):1180-1193. <https://doi.org/10.1111/apt.12721>
5. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>
6. Kwong A. J., Ebel N. H., Kim W. R., Lake J. R., Smith J. M. [et al.]. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Liver. *Am. J. Transplant.* 2022;22(Suppl. 2):204-309. <https://doi.org/10.1111/ajt.16978>
7. Toniutto P., Zanetto A., Ferrarese A., Burra P. Current challenges and future directions for liver transplantation. *Liver Int.* 2017;37(3):317-327. <https://doi.org/10.1111/liv.13255>
8. Gautier S. V., Khomyakov S. M. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2021. 14th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russ. J. Transplantol. Artif. Org.* 2022;24(3):8-31. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-8-31>
9. Коробка В. Л., Пасечников В. Д., Коробка П. В., Пак Е. С., Шаповалов А. М. 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. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2022;24(3):42-50. [Korobka V. L., Pasechnikov V. D., Korobka P. V., Pak E. S., Shapovalov A. M. 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. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* – *Russ. J. Transplantol. Artif. Org.* 2022;24(3):42-50. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-42-50>
10. Leise M. D., Kim W. R., Kremers W. K., Larson J. J., Larson J. J. [et al.]. 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>
11. Child C. G., Turcotte J. G. Surgery and portal hypertension. *Major Probl. Clin. Surg.* 1964;1:1-85.
12. Pugh R. N., Murray-Lyon I. M., Dawson J. L., Pietroni M. C., Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br. J. Surg.* 1973;60(8):646-649. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817>
13. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022>
14. Варикозное расширение вен пищевода. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/esophageal-varices-russian-2014.pdf>
15. Moore K. P., Wong F., Gines P., Bernardi M., Ochs A. [et al.]. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology.* 2003;38(1):258-266. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50315>
16. D'Amico G., Morabito A., D'Amico M., Pasta L., Malizia G. [et al.]. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J. Hepatol.* 2018;68(3):563-576. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.020>
17. Téllez L., Albillos A. Non-selective beta-blockers in patients with ascites: The complex interplay among the liver, kidney and heart. *Liver Int.* 2022;42(4):749-761. <https://doi.org/10.1111/liv.15166>
18. Pérez-Ayuso R. M., Valderrama S., Espinoza M., Rollán A., Sánchez R. [et al.]. Endoscopic band ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with high risk esophageal varices. *Ann. Hepatol.* 2010;9(1):15-22.
19. Wei Z. G., Wei F. X., Shao Z. W., Su G. H., Qi X. P., Zhang Y. C. Lowering hepatic venous pressure agent carvedilol versus variceal banding ligation for clinical outcomes of cirrhotic portal hypertension. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2018;15:45-57. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S184863>
20. Pfisterer N., Dexheimer C., Fuchs E. M., Bucsics T., Schwabl P. [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;47(7):966-979. <https://doi.org/10.1111/apt.14485>
21. Tripathi D., Ferguson J. W., Kochar N., Leithead J. A., Therapondos G. [et al.]. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology.* 2009;50(3):825-833. <https://doi.org/10.1002/hep.23045>
22. Reiberger T., Ulbrich G., Ferlitsch A., Payer B. A., Schwabl P. [et al.]. Vienna Hepatic Hemodynamic Lab. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Gut.* 2013;62(11):1634-1641. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304038>
23. Turco L., Villanueva C., La Mura V., Garcia-Pagan J. C., Reiberger T. [et al.]. Lowering Portal Pressure Improves Outcomes of Patients With Cirrhosis, With or Without Ascites: A Meta-Analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;18(2):313-327.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.05.050>
24. Paternostro R., Becker J., Hofer B. S., Panagl V., Schiffke H. [et al.]. The prognostic value of HVPg-response to non-selective beta-blockers in patients with NASH cirrhosis and varices. *Dig. Liver Dis.* 2022;54(4):500-508. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.09.009>
25. 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;(160). <https://doi.org/10.3791/58819>
26. Hernández-Gea V., Aracil C., Colomo A., Garupera I., Poca M. [et al.]. Development of ascites in compensated cirrhosis with severe portal hypertension treated with  $\beta$ -blockers. *Am. J. Gastroenterol.* 2012;107(3):418-427. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.456>
27. D'Amico G., Garcia-Pagan J. C., Luca A., Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology.* 2006;131(5):1611-1624. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.09.013>
28. Villanueva C., Aracil C., Colomo A., Hernández-Gea V., López-Balaguer J. M. [et al.]. Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Gastroenterology.* 2009;137(1):119-128. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.03.048>
29. Hofer B. S., Simbrunner B., Bauer D. J. M., Paternostro R., Schwabl P. [et al.]. Acute hemodynamic response to propranolol predicts bleeding and nonbleeding decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatol. Commun.* 2022;6(9):2569-2580. <https://doi.org/10.1002/hep4.2021>

Поступила 10.02.2023

### Сведения об авторах:

Коробка Вячеслав Леонидович, доктор медицинских наук, главный врач Ростовской областной клинической больницы, заведующий кафедрой реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии; тел.: 89185584791; e-mail: vyacheslavkorobka@gmail.com

Пасечников Виктор Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии с курсом диетологии, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения Центра хирургии и координации донорства; тел.: 89624477513; e-mail: passetchnikov@mail.ru

Коробка Роман Вячеславович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры, директор Центра хирургии и координации донорства; тел.: 89286009040; e-mail: roman\_korobka@icloud.com

Пак Екатерина Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения Центра хирургии и координации донорства; тел.: 89281711326; e-mail: Katya\_pak-k@mail.ru

Шаповалов Александр Михайлович, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по организационно-методической работе; тел.: 89885779952; e-mail: orph-rokb@yandex.ru

Пасечников Дмитрий Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии с курсом диетологии; тел.: 89283167191; e-mail: spicher@mail.ru

Шитиков Игорь Викторович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии, заведующий отделением лучевой диагностики и эндоскопии; тел.: 89094306553, e-mail: i-shitikov@mail.ru

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616.12-002.77-07

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18005>

ISSN – 2073-8137

## ОЦЕНКА ТУРБУЛЕНТНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В. С. Петров, К. И. Намазова, В. И. Токарева, Т. А. Максякова, А. В. Прохорова

Рязанский государственный медицинский университет  
им. академика И. П. Павлова, Российская Федерация

## ESTIMATION OF HEART RHYTHM TURBULENCE IN PATIENTS WITH RHEUMATIC HEART DISEASE

Petrov V. S., Namazowa K. I., Tokareva V. I., Maksyakova T. A., Prohorova A. V.

I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Russian Federation

Изучена турбулентность сердечного ритма (ТСР) у 444 пациентов с клапанными пороками сердца. Оценивались начало турбулентности (ТО) и наклон турбулентности (ТС) в течение десяти лет. Из числа обследованных 260 имели ревматическую болезнь сердца (РБС). За период наблюдения у пациентов с РБС значительно увеличивался показатель ТС на 1,78 (-2,71; -0,84) ms/RR; значение ТО 0,50 (-0,89; 0,79) % практически не изменялось. При сравнении групп пациентов выявлено, что у больных с первичной митральной недостаточностью выраженность изменений ТСР меньшая, а при кальцинированном аортальном стенозе большая, чем у исследуемых с РБС. При оценке показателей ТСР у выживших и умерших выявлены более высокие значения ТСР в группе выживших и снижение шанса неблагоприятного исхода (ОШ 0,505 (0,312; 0,818)) при увеличении ТС.

*Ключевые слова:* ревматическая болезнь сердца, митральный стеноз, турбулентность сердечного ритма

Heart rate turbulence (HRT) was studied in 444 patients with heart valve defects with an assessment of turbulence onset (TO) and turbulence slope (TS) over ten years. Of these, 260 patients had the rheumatic heart disease (RHD). During the observation period in patients with RHD, the TS score increased significantly by 1.78 (-2.71; -0.84) ms/RR; the value of TO 0.50 (-0.89; 0.79) % remained virtually unchanged. When comparing the groups of patients, it was found that in patients with mitral valve insufficiency, the severity of changes in HRT was less, and with calcific aortic stenosis, it was greater than in those studied with RHD. When assessing HRT in survivors and deceased, the worst HRT in the group of survivors and a decrease in the chance of an unfavorable outcome with increase in TS were revealed (Odds Ratio 0,505 (0,312; 0,818)).

*Keywords:* rheumatic heart disease, mitral stenosis, heart rhythm turbulence

**Для цитирования:** Петров В. С., Намазова К. И., Токарева В. И., Максякова Т. А., Прохорова А. В. ОЦЕНКА ТУРБУЛЕНТНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023;18(1):20-23. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18005>