DOI: 10.15825/1995-1191-2024-1-36-46

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ АСЦИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕСЕЛЕКТИВНЫХ БЕТА-БЛОКАТОРОВ ИЛИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЛИГИРОВАНИЯ ВАРИКОЗНЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА В ЦЕЛЯХ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ, ОЖИДАЮЩИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ

Р.В. Коробка[1, 2], С.В. Готье[3, 4], В.Д. Пасечников[1, 5], Е.С. Пак[1, 2], А.М. Шаповалов[1], Ю.В. Хоронько[2], Д.В. Пасечников[5], И.А. Поршенников[6, 7]

[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] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
[4] ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация
[5] ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Российская Федерация
[6] ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Российская Федерация
[7] ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

Цель: сравнение влияния неселективных β-блокаторов (НСББ) и эндоскопического лигирования (ЭЛ) на выживаемость пациентов, динамику асцита и развитие острых повреждений почек (ОПП) при проведении первичной профилактики (ПП) кровотечений из варикозных вен пищевода (ВВП) и кардии у больных с декомпенсированной формой цирроза печени (ЦП), включенных в лист ожидания трансплантации печени (ЛОТП). **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное сравнительное исследование клинических данных пациентов с выраженным асцитом и ВВП без кровотечений в анамнезе на момент их включения в ЛОТП. Больным 1-й группы (n = 84) в целях ПП кровотечений и снижения прогрессии декомпенсации ЦП были назначены НСББ, α- и β-адреноблокаторы. Больным 2-й группы было проведено ЭЛ ВВП. **Результаты.** Демографические, лабораторные и инструментальные показатели пациентов в сравниваемых группах не имели значимых различий. В обеих группах не имелось значимых различий между показателями тяжести поражений печени (MELD-Na, Child–Turcotte–Pugh), частоты выраженного асцита, частоты варикозных узлов (ВУ) 2–3-й степени. В последующем кровотечения развились у 22 пациентов (13,25%), из них в группе НСББ у 13 человек, а в группе ЭЛ – у 9 (15,47 и 10,97% соответственно, $p > 0,05$). Выживаемость пациентов была достоверно выше в группе ЭЛ, чем в группе НСББ. Частота рефрактерного асцита (РА), количество пациентов с 3-й степенью асцита, а также с ОПП 2–3-й стадий в группе НСББ были значимо больше ($p < 0,05$), чем в группе ЭЛ. Независимым предиктором летальности в группе ЭЛ была величина показателя MELD-Na, определявшего риск развития летального исхода, а у больных, принимавших НСББ, – низкий уровень показателя среднего артериального давления (САД) и наличие ОПП. **Заключение.** НСББ и ЭЛ являются эффективными методами ПП кровотечений. Летальность пациентов, получавших НСББ, пропорция больных с РА и асцитом тяжелой степени, доля пациентов с ОПП 2–3-й стадий оказались

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, Aviatsionnaya str., Stavropol, 355017, Russian Federation. Phone: (962) 447-75-13. E-mail: passetchnikov@mail.ru

выше, чем в группе больных ЭЛ. У пациентов, подвергшихся ЭЛ, независимым предиктором летального исхода оказалась величина показателя MELD-Na, а у больных группы НСББ независимыми предикторами летального исхода оказались низкий уровень показателя САД и наличие ОПП.

Ключевые слова: лист ожидания трансплантации печени, асцит, варикозные кровотечения, эндоскопическое лигирование варикозных узлов, неселективные β-блокаторы, острое повреждение почек, MELD-Na, среднее артериальное давление.

CLINICAL COURSE OF ASCITIC SYNDROME AND ACUTE KIDNEY INJURY IN THE SETTING OF NONSELECTIVE BETA-BLOCKERS OR ENDOSCOPIC VARICEAL LIGATION FOR PRIMARY PREVENTION OF BLEEDING IN CIRRHOTIC PATIENTS AWAITING LIVER TRANSPLANTATION

R.V. Korobka[1, 2], S.V. Gautier[3, 4], V.D. Pasechnikov[1, 5], E.S. Pak[1, 2], A.M. Shapovalov[1], Yu.V. Khoronko[2], D.V. Pasechnikov[5], I.A. Porshennikov[6, 7]

[1] Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation
[2] Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
[3] Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation
[4] Sechenov University, Moscow, Russian Federation
[5] Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation
[6] Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russian Federation
[7] Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Objective: to compare the effects of nonselective beta-blockers (NSBB) and endoscopic variceal ligation (EVL) on patient survival, ascites dynamics, and development of acute kidney injury (AKI) during primary prevention of bleeding from the esophageal varices and cardia in patients with decompensated cirrhosis on the liver transplant waiting list (LTWL). **Materials and methods.** A retrospective comparative study of the clinical data of patients with severe ascites and esophageal varices without a bleeding history at the time of their inclusion in the LTWL was performed. Group 1 patients (n = 84) were prescribed NSBB, alpha and beta-adrenoblockers in order to prevent bleeding and reduce progression of decompensated cirrhosis. Group 2 patients underwent EVL. **Results.** Demographic, laboratory and instrumental parameters of patients in the compared groups had no significant differences. In both groups, there were no significant differences between the indicators of severity of liver lesions (MELD-Na, Child–Turcotte–Pugh), frequency of severe ascites, frequency of varicose nodes grades 2–3. At follow-up, bleeding developed in 22 patients (13.25%) – 13 patients in the NSBB group and 9 patients in the EVL group (15.47% and 10.97%, respectively, $p > 0.05$). Patient survival was significantly higher in the EVL group than in the NSBB group. Incidence of refractory ascites, number of patients with grade 3 ascites, and AKI stages 2–3 in the NSBB group, were significantly higher ($p < 0.05$) than in the EVL group. MELD-Na was the independent predictor of mortality in the EVL group, while low mean arterial pressure (mAP) and presence of AKI were those for patients receiving NSBB. **Conclusion.** NSBB and EVL are effective methods of primary prevention of bleeding. Mortality rate, number of patients with refractory ascites and severe ascites, and number of patients with AKI stages 2–3 were higher in the NSBB group than in the EVL cohort. In EVL patients, the independent predictor of death was MELD-Na, while in NSBB patients, the independent predictors of mortality were low mAP and presence of AKI.

Keywords: liver transplant waiting list, ascites, variceal bleeding, endoscopic variceal ligation, nonselective beta blockers, acute kidney injury, MELD-Na, mean arterial pressure.

ВВЕДЕНИЕ

Неселективные β-блокаторы (НСББ) и эндоскопическое лигирование (ЭЛ) варикозных вен пищевода (ВВП) являются средствами сдерживания прогрессии декомпенсации цирроза печени (ЦП) после развития первого декомпенсирующего события, чаще всего асцита [1, 2]. Термин «прогрессия декомпенсации» ЦП был введен в клиническую прак-

тику Международным консенсусом по диагностике, лечению и профилактике развития осложнений ЦП (Baveno VII) [3]. Определение «прогрессия декомпенсации» ЦП предполагает, по мнению авторов консенсуса, наличие прогностической стадии, характеризующейся более высокой смертностью пациентов, чем при развитии первого эпизода декомпенсации [3]. Драйверами прогрессии декомпенсации ЦП считают несколько факторов: кровотечения из ВВП или желудка, развитие резистентности к диуретикам при лечении асцита или значительное увеличение его клинической тяжести, проявления печеночной энцефалопатии (ПЭ) [3]. К мерам предупреждения прогрессии декомпенсации ЦП относится профилактика первого эпизода кровотечения у больных с варикозными узлами (ВУ) с низким или высоким риском развития кровотечений из пищевода или желудка. Эксперты Baveno VII отдают приоритет традиционным НСББ или карведилолу. При непереносимости или наличии противопоказаний к использованию этого класса препаратов рекомендовано использование интервенционной процедуры – ЭЛ ВУ. Несмотря на относительную эффективность мер первичной профилактики (ПП) кровотечений у больных с асцитом, развитие уже первого эпизода декомпенсации ЦП является показанием для включения пациентов в лист ожидания трансплантации печени (ЛОТП) [3]. Во всех трансплантационных системах Европы, США, России и др. существует разрыв между количеством пациентов, включенных в ЛОТП, и количеством проведенных трансплантаций печени (ТП). Это пропорционально связано с ростом декомпенсированных форм ЦП, и соответственно, показаний к проведению ТП [1, 3], с одной стороны, с другой – отсутствием достаточного количества донорских органов [4–6]. Увеличение сроков ожидания ТП обусловливает «дальнейшую декомпенсацию» ЦП за счет риска развития повторных событий (кровотечение, появление резистентности асцита к мочегонным средствам, развитие явной ПЭ и др.). В связи с этим чрезвычайно актуальными являются лечебные мероприятия, направленные на предотвращение дальнейшей декомпенсации, и соответственно, на сохранение жизни данной группы пациентов [3, 7].

Асцит является наиболее распространенным декомпенсирующим событием в течении ЦП, ассоциирующимся со значительной заболеваемостью и смертностью [8, 9]. После развития асцита могут развиваться дальнейшие декомпенсирующие течение ЦП события, которые субклассифицируются как асцит-связанные (спонтанный бактериальный перитонит, дилюционная гипонатриемия и острое повреждение печени – ОПП [10–12]), или асцит-несвязанные (кровотечения из ВУ и развитие ПЭ [13]), которые осложняют клиническое течение заболевания [9, 13].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В сравнительное ретроспективное исследование вошли 166 наблюдений пациентов с декомпенсированной формой ЦП, состоявших в ЛОТП в период с 2016-го по 2022 г.

Критерии включения: наличие у пациентов асцита различной степени тяжести, отсутствие кровотечений из ВУ до включения в ЛОТП, абстиненция у больных с алкогольной этиологией ЦП, подтвержденная заключениями наркологов как минимум в течение 3 месяцев до включения, наличие вирусного ЦП (HBV- или HCV-ассоциированной этиологии), наличие смешанной алкогольно-вирусной этиологии ЦП, классы ЦП: B и C по классификации Child–Turcotte–Pugh (CTP).

Критерии исключения: пациенты с любыми опухолями, включая гепатоцеллюлярный рак, сопровождающимися развитием асцита, ПЭ второй и выше стадии, любые инфекции, тромбоз портальной вены, дисфункция почек на момент включения в исследование, рефрактерный асцит, противопоказания к применению НСББ (брадиаритмия, бронхиальная астма, обструктивная болезнь легких), сахарный диабет.

В первую группу вошли 84 пациента, вторую группу составили 82 пациента. Обе группы пациентов с асцитом, как первым эпизодом начинающейся фазы декомпенсации ЦП, были включены в ЛОТП. Больным первой группы с признаками высокого риска развития первого кровотечения из ВВП в целях ПП были назначены НСББ или карведилол. Больным второй группы в тех же целях по причине непереносимости и/или противопоказаний к приему НСББ или карведилола было проведено ЭЛ варикозных вен пищевода.

Параллельно исследовали выживаемость пациентов, получавших НСББ или подвергшихся ЭЛ варикозных вен пищевода при проведении ПП кровотечений у больных с декомпенсированной формой ЦП, включенных в ЛОТП (первичная конечная точка исследования), и определение влияния НСББ и ЭЛ варикозных вен пищевода на динамику развития асцита и ОПП при проведении ПП кровотечений у больных с декомпенсированной формой ЦП, включенных в ЛОТП (вторичная конечная точка исследования).

Все сведения, включая демографические, клинические и лабораторные показатели, получены после одобрения исследования локальным этическим комитетом при Центре хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы из постоянной непрерывно обновляющейся электронной базы данных пациентов, находившихся под наблюдением специалистов после их включения в ЛОТП.

Клинические и биохимические анализы крови, показатели гемостаза, расчет индекса MELD-Na и класса поражения печени по CTP повторялись с

3-месячным интервалом при стабильном состоянии пациентов.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось при первичном обследовании пациентов и кратно 6 месяцам ожидания ТП при условии стабильного течения заболевания.

В целях обнаружения ВУ с высоким риском кровотечения у всех пациентов проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Для выявления пациентов с ВУ, требующими проведения неотложной терапии (ВУ среднего и большого размера), использовали рекомендации комитета экспертов Baveno VI [14] и Всемирной ассоциации гастроэнтерологов (WGO) [15].

Выраженность асцита у пациентов, включенных в исследование, определялась по критериям экспертов International Ascites Club [16]. Для диагностики ОПП использовали критерии, предложенные экспертами Международной организации по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек (Kidney Disease Improving Global Outcomes), модифицированные экспертами Международного асцитического клуба [17, 18].

Среднее артериальное давление (САД) определяли по формуле: САД = ДД + $^1/_3$(СД – ДД), где СД – систолическое давление, ДД – диастолическое давление [19].

В целях предупреждения дальнейшей декомпенсации ЦП проводили ПП кровотечений из ВУ пищевода, используя традиционные НСББ (пропранолол, надолол) и карведилол. Прием пропранолола начинали со стартовой дозы 40 мг/сут, максимальная доза – 240 мг/сут; надолола – 40 и 80 мг/сут соответственно. Стартовая доза карведилола составляла 6,25 мг/сут, максимальная доза – 25 мг/сут. У всех пациентов, использовавших эти препараты, проводился контроль ЧСС, СД, ДД и САД. При снижении этих показателей доза препарата подвергалась коррекции.

Для проведения ЭЛ варикозных вен пищевода использовали набор для проведения перевязки ВУ. В этих целях проводилась ЭГДС с выполнением седации. ЭЛ варикозных вен пищевода начиналось с желудочно-пищеводного соединения и продолжалось в проксимальном направлении. Как правило, использовали от 2 до 4 резиновых лигатур в зависимости от размеров ВУ. Повторное ЭЛ проводили через 4 недели после первого, последующие повторяли до тех пор, пока все ВУ, подлежащие критериям неотложной терапии [14, 15], не были облитерированы. После достижения результата (облитерации ВУ) проводились контрольные ЭГДС с кратностью 3 месяца. В случае развития рецидивов (появление новых ВУ) проводились повторные процедуры ЭЛ.

Пациенты обеих групп получали мочегонные средства; у больных с асцитом, резистентных к терапии мочегонными препаратами, проводился парацентез. Больных с ОПП 2–3-й стадии рассматривали как приоритетную группу для проведения первоочередной ТП. В период ожидания ТП больным с ОПП 2–3-й стадии отменяли диуретические препараты и проводили внутривенные инфузии альбумина и терлипрессина.

Согласно рекомендациям по лечению пациентов с HBV и HCV-ассоциированным ЦП, находящихся в ЛОТП, проводилась противовирусная терапия нуклеозидными аналогами и комбинацией препаратов с прямым антивирусным воздействием соответственно [20].

Полученные данные проанализированы посредством статистической программы IBM SPSS Statistics (версия 23). Определение типа распределения полученных переменных величин показателей выборок (нормальное распределение или его отсутствие) проводили посредством вычисления критерия Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения переменные величины представлялись как средние арифметические значения (M) с определением стандартного отклонения (SD), значимость различий между сравниваемыми величинами определялась по t-критерию Стьюдента. В случае отсутствия нормального распределения переменные величины выражались посредством медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR – интервал между 25-м и 75-м процентилями), а для определения значимости различий использовали непараметрические критерии: Уилкоксона для парных сравнений зависимых переменных, Манна–Уитни (U-критерий), Хи-квадрат Пирсона – для сравнения независимых переменных. Для сравнения качественных параметров использовали анализ частот и долей (%). В качестве критерия статистической значимости между сравниваемыми показателями принято значение $p < 0,05$. Выживаемость пациентов в сравниваемых группах определена методом Каплана–Майера. Значимость различий между сравниваемыми кривыми определялась посредством вычисления логарифмического критерия [Log-Rank (Mantel-Cox)].

Для определения вероятности наступления события в зависимости от значений независимых переменных (факторов риска или предикторов), мы использовали метод бинарной логистической регрессии с пошаговым удалением незначимых предикторов методом последовательного исключения Вальда (backward Wald). Для оценки качества регрессионной модели (предсказательной способности) строили ROC-кривую (Receiver Operating Characterictic) и вычисляли площадь под кривой AUC (Area Under Curve). В качестве нулевой гипотезы принималось утверждение, что AUC ROC не отличается от величины 0,5. Для оценки связи между проверяемым исходом и фактором риска использовали показатель отношения шансов по Мантелю–Хенцелю (ОШ, или OR – Odds ratio) с определением 95% доверитель-

ного интервала (ДИ/CI) для этого показателя. Сравнительную оценку накопленных рисков в группах проводили с помощью математической модели пропорциональных рисков (регрессии Кокса). Рассчитывался риск наступления проверяемого события (HR) с определением 95% доверительного интервала для этого показателя.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные демографических, клинических, лабораторных показателей, индексов (MELD-Na, CTP) в группах больных, получавших НСББ (n = 84) или подвергшихся ЭЛ (n = 82) в период пребывания в ЛОТП, представлены в табл. 1 и 2.

Как видно из представленных таблиц, демографические, лабораторные и инструментальные показатели пациентов с декомпенсированным ЦП в сравниваемых группах не имели значимых различий. В обеих группах пациентов, включенных в ЛОТП, не имелось значимых различий между показателями тяжести поражения печени, представленными индексом MELD-Na и классами ЦП по классификации CTP.

В сравниваемых группах пациентов с декомпенсированным ЦП не было отмечено значимых различий в структуре этиологии (вирусная, алкогольная, сме-

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей пациентов, получавших НСББ и подвергшихся ЭЛ ВУ (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)

Comparative characteristics of the indicators in the NSBB and ELV groups (normal and non-normal distribution)

Показатель	НСББ (n = 84) M ± SD	ЭЛ (n = 82) M ± SD	Достоверность различий
Нормальное распределение (M ± SD)			
Возраст	51,36 ± 11,43	49,57 ± 11,98	p > 0,05
Гемоглобин, г/л	110,57 ± 24,18	114,57 ± 25,83	p > 0,05
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	3,25 ± 0,67	3,19 ± 0,79	p > 0,05
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	79,87 ± 32,75	75,67 ± 35,39	p > 0,05
Альбумин плазмы, г/л	38,78 ± 4,67	36,23 ± 4,25	p > 0,05
MELD-Na	22,12 ± 4,57	21,49 ± 5,21	p > 0,05
САД, мм рт. ст.	76,35 ± 21,54	77,54 ± 24,35	p > 0,05
СД, мм рт. ст.	111,15 ± 29,34	109,56 ± 31,05	p > 0,05
ДД, мм рт. ст.	62,21 ± 19,31	67,54 ± 18,57	p > 0,05
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
МНО	2,02 (1,59–2,43)	1,90 (1,81–2,18)	p > 0,05
Билирубин, мкмоль/л	69,0 (57,5–108,5)	65,0 (53,00–105,00)	p > 0,05
Креатинин, мкмоль/л	92,0 (68,55–120,5)	88,0 (63,5–119,5)	p > 0,05
Na, ммоль/л	137,5 (118,5–149,5)	134,5 (104,5–170,5)	p > 0,05

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей (пол, этиология ЦП, выраженность асцита, степень выраженности ВУ, класс ЦП) у пациентов, получавших НСББ или подвергшихся ЭЛВУ

Comparative characteristics of indicators (sex, etiology of cirrhosis, severity of ascites, severity of esophageal varices, class of cirrhosis) in the NSBB and ELV groups

Показатель	НСББ (n = 84) (%)	ЭЛ (n = 82) (%)	Достоверность различий
Мужской пол	62 (73,81)	63 (76,83)	p > 0,05
Вирусная этиология ЦП	49 (58,33)	47 (57,32)	p > 0,05
Алкогольная этиология ЦП	25 (29,77)	27 (32,92)	p > 0,05
Смешанная этиология ЦП	10 (11,90)	8 (9,76)	p > 0,05
Асцит, степень 2	62 (73,81)	63 (76,83)	p > 0,05
Асцит, степень 3	22 (26,19)	19 (23,17)	p > 0,05
Варикозные узлы, степень 2	59 (70,24)	57 (69,51)	p > 0,05
Варикозные узлы, степень 3	25 (29,76)	25 (30,49)	p > 0,05
CTP, класс B	5 (5,95)	7 (8,54)	p > 0,05
CTP, класс C	79 (94,05)	75 (91,46)	p > 0,05

шанная). У пациентов, включенных в ЛОТП, превалировал асцит 2-й степени тяжести без значимых различий между группами; частота асцита 3-й степени тяжести была также сопоставимой в сравниваемых группах (p > 0,05). В обеих группах превалировали ВУ 2-й степени выраженности без значимых различий между группами (p > 0,05). Варикозные узлы 3-й степени выраженности также не имели значимых различий (p > 0,05) при сравнении частоты их обнаружения в сравниваемых группах пациентов.

В период наблюдения вплоть до 18 месяцев пребывания в ЛОТП кровотечения из ВУ развились у 22 пациентов (13,25%), из них в группе получавших НСББ – у 13 человек, а в группе подвергшихся ЭЛ – у 9 человек (15,47 и 10,97% соответственно, p > 0,05).

В период ожидания ТП в обеих группах умерло 53 пациента (31,92%): в группе получавших НСББ – 36 человек, в группе подвергшихся ЭЛ – 17 человек (42,85 и 20,73% соответственно, p < 0,05). Таким образом, выживаемость пациентов была достоверно выше в группе больных, подвергшихся ЭЛ, чем в группе больных, получавших НСББ, что установлено с помощью метода Каплана–Майера (Log Rank = 0,004) (рис. 1).

В период ожидания ТП в течение 18 месяцев наблюдения в обеих группах больных развился асцит, рефрактерный к проводимой терапии (20 человек, 10,75%). Частота рефрактерного асцита в группе больных, получавших НСББ, была значимо больше (p < 0,05), чем в группе больных, подвергшихся ЭЛ (табл. 3). За указанный период пребывания в ЛОТП увеличилось количество пациентов с 3-й степенью асцита и с ОПП 2–3-й стадий у лиц, получавших НСББ, в сравнении с пациентами группы ЭЛ (табл. 3).

Для поиска возможных факторов риска смерти и предикторов, оказывающих влияние на летальный исход, был проведен сравнительный анализ в группах умерших и оставшихся в живых на момент наблюдения, получавших в ЛОТП НСББ или подвергшихся ЭЛ. Использование метода бинарной логистической регрессии с пошаговым удалением незначимых предикторов методом последовательного исключения Вальда (backward Wald) позволило выявить значимые предикторы развития летального исхода (табл. 4).

Как показано в табл. 4, значимыми предикторами летального исхода в группе больных, подвергшихся ЭЛ, оказались показатели MELD-Na, класс CTP, концентрации тромбоцитов и лейкоцитов. Для проверки пригодности регрессионной модели для прогнозирования риска развития летального исхода в ЛОТП был проведен ROC-анализ выявленных предикторов, позволивший получить ROC-кривые и рассчитать площадь под ними (AUC) (табл. 5 и рис. 2).

Из данных табл. 5 и рис. 2 можно заключить, что вошедшие в регрессионную модель предикторы (MELD-Na, количество тромбоцитов и лейкоцитов) значимо влияют на развитие летального исхода па-

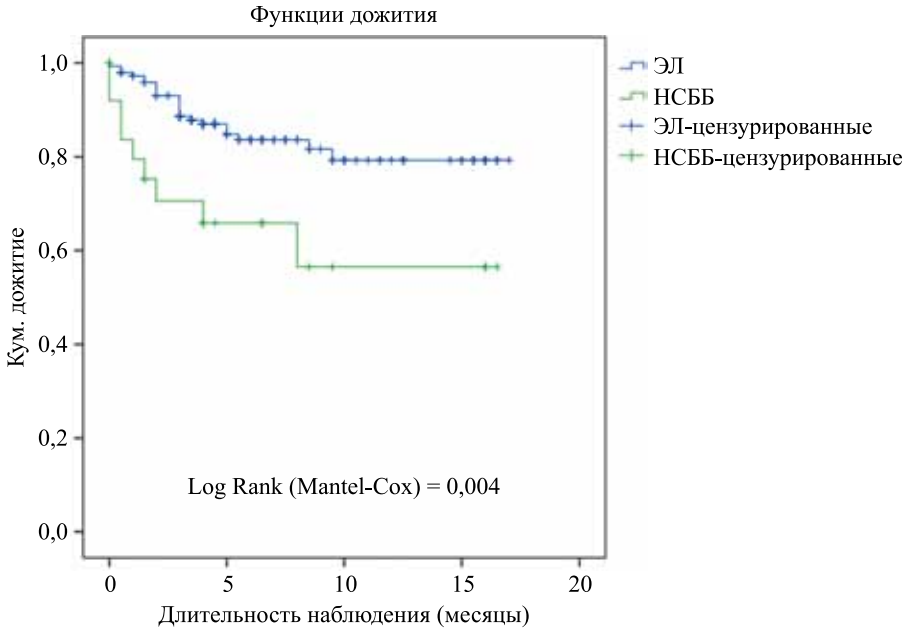

Рис. 1. Выживаемость пациентов в группах больных, получавших ЭЛ или НСББ (метод Каплана–Майера с критерием Log-Rank). ЭЛ – эндоскопическое лигирование; НСББ – неселективные бета-блокаторы; Log Rank (Mantel-Cox) – логранговый непараметрический критерий, используемый для сравнения двух кривых выживаемости, p = 0,004

Fig. 1. Patient survival in the EVL and NSBB groups (Kaplan–Meier estimate with Log-Rank test). ЭЛ – endoscopic ligation; НСББ – non-selective beta blockers; Log Rank (Mantel-Cox) – log-rank non-parametric test used to compare two survival curves, p = 0.004

циентов, находящихся в ЛОТП в сроки 18 месяцев. При этом показатель MELD-Na является самостоятельным (независимым) предиктором развития летального исхода.

Поскольку величины AUC ROC для количества лейкоцитов и тромбоцитов, а также класса CTP оказались ниже 0,5, это позволило исключить эти показатели из анализа в связи с их непригодностью для использования в качестве самостоятельных (независимых) предикторов в математической модели.

ОШ Мантеля–Хенцеля для развития летального исхода в группе больных, подвергшихся ЭЛ, при условии что показатель MELD-Na при включении в ЛОТП более 25 баллов, оказалось равным 2,077 (95% ДИ 1,562–2,92); в случае если MELD-Na ≤25 – ОШ оказалось равным 0,238 (95% ДИ 0,155–0,365); p < 0,0001.

Для выяснения связи между приемом НСББ, развитием ОПП и летальностью больных в ЛОТП мы использовали математическую регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса с расчетом риска наступления летального исхода (HR) и определением 95% доверительного интервала.

Как показано в табл. 6, на развитие летального исхода при приеме НСББ в этой группе пациентов значимо влияют два независимых фактора риска: показатель САД и наличие ОПП (HR = 2,220; p = 0,001;

Таблица 3

Сравнительная характеристика параметров пациентов, получавших НСББ и подвергшихся ЭЛВУ, через 18 месяцев от начала исследования

Comparative characteristics of indicators in the NSBB and ELV groups 18 months since start of the study

Показатель	НСББ (n = 84) (%)	ЭЛ (n = 82) (%)	Достоверность различий
Рефрактерный асцит	16 (19,05)	4 (4,88)	p < 0,05
Асцит, степень 2	24 (28,57)	56 (68,29)	p < 0,05
Асцит, степень 3	44 (52,38)	22 (26,83)	p < 0,05
ОПП, 1-я стадия	6 (7,14)	4 (4,88)	p > 0,05
ОПП, 2-я стадия	13 (15,48)	2 (2,44)	p < 0,05
ОПП, 3-я стадия	11 (13,10)	3 (3,66)	p < 0,05

Таблица 4

Переменные в уравнении бинарной логистической регрессии

Variables in the binary logistic regression equation

Переменная	B	Ср. квадр. ошибка	Вальд	p-value	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)	
						Нижняя	Верхняя
MELD-Na	0,080	0,041	3,874	0,049	1,083	1,000	1,173
Тромбоциты	–0,012	0,006	3,952	0,047	0,988	0,976	1,000
Лейкоциты	–1,130	0,280	16,261	0,001	0,323	0,187	0,560
Класс CTP	1,723	0,767	5,051	0,025	5,601	1,247	25,163
Константа	1,374	1,563	0,773	0,379	3,950		

Примечание. В таблице не приведены независимые переменные (концентрации креатинина и альбумина), значения которых оказались незначимыми (p > 0,05).

Note. Independent variables (creatinine and albumin levels) whose values were not significant (p > 0.05) are not shown in the table.

Таблица 5

Характеристика прогностической ценности полученной модели

Characteristics of the predictive value of the resulting model

Переменные	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
MELD-Na	0,737	0,042	<0,001	0,655	0,818
Класс CTP	0,476	0,040	0,569	0,398	0,555
Тромбоциты	0,288	0,037	<0,001	0,214	0,361
Лейкоциты	0,225	0,033	<0,001	0,160	0,289

95% ДИ [0,890–5,534] и HR = 4,601; p = 0,005; 95% ДИ [1,747–11,163] соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Внедрение в клиническую практику основных положений Консенсуса Baveno VII привело к изменению подхода к лечению портальной гипертензии (ПГ). Главной задачей стало не контроль течения (лечение) асцита, а предупреждение прогрессии декомпенсации (т. е. воздействие на механизмы прогрессии ЦП) и снижение смертности пациентов [3].

Мы установили, что при проведении ПП кровотечений у больных с декомпенсированной формой ЦП, включенных в ЛОТП, выживаемость оказалась достоверно выше в группе больных, подвергшихся ЭЛ, чем в группе больных, получавших НСББ. Это различие было обусловлено более высоким уровнем летальности в группе больных, получавших НСББ, в сравнении с группой пациентов, подвергшихся ЭЛ (42,85 и 20,73% соответственно, p < 0,05).

Сходные с нашей работой результаты были получены в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ), включившем пациентов с тяжелой формой асцита и ВУ, нуждающихся в проведении ПП кровотечений. Было показано, что выживаемость пациентов, получавших НСББ (пропранолол), была ниже, чем в группе больных, подвергшихся ЭЛ (76,0 и 89,7% соответственно, p = 0,02) [21].

В другом исследовании, проходившем с участием двух групп пациентов с компенсированным ЦП (получавших и не получавших НСББ), при наблюдении в сроки до 3 лет был получен позитивный эффект НСББ на выживаемость пациентов [22]. В частности, использование НСББ привело к увеличению выживаемости в группе пациентов, ожидающих ТП, в сравнении с пациентами, не получавшими эти препараты (HR: 0,319, 95% ДИ: 0,120–0,848; p = 0,022). Однако в сравнении с нашим исследованием и цитированным выше РКИ [21] в данном исследовании большинство пациентов были с компенсированной формой ЦП и

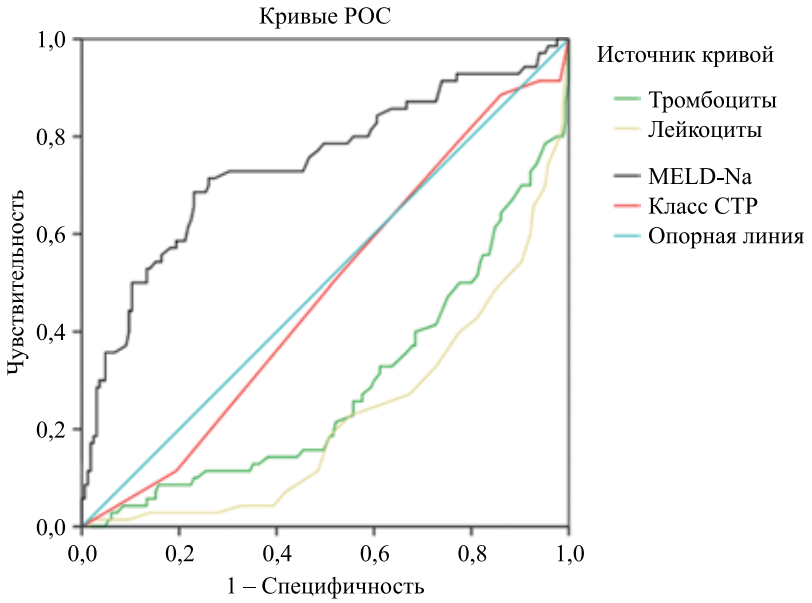

Рис. 2. ROC-кривые предикторов летального исхода при пребывании в ЛОТП в срок до 18 месяцев у лиц, подвергшихся ЭЛ

Fig. 2. ROC curves of predictors of mortality during LTWL stays of up to 18 months in EVL subjects

Таблица 6

Переменные в уравнении (модели пропорциональных рисков) регрессии Кокса

Variables in the Cox regression equation (proportional hazards model)

Переменная	B	Ср. квадр. ошибка	Вальд	p-value	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)	
						Нижняя	Верхняя
Лейкоциты	–0,629	0,201	9,843	0,053	0,533	0,360	0,790
Креатинин	0,005	0,004	1,630	0,202	1,005	0,997	1,012
САД	0,797	0,032	2,926	0,001	2,220	0, 890	5,534
MELD-Na	0,036	0,046	0,602	0,438	1,037	0,360	0,790
ОПП	1,723	0,767	5,051	0,005	4,601	1,747	11,163

относительно невысоким показателем MELD (51,1% CTP, класс A, MELD: 12,1 ± 3,8). В нашем исследовании среди больных обеих групп доминировал класс C по CTP (94,05 и 91,46% соответственно), показатели MELD также имели более высокую градацию (22,12 ± 4,57 и 21,49 ± 5,21 соответственно).

В нашем исследовании оба метода ПП кровотечений были достаточно эффективными, о чем свидетельствовала низкая частота кровотечений из ВУ в течение 18-месячного периода наблюдения.

Ранее мы получили сходные результаты при сравнении приема НСББ и ЭЛ для ПП кровотечений из ВУ при сроках наблюдения от 1 до 36 месяцев в ЛОТП [23]. Сходные с нашими данными результаты были получены Singh et al. [21]. Авторы РКИ установили, что частота развития кровотечений из ВУ при сравнении НСББ-группы и ЭЛ-группы пациентов – 7,5 и 2,5% соответственно, p = 0,13.

Pérez-Ayuso et al. [24] показали отсутствие значимых различий в частоте кровотечений при сравнении НСББ (пропранолола) и ЭЛ, используемых в ПП кровотечений из ВУ.

Wei et al. [25] установили одинаковую эффективность НСББ (карведилола) и ЭЛВУ в ПП кровотечений в течение 6, 12, 18 и 24 месяцев наблюдения.

Pfisterer et al. [26] не нашли значимых различий при сравнении эффективности НСББ (пропранолол, карведилол) и ЭЛ в целях ПП кровотечений из ВУ в сроки наблюдения до 3 лет. Авторами исследования показано, что частота кровотечений через 1 год для НСББ и ЭЛ составила 7,5 и 9,9% соответственно (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).

Мы установили, что в обеих сравниваемых группах развилась рефрактерность к проводимой терапии асцита, частота которой была значимо выше в группе больных, получавших НСББ, чем в группе больных, подвергшихся ЭЛ. Помимо этого, в группе больных, получавших НСББ, увеличилась пропорция пациентов с 3-й степенью асцита.

Singh et al. [21] также отметили значимое увеличение пропорции пациентов с ухудшением течения асцита в группе, получавшей НСББ (пропранолол), в сравнении с группой с выполненным ЭЛ (15 и 5% соответственно, p = 0,03), а также увеличение пропорции пациентов с развитием асцита, рефрактерного к диуретикам (13,7 и 3,7% соответственно, p = 0,02).

Мы также установили, что за 18-месячный период пребывания пациентов в ЛОТП значимо увеличилась пропорция пациентов с ОПП 2–3-й стадий у лиц, получавших НСББ, в сравнении с группой больных, подвергшихся процедуре ЭЛ.

Увеличение доли пациентов с ОПП на фоне приема НСББ в сравнении с больными, получавшими ЭЛ, было отмечено в работе Singh et al. [21]. Так, ОПП были диагностированы в 26,2% случаев при использовании НСББ и в 12,5% случаев при выполнении ЭЛ, p = 0,02.

Lai et al. [27] показали, что использование НСББ у больных, находящихся в ЛОТП, было связано с риском развития 2-й стадии ОПП (HR = 1,8; 95% ДИ 1,26–2,57) у больных с декомпенсированным ЦП (класс C, CTP). Авторы сделали заключение, что у пациентов с декомпенсированным ЦП, ожидающих ТП, использование НСББ нежелательно, так как сопряжено с высоким риском развития ОПП.

Нами установлено, что показатель MELD-Na является самостоятельным (независимым) предиктором развития летального исхода у больных, подвергшихся ЭЛ. Было показано, что риск развития летального исхода у этой категории больных (ОШ Мантеля–Хенцеля) зависит от величины показателя MELD-Na. Так, при величине этого показателя >25 баллов ОШ Мантеля–Хенцеля равняется 2,077 (95% ДИ 1,562–2,92), в случае если MELD-Na <25 баллов, риск развития летального исхода значимо меньше (ОШ = 0,238 (95% ДИ 0,155–0,365); p < 0,0001.

Полученные нами факты о MELD-Na как независимом предикторе развития летального исхода при пребывании в ЛОТП подтверждаются исследованием Sinh et al. [21], получивших аналогичные результаты. Lai et al. [27] установили, что риск развития летального исхода у пациентов с ЦП, класс C, CPT, ожидающих ТП, связан с приемом НСББ (HR = 1,45; 95% ДИ 1,03–2,03).

Мы показали, используя математическую регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса, что развитие летального исхода при приеме НСББ определяют два независимых фактора риска: показатель САД и наличие ОПП (HR = 2,220; p = 0,001; 95% ДИ [0,890–5,534] и HR = 4,601; p = 0,005; 95% ДИ [1,747–11,163] соответственно).

Помимо величины показателя MELD-Na к независимым фактором риска развития летального исхода отнесли также величину САД с уровнем <82 мм рт. ст., что подтверждается нашим исследованием [21].

В другом исследовании многофакторный анализ показал, что наличие асцита (HR 3,901, 95% ДИ 1,352–11,251; p = 0,012) и ранее существовавшей почечной недостаточности (HR 4,315, 95% ДИ 1,054–17,672; p = 0,012) были независимыми факторами риска развития ОПП при использовании НСББ в когорте пациентов с ЦП и ВУ, требующими терапии [22].

Sersté et al. [28] в проспективном исследовании показали, что использование НСББ сопровождалось снижением САД в сравнении с группой больных, не получавших эти препараты (78 ± 3 и 87 ± 5 мм рт. ст. соответственно, p < 0,0001). Среди пациентов, принимавших НСББ в течение 168 дней наблюдения, от-

мечено развитие ОПП у 89,6% (95% ДИ 74,9–95,9%), в то время как у больных, не принимавших НСББ, – у 50,4 (95% ДИ 39,0–60,7); p = 0,0001). При проведении многофакторного анализа авторами установлены независимые предикторы развития ОПП: высокий показатель MELD и прием НСББ. Ngwa et al. пришли к заключению, что у пациентов, принимавших НСББ, развитие ОПП в течение 90-дневного периода происходит чаще, чем у больных, не принимавших эти препараты (22 и 11% соответственно, p = 0,048) [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прием НСББ и выполнение ЭЛ пациентам с ЦП, ВУ и асцитом являются эффективными методами ПП кровотечений из ВУ.

В то же время летальность пациентов, получавших НСББ при ожидании ТП, оказалась выше, чем в группе больных, подвергшихся ЭЛ.

В группе больных, получавших НСББ, в сравнении с группой подвергшихся ЭЛ увеличилось количество случаев рефрактерности к проводимой терапии асцита диуретическими препаратами, а также произошло увеличение пропорции больных с более тяжелой формой асцита.

Помимо этого, в группе больных, получавших НСББ в течение 18 месяцев пребывания в ЛОТП, значимо увеличилась доля пациентов с ОПП 2–3-й стадий в сравнении с группой больных, подвергшихся процедуре ЭЛ.

Величина показателя MELD-Na является самостоятельным (независимым) предиктором развития летального исхода у больных, подвергшихся ЭЛ. От величины показателя MELD-Na зависит риск развития летального исхода (ОШ Мантеля–Хенцеля) у этой категории больных.

Развитие летального исхода у больных, принимавших НСББ, определяют два независимых фактора риска: низкий уровень показателя САД и наличие ОПП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *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.
2. *D'Amico G, Perricone G.* Prediction of Decompensation in Patients with Compensated Cirrhosis: Does Etiology Matter? *Curr Hepatology Rep.* 2019; 18: 144–156. doi.org/10.1007/s11901-019-00473-1.
3. *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.
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.
5. *Toniutto P, Zanetto A, Ferrarese A, Burra P.* Current challenges and future directions for liver transplantation. *Liver Int.* 2017; 37 (3): 317–327. doi.org/:10.1111/liv.13255.
6. *Gautier 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 неселективными 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. *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. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 May; 39 (10): 1180–1193. doi: 10.1111/apt.12721.
9. *Balcar L, Tonon M, Semmler G, Calvino V, Hartl L, Incicco S et al.* Baveno Cooperation: an EASL consortium. Risk of further decompensation/mortality in patients with cirrhosis and ascites as the first single decompensation event. *JHEP Rep*. 2022 Jun 3; 4 (8): 100513. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100513.
10. *Cárdenas A, Ginès P, Uriz J, Bessa X, Salmerón JM, Mas A et al.* Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology.* 2001 Oct; 34 (4 Pt 1): 671–676. doi: 10.1053/jhep.2001.27830. PMID: 11584362.
11. *Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E et al.* Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology.* 2007 Jan; 45 (1): 223–229. doi: 10.1002/hep.21443.
12. *Planas R, Montoliu S, Ballesté B, Rivera M, Miquel M, Masnou H et al.* Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Nov; 4 (11): 1385–1394. doi: 10.1016/j.cgh.2006.08.007.
13. *Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H.* Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology.* 2010 May;

51 (5): 1675–1682. doi: 10.1002/hep.23500. PMID: 20186844.
14. *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.
15. Варикозное расширение вен пищевода. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Varikoznoe rasshirenie ven pishchevoda. Prakticheskie rekomendatsii Vsemirnoy gastroenterologicheskoy organizatsii. Available at: https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/esophageal-varices-russian-2014.pdf.
16. *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.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int*. 2012; 2 (Suppl.): 1–138.
18. *Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A et al.* Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus recommendations of the International Club of Ascites [published corrections appears in *J Hepatol.* 2015; 63: 290. doi.org/10.1016/j.hep.2015.04.001]. *J Hepatol.* 2015; 62 (4): 968–974. doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.029.
19. *DeMers D, Wachs D.* Physiology, Mean Arterial Pressure. [Updated 2023 Apr 10]. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island* (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538226/.
20. *Хубутия МШ, Восканян СЭ, Сюткин ВЕ, Чуланов ВП, Новрузбеков МС, Пасечников ВД и др.* Рекомендации по профилактике и лечению инфекций вирусами гепатита В и С у больных, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, и реципиентов печени. *Трансплантология*. 2020; 12 (3): 231–244. *Khubutiya MSh, Voskanyan SE, Syutkin VE, Chulanov VP, Novruzbekov MS, Pasechnikov VD et al*. Recommendations for the prevention and treatment of hepatitis B and C infection in patients on the waiting list for liver transplantation and in liver transplant recipients. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2020; 12 (3): 231–244. (In Russ.). doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-3-231-244.
21. *Singh V, Kumar P, Verma N, Vijayvergiya R, Singh A, Bhalla A*. Propranolol vs. band ligation for primary prophylaxis of variceal hemorrhage in cirrhotic patients with ascites: a randomized controlled trial. *Hepatol Int*. 2022 Aug; 16 (4): 944–953. doi: 10.1007/s12072-022-10361-4.
22. *Scheiner B, Parada-Rodriguez D, Bucsics T, Schwabl P, Mandorfer M, Pfisterer N et al.* Non-selective beta-blocker treatment does not impact on kidney function in cirrhotic patients with varices. *Scand J Gastroenterol.* 2017 Sep; 52 (9): 1008–1015. doi: 10.1080/00365521.2017.1329456.
23. *Коробка ВЛ, Пасечников ВД, Коробка РВ, Пак ЕС, Шаповалов АМ, Пасечников ДВ, Шитиков ИВ*. 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. *Korobka VL, Pasechnikov VD, Korobka RV, Pak ES, Shapovalov AM, Pasechnikov DV, Shitikov IV.* Comparison of the effectiveness of non-selective β-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. (In Russ.). doi.org/10.14300/mnnc.2023.18004.
24. *Pérez-Ayuso RM, Valderrama S, Espinoza M, Rollán A, Sánchez R, Otarola F 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 Jan-Mar; 9 (1): 15–22.
25. *Wei ZG, Wei FX, Shao ZW, Su GH, Qi XP, Zhang YC.* Lowering hepatic venous pressure agent carvedilol versus variceal banding ligation for clinical outcomes of cirrhotic portal hypertension. *Ther Clin Risk Manag.* 2018 Dec 24; 15: 45–57. doi: 10.2147/TCRM.S184863.
26. *Pfisterer N, Dexheimer C, Fuchs EM, Bucsics 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.
27. *Lai M, Fenton C, Ge J, Rubin J, Lai JC, Cullaro G*. Nonselective beta-blockers may lead to stage 2 acute kidney injury and waitlist mortality in child class C cirrhosis. *Hepatol Commun.* 2023 Sep 27; 7 (10): e0255. doi: 10.1097/HC9.0000000000000255.
28. *Sersté T, Njimi H, Degré D, Deltenre P, Schreiber J, Lepida A et al.* The use of beta-blockers is associated with the occurrence of acute kidney injury in severe alcoholic hepatitis. *Liver Int.* 2015 Aug; 35 (8): 1974–1982. doi: 10.1111/liv.12786. Epub 2015 Feb 4. PMID: 25611961.
29. *Ngwa T, Orman E, Gomez EV, Vuppalanchi R, Kubal C, Chalasani N, Ghabril M.* 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.

Статья поступила в редакцию 17.01.2024 г.
The article was submitted to the journal on 17.01.2024