

КОРОБКА РОМАН ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

**ПЕРВИЧНЫЕ И ПОВТОРНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ
ИЗ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА
У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ**

3.1.14 – Трансплантология и искусственные органы

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор **Готье Сергей Владимирович**

Официальные оппоненты:

Восканян Сергей Эдуардович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по хирургической помощи, руководитель Центра хирургии и трансплантологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства;

Загайнов Владимир Евгеньевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии, директор института хирургии и онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Герасимова Ольга Анатольевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник группы трансплантационной хирургии отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии, руководитель амбулаторного центра трансплантологии, гепатологии и нефрологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Защита диссертации состоится «01» июля 2025 г. в 14:00 часов на заседании Диссертационного совета ДСТИО 001.21 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, Москва, ул. Щукинская, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и на сайте <http://www.transpl.ru>

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного Совета ДСТИО 001.21
кандидат ветеринарных наук

Волкова Елена Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения пациентов с терминальными заболеваниями печени. Однако, во всех трансплантационных центрах в мире, сохраняется разница между количеством пациентов, включенных в лист ожидания, и количеством проведенных трансплантаций. Это обусловлено ростом числа пациентов с декомпенсированными формами цирроза печени и, соответственно, увеличением потребности трансплантации печени (D'Amico G., 2022; De Franchis R., 2022) с одной стороны, а с другой – отсутствием достаточного количества донорских органов (Terraault N.A., 2023; Kwong A.J., 2024; Готье С.В., 2024). Несмотря на то, что с целью увеличения числа трансплантаций применяются различные методы, такие как расширение критериев донорства, использование сплит-технологий или методов машинной перфузии для сохранения и ревитализации донорского органа, их количество все равно остается недостаточным, что требует изменения подходов ведения пациентов в период ожидания трансплантации печени. Отсутствие достаточного количества органов обуславливает увеличение сроков ожидания трансплантации, что приводит к декомпенсации цирроза печени, ухудшению состояния пациентов в листе ожидания, росту количества осложнений (кровотечений, резистентного к терапии мочегонными средствами асцита, манифестации явной печеночной энцефалопатии и др.), увеличивая летальность. Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка являются грозным и жизнеугрожающим осложнением портальной гипертензии, вносящим значительный вклад в общую летальность среди потенциальных реципиентов печени (Коробка В.Л., 2019).

Лечебные мероприятия, направленные на профилактику и снижение рисков развития кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, сохранение жизни пациентов, включенных в лист ожидания трансплантации печени и, соответственно, предотвращение их выбывания из листа ожидания являются чрезвычайно актуальными (De Franchis R., 2022; Kwong A.J., 2022).

Цирроз печени является динамическим процессом, при прогрессировании которого регистрируется больше таких осложнений как кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, развитие резистентности к диуретикам при

лечении асцита или значительное увеличение его тяжести, симптомы печеночной энцефалопатии (De Franchis R., 2022). Наличие прогрессирующей декомпенсации характеризуется более высокой смертностью. Средствами сдерживания прогрессирования декомпенсации цирроза печени после развития первого декомпенсирующего события, чаще всего асцита, являются неселективные β -блокаторы и карведилол (D'Amico G., 2019, 2022).

Наличие первого эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка является показанием для включения в лист ожидания трансплантации печени (De Franchis R., 2022). Несмотря на эффективность мер первичной профилактики, существует высокая вероятность развития повторных кровотечений после состоявшегося первого эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка в течение 2-3 дней после стабилизации состояния пациента (Asghar S., 2023). При отсутствии профилактических мероприятий повторные кровотечения развиваются у 60% пациентов в течение года после первого эпизода кровотечения (Boregowda U., 2019; Garcia-Tsao G., 2015).

Вторичную профилактику рецидивов кровотечений у больных с прогрессирующей декомпенсацией цирроза печени проводят средствами терапии «первой линии» (комбинации неселективных β -блокаторов и эндоскопического лигирования вен), а при неэффективности – терапией «второй линии» (имплантация системы политетрафторэтилен-TIPS или имплантация данной системы в сочетании с эмболизацией желудочных вен (De Franchis R., 2022; Zhao L., 2024; Jaber F., 2023).

Учитывая вышеизложенное, актуальным является поиск эффективных методов лечения пациентов, ожидающих трансплантацию печени с целью увеличения общей выживаемости и, соответственно, дожития до трансплантации. Представляется очевидной необходимость изучения факторов риска и предикторов первого эпизода кровотечения и повторных геморрагий, обоснование выбора профилактики этих осложнений с оценкой их эффективности в период ожидания трансплантации печени с объединением полученных результатов в единый методологический подход.

Цель исследования: улучшение результатов лечения потенциальных реципиентов в период ожидания трансплантации печени на основе поэтапной первичной и вторичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

Задачи исследования

1. Определить независимые предикторы первого эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка для установления дополнительного приоритета при отборе больных для трансплантации в листе ожидания трансплантации печени.
2. Определить независимые предикторы повторных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у пациентов из листа ожидания трансплантации печени.
3. Оценить эффективность профилактики первого эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (частоту кровотечений, летальность) при использовании неселективных β -блокаторов или карведилола в зависимости от наличия/отсутствия резистентного асцита.
4. Сравнить эффективность первичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка с помощью неселективных β -блокаторов или карведилола с эндоскопическим лигированием вен у пациентов с асцитом и без такового.
5. Оценить эффективность комбинации эндоскопического лигирования вен с приемом неселективных β -блокаторов или карведилола для профилактики повторных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени.
6. Определить возможности операции азигопортального разобщения в качестве вторичной профилактики рецидивных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у пациентов из листа ожидания трансплантации печени.
7. Изучить эффективность вторичной профилактики повторных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка при использовании терапии «первой линии» (комбинация эндоскопического лигирования вен и неселективных β -блокаторов) в сравнении с терапией «второй линии» (имплантация системы политетрафторэтилен-TIPS или имплантация данной системы в сочетании с эмболизацией желудочных вен).
8. Обосновать выбор методов первичной и/или вторичной профилактики кровотечений у пациентов, ожидающих трансплантацию печени, с учетом

предикторов, выявленных у потенциальных реципиентов, находящихся в листе ожидания.

Научная новизна исследования

Впервые выявлены предикторы первого эпизода кровотечения у потенциальных реципиентов в различные периоды ожидания трансплантации печени и доказано их клиническое значение.

Впервые доказана эффективность профилактики первого эпизода кровотечения при использовании неселективных β -блокаторов или карведилола, эндоскопического лигирования вен с учетом формы асцита.

Впервые выявлены предикторы рецидивных кровотечений у потенциальных реципиентов при ожидании трансплантации печени в течение 60 месяцев и в течение 30 месяцев после имплантации системы политетрафторэтилен-TIPS или имплантации последней в сочетании с эмболизацией желудочных вен.

Разработана оригинальная технология операции азигопортального разобщения и доказана ее эффективность во вторичной профилактике повторных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у пациентов, ожидающих трансплантацию печени.

Новыми являются данные сравнительного анализа эффективности профилактики повторных кровотечений путем комбинации эндоскопического лигирования вен и назначения неселективных β -блокаторов либо путем имплантации политетрафторэтилен-TIPS (отдельно или в сочетании с эмболизацией желудочных вен).

Разработана система поэтапной профилактики развития первичных и повторных эпизодов кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у потенциальных реципиентов печени.

Теоретическая и практическая значимость исследования

На основании проведенного исследования создана концепция выявления прогностически значимых факторов риска и предикторов развития первичных и повторных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у пациентов в различные сроки ожидания трансплантации печени для обоснованного отбора пациентов с целью профилактики кровотечений или изменения приоритета в листе ожидания для трансплантации печени.

Оценка эффективности различных методов профилактики первого эпизода и рецидивных кровотечений обеспечивает дифференцированный подход к первичной и вторичной профилактике кровотечений при длительном ожидании трансплантации печени.

В результате проведенного исследования удалось повысить выживаемость потенциальных реципиентов трансплантата печени, снизить смертность пациентов из листа ожидания, увеличить срок дожития ожидающих трансплантацию печени.

Результаты исследования могут быть использованы в практической деятельности специалистов, работающих в области трансплантации печени, врачей хирургов, гастроэнтерологов, гепатологов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов, состоящих в листе ожидания трансплантации печени, выявление предикторов первого эпизода кровотечения позволяет прогнозировать развитие первичного кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

2. У пациентов с состоявшимся первым эпизодом кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка с помощью выявленных предикторов возможно прогнозировать развитие повторного эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

3. Концепция выявления прогностически значимых факторов риска и предикторов развития кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у пациентов, ожидающих трансплантацию печени, позволяет обоснованно формировать когорты пациентов для проведения дифференцированной первичной и вторичной профилактики.

4. Наличие или отсутствие резистентного к терапии мочегонными средствами асцита является ключевым фактором, влияющим на выбор метода первичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода.

5. Вторичная профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка осуществляется в два этапа: на первом этапе осуществляется терапия первой линии – назначение неселективных β -блокаторов или карведилола, а также эндоскопическое лигирование вен, а при её неэффективности проводится терапия второй линии – имплантация системы политетрафторэтилен-TIPS или имплантация последней в сочетании с эмболизацией желудочных вен.

Методология и методы исследования

Исследование основано на ретроспективном анализе данных 847 пациентов, находившихся в листе ожидания трансплантации печени регионального трансплантологического центра (Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», Центр хирургии и координации донорства) в период с 2015 по 2023 годы.

В работе использованы клинические, лабораторные, инструментальные методы диагностики, различные варианты первичной и вторичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени, ожидающих трансплантацию, современные статистические методы анализа полученных данных.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования обеспечена большим объемом клинических наблюдений, данными современных лабораторных и инструментальных исследований, четко сформулированными задачами. В работе использованы современные статистические методы анализа и оценки исследуемых параметров.

Апробация работы состоялась 07 февраля 2025 года на совместной конференции научных и клинических подразделений федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Материалы, основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на V Российском национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов» (с международным участием) (Москва, 2021 г.), XI Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2022 г.), VI Российском национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов» (с международным

участием) (Москва, 2023 г.), XII Всероссийском съезде трансплантологов с международным участием (Москва, 2024 г.), форуме «Инновации в хирургии, онкохирургии и трансплантологии» (Москва, 2024 г.), XXXI Международном конгрессе «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» (Казань, 2024 г.).

Связь работы с научными программами, планами, темами

Диссертационная работа является частью плана научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на проведение научных исследований и разработок по теме: «Разработка и усовершенствование методов диагностики и лечения осложнений после трансплантации солидных органов (почки, печени), направленных на пролонгирование функции трансплантата и полную реабилитацию, включая репродуктивную функцию и способность к рождению здоровых детей» (2018-2020 гг.), приоритетного направления «Персонализированные способы диагностики и лечения критических состояний до и после трансплантации солидных органов» (Программа фундаментальных научных исследований в российской Федерации на долгосрочный период (2021-2030 гг.), утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 21.12.2020 № 3684-р).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в Центре хирургии и координации донорства Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», г. Ростов-на-Дону; в хирургическом отделении №2 Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; в отделении хирургии №1 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно была разработана концепция исследования, поставлена его цель и сформулированы задачи. Личное участие автора состояло в принятии решения о необходимости проведения первичной и вторичной профилактики кровотечений у больных циррозом печени, ожидающих трансплантацию печени, на основе выявленных предикторов первого эпизода кровотечения и их рецидивов; выполнении клинической и исследовательской части работы; интерпретации и анализа полученных результатов. Также автором лично выполняются оперативные вмешательства по трансплантации печени, азигопортальному разобщению; осуществляется организация и контроль ведения листа ожидания трансплантации печени с последующим принятием решения об изменении приоритета и выполнении трансплантации печени. По итогам проделанной работы автором были подготовлены научные публикации.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации автором опубликованы 17 научных работ, в том числе 12 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, в том числе 5 статей в изданиях, индексируемых Scopus и Web of Science. Получен патент РФ на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 242 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 52 отечественных и 226 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 51 таблицей и 32 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования

Исследование представляет собой аналитический вид работы, основанной на ретроспективном анализе данных 847 кандидатов из листа ожидания трансплантации печени (ЛОТП) Центра хирургии и координации донорства ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», полученных в период с 2015 по 2023 год.

Все параметры, включенные для последующего анализа из непрерывно обновляющейся электронной базы данных пациентов (демографические, клинические и лабораторные показатели), были получены после одобрения исследования локальным этическим комитетом. Наблюдение за пациентами, включающее повторные исследования лабораторных показателей, последующий контроль назначения медикаментозной терапии осуществлялся специалистами Центра хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы.

Все пациенты прошли обследование, необходимое для внесения в ЛОТП. Основными критериями включения в ЛОТП больных явились декомпенсация острого или хронического заболевания печени, требующая трансплантации и добровольное согласие пациента на внесение в лист ожидания.

Критериями не включения в ЛОТП при продолжающемся наблюдении были: выраженная сердечно-легочная патология, продолжение приема алкоголя или наличие психического заболевания, наличие не санированных очагов хронической инфекции, распространенный тромбоз воротной вены и ее магистральных притоков (3-4 ст. по Yerdel), наличие онкологического заболевания (за исключением гепатоцеллюлярной карциномы в пределах Миланских критериев), отказ пациента от внесения в ЛОТП.

Исходя из поставленных цели и задач, анализ данных был проведен в несколько этапов:

1. Изучение демографических, клинических и лабораторных данных вошедших в исследование больных;
2. Стратификация риска развития первичных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (ВРВПиЖ) у больных с декомпенсированным циррозом, ожидающих трансплантацию печени;

3. Сравнение эффективности методов профилактики первичных кровотечений из ВРВПиЖ у больных циррозом печени, ожидающих трансплантацию;

4. Определение факторов риска и предикторов повторных кровотечений у больных циррозом печени, ожидающих трансплантацию;

5. Сравнение эффективности методов профилактики повторных кровотечений из ВРВПиЖ у больных циррозом печени, ожидающих трансплантацию;

6. Анализ полученных данных, выводы и рекомендации.

Формирование исследуемых групп пациентов под каждое отдельно взятое исследование, выполненное в нашей работе, проводилось из общего количества кандидатов из ЛОТП ($n=847$) с учетом критериев включения и исключения в зависимости от его целей и задач. Соответствующие данным критериям пациенты импортировались из электронной базы ЛОТП в программу IBM SPSS Statistics 23 (IBM Inc., США) для проведения статистического анализа.

Общая характеристика клинических наблюдений

Вошедшие в исследование пациенты представлены в 52,5% мужчинами и 47,5% женщинами, средний возраст больных составил $57 \pm 10,62$ лет. Средняя длительность наблюдения в ЛОТП составила $22,38 \pm 26,87$ мес. Балл индекса коморбидности Charlson (CCI) – $8,5 \pm 3,13$. Наиболее частой причиной цирроза печени были вирусные гепатиты – 44,5% наблюдений. Алкогольная жировая болезнь печени в стадии цирроза и криптогенный цирроз имели практически равное число наблюдений (19,1% и 20,9% соответственно), у 12,8% пациентов причиной цирроза были аутоиммунные заболевания печени.

На момент включения больных в ЛОТП 72,5% пациентов предъявляли жалобы на постоянную слабо выраженную боль в правом подреберье, усиливающуюся после физической нагрузки и проявляющую себя ощущением «увеличения» печени, на периодически возникающие приступы тошноты с эпизодами рвоты у 34,3% больных. 86,6% пациентов отмечали желтушность кожных покровов и слизистых с различной степенью интенсивности, при этом 53,1% из них предъявляли жалобы на кожный зуд. Выраженная сеть подкожных сосудов на животе в виде «головы медузы» встретилась у 10,9% больных.

На основании клинических данных установлено, что у 25,4% пациентов отмечались изменения ритма сна, снижения внимания и концентрации, кроме того, имелись как неврологические симптомы, характерные для печеночной энцефалопатии (ПЭ) – изменение почерка и тремор, так и психоневрологические феномены в виде акцентуации личности и неврастении. У 58,62% пациентов были выявлены признаки ПЭ в виде невыполнения теста обратного счета, апатия и смазанная речь. Таким образом, у 82% пациентов при включении в ЛОТП имела место явная ПЭ, у 15,2% – не явная. Среди пациентов с явной ПЭ в 64,6% случаев диагностировали ПЭ 2 ст., в 30,8% – ПЭ 3 ст. и у 4,6% пациентов отмечены эпизоды печеночной комы.

Пациентов с наличием асцита в исследуемой группе было 82,25%. По степени выраженности асцита они распределились следующим образом: 26,71% пациентов имели асцит 1 ст., 35,56% – 2 степени и 37,73% – 3 степени. При динамической оценке в ЛОТП пациентов с наличием асцита было 72,37%. У 24,64% пациентов был асцит 1 степени, у 43,88% – 2 степени и у 31,48% – 3 степени. Резистентный асцит (РА) наблюдали у 65,64% больных. Лапароцентез в ЛОТП выполнили 27,27% пациентам.

Для 99% пациентов, вошедших в исследование, одним из осложнений цирроза стало наличие ВРВПиЖ, при этом 47,4% больных имели расширение вен 2-3 степени. Разрывы ВРВ стали причиной кровотечений у 71,01% пациентов. Из них 1 эпизод геморрагии наблюдался у 37,54% больных, повторные эпизоды от 2 до 14 — у 62,46% . Эндоскопическое лигирование вен (ЭЛВ) выполняли в 42,5%, из которых – 66,07% случаев однократно, 33,93% – повторно. Азигопортальное разобщение как самостоятельную методику выполняли пациентам в 1,4% случаев, комбинацию ЭЛВ и TIPS проводили в 10,98% случаев, сочетание ЭЛВ и азигопортального разобщения – 4,98%, только TIPS – 0,13%, а комбинацию ЭЛВ, имплантации TIPS и азигопортального разобщения – в 0,51% случаев.

На момент включения в ЛОТП 36,78% пациентов имели острое повреждение почек. В последствии у 49,68% пациентов острое повреждение почек было диагностировано при динамическом контроле.

На протяжении всего периода наблюдения в ЛОТП у всех пациентов осуществляли лабораторный контроль. На момент включения в ЛОТП средний показатель количества лейкоцитов крови составлял $3,2 \times 10^9/\text{л}$, а тромбоцитов –

$73,3 \times 10^9$ /л. В биохимическом анализе крови средний уровень сывороточного альбумина составлял 32,5 г/л; билирубина – 98,6 мкмоль/л; креатинина – 124,8 мкмоль/л; щелочной фосфатазы – 365,4 Ед/л; натрия – 138 ммоль/л. Средний показатель МНО равнялся 1,8.

У 7,54% пациентов в ЛОТП развился спонтанный бактериальный перитонит. Портопульмональная гипертензия выявлена у 7,02% пациентов. Методы экстракорпоральной гемокоррекции проводили в 18,52% случаев.

При расчете индексов тяжести цирроза печени было установлено, что на момент включения больных в ЛОТП среднее значение индекса MELD-Na было равно 21 баллу, при этом у 42,27% больных индекс превышал средний показатель. Исходя из критериев Child (классификация Child-Turcotte-Pugh, СТР) средний индекс составлял 13 баллов, а в 57,09% случаев значение индекса превышало средний показатель.

Классификация ВРВ проводилась согласно рекомендациям Baveno VII: ВРВ низкого риска – небольшие (менее 5 мм), без признаков красных маркеров, цирроз ниже класса С по СТР; ВРВ высокого риска – большие (более 5 мм), с наличием признаков красных маркеров, цирроз класса С по СТР.

Оценку риска смерти для больных циррозом печени осуществляли по дополнительным индексам оценки тяжести цирроза печени при разных сроках пребывания в ЛОТП - MNHE и AFMLT.

По клиническому исходу на дату окончания исследования пациенты распределились следующим образом: больные, умершие на этапе ЛОТП – 32,0%, продолжающие находиться под наблюдением в рамках ЛОТП – 27,5%, пациенты, выведенные из ЛОТП вследствие стойкой рекомпенсации функции печени – 16,6%, пациенты, перенесшие ортотопическую трансплантацию печени (ОТП) – 13,5%, пациенты с циррозом печени под наблюдением, но вне ЛОТП по субъективным причинам – 10,4%

Методы обследования

При включении больных в ЛОТП и в процессе последующего наблюдения использовали клинические и лабораторные методы исследования. Лабораторные тесты включали оценку функционального состояния печени и морбидного фона пациента. У больных исследовали общие анализы крови и мочи, проводили

биохимический анализ крови. Обязательно определяли групповую принадлежность и резус-фактор, исследовали показатели коагулограммы и изучали данные тромбоэластограммы. Проводили полное вирусологическое обследование.

Для постановки диагноза использовали клинико-инструментальную диагностику портального кровотока и структуры печени (УЗИ с доплерографией, компьютерную томографию, в том числе с внутривенным контрастированием, непрямую эластометрию печени, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), определение градиента портального давления (ГПД) и градиента печеночного венозного давления (ГПВД). По показаниям обследование дополняли сцинтиграфией (статической и динамической), биопсией печени.

Для оценки тяжести терминальных стадий заболеваний печени использовали индексы MELD и MELD-Na, классификацию Child-Turcotte-Pugh (СТР). Прогноз жизни больных, исходя из сопутствующей основному заболеванию патологии, оценивали по индексу коморбидности Charlson. Выраженность контролируемого диуретиками асцита определяли с помощью критериев экспертов International Ascites Club (IAC). Для диагностики асцита, резистентного к терапии мочегонными средствами, использовали критерии экспертов IAC, а также шкалу CIRAS ("Cirrhotic Ascites Severity"). Индекс ПЭ рассчитывали в соответствии с критериями West Haven в современной модификации, рекомендованной экспертами Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD).

Методы лечения

Всем вошедшим в исследование пациентам проводили патогенетическую, этиотропную и симптоматическую терапию. Лечение больных осуществляли согласно актуальным клиническим рекомендациям Российского гастроэнтерологического общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени (ЦП), а также исходя из рекомендаций EASL.

При лечении пациентов с ЦП в исходе хронического вирусного гепатита проводилась этиотропная противовирусная терапия, с ЦП в исходе аутоиммунного гепатита и гепатита при алкогольной жировой болезни печени назначались

глюкокортикоиды. Все пациенты, включенные в исследование, получали лактулозу и диуретическую терапию, 91,92% пациентов принимали неселективные β -блокаторы, 73,73% – урсодезоксихолевую кислоту, 72,15% – рифаксимин альфа, 87,88% – L-орнитин, L-аспартат, 83,84% – компоненты крови. В случае необходимости проводились различные методики экстракорпоральной поддержки функции печени (плазмоферез, плазмофильтрация).

Выполнялись хирургические эндоскопические манипуляции (эндоскопическое лигирование вен), эндоваскулярные вмешательства (TIPS, TIPS+E), лапароцентез, лапаротомные оперативные вмешательства (азигопортальное разобщение).

Статистический анализ

В работе был проведен на данных, импортированных из электронной базы («Лист ожидания трансплантации печени») в программу IBM SPSS Statistics 23 (IBM Inc., США), стандартными аналитическими инструментами.

Переменные, имеющие четко определенную количественную меру (числовое значение), классифицировали как количественные (дискретные, непрерывные). Переменные, не имеющие числового измерения, относили к качественным (категориальным). В свою очередь, в категориальных переменных выделяли дихотомические (номинальные, бинарные) или порядковые (ранговые). Четкое представление вида и типа переменных позволяло выбрать правильный способ описания параметров выборки и решать, какой статистический метод окажется наиболее подходящим для конкретного случая.

С помощью критерия Колмогорова-Смирнова и уровня значимости Лиллиефорса дифференцировались переменные с нормальным распределением полученных величин показателей выборок, от переменных с отсутствием нормального распределения данных. В случае нормального распределения величины представлялись как средние арифметические значения (M) с определением стандартного отклонения (SD), а значимость различий между сравниваемыми величинами определялась по t-критерию Стьюдента. В случае распределения, отличающегося от нормального, для определения значимости различий между переменными 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 75-м процентилями). При оценке качественных данных использовали анализ и частоты, и долей (%). При сравнении показателей пороговым критерием статистической значимости принято значение $p < 0,05$. Доля пациентов без кровотечений в сравниваемых группах определена методом Каплана-Майера с вычислением логарифмического Log-Rank (Mantel-Cox) критерия, определяющего значимость различий между сравниваемыми кривыми. 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).

При распределении данных подчиняющихся закону нормального распределения, тестирование нулевой гипотезы об отсутствии различий между средними значениями проводили с помощью t-критерия Стьюдента (непарного в двух независимых выборках и парного в двух зависимых выборках), а также с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) при числе групп более двух. В случае отсутствия нормального распределения данных тестирование нулевой гипотезы об отсутствии различий между средними значениями проводили с помощью одновыборочного T-критерия Уилкоксона для парных связанных выборок, U-критерия Манна-Уитни для двух независимых выборок. Критический уровень статистической значимости (p) принимался равным 0,05.

При сравнении частоты встречаемости признака в одной выборке с заданным значением использовали Z-критерий. Если предполагалось сравнение двух независимых групп номинальных данных, то применяли критерий (χ^2) Пирсона, точный критерий Фишера. Критический уровень статистической значимости (p) принимался равным 0,05.

Результаты исследования

Предикторы первичных кровотечений

Декомпенсация цирроза печени происходит в 5–7% случаев, и сопровождается высоким риском смерти, который обуславливается декомпенсирующими событиями: асцитом, кровотечениями из ВРВПиЖ, ПЭ и др (D'Amico G., 2022; Gustot T., 2021). Комбинация асцита и кровотечений приводит к летальному исходу в 50 % случаев (Shukla R., 2016). Поэтому необходим скрининг пациентов с высоким риском разрыва ВРВПиЖ для последующей профилактики первичных кровотечений посредством использования неселективных β -блокаторов или ЭЛВ (de Franchis R., 2022).

Согласно полученным в нашем исследовании результатам, у 334 (45,8%) из 729 пациентов без первичного кровотечения в анамнезе на момент включения в ЛОТП впервые развились кровотечения из ВРВПиЖ. При ЭГДС у 542 из 729 пациентов из были выявлены ВРВ превышающие 5 мм. Однако, кровотечения развились у 254 (46,86%) из 542 больных, что демонстрирует недостаточную эффективность эндоскопического скрининга. Установлено, что пропорция пациентов с развитием первого эпизода кровотечения была достоверно большей в группе больных с размерами ВРВ > 5 мм, чем в группе больных с размерами ВРВ < 5 мм при сроках наблюдения до 48 месяцев в ЛОТП (Log Rank = 0,043) (рисунок 1). Риск развития первого эпизода кровотечения при ВРВ > 5 мм прогрессивно нарастает и достигает максимальных значений (HR = 2,42) у пациентов, ожидающих ТП в сроки до 48 месяцев от времени включения в ЛОТП, в то время как при ВРВ < 5 мм он существенно меньше, достигая значения HR = 0,834 в те же сроки (рисунок 2). Анализируя результаты проведенного исследования, достоверно установлено, что кровотечения развились у пациентов с диаметром ВРВ более 5 мм и снижением уровня тромбоцитов от исходного на момент включения. Полученные данные были подтверждены позже нас Xie и соавт (Xie W., 2020), которые установили, что значимыми предикторами первых кровотечений из ВРВПиЖ являются диаметр варикозных узлов в сочетании с площадью поперечного сечения. Однако, предсказательные возможности такого подхода, тем не менее, ограничены. Так, у значительной части пациентов при ЭГДС или не обнаруживается ВРВ, или же

выявляются те ВРВ, которые не требуют проведения профилактической терапии (Garcia-Tsao G., 2007, de Franchis R., 2022).

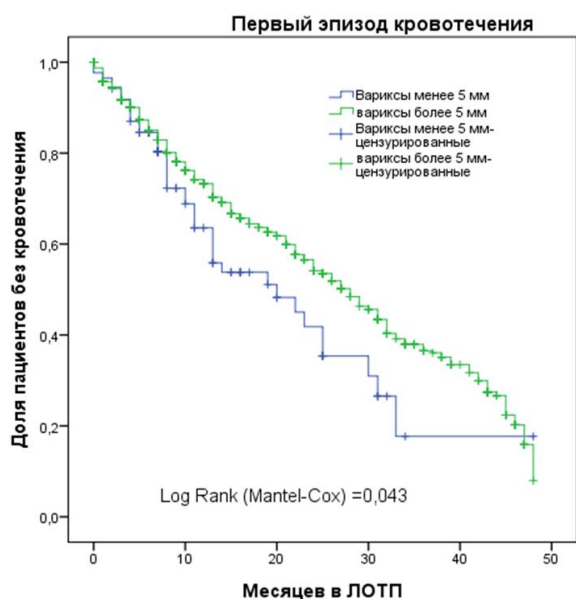


Рисунок 1 — Пропорция пациентов без кровотечений с различными размерами варикозно расширенных вен в зависимости от времени нахождения в листе ожидания трансплантации печени (метод Каплана-Майера с определением критерия Log-Rank)

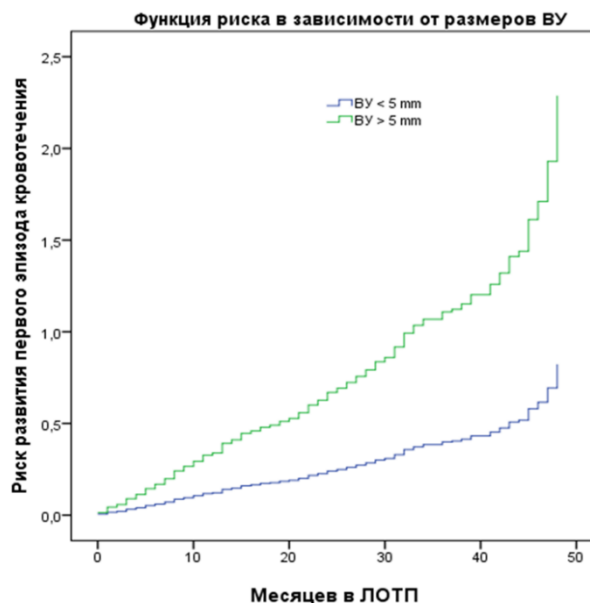


Рисунок 2 — Отношение рисков HR развития первичных кровотечений в зависимости от времени и величины категориальной переменной (варикозно расширенных вен < 5 мм; ВРВ > 5 мм)

В результате проведенного нами исследования определены независимые переменные (предикторы), значимо влияющие на развитие первого эпизода кровотечения. Отношение рисков $HR > 1,0$ оказалось значимым для индексов FIB-4, LSPS, жесткости печени (ЖП) и КТ/ДС, что позволило рассматривать их, как показатели, независимо влияющие на риск развития первого эпизода кровотечения. Другими исследователями такие показатели первичных кровотечений из ВРВПиЖ как, индексы AAR, FIB-4, ЖП, APRI, LSPS, а также результаты измерения диаметра селезенки (ДС) и жесткости селезенки (ЖС) определены в качестве предикторов развития кровотечения с высокой прогностической ценностью (Berzigotti A., 2013; Sen S., 2008; Sebastiani G., 2010; Deng H., 2015; Gonzalez-Ojeda A., 2014; Giannini E.G., 2006; Wang H., 2021; Kim B.K., 2010; Lee H.A., 2019). В других исследованиях

установлено, что снижение уровня тромбоцитов достоверно влияет на развитие кровотечений (Zhang Z., 2024; Mathur N., 2024; Liang H., 2022).

Нами установлено, что риск развития первого эпизода кровотечения при ЖП $\geq 23,1$ кПа прогрессивно нарастает и достигает максимальных значений ($HR=2,031$) у пациентов, ожидающих ТП в сроки до 12 месяцев от момента включения в ЛОТП. При ЖП $< 23,1$ кПа указанный риск в те же сроки существенно меньше ($HR=1,002$). Также риск развития первого эпизода кровотечения прогрессивно нарастает при $LSPS \geq 3,5$ и достигает максимальных значений ($HR=2,521$) у пациентов, ожидающих ТП в сроки до 48 месяцев, в то время как при $LSPS < 3,5$ он минимален, достигая значения $HR=0,774$ (рисунки 3–4).

Функция риска в зависимости от значений жесткости печени

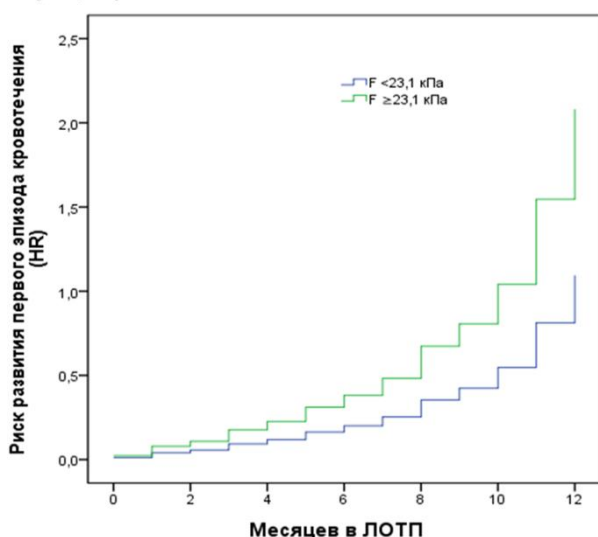


Рисунок 3 — Отношение рисков развития первого эпизода кровотечения в зависимости от времени и величины категориальной переменной жесткости печени

Функция риска для категориальной переменной $3,5 < LSPS \leq 3,5$

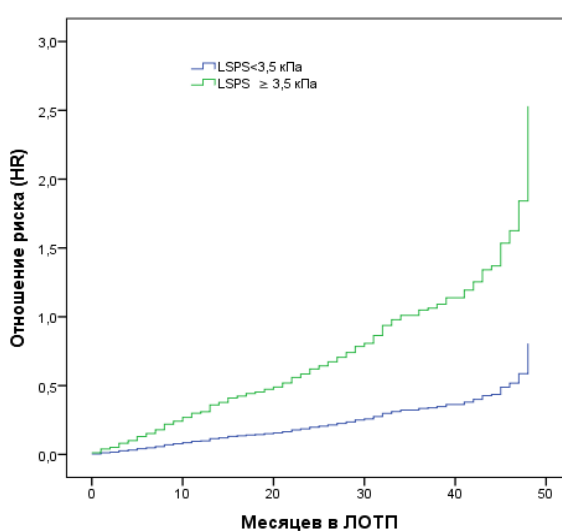


Рисунок 4 — Отношение рисков HR развития повторных кровотечений в зависимости от времени и величины категориальной переменной LSPS

В результате статистического анализа мы установили, что независимым предиктором первого эпизода кровотечения из ВРВ может быть повышение активности АСТ более 88 ед/л.

Ряд исследований, демонстрировали разрозненные данные по отдельным предикторам. Так, опубликованное исследование Lin и соавт. (Lin X., 2024) полностью подтверждает результаты нашей работы. Авторы установили, что индекс FIB-4 является значимым предиктором первого эпизода кровотечения, а у больных с HBV-ассоциированным циррозом печени значимым предиктором

развития первого эпизода кровотечения оказался показатель LSPS в случае, если его значение превышало или было равно 5,5 (Kim B.K., 2010). Аналогично в некоторых работах в качестве предиктора первого эпизода кровотечений определена ЖП (Liu L., 2023; Ardevol A., 2020). В исследовании Liang и соавт. (Liang H., 2022), установлено, что при меньшем соотношении КТ/ДС, тромбоцитопении, а также увеличении ДС риск кровотечения из ВРВ был выше (Liang H., 2022; Du Y.C., 2023; Lee H.A., 2023), что доказано в настоящей работе, и подтверждается и другими исследователями (Elbasiony M., 2023; Lin L.Y., 2024). Наши выводы подтверждаются также и исследованием El Sheref и соавт. (Kim B.K., 2011), установившими в качестве независимых предикторов кровотечений из ВРВП наличие асцита и высокую активность АСТ. В этой связи уместно привести недавнее исследование, показавшее, что высокий уровень активности АСТ коррелирует с высокими показателями ЖП (D'Amico G., 2022).

Таким образом, необходимо констатировать, что на данный момент имеются международные публикации результатов исследований отдельно взятых предикторов первого кровотечения из ВРВ. Нами выполнен комплексный анализ неинвазивных и инвазивных предикторов кровотечений у пациентов, находящихся в ЛОТП на различных сроках наблюдения, в результате которого значимыми предикторами развития первого эпизода кровотечения определены ВРВ превышающие 5 мм, увеличение FIB-4, $LSPS \geq 3,5$, $ЖП \geq 23,1$ кПа, снижение КТ/ДС, АСТ более 88 ед/л.

Предикторы рецидивных (повторных) кровотечений после профилактической терапии первой линии

В нашем исследовании повторное кровотечение из ВРВ состоялось у 39 (76,5%) из 51 пациентов, принимавших неселективные β -блокаторы в комбинации с ЭЛВ в период ожидания ТП до 60 мес.

Высокая частота развития повторных кровотечений связана с отсутствием влияния ЭЛВ на патогенетическое звено развития ПГ и ВРВ, соответственно отсутствием влияния на уровень ГПВД (Abralles J.G., 2008; Moitinho E., 1999; Rippol C., 2005), а также влиянием неселективных β -блокаторов лишь на часть пациентов: пропранолол на 10,1% – в 23,2% случаев, карведилол – на 18,6% – в 27,7% случаев (Hofer B.S., 2022). Без предварительного определения гемодинамического ответа при высоком уровне ГПВД назначение неселективных

β -блокаторов предполагает неудачу лечения нечувствительных к приему данных препаратов пациентов (D'Amico G., 2006; Sinagra E., 2014), что приводит к снижению эффективности комбинированной терапии ЭЛВ и неселективных β -блокаторов.

Результаты нашего исследования были подтверждены Ardevol и соавт. (Ardevol A., 2020), показавшими, что, несмотря на удовлетворительную эффективность вторичной профилактики повторных кровотечений комбинацией ЭЛВ с приемом неселективных β -блокаторов в сроки до 46 месяцев, у части пациентов развиваются повторные кровотечения в ранние сроки (до 6 недель). Однако в нашем исследовании частота повторных кровотечений в эти строки, превышала вдвое аналогичный показатель, приведенный в цитируемом исследовании, что обусловлено большей выборкой включенных пациентов (51 и 369 пациентов).

Декомпенсация цирроза печени сопровождается повышением индекса MELD, нарастанием выраженности ПЭ и асцита, появлением РА, развитием повторных кровотечений и увеличением выраженности клинически значимой портальной гипертензии (de Franchis R., 2022; Pfisterer N., 2018; Hunter S.S., 2013; Yaru H., 2022; Teng D., 2018; Rippol C., 2007).

При сравнении результатов обследования пациентов с состоявшимся кровотечением и без такового нами установлены достоверные различия в показателях гемоглобина, креатинина, индексов MELD-Na и CTP, количества последовательных ЭЛВ, уровне среднего значения ГПВД. Данные показатели мы представили как вероятные факторы риска развития кровотечения из ВРВ. По данным зарубежных авторов к факторам риска повторных кровотечений относят диаметр ВРВ, возраст пациента, длительность цирроза печени, высокий уровень градации поражения печени по шкале CTP (Asghar S., 2023; Irisawa A., 2001; Zhang Y.H., 2024).

При сравнении пациентов с ГПВД ≤ 14 мм рт.ст. и ГПВД >14 мм рт. ст. нами показано, что доля пациентов с повторными кровотечениями была достоверно выше при ГПВД >14 мм рт.ст.. Это согласуется с результатами множества исследований, показавшими, что важнейшим фактором развития кровотечений из ВРВПиЖ (Abralde J.G., 2008; Moitinho E., 1999; Rippol C., 2005, 2007; Martino A., 2023) и их рецидивов (La Mura V., 2009, Merkel C., 2011) является

прогрессирующее нарастание значений ГПВД и отсутствие гемодинамического ответа на неселективные β -блокаторы (La Mura V., 2009).

Нами в однофакторном и в многофакторном статистическом анализе установлено, что значимыми независимыми предикторами развития повторных кровотечений оказались показатели выраженности (степени) ПЭ, ГПВД (кат.) и ГПВД >14 мм рт.ст. (таблица 1).

Значимые независимые предикторы (показатели MELD-Na, СТР и концентрация креатинина) при однофакторном анализе, показали отсутствие значимого влияния на риск развития повторных кровотечений при проведении многофакторного анализа. Известно, что при значениях ГПВД ≥ 10 мм рт.ст. появляются признаки клинически значимой портальной гипертензии (КЗПГ), прогрессирующее течение которой коррелирует с прогрессирующим развитием декомпенсации (увеличение размеров ВРВ с угрозой их разрыва, развитие кровотечений, асцита, ПЭ) (Rippl C., 2007). ГПВД является прогностическим фактором для пациентов с циррозом (Garcia-Tsao G., 2016; Moitinho E., 1999; Rippl C., 2007) и широко используется в качестве предиктора наличия асцита, ПЭ, первого эпизода кровотечения и повторных кровотечений (Herman J., 2015; Rippl C., 2007).

Нами установлено, что при увеличении ГПВД на 1 мм рт.ст. риск повторных кровотечений увеличивается в 1,324 раза, а при значениях ГПВД >14 мм рт.ст. риск повторных кровотечений увеличивается 3,837 раза. Также в нашем исследовании установлено, что значения ГПВД ≤ 14 мм рт.ст., как и выраженность асцита, не имеют прогностического значения при определении риска развития повторных кровотечений, т.к. отношение рисков этих значимых предикторов при многофакторном анализе регрессионной модели Кокса – HR <1 (0,591 и 0,613, соответственно). В подтверждение полученных данных приведем параллельно проведенное исследование Liu и соавт. (Liu L, 2023), показавшее, что ГПВД <15 мм рт.ст. не является предиктором ранних повторных кровотечений, развившихся после первого эпизода кровотечения у больных с асцитом.

Таблица 1 — Однофакторный и многофакторный анализ предикторов, ассоциированных с развитием повторных кровотечений после проведения вторичной профилактики посредством комбинации эндоскопического лигирования вен и приема неселективных β -блокаторов

Переменные	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	HR (ДИ)	p-value	HR (ДИ)	p-value
Креатинин, мкмоль/л	1,002 (0,996-1,007)	0,03	0,924 (0,929- 1,063)	0,85
MELD-Na (баллы)	1,236 (1,096-1,394)	0,01	1,172 (0,597- 2,301)	0,64
СТР (баллы)	1,312 (1,070-1,234)	0,003	1,027 (0,852- 1,238)	0,78
Количество последовательных лигирований	0,881 (0,526-1,473)	0,04	0,512 (0,224- 1,173)	0,11
Степень ПЭ (баллы)	1,698 (1,192-2,420)	0,003	1,800 (1,141- 2,841)	0,012
ГПВД мм рт.ст. (кат.) *	1,237 (1,015- 1,522)	0,012	1,324 (1,050- 1,675)	0,007
ГПВД $\leq$ 14 мм рт.ст.	0,563 (0,312- 0,789)	0,007	0,613 (0,436-0,863)	0,005
ГПВД $>$ 14 мм рт.ст.	3,563 (3,131- 4,075)	0,009	3,837 (2,995- 4,235)	0,002
Примечание: * – переменная, включающая две категории ГПВД: $\leq$ 14 и $>$ 14 мм.рт.ст. ГПВД – градиент печеночного венозного давления; ПЭ – печеночная энцефалопатия				

Таким образом, нами установлено, предикторами повторных кровотечений после проведения «профилактической терапии первой линии» являются степень асцита, ПЭ, значение показателя ГПВД $>$ 14 мм рт.ст.

Первичная профилактика кровотечений

Первичная профилактика пациентам с асцитом и ВРВ большого диаметра в нашем исследовании проводилась в соответствии с международными критериями по лечению КЗПГ (de Franchis R., 2015, 2022).

Мы проанализировали результаты лечения 188 пациентов с асцитом декомпенсированным циррозом печени. В результате нами установлено, что в сроки от 1,5 месяцев до 36 месяцев в сравниваемых группах кровотечения из ВРВПиЖ в группе больных, принимавших в течение этого периода неселективные β -блокаторы, кровотечения из ВРВПиЖ развились достоверно реже. Однако, было установлено, что прием неселективных β -блокаторов эффективен не у всех пациентов с асцитом. К подобным выводам пришли и в ряде других исследований. Так из 452 пациентов с асцитом хронический ответ на прием неселективных β -блокаторов (снижение ГПВД

на более чем 20% от исходного уровня) был получен только у 188 больных циррозом печени (42%) (Turco L., 2020). Установлено, что развитие кровотечений из ВРВ были у пациентов нечувствительных к неселективным β -блокаторам. Однако несмотря на то, что по нашим данным выживаемость пациентов с асцитом, получавших неселективные β -блокаторы во время пребывания в ЛОТП, была значимо выше, влияние неселективных β -блокаторов на выживаемость пациентов с декомпенсированным циррозом печени неоднозначно. Выводы авторов, исследовавших эту проблему, различны и порой прямо противоположны. В нашем ретроспективном исследовании результатов профилактики первичных кровотечений у 350 пациентов с асцитом и без него (278 из них проводилась профилактика неселективными β -блокаторами, и 72 из них без таковой) были получены данные о лучшей выживаемости в группе без назначения профилактики неселективными β -блокаторами (рисунок 5). Подобные результаты были получены в исследовании Sersté и соавт. (Serste T., 2010), в котором выживание пациентов с резистентным асцитом при приеме пропранолола было ниже. В ряде научных публикаций вообще не удалось доказать влияния неселективных β -блокаторов на выживаемость пациентов (Sarin SK, 2013; de Souza A.R., 2015; Snoga J.L., 2020). В связи с тем, что в нашем исследовании, выживаемость пациентов из ЛОТП, не получавших неселективные β -блокаторы или карведилол, была значимо выше, мы связали с наличием у пациентов «терапевтического окна». Для объяснения этого феномена мы обратились к исследованиям А. Кrag и соавт. (Krag A., 2010, 2012), впервые сформулировавших гипотезу «открытого или закрытого терапевтического окна» для неселективных β -блокаторов в случае их использования у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и РА. В целях проверки этой гипотезы мы разделили группу пациентов, получавших неселективные β -блокаторы на две подгруппы: с наличием «терапевтического окна» и без него. Впервые удалось доказать на большом материале, что выживаемость пациентов, получавших неселективные β -блокаторы при наличии «терапевтического окна» и отсутствии РА, значимо выше, чем в группе больных, получавших эти препараты в ЛОТП при отсутствии «терапевтического окна» и наличии РА (рисунок 6). Нами было установлено, что при наличии РА в течение длительного периода (от 1 до 36 мес), риск развития кровотечения выше при применении пропранолола, чем при использовании окспренолола, надолола и карведилола.

С целью дальнейшего изучения возможностей первичной профилактики кровотечений из ВРВПиЖ, мы провели сравнение результатов применения неселективных β -блокаторов или карведилола (104) и ЭЛВ (82). Мы не получили значимых различий в частоте развития кровотечений и выживаемости в сравниваемых группах при сроках наблюдения до 36 месяцев. К подобным выводам пришли Wei и соавт. (Wei Z.G., 2018), сравнившие эффективность карведилола и ЭЛВ и не установившие значимых различий в частоте кровотечений. Для нас очевидно, что для повышения выживаемости пациентов в ЛОТП и снижения дальнейшей декомпенсации пациентов с циррозом печени, необходимо выделять когорты пациентов, отвечающих и не отвечающих на терапию стандартными неселективными β -блокаторами и карведилолом на основе мониторингирования гемодинамического ответа (определение ГПВД) (de Franchis R., 2015; Reiberger T., 2020).

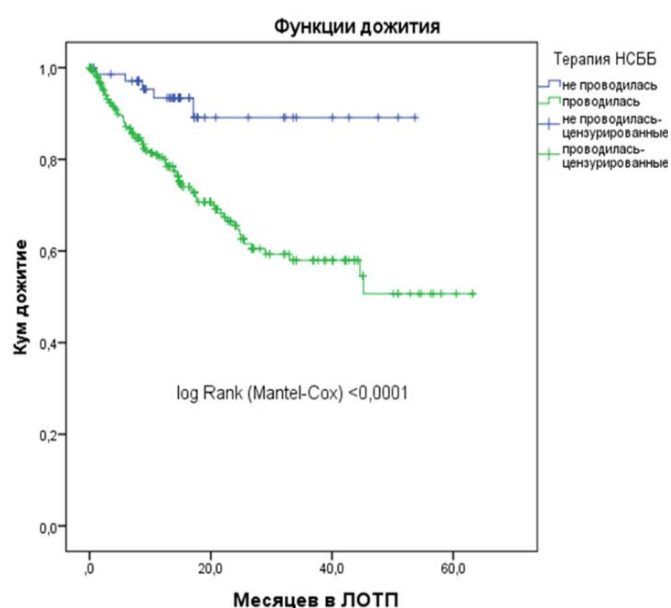


Рисунок 5 — Выживаемость пациентов получавших и не получавших неселективные β -блокаторы или карведилол в листе ожидания трансплантации печени во время ожидания трансплантации печени. Метод Каплана-Мейера с log Rank (Mantel-Cox) критерием

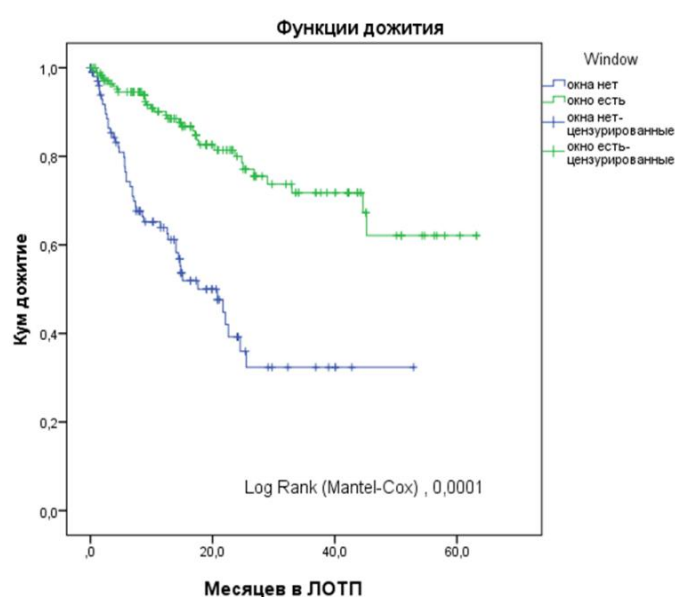


Рисунок 6 — Выживаемость пациентов, получавших неселективные β -блокаторы или карведилол в листе ожидания трансплантации печени во время ожидания трансплантации печени при наличии или отсутствии «терапевтического окна» для данных препаратов. Метод Каплана-Мейера с log Rank (Mantel-Cox) критерием

Однако, в ходе нашего исследования мы установили, что в обеих сравниваемых группах развилась рефрактерность к проводимой терапии асцита, частота которой была значимо выше в группе больных, получавших неселективные β -блокаторы, чем в группе больных, подвергшихся ЭЛВ (рисунок 7). Помимо этого, в группе больных, получавших препараты, увеличилась пропорция пациентов с 3-й степенью асцита. Мы также установили, что за 18-месячный период пребывания пациентов в ЛОТП значимо увеличилась пропорция пациентов с острым повреждением почек 2–3-й стадий у лиц, получавших неселективные β -блокаторы (рисунок 8). Мы показали, что развитие летального исхода при приеме неселективных β -блокаторов определяют два независимых фактора риска: показатель среднего артериального давления (САД) и наличие острого повреждения почек. Наши данные подтверждают результаты, полученные в исследовании Sersté и соавт. (Serste T., 2015), в котором использование неселективных β -блокаторов сопровождалось снижением САД, а также развитием острого повреждения почек при длительном приеме.

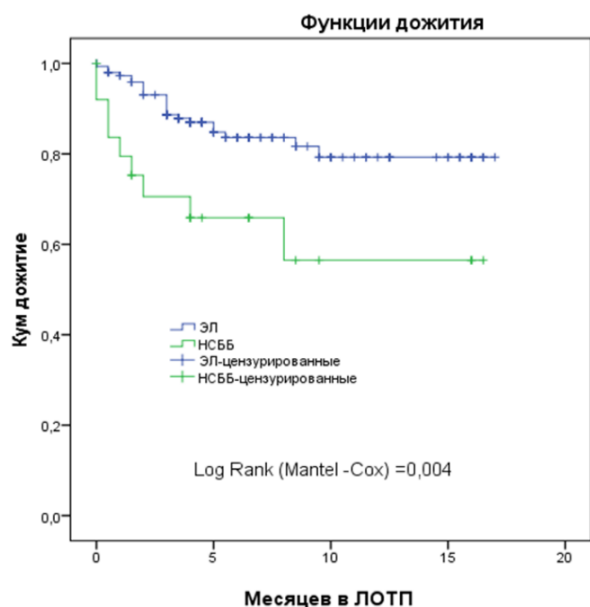


Рисунок 7 — Выживаемость пациентов в группах больных, получавших эндоскопическое лигирование вен или неселективные β -блокаторы (метод Каплана-Майера с критерием Log-Rank)

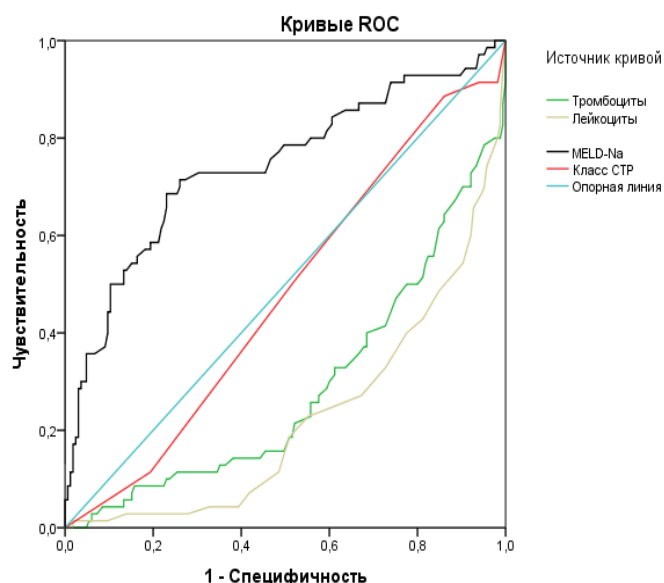


Рисунок 8 — Отношение рисков HR развития повторных кровотечений в зависимости от времени и величины категориальной переменной LSPS

В результате проведенного нами комплексного исследования группы пациентов, ожидавших трансплантации печени и не имевших в анамнезе кровотечений из ВРВПиЖ, достоверно доказана необходимость проведения первичной профилактики кровотечений неселективными β -блокаторами с учетом наличия «терапевтического окна» и контролируемого асцита. При этом нам видится важным иметь возможность проведения пробы острого гемодинамического ответа с целью выявления пациентов чувствительных к данному методу профилактики. В случае отрицательной пробы пациентам показано проведение ЭЛВ. При дальнейшем наблюдении имеет значение комплексный поиск и выявление предикторов первого эпизода кровотечения, наличие которых обосновывает изменение тактики ведения пациента в ЛОТП. В случае, если пациенты чувствительны к неселективным β -блокаторам и при этом выявлены предикторы первого эпизода, является обоснованным назначение данных препаратов и дальнейшее наблюдение в ЛОТП. В случае отсутствия чувствительности к неселективным β -блокаторам, закрытия «терапевтического окна», выявления предикторов первого эпизода кровотечения на разных сроках ожидания трансплантации печени (ВРВ превышающие 5 мм, увеличение FIB-4, LSPS $\geq$ 3,5, ЖП $\geq$ 23,1 кПа, снижение КТ/ДС, АСТ более 88 ед/л, увеличение диаметра селезенки $>$ 13,4 см) или развития резистентного асцита, предпочтение в выборе методов первичной профилактики необходимо отдавать ЭЛВ с последующим изменением приоритетности трансплантации печени, не дожидаясь повторного эпизода и декомпенсации состояния пациента.

Предикторы рецидивных (повторных) кровотечений после профилактической терапии второй линии

В нашем исследовании выявлено, что у 20 из 51 пациента, которым была выполнена имплантация ПТФЭ-TIPS после неудачи вторичной профилактики кровотечений комбинацией неселективных β -блокаторов и ЭЛВ, в сроки до 30 месяцев развились повторные кровотечения. Независимыми факторами развития рецидивных кровотечений у данных больных нами определены снижение ГПД $<$ 30% от базального значения его уровня (наблюдалось у 12 из 20 пациентов (60,0%)), тромбоз шунта (выявлен у 14 из 20 пациентов (70,0%)) и уровень ГПД (PPG) $>$ 10 мм рт.ст. (риск развития повторных кровотечений нарастает во времени, достигая максимальных значений (HR = 1,009)) (таблица 2).

Наши выводы подтверждаются Rosenqvist и соавт. (Rosenqvist K., 2018), установившими, что предикторами повторных кровотечений после имплантации системы TIPS являются тромбоз шунта и величина ГПД ≥ 5 мм рт.ст. после имплантации TIPS. В другом исследовании показано, что уровень ГПД после имплантации TIPS, равный 8,5 мм рт.ст. является значимым для развития тромбоза шунта (Wan Y.M., 2018). Biecker и соавт (Biecker E., 2007) показали, что у пациентов со снижением ГПД после процедуры имплантации системы менее 30% установлен самый высокий риск развития повторных кровотечений.

Таблица 2 — Однофакторный и многофакторный анализ предикторов, ассоциированных с развитием повторных кровотечений после имплантации ПТФЭ-TIPS

Переменные	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	HR (ДИ)	p-value	HR (ДИ)	p-value
Тромбоз шунта	1,643 (1,002-3,213)	0,043	1,723 (1,003-1,442)	0,023
ГПД после ПТФЭ-TIPS мм рт. ст. (кат*)	1,012 (0,862- 1,224)	0,024	1,009 (0,835-1,231)	0,031
ГПД после ПТФЭ-TIPS <30% от базального уровня (мм рт. ст.)	2,056 (0,998- 3,345)	0,027	2,012 (0,756- 3,123)	0,041
Примечание: * – переменная, включающая две категории ГПД: ≤ 10 мм рт.ст. и >10 мм рт.ст. ГПД – градиент портального давления				

В нашем исследовании показано, что у больных, подвергшихся имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен (терапия второй линии) вследствие неудачи предшествующей терапии первой линии (комбинация ЭЛВ с приемом неселективных β -блокаторов), в 16 из 54 наблюдений (29,6%) произошло, развитие повторных кровотечений в сроки до 30 недель после операции. Доля рецидивных кровотечений после имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен в нашем исследовании превышает данные других исследователей. Zhao и соавт. (Zhao L., 2024) показали, что повторные кровотечения развились в течение среднего значения 32,5-месячного периода у 17,6% пациентов. В группе же пациентов, подвергшихся только имплантации

TIPS, частота повторных кровотечений была выше и составила 23,2% за то же время наблюдения. К аналогичным данным пришли авторы мета-анализа (Jaber F., 2023), установившие, что в сравнении с имплантацией шунта, комбинация TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен обусловила значимо более низкий уровень частоты повторных кровотечений.

Большая частота повторных кровотечений после операции TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен в нашем исследовании при сравнении с данными других авторов может быть объяснена несколькими обстоятельствами.

Во-первых, успех профилактики повторных кровотечений после имплантации TIPS или TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен связан уровнем ГПД после установления шунта. В нашем исследовании установлено, что ГПД > 10 мм рт.ст. после операции TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен увеличивает частоту повторных кровотечений и, являясь значимым независимым предиктором, увеличивает риск их развития (рисунок 9). Bosch (Bosch J., 2021) подтвердил, что для предупреждения повторных кровотечений после имплантации стента уровень ГПД должен снизиться до уровня менее 12 мм рт.ст. (или на 50% и более от уровня ГПД до имплантации стента). Другие исследователи также показали, что высокие значения ГПД после операции TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен являются независимым предиктором развития повторных кровотечений (Xiao T., 2011; Calame P., 2023). Увеличение величины ГПД на 1 мм рт.ст. увеличивает риск развития повторных кровотечений на 9% (Calame P., 2023). В нашем исследовании при проведении многофакторного анализа регрессии Кокса риск развития повторных кровотечений был еще выше, чем в цитируемом исследовании в случае, если ГПД после операции TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен был более 10 мм рт.ст.. Так увеличение величины этого градиента на 1 мм рт.ст. ассоциируется с увеличением риска повторных кровотечений на 16,8%.

Кроме того, увеличение частоты повторных кровотечений после операции TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен может быть обусловлено более частым развитием дисфункции шунта (тромбозом). Так дисфункция шунта произошла у 14 (25,9%) исследуемых нами пациентов из 54 больных, подвергшихся операции имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен, в течение 30 мес. У Jahangiri и соавт. (Jahangiri Y., 2017)

первичный тромбоз TIPS возник в 17 случаях (9,8%) в период до 24 месяцев наблюдения после проведения шунтирования, а через 5 лет дисфункция шунта определялась на уровне 21,8%.

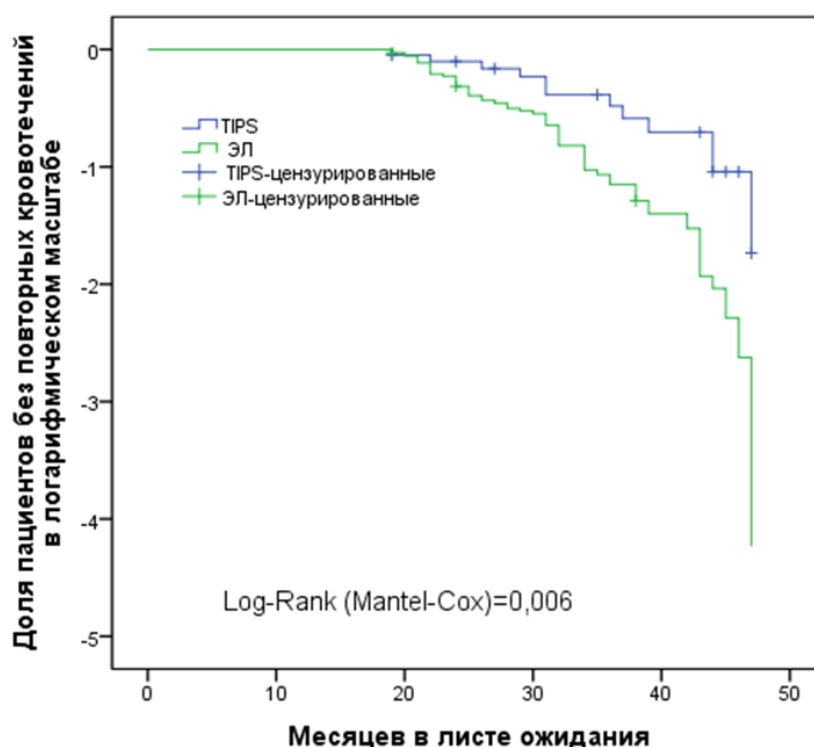


Рисунок 9 — Доля пациентов без развития повторных кровотечений с асцитом, резистентным к терапии диуретиками, подвергшихся эндоскопическому лигированию вен или имплантации ПТФЭ-TIPS (метод Каплана-Майера с Log-Rank критерием)

В нашем исследовании из 16 больных с развившимися повторными кровотечениями после операции TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен дисфункция шунта произошла у 11 (68,75%), а у пациентов без развития повторных кровотечений у 3 из 38, что составило 7,89% случаев и было значимо ниже аналогичного показателя в сравниваемой группе. В этой связи уместно привести результаты исследования Rosenqvist и соавт. (2018), показавших, что повторные кровотечения после имплантации TIPS связаны с тромбозом шунта с одной стороны, а с другой – с величиной ГПД после установки TIPS. Авторы заключили, что величина ГПД ≥ 5 мм рт.ст. после имплантации TIPS ассоциируется с увеличением риска повторных кровотечений, и риска развития дисфункции шунта. В другом исследовании показано, что уровень ГПД после

имплантации TIPS, равный 8,5 мм рт.ст., является значимым для развития тромбоза шунта (Wan Y.M., 2018).

В проведенном нами исследовании впервые доказано, что тромбоз шунта является независимым предиктором повторных кровотечений после проведения операции TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен. К подобным выводам пришли Jahangiri и соавт. (Jahangiri Y., 2017). Вторым независимым предиктором риска повторных кровотечений после операции TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен, установленным нами как в однофакторном, так и в многофакторном исследовании, стала выраженность асцита. Мы считаем, что прогрессирование асцита является следствием изменений портальной гемодинамики и поэтому может снижать вероятность развития повторных кровотечений, поскольку отношение рисков для этой независимой переменной оказалась $HR < 1$. В подтверждение нашего вывода приводим исследование Liu и соавт. (Liu C., 2020), установивших, что прогностическая ценность ГПВД, являющегося независимым предиктором ранних повторных кровотечений в случае отсутствия асцита, ниже у больных с его наличием. Третьим значимым предиктором развития повторных кровотечений после операции TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен в многофакторном анализе, проведенном нами, стало недостаточное снижение ГПД после имплантации шунта по отношению к его базальному уровню ($< 30\%$). Biecker и соавт. (2007) показали, что величина снижения ГПД менее 30% после имплантации TIPS является независимым предиктором повторных кровотечений.

Таким образом, нами впервые проведено комплексное исследование, которое выявило предикторы повторных кровотечений после проведенной профилактики, позволило определить группы риска повторных геморрагий из ВРВ и обосновать переход от профилактики повторных кровотечений методами «терапии первой линии» ко второй или повышение приоритета трансплантации печени у пациентов данной группы.

Профилактика (вторичная) повторных кровотечений

Вторичная профилактика служит целям предупреждения повторных кровотечений из ВРВ, вероятность которых в течение первого года после первого эпизода составляет 60%, а риск летального исхода – 33% по данным нескольких авторов (Bosch J., 2003; Garcia-Tsao G., 2015, 2017). В настоящее время рекомендованные способы вторичной профилактики кровотечений включают фармакотерапию, интервенционные эндоскопические процедуры, установление TIPS и комбинации этих методов (Miao Z., 2020).

В нашем исследовании в целях вторичной профилактики кровотечений из ВРВ мы использовали комбинацию неселективных β -блокаторов и ЭЛВ, являющуюся терапией «первой линии» в соответствии с рекомендациями Baveno VI и Baveno VII (de Franchis R., 2015, 2022), которая эффективна в сроки до 2 лет после ее первоначального применения (de Franchis R., 2015; Garcia-Tsao G., 2015). После 2 лет ее использования риск повторных кровотечений увеличивается с 29 % до 57 %, а риск развития смерти – с 16 % до 26 % (Miao Z., 2020). По данным Garcia-Tsao и соавт. (Garcia-Tsao G., 2016) риск развития повторных кровотечений в течение года составляет 60%, несмотря на проводимую профилактику кровотечений.

В нашем исследовании показана высокая частота повторных кровотечений у пациентов, которым проводилась вторичная профилактика посредством комбинации ЭЛВ с неселективными β -блокаторами. Повторные кровотечения развивались в 100 % случаев в течение 24 месяцев.

С полученными нами результатами соотносятся результаты исследования Liu и соавт. (Liu J., 2020), в котором установлено что ни ЭЛВ, ни прием неселективных β -блокаторов, ни комбинация ЭЛВ с приемом данных препаратов не обеспечили надежную профилактику повторных кровотечений из ВРВП. Это объясняется, тем что ЭЛВ не влияет на уровень ГПВД при прогрессии КЗПГ (Zhou Y., 2020), а прием неселективных β -блокаторов не обеспечивает желаемого снижения уровня этого показателя (Sinagra E., 2014). В свою очередь незначительный уровень снижения ГПВД при использовании пропранолола (10,1%–23,2%) и карведилола (18,6% – 27,7%) (D'Amico G., 2014), возможно,

связан с отсутствием ответа на прием этих препаратов у части пациентов (Sinagra E., 2014; Hofer B.S., 2022).

Мы полагаем, что наличие чувствительных и нечувствительных к неселективным β -блокаторов среди пациентов с КЗПГ обуславливает снижение эффективности вторичной профилактики повторных кровотечений комбинацией ЭЛВ в сочетании с приемом β -блокаторов. Установлено, что частота повторных кровотечений у ГПВД-нечувствительных значительно превышает аналогичный показатель у ГПВД-чувствительных пациентов на использование пропранолола (La Mura V., 2009).

Так же в качестве вторичной профилактики повторных кровотечений из ВРВП нами впервые была применена методика операции азигопортального разобщения, которая выполнялась по оригинальной, разработанной в нашем центре методике пациентам с состоявшимся кровотечением после консервативного гемостаза при стабилизации общего состояния (Коробка В.Л., 2011). В результате мы получили отсутствие рецидивов кровотечений в течение 2-х лет в период ожидания ТП. В проведенных ранее исследованиях нами было показано успешное использование данной методики в профилактике повторных кровотечений из ВРВП с отсутствием рецидивов кровотечений в течение 3-х лет (Шаповалов А.М., 2015). Однако, данный метод имеет ограничения - в настоящем исследовании показано развитие кровотечений из ВРВЖ, которое составило 48,1% случаев в указанные сроки наблюдения. В то время как, использование процедуры ЭЛВ в комбинации с приемом неселективных β -блокаторов не привело к развитию кровотечений из ВРВЖ ни в одном случае (рисунок 10).

Различие в частоте кровотечений из ВРВЖ при использовании ЭЛВ в комбинации с приемом неселективных β -блокаторов и при выполнении азигопортального разобщения, на наш взгляд, объясняется динамикой ГПВД после этих инвазивных вмешательств. Abraldes и соавт. (Abraldes J.G., 2008) установило, что выполнение ЭЛВ не влияет на рост ГПВД, а Sinagra и соавт. (Sinagra E., 2014) установили незначительное снижение ГПВД после терапии пропранололом или карведилолом. В тоже время, операция азигопортального разобщения, обуславливая разобщение портокавальных связей и уменьшая приток крови к ВРВ кардиоэзофагеальной области, не обеспечивает снижение ГПВД и может осложняться развитием кровотечений из ВРВЖ.

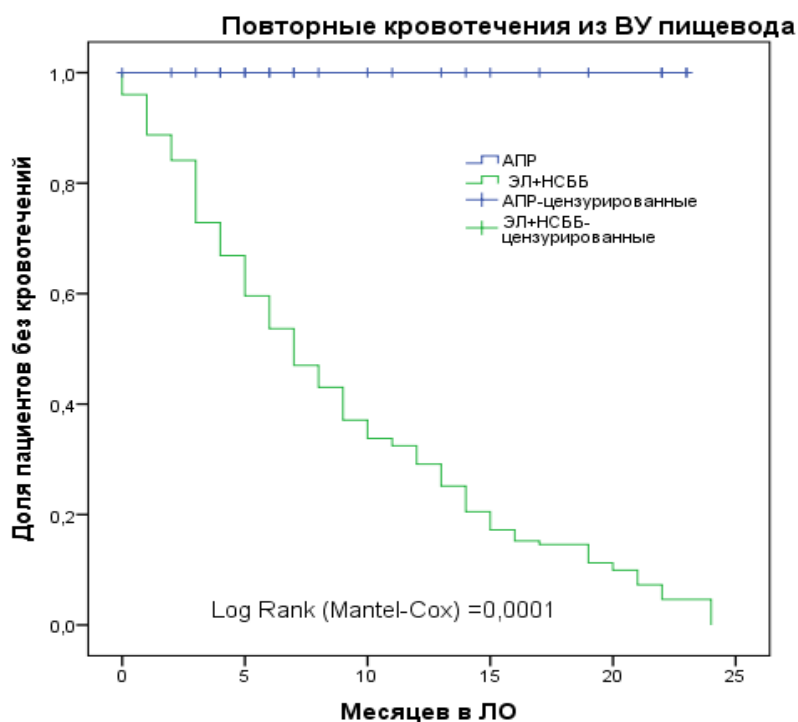


Рисунок 10 — Пропорции пациентов без развития повторных кровотечений, подвергшихся операции азигопортального разобщения или эндоскопического лигирования вен в комбинации с неселективными β -блокаторами (метод Каплана-Майера с Log-Rank критерием)

Нами проведен сравнительный анализ профилактики повторных кровотечений из ВРВПиЖ у пациентов с резистентным и контролируемым асцитом комбинацией ЭЛВ и неселективных β -блокаторов и имплантацией ПТФЭ-TIPS в период 24-48 недель месяцев, в котором мы установили высокий уровень повторных кровотечений. Отметим, что первые рецидивы кровотечений произошли в первые 8-10 недель от начала проведения вторичной профилактики повторных кровотечений при обеих формах асцита и обоих методах профилактики. При увеличении срока ожидания, повторные кровотечения произошли у 100% больных с обеими формами асцита в случае использования комбинации ЭЛВ и неселективных β -блокаторов, в то время как использование ПТФЭ-TIPS дало достоверно меньшую частоту повторных кровотечений к окончанию срока наблюдения (рисунок 11, 12). Отметим, что в нашем исследовании развитие повторных кровотечений происходило у больных с асцитом, резистентным и нерезистентным к терапии диуретиками, с высоким показателем индекса MELD-Na, а также со значительным количеством пациентов с ВРВ 2-й и 3-й степени выраженности.

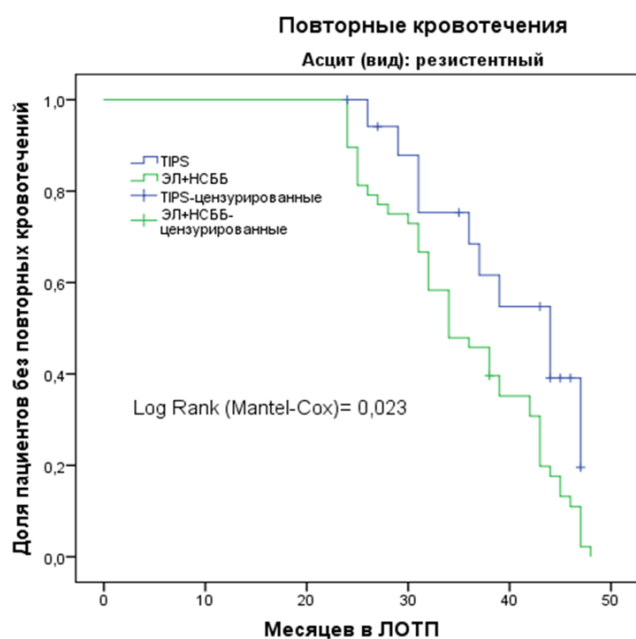


Рисунок 11 — Доля пациентов с асцитом, резистентным к диуретикам, у которых развились повторные кровотечения, подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS или получивших терапию в виде комбинации неселективных β -блокаторов и эндоваскулярного лигирования вен (метод Каплана-Майера с Log-Rank критерием)

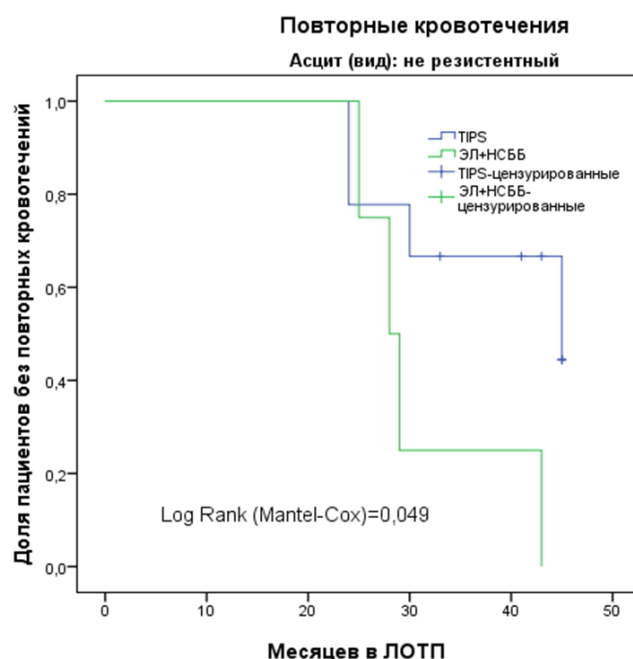


Рисунок 12 — Доля пациентов с асцитом, нерезистентным к терапии диуретиками, подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS или получивших терапию в виде комбинации неселективных β -блокаторов и эндоваскулярного лигирования вен, у которых развились повторные кровотечения (метод Каплана-Майера с Log-Rank критерием)

К подобным результатам, пришли в других исследованиях, которые показали, что доля пациентов без повторных кровотечений была выше в группе пациентов с имплантацией TIPS, чем в группе, получивших профилактику комбинацией ЭЛВ и неселективных β -блокаторов (93% и 62% соответственно, $p < 0,001$), а риск развития кровотечения ниже в после имплантации ПТФЭ-TIPS (Lv Y., 2018; Zhang M., 2016; Zhou Y., 2020; Holster I.L., 2016; Sauerbruch T., 2015).

Miao и соавт. провели мета-анализ РКИ в целях сравнительной оценки эффективности всех предложенных методов профилактики повторных кровотечений у больных с декомпенсированным циррозом печени (Miao Z., 2020). Проанализированы 48 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с общим количеством 4415 пациентов с циррозом печени и ПГ, имевших в анамнезе эпизод недавно происшедшего кровотечения из ВРВП. Авторы мета-анализа заключили, что комбинация неселективных β -блокаторов и изосорбида

мононитрата значительно выше снижает летальность пациентов, чем комбинация ЭЛВ и неселективных β -блокаторов (63,9% и 49,6%, соответственно). Имплантация TIPS более эффективна в профилактике повторных кровотечений (98,8%), но не оказывает существенного влияния на выживаемость пациентов

В течение 2-х лет декомпенсация цирроза печени и рост ГПВД при обеих формах асцита приводит к росту частоты развития кровотечений у пациентов получающих комбинацию ЭЛВ и неселективных β -блокаторов чаще, чем после имплантации TIPS.

Как установлено Liu и соавт. (Liu J., 2020) при росте ГПВД или ГПД ≥ 25 мм рт.ст. ни ЭЛВ, ни терапия неселективными β -блокаторами, ни их совместное применение не обеспечивают надежную профилактику повторных кровотечений из ВВРПиЖ

Нами показано, что частота повторных кровотечений при пребывании в ЛОТП в течение 2-х лет колеблется от 57 до 100% в зависимости от метода профилактики и формы асцита. Это частично согласуется с данными Lv. и соавт. (Lv Y., 2018), показавшими, что частота повторных кровотечений в течение 2-х лет после первого эпизода кровотечения колеблется в интервале от 29 до 57%.

В нашем исследовании установлено, что в период от 24 до 48 недель ожидания ТП, повторные кровотечения из ВРВПиЖ развились у 37 из 55 пациентов (67,3%), подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS и у 29 из 54 больных, подвергшихся процедуре ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен (53,7%). Нами показано посредством метода Каплана-Майера с определением Log-Rank критерия, что пропорция повторных кровотечений из ВРВПиЖ у лиц, подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией значительно ниже, чем у больных с имплантацией ПТФЭ-TIPS (рисунок 13).

Наши данные подтверждаются исследованием Jaber и соавт. (Jaber F., 2023). Авторы этого исследования включили анализ данных, полученных из баз данных PubMed, EMBASE, Scopus и Cochrane, касающихся осложнений при использовании ПТФЭ-TIPS и ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен у больных с циррозом печени. В исследование вошли данные 11 РКИ, включившие 1075 пациентов (597 с имплантацией ПТФЭ-TIPS и 478 с имплантацией ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен). Частота повторных кровотечений из ВРВПиЖ у пациентов при имплантации ПТФЭ-TIPS в

сочетании с эмболизацией желудочных вен была достоверно ниже, чем при имплантации ПТФЭ-TIPS (RR 0,59; 95%ДИ 0,43–0,81; $p=0,001$).

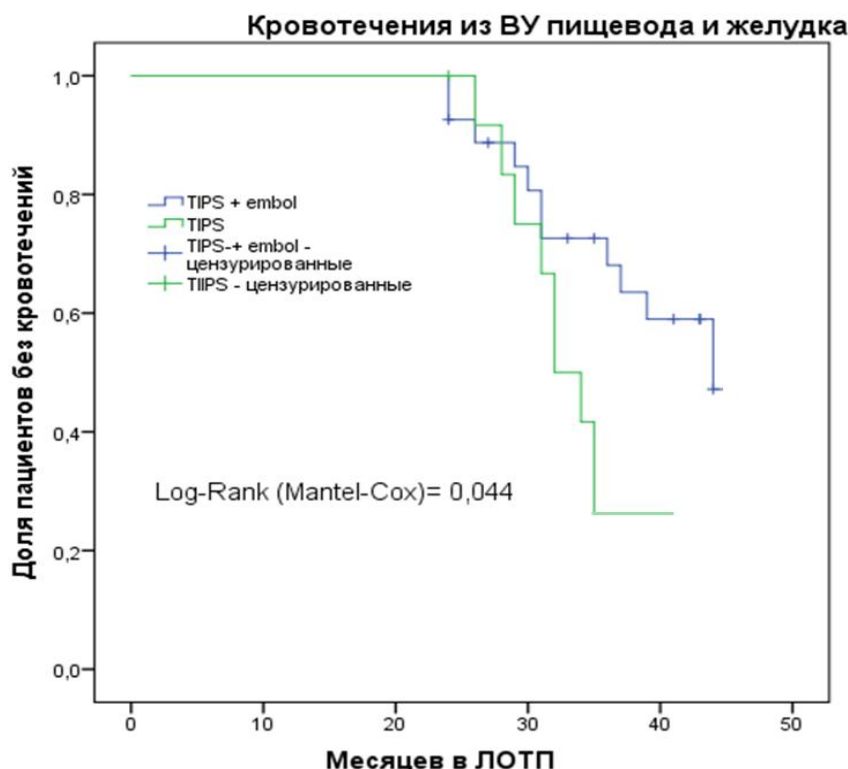


Рисунок 13 — Доля пациентов без развития повторных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS или имплантации ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен (метод Каплана-Майера с Log-Rank критерием)

Наше исследование подтверждается также мета-анализом, проведенным Zhao и соавт. (Zhao L., 2024). Авторы включили в это исследование 1136 пациентов с циррозом печени (568 с имплантацией ПТФЭ-TIPS и 568 с имплантацией ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен). Частота повторных кровотечений из ВРВПиЖ оказалась значимо ниже у больных с имплантацией ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен, чем у больных с имплантацией ПТФЭ-TIPS (RR 0,77; 95%ДИ 0,59–0,99; $p=0,04$).

Нами показано, что повторные кровотечения из ВРВЖ в течение 48 недель после имплантации ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен отсутствовали, в то время как в группе пациентов, подвергшихся имплантацией ПТФЭ-TIPS, они составили 52,7%. При использовании метода Каплана-Майера с определением Log-Rank критерия было установлено значимое различие ($p=0,0001$) между долями пациентов с развитием повторных кровотечений из ВРВЖ у лиц,

подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS или имплантации ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен (рисунок 14).

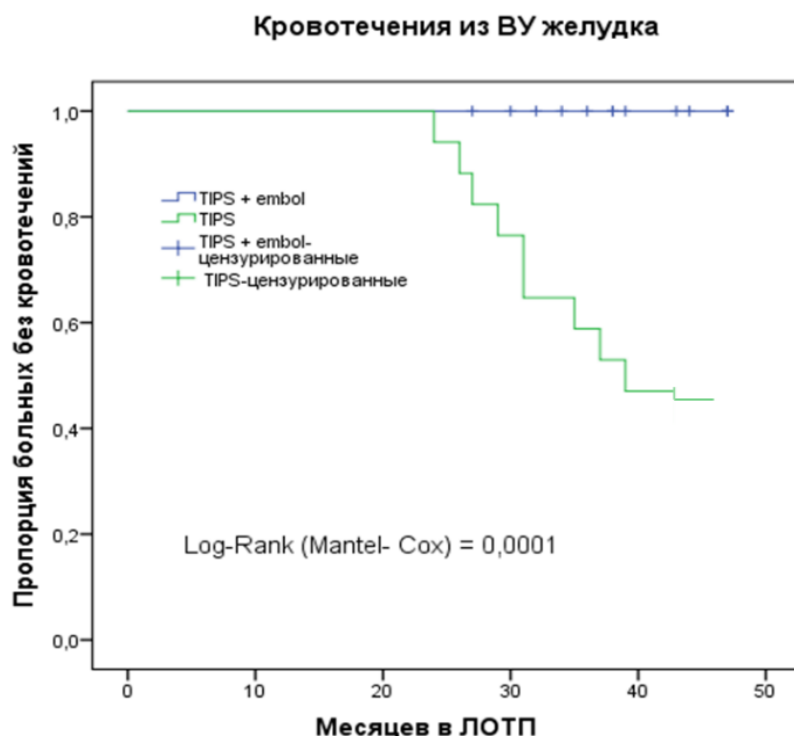


Рисунок 14 — Доля пациентов без развития повторных кровотечений из варикозно расширенных вен желудка, подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS или имплантации ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен (Метод Каплана-Майера с Log-Rank критерием)

Наше исследование подтверждается РКИ, проведенным Shah и соавт. (Shah K.Y., 2021). Авторы установили, что после имплантации ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен повторные кровотечения из ВРВЖ составили 0% (срок наблюдения 22,9 месяцев), в то время как у больных, подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS, они составили 23% ($p=0,05$).

В нашем исследовании показана высокая частота повторных кровотечений у пациентов, ожидавших ТП в течение 24 месяцев, которым проводилась вторичная профилактика посредством использования терапии первой линии (ЭЛВ в комбинации с приемом неселективных β -блокаторов). Повторные кровотечения на фоне этой стратегии профилактики наблюдались уже с первых недель от проведения процедуры ЭЛВ в комбинации с приемом неселективных β -блокаторов и продолжились вплоть до 24 месяцев (100% случаев).

Таким образом, в результате нашего комплексного исследования получилось сформулировать последовательность умозаключений и действий вторичной профилактики повторных кровотечений из ВРВПиЖ. В случае неудачи профилактики первичного кровотечения рекомендуется терапия первой линии, включающая назначение комбинации неселективных β -блокаторов и ЭЛВ. Установлено, что эффективность вторичной профилактики кровотечений при использовании комбинации неселективных β -блокаторов и ЭЛВ выше, чем при монотерапии неселективными β -блокаторами при обеих формах асцита. В случае неэффективности терапии первой линии методом выбора становится имплантация ПТФЭ-TIPS. Предпочтение следует отдать использованию ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен, учитывая доказанную нами значимую эффективность использования этого метода в профилактике повторных кровотечений, в отличие от ПТФЭ-TIPS без эмболизации желудочных вен. Однако, существуют определенные ограничения в возможностях использования каждого из доступных методов профилактики кровотечений, такие как непереносимость препаратов, недоступность или же ограниченность методов. В подобных случаях используется любой из компонентов этой комбинации самостоятельно, а при наличии резистентного асцита выгоднее использовать имплантацию TIPS. Стоит учитывать, что данная опция не всегда является доступной. Это послужило основанием для использования нами процедуры ЭЛВ при наличии противопоказаний для назначения неселективных β -блокаторов или карведилола и имплантации TIPS у лиц с резистентным асцитом. При отсутствии технической возможности выполнения имплантации TIPS и ЭЛВ с целью профилактики повторных кровотечений, рекомендуется выполнение операции азигопортального разобщения. Также данный вид вмешательства может быть эффективно применен при развитии рецидива кровотечения из ВРВП в качестве экстренного метода лечения. Важным этапом является регулярный мониторинг предикторов повторных кровотечений для определения эффективности примененных методов профилактики рецидивных геморрагий и принятие решения об изменении приоритетности выбора пациентов из ЛОТП для трансплантации печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного нами исследования выявлены значимые предикторы первого эпизода кровотечения из ВРВПиЖ у пациентов с циррозом печени, находящихся в ЛОТП: диаметр ВРВ более 5 мм, увеличение индекса FIB-4, показатель LSPS $\geq 3,5$, жесткость печени $\geq 23,1$ кПа, снижение соотношения КТ/ДС, уровень АСТ более 88 ед/л, увеличение диаметра селезенки $> 13,4$ см.

Выявление данных предикторов позволяет определить риск возникновения варикозного кровотечения и обосновать необходимость первичной профилактики. На основании полученных данных нами доказана эффективность применения неселективных β -блокаторов у пациентов с контролируемым асцитом и наличием "терапевтического окна". В случае «закрытого терапевтического окна» или наличия резистентного асцита нами доказана эффективность ЭЛВ в первичной профилактике кровотечений.

На следующем этапе мы выделили предикторы повторных кровотечений, которые развились несмотря на проведение первичной профилактики на фоне прогрессирования портальной гипертензии: степень асцита, наличие печеночной энцефалопатии, ГПВД > 14 мм рт.ст.

Эти предикторы позволяют сформировать группы риска развития рецидива кровотечения и обосновать переход к более инвазивным методам профилактики или повышению приоритета трансплантации печени.

На основании полученных результатов нами предложена оригинальная стратегия вторичной профилактики повторных кровотечений. На первом этапе рекомендуется комбинированная терапия, включающая неселективные β -блокаторы и ЭЛВ. Данный подход показал более высокую эффективность по сравнению с монотерапией неселективными β -блокаторами. В случае неэффективности терапии первой линии нами доказано, что методом выбора становится имплантация TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен. В случаях, когда применение неселективных β -блокаторов, TIPS или ЭЛВ невозможно из-за противопоказаний или технических ограничений, рекомендуется использование отдельных компонентов терапии (только неселективные β -блокаторы или только ЭЛВ) или выполнение азигопортального

разобщения. При отсутствии технической возможности выполнения TIPS или ЭЛВ, рекомендуется выполнить азигопортальное разобщение.

Регулярное обследование пациентов на предмет выявления предикторов повторных кровотечений играет ключевую роль в оценке эффективности применяемых методов профилактики. При неэффективности консервативных мер или ухудшении состояния пациента рекомендуется пересмотр приоритетности трансплантации печени. Это позволяет своевременно предотвратить декомпенсацию состояния потенциальных реципиентов и улучшить прогноз дожития до трансплантации.

Проведенные исследования подчеркивают важность индивидуального подхода к профилактике и лечению кровотечений из ВРВПиЖ у пациентов с циррозом печени, состоящих в листе ожидания трансплантации печени. Комплексный анализ предикторов, своевременное применение профилактических мер и регулярный скрининг состояния пациентов позволяют снизить риск кровотечений и улучшить прогноз дожития до трансплантации. В случае своевременного выявления неэффективности методов профилактики кровотечений на основании мониторинга предикторов кровотечения, позволяет повысить приоритет трансплантации печени у данной категории пациентов, что также является ключевым фактором в улучшении прогноза дожития до трансплантации потенциальных реципиентов.

Перспективой дальнейших разработок темы нашего исследования нами видится следующее. Важнейшим условием повышения эффективности профилактики кровотечений является проведение пробы острого гемодинамического ответа, которая позволяет выявить пациентов, чувствительных к приему неселективных β -блокаторов, что позволит повысить эффективность данного вида профилактики кровотечений. У лиц, нечувствительных к неселективным β -блокаторам, т.е. с отрицательной пробой гемодинамического ответа, или же в зависимости от градации ГПВД, имеет смысл определять показания к выполнению ранней имплантации TIPS для профилактики повторных варикозных кровотечений.

ВЫВОДЫ

1. Независимыми предикторами первого эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у пациентов при длительности ожидания трансплантации печени до 12 мес являются: увеличение диаметра варикозно расширенных вен >5 мм, показатель жесткости печени $\geq 23,1$ кПа, увеличение диаметра селезенки, снижение количества тромбоцитов в крови и индекса КТ/ДС; у пациентов при ожидании трансплантации печени до 48 мес: увеличение показателей активности АСТ, индекса фиброза печени FIB-4, соотношение LSPS $\geq 3,5$, снижение индекса КТ/ДС.

2. Независимыми предикторами рецидивов кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка являются: прогрессирование асцита и печеночной энцефалопатии, величина градиента печеночного венозного давления >14 мм рт.ст.; после имплантации системы политетрафторэтилен-TIPS предикторами являются: тромбоз шунтирующей системы, уровень градиента портального давления >10 мм рт.ст., снижение последнего до уровня менее 30% от базального в сроки до 30 недель от времени операции, а после имплантации ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен- в течение 40 недель.

3. У пациентов, принимающих неселективные β -блокаторы или карведилол достоверно ниже частота кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка и летальность (52,6% и 95,6% состоявшихся кровотечений, соответственно, $p=0,0001$; выживаемость пациентов - 40,2% и 4,4%, соответственно, $p=0,0001$). Выживаемость пациентов, получавших неселективные β -блокаторы при наличии «терапевтического окна» значимо выше, чем в группе больных без такового; при отсутствии «терапевтического окна» независимым предиктором летальности является резистентный асцит.

4. У пациентов без асцита частота развития первичных кровотечений и показатели выживаемости достоверно не различаются при первичной профилактике неселективными β -блокаторами и эндоскопическим лигированием вен; у пациентов с асцитом выживаемость достоверно выше после эндоскопического лигирования вен.

5. У пациентов с резистентным асцитом и контролируемым мочегонными средствами асцитом, получавших неселективные β -блокаторами или карведилолом в комбинации с эндоскопическим лигированием, частота развития рецидивов кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка ниже, чем при монотерапии неселективными β -блокаторами или карведилолом (52 и 21,5% соответственно, $p < 0,05$).

6. Операция азигопортального разобщения эффективна в профилактике повторных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и малоэффективна в профилактике повторных кровотечений из варикозно расширенных вен желудка.

7. При имплантации шунтирующей системы политетрафторэтилен-TIPS (ПТФЭ-TIPS) риск развития повторных кровотечений у пациентов с резистентным и контролируемым диуретиками асцитом ниже, чем у пациентов, получавших неселективные β -блокаторов в комбинации с эндоскопическим лигированием вен. Профилактика повторных кровотечений у больных с имплантацией ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен эффективнее, чем у пациентов без эмболизации.

8. Выявленные предикторы позволили обосновать выбор метода первичной и вторичной профилактики кровотечений, тем самым обеспечивая увеличение выживаемости пациентов в листе ожидания трансплантации печени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При ожидании трансплантации печени в сроки до 12 месяцев отбор пациентов для проведения первичной профилактики следует проводить соответственно следующим предикторам первого эпизода кровотечения: диаметру варикозно расширенных вен >5 мм, жесткости печени $\geq 23,1$ кПа, увеличению диаметра селезенки, снижению КТ и индекса КТ/ДС

2. При ожидании трансплантации печени в сроки до 48 месяцев отбор пациентов для проведения первичной профилактики следует проводить соответственно следующим предикторам первого эпизода кровотечения: АСТ, индекс FIB-4, LSPS $\geq 3,5$, снижение индекса КТ/ДС

3. При ожидании трансплантации печени в сроки до 60 месяцев отбор пациентов для проведения вторичной профилактики следует проводить соответственно предикторам повторных кровотечений: увеличению выраженности асцита и печеночной энцефалопатии, ГПВД >14 мм рт.ст.

4. В отсутствие резистентного асцита первичную профилактику следует проводить неселективными β -блокаторами или карведилолом; при наличии резистентного асцита использовать эндоскопическое лигирование вен.

5. При ожидании трансплантации печени в сроки до 12 месяцев. При проведении терапии «второй линии» следует отдавать предпочтение имплантации шунтирующей системы ПТФЭ-TIPS, которая наиболее эффективна в сочетании с эмболизацией желудочных вен, а при отсутствии такой возможности – операция азигопортального разобщения.

6. При неэффективности терапии «второй линии» следует рассматривать приоритетное по отношению к другим пациентам в листе ожидания выполнение ТП у данной категории больных.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Выбывание из листа ожидания кандидатов на трансплантацию печени (делистинг) вследствие рекомпенсации хронических заболеваний печени характеристика пациентов и предикторы делистинга в проспективном исследовании / В. Л. Коробка, В. Д. Пасечников, Е. С. Пак, М. Ю. Кострыкин, А. В. Ткачев, Н. И. Балин, Р. Е. Громыко, Р. В. Коробка [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 26-35.

2. Неселективные β -блокаторы при циррозе печени: эффект "терапевтического окна" и выживаемость пациентов / В. Л. Коробка, В. Д. Пасечников, Р. В. Коробка, А. М. Шаповалов // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17, № 28. – С. 16-22.

3. 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 / В. Л. Коробка, В. Д. Пасечников, Р. В. Коробка [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 42-50.

4. Эндоскопическое лигирование и неселективные β -блокаторы в профилактике варикозных кровотечений у больных из листа ожидания трансплантации печени при терминальном циррозе / В. Л. Коробка, В. Д. Пасечников, Р. В. Коробка [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24, № 5. – С. 90.

5. Использование эндоскопического лигирования варикозных узлов в первичной профилактике кровотечений у пациентов с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени / В. Л. Коробка, В. Д. Пасечников, Р. В. Коробка [и др.] // Трансплантология. – 2023. – Т. 15, № 2. – С. 158-167.

6. 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. Л. Коробка, В. Д. Пасечников, Р. В. Коробка [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2023. – Т. 18, № 1. – С. 14-19.

7. Неселективные β -блокаторы в первичной профилактике кровотечений у больных с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени / В. Л. Коробка, В. Д. Пасечников, Р. В. Коробка [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 68-76.

8. Оценка десятилетнего опыта ведения пациентов с печёночной энцефалопатией в листе ожидания трансплантации печени Ростовской области / Е. С. Пак, Р. В. Коробка, В. Д. Пасечников [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2024. – Т. 15, № 2. – С. 44-53.

9. Сравнительное влияние неселективных β -блокаторов и комбинации эндоскопического лигирования варикозных вен пищевода с неселективными β -блокаторами при вторичной профилактике кровотечений у больных с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени / Р. В. Коробка, С. В. Готье, В. Д. Пасечников [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2024. – Т. 19, № 1. – С. 15-21.

10. Портосистемное шунтирование при варикозном пищеводно-желудочном кровотечении и риске раннего рецидива. Обоснование вынужденной целесообразности вмешательства: одноцентровое наблюдательное контролируемое исследование / Ю. В. Хоронько, Е. В. Косовцев, Р. В. Коробка [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2024. – Т. 31, № 3. – С. 57-72.

11. Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование с эмболизацией желудочных вен при циррозе печени / В. Л. Коробка, Ю. В. Хоронько, В. Д. Пасечников, Р. В. Коробка [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2024. – Т. 26, № 3. – С. 99-110.

12. Азигопортальное разобщение или комбинация неселективных β -блокаторов с эндоскопическим лигированием варикозных вен пищевода в целях профилактики повторных кровотечений у больных циррозом печени, ожидающих трансплантацию / Р. В. Коробка, С. В. Готье, Ю. В. Хоронько [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2024. – Т. 26, № 2. – С. 34-41.

13. Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование или комбинация неселективных β -блокаторов с эндоскопическим лигированием варикозных вен пищевода в целях профилактики кровотечений

у больных циррозом печени, ожидающих трансплантацию / Р. В. Коробка, С. В. Готье, Ю. В. Хоронько [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2024. – Т. 26, № 2. – С. 16-27.

14. 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, С. В. Готье, В. Д. Пасечников [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2024. – Т. 26, № 1. – С. 36-46.

15. Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование при вынужденном отказе от трансплантации печени у больных старше 60 лет с циррозом и коморбидными заболеваниями / В. Л. Коробка, Ю. В. Хоронько, Р. В. Коробка [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2024. – Т. 29, № 3. – С. 40-49.

Патенты

1. Патент № 2412657 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00. Способ хирургического лечения и профилактики рецидива кровотечений при варикозном расширении вен пищевода и кардиального отдела желудка : №2009128518/14 : заявл. 23.07.2009 : опубл. 27.02.2011 / В. Л. Коробка, А. М. Шаповалов, О. Я. Данильчук, Р. В. Коробка.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AFMLT	– (англ., Age – Failure of liver – MELD-Na – Leukocytes – Thrombosis of Portal Vein Index) индекс тяжести цирроза печени, учитывающий: возраст; острую печеночную недостаточность, развившуюся на фоне хронической; значение индекса MELD-Na; количество лейкоцитов; наличие тромбоза воротной вены
AAR	– индекс, отражающий соотношение АСТ/АЛТ
AASLD	– Американская ассоциация по изучению заболеваний печени
APRI	– индекс, отражающий соотношение АСТ к КТ
CIRAS	– Cirrhotic Ascites Severity, шкала
CTP	– (англ., Child-Turcotte-Pugh score) Чайлда-Тюркотта-Пью классификация
EASL	– Европейская ассоциация по изучению печени
FIB-4	– индекс фиброза-4
IAC	– International Ascites Club
HR	– (англ., Hazard Ratio) коэффициент риска
LSPS	– индекс, отражающий соотношение ЖП, ДС и КТ
MELD	– (англ., Model for End Stage Liver Diseases) модель оценки тяжести конечной стадии заболеваний печени
MELD-Na	– то же, что и MELD, но с учетом сывороточного натрия [with Sodium]
MNHE	– (англ., MELD-Na-Hepatic Encephalopathy index) индекс оценки тяжести цирроза печени, учитывающий: значение индекса MELD-Na и степень печеночной энцефалопатии
p	– уровень статистической значимости
PTFE	– polytetrafluoroethylene
TIPS	– transjugular intrahepatic portosystemic shunt
TIPS+E	– transjugular intrahepatic portosystemic shunt and embolization of extrahepatic collaterals
χ^2	– критерий хи-квадрат Пирсона
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ВРВ	– варикозно-расширенные вены

ВРВП	–	варикозно расширенные вены пищевода
ВРВПиЖ	–	варикозно расширенные вены пищевода и желудка
ГПВД	–	градиент печеночного венозного давления
ГПД	–	градиент портального давления
ДС	–	диаметр селезенки
ЖП	–	жесткость печени
ЖС	–	жѐсткость селезенки
КЗПГ	–	клинически значимая портальная гипертензия
КТ	–	количество тромбоцитов
ЛОТП	–	лист ожидания трансплантации печени
МНО	–	международное нормализованное отношение
ОТП	–	ортотопическая трансплантация печени
ПЭ	–	печеночная энцефалопатия
РА	–	резистентный асцит
РКИ	–	рандомизированное контролируемое исследование
САД	–	среднее артериальное давление
ТП	–	трансплантация печени
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ЭГДС	–	эзофагогастродуоденоскопия
ЭЛВ	–	эндоскопическое лигирование вен