

УДК 616.145.74-007.64-005.1-084:616.36-004
ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

© Н. Н. СМАГИНА

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность применения бета-адреноблокаторов для первичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у пациентов с циррозом печени.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включено 46 пациентов с циррозом печени различной этиологии, имеющих варикозно расширенные вены пищевода II–III степени. Все пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 23 (50 %) пациента, которым с целью первичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода назначались бета-адреноблокаторы в рекомендуемых дозировках непрерывно в течение всего периода наблюдений — с 2009 по 2018 гг. В контрольную группу включены 23 (50 %) пациента с циррозом печени, которым первичная профилактика кровотечений не проводилась.

Результаты. Оценку эффективности применения бета-адреноблокаторов проводили с учетом двух показателей: частоты развития кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и летальности. Применение бета-адреноблокаторов позволило уменьшить частоту развития кровотечений с 34,8 до 13 % ($p = 0,10$), а также снизить летальность с 21,7 до 0 % ($p = 0,02$).

Заключение. Всем пациентам с циррозом печени необходимо проводить скрининговое эндоскопическое обследование для раннего выявления варикозно расширенных вен пищевода. Наличие варикозно расширенных вен пищевода II–III степени требует проведения первичной профилактики кровотечений из них. Препаратами выбора являются неселективные бета-адреноблокаторы. Своевременно и адекватно проведенная профилактика снижает риск кровотечения и способствует уменьшению летальности.

Ключевые слова: варикозно расширенные вены пищевода, профилактика, кровотечение, бета-адреноблокаторы.

Вклад автора: Смагина Н.Н.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Смагина Н.Н. Первичная профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у пациентов с циррозом печени. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;65(3):56–61

PRIMARY PREVENTION OF BLEEDING ESOPHAGEAL VARICES IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

© NATALLIA N. SMAGINA

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to evaluate the effectiveness of the application of beta-blockers for primary prevention of bleeding esophageal varices in patients with liver cirrhosis.

Material and methods. A retrospective study included 46 patients with liver cirrhosis of various etiology having II–III stage esophageal varices. All the patients were divided into two equal groups. The basic group was made up of 23 (50 %) patients who were prescribed beta-blockers at recommended dosages continuously over the observation period from 2009 till 2018 for the purpose of primary prevention of bleeding esophageal varices. The control group included 23 (50 %) patients with liver cirrhosis in whom the primary prevention of the bleedings was not performed.

Results. The assessment of the effectiveness of beta-blockers was performed with two indicators: the frequency of bleeding esophageal varices and their mortality. The application of beta-blockers made it possible to reduce the bleeding frequency from 34.8 % to 13 % ($p = 0.10$) and the mortality from 21.7 % to 0 % ($p = 0.02$).

Conclusion. In order to detect early stages of esophageal varices, endoscopic screening should be performed for all patients with liver cirrhosis. The presence of II–III stage esophageal varices requires primary prevention of the bleedings. The drug-of-choice are non-selective beta-blockers. Timely and adequately prevention reduces the risk of the bleedings and their mortality.

Key words: esophageal varices, prevention, bleeding, beta-blockers.

Author contributions: research concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests: authors declare no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

FOR CITATION:

Smagina NN. Primary prevention of bleeding esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2020;65(3):56–61. (In Russ.)

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), хроническими диффузными заболеваниями печени поражено более 25 % населения Земли. Цирроз печени является ведущей причиной смертности человека при неопухольевых заболеваниях органов пищеварительной системы. При этом в последние десятилетия отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости данной патологией [1].

Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) — самое опасное осложнение портальной гипертензии, которая развивается у 50–85 % пациентов с циррозом печени. При этом даже впервые возникший эпизод кровотечения может привести к летальному исходу в 50–70 % случаев. В настоящее время, несмотря на достигнутые успехи в развитии методов лечения портальной гипертензии при циррозе печени, в проблеме профилактики кровотечений из ВРВП остается много нерешенных и спорных вопросов. Результаты лечения таких пациентов зачастую неудовлетворительные, рецидивы кровотечения развиваются в 50–90 % случаев и сопровождаются летальностью до 70 % [1–3]. Проблема имеет важное медико-социальное значение еще и потому, что большинство пациентов являются лицами молодого и трудоспособного возраста.

Наиболее распространенным методом диагностики ВРВП при циррозе печени является фиброэзофагогастроскопия (ФЭГДС). Вместе с тем примерно у 50 % пациентов в начальной стадии цирроза отсутствуют признаки варикозного расширения вен в пищеводе. В этих случаях ФГДС имеет ограниченные возможности в ранней диагностике портальной гипертензии. В настоящее время с этой целью рекомендуется определять градиент печеночного венозного давления (ГПВД). Кровотечения из ВРВП развиваются при выраженной портальной гипертензии, когда градиент давления в печеночной вене превышает 12 мм рт. ст. [2, 4].

К основным факторам риска развития кровотечения относят: выраженные нарушения функции печени (класс тяжести цирроза печени В и С по Чайлд-Пью), большие размеры ВРВП (II–III степень), выявление «красных знаков» на стенках вен при эндоскопическом обследовании, ГПВД свыше 12 мм рт. ст., наличие тромбоза воротной вены, а также злоупотребление алкоголем [2].

Учитывая все вышеизложенное, профилактика кровотечений и их рецидивов должна проводиться всем пациентам с циррозом печени, имеющим ВРВП и факторы риска развития кровотечения из них [2, 4].

Первичная профилактика кровотечений из ВРВП подразумевает медикаментозную терапию и (или) эндоскопическое вмешательство у пациентов с ВРВП с целью предупреждения первого эпизода кровотечения [2, 3, 5].

На сегодняшний день, по мнению большинства исследователей, неселективные бета-адреноблокаторы (пропранолол, карведилол) являются препаратами выбора для первичной профилактики кровотечений из ВРВП. В результате снижения адренергической активности они предотвращают развитие вазоконстрикции в пищеводе, а также за счет уменьшения частоты сердечных сокращений и объема сердечного выброса снижают давление в портальной системе. Однажды начатая терапия бета-адреноблокаторами должна проводиться пожизненно с обязательным постоянным контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД). В случае необоснованной отмены препаратов риск кровотечения вновь повышается в течение короткого промежутка времени [2].

Эффективность применения нитратов (изосорбид-5-мононитрат и др.) для первичной профилактики кровотечений из ВРВП как в виде монотерапии, так и в комбинации с бета-адреноблокаторами в настоящее время не доказана [2, 3].

Цель исследования

Оценить эффективность применения бета-адреноблокаторов для первичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у пациентов с циррозом печени.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включено 46 пациентов с циррозом печени различной этиологии, имеющих варикозно расширенные вены пищевода II-III степени. Исследование проведено на базе филиала №6 ГУЗ «Гомельская центральная городская поликлиника» и хирургических отделений ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» за период с 2009 по 2018 гг.

Срок наблюдения пациентов составил от 3 до 9 лет, медиана — 6 (4; 7) лет. Среди пациентов было 28 (60,9 %) мужчин и 18 (39,1 %) женщин, возраст пациентов — от 35 до 87 лет. Медиана возраста составила 61 (54; 68) год. Среди пациентов 21 (45,7 %) был человеком трудоспособного возраста.

Для оценки тяжести цирроза применялась классификация Чайлда-Пью. Класс тяжести В установлен у 32 (69,6 %) пациентов, класс тяжести С — у 14 (30,4 %) пациентов.

У 18 (39,1 %) пациентов цирроз печени был алкогольной этиологии, у 16 (34,8 %) — вирусной этиологии и у 12 (26,1 %) — неустановленной этиологии (криптогенный).

Длительность анамнеза основного заболевания у 3 (6,5 %) пациентов составила 1–6 месяцев, у 4 (8,7 %) — 6–12 месяцев, у 13 (28,3 %) — 1–3 года и у 26 (56,5 %) — более 3 лет.

Для выявления и оценки степени выраженности ВРВП всем пациентам выполнялась ФЭГДС. В соответствии с классификацией N. Soehendra, K. Binmoeller (1997), ВРВП II степени отмечено у 32 (69,6 %) па-

циентов, ВРВП III степени — у 14 (30,4 %) пациентов.

Сопутствующая патология была установлена у 42 (91,3 %) пациентов. При этом у 31 (73,8 %) пациента имелись сопутствующие заболевания со стороны двух систем, а у 11 (26,2 %) пациентов — трех и более систем. Наиболее часто из сопутствующих заболеваний регистрировали ишемическую болезнь сердца (69,0 %), артериальную гипертензию (59,5 %), хроническую обструктивную болезнь легких (19,0 %), сахарный диабет (14,3 %) и злокачественные новообразования различных локализаций (11,9 %).

Все пациенты (n = 46) были разделены на две группы.

Основную группу составили 23 (50 %) пациента с циррозом печени, которым с целью первичной профилактики кровотечений из ВРВП назначались бета-адреноблокаторы в рекомендуемых дозировках непрерывно в течение всего периода наблюдений.

В контрольную группу включены 23 (50 %) пациента с циррозом печени, которым первичная профилактика кровотечений из ВРВП не проводилась.

Группы сопоставимы по полу (p = 0,72), возрасту (p = 0,86), классу тяжести цирроза (p = 0,98), этиологическому фактору (p = 0,94), длительности анамнеза основного заболевания (p = 0,225), степени выраженности ВРВП (p = 0,179) и сопутствующей патологии (p = 0,085). Анализ количественных данных, распределение которых не являлось нормальным, в двух сопоставляемых группах проводился с помощью U-теста Манна-Уитни.

Первичную профилактику кровотечений из ВРВП проводили в амбулаторных условиях на базе филиала №6 ГУЗ «Гомельская центральная городская поликлиника».

Пациенты основной группы получали пероральные неселективные (пропранолол, карведилол) и селективные (метопролол, атенолол, бисопролол) бета-адреноблокаторы (таблица 1).

Таблица 1 — Характеристика бета-адреноблокаторов, применяемых у пациентов основной группы для первичной профилактики кровотечений из ВРВП

Бета-адреноблокатор	Селективность	Суточная доза, мг		Основная группа (n = 23)
		стартовая	максимальная	
Пропранолол	–	20	320	10
Карведилол	–	6,25	50	3
Метопролол	+	25	200	8
Атенолол	+	25	100	1
Бисопролол	+	1,25	10	1

Медикаментозную терапию начинали с рекомендуемой стартовой дозы с посте-

пенным ее повышением. С целью предупреждения развития побочных эффектов

проводили мониторинг ЧСС и АД. Оптимальной считали дозировку препаратов, при которой ЧСС в покое составляла 55 в минуту или уменьшалась на 25 % от исходной.

Показаниями для госпитализации пациентов в хирургические отделения ГУЗ «Гомельской городской клинической больницы скорой медицинской помощи» служило наличие продолжающегося или состоявшегося кровотечения из ВРВП.

Возникновению кровотечения из ВРВП способствовали: злоупотребление алкоголем — в 24 (52,2 %) случаях; физическая нагрузка — в 7 (15,2 %) случаях; повышение уровня АД — в 3 (6,5 %) случаях; другие факторы — в 12 (26,1 %) случаях.

При поступлении в стационар всем пациентам выполняли клинические, лабораторные и инструментальные исследования.

Лабораторная диагностика включала выявление маркеров вирусного гепатита, определение уровня общего белка и его фракций, трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы, креатинина, эритроцитов и гемоглобина, а также показателей свертываемости крови.

Инструментальные методы включали ФЭГДС, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электрокардиографию и рентгенографию органов грудной клетки.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием лицензионной программы «Statistica», 6.0 (StatSoft, GS-35F-5899H). Для оценки статистической значимости различий между группами использовали U-критерий Манна-Уитни. Для оценки значимости различий между величинами, характеризующими причину болезни по развившемуся кровотечению, в двух группах использовали непараметрический метод — критерий χ^2 Пирсона ($\chi^2 = 2,987$) и точный критерий Фишера ($p = 0,10$) при уровне значимости $p > 0,05$. По летальности ($\chi^2 = 5,610$; $p = 0,02$) — при значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Оценку эффективности применения бета-адреноблокаторов с целью первичной профилактики кровотечений из ВРВП проводили с учетом двух взаимосвязанных показателей: частоты развития кровотечений из ВРВП и летальности.

Таблица 2 — Сравнительная характеристика частоты развития кровотечений из ВРВП и летальности

Показатель	Основная группа (n = 23)	Контрольная группа (n = 23)
Частота развития кровотечений из ВРВП	3	8
Летальность	0	5

Кровотечения из ВРВП возникли у 11 (23,9 %) пациентов обеих групп.

В основной группе эпизоды кровотечения отмечены у 3 (13 %) пациентов, из них у 2 (8,7 %) пациентов, получавших селективные бета-адреноблокаторы (метопролол), а также у 1 (4,3 %) пациента, получавшего неселективный бета-адреноблокатор (пропранолол).

Побочные эффекты при применении бета-адреноблокаторов не наблюдались.

В контрольной группе кровотечения из ВРВП выявлены у 8 (34,8 %) пациентов.

По данным ФГДС, у 4 (8,7 %) пациентов диагностировано продолжающееся кровотечение. Этим пациентам был выполнен успешный эндоскопический гемостаз (клипирование вен). У 7 (15,2 %) пациентов имелась эндоскопическая картина состоявшегося кровотечения.

Консервативное лечение при кровотечении из ВРВП было направлено на остановку кровотечения, предупреждение его рецидива, что приводило к снижению летальности. Проводили комплекс консервативных мероприятий, включающий протившоковую и гемотрансфузионную терапию, коррекцию гемодинамических нарушений. В обязательном порядке назначали гемостатики, вазоактивные препараты (октреатид, нитраты, бета-адреноблокаторы), гепато- и гастропротекторы. По показаниям проводилась антибактериальная терапия.

Рецидивов кровотечения в обеих группах за время наблюдения не отмечено.

Учитывая успешный эндоскопический гемостаз, положительный эффект от консервативной медикаментозной терапии, а также высокий операционный риск, оперативные вмешательства пациентам с кровотечением из ВРВП не выполнялись.

В основной группе случаев летальности не выявлено.

В контрольной группе летальность составила 21,7 % (5 случаев). Летальность пациентов во всех случаях была обусловлена печеночно-клеточной недостаточностью. У 3 пациентов причиной летальных исходов явилось развитие острой печеночно-клеточной недостаточности на фоне кровотечения из ВРВП.

Сравнительная характеристика частоты развития кровотечений из ВРВП и летальности приведена в таблице 2.

Длительность пребывания в стационаре варьировала от 9 до 21 суток. Средняя продолжительность стационарного лечения составила 16 ± 3 койко-дней.

Используя U-критерий Манна-Уитни для оценки статистической достоверности между выборками, пришли к выводу, что различия между выборками являются статистически значимыми.

Таким образом, применение бета-адреноблокаторов с целью первичной профилактики кровотечений из ВРВП позволило уменьшить частоту развития кровотечений из ВРВП с 34,8 до 13 % ($p = 0,10$), а также снизить летальность с 21,7 до 0 % ($p = 0,02$).

Заключение

Кровотечение из ВРВП является одним из самых тяжелых осложнений портальной гипертензии, которое во многом обуславливает высокие показатели летальности у пациентов с циррозом печени. Учитывая актуальность проблемы, всем пациентам с циррозом печени необходимо проводить скрининговое эндоскопическое обследование для раннего выявления ВРВП. Наличие ВРВП II–III степени требует проведения первичной профилактики кровотечений согласно клиническим протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь (МЗРБ) по диагностике и лечению пациентов с заболеванием органов пищеварения (постановление МЗРБ от 2017 г. № 54, пункт 3.13.7.4).

Применение с этой целью бета-адреноблокаторов позволило в настоящем исследовании уменьшить частоту развития кровотечений из ВРВП и снизить летальность.

На сегодняшний день неселективные бета-адреноблокаторы являются препаратами выбора для первичной профилактики кровотечений из ВРВП. Рекомендуемая стартовая доза для пропранолола составляет 20 мг в сутки в два приема, для карведилола — 6,25 мг в сутки однократно. Профилактику следует начинать с рекомендуемой стартовой дозы с постепенным ее повышением, пожизненно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Millwala F, Nguyen GC, Thuluvath PJ. Outcomes of patients with cirrhosis undergoing non-hepatic surgery: risk assessment and management. *World J Gastroenterol.* 2007 Aug;13(30):4056-63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4205305/>
2. Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R. Current management of portal hypertension. *J Hepatol.*

- 2003;(38):54-8. Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(02\)00430-0/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(02)00430-0/fulltext)
3. Lui HF, Stanley AJ, Forrest EH, et al. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a randomized controlled trial comparing band ligation, propranolol, and isosorbide mononitrate. *Gastroenterology.* 2002;123(3):735-44. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(02\)00165-8/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(02)00165-8/pdf)
4. Vorobioff JD, Groszmann RJ. Prevention of portal hypertension: From variceal development to clinical decompensation. *Hepatology.* 2015 Jan;61(1):375-81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4545530/>
5. Banares R, Albillos A, Rincon D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology.* 2002;(35):609-15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK69251/>
6. Banares R, Moitinho E, Matilla A, et al. Randomized comparison of long term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Hepatology.* 2002;(36):1367-73. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.1840360612>
7. Abecasis R, Kravetz D, Fassio E, et al. Nadolol plus spironolactone in the prophylaxis of first variceal bleed in nonascitic cirrhotic patients: a preliminary study. *Hepatology.* 2003;(37):359-65. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1053/jhep.2003.50032>
8. QiX S, Bao YX, Bai M, Xu WD, Dai JN, Guo XZ. Nonselective beta-blockers in cirrhotic patients with no or small varices: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(10):3100-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4356933/>

REFERENCES

1. Millwala F, Nguyen GC, Thuluvath PJ. Outcomes of patients with cirrhosis undergoing non-hepatic surgery: risk assessment and management. *World J Gastroenterol.* 2007 Aug;13(30):4056-63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4205305/>
2. Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R. Current management of portal hypertension. *J Hepatol.* 2003;(38):54-58. Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(02\)00430-0/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(02)00430-0/fulltext)
3. Lui HF, Stanley AJ, Forrest EH et al. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a randomized controlled trial comparing band ligation, propranolol, and isosorbide mononitrate. *Gastroenterology.* 2002;123(3):735-44. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(02\)00165-8/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(02)00165-8/pdf)
4. Vorobioff JD, Groszmann RJ. Prevention of portal hypertension: From variceal development to clinical decompensation. *Hepatology.* 2015 Jan;61(1):375-81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4545530/>
5. Banares R, Albillos A, Rincon D et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology.* 2002;(35):609-15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK69251/>
6. Banares R, Moitinho E, Matilla A et al. Randomized comparison of long term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hyperten-

- sion in cirrhosis. *Hepatology*. 2002;(36):1367-73. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.1840360612>
7. Abecasis R, Kravetz D, Fassio E, et al. Nadolol plus spironalctone in the prophylaxis of first variceal bleed in nonascitic cirrhotic patients: a preliminary study. *Hepatology*. 2003;(37):359-65. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1053/jhep.2003.50032>
8. QiXS, BaoYX, BaiM, XuWD, DaiJN, GuoXZ. Nonselective beta-blockers in cirrhotic patients with no or small varices: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(10):3100-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4356933/>

Поступила 19.06.2020

Received 19.06.2020

Принята в печать 24.09.2020

Accepted 24.09.2020

Сведения об авторах:

Смагина Наталья Николаевна — ассистент кафедры поликлинической терапии и общеврачебной практики с курсом ФПКП УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: granitsa06@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0733-7365>

Автор, ответственный за переписку:

Смагина Наталья Николаевна — e-mail: granitsa06@list.ru

Information about authors:

Natallia N. Smagina — Assistant lecturer at the Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: granitsa06@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0733-7365>

Corresponding author:

Natallia N. Smagina — e-mail: granitsa06@list.ru