



Уменьшение тяжести системного воспаления и повышение выживаемости при применении неселективных β -блокаторов у пациентов с острой печеночной недостаточностью на фоне хронической[♦]

Rajeshwar P. Mookerjee¹, Marco Pavesi², Karen Louise Thomsen¹, Gautam Mehta¹, Jane Macnaughtan¹, Flemming Bendtsen³, Minneke Coenraad⁴, Jan Sperl⁵, Pere Gines^{6,7,8,9}, Richard Moreau^{10,11,12,13}, Vicente Arroyo², Rajiv Jalan^{1,*},
для исследовательской группы CANONIC консорциума EASL-CLIF

¹ Liver Failure Group, UCL Institute for Liver and Digestive Health, UCL Medical School, Royal Free Hospital, London, United Kingdom; ² European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-CLIF) and EASL-CLIF Consortium; ³ Department of Gastroenterology, Hvidovre Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ⁴ Department of Gastroenterology-Hepatology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ⁵ Department of Hepatogastroenterology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic; ⁶ Liver Unit, Hospital Clinic de Barcelona, University de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁷ University of Barcelona, Barcelona, Spain; ⁸ Institut d'Investigacions Biomediques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain; ⁹ Centro d'Investigacion Biomedica en Red Enfermedades Hepaticas y Digestivas (CIBERehD), Barcelona, Spain; ¹⁰ Inserm, U1149, Centre de Recherche sur l'Inflammation (CRI), Clichy and Paris, France; ¹¹ UMRS1149, Universite Paris Diderot-Paris 7, Paris, France; ¹² Departement Hospitalo-Universitaire (DHU) UNITY, Service d'Hepatology, Hopital Beaujon, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Clichy, France; ¹³ Laboratoire d'Excellence Inflamex, PRES Sorbonne Paris Cite, Paris, France

См. редакционную статью Guadalupe Garcia-Tsao

Ключевые слова: острая печеночная недостаточность на фоне хронической, цирроз, полиорганная недостаточность, сепсис, прогноз, неселективные β -блокаторы.

Получено 14 июля 2015 г.; получено с поправками 14 октября 2015 г.; принято в печать 19 октября 2015 г.; опубликовано онлайн 28 октября 2015 г.

♦ Приглашенный редактор: Didier Samuel.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Liver Failure Group, UCL Institute for Liver and Digestive Health, UCL Medical School, Royal Free Hospital, London, United Kingdom. Tel.: +44 207 433 2795.

E-mail: r.jalan@ucl.ac.uk (R. Jalan).

Сокращения: 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; CLIF-C — шкала тяжести острой печеночной недостаточности на фоне хронической консорциума по хронической печеночной недостаточности; EASL — Европейская ассоциация по изучению печени; FiO_2 — парциальное давление кислорода во вдыхаемой смеси; MELD — модель терминальной стадии заболеваний печени; PaO_2 — парциальное давление кислорода в артериальной крови; SD — стандартное отклонение; SpO_2 — насыщение крови кислородом; МНО — международное нормализованное отношение; НСББ — неселективные β -блокаторы; ОПечНХ — острая печеночная недостаточность на фоне хронической; САД — среднее артериальное давление; СБП — спонтанный бактериальный перитонит; ХПечН — хроническая печеночная недостаточность.

Актуальность и цели. Есть данные, что у пациентов с рефрактерным асцитом, алкогольным гепатитом и спонтанным бактериальным перитонитом применение неселективных β -блокаторов (НСББ) приводит к неблагоприятным исходам, что заставляет многих врачей отменять препарат в этих случаях. Острая печеночная недостаточность на фоне хронической (ОПечНХ) характеризуется наличием системного воспаления и высокой смертностью. Поскольку НСББ могут оказывать положительное влияние на перистальтику кишечника и проницаемость его стенки, а также на выраженность системного воспаления, целью настоящего проспективного обсервационного исследования было установить, приведет ли продолжающееся применение НСББ к сокращению 28-дневной смертности у пациентов с ОПечНХ.

Методы. В настоящий анализ было включено 349 пациентов с ОПечНХ, принявших участие в CANONIC, которое представляет собой проспективное обсервационное исследование у больных с острой дисфункцией печени на фоне цирроза, получающих лечение в стационаре. Регистрировались данные относительно применения НСББ, типа и дозы препарата. Характеристики пациентов на момент включения в исследование, статистически зна-

чимо связанные с лечением и смертностью, учитывались в качестве возможных вмешивающихся факторов для коррекции при оценке эффекта лечения. Анализ выполнялся с использованием логистической регрессионной модели.

Результаты. В ходе исследования 164 (47 %) пациента с ОПечНХ получали НСББ и 185 больных не получали эти препараты. Несмотря на сходные оценки ОПечНХ по шкале CLIF-C на момент включения в исследование, среди больных, получавших НСББ, было больше лиц с менее выраженной степенью ОПечНХ ($p = 0,047$) на момент включения и у статистически значимо большего числа больных произошло улучшение. В группе НСББ умерло 40 (24,4 %) пациентов по сравнению с 63 (34,1 %) больными в группе, не получавшей НСББ ($p = 0,048$) (снижение расчетного риска 0,596: 95% ДИ 0,361–0,985; $p = 0,0436$). Это повышение выживаемости было связано со значительно меньшим числом лейкоцитов (НСББ: $8,5 \times 10^9/\text{л}$ ($5,8 \times 10^9/\text{л}$); без НСББ: $10,8 \times 10^9/\text{л}$ ($6,6 \times 10^9/\text{л}$); $p = 0,002$). Отдаленного улучшения выживаемости обнаружено не было.

Выводы. В настоящем исследовании впервые было продемонстрировано, что продолжающееся применение НСББ у пациентов с циррозом безопасно и приводит к снижению смертности при развитии ОПечНХ. В связи с этим следует тщательно взвесить все «за» и «против», прежде чем отменять НСББ у больных с циррозом.

Введение

Острая печеночная недостаточность на фоне хронической (ОПечНХ) представляет собой недавно установленную нозологическую форму, которая характеризуется острым нарушением функции печени, наличием полиорганной недостаточности и высокой смертностью [1–4]. Характерным признаком этого синдрома является системное воспаление, тяжесть которого считается независимым прогностическим фактором смерти [4, 5]. Механизмы, лежащие в основе этого тяжелого системного воспаления, неизвестны. Применение классических противовоспалительных средств, таких как антагонисты фактора некроза опухолей или кортикостероиды, связано с определенным риском, поскольку инфекция и снижение иммунитета также значимые составляющие этого синдрома и при их появлении синдром характеризуется высокой смертностью [2, 5–7]. Существует острая необходимость в разработке методов лечения ОПечНХ, а регулирование иммунного ответа при ОПечНХ — важная терапевтическая мишень [8].

В последнее время в литературе появляется много противоречивых данных о том, что применение неселективных β -блокаторов (НСББ) у пациентов с рефрактерным асцитом [9, 10], спонтанным бактериальным перитонитом [11] и алкогольным гепатитом [12] может привести к увеличению смертности за счет усиления циркуляторных нарушений и возникшей в результате этого почечной недостаточности. Недостатком проведенных исследований является их дизайн, поскольку в них изучаются отдельные подгруппы пациентов, такие как больные с рефрактерным асцитом или спонтанным бактериальным перитонитом. Кроме того, в них отсутствуют проспектив-

ные данные, касающиеся оценки функции других органов, помимо печени и почек, а также результаты оценки общей выживаемости с помощью общих прогностических или специфических для печени шкал. Несмотря на эти недостатки, многие практикующие врачи отменяют эти жизненно важные препараты у пациентов с тяжелым циррозом печени, хотя данные другого исследования свидетельствуют об улучшении исходов у пациентов, включенных в лист ожидания трансплантации печени [13].

Применение НСББ подробно изучено у пациентов с циррозом печени. Они являются препаратами первого выбора для первичной и вторичной профилактики кровотечений из варикозно-расширенных вен, поскольку было неопровержимо доказано их благоприятное влияние на тяжесть портальной гипертензии [14]. Для достижения этих эффектов необходимо действие как на β_1 -рецепторы, так и на β_2 -рецепторы, чтобы скорректировать расширение сосудов внутренних органов и повышение сердечного выброса [15]. НСББ обладают множеством других потенциально благоприятных эффектов у пациентов с циррозом печени, которые реализуются посредством усиления моторики кишечника и сокращения бактериальной транслокации, что приводит к уменьшению системного воспаления и поэтому приносит дополнительную пользу при ОПечНХ помимо гемодинамических эффектов [16, 17].

Целью настоящего исследования было проверить гипотезу о том, что при развитии ОПечНХ у пациентов с циррозом печени произойдет уменьшение системного воспаления и сократится смертность на фоне терапии НСББ. Для этого мы использовали данные проспективного обсервационного исследования CANONIC, в котором приняло участие 1349 больных с циррозом печени из 29 европейских клиник [2]. В настоящем анализе рассматривается когорта больных ОПечНХ. Данные, полученные в этом исследовании, ранее были использованы для установления диагностических и прогностических критериев ОПечНХ, которые были утверждены в независимых когортах [2–4]. Конкретные цели настоящего исследования состояли в оценке клинических эффектов продолжающегося применения НСББ у госпитализированных пациентов с циррозом печени, у которых развилась ОПечНХ, с прицельным изучением безопасности их применения, влияния на функцию печени и смертность, а также на клиническое течение ОПечНХ и маркеры воспаления.

Пациенты и методы

Пациенты

Настоящее исследование было выполнено у 349 пациентов с ОПечНХ и полным набором данных, которые принимали участие в проспективном обсервационном исследовании CANONIC. Исследование CANONIC включало 1349 больных с циррозом печени (из 2149 пациентов, прошедших скрининг) из 29 европейских клиник, которые поступили в течение 6 мес. для лечения острой декомпенсации (асцита, энцефалопатии, желудочно-кишечного кровотечения и/или бактериальной инфекции) [2]. Наиболее частыми причинами исключения были госпитализация для плановой диагностики или проведения плановой терапевтической процедуры, гепатоцеллюлярный рак, выходящий за рамки Миланских критериев, отказ пациента от участия в ис-

следовании и наличие тяжелого внепеченочного хронического заболевания. У 277 больных ОПечНХ имелась на момент включения в исследование, у 72 (20,6 %) — она развилась во время стационарного лечения.

Сбор данных

В момент диагностики ОПечНХ у всех пациентов собирались данные анамнеза, включая события, которые могли спровоцировать развитие ОПечНХ, а также регистрировались результаты объективного осмотра и лабораторных исследований, как это было описано ранее [2]. Особое внимание уделялось данным за 3 мес., предшествовавших развитию ОПечНХ, включая потребление алкоголя, проведение терапевтических процедур (парацентеза с введением альбумина и без него, трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования, обширных хирургических вмешательств) и медикаментозной терапии (первичной или вторичной профилактики бактериальных инфекций и желудочно-кишечных кровотечений с помощью норфлоксацина, вторичной профилактики печеночной энцефалопатии с помощью лактулозы или рифаксимина и применения диуретиков и антибиотиков). После установления диагноза ОПечНХ у всех пациентов в течение 28 дней выполнялся интенсивный сбор заранее определенных данных в динамике. И наконец, как было заранее определено в протоколе исследования, у всех участников была получена информация относительно проведения трансплантации печени, смертности и причин смерти в течение 1 года. Данные регистрировались с помощью электронных индивидуальных карт. Основным оцениваемым показателем в настоящем исследовании была 28-дневная выживаемость.

Данные относительно применения НСББ

В регистрационных картах отдельно отмечались данные относительно применения НСББ, их типа и доз. Если пациент не получал НСББ на момент поступления в стационар, регистрировался момент их назначения.

Диагностические критерии

Диагностические критерии органной недостаточности были разработаны на основе шкалы CLIF-C [4]: печеночная недостаточность — уровень билирубина в сыворотке ≥ 12 мг/дл; почечная недостаточность — уровень креатинина в сыворотке ≥ 2 мг/дл; церебральная недостаточность — наличие энцефалопатии III–IV степени (по Вестгейтской классификации); нарушения свертывания — международное нормализованное отношение (МНО) $\geq 2,5$; циркуляторная недостаточность — применение вазоконстрикторов для лечения тяжелой артериальной гипотензии (за исключением применения вазоконстрикторов для лечения гепаторенального синдрома I типа у больных без тяжелой гипотензии); дыхательная недостаточность — $PaO_2/FiO_2 \geq 200$ или $SpO_2/FiO_2 \geq 214$. Нарушение функции почек устанавливалось при уровне креатинина в сыворотке 1,5–1,9 мг/дл. Церебральная дисфункция диагностировалась у пациентов с печеночной энцефалопатией I или II степени. Тип I ОПечНХ определялся при наличии только почечной недостаточности или его сочетания с церебральной дисфункцией. При ОПечНХ типов II и III имелась недостаточность 2 или 3–6 органов соответственно.

Статистический анализ

Полученные данные обобщались с помощью соответствующих показателей описательной статистики: средних значений и стандартных отклонений (SD) или показателей медианы и межквартильного интервала для непрерывных переменных, частоты

и доли для категориальных переменных. Однофакторные анализы эффекта применения НСББ включали вычисление *t*-критерия Стьюдента или *U*-критерия Манна—Уитни для параметрических и непараметрических попарных сравнений соответственно, критерия χ^2 для категориальных переменных. Кривые выживаемости строились с помощью метода Каплана—Мейера и сравнивались с помощью лог-рангового критерия.

Основной целью исследования было оценить влияние НСББ на 28-дневную смертность у больных ОПечНХ. Характеристики пациентов до развития ОПечНХ (соответствовавшего в большинстве случаев моменту включения в исследование), четко связанные как с лечением, так и со смертностью, учитывались в качестве потенциальных вмешивающихся факторов, в отношении которых выполнялись поправки. Логистическая регрессионная модель была создана таким образом, чтобы учесть возможное влияние вмешивающихся факторов на эффекты НСББ. Эти факторы оставались в окончательной модели только в том случае, если они приводили минимум к 10%-му изменению рассчитанного коэффициента для применения НСББ. Логистическая регрессионная модель также позволяла оценить вероятность смерти через 28 дней у пациентов с заболеванием разной степени тяжести (по шкале CLIF-C), получавших и не получавших НСББ. При всех сравнениях двусторонний уровень 0,05 считался статистически значимым.

Результаты

Различия клинических и лабораторных характеристик у пациентов с ОПечНХ, получавших и не получавших НСББ до включения в исследование

Из 349 пациентов с достоверными данными относительно применения НСББ, у которых развилась ОПечНХ на момент включения в исследование или во время стационарного лечения, 164 (47 %) больных получали НСББ. Из них 9 человек начали получать НСББ сразу после поступления, тогда как 155 больных уже получали НСББ в течение 3 мес. до диагностики ОПечНХ. 185 пациентов не получали НСББ. Доля пациентов, применявших антибиотики за 3 мес. до поступления, в группах было сходным (НСББ: 45,7 %; отсутствие НСББ: 41,6 %; $p = 0,43$). 111 (67,7 %) больных получали пропранолол в дозе, медиана которой составляла 40 мг (диапазон 20–80 мг) в сутки, 6 — получали надолол (3,7 %; 40 [40–80] мг), 16 — карведилол (10 %; 12,5 [6,25–25] мг), 31 — другие НСББ (18,9 %; 40 [25–80] мг). В табл. 1 представлены клинические и лабораторные характеристики, частота проведения трансплантации печени и смертность у этих пациентов. В ходе анализа не было выявлено статистически значимых различий в характеристиках пациентов в зависимости от времени начала терапии НСББ (см. дополнительную табл. 1). Точно так же ни тип НСББ, ни доза не были связаны со смертностью или их влиянием на ЧСС и число лейкоцитов (см. дополнительные табл. 2 и 3). В связи с этим были выполнены дополнительные анализы, чтобы установить различия между группой, в которой назначались НСББ ($n = 164$), и группой, в которой эти препараты не применялись ($n = 185$).

В группе НСББ 77 больных продолжили получать препарат после диагностики ОПечНХ, однако у 8 из них доза была снижена. У 78 пациентов НСББ был отменен до вклю-

Таблица 1. Характеристики на момент диагностики ОПечНХ у пациентов, получавших и не получавших НСББ в течение предшествующих 3 мес.

Показатель	Отсутствие НСББ, n = 185	Применение НСББ, n = 164	p
Возраст, лет	53,6 (11,5)	58,1 (11,8)	0,0003
Мужской пол	117 (63,2 %)	111 (67,7 %)	0,3844
Причина цирроза:			
Только употребление алкоголя	113 (62,4 %)	85 (54,1 %)	0,1228
Гепатит С	22 (12,2 %)	26 (16,6 %)	0,2471
Гепатит С + алкоголь	20 (11,1 %)	11 (7,0 %)	0,1990
Декомпенсация в анамнезе	116 (65,5 %)	137 (86,7 %)	< 0,0001
Асцит	102 (87,9 %)	118 (86,8 %)	0,7817
Печеночная энцефалопатия	56 (49,1 %)	66 (49,6 %)	0,9374
Желудочно-кишечное кровотечение	19 (16,8 %)	58 (43,3 %)	< 0,0001
Спонтанный бактериальный перитонит	19 (17,3 %)	20 (15,5 %)	0,7122
Другое	23 (20,7 %)	26 (19,9 %)	0,8662
Потенциальное событие, спровоцировавшее ОПечНХ			
Минимум 1 провоцирующее событие	110 (62,2 %)	95 (59,8 %)	0,6527
> 1 провоцирующего события	41 (23,2 %)	26 (16,4 %)	0,1187
Бактериальная инфекция	57 (30,8 %)	53 (32,3 %)	0,7624
Желудочно-кишечное кровотечение	31 (16,8 %)	22 (13,4 %)	0,3852
Активный алкоголизм до поступления	50 (28,9 %)	28 (18,1 %)	0,0214
Другие провоцирующие события	13 (7,3 %)	13 (8,3 %)	0,7388
Клинически диагностированный асцит	149 (81,0 %)	119 (73,0 %)	0,0771
Асцит + косвенные признаки асцита	177 (95,7 %)	158 (96,3 %)	0,7517
Среднее АД, мм рт. ст.	78,9 (12,7)	78,2 (13,3)	0,6639
ЧСС, уд./мин	89,8 (19,0)	79,0 (19,5)	< 0,0001
Органная недостаточность:			
Печень	80 (43,2 %)	57 (34,8 %)	0,1051
Почки	89 (48,1 %)	89 (54,3 %)	0,2506
Головной мозг	51 (27,6 %)	30 (18,3 %)	0,0405
Свертывание крови	66 (35,7 %)	42 (25,6 %)	0,0423
Кровообращение	35 (18,9 %)	27 (16,5 %)	0,5492
Легкие	19 (10,3 %)	19 (11,6 %)	0,6938
Дисфункция почек	35 (22,2 %)	19 (13,8 %)	0,0624
Печеночная энцефалопатия легкой/умеренной степени	54 (34,2 %)	51 (37,0 %)	0,6281
Оценка по CLIF-C	51,4 (10,2)	49,5 (10,0)	0,1468
Оценка по MELD	28,9 (7,4)	27,1 (7,6)	0,0546
Лабораторные данные			
Гематокрит, %	27 (5)	27 (5)	0,6888
Число тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	97 (77)	81 (60)	0,0492
Уровень билирубина в сыворотке, мг/дл	13,8 (11,9)	10,1 (11,0)	0,0072
МНО	2,3 (1,0)	2,2 (1,0)	0,3580
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	35 (22–66)	34 (21–66)	0,5149
Аспартатаминотрансфераза, ЕД/л	77 (41–143)	68 (35–123)	0,4698
γ-глутамилтрансфераза, ЕД/л	77 (30–151)	70 (36–138)	0,6451
Уровень креатинина в сыворотке, мг/дл	2,0 (1,4)	2,1 (1,3)	0,4328
Уровень натрия в сыворотке, ммоль/л	134,3 (6,7)	136,0 (6,1)	0,0199
Число лейкоцитов, ×10 ⁹ /л	10,8 (6,6)	8,5 (5,8)	0,0021
Уровень С-реактивного белка в плазме, мг/л	33,5 (16–54)	25,4 (13–52)	0,4664
Степень ОПечНХ			
1	81 (43,8 %)	91 (55,5 %)	
2	73 (39,5 %)	57 (34,8 %)	
3	31 (16,7 %)	16 (9,7 %)	0,0474
Трансплантация печени через 28 дней	15 (8,1 %)	17 (10,4 %)	0,2009
Трансплантация печени через 90 дней	24 (13,1 %)	26 (16,2)	0,4660
28-дневная смертность	63 (34,1 %)	40 (24,4 %)	0,0482
90-дневная смертность	83 (44,9 %)	63 (38,4 %)	0,2228

Данные представлены в виде n (%), средних значений (стандартное отклонение) или медиан (межквартильный интервал).

чения в исследование. У 68 (87 %) из 78 участников, прекративших применение НСББ до включения в исследование, ОПечНХ была диагностирована к моменту включения в исследование. Частота развития ОПечНХ после включения в исследование в группах была сходной (13 % у пациентов, прекративших лечение, и 17 % у больных, продолживших прием НСББ) (см. дополнительную табл. 4).

Пациенты, получавшие НСББ, были статистически значимо старше, и у них в анамнезе значительно чаще имелись эпизоды декомпенсации по сравнению с теми, кто не применял НСББ. Последнее было обусловлено более частыми эпизодами желудочно-кишечных кровотечений в анамнезе у больных, получавших НСББ. Частота остальных эпизодов декомпенсации в группах была сходной. В ходе анализа не было выявлено различий между группами в отношении этиологии цирроза печени, числа пациентов с провоцирующими событиями и типа этих событий, за исключением активного алкоголизма в течение 3 мес. до госпитализации, который чаще отмечался у пациентов, не получавших НСББ. Не было также обнаружено различий между группами относительно распространенности асцита на основании как выявления клинически очевидного асцита на момент диагностики ОПечНХ, так и сочетания клинически очевидного асцита на момент включения в исследование и косвенных признаков асцита (применение диуретиков или парацентеза либо наличие спонтанного бактериального перитонита) в течение 1 нед. после постановки диагноза.

Как и ожидалось, ЧСС у пациентов, получавших НСББ, была статистически значимо меньше. Это коррелировало с более высоким уровнем натрия в сыворотке. Число лейкоцитов и уровень билирубина были статистически значимо ниже у пациентов, получавших НСББ. Оценка по MELD была ниже в группе НСББ, но разница не достигла статистической значимости (28,9 [SD 7,4] vs 27,1 [SD 7,6]; $p = 0,056$). Между группами не было выявлено различий в показателях среднего артериального давления (САД), гематокрита, креатинина сыворотки и С-реактивного белка в плазме.

Органная недостаточность, оценки по прогностическим шкалам, степень ОПечНХ на момент диагностики и динамика ОПечНХ в течение 3–7 дней после постановки диагноза

Распространенность церебральной дисфункции и нарушений свертывания была статистически значимо ниже

у пациентов, получавших НСББ. Распространенность недостаточности других органов статистически значимо не различалась между группами. Существенных различий в частоте развития церебральной дисфункции не было, однако почечная недостаточность встречалась реже у пациентов, получавших НСББ ($p = 0,06$). Уровень креатинина на момент последнего визита в ходе исследования был сходным (НСББ: 1,79 мг/дл [SD 1,39]; отсутствие НСББ: 1,73 мг/дл [SD 1,12]). Оценки по шкале CLIF-C в группах также были сходными (см. табл. 1). Тем не менее отмечались статистически значимые различия в тяжести ОПечНХ. Распространенность ОПечНХ 1-й степени (ОПечНХ-1) была выше у пациентов, получавших НСББ. Напротив, распространенность ОПечНХ-2 и ОПечНХ-3 была выше у больных, не получавших НСББ.

У пациентов, не получавших НСББ, клиническое течение ОПечНХ на ранней стадии было значительно более тяжелым. Изменение степени ОПечНХ через 3–7 дней после постановки диагноза у 319 пациентов с полным набором данных представлено в табл. 2. Среди пациентов, не получавших НСББ, у 40 (23,4 %) больных произошло прогрессирование ОПечНХ до более тяжелой степени по сравнению с 21 (14,2 %) пациентом в группе НСББ ($p = 0,0371$). Это позволяет предположить наличие защитного эффекта НСББ против прогрессирования данного синдрома (относительный риск 0,61; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,38–0,98). Более того, число пациентов с полным разрешением исходной ОПечНХ в группе НСББ было выше, чем среди не получавших НСББ (46,6 vs 37,4 %), хотя в этом случае статистическая значимость не была достигнута ($p = 0,967$). На рис. 1 отобразено улучшение или ухудшение ОПечНХ в течение 3–7 дней с момента диагностики. Важно отметить, что в группе НСББ было больше пациентов, у которых произошло разрешение ОПечНХ-1 (43,2 vs 27,5 %; $p = 0,0032$), тогда как ухудшение ОПечНХ-1 статистически значимо чаще отмечалось у больных, не получавших НСББ (18,1 vs 10,1 %; $p = 0,0427$).

Смертность и выживаемость

Ранняя (28-дневная) смертность (см. табл. 1) была статистически значимо выше, а вероятность выживания (рис. 2) статистически значимо ниже у пациентов, не получавших НСББ. При оценке вероятности смерти у пациентов, получавших и не получавших НСББ, с равными оценками по шкале CLIF-C (рис. 3) кривая, построенная для принимав-

Таблица 2. Изменение степени ОПечНХ в течение недели после ее развития в зависимости от получения НСББ

Степень ОПечНХ на момент диагностики	Степень ОПечНХ через 3–7 дней после диагностики				Степень ОПечНХ в момент диагностики	Степень ОПечНХ через 3–7 дней после диагностики				
	Отсутствие НСББ (n = 171)					Применение НСББ (n = 148)				
	Отсутствие ОПечНХ	1	2	3	Отсутствие ОПечНХ	1	2	3		
1 (n = 76)	36 (47,4 %)	19 (25,0 %)	12 (15,8 %)	9 (11,8 %)	1 (n = 83)	53 (63,9 %)	19 (22,9 %)	5 (6,0 %)	6 (7,2 %)	
2 (n = 68)	24 (35,3 %)	7 (10,3 %)	18 (26,5 %)	19 (27,9 %)	2 (n = 52)	15 (28,9 %)	9 (17,3 %)	18 (34,6 %)	10 (19,2 %)	
3 (n = 27)	4 (14,8 %)	2 (7,4 %)	4 (14,8 %)	17 (63,0 %)	3 (n = 13)	1 (7,7 %)	0	2 (15,4 %)	10 (76,9 %)	
Изменение исходной степени ОПечНХ										
Разрешение ОПечНХ	64/171 (37,4 %)				Разрешение ОПечНХ	69/148 (46,6 %)				$p = 0,0967$
Ухудшение ОПечНХ	40/171 (23,4 %)				Ухудшение ОПечНХ	21/148 (14,2 %)				$p = 0,0371$

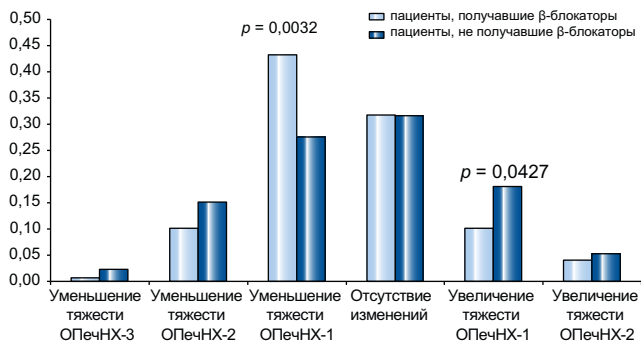


Рис. 1. Изменение степени ОПечНХ через 1 нед. после диагностики в зависимости от применения неселективных β-блокаторов

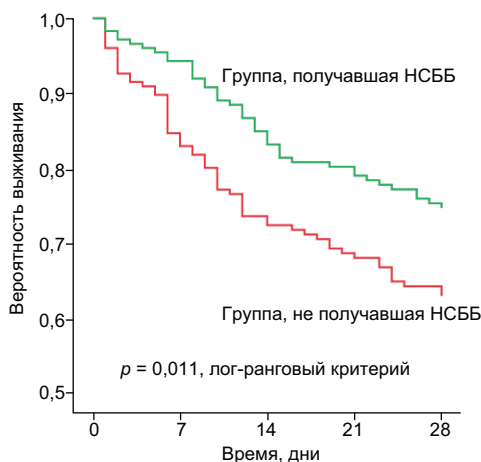


Рис. 2. Кривые выживаемости Каплана—Мейера через 28 дней после диагностики ОПечНХ у пациентов, получавших (зеленая линия) и не получавших (красная линия) неселективные β-блокаторы

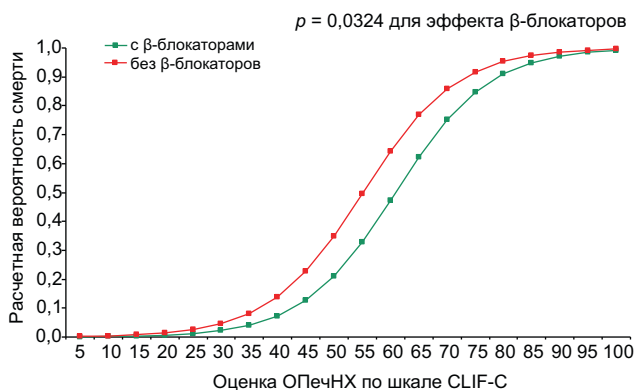


Рис. 3. Расчетная вероятность смерти через 28 дней в модели логистической регрессии у пациентов с ОПечНХ, получавших (зеленая линия) и не получавших (красная линия) неселективные β-блокаторы, в зависимости от оценки по шкале CLIF-C

ших НСББ пациентов, была существенно смещена вправо. Это свидетельствует о том, что при одинаковых оценках по шкале показатель смертности был ниже у пациентов, получавших НСББ. Показатели смертности через 6 мес. и 1 год в группах были сходными (НСББ: 47,6 и 51,8 %; отсутствие НСББ: 49,7 и 56,8 %; $p = 0,64$ и $p = 0,35$ соответственно).

Влияние НСББ на выживаемость

В табл. 3 представлены результаты однофакторного анализа потенциальных факторов риска смерти. Ранняя смертность была статистически значимо связана с наличием более одного провоцирующего события в анамнезе, повышением ЧСС, более высокой распространенностью органной недостаточности (статистически значимой только для печени, головного мозга и кровообращения), повышением оценок по CLIF-C и MELD, более высокими показателями билирубина в сыворотке, МНО, аспартатаминотрансферазы, сывороточного креатинина и лейкоцитов, а также с более высокой степенью ОПечНХ и отсутствием НСББ в лечении.

Ни одна из исходных характеристик пациентов (возраст, пол, этиология цирроза печени, наличие эпизодов декомпенсации и событий, спровоцировавших развитие ОПечНХ, в анамнезе и результаты клинического обследования) не была статистически значимо связана с применением НСББ и смертностью (см. табл. 1 и 3). Для коррекции эффектов лечения с учетом неравномерного распределения между группами факторов, не имевших отношения к тяжести заболевания печени, при поступлении была создана логистическая регрессионная модель для 28-дневной смертности. Модель включала возраст, наличие эпизодов декомпенсации в анамнезе и активный алкоголизм в течение предшествующих 3 мес. до госпитализации, а также характер лечения. Скорректированный защитный эффект терапии, установленный с помощью этой модели, оказался статистически значимым. Сокращение риска (отношение шансов) при применении НСББ составило 0,596 (95% ДИ 0,361–0,985; $p = 0,0436$). Лечение НСББ могло предотвратить 1 летальный исход на 11 пациентов (95% ДИ 6–334). Основные причины смерти в группах были сходными и были обусловлены преимущественно прогрессированием полиорганной недостаточности или развитием септического шока (см. дополнительную табл. 5).

В группе пациентов, прекративших получать НСББ после развития ОПечНХ, отмечались более высокие показатели 28-дневной (37,2 vs 13 %; $p < 0,0005$) и 3-месячной (50 vs 14,7 %; $p < 0,001$) смертности по сравнению с продолжившими прием НСББ. Несмотря на сходные оценки по MELD в обеих группах, у больных, прекративших прием НСББ, имелась более высокая вероятность развития циркуляторной и дыхательной недостаточности и наличия более высокой оценки по шкале CLIF-C (51,6 [SD 11,3] vs 46,9 [SD 8,2]; $p < 0,02$). САД было практически одинаковым в обеих группах, однако ЧСС была ниже в группе, продолжившей прием НСББ. Уровни маркеров воспаления, лейкоцитов и С-реактивного белка были сопоставимыми (см. дополнительную табл. 4).

Таблица 3. Характеристики, связанные с 28-дневной смертностью у пациентов с ОПечНХ, получавших и не получавших НСББ в течение 3 мес. до ее диагностики

Показатель	28-дневная выживаемость, n = 246	28-дневная смертность, n = 103	p
Возраст, лет	55,5 (12,3)	56,2 (10,6)	0,6222
Мужской пол	168 (68,3 %)	60 (58,3 %)	0,0722
Причина цирроза			
Только употребление алкоголя	135 (56,5 %)	63 (63,6 %)	0,2245
Только гепатит С	33 (13,8 %)	15 (15,2 %)	0,7473
Гепатит С + алкоголь	26 (10,9 %)	5 (5,1 %)	0,1010
Другая причина	45 (18,8 %)	16 (16,2 %)	0,5618
Эпизоды декомпенсации в анамнезе	183 (77,9 %)	70 (70,0 %)	0,1251
Асцит	160 (87,9 %)	60 (85,7 %)	0,6388
Печеночная энцефалопатия	84 (46,9 %)	38 (55,9 %)	0,2086
Желудочно-кишечное кровотечение	53 (29,4 %)	24 (35,8 %)	0,3361
Спонтанный бактериальный перитонит	31 (17,8 %)	8 (12,3 %)	0,3052
Другое	39 (22,3 %)	10 (14,9 %)	0,2023
Потенциальное событие, спровоцировавшее ОПечНХ			
Минимум 1 провоцирующее событие	140 (59,6 %)	65 (64,4 %)	0,4099
> 1 провоцирующего события	39 (16,6 %)	28 (27,7 %)	0,0193
Бактериальная инфекция	73 (29,7 %)	37 (35,9 %)	0,2519
Желудочно-кишечное кровотечение	32 (13,0 %)	21 (20,4 %)	0,0797
Активный алкоголизм до поступления	53 (23,1 %)	25 (25,3 %)	0,6805
Другие провоцирующие события	16 (6,8 %)	10 (9,9 %)	0,3362
Клинически диагностированный асцит	185 (75,8 %)	83 (80,6 %)	0,3337
Асцит + косвенные признаки асцита	235 (95,6 %)	100 (97,1 %)	0,7655
Среднее АД, мм рт. ст.	79,5 (11,9)	76,6 (14,9)	0,1094
ЧСС, уд./мин	81,7 (18,8)	91,4 (20,8)	< 0,0001
Органная недостаточность			
Печень	86 (35,0 %)	51 (49,5 %)	0,0111
Почки	119 (48,4 %)	59 (57,3 %)	0,1289
Головной мозг	47 (19,1 %)	34 (33,0 %)	0,0050
Свертывание крови	70 (28,5 %)	38 (36,9 %)	0,1199
Кровообращение	35 (14,2 %)	27 (26,2 %)	0,0075
Легкие	23 (9,4 %)	15 (14,6 %)	0,1538
Дисфункция почек	34 (16,8 %)	20 (21,3 %)	0,2173
Печеночная энцефалопатия легкой/умеренной степени	71 (35,2 %)	34 (36,2 %)	0,9803
Оценка по CLIF-C	47,1 (8,6)	57,4 (9,6)	< 0,0001
Оценка по MELD	26,5 (7,2)	31,3 (7,2)	< 0,0001
Лабораторные данные			
Гематокрит, %	27 (5)	26 (5)	0,2100
Число тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	91 (71)	86 (68)	0,5484
Уровень билирубина в сыворотке, мг/дл	10,6 (10,9)	15,2 (12,5)	0,0018
МНО	2,1 (1,0)	2,4 (0,9)	0,0353
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	33 (19–54)	42 (28–78)	0,0570
Аспартатаминотрансфераза, ЕД/л	64 (36–107)	103 (55–194)	0,0237
γ-глутамилтрансфераза, ЕД/л	72 (37–138)	76 (26–151)	0,4594
Уровень креатинина в сыворотке, мг/дл	1,9 (1,2)	2,4 (1,5)	0,0022
Уровень натрия в сыворотке, ммоль/л	135,3 (6,3)	134,6 (6,8)	0,3870
Степень ОПечНХ			
1	135 (54,9 %)	37 (35,9 %)	
2	97 (39,4 %)	33 (32,0 %)	
3	14 (5,7 %)	33 (32,0 %)	< 0,0001
Терапия НСББ	124 (50,4 %)	40 (38,8 %)	0,0482

Данные представлены в виде n (%), средних значений (стандартное отклонение) или медиан (межквартильный интервал).

Связь между применением НСББ, числом лейкоцитов и тяжестью ОПечНХ

В табл. 4 отражена связь между применением НСББ, числом лейкоцитов и тяжестью ОПечНХ. При ОПечНХ-1 и

ОПечНХ-2 на момент поступления число лейкоцитов было статистически значимо ниже у пациентов, получавших НСББ, по сравнению с не лечеными этими препаратами. Однако этот показатель у пациентов с ОПечНХ-3 был сходным (табл. 4, А). У больных с ухудшением степени ОПечНХ

Таблица 4. Связь между числом лейкоцитов, тяжестью ОПечНХ и применением НСББ

А. Число лейкоцитов (среднее и SD) в зависимости от степени тяжести первого эпизода ОПечНХ у пациентов, получавших и не получавших β-блокаторы									
Степень ОПечНХ	Пациенты, не получавшие НСББ			Пациенты, получавшие НСББ			p для разницы между группами		
1	9,0 (6,4)			7,2 (4,9)			0,0824		
2	11,9 (6,6)			8,6 (5,4)			0,0042		
3	12,1 (6,3)			13,5 (8,2)			0,5428		

В. Число лейкоцитов (среднее и SD) в зависимости от изменения первоначальной степени ОПечНХ через 3–7 дней у пациентов, получавших и не получавших β-блокаторы									
Степень ОПечНХ через 3–7 дней	Все пациенты			Пациенты без бактериальных инфекций			Пациенты с бактериальными инфекциями		
	Отсутствие НСББ	Прием НСББ	p	Отсутствие НСББ	Прием НСББ	p	Отсутствие НСББ	Прием НСББ	p
Ухудшение	13,2 (7,0)	7,4 (6,2)	0,0001	11,8 (7,3)	7,1 (3,7)	0,0157	15,4 (6,0)	7,7 (5,1)	0,0038
Отсутствие изменений или улучшение	9,9 (6,4)	8,8 (4,3)	0,1920	9,0 (5,9)	8,2 (6,1)	0,4196	12,2 (7,0)	10,1 (6,4)	0,2043

С. Число лейкоцитов (среднее и SD) в зависимости от изменения первоначальной степени ОПечНХ к моменту окончания стационарного лечения у пациентов, получавших и не получавших β-блокаторы									
Степень ОПечНХ в конце периода госпитализации	Все пациенты			Пациенты без бактериальных инфекций			Пациенты с бактериальными инфекциями		
	Отсутствие НСББ	Прием НСББ	p	Отсутствие НСББ	Прием НСББ	p	Отсутствие НСББ	Прием НСББ	p
Ухудшение	13,9 (6,7)	8,2 (5,5)	0,0008	13,0 (7,3)	8,1 (5,8)	0,0325	15,2 (5,7)	8,3 (5,1)	0,0086
Отсутствие изменений или улучшение	9,8 (6,4)	8,6 (6,1)	0,1608	8,6 (5,6)	7,9 (5,8)	0,4674	12,6 (7,2)	9,9 (6,4)	0,1111

число лейкоцитов также было статистически значимо выше при отсутствии терапии НСББ (табл. 4, В).

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые было продемонстрировано, что у пациентов с циррозом печени и ОПечНХ применение НСББ безопасно, не зависит от других факторов и приводит к повышению 28-дневной выживаемости. Сокращение 28-дневной смертности на фоне терапии НСББ было обусловлено существенно более высоким числом пациентов с ОПечНХ меньшей тяжести на момент поступления и дальнейшим полным ее разрешением или уменьшением. Это сокращение 28-дневной смертности не привело к снижению отдаленной смертности, что может быть связано с относительно небольшим числом летальных исходов через 6 мес. и через 1 год. Механизмом этого улучшения, возможно, является вызванное применением НСББ уменьшение тяжести системного воспалительного ответа, о чем свидетельствует более низкое число лейкоцитов и С-реактивного белка как на момент поступления, так и в ходе наблюдения. Полученные результаты позволяют предположить, что продолжение терапии НСББ у пациентов с циррозом печени снижает тяжесть развивающейся в дальнейшем ОПечНХ и предотвращает ее прогрессирование, что все вместе способствует сокращению смертности.

Системное воспаление, характеризующееся повышением числа лейкоцитов, и ЧСС служат патофизиологическими маркерами ОПечНХ [1, 2, 4, 5, 8]. Как было продемонстрировано в предыдущих исследованиях, у умерших больных с ОПечНХ отмечалось статистически значимое повышение этих маркеров и число лейкоцитов было независимым прогностическим фактором смерти [2, 4]. Применение НСББ коррелировало со значительным сокращением числа лейкоцитов, что происходило в соответствии со снижением ЧСС. Как показано в табл. 4, у

пациентов, не получавших НСББ, с ОПечНХ-1 и ОПечНХ-2 число лейкоцитов было выше, чем у соответствовавших им больных, получавших НСББ. Необходимо отметить, что число лейкоцитов было также значительно выше у больных, у которых произошло прогрессирование ОПечНХ до более тяжелой степени. Точный механизм этого явления пока неизвестен. Возможно, оно отражает влияние НСББ на симпатическую нервную систему, которая, как известно, способствует развитию недостаточности клеточного иммунитета при сепсисе [19–22]. Эта гипотеза подлежит изучению в ходе дальнейших исследований. Кроме того, НСББ могут уменьшать системное воспаление за счет усиления моторики кишечника и сокращения бактериальной транслокации [16, 17], факторов, приводящих к сенсibilизации органов-мишеней к последующему воспалительному повреждению [23]. Это свидетельствует в пользу стерилизации кишечника с помощью норфлоксацина и рифамикина, которые, как было доказано, вызывают сокращение частоты развития почечной недостаточности и печеночной энцефалопатии у чувствительных к этим препаратам пациентов [24, 25]. В соответствии с этой гипотезой в проведенном недавно метаанализе было показано, что применение НСББ приводит к сокращению риска спонтанного бактериального перитонита (СБП) у пациентов с циррозом печени [26]. С другой стороны, наблюдаемый эффект НСББ может представлять собой результат прямого лекарственного действия. Применение эсмола, селективного β₁-блокатора, изучалось у пациентов с тяжелым септическим шоком (без цирроза печени). Продемонстрировано безопасное применение препарата с потенциальным положительным влиянием на функцию органов и маркеры воспаления [18]. Все вместе множественные механизмы, действующие посредством как β₁-, так и β₂-сигнальных путей, могут быть вовлечены в процесс модификации системного воспалительного ответа, наблюдаемого в настоящем исследовании. Необходимы дальнейшие исследования для установления роли адре-

норецепторов, степени активации симпатической нервной системы и их роли в модификации воспалительного ответа.

Впервые нежелательное влияние НСББ на выживаемость было описано в ретроспективных исследованиях у больных с рефрактерным асцитом [9]. Предполагаемый механизм повышения смертности у пациентов с рефрактерным асцитом состоял в увеличении частоты циркуляторных нарушений после парацентеза при лечении НСББ [10]. В настоящем исследовании тяжелый асцит и почечная недостаточность имелись у сходного числа пациентов в обеих группах. САД на момент поступления было также практически одинаковым в обеих группах. В проведенных позднее исследованиях, в которых приняло участие большее число пациентов, не было подтверждено повышение смертности у больных с рефрактерным асцитом, получавших НСББ [11, 13]. Так, в многоцентровом исследовании, выполненном у пациентов с декомпенсацией, включенных в лист ожидания трансплантации печени, назначение НСББ коррелировало с повышением выживаемости [13]. Более того, в проведенном недавно систематическом обзоре, который включал 9 исследований, посвященных применению НСББ, 1 исследование «случай-контроль» и 4 ретроспективных анализа, было обнаружено, что повышение смертности наблюдалось только в одной из перечисленных выше работ [27]. В соответствии с данными этих исследований, а также результатами настоящего анализа мы не обнаружили доказательств того, что у пациентов с асцитом легкой или тяжелой степени и наличием или отсутствием косвенных признаков асцита происходит ухудшение состояния на фоне применения НСББ.

За последние 5 лет или около этого результаты ретроспективных исследований поставили под сомнение роль НСББ у больных СБП [11]. Бактериальная инфекция в качестве причины острой декомпенсации в настоящем исследовании отмечалась одинаково часто у пациентов, как леченных, так и не леченных НСББ, что согласуется с данными, полученными в США, которые свидетельствуют об отсутствии различий в частоте развития инфекции у больных с компенсированным и декомпенсированным циррозом печени [28]. Важно отметить, что выживаемость в настоящем исследовании не зависела от наличия, типа и локализации инфекции. Эти данные имеют большое значение, учитывая недавние споры относительно применения НСББ у больных СБП [11, 13, 16]. В крупном австрийском ретроспективном исследовании с участием 1 медицинского центра, которое включало 182 пациента, авторы высказали предположение, что назначение НСББ у больных СБП связано с повышением риска почечной недостаточности и смерти [11]. В подгруппе больных СБП в настоящем исследовании не было выявлено различий в показателях смертности между пациентами, получавшими и не получавшими НСББ. Serste et al. недавно сообщили о том, что применение НСББ коррелировало с повышением риска острой почечной недостаточности у пациентов с алкогольным гепатитом, что также не было подтверждено в настоящем исследовании [12]. Полученные данные убедительно опровергают необходимость отмены НСББ у больных с рефрактерным асцитом, СБП или алкогольным гепатитом при отсутствии специфических противопоказаний к применению этих препаратов.

Необходимо отметить, что в настоящем исследовании большинство пациентов принимали пропранолол в дозе 40 мг (диапазон 20–80 мг) в сутки или аналогичную дозу другого НСББ, что ниже, чем в большинстве проведенных ранее исследований [9–12]. Влияние НСББ на ОПечНХ, по-видимому, характерно для всего класса препаратов, поскольку не было выявлено различий в исходах при лечении пропранололом или другими НСББ. Дополнительный анализ, в котором оценивались эффекты применения низких доз (< 40 мг) по сравнению с дозой 40 мг и выше, не показал статистически значимых различий между группами в отношении влияния на воспалительный ответ или смертность. Как ни парадоксально, САД было выше у пациентов, получавших более высокие дозы НСББ, однако ЧСС была сходной, указывая на то, что эти более высокие дозы не оказывали вредного воздействия, поскольку не вызывали побочного влияния на САД. Точный механизм, лежащий в основе благоприятного эффекта НСББ в таких низких дозах, пока неизвестен. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить, можно ли достичь не связанных с гемодинамикой благоприятных эффектов НСББ у пациентов с циррозом печени на фоне применения таких низких доз. Несмотря на ОПечНХ, около 50 % больных продолжили терапию НСББ, доза которых была снижена лишь у небольшой доли пациентов ($n = 8$; 10,3 %). Показатели 28- и 90-дневной смертности у больных, продолживших терапию НСББ, были статистически значимо ниже, чем у пациентов, у которых НСББ были отменены. Этот эффект не зависел ни от каких статистически значимых различий в уровне маркеров системного воспаления, таких как число лейкоцитов или уровень С-реактивного белка. Несмотря на то что ЧСС была ниже у пациентов, продолживших получать НСББ, САД в группах было сходным. Однозначно связать повышение выживаемости с влиянием продолжающегося применения НСББ нельзя, поскольку среди пациентов, прекративших их прием, отмечалось большее число больных с ОПечНХ-3, а также циркуляторной и дыхательной недостаточностью, что приводило к более высоким оценкам по шкале CLIF-C. Необходимо проведение специально разработанных исследований, чтобы получить четкие выводы.

Пациенты, продолжившие получать НСББ, были несколько старше, и у них отмечалась тенденция к наличию эпизодов декомпенсации в анамнезе и меньшая вероятность наличия активного алкоголизма. Эти факторы коррелировали со статистически значимым снижением ЧСС и числа лейкоцитов. В настоящем исследовании, которое было сконцентрировано на изучении пациентов с ОПечНХ, алкоголизм не был связан с 28-дневной смертностью. Причина разницы в назначении НСББ в настоящем исследовании может объясняться тем, что у пациентов, активно употребляющих алкоголь, более высокая вероятность первого обращения с эпизодом острой декомпенсации, а у пациентов с предшествовавшей декомпенсацией имела вероятность начала терапии НСББ во время предыдущего эпизода декомпенсации. Тем не менее из базы данных исследования CANONIC не совсем ясно, почему части пациентов были назначены НСББ. Вероятность назначения НСББ была более высокой у больных, перенесших ранее кровотечение из варикозно-расширенных вен, которые входят в группу с более высоким риском смерти, по сравнению с популяцией без предшествовавшего кро-

вотечения из варикозно-расширенных вен. Смертность от кровотечения из варикозно-расширенных вен у пациентов, получавших и не получавших НСББ, была сходной. В связи с этим защитный эффект НСББ у таких больных представляется еще более важным [28]. Чтобы учесть эти переменные, была разработана модель логистической регрессии, но улучшение выживаемости на фоне применения НСББ оказалось независимым от них.

Частота развития ОПечНХ у больных, получавших НСББ, была сопоставимой с таковой у пациентов, не получавших НСББ, однако число пораженных органов, отражавшее тяжесть ОПечНХ, было меньше на фоне терапии НСББ. Как показано в табл. 1 и 2, применение НСББ было независимым прогностическим фактором более высокой вероятности развития ОПечНХ-1 в отличие от ОПечНХ-3, которая связана с неблагоприятным прогнозом [2, 4]. Как продемонстрировано на рис. 3 и было показано ранее, 28-дневную смертность больных с ОПечНХ можно прогнозировать на основании оценки по шкале CLIF-C, числа лейкоцитов и возраста [4]. На рис. 3 видно, что для каждой конкретной оценки по шкале CLIF-C (за исключением двух крайних оценок, при которых смертность очень низкая или очень высокая) смертность у пациентов, получавших НСББ, была статистически значимо ниже. Это свидетельствует о независимом благоприятном влиянии НСББ на выживаемость у больных ОПечНХ.

В исследовании, проведенном недавно Gustot et al. [29], подчеркивается динамическая природа ОПечНХ, т. е. у пациентов может произойти быстрое изменение стадии ОПечНХ вплоть до разрешения любой степени тяжести. Напротив, у больных с ранними стадиями возможно прогрессирование до более поздних стадий. Эта динамическая природа ОПечНХ нагляднее всего проявляется в течение 1-й недели после госпитализации, и прогностическое значение этих изменений отражается в шкале CLIF-C, в которой прогноз исходов постепенно улучшается в течение 1-й недели. Клиническое значение этой динамической природы синдрома ОПечНХ состоит в возможности вмешательства, отбора пациентов для трансплантации печени и оценке целесообразности лечения. При ОПечНХ любой степени тяжести полное разрешение ОПечНХ в течение 1-й недели наблюдалось у большинства больных, получавших НСББ, в отличие от пациентов без лечения. Однако эта разница не достигла статистической значимости. Тем не менее среди пациентов, не получавших НСББ, было статистически значимо больше тех, у кого произошло ухудшение ОПечНХ до более тяжелой степени.

Возможным недостатком настоящего исследования является то, что оно не было разработано специально для изучения роли НСББ. В связи с этим в нем отсутствуют данные относительно приверженности к лечению и конкретных причин назначения и отмены НСББ. Однако большой объем, проспективный дизайн, тщательный сбор и анализ полученных данных сокращали влияние этого важного недостатка. Отсутствие данных относительно классификации рефрактерного асцита затrudняет выводы о применении НСББ. Однако полное отсутствие даже признаков ухудшения, аналогичная частота нарушения функции почек и повышение общей выживаемости на фоне применения НСББ делают убедительным вывод о том, что терапия НСББ безопасна даже в этой популяции.

Итак, результаты, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о том, что продолжающееся лечение с помощью НСББ безопасно у пациентов с циррозом печени, у которых развилась ОПечНХ, и что их применение сопровождается повышением выживаемости. В настоящем исследовании не удалось подтвердить ни один из неблагоприятных эффектов НСББ у больных с асцитом, СБП или алкогольным гепатитом. Механизм действия НСББ в данном случае связан с модификацией системного воспалительного ответа, нарушение которого является ключевым патофизиологическим звеном ОПечНХ, однако точный механизм требует дальнейшего изучения. НСББ представляют собой безопасный, недорогой и эффективный метод лечения пациентов с циррозом печени, и до момента получения данных проспективных исследований следует тщательно продумать решение об отмене этих препаратов, поскольку их применение приводит к снижению смертности в случае ОПечНХ.

Спонсоры

Консорциум EASL-CLIF

Консорциум EASL-CLIF представляет собой сеть из 63 европейских университетских клиник, цель которой состоит в проведении исследований по патофизиологии, диагностике и лечению хронической печеночной недостаточности. За период 2009–2012 гг. консорциум получил неограниченные гранты от компаний Grifols и Gambro. Компания Grifols продлила неограниченный грант еще на 4 года. Консорциум не получает другой поддержки. Получению грантов консорциумом EASL-CLIF способствует Fundacio Clinic — фонд, действующий под руководством клинической больницы и Университета Барселоны. Vicente Arroyo (председатель), Mauro Bernardi (вице-председатель) и члены наблюдательного комитета не имеют отношения к компаниям Grifols или Gambro, за исключением участия в международных конференциях (во время которых они могли получать гонорары) или участия в качестве исследователей в специальных проектах, не имеющих отношения к консорциуму. До настоящего момента консорциумом не было выполнено исследований, которые поддерживались фармацевтическими компаниями. Научная программа консорциума EASL-CLIF и специальные протоколы исследования составляются исключительно членами наблюдательного комитета без участия фармацевтических компаний.

PG получил грант от Fondo de Investigacion Sanitaria Carlos III с совместным финансированием FEDER: FIS_PI12/00330.

Конфликты интересов

Rajiv Jalan работал в качестве научного консультанта в компании Conatus Pharma, получил гонорар за чтение лекций от компании Gambro, является научным сотрудником в компаниях Gambro, Grifols и главным исследователем в спонсируемом промышленностью исследовании (Sequana Medical). Он также является изобретателем препарата

L-орнитинфенилацетата (OCR-002), который был лицензирован UCL (Объединенной клинической лабораторией) для компании Osega Therapeutics. Он также является основателем дочерней компании UCL Yaqrit Ltd. и Cyberliver Ltd. Pere Gines получил гонорар в качестве спикера и грант на исследование от компании Grifols, работал в качестве научного консультанта в компаниях Ferring и Sequana, а также получил грант на исследование от Sequana.

Вклад авторов

RJ, VA, RPM — разработка идеи, дизайна и протокола исследования, написание рукописи; MP — выполнение анализов исследования; KLT, GM, JM — помощь в написании рукописи и обзор интеллектуального содержания протокола; FB, MC, JS, PG, RM — критический обзор протокола исследования, написание и обзор рукописи.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье представлены в англоязычном приложении к журналу на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.018>.

Литература

- [1] Jalan R, Williams R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif* 2002;20:252–261.
- [2] Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426–1437, 37.e1–e9.
- [3] Jalan R, Pavesi M, Saliba F, et al. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2015;62:831–840.
- [4] Jalan R, Saliba F, Pavesi M, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2014;61:1038–1047.
- [5] Jalan R, Stadlbauer V, Sen S, Cheshire L, Chang YM, Mookerjee RP. Role of predisposition, injury, response and organ failure in the prognosis of patients with acute-on-chronic liver failure: a prospective cohort study. *Crit Care* 2012;16:R227.
- [6] Mookerjee RP, Sen S, Davies NA, Hodges SJ, Williams R, Jalan R. Tumour necrosis factor alpha is an important mediator of portal and systemic haemodynamic derangements in alcoholic hepatitis. *Gut* 2003;52:1182–1187.
- [7] Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004;39:1390–1397.
- [8] Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol* 2015;62:S131–S143.
- [9] Serste T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2010;52:1017–1022.
- [10] Serste T, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Melot C, Valla D, et al. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: a cross-over study. *J Hepatol* 2011;55:794–799.
- [11] Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsecs T, Pfisterer N, Kruzik M, et al. Nonselective b blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2014;146:1680–1690.
- [12] Serste T, Njimi H, Degre D, Deltenre P, Schreiber J, Lepida A, et al. The use of beta-blockers is associated with the occurrence of acute kidney injury in severe alcoholic hepatitis. *Liver Int* 2015;35:1974–1982.
- [13] Leithead JA, Rajoriya N, Tehami N, Hodson J, Gunson BK, Tripathi D, et al. Non-selective b-blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation. *Gut* 2015;64:1111–1119.
- [14] de Franchis RBavero V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53:762–768.
- [15] Lebrech D, Nouel O, Bernuau J, Bouygues M, Rueff B, Benhamou JP. Propranolol in prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet* 1981;1:920–921.
- [16] Ge PS, Runyon BA. Beta-blockers in cirrhosis: thank you for your attention. *J Hepatol* 2014;61:451–452.
- [17] Madsen BS, Havelund T, Krag A. Targeting the gut-liver axis in cirrhosis: antibiotics and non-selective β -blockers. *Adv Ther* 2013;30:659–670.
- [18] Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1683–1691.
- [19] Worlicek M, Knebel K, Linde HJ, Moleda L, Scholmerich J, Straub RH, et al. Splanchnic sympathectomy prevents translocation and spreading of E coli but not S aureus in liver cirrhosis. *Gut* 2010;59:1127–1134.
- [20] Schaper J, Wagner A, Enigk F, Brell B, Mousa SA, Habazettl H, et al. Regional sympathetic blockade attenuates activation of intestinal macrophages and reduces gut barrier failure. *Anesthesiology* 2013;118:134–142.
- [21] Elenkov IJ, Iezzoni DG, Daly A, Harris AG, Chrousos GP. Cytokine dysregulation, inflammation and well-being. *Neuroimmunomodulation* 2005;12:255–269.
- [22] Pecivova J, Macickova T, Lojek A, Gallova L, Ciz M, Nosal' R, et al. Effect of carvedilol on reactive oxygen species and enzymes linking innate and adaptive immunity. *Neuro Endocrinol Lett* 2006;160–163.
- [23] Shah N, Dhar D, El Zahraa Mohammed F, Habtesion A, Davies NA, Jover-Cobos M, et al. Prevention of acute kidney injury in a rodent model of cirrhosis following selective gut decontamination is associated with reduced renal TLR4 expression. *J Hepatol* 2012;56:1047–1053.
- [24] Fernandez J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818–824.
- [25] Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071–1081.
- [26] Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, et al. Beta-Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver Int* 2009;29:1189–1193.
- [27] Kimer N, Feineis M, Møller S, Bendtsen F. Beta-blockers in cirrhosis and refractory ascites: a retrospective cohort study and review of the literature. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:129–137.
- [28] Bajaj JS, Ratliff SM, Heuman DM, Lapane KL. Non-selective beta-blockers are not associated with serious infections in veterans with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:407–414.
- [29] Gustot T, Fernandez J, Garcia E, et al. Clinical course of acute-on-chronic liver failure and effects on prognosis. *Hepatology* 2015;62:243–252.