

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРЛИПРЕССИНА У ПАЦИЕНТОВ С ПОРТАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ****М.С. Жигалова^{1*}, В.В. Киселев¹, П.А. Ярцев¹, С.Н. Кузнецов¹, С.С. Лаптинов¹,
Ю.С. Тетерин¹, В.В. Кулабухов¹, А.Н. Наседкина²**¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва
² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва**EFFECTIVENESS OF TERLIPRESSIN IN PATIENTS WITH PORTAL HYPERTENSION
AND LIVER CIRRHOSIS****M.S. Zhigalova^{1*}, V.V. Kiselev¹, P.A. Yartsev¹, S.N. Kuznetsov¹, S.S. Laptinov¹,
Yu.S. Teterin¹, V.V. Kulabukhov¹, A.N. Nasedkina²**¹ Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation***E-mail:** mari-zhi91@mail.ru**Аннотация**

Наиболее опасным проявлением портальной гипертензии является кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) и/или желудка. Согласно Национальным клиническим рекомендациям «Фиброз и цирроз печени» (2021), для профилактики рецидивов кровотечения целесообразно применение вазоактивных веществ, таких как терлипрессин и октреотид.

Цель исследования – оценить эффективность терлипрессина в комплексной терапии портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени. **Материалы и методы.** В настоящее ретроспективно-проспективное исследование были включены 75 пациентов (из них 62.7% мужчин) с диагнозом «цирроз печени, ВРВП с кровотечением». Средний возраст пациентов составил 44.6 ± 10.8 года. Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по тяжести состояния, возрасту и полу. Всем была проведена стандартизированная интенсивная терапия. В основной группе ($n = 29$) в качестве вазоактивного вещества для профилактики рецидивов кровотечения из ВРВП использовали терлипрессин, введение осуществляли путем непрерывной внутривенной инфузии 400 мкг/ч в течение 48 ч, затем 200 мкг/ч в следующие 72 ч. Группу сравнения ($n = 46$) составили пациенты, которым в качестве вазоактивного вещества вводили октреотид (болюсно 50 мкг/ч при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии, затем путем длительной инфузии 50 мкг/ч). Длительность курса – пять дней. Оценку портальной гипертензии проводили в первые сутки пребывания пациента в ОРИТ и после курса применения вазоактивного препарата на шестые сутки. **Результаты.** По данным ультразвукового исследования в основной группе после лечения отмечалось уменьшение диаметра воротной вены: исходно 1.49 ± 0.15 мм, после лечения – 1.25 ± 0.11 мм; в контрольной группе – 1.45 ± 0.20 и 1.51 ± 0.15 мм соответственно (статистически значимые результаты не были получены ни в одной исследуемой группе). В группе сравнения рецидивы кровотечения были отмечены у 26.1%, в основной группе – у 13.8% больных. В основной группе после проведенного лечения у 22.2% пациентов, у которых при поступлении по данным эзофагогастродуоденоскопии была третья степень ВРВП, отмечалась положительная картина, степень ВРВП снижалась до второй. **Заключение.** В результате применения терлипрессина у пациентов с циррозом печени уменьшился диаметр воротной вены, снизилась частота рецидива кровотечения.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, терлипрессин, октреотид.

Abstract

The most dangerous complication of portal hypertension is bleeding from varicose veins in the esophagus and/or stomach. According to the National Clinical Guidelines "Fibrosis and Cirrhosis of the Liver" (2021), vasoactive substances such as Terlipressin and Octreotide are recommended to prevent bleeding relapses. **Purpose.** To evaluate the effectiveness of Terlipressin in the complex therapy of portal hypertension in patients with liver cirrhosis. **Materials and methods.** The present retrospective and prospective study included 75 patients (62.7% males) with liver cirrhosis and bleedings from the dilated varicose veins (DVV) in the esophagus. Patients' average age was 44.6 ± 10.8 years. They were divided into two groups, comparable in disease severity, age and gender. All of them had conventional intensive care. Patients from the studied group ($n = 29$) were prescribed Terlipressin as a vasoactive substance to prevent bleeding relapses from DVV; the preparation was administered via continuous intravenous infusion of 400 mcg / hour for 48 hours, then 200 mcg/ hour next 72 hours. The comparison group ($n = 46$) consisted of patients who had Octreotide injections as a vasoactive substance (bolus 50 mcg/hour on admission to ICU, then prolonged infusions 50 mcg/hour). Therapy duration – 5 days. The severity of portal hypertension was assessed on the first day in ICU and after the course of vasoactive drug administration on day 6. **Results.** Ultrasound examination after the treatment: studied group – decrease in portal vein diameter (initially 1.49 ± 0.15 mm, after treatment – 1.25 ± 0.11 mm); control group – 1.45 ± 0.20 and 1.51 ± 0.15 mm, respectively. Statistically significant results were not obtained in either of the groups. Bleeding relapses were in 26.1% of the patients from the control group and, in 13.8% of patients from the studied group. After the treatment, 22.2% of patients from the studied group improved the degree of disease severity – on admission, by EGDS findings, they had DVV of the third degree and

after the treatment they had DVV of the second degree. **Conclusion.** After Terlipressin therapy, patients with liver cirrhosis had less diameter of the portal vein and less incidence of bleeding relapses.

Keywords: liver cirrhosis, portal hypertension, Terlipressin, Octreotide.

Ссылка для цитирования: Жигалова М.С., Киселев В.В., Ярцев П.А., Кузнецов С.Н., Лаптинов С.С., Тетерин Ю.С., Кулабухов В.В., Наседкина А.Н. Эффективность применения терлипрессина у пациентов с портальной гипертензией при циррозе печени. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2024; 1: 105–108.

Введение

Цирроз печени (ЦП) представляет собой диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов, и является финальной стадией большинства хронических диффузных заболеваний печени [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 20 млн человек в мире страдают ЦП, при этом заболеваемость составляет около 20–40 больных на 100 тыс. населения [2]. При этом ЦП является одной из самых частых причин смерти, особенно в развивающихся странах. Уровень летальности в мире составляет 15–30 случаев на 100 тыс. населения (более 2.4% от общего количества летальности) [3, 4].

Наиболее тяжелым осложнением ЦП выступает портальная гипертензия (ПГ). Давление в воротной вене выше 7 мм рт. ст. расценивают как ПГ, однако клинические признаки или осложнения не развиваются до тех пор, пока портальное давление не поднимется выше 11–12 мм рт. ст. [5, 6]. Основной причиной ПГ при ЦП является повышение внутрипеченочного сосудистого сопротивления, что является результатом массивных структурных изменений, связанных с фиброзом/циррозом печени и внутрипеченочной вазоконстрикцией. По мере развития ПГ прогрессируют образование коллатеральных сосудов и артериальная вазодилатация, что приводит к увеличению притока крови в портальный круг кровообращения. Со временем развивается гипердинамический циркуляторный синдром, приводящий к варикозному расширению вен пищевода и/или асциты [6].

На сегодняшний день существует несколько способов диагностики ПГ, включающих в себя как инвазивные (расчет градиента печеночно-венозного давления, эндоскопическое ультразвуковое исследование (УЗИ) и эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с оценкой вен пищевода и желудка), так и неинвазивные методы (УЗИ брюшной полости, ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов печени с определением диаметра воротной вены, эластография, компьютерная и магнитно-резонансная томография брюшной полости) [7].

Наиболее опасным проявлением ПГ, в значительной степени увеличивающим летальность в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), является кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) и/или желудка (ВРВЖ). Согласно Национальным клиническим рекомендациям «Фиброз и цирроз печени», наиболее эффективным способом профилактики рецидивов кровотечения является применение вазоактивных веществ, таких как терлипрессин и октреотид. Данные препараты обладают способностью вызывать спланхическую вазоконстрикцию, что приводит к уменьшению объема портальной крови, снижая риск раннего повторного кровотечения.

Терлипрессин представляет собой синтетический аналог вазопрессина. Вазоконстрикторный эффект препарата обусловлен селективным воздействием на специфические вазопрессинозные рецепторы – V_{1A} [1, 8]. В настоящее время препарат не только положительно зарекомендовал себя в качестве вазоактивного, применяемого с целью снижения активности и профилактики кровотечения из ВРВП и/или ВРВЖ, но и нашел применение в лечении вазоплегического синдрома при кардиохирургических операциях и интраоперационной профилактике кровотечений при кесаревом сечении [8, 9]. В 2013 г. А.Л. Верткин и соавт. в своем исследовании доказали, что терлипрессин обладает способностью влиять на реологические свойства крови и сдвигать параметры коагулограммы в сторону гиперкоагуляции, что непосредственно является профилактикой развития кровотечения из ВРВП. Согласно данным исследования, терлипрессин показал в 1.8 раза ($p < 0.05$) большую пролонгированность вазоконстрикторного эффекта, чем октреотид [10].

Октреотид представляет собой синтетический аналог соматостатина. В свою очередь, данный препарат, механизм действия которого связан с подавлением активности эндогенных вазодилататоров, показал положительный результат при комплексном лечении ПГ. Так, в исследовании Р.А. McCormick и соавт. было установлено, что октреотид значительно снижает непарный кровоток, практически не влияя на давление в воротной вене, а также ингибирует постпрандиальное повышение портального давления у пациентов с ЦП и ПГ [11].

Таким образом, на сегодняшний день не установлено преимуществ конкретного препарата в комплексной терапии ПГ у пациентов с ЦП.

Цель исследования – оценить эффективность терлипрессина в комплексной терапии ПГ у пациентов с ЦП.

Материалы и методы

В настоящее ретроспективно-проспективное исследование было включено 75 пациентов (47 мужчин (62.7%) и 28 женщин (37.3%)) с диагнозом «цирроз печени, варикозное расширение вен пищевода с кровотечением». Средний возраст пациентов составил 44.6 ± 10.8 года (табл. 1).

Критерии включения: 1) диагноз «цирроз печени, классы В, С по шкале Child – Pugh»; 2) ВРВП второй–третьей степени (по данным ЭГДС); 3) кровотечение из ВРВП.

Критерии невключения: 1) нестабильная гемодинамика (возрастающие дозировки вазопрессорной и инотропной поддержки); 2) наличие конкурирующих заболеваний, обуславливающих тяжесть состояния; 3) синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания в рамках индуцированной гепарином тромбоцитопении.

Для оценки эффективности проводимой терапии пациенты были разделены на две группы.

В группу сравнения (n = 46) были включены пациенты с ЦП, которым проводили стандартизированную интенсивную терапию согласно Национальным клиническим рекомендациям «Фиброз и цирроз печени» (2021), с применением октреотида в качестве вазоактивного вещества для профилактики рецидивов кровотечения из ВРВП. Введение октреотида производили болюсно 50 мкг/ч при поступлении в ОРИТ, затем путем длительной инфузии 50 мкг/ч. Длительность курса – пять дней. Тяжесть состояния была оценена по шкалам APACHE II, Child – Pugh, MELD, SOFA и составила 17.6 ± 7.4, 10.4 ± 0.88, 21.2 ± 4.96, 3.9 ± 1.2 балла соответственно (табл. 2).

В основную группу (n = 29) вошли пациенты с ЦП, лечение которых также проводилось по стандартам, прописанным в Национальных клинических рекомендациях, однако в качестве вазоактивного вещества использовали препарат терлипрессин. Введение осуществлялось путем непрерывной внутривенной инфузии 400 мкг/ч в течение 48 ч, затем 200 мкг/ч в следующие 72 ч. Тяжесть состояния пациентов основной группы оценивали по шкалам APACHE II, Child – Pugh, MELD, SOFA, что составило 17.0 ± 5.2, 10.0 ± 0.54, 20.5 ± 3.84, 3.6 ± 0.82 балла соответственно (см. табл. 2).

Пациенты были стандартизированы по тяжести состояния, возрасту, полу и сопутствующей патологии (см. табл. 2).

Оценку ПГ проводили в первые сутки пребывания пациента в ОРИТ (T₁), а также после курса применения вазоактивного препарата на шестые (T₂) сутки наблюдения с описанием эндоскопической картины при проведении ЭГДС и оценкой степени ВРВП по А.Г. Шерцингеру, а также определением диаметра воротной вены при УЗДГ сосудов печени.

Статистический анализ проводили при помощи программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США) и MS Excel (Microsoft, США). Для каждого вариационного ряда рассчитывали среднее значение (M), среднеквадратичное отклонение (σ). Для уточнения применимости параметрического инструментария провели оценку соответствия распределения переменных нормальному при помощи критерия Шапиро – Уилка. По результатам данного анализа было выявлено, что в данном случае применимы параметрические критерии сравнения. Исследуемые группы сопоставляли между собой с применением t-критерия Стьюдента. При оценке статистической значимости различий и изменений в качестве порогового значения было принято значение p < 0.05.

Результаты и их обсуждение

При поступлении в ОРИТ у пациентов группы сравнения по данным ЭГДС выявили вторую степень ВРВП у 19 (41.3%) пациентов, третью степень – у 27 (58.7%) пациентов, гастропатию – у 9 (19.6%) пациентов (табл. 3). Диаметр воротной вены составлял 1.45 ± 0.20 мм. После проведения терапии октреотидом эндоскопическая картина существенно не изменилась, а диаметр воротной вены, по данным УЗДГ, составил 1.51 ± 0.15 мм (табл. 4).

У пациентов основной группы при поступлении была зафиксирована схожая эндоскопическая картина: вто-

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту и полу

Пациенты	Основная группа	Группа сравнения
Средний возраст, лет (± SD)	41.8 ± 11.2	45.4 ± 9.5
Женщины, абс. (%)	10 (34.5)	18 (39.1)
Мужчины, абс. (%)	19 (65.5)	28 (60.9)

Таблица 2

Тяжесть состояния пациентов с циррозом печени, кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода

Шкала, баллы	Основная группа	Группа сравнения	p
APACHE II	17.0 ± 5.2	17.6 ± 7.4	0.951
Child – Pugh	10.0 ± 0.54	10.4 ± 0.88	0.699
MELD	20.5 ± 3.84	21.2 ± 4.96	0.911
SOFA	3.6 ± 0.82	3.9 ± 1.2	0.837

Таблица 3

Степень варикозно расширенных вен пищевода до и после проведенной терапии, %

Точка контроля	Степень ВРВП	Основная группа	Группа сравнения
T ₁	Вторая	37.9	41.3
	Третья	62.1	58.7
T ₂	Вторая	48.3	41.3
	Третья	51.7	58.7

Таблица 4

Диаметр воротной вены до и после проведенной терапии, мм

Контрольные точки	Основная группа	p ₁	Группа сравнения	p ₁	p _c
T ₁	1.49 ± 0.15	–	1.45 ± 0.20	–	0.325
T ₂	1.25 ± 0.11	0.202	1.51 ± 0.15	0.810	0.166

Примечание. p₁ – уровень значимости различий с первой контрольной точкой исследования; p_c – уровень значимости различий с группой сравнения; жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия

рая степень ВРВП определялась у 11 (37.9%) пациентов, третья степень – у 18 (62.1%), гастропатия отмечалась в 5 (17.2%) случаях (см. табл. 3). Диаметр воротной вены был равен 1.49 ± 0.15 мм. После проведенного лечения, включавшего в себя применение терлипрессина, у 4 (22.2%) пациентов, у которых при поступлении по данным ЭГДС описывалась третья степень ВРВП, отмечалась положительная картина, степень ВРВП оценивалась как вторая. По данным УЗДГ, диаметр воротной вены после проведенного лечения составил 1.25 ± 0.11 мм (см. табл. 4).

Несмотря на то что статистически значимые результаты не были получены ни в одной исследуемой группе, нельзя не сказать об отмеченной эффективности препарата терлипрессин, что выражалось в снижении случаев рецидива кровотечения. Так, в группе сравнения рецидивы кровотечения отмечались в 26.1% (n = 12), в то время как у пациентов основной группы случаи рецидива составили 13.8% (n = 4).

Заключение

Благодаря вазоконстрикторному эффекту терлипрессина, а также его влиянию на V_{1A} -рецепторы у пациентов основной группы после курса проведенного лечения диаметр воротной вены снизился на 16.1%, у четырех пациентов с ранее зафиксированной третьей степенью ВРВП, по данным ЭГДС, отмечена вторая степень, частота рецидивов кровотечения была ниже в 1.89 раза, чем в группе сравнения. При этом определение диаметра воротной вены в качестве параметра оценки эффективности проводимой терапии вазоактивными препаратами зарекомендовало себя положительным образом и может применяться в рутинной практике у пациентов с ЦП и ПГ. Однако необходимы дальнейшие исследования, которые отразят возможную зависимость диаметра воротной вены и предполагаемого риска развития кровотечения, что поможет оптимизировать результаты лечения пациентов данной категории.

Литература

1. Ивашкин В.Т. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2021. – Т. 31. – № 6. – С. 56–102. [Ivashkin V.T. et al. Clinical recommendations of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of fibrosis and cirrhosis of the liver and their complications // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2021. – V. 31. – No. 6. – P. 56–102. In Russian]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102.
2. Силачева М.В. и др. Цирроз печени и рак желудка: современное состояние проблемы // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – Т. 3. – С. 187. [Silacheva M.V. et al. Cirrhosis of the liver and stomach cancer: current state of the problem // Modern problems of science and education. – 2015. – V. 3. – P. 187. In Russian].
3. Sharma A. et al. Chronic liver disease. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2023 Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554597/>.
4. Жмуров Д.В. и др. Цирроз печени // Colloquium-journal. – 2020. – Т. 63. – № 11. – P. 40–45. [Zhmurom D.V. et al. Hepatic cirrhosis // Colloquium-journal. – 2020. – V. 63. – No. 11. – P. 40–45. In Russian]. DOI: 10.24411/2520-6990-2020-11732.
5. Lo R.C. et al. Histopathological evaluation of liver fibrosis and cirrhosis regression // Clin. Mol. Hepatol. – 2017. – V. 23. – No. 4. – P. 302–307. DOI: 10.3350/cmh.2017.0078.
6. Iwakiri Y. Pathophysiology of portal hypertension // Clin. Liver Dis. – 2014. – V. 18. – No. 2. – P. 281–291. DOI: 10.1016/j.cld.2013.12.001.
7. Muñoz Maya O. et al. Métodos diagnósticos en hipertensión portal // Revista Colombiana De Gastroenterología. – 2021. – V. 36. – No. 2. – P. 218–226. DOI: 10.22516/25007440.692.
8. Кричевский Л.А. и др. Терапия терлипрессином вазоплегического синдрома при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – Т. 4. – С. 34–40. [Krichevskiy L.A. et al. Terapiya terlipressinom vazoplegicheskogo sindroma pri kardiokhirurgicheskikh operatsiyakh s iskusstvennym krovoobrashcheniem. // Anesteziologiya i reanimatologiya. – 2021. – V. 4. – P. 34–40. In Russian]. DOI: 10.17116/anaesthesiology202104134.
9. Александрович Ю.С. и др. Применение терлипрессина с целью уменьшения кровопотери при кесаревом сечении // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15. – № 6. – С. 20–27. [Aleksandrovich Yu.S. et al. The use of terlipressin to reduce blood loss during caesarean section // Bulletin of anesthesiology and resuscitation. – 2018. – V. 15. – No. 6. – P. 20–27. In Russian]. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-6-20-27.
10. Верткин А.Л. и др. Новые возможности лечения и профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени // РМЖ. – 2013. [Vertkin A.L. et al. New possibilities for the treatment and prevention of bleeding from esophageal varices in patients with liver cirrhosis // Russian Medical Journal. – 2013. In Russian]. URL: https://www.rmj.ru/articles/reanimatologiya/Novye_vozmoghnosti_lecheniya_i_profilaktiki_krovotecheniy_iz_varikoznorasshirenyh_ven_pischevoda_ubolnyh_cirrozm_pecheni/.
11. McCormick P.A. et al. Octreotide inhibits the meal-induced increases in the portal venous pressure of cirrhotic patients with portal hypertension: a double-blind, placebo-controlled study // Hepatology. – 1992. – V. 16. – No. 5. – P. 1180–1186.