



Допплерографическое моделирование в прогнозировании первичной фармакорезистентности к пропранололу у пациентов с циррозом печени

А. В. Молчанова¹, Е. И. Михайлова¹, Ю. Н. Понорад², Ж. Н. Калиновская³

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Гомельская областная специализированная клиническая больница, г. Гомель, Беларусь

³Гомельская областная клиническая больница, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Разработать доплерометрическую модель прогнозирования первичной фармакорезистентности к неселективным бета-адреноблокаторам (НСББ) у пациентов с циррозом печени (ЦП) для оптимизации медицинской профилактики геморрагических осложнений.

Материалы и методы. В исследование вошли 56 пациентов с ЦП и признаками портальной гипертензии и варикозно расширенными венами пищевода (ВРВП). Дизайн включал проведение ультразвуковой доплерометрии сосудов спленопортального русла в исходном состоянии и через 2 часа после выполнения острого фармакологического теста (ОФТ) с пропранололом. По результатам теста пациенты были распределены на группы респондеров ($n = 15$) и нон-респондеров ($n = 41$). Выявление независимых прогностических факторов проводилось с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа.

Результаты. Исходная средняя линейная скорость кровотока (V_{cp}) в воротной вене в группе респондеров была значимо выше, чем в группе нон-респондеров (18,90 см/с против 14,80 см/с; $p = 0,02$). В ходе проведения ОФТ у респондеров зафиксировано более выраженное индуцированное снижение средней линейной скорости кровотока в селезеночной вене (на 39,24 % против 11,63 % у нон-респондеров; $p = 0,01$) и его объемной скорости (на 39,24 % против 17,91 % соответственно; $p = 0,05$), сочетавшееся с тенденцией к более высокому приросту пульсационного индекса (PI) селезеночной артерии (–17,12 % против –3,13 %; $p = 0,08$). Мультивариантный регрессионный анализ выявил два независимых предиктора фармакорезистентности: исходное замедление V_{cp} в воротной вене до 16,70 см/с и менее ($ОШ_{корр} = 7,20$; 95 % ДИ: 1,50–34,56; $p = 0,014$) и ригидный ответ селезеночной вены в виде редукции скорости на 39,23 % и менее ($ОШ_{корр} = 9,83$; 95 % ДИ: 1,97–49,02; $p = 0,005$).

Заключение. Предложенная доплерометрическая модель обеспечила эффективную оценку портального резерва и ригидности висцерального русла, создав объективную основу для медицинской профилактики у пациентов с фармакорезистентностью к НСББ.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, пропранолол, фармакорезистентность, ультразвуковая доплерография, острый фармакологический тест

Вклад авторов. Михайлова Е.И.: концепция и дизайн исследования, общее редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Молчанова А.В.: обзор публикаций по теме статьи, сбор материала, анализ и статистическая обработка результатов и их изложение, обсуждение и выводы, библиография; Понорад Ю.Н.: проведение ультразвукового исследования, техническое обеспечение доплерографической части исследования; Калиновская Ж.Н.: научное консультирование, участие в обсуждении результатов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Молчанова АВ, Михайлова ЕИ, Понорад ЮН, Калиновская ЖН. Допплерографическое моделирование в прогнозировании первичной фармакорезистентности. Проблемы здоровья и экологии. 2026;23(3):33–41. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2026-23-3-04>

Doppler modeling in predicting primary pharmacoresistance to propranolol in patients with liver cirrhosis

Alina V. Molchanova¹, Elena I. Mikhailova¹, Yury N. Ponorad²,
Zhanna N. Kalinovskaya³

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Gomel Regional Specialized Clinical Hospital, Gomel, Belarus

³Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To develop a doppler-based hemodynamic model for predicting primary pharmacoresistance to non-selective beta-blockers (NSBBs) in patients with liver cirrhosis (LC) to optimize the prevention strategy for hemorrhagic complications.

Materials and methods. The study included 56 patients with LC and signs of portal hypertension and esophageal varices. The design included doppler ultrasound of the splenoportal vessels at baseline and 2 hours after an acute pharmacological test with propranolol. Patients were divided into responders (n=15) and non-responders (n=41) based on the test results. Independent prognostic factors were identified using multivariate logistic regression analysis.

Results. The baseline mean linear blood flow velocity (V_{mean}) in the portal vein was significantly higher in the responder group than in non-responders (18,90 cm/s vs. 14,80 cm/s; $p=0,02$). During the acute pharmacological test, responders showed a more pronounced induced reduction in mean linear velocity in the splenic vein (by 39.24% vs. 11.63% in non-responders; $p=0,01$) and in its volume velocity (by 39.24% vs. 17.91%, respectively; $p=0,05$), combined with a trend towards a greater increase in the pulsatility index (PI) of the splenic artery (–17.12% vs. –3.13%; $p=0,08$). Multivariate regression analysis identified two independent predictors of pharmacoresistance: baseline V_{mean} in the portal vein of 16.70 cm/s or less ($aOR=7,20$; 95% CI: 1.50–34.56; $p=0,014$) and a rigid response of the splenic vein defined as a linear velocity reduction of 39.23% or less ($aOR=9,83$; 95% CI: 1.97–49.02; $p=0,005$).

Conclusion. The proposed doppler ultrasound model provided an effective assessment of portal reserve and visceral bed rigidity, creating an objective basis for the early identification of patients with pharmacoresistance to NSBBs.

Keywords: liver cirrhosis; portal hypertension; propranolol; pharmacoresistance; doppler ultrasound; acute pharmacological test

Author contributions. Mikhailova E.I.: concept and design of the study, general editing, approval of the final version of the article; Molchanova A.V.: literature review, data collection, analysis and statistical processing of results and their interpretation, discussion and conclusions, bibliography; Ponorad Yu.N.: performing ultrasound examination and providing technical support for the doppler imaging component; Kalinovskaya Zh.N.: providing scientific consultation and participation in the discussion of the results.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Molchanova AV, Mikhailova EI, Ponorad YuN, Kalinovskaya ZhN. Doppler modeling in predicting primary pharmacoresistance to propranolol in patients with liver cirrhosis. Health and Ecology Issues. 2026;23(3):33–41. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2026-23-3-04>

Введение

Современная стратегия фармакологической медицинской профилактики геморрагических осложнений у пациентов с ЦП базируется на использовании НСББ, выступающих краеугольным камнем в алгоритмах предотвращения первичных и вторичных кровотечений из ВРВП [1, 2].

Общепринятым методом верификации эффективности вазоактивного лекарственного лечения и прогнозирования гемодинамического ответа является ОФТ с пропранололом [3]. Однако традиционные подходы к оценке его результатов ассоциированы с риском несвоевременного выявления пациентов, рефрактерных к лечению НСББ, доля

которых, по данным литературных источников, достигает 66 % [4].

Данный факт обуславливает необходимость поиска новых неинвазивных предикторов гемодинамического ответа на терапию НСББ, среди которых наиболее перспективной представляется оценка доплерометрических параметров кровотока. Внедрение этого диагностического подхода позволит своевременно идентифицировать пациентов с первичной фармакорезистентностью, исключит необоснованную пролонгацию неэффективного лечения и обеспечит ранний выбор альтернативной лечебной тактики: проведения превентивного эндоскопического лигирования или назначения карведилола [1, 5].

Цель исследования

Разработать доплерометрическую модель прогнозирования фармакорезистентности к НСББ у пациентов с ЦП для оптимизации медицинской профилактики геморрагических осложнений.

Материалы и методы

В проспективное обсервационное исследование вошли 56 пациентов с ЦП различного генеза, в числе которых было 35 мужчин (62,50 %) и 21 (37,50 %) женщина. Средний возраст обследованных составил $56,0 \pm 9,0$ лет.

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации и одобрено этическим комитетом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (протокол № 4 от 17.12.2018). Все пациенты заполняли информированное согласие.

Критерии включения в исследование пре-дусматривали:

- возраст старше 18 лет;
- верифицированный диагноз ЦП со стабильным клинко-лабораторным течением заболевания на протяжении предшествующих 4 недель;
- наличие прямых показаний к назначению НСББ в соответствии с клиническим протоколом Министерства здравоохранения Республики Беларусь (постановление № 54 от 01.06.2017): $ВРВП > 5$ мм либо $ВРВП < 5$ мм у пациентов с ЦП классов В или С по Чайлд — Пью, либо наличие «красных знаков» высокого риска геморрагий [6].

Критериями невключения служили:

- абсолютные и относительные противопоказания к приему НСББ, включая исходную частоту сердечных сокращений (ЧСС) < 55 уд/мин, систолическое артериальное давление (САД) < 90 мм рт. ст., атриовентрикулярную блокаду II–III степени и бронхиальную астму;
- декомпенсированный ЦП, осложненный печеночной энцефалопатией или напряженным асцитом 2–3-й степени;
- наличие синдрома Бадда — Киари, тромбоза воротной вены или состояние после трансплантации печени.

В исследование не включались беременные женщины, лица со злокачественными новообразованиями и тяжелой декомпенсированной тяжелой степенью или обострением хронических сопутствующих заболеваний, острыми инфекционными заболеваниями. К участию не допускались пациенты, получавшие вазоактивное лечение в течение последних 30 дней, за исключением случаев приема пропранолола, для которого обязательным условием являлась его

отмена как минимум за 7 дней до начала обследования.

Диагностику ЦП, оценку степени его тяжести и характера осложнений проводили на основании комплекса клинко-лабораторных и инструментальных показателей в соответствии с клиническим протоколом Министерства здравоохранения Республики Беларусь (постановление № 54 от 01.06.2017) и рекомендациями Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, 2018) [6, 7]. Градацию степени ВРВП и верификацию эндоскопических признаков угрозы кровотечения осуществляли согласно критериям консенсуса Baveno VI [8].

С целью оценки реактивности висцерального русла и своевременного выявления фармакорезистентности к пропранололу проводили ОФТ с пероральным приемом 40 мг лекарственного средства (ЛС). Регистрацию ЧСС выполняли в исходном состоянии и через 2 часа после фармакологической нагрузки, что соответствовало периоду достижения пиковой концентрации ($C_{\max}$) ЛС и его максимального действия. В связи с инвазивностью и этическими ограничениями прямого измерения печеночно-венозного градиента давления суррогатным маркером эффективности лечения служила степень хронотропной редукции, достоверно связанная со снижением риска портальных геморрагий [6, 9]. По величине относительного снижения ЧСС ($\Delta\text{ЧСС}$, %) были сформированы группы респондеров (падение $\text{ЧСС} \geq 25$ % или достижение 55 уд/мин) и нон-респондеров (пациенты, не достигшие целевых значений, расцененные как фармакорезистентные).

Гемодинамические параметры спланхического русла регистрировали методом ультразвуковой доплерометрии на аппарате экспертного уровня Hitachi ARIETTA S70 (Hitachi Medical Corporation, Япония) с использованием конвексного датчика частотой 1–5 МГц. Процедуру осуществляли в утренние часы строго натощак, после 8–12-часового голодания, при нахождении пациента в положении лежа на спине. Измерения проводили при спокойном типе дыхания и при выполнении дыхательных проб на вдохе и выдохе. Во всех наблюдениях проводилась индивидуальная настройка доплеровского угла, значение которого не превышало 60° .

В ходе сканирования последовательно изучали три гемодинамических сегмента:

1. Портальный контур: лоцировали ствол воротной вены в области ворот печени с измерением его диаметра (D , мм) по методике «от внутреннего края до внутреннего края» (inner edge to inner edge), определением средней линейной (V_{cp} , см/с) и объемной (Q , мл/мин) ско-

ростей кровотока, а также печеночную артерию с вычислением индексов периферического сопротивления — резистивного (RI) и пульсационного (PI).

2. Спленопортальный контур: оценивали диаметр (D, мм) и скоростные характеристики селезеночной вены (V_{cp} , см/с; Q, мл/мин) в области ворот селезенки по методике «от внутреннего края до внутреннего края», а также лоцировали ствол селезеночной артерии с последующим расчетом показателей сосудистого сопротивления (RI, PI) селезеночной артерии.

3. Мезентериальный контур: в ретропанкреатической области измеряли просвет проксимального сегмента верхней брыжеечной вены (на 1–2 см проксимальнее спленопортального соустья) по методике «от внутреннего края до внутреннего края». На уровне 1–2 см дистальнее устья лоцировали верхнюю брыжеечную артерию с расчетом индексов сопротивления (RI, PI).

На основании абсолютных величин расчетным путем вычисляли специализированные гемодинамические параметры: индекс портальной гипертензии (PHI), спленопортальный индекс (SPI), печеночно-сосудистый индекс (HVI) и индекс застоя (CI) воротной вены.

Для оценки локальной реактивности спланхического русла величину относительных изменений параметров висцерального кровотока (Δ , %) рассчитывали по формуле:

$$\Delta = ([X_{исх} - X_{фарм}] / X_{исх}) \times 100 \%,$$

где $X_{исх}$ — исходное значение параметра;

$X_{фарм}$ — значение параметра через 2 часа после ОФТ.

В соответствии с данной формулой положительные значения Δ указывали на снижение (редукцию) исследуемого показателя, а отрицательные — на его прирост.

С целью минимизации субъективной погрешности измерений все ультразвуковые исследования выполнялись одним специалистом. Для обеспечения высокой воспроизводимости метода показатели фиксировались в трехкратной повторности с последующим расчетом их среднего арифметического значения.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакетов программ Statistica, 10.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc Statistical Software, версии 22.0 (MedCalc Software Ltd, Остенде, Бельгия). Учитывая ненормальный характер распределения признака (по критерию Шапиро — Уилка), количественные показатели описаны в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q_1 ; Q_3]). Сравнение связанных выборок (внутригрупповые гемодинамические сдвиги) проводили с помощью Т-критерия

Вилкоксона, независимых выборок (межгрупповые гемодинамические различия) — U-критерия Манна — Уитни. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных значений. Сравнение частотных показателей в четырехпольных таблицах сопряженности выполняли с использованием двустороннего точного критерия Фишера.

Для оценки дискриминационной способности показателей и поиска пороговых значений (cut-off) выполняли ROC-анализ с определением площади под кривой (AUC), чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Прогностическую ценность положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов для выбранного порога рассчитывали на основе четырехпольных таблиц сопряженности. Оценка силы ассоциаций проводили путем расчета отношения шансов (ОШ) и их 95 % доверительных интервалов (95 % ДИ). Выявление независимых факторов прогноза фармакорезистентности к пропранололу осуществляли методом многофакторной логистической регрессии с вычислением скорректированного отношения шансов ($ОШ_{корр}$). Критическим уровнем статистической значимости при проверке всех гипотез принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам ОФТ пациенты с ЦП были разделены на группы респондеров ($n = 15$; 26,79 %) и нон-респондеров ($n = 41$; 73,21 %). При сравнительном анализе по диаметрам исследуемых сосудов, объемным скоростям кровотока и расчетным специализированным гемодинамическим параметрам значимых различий между группами не зарегистрировано ($p > 0,05$). В то же время V_{cp} в воротной вене в исходном состоянии у пациентов группы респондеров была достоверно выше, чем в группе нон-респондеров (18,90 [16,83; 22,00] см/с против 14,80 [11,80; 19,10] см/с соответственно; $p = 0,02$). Базовая V_{cp} в селезеночной вене в группе респондеров превосходила таковую в группе нон-респондеров (24,70 [19,30; 27,90] см/с и 20,00 [17,20; 23,70] см/с соответственно), однако межгрупповые различия находились на уровне тенденции и статистической значимости не достигли ($p = 0,06$).

Сопоставимость исследуемых групп по большинству параметров висцеральной гемодинамики сохранялась и после фармакологической нагрузки ЛС ($p > 0,05$). Более того, нивелировались исходные расхождения по V_{cp} в воротной вене: в группе респондеров показатель снизился до 15,40 [10,60; 19,03] см/с, в группе нон-респондеров — до 12,95 [9,50; 15,70] см/с ($p = 0,15$). Единственным параметром, продемонстрировавшим пограничную тенденцию к межгрупповым раз-

личиям, оказался пульсационный индекс селезеночной артерии, значения которого у респондеров и нон-респондеров составили 1,50 [1,32; 1,59] и 1,30 [1,19; 1,40] соответственно ($p = 0,05$).

Анализ внутригрупповых различий показал, что на фоне ОФТ в группе нон-респондеров зарегистрировано снижение средней линейной и объемной скоростей селезеночного кровотока (с 20,00 [17,20; 23,70] см/с до 17,05 [14,00; 20,60] см/с ($p = 0,04$) и с 564,54 [415,42; 889,25] мл/мин до 444,63 [336,95; 680,25] мл/мин ($p = 0,02$) соответственно). У респондеров помимо снижения средней линейной скорости кровотока с 24,70 [19,30; 27,90] см/с до 14,30 [12,45; 19,65] см/с ($p = 0,005$) и объемной — с 907,99 [535,53; 1078,19] мл/мин до 551,07 [378,31; 661,92] мл/мин ($p = 0,003$) фиксировался статистически значимый рост PI селезеночной артерии с 1,26 [1,09; 1,43] до 1,50 [1,32; 1,59] ($p = 0,03$).

Согласно полученным данным, в дальнейшем выраженность постнагрузочных сдвигов (Δ , %) большинства показателей спланхического кровотока оставалась сопоставимой и не достигала достоверных межгрупповых различий ($p > 0,05$).

В частности, исследуемые группы не отличались по степени гемодинамических сдвигов в основном стволе воротной вены. Несмотря на более высокие медианные значения редукции V_{cp} и Q у респондеров (18,86 и 30,09 % против 9,89 и 12,49 % у нон-респондеров соответственно), эти различия из-за взаимного перекрытия межквартильных интервалов не достигли уровня значимости и остались на уровне тенденции ($p = 0,55$ для V_{cp} и $p = 0,39$ для Q). Анатомические диаметры всех венозных стволов, в том числе

при проведении функциональных проб, также значимо не изменялись и характеризовались нулевыми медианами сдвигов ($p > 0,05$).

Аналогичная однородная картина ($p > 0,05$) зарегистрирована при оценке динамики большинства артериальных индексов и расчетных коэффициентов. Межгрупповые различия не выявлены по показателям печеночной и верхней брыжеечной артерий, а также печеночно-сосудистого и спленопортального индексов, индексов застоя и портальной гипертензии. Исключение составила лишь тенденция к более выраженному приросту PI селезеночной артерии у респондеров, медиана изменений которого составила $-17,12$ [$-28,50$; $-3,49$] % против $-3,13$ [$-15,08$; $8,72$] % у нон-респондеров соответственно ($p = 0,08$).

Единственным коллектором портальной системы, продемонстрировавшим статистически значимые межгрупповые различия, оказалась селезеночная вена. У респондеров выраженность редукции V_{cp} составила 39,24 [3,45; 48,17] % против 11,63 [$-19,77$; 32,06] % в когорте нон-респондеров ($p = 0,01$). Сходный тренд зафиксирован и для Q , редукция которой в целевой группе достигла 39,24 [21,51; 47,30] %, тогда как у нон-респондеров она составила лишь 17,91 [$-17,39$; 37,02] % ($p = 0,05$).

Поскольку базовые значения V_{cp} в воротной вене значимо различались у респондеров и нон-респондеров, с помощью ROC-анализа проведена оценка ее дискриминационной способности (рисунок 1). Оптимальный порог отсечения (cut-off) исходной V_{cp} для разделения пациентов на группы в зависимости от характера их ответа на пробу с пропранололом составил 16,70 см/с.

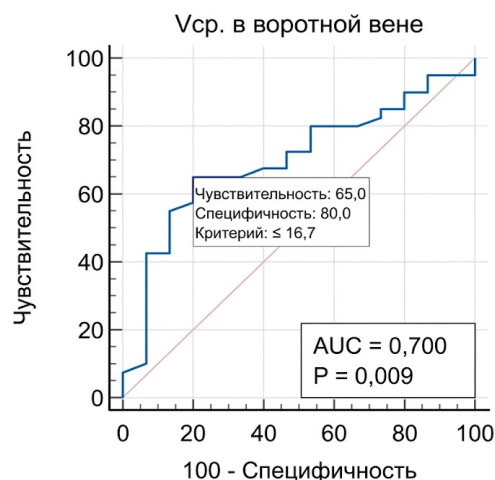


Рисунок 1. ROC-кривая зависимости развития фармакорезистентности к пропранололу от исходной V_{cp} в воротной вене

Figure 1. ROC curve for predicting propranolol pharmacoresistance based on baseline mean linear blood flow velocity (V_{mean}) in the portal vein

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,70 (95 % ДИ: 0,56–0,82; $p = 0,009$), что подтверждало удовлетворительную дискриминационную способность исходной V_{cp} в воротной вене. При этом Se показателя оказалась на уровне 65,00 %, Sp — 80,0 %, а PPV и NPV — 90,00 и 46,20 % соответственно.

Прогностическая ценность установленного порогового значения исходной V_{cp} в воротной вене была верифицирована расчетом ОШ на основании четырехпольной таблицы сопряженности (таблица 1).

Таблица 1. Анализ отношения шансов фармакорезистентности к пропранололу в зависимости от исходных скоростных параметров портального кровотока

Table 1. Odds ratio analysis for propranolol pharmacoresistance depending on baseline velocity parameters of portal blood flow

Фактор риска (исходный кровоток)	Нон-респондеры (n = 41)	Респондеры (n = 15)	ОШ; 95 % ДИ; p
Низкая скорость ($V_{cp} \leq 16,70$ см/с)	27	3	7,71; 1,86–31,93; 0,005
Сохранная скорость ($V_{cp} > 16,70$ см/с)	14	12	

Примечание. Таблица составлена авторами по собственным данным; n — количество пациентов; V_{cp} — средняя линейная скорость кровотока в воротной вене; ОШ — отношение шансов; 95 % ДИ — 95%-ный доверительный интервал. Расчет выполнен с использованием двустороннего точного критерия Фишера.

Note. The table was compiled by the authors according to their own data; n - number of patients; V_{mean} — the baseline mean linear blood flow velocity in the portal vein; OR - odds ratio; 95% confidence interval. Calculation was done using Fisher's exact test.

Источник: составлено авторами.

Source: compiled by the authors.

У пациентов с исходной $V_{cp} \leq 16,70$ см/с в воротной вене шансы резистентности к пропранололу в 7,71 раза превышали таковые у лиц со значениями скорости выше порогового уровня.

В связи с тем, что величина относительного изменения средней линейной скорости кровотока (ΔV_{cp}) в селезеночной вене продемонстрировала статистически значимый межгрупповой ответ на

ОФТ с пропранололом, с помощью ROC-анализа была проведена оценка ее дискриминационной способности (рисунок 2). Оптимальный порог отсечения (cut-off) для разделения пациентов на группы респондеров и нон-респондеров был определен при уровне редукции показателя на 39,23 %.

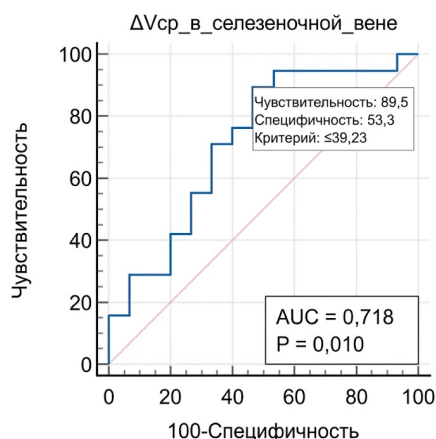


Рисунок 2. ROC-кривая зависимости развития фармакорезистентности к пропранололу от величины ΔV_{cp} в селезеночной вене

Figure 2. ROC curve for predicting pharmacoresistance to propranolol based on ΔV_{mean} in the splenic vein

Площадь под полученной ROC-кривой (AUC) соответствовала 0,71 (95 % ДИ: 0,58–0,83; $p = 0,01$) и свидетельствовала об удовлетворительной дискриминационной способности показателя. При слабом постнагрузочном гемодинамическом ответе ($\Delta V_{cp} \leq 39,23$ %) Se выбранного порогового значения соста-

вила 89,50 %, Sp — 53,30 %, PPV — 88,10 %, а NPV — 66,70 %.

Прогностическая ценность установленного порогового значения ΔV_{cp} в селезеночной вене была верифицирована расчетом ОШ на основании четырехпольной таблицы сопряженности (таблица 2).

Таблица 2. Анализ отношения шансов наличия фармакорезистентности к пропранололу в зависимости от динамических параметров селезеночного кровотока

Table 2. Odds ratio analysis of pharmacoresistance to propranolol depending on dynamic parameters of splenic blood flow

Фактор риска (ΔV_{cp})	Нон-респондеры (n = 41)	Респондеры (n = 15)	ОШ; 95 % ДИ; p
Слабый ответ ($\Delta V_{cp} \leq 39,23 \%$)	37	7	10,57; 2,49–44,92; 0,001
Выраженный ответ ($\Delta V_{cp} > 39,23 \%$)	4	8	

Примечание. Таблица составлена авторами по собственным данным; n — количество пациентов; ΔV_{cp} — относительное изменение средней линейной скорости кровотока в селезеночной вене в ходе ОФТ; ОШ — отношение шансов; 95 % ДИ — 95%-ный доверительный интервал. Расчет выполнен с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Note. The table was compiled by the authors according to their own data; n — number of patients; ΔV_{mean} — relative change of the mean linear blood flow velocity in the splenic vein during acute pharmacological test; OR — odds ratio; 95% confidence interval. Calculation was done using Fisher's exact test.

Источник: составлено авторами.

Source: compiled by the authors.

Ригидный постнагрузочный гемодинамический ответ селезеночной вены ($\Delta V_{cp} \leq 39,23 \%$) был ассоциирован со значимым увеличением риска фармакорезистентности. В группе со слабым снижением скорости кровотока шансы выявления резистентности к пропранололу в 10,57 раза превышали таковые у пациентов с выраженной редукцией данного показателя.

С целью устранения взаимного влияния доплерометрических параметров и верификации их самостоятельной прогностической значимости в отношении фармакорезистентности был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ. В мультивариантную модель одновременно включили исходную $V_{cp} \leq 16,70$ см/с в воротной вене и динамический параметр $\Delta V_{cp} \leq 39,23 \%$ в селезеночной вене. В ходе анализа оба фактора сохранили самостоятельное прогностическое значение.

При ригидном ответе селезеночной вены ($\Delta V_{cp} \leq 39,23 \%$) скорректированное отношение шансов (ОШ_{корр}) развития фармакорезистентности составило 9,83 (95 % ДИ: 1,97–49,02; $p = 0,005$), а при исходном замедлении портального кровотока ($V_{cp} \leq 16,70$ см/с) — 7,20 (95 % ДИ: 1,50–34,56; $p = 0,014$). Полученная двухфакторная модель характеризовалась высоким качеством дискриминации (AUC = 0,84; 95 % ДИ: 0,71–0,92; $p = 0,0001$) и адекватным соответствием реальным данным согласно тесту Хосмера — Лемешова ($\chi^2 = 0,71$; $p = 0,70$) при общей точности классификации 80,36 %.

Гемодинамический ответ на ОФТ характеризовался выраженной неоднородностью, что в значительной степени определялось исходным функционально-структурным состоянием спланхического русла. Так, высокая дотестовая V_{cp} в воротной вене у респондеров указывала на сохраненный функциональный резерв системы и ее способность к адекватной индуцированной вазоконстрикции [10]. Напротив, критиче-

ское замедление исходной скорости потока ($V_{cp} \leq 16,70$ см/с) у нон-респондеров отражало тяжелый синусоидальный блок и фиксированный застой в портальной системе, преодоление которого превышало вазоактивный потенциал пропранолола [11]. Данный гемодинамический феномен выступал сильным предиктором наличия фармакорезистентности, увеличивая шансы отсутствия ответа на терапию в 7,71 раза (см. таблицу 1).

Различия в исходном кровенаполнении закономерно предопределяли характер последующих посттестовых сдвигов как в артериальном, так и в венозном сегментах висцерального бассейна. Так, у респондеров редукция линейной и объемной скоростей селезеночной вены достигала 39,24 % для обоих показателей, что свидетельствовало о сохранном функциональном резерве спленопортального контура. Напротив, у нон-респондеров эти сдвиги ограничивались лишь 11,63 и 17,91 % соответственно ($p < 0,05$). Ригидность сосудов у пациентов этой группы ассоциировалась с высокой вероятностью отсутствия ответа на терапию, при этом слабый посттестовый ответ ($\Delta V_{cp} \leq 39,24 \%$) увеличивал шансы наличия фармакорезистентности в 10,57 раза (см. таблицу 2).

Тенденция к более выраженному постнагрузочному приросту пульсационного индекса в селезеночной артерии у респондеров (–17,12 % против –3,13 % в группе нон-респондеров; $p = 0,08$) предопределяла значимые межгрупповые различия уровней посттестового артериального сопротивления ($p = 0,05$), что доказывало роль артериовенозных механизмов в разгрузке спланхического русла [12]. Напротив, отсутствие динамики со стороны диаметров венозных стволов ($\Delta = 0,00 \%$; $p > 0,05$) свидетельствовало о полной ригидности их сосудистой стенки [13]. Следовательно, зарегистрированный прогностический гемодинамический ответ на

ОФТ обеспечивался исключительно изменением скоростных параметров потока в условиях жестко фиксированной геометрии венозного русла.

Выявленная связь между исходным венозным застоем и ригидностью спланхического русла подтвердила сложный механизм фармакорезистентности, обосновав индивидуализацию терапии НСББ. Предложенный двухэтапный ультразвуковой подход (дотестовая оценка портального кровотока и посттестовый гемодинамический контроль) позволяет эффективно прогнозировать неэффективность пропранолола.

Заключение

1. Ведущим индикатором гемодинамического ответа на фоне ОФТ выступила интенсивность редукции кровотока в селезеночной вене. В группе респондеров относительное снижение средней линейной скорости составило 39,24 % против 11,63 % у нон-респондеров ($p = 0,01$), а падение объемной скорости — 39,24 % против 17,91 % соответственно ($p = 0,05$), что ассоциировалось с тенденцией к более выраженному постнагрузочному приросту пульсационного индекса (PI) селезеночной артерии у респондеров (–17,12 % против –3,13 % в группе нон-респондеров; $p = 0,08$).

2. Исходная сохранность портального резерва (более высокие базовые значения V_{cp} в воротной вене: 18,90 см/с у респондеров против 14,80 см/с у нон-респондеров) ассоциировалась с формированием терапевтического ответа ($p = 0,02$). В то же время дотестовое замедление воротного кровотока до 16,70 см/с и менее выступило сильным независимым предиктором развития фармакорезистентности к пропранололу.

3. Мультивариантный логистический регрессионный анализ подтвердил независимое предиктивное значение обоих факторов. Исходное замедление портального потока до 16,70 см/с и менее увеличивало шансы развития фармакорезистентности к пропранололу в 7,20 раза ($ОШ_{корр} = 7,20$; 95 % ДИ: 1,50–34,56; $p = 0,014$), а недостаточный гемодинамический ответ селезеночной вены ($\Delta V_{cp} \leq 39,23$ %) — в 9,83 раза ($ОШ_{корр} = 9,83$; 95 % ДИ: 1,97–49,02; $p = 0,005$).

4. Отсутствие значимой динамики диаметров крупных венозных сосудов ($\Delta = 0,00$ %; $p > 0,05$) свидетельствовало о выраженной ригидности их стенок. Данный факт предопределил необходимость анализа исключительно скоростных и объемных доплерометрических характеристик висцерального русла.

Практические рекомендации

Практикующим врачам при проведении ОФТ с пропранололом рекомендуется оценивать гемодинамический ответ по скоростным показателям висцерального кровотока. Так, исходное значение V_{cp} в воротной вене $\leq 16,70$ см/с следует расценивать как дотестовый маркер высокого риска фармакорезистентности ($ОШ_{корр} = 7,20$; 95 % ДИ: 1,50–34,56), а недостаточный гемодинамический ответ селезеночной вены ($\Delta V_{cp} \leq 39,23$ %) после ОФТ — как основной интратестовый критерий отсутствия ответа ($ОШ_{корр} = 9,83$; 95 % ДИ: 1,97–49,02). При наличии любого из этих признаков целесообразно переходить к альтернативным методам лечения, избегая длительного и заведомо неэффективного титрования дозы пропранолола.

Список литературы / References

1. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2017;65(1):310-335. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.28906>
2. Jachs M, Reiberger T. Prevention of Variceal Bleeding and Rebleeding by Nonselective Beta-Blockers: A Tailored Approach. *Clinics in Liver Disease*. 2021;25(2):311-326. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2021.01.004>
3. Villanueva C, Albillos A, Genesca J, et al. β -blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2019;393(10181):1597-1608. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31875-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31875-0)
4. Rudra OS, Jindal A, Sarin SK. Use of Noninvasive Tests to Assess Clinically Significant Portal Hypertension and Response to Beta-Blockers. *Gastro Hep Advances*. 2025;4(10):100761. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2025.100761>
5. Mingpun W, Saiyarat W, Nimworapan M, Penthinapong T, Dilokthornsakul P. The Impact of Heart Rate Reduction From Individual Baseline With Propranolol for Primary and Secondary

Prophylaxis of Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. *Clinical and Translational Science*. 2025;18:e70192.

DOI: <https://doi.org/10.1111/cts.70192>

6. Об утверждении клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения»: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 01.06.2017, № 54. URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21732115p&p1=1> (дата обращения: 02.04.2026).

Clinical Protocol «Diagnosis and Treatment of Patients with Digestive Diseases». 2017. URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21732115p&p1=1> (date of the application: 02.04.2026). (In Russ.).

7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2018;69(2):406-460. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>

8. Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 2015;63(3):743-752. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022>

9. Парусов А.И., Сычев Д.А., Лоранская И.Д. Перспективы персонализации фармакотерапии портальной гипер-

тензии у больных циррозом печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;150(2):142-148.

Parusov AI, Sychev DA, Loranskaya ID. Prospects for personalization of pharmacotherapy of portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;150(2):142-148. (In Russ.).

10. McDonald N, Lilburn DML, Lachlan NJ, et al. Assessment of Haemodynamic Response to Nonselective Beta-Blockers in Portal Hypertension by Phase-Contrast Magnetic Resonance Angiography. *BioMed Research International*. 2017;2017:9281450.

DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/9281450>

11. Schepke M, Raab P, Hoppe A, Schiedermaier P, Brensing KA, Sauerbruch T. Comparison of Portal Vein Velocity

and the Hepatic Venous Pressure Gradient in Assessing the Acute Portal Hemodynamic Response to Propranolol in Patients with Cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology*. 2000;95(10):2905-2909.

DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.03202.x>

12. Sakai K, Iwao T, Oho K, Toyonaga A, Sata M. Propranolol ameliorates thrombocytopenia in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol*. 2002;37(2):112-118.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s005350200005>

13. Abdel Rahman A, Elshafie RM, Abdella HM, Ghazy MS. Evaluation of the Effect of Propranolol on Portal Hemodynamics in Patients with HCV-Related Cirrhosis. *Journal of American Science*. 2012;8(3):447-456.

Информация об авторах / Information about the authors

Молчанова Алина Викторовна, старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7898-6530>

e-mail: senalinusik@mail.ru

Михайлова Елена Ивановна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9716-4009>

e-mail: elenamikhailova56@gmail.com

Понорад Юрий Николаевич, врач ультразвуковой диагностики, У «Гомельская областная специализированная клиническая больница», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2645-1464>

e-mail: med@goskb.by

Калиновская Жанна Николаевна, заведующий гастроэнтерологическим отделением, У «Гомельская областная клиническая больница», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8430-1916>

e-mail: reghosp@gokb.by

Alina V. Molchanova, Senior Lecturer at the Department of General and Clinical Pharmacology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7898-6530>

e-mail: senalinusik@mail.ru

Elena I. Mikhailova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9716-4009>

e-mail: elenamikhailova56@gmail.com

Yury N. Ponorad, Ultrasound Specialist, Gomel Regional Specialized Clinical Hospital, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2645-1464>

e-mail: med@goskb.by

Zhanna N. Kalinovskaya, Head of the Gastroenterology Department, Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8430-1916>

e-mail: reghosp@gokb.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Молчанова Алина Викторовна

e-mail: senalinusik@mail.ru

Alina V. Molchanova

e-mail: senalinusik@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 03.07.2026

Поступила после рецензирования / Accepted 13.07.2026

Принята к публикации / Revised 03.09.2026