

СТРАТИФИКАЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ С ДИФфуЗНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

Девятков А.В., Хакимов Д.М., Ходжиматов Г.М., Ахранова С.Т., Карабоев Б.Б., Касимов Н.А.,

Республиканский специализированный научно-практический
центр хирургии им. акад. В.Вахидова, г. Ташкент, Узбекистан,
Ташкентская медицинская академия, Андижанский государственный медицинский институт.

✓ Резюме,

В настоящее время с целью профилактики рецидива кровотечения всё большее распространение получают эндоскопические вмешательства. Однако остаётся неясным вопрос о том, в какой группе пациентов после эндоскопических вмешательств возникает рецидив кровотечения. В связи с этим, нами предпринята попытка стратифицировать факторы риска развития кровотечения из ВРВПЖ с целью выделения группы больных являющимися потенциальной группой риска. Для достижения устойчивой верификации степени влияния различных факторов риска развития кровотечения из ВРВПЖ проведен факторный анализ с учетом различных критериев.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, факторы риска, варикозно расширенные вены пищевода и желудка.

ЖИГАР ДИФфуЗ ЗАРАРЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ҚИЗИЛҰНГАЧ ВА ОШҚОЗОН ВАРИКОЗ КЕНГАЙГАН ВЕНАЛАРИДАН ҚОН КЕТИШ РИВОЖЛАНИШ ҲАВФИ ОМИЛЛАРИНИНГ СТРАТИФИКАЦИЯСИ

Девятков А.В., Хакимов Д.М., Ходжиматов Г.М., Ахранова С.Т., Карабоев Б.Б., Касимов Н.А.,

Академик В.Вахидов номи РИХИАТМ, Тошкент, Ўзбекистон,
Тошкент тиббиёт академияси, Андижон давлат тиббиёт институти.

✓ Резюме

Ҳозирги кунда қон кетиш рецидивларининг олдини олиш мақсадида эндоскопик арашувлар янада кенг қўлланмоқда. Бироқ, эндоскопик арашув бажарилган беморларнинг қайси гуруҳида қон кетиш қайталаниши рўй бериши тўғрисидаги савол ҳамон жавобсиз қолмоқда. Шунинг учун, потенциал ҳавф гуруҳига кирувчи беморларни ажратиш мақсадида ҚОВКВ дан қон кетиш ҳавф омилларини ажратишга уриниб кўрдик. ҚОВКВ дан қон кетиш ривожланиши ҳавф омилларининг таъсир этиши даражасининг верификациясига эришиш мақсадида турли мезонларни ҳисобга олган ҳолда омилли таҳлил ўтказилди.

Калит сўзлар: жигар циррози, портал гипертензия, ҳавф омиллари, қизилўнғач ва ошқозон варикоз кенгайган веналари.

STRATIFICATION OF RISK FACTORS FOR BLEEDING VARICES OF THE ESOPHAGUS AND STOMACH IN PATIENTS WITH DIFFUSE LIVER DISEASE

Devyatov A.V., Khakimov D.M., Khodzhimatov G.M., Akhranova S.T., Karaboev B.B., Kasimov N.A.,

Republican specialized surgery center named after V.Vakhidov, Tashkent, Uzbekistan,
Tashkent Medical Academy, Andijan State Medical Institute.

✓ Resume,

Currently, with a view to the prevention of rebleeding all increasingly widespread endoscopic procedures. However, it remains unclear the question of whether, in a group of patients after endoscopic interventions arises bleeding recurrence. In this regard, we have attempted to stratify the risk factors for bleeding from esophageal varices, and stomach in order to separate the group of patients is a potential risk group. Factor analysis was performed to achieve a sustainable degree of verification of the effect of various risk factors of bleeding from esophageal and gastric varicose veins based on different criteria.

Key words: liver cirrhosis, portal hypertension, risk factors, varicose veins of the esophagus and stomach.

Актуальность

Высокий риск кровотечений портального генеза и низкая выживаемость определяют необходимость совершенствования лечебной тактики, которая должна основываться на знаниях патогенеза их возникновения и дифференцированном подходе к лечению данной категории больных [7,4]. Большинство авторов сходятся во мнении, что пациентам с высоким риском кровотечения необходимо проводить первичную

профилактику, но проблема выделения данной группы больных и выбора наиболее надёжного способа предотвращения первого кровотечения остаётся до конца нерешённой [2, 5, 6].

В литературе можно встретить множество указаний на формирование индивидуальных патогенетических профилей ПГ. Так было отмечено, что пищеводно-желудочное кровотечение развивается лишь у трети больных ЦП [1,3]. У других на протяжении всего наблюдения основной клинической проблемой остаётся асцити-

ческий синдром, а кровотечение, если и отягощает течение заболевания, то обычно развивается в его финале [8, 9, 10]. Ещё ни одному автору не удалось аргументировано объяснить отмеченные факты.

В настоящее время с целью профилактики рецидива кровотечения всё большее распространение получают эндоскопические вмешательства. Однако остаётся неясным вопрос о том, в какой группе пациентов после эндоскопических вмешательств возникает рецидив кровотечения. В связи с этим, нами предпринята попытка стратифицировать факторы риска развития кровотечения из ВРВПЖ с целью выделения группы больных являющимися потенциальной группой риска.

Цель исследования. Для достижения устойчивой верификации степени влияния различных факторов риска развития кровотечения из ВРВПЖ проведен факторный анализ с учетом различных критериев.

Материал и методы

За период с 1976 по 2015 годы в отделении хирургии портальной гипертензии и панкреатодуоденаль-

ной зоны Республиканского Специализированного центра хирургии имени академика В.Вахидова получали лечение более 3500 больных ЦП с синдромом ПГ. Для определения прогностического значения различных факторов в отношении влияния на риск кровотечения, по каждому критерию анализ проводился только среди тех больных, у которых при изучении истории болезни определены все критерии, необходимые для адекватной оценки соответствующего фактора. Была отобрана группа больных ЦП - 700 пациентов, которые были обследованы за период 2000-2012гг.

Результат и обсуждения

Из 700 больных кровотечение в анамнезе отсутствовало у 390 (55,7%) больных. Однократно геморрагический синдром перенесли 166 (23,7%) больных, многократно (два и более раз) - 144 (20,6%) (рис. 1).

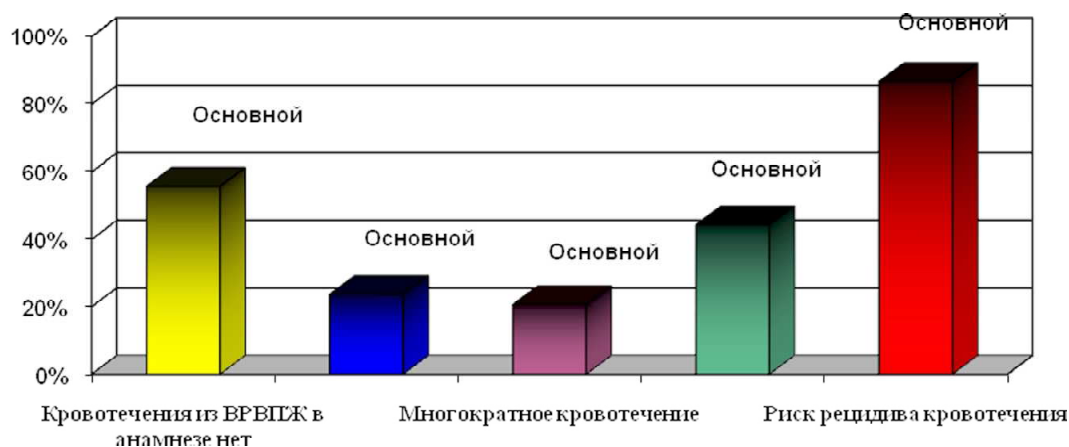


Рис. 1. Распределение больных с ВРВПЖ по наличию геморрагического синдрома и оценке риска его развития

Все больные были распределены в зависимости от возраста. Из 700 больных ЦП наибольшую группу составили пациенты до 25 лет - 345 (49,3%), далее пациенты 26-35 лет - 174 (24,9%), 36-50 лет - 124 (17,7%)

и старше 50 лет - 57 - (8,1%). При сравнении частоты перенесенного кровотечения из ВРВПЖ в первых трех возрастных группах были получены достоверные отличия (табл. 1).

Таблица 1.

Риск кровотечения из ВРВПЖ в зависимости от возраста больных ЦП

Кровотечение в анамнезе	До 25 лет		26-35 лет		36-50 лет		Старше 50 лет		Итого	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нет	217	62,9%	85	48,9%	55	44,4%	33	57,9%	390	55,7%
Однократно	81	23,5%	45	25,9%	30	24,2%	10	17,5%	166	23,7%
Многократно	47	13,6%	44	25,3%	39	31,5%	14	24,6%	144	20,6%
Риск кровотечения	128	37,1%	89	51,1%	69	55,6%	24	42,1%	310	44,3%
ВСЕГО (доля от всех групп возрастов)	345	49,3%	174	24,9%	124	17,7%	57	8,1%	700	100%
Критерий χ^2 к другим возрастам (знач./Р) (df=1)	13,662 <0,001		4,059 <0,05		7,331 <0,01		0,043 >0,05		—	
Критерий χ^2 по возрастному фактору	17,134 (df=3) <0,002									

Это связано с тем, что пациенты старшего возраста по риску кровотечения заняли промежуточную позицию, между лицами до 25 лет - с минимальным

риском и пациентами 26-50 лет с максимальным значением риска развития геморрагического синдрома. В целом анализ по возрастному фактору выявил

принципиальное значение этого критерия в отношении риска кровотечения при прогрессировании ПГ (получено достоверное различие между числом больных, перенесших кровотечение и пациентов без этого осложнения в анамнезе, критерий $\chi^2 = 17,134$; $P < 0,002$)

Как видно из таблицы, в подавляющем большинстве ЦП с ПГ встречался у группы больных до 25 лет (49,3%), однако учитывая компенсаторный резерв лиц молодого возраста, частота встречаемости портальных геморрагий в данной группе была достоверно ниже (37,1%), чем во всех остальных возрастных группах. Максимально рискованной явилась группа больных 36-50 лет, где риск развития кровотечения портального генеза составил 55,6%.

Соотношение лиц мужского и женского пола составило 456 (65,1%) к 244 (34,9%). В свою очередь риск развития кровотечения составил 47,6% (217 из 456) против 38,1% (94 из 244) соответственно. Это свидетельствует о том, что лица мужского пола страдают пищеводно-желудочными кровотечениями в 1,25 раз чаще, чем лица женского пола.

Далее изучен фактор конституционального типа больного. В исследование были включены 576 больных, 66,3% из которых нормостеники (382 больных), 17,2% гиперстеников (99 больных) и 16,5% астеников (95 больных). Установлено, что группы больных ЦП нормостенического и гиперстенического типов конституции потенциально наиболее подвержены развитию серьезных осложнений ПГ, как геморрагических, так и связанных с декомпенсацией портально-лимфатического кровообращения. У больных ЦП астенического типа со сниженной массой тела формирование осложнений ПГ имеет своеобразные особенности, связанные с пластичностью венозного сосудистого русла и соответственно большими компенсаторными возможностями портальной системы. Что объясняет относительно меньший риск развития кровотечения у данного контингента больных. Как видно по данным таблицы риск кровотечения соответственно выше у больных нормостенического (50,3%) и гиперстенического типа (48,5%), и ниже у астенического типа больных (34,7%) (критерий $\chi^2 = 6,717$; $P < 0,02$) (табл. 2).

Таблица 2

Риск кровотечения из ВРВПЖ в зависимости от конституции типа

Тип	Без кровотечения		Кровотечение в анамнезе		Всего		Критерий χ^2 (df=1)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Значение	P
Астенический тип	62	65,3%	33	34,7%	95	16,5%	6,717; <0,02 (к другим типам)	
Нормостенический тип	190	49,7%	192	50,3%	382	66,3%	6,749; <0,009 (к астеникам)	
Гиперстенический тип	51	51,5%	48	48,5%	99	17,2%	3,224; >0,05 (к астеникам)	
ВСЕГО	303	52,6%	273	47,4%	576	100,0%	–	–
Критерий χ^2 по фактору – тип конституции (df=2)							7,412	<0,05

Для определения влияния фактора наличия вирусного гепатита на риск развития кровотечения в исследование включены 544 больных. Вирусный гепатит "В" выявлен у 182 больных (33,5%), гепатит "С" 38

больных (7,0%), сочетанный гепатит "В" и "D" у 296 больных (54,4%), не маркированных больных в группе исследования было 28 (5,1%) (рис. 3.4)

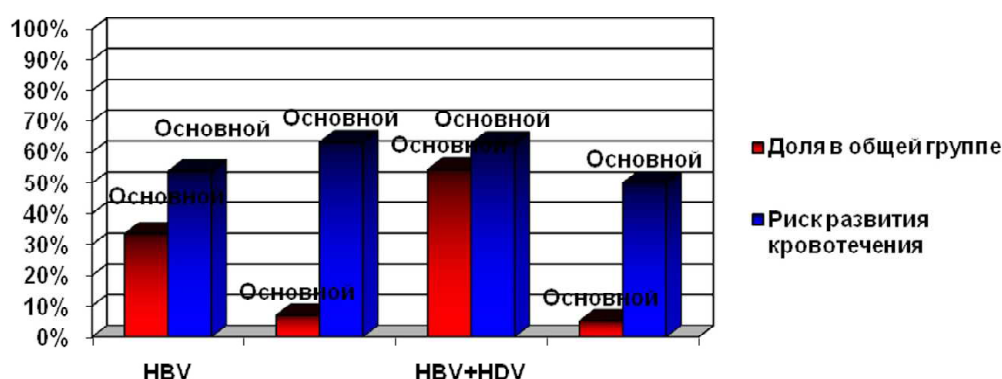


Рисунок 2. Распределение больных ЦП в зависимости от диагностированного вирусного гепатита

Анализ осложнений ЦП с ПГ вирусной этиологии показал, что для HBV-цирроза и особенно для его сочетания с HDV-инфекцией наиболее характерны высокая частота гепатоцеллюлярной недостаточности, при этом частота возникновения кровоте-

ний из ВРВПЖ составляет 53,8% и 62,8%. В свою очередь при HCV-циррозе и отрицательных вирусных маркерах риск развития кровотечения из ВРВПЖ достигает 63,2% и 50% соответственно (рис. 3).

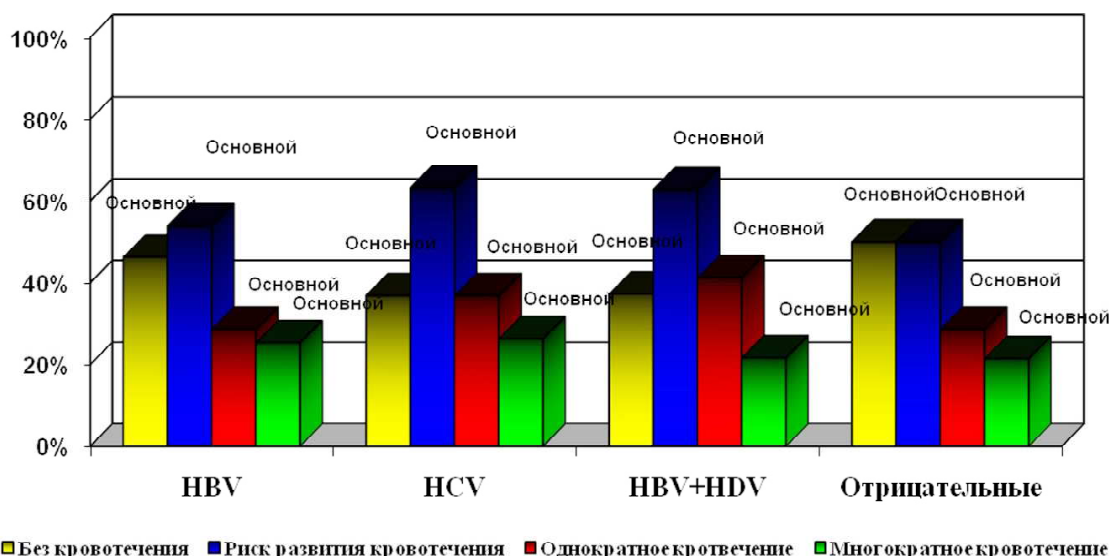


Рисунок 3. Риск кровотечения из ВРВПЖ в зависимости от диагностированного вирусного гепатита

Следующим исследуемым фактором, являлось наличие сопутствующего сахарного диабета. В исследуемой группе из 700 больных, сахарный диабет был диагностирован у 23 (3,3%). Установлено, что наличие сахарного диабета почти в 1,6 раз повышает риск развития кровотечения из ВРВПЖ, то есть геморрагический синдром встречался у 14 (60,9%) против 9 (39,1%) больных без кровотечения.

Выраженность асцитического синдрома имело прямое влияние на риск развития кровотечения, так

среди общей группы исследуемых больных умеренный асцит был верифицирован у 44,7% (313 из 700) больных, выраженный асцит был выявлен у 13,0% (91 из 700) больных. Явление асцитического синдрома строго коррелировано с декомпенсацией портальной гипертензии. Установлено, что при умеренном асците частота кровотечений из ВРВПЖ составила всего - 48,6%, а при выраженном асците риск развития геморрагического синдрома составлял - 56,0% (критерий $\chi^2 = 7,412$; $P < 0,05$) (рис. 4).

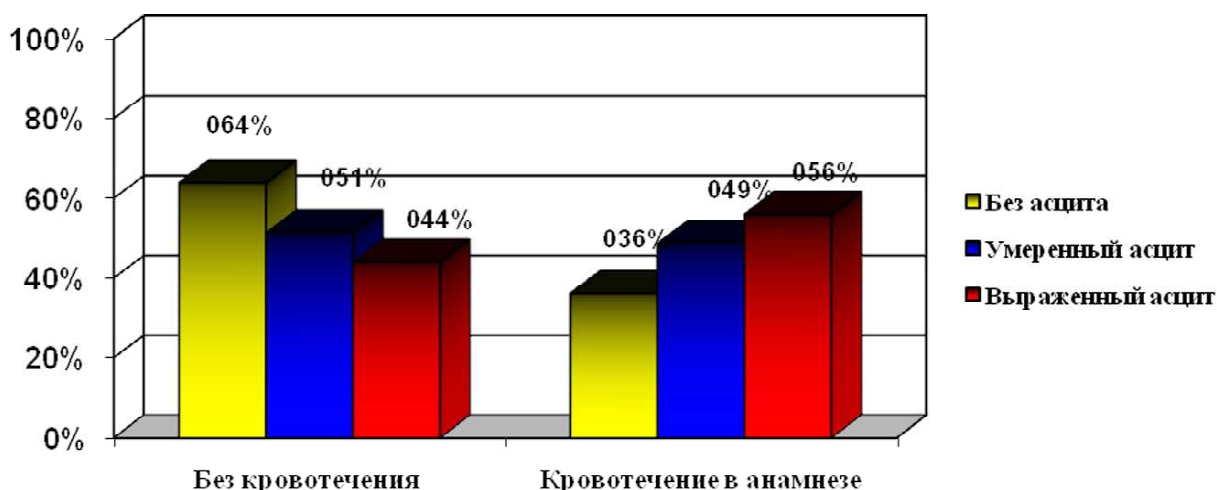


Рисунок 4. Риск кровотечения из ВРВПЖ в зависимости от выраженности асцитического синдрома.

Влияние синдрома спленомегалии изучено у 490 больных ЦП. Известно, что спленомегалия является следствием нарастающей ПГ и может быть компенсаторной реакцией в отношении снижения риска кровотечений из ВРВПЖ. Это доказывает тот факт, что при отсутствии или наличии первой степени спленомегалии выявлена самая высокая частота перенесенных кровотечений в анамнезе - 63,9% (критерий $\chi^2 = 8,214$; $P < 0,005$ по отношению к другим степеням). Напротив, при развитии гигантской спленомегалии риск развития кровотечения из ВРВПЖ оказался минимальным - 23,1% (критерий $\chi^2 = 5,201$; $P < 0,05$ по отношению к

другим степеням) (табл. 3). Следовательно, выраженность синдрома спленомегалии обратно пропорциональна частоте развития кровотечения из ВРВПЖ, так как именно в группе больных с минимальными размерами селезенки отмечена самая высокая частота кровотечений в анамнезе. Это говорит о том, что синдром спленомегалии, независимо от выраженности гиперспленизма, в совокупности с сосудистой системой портального бассейна являются компенсаторным ответом на прогрессирующую ПГ, и в первую очередь необходимы для профилактики массивного гепатофугального кровотока в сосуды гастроэзофагеальной зоны.

Риск кровотечения из ВРВПЖ в зависимости от степени спленомегалии

Степень спленомегалии	Без кровотечения		Кровотечение в анамнезе		Всего		Критерий χ^2 (df=1)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Значение	P
Нет или I степень	26	36,1%	46	63,9%	72	14,7%	8,214	<0,005
II Степень	120	58,3%	86	41,7%	206	42,0%	0,015	>0,05
III Степень	84	62,7%	50	37,3%	134	27,3%	0,290	>0,05
Гигантская спленомегалия	60	76,9%	18	23,1%	78	15,9%	5,201	<0,05
ВСЕГО	290	59,2%	200	40,8%	490	100,0%		
Критерий χ^2 по фактору – спленомегалия (df=3)							13,391	<0,01

Развитие синдрома спленомегалии у больных ЦП сначала носит компенсаторный характер, так как в условиях ПГ селезенка может депонировать около $1/4$ от объема циркулирующей крови, однако в условиях нарастающего блока, приводящего к прогрессивному снижению ОПК по воротной вене, компенсаторные возможности селезенки исчерпываются в связи, с чем увеличивается объем гепатофугального кровотока по притоковым венам, приводя в ряде случаев к кровотечению из ВРВПЖ, а застой крови в самой селезенке провоцирует развитие синдрома гиперспленизма.

Наиболее часто гиперспленизм проявляется преимущественным снижением числа одного или двух типов клеток периферической крови. При этом прогрессирование цитопении может привести к тяжелому геморрагическому синдрому, лейкоцитопении – к различным гнойно – септическим осложнениям. Интенсивность периферической цитопении пропорциональна степени портальной гипертензии, а выраженная цитопения наблюдается в основном у больных с активным циррозом.

Влияние гиперспленизма на риск развития кровотечения из ВРВПЖ изучено у 655 больных ЦП. Проведенные исследования показали отсутствие закономерности по отдельным звеньям гиперспленизма в

группе больных с риском развития геморрагического синдрома и без кровотечения в анамнезе. Статистическая обработка данных по исследуемым показателям не имела достоверной разницы, статической значимости не обнаружено ни по одному из лабораторных данных ($P>0,05$).

Далее нами произведено исследование трансформация сосудистого русла воротного бассейна. Высокоинформативным способом оценки портальной сосудистой архитектоники является рентгено-контрастирование методом дигитальной динамической СПГ. При оценке спленопортографических данных учитывались следующие показатели: 1) диаметр селезеночной вены; 2) уровень портального давления; 3) уровень впадения левой желудочной вены.

Для измерения портального давления применялся флеботонометр Вальдмана. В среднем давление составило $367,9 \pm 4,4$ мм.вод.ст. По мере его нарастания увеличивался диаметр воротной и селезеночной вен. Уровень портального давления является одним из ключевых факторов риска развития кровотечения из ВРВПЖ. При давлении до 300 мм.вод.ст. получен минимальный риск – 47,8% (у 16 пациентов было однократное кровотечение, у 28 – многократное, $P<0,02$). Максимальные значения получены при давлении выше 400 мм.вод.ст. – 83,3% (табл.4).

Таблица 4

Риск кровотечения из ВРВПЖ в зависимости от уровня портального давления

Показатель	Без кровотечения		Кровотечение в анамнезе однократно		Кровотечение в анамнезе многократно		ИТОГО		Критерий χ^2 к остальным больным (df=1)
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
До 300 мм.вод.ст.;	48	52,2%	16	17,4%	28	30,4%	92	37,1%	7,772 <0,02
300–400 мм.вод.ст.	48	36,4%	48	36,4%	36	27,3%	132	53,2%	1,503 >0,05
Более 400 мм.вод.ст.	4	16,7%	8	33,3%	12	50,0%	24	9,7%	5,139 <0,02
ВСЕГО	100	40,3%	72	29,0%	76	30,6%	248	100%	–
Критерий χ^2 по фактору – портальное давление (df=2)									11,811/<0,005

Уровень впадения левой желудочной вены (ЛЖВ) также имеет влияние на риск развития кровотечения из ВРВПЖ (критерий $\chi^2 = 14,489$; $P<0,005$). Наиболее высокий риск кровотечений получен при впадении ЛЖВ в воротную вену – 58,7% ($P<0,001$) (рис. 5).

Трансформация сосудистого русла воротного бассейна также является следствием нарастания ПГ и

компенсаторной реакцией на нарастающее давление. В нашем исследовании этот фактор имел принципиальное значение для диаметра селезеночной вены до 1,0–1,2 см – максимальный риск кровотечения (до 54,0%), более широкий диаметр – 39,4–45,3% (табл.5).

Гепатоцеллюлярной недостаточностью считают различные степени повреждения печени с выпадением

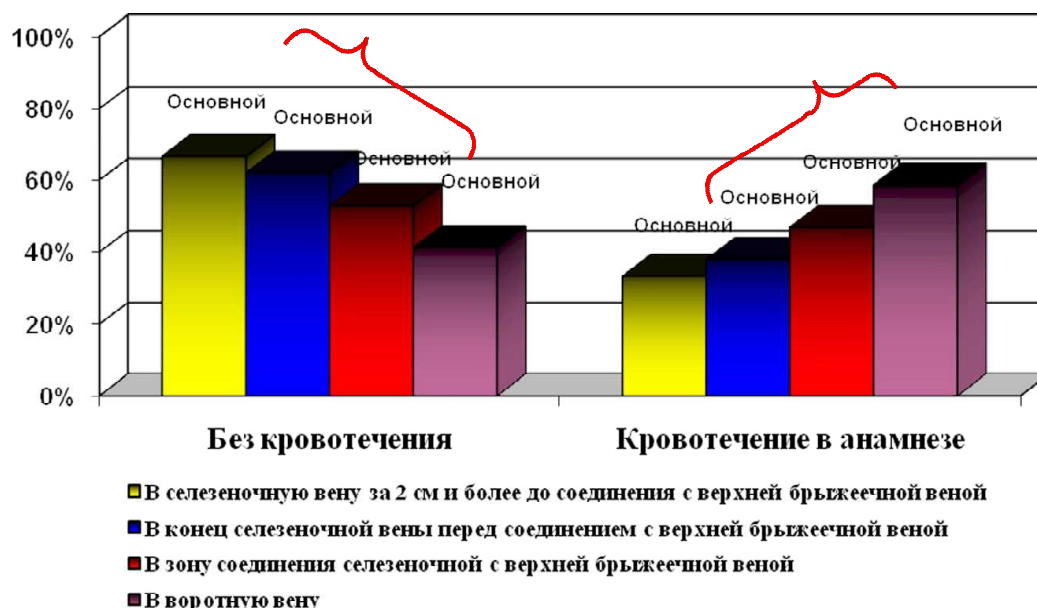


Рис. 5. Риск кровотечения из ВРВПЖ в зависимости от уровня впадения левой желудочной вены

Таблица 5

Риск кровотечения из ВРВПЖ в зависимости от диаметра селезеночной вены

Показатель	Без кровотечения		Кровотечение в анамнезе		Всего		Критерий χ^2 (df=1)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Значение	P
Менее 1 см	39	52,7%	35	47,3%	74	11,6%	0,017	>0,05
1,0–1,2 см	75	46,0%	88	54,0%	163	25,6%	5,327	<0,02
1,3–1,5 см	117	60,6%	76	39,4%	193	30,3%	4,393	<0,05
1,6–2,0 см	94	54,7%	78	45,3%	172	27,0%	0,007	>0,05
Более 2,0 см	19	55,9%	15	44,1%	34	5,3%	0,002	>0,05
ВСЕГО	344	54,1%	292	45,9%	636	100%	–	–
Критерий χ^2 по фактору – диаметр селезеночной вены (df=4)							7,722	>0,05

нием его функций, приводящие к ухудшению общего состояния организма. Общепринятыми показателями функциональной активности гепатоцитов являются уровень билирубина в крови, а также уровень активности трансаминаз. Для определения влияния гепатоцеллюлярной недостаточности на риск развития кровотечения из ВРВПЖ нами изучены вышеуказанные показатели. Установлено, что наличие гипербилирубинемии значительно увеличивает риск геморрагического синдрома. Так, максимальный риск развития кровотечения встречался в группе больных с уровнем общего билирубина в крови выше 60 мкмоль/л (66,7%), со снижением уровня билирубина в исследуемой группе соответственно снижался риск развития геморрагического синдрома. При билирубине от 40 до 60 мкмоль/л – 65,5%, при билирубине до 40 мкмоль/л – 57,8%, а при отсутствии активности цирротического процесса риск снижался до 33,2%. (критерий $\chi^2 = 24,076$; $P < 0,005$).

Исследования по уровню аланинаминотрансферазы (АлАТ) крови на фоне гепатоцеллюлярной недостаточности и их связь с геморрагическим синдромом достоверного отличия не показали (критерий $\chi^2 = 1,308$; $P > 0,05$).

Выводы

Обобщая проведенный анализ можно отметить следующее. Учитывая компенсаторный резерв лиц молодого возраста (до 25 лет), частота встречаемости портальных геморрагий в данной группе была достоверно ниже (37,1%), чем во всех остальных возрастных группах. Максимально рискованной явилась группа больных 36–50 лет, где риск развития кровотечения портального генеза составил 55,6%. При этом частота этого осложнения в зависимости от пола составила 47,6% (217 из 456) среди мужчин против 38,1% (94 из 244) среди женщин.

Развитие и выраженность асцитического синдрома непосредственно связано с частотой развития кровотечения из ВРВПЖ, так при отсутствии этого осложнения геморрагический синдром отмечен в 36,1% случаев, при умеренном асците – 48,6%, тогда как при выраженном асците – 56,0% ($P < 0,05$).

Спленомегалия является компенсаторной реакцией на нарастание ПГ в отношении снижения риска кровотечений из ВРВПЖ, так при ее отсутствии или наличии первой степени выявлена самая высокая частота перенесенных кровотечений в анамнезе – 63,9% ($P < 0,005$ по отношению к другим степеням) и, напротив, при развитии гигантской спленомегалии риск

Esophageal balloon tamponade Vs esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter RCT. // Hepatology. 2015 Nov 24. doi: 10.

6. Figueiredo A, Romero-Bermejo F, Perdigoto R, Marcelino P. The End-Organ Impairment in Liver Cirrhosis: Appointments for Critical Care. // *Critical Care Research and Practice*, 2012. - vol. 2012. - ID 539412. - 13 p.

7. Garcia-Tsao G., Lim J. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the department of veterans affairs hepatitis C resource center program and the national hepatitis C program. // American Journal of Gastroenterology, 2009. - vol. 104, N 7. - pp. 1802-1829.
8. Holster IL, Tjwa ET, Moelker A, Wils A, Hansen BE, Vermeijden JR, Scholten P, van Hoek B, Nicolai JJ, Kuipers EJ, Pattynama PM, van Buuren HR. Covered TIPS vs endoscopic therapy+?-?-blocker for prevention of variceal rebleeding. // Hepatology. 2015 Oct 30. doi: 10.1002/hep.28318.
9. Romcea A.A., Tan?au M, Seicean A, Pascu O. The etiology of upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. // Clujul Med. 2013; 86(1):21-3.
10. Senzolo M. M. Sartori T, Rossetto V, Burra P, Cillo U, Boccagni P, Gasparini D, Miotto D, Simioni P, Tsochatzis E, A Burroughs K. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. // Liver Int. 2012 Jul;32(6):919-27.

Поступила 09.09.2020