ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Б. В. ПЕТРОВСКОГО»

На правах рукописи

МАРТИРОСЯН РОЗА АРМЕНОВНА

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ С ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

14.01.17 хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук С.Б. Жигалова

Москва 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений……5

Введение……7

Глава 1. Обзор литературы……13

1.1 Портальная гипертензия. Этиология. Классификация……13

1.2 Патогенез формирования варикозно расширенных вен пищевода и желудка……15

1.3 Патогенез кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка……19

1.4 Диагностика и классификация варикозно расширенных вен пищевода и желудка……21

1.5 Показания к выполнению первичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка……25

1.6 Первичная профилактика кровотечений из варикозно расширеннных вен пищевода и желудка……30

Глава 2. Материалы и методы проведенных исследований……45

2.1 Общая характеристика пациентов и исследуемых групп……45

2.2 Методы исследования……56

2.3 Механизм действия и методика назначения β-блокаторов у больных с портальной гипертензией……57

2.4 Методика эндоскопического лигирования варикозно расширенных вен пищевода……58

2.5 Методика комбинированного эндоскопического лигирования варикозно расширенных вен пищевода и желудка……59

2.6 Методика полостных хирургических вмешательств……61

2.7 Статистический анализ материала……64

Глава 3. Результаты собственных наблюдений. Прогностические критерии кровотечений из варикозно расширенных вен у больных с портальной гипертензией……65

3.1 Частота кровотечений в зависимости от этиологии заболевания…...……65
3.1.1 Частота кровотечений в зависимости от этиологии заболевания у пациентов с варикозно расширенными венами пищевода и желудка……..65
3.1.2 Частота кровотечений у больных с различной этиологией внепеченочной портальной гипертензии……..……..66
3.2 Частота кровотечений в зависимости от компенсации функций печени по классификации Чайлд-Пью……..68
3.3 Частота кровотечений в зависимости от класса по MELD……..…69
3.4 Оценка эндоскопических прогностических критериев……...70
3.4.1 Оценка эндоскопических критериев для пациентов с изолированными ВРВ пищевода……...71
3.4.2 Оценка эндоскопических критериев для пациентов с варикозно расширенными венами пищевода и желудка……..…..73
3.4.3 Многофакторный анализ…….77
Глава 4. Оценка эффективности различных методов лечения в первичной профилактике кровотечений из варикозно расширенных вен у больных с портальной гипертензией……86
4.1 Результаты интраоперационного и ближайшего периода лечения……86
4.1.1 Интраоперационные и ближайшие результаты лечения пациентов с варикозно расширенными венами пищевода…..……86
4.1.2 Интраоперационные и ближайшие результаты лечения пациентов с варикозно расширенными венами пищевода и желудка……...87
4.2 Результаты отдаленного периода лечения ……..89
4.2.1 Отдаленные результаты лечения пациентов с варикозно расширенными венами пищевода……...89
4.2.1.1 Частота развития кровотечений у больных с варикозно расширенными венами пищевода……89

4.2.1.2 Летальность у больных с варикозно расширенными венами пищевода……..……..94

4.2.2 Отдаленные результаты лечения пациентов с варикозно расширенными венами пищевода и желудка……..……..…….97

4.2.2.1 Частота кровотечений у больных с варикозно расширенными пищевода и желудка…….....97

4.2.2.2 Летальность у больных с варикозно расширенными венами пищевода и желудка……..…..……103

Обсуждение результатов исследования……..……..107

Выводы……..…..116

Практические рекомендации……..118

Литература……..119

Список сокращений

АПР – азиго-портальное разобщение

БЭН – белково-энергетическая недостаточность

ВВ – воротная вена

ВПГ – внепеченочная портальная гипертензия

ВРВ – варикозное расширение вен

ГПВД – градиент печеночного венозного давления

ГТ – гастротомия

ДСРА – дистальный спленоренальный анастомоз

ЗВДП – заклинивающее венозное давление печени

КТ – компьютерная томография

КЭЛ – комбинированное эндоскопическое лигирование

ЛПВ – левая почечная вена

НББ – неселективные бета-блокаторы

ПГ – портальная гипертензия

ПЖК – пищеводножелудочное кровотечение

ПКШ – порто-кавальное шунтирование

ПЭ – печеночная энцефалопатия

СВ – селезеночная вена

СВДП – свободное венозное давление печени

ТВВ – тромбоз воротной вены

ТФ – тромбофилия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХМПЗ – хроническое миелопролиферативное заболевание

ЦП – цирроз печени

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭЛ – эндоскопическое лигирование

ЭС – эндоскопическое склерозирование

AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases

BO-EIS – Balloon-occluded endoscopic injection sclerotherapy

B-RTO – Balloon-occluded retrograde transverse obliteration

HCS – Hematocystic spots

CI – Congestion ingex

CRS – Cherry red spots

MELD – Model For End-Stage Liver Disease

NIEC – North Italian Endoscopic Club

TE – Teleangiectasia

TIPS – Transjugular intrahepatic portosystemic shunt

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Самым тяжелым и нередко фатальным осложнением портальной гипертензии является пищеводно-желудочное кровотечение (ПЖК) из варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка. При выявлении ВРВ у 60 % больных возникает массивное кровотечение [1, 5, 54, 87]. Несмотря на внедрение новых технологий в лечение пациентов с ПГ, кровотечения из ВРВ сопровождаются летальностью более 20% в течение первых 6 недель после геморрагии [61].

В настоящее время для лечения и профилактики кровотечений портального генеза используют средства медикаментозного, эндоскопического, эндоваскулярного и хирургического гемостаза. Обилие существующих методов лечения свидетельствует о неудовлетворенности их результатами. Так, при консервативном лечении летальность колеблется в пределах 30-51,2 %, при хирургическом – 26 – 40,6 % [2; 19; 46; 62; 85]. К сегодняшнему дню в мире и в нашей стране накоплен большой опыт применения малоинвазивных эндоскопических вмешательств для лечения ВРВ пищевода. Однако роль эндоскопических методов лечения в первичной профилактике варикозных кровотечений оценивается неоднозначно. С одной стороны, эндоскопическое лигирование способствует уменьшению частоты кровотечений из варикозно расширенных вен [15]. С другой стороны, эндоскопические вмешательства в 8,3%-19,6% могут осложняться кровотечениями и в более чем 3,8% приводить к летальному исходу [16].

Высокая летальность при первом эпизоде кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка и осложнения, к которым могут приводить различные методики лечения, определяют значимость выработки четких критериев риска возникновения кровотечения, что позволяет определить показания к первичной профилактике и срокам ее проведения.

К сегодняшнему дню выбор вмешательств на варикозно расширенных венах определяется их распространенностью [27]. При различной

локализации вен используются разные методики лечения [16]. Целесообразно проведение дифференцированного сравнительного анализа эффективности различных вмешательств на изолированных ВРВ пищевода и гастроэзофагеальных венах.

В настоящий момент нет четких критериев угрозы возникновения кровотечения в зависимости от этиологии портальной гипертензии (ПГ). Большинство предложенных прогностических моделей касаются пациентов с циррозом печени (ЦП), с учетом степени компенсации цирротического процесса [93]. Для пациентов с внепеченочной портальной гипертензией (ВПГ) не определена значимость эндоскопических и клинических критериев угрозы возникновения геморрагии.

Неопределенность прогностической значимости ранее предложенных предикторов угрозы ПЖК в различных этиологических категориях больных, при различной локализации ВРВ, отсутствие единства в выборе адекватных и эффективных методов первичной профилактики свидетельствует об актуальности данной проблемы.

Цель работы

Улучшить результаты лечения больных с портальной гипертензией путем разработки мероприятий по первичной профилактике кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

Задачи исследования

1. Изучить вероятность возникновения первого эпизода кровотечения и летальность в группах больных с изолированными ВРВ пищевода и гастроэзофагеальными венами.
2. Изучить особенности диагностики варикозно расширенных вен, прогностические критерии и вероятность возникновения геморрагии у пациентов с внепеченочной портальной гипертензией.

3. Провести моно- и многофакторный анализ критериев риска развития кровотечения в группах больных с изолированными ВРВ пищевода и с гастроэзофагеальными венами.
4. Оценить эффективность первичной профилактики кровотечений из ВРВ пищевода и гастроэзофагеальных вен при применении различных технологий лечения.

Научная новизна

Настоящая работа является первым исследованием в нашей стране, в котором на основании большого числа клинических наблюдений изучена эффективность различных лечебных методов первичной профилактики кровотечений из ВРВ в зависимости от локализации вен. Разработаны показания к проведению первичной профилактики и выбору метода лечения.

Произведен многофакторный анализ клинических данных 53 пациентов с портальной гипертензией с угрозой возникновения кровотечения из ВРВ пищевода и гастроэзофагеальных вен. На основе выявленных индексов корреляции построены шкалы вероятности возникновения кровотечения у больных с изолированными ВРВ пищевода и гастроэзофагеальными венами. Выделена группа пациентов с угрозой возникновения кровотечения в течение 12 мес наблюдения, благодаря чему стал возможен дифференцированный подход к больным, нуждающимся в первичной профилактике кровотечений.

Оценена достоверность прогностических критериев возникновения кровотечения в зависимости от локализации, степени ВРВ, наличия васкулопатии, гастропатии, этиологии ПГ, степени компенсации функции печени.

Впервые с целью оценки вероятности возникновения геморрагии из ВРВ помимо классификации Чайлд-Пью была использована шкала MELD, оценены чувствительность и специфичность обеих классификации.

Выявлены особенности эндоскопической картины у больных с внепеченочной формой портальной гипертензии. Определена значимость

эндоскопических и клинических критериев угрозы геморрагии в данной группе больных.

Практическая значимость работы

Изучена вероятность возникновения первого эпизода кровотечения у больных с ЦП в зависимости от степени тяжести процесса по классификации Чайлд—Пью и MELD. Уточнены факторы, влияющие на возникновение геморрагии.

Установлены особенности эндоскопической картины и специфические предикторы кровотечения у пациентов с внепеченочной формой портальной гипертензии. Доказано, что прогностическими критериями геморрагии в этой группе больных является декомпенсация основных гематологических показателей, а именно - тромбоцитемия.

Оценены возможности и эффективность применения различных методов первичной профилактики кровотечения из изолированных ВРВ пищевода и гастроэзофагеальных вен. Определена наиболее оптимальная тактика и схема лечения больных с угрозой возникновения первого эпизода кровотечения.

Созданная в работе прогностическая шкала возникновения кровотечения из ВРВ пищевода и желудка при портальной гипертензии позволяет выделить пациентов с угрозой возникновения геморрагии, нуждающихся в проведении первичной профилактики.

Полученные данные клинических исследований представляют интерес для хирургов, гастроэнтерологов, гепатологов и позволяют оптимизировать проводимую терапию, улучшить качество жизни больных с различными формами портальной гипертензии при выявлении угрозы возникновения кровотечения.

Положения, выносимые на защиту

1. Учитывая высокую вероятность возникновения кровотечений при выявлении признаков угрозы геморрагии, пациенты с портальной

гипертензией и ВРВ пищевода и желудка нуждаются в первичной профилактике ПЖК.

2. Особенностью эндоскопической картины у пациентов с ВПГ является преобладание тотального варикоза пищевода и желудка. Эндоскопические стигматы не являются прогностическими критериями угрозы геморрагии у этой группы больных. Вероятность кровотечения обусловлена формой и течением основного гематологического заболевания.
3. Для больных с гастроэзофагеальными венами эндоскопические критерии угрозы кровотечения не являются самостоятельными факторами риска геморрагии. Они могут быть использованы только в многофакторном анализе совместно со шкалами Чайлд-Пью или MELD.
4. У больных с изолированными ВРВ пищевода ЭЛ и применение β-блокаторов равнозначно эффективны в профилактике первого кровотечения.
5. Для пациентов с гастроэзофагеальными венами начиная с 12 месяцев наблюдения ПКШ, ГТ с прошиванием вен желудка, КЭЛ и прием β-блокаторов одинаково эффективны в первичной профилактике геморрагии.

Апробация диссертации

Апробация диссертации проведена на совместной конференции сотрудников отделения экстренной хирургии и портальной гипертензии, ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 3 тезисов и 2 научные работы в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Реализация результатов работы

Основные положения и рекомендации диссертации используются в

практической работе отделения экстренной хирургии и портальной гипертензии (руководитель – д.м.н. Г.В. Манукьян) ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского» (директор – д.м.н., профессор, академик РАН Ю.В. Белов) и на базе ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ» (главный врач - д.м.н. А.Р. Габриелян).

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав, обсуждения, выводов и практических рекомендации. Диссертация иллюстрирована 48 рисунками и содержит 47 таблиц. Библиография включает 116 литературных источников, из них 46 отечественных и 70 зарубежных.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1 Портальная гипертензия. Этиология. Классификация.

Термином «портальная гипертензия» обозначают патологическое состояние, обусловленное повышением давления в системе воротной вены свыше 200 мм вод. ст., что связано с наличием препятствия портальному кровотоку на разных уровнях абдоминальной венозной системы.

В соответствии с анатомическим расположением препятствия для кровотока причины возникновения портальной гипертензии могут быть классифицированы как подпеченочные (с вовлечением селезенки, брыжеечной или воротной вены), внутрипеченочные (заболевания печени) и надпеченочные (заболевания, приводящие к блокированию венозного оттока выше печени). По данным статистики, в развитых странах цирроз печени обусловливает около 90% случаев ПГ. В развивающихся странах, кроме цирроза, частой причиной возникновения портальной гипертензии служит поражение мелких ветвей воротной вены при шистосомозе. Нецирротическая портальная гипертензия (вследствие воздействия других патогенетических факторов) составляет до 20% от всех случаев развития данного синдрома [18]. Наиболее распространенной причиной подпеченочной ПГ является тромбоз воротной вены (ТВВ). У взрослых до 70% случаев начала развития тромбоза обусловлены тромбофилическими синдромами — врожденными (к примеру дефицит белка С и S) или приобретенными (хронические формы миелопролиферативного синдрома). Среди других факторов определенную роль в патогенезе ТВВ играют сепсис, травма живота и оперативное вмешательство в брюшной полости. Точный механизм развития тромбоза воротной вены не удается установить примерно в 30% случаев («идиопатический» ТВВ) [18]. Острый ТВВ встречается достаточно редко. Для него характерна следующая клиническая картина: боли в животе, повышение температуры тела, диарея и кишечная непроходимость в случаях присоединения тромбоза сосудов кишки. Диагноз обычно подтверждают данные методов визуализации (УЗИ брюшной полости с допплерографией,

КТ-ангиографическое исследование). Хронический ТВВ характеризуется образованием коллатеральных сосудов, которые создают «шунт», минуя препятствие току крови. Часто у больных с хроническим ТВВ на передней брюшной стенке можно обнаружить характерный признак — «голова медузы». У пациентов с хроническим ТВВ первым признаком ПГ часто служит эпизод кровотечения из варикозно расширенных вен.

Наиболее частой причиной надпеченочной ПГ является синдром Бадда—Киари. Обтурация может возникнуть в основных печеночных венах или в надпеченочном сегменте нижней полой вены. В качестве дополнительных факторов патогенеза часто выявляют ряд тромбофилических нарушений в рамках миелопролиферативного заболевания. Среди других осложнений ТВВ необходимо помнить о возможности развития асцита и присоединения печеночно-клеточной недостаточности на фоне кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода или желудка. Терапию проводят антикоагулянтными препаратами для предотвращения повторного развития и прогрессирования тромбоза [10, 11].

Внутрипеченочные причины портальной гипертензии классифицируют в соответствии с результатами при катетеризации печеночной вены. Такая классификация включает:

а) пресинусоидальную ПГ — возникает блок печеночного кровотока на уровне до синусоид. Субстратом являются шистосоматоз, врожденный фиброз, саркоидоз, хронический вирусный гепатит, первичный билиарный цирроз, миелопролиферативные заболевания, нодулярная регенераторная гиперплазия, гепатопортальный склероз, идиопатическая портальная гипертензия, злокачественные новообразования, болезнь Вестфаля-Вильсона-Коновалова, гемохроматоз, поликистоз, амилоидоз, действие токсических веществ меди, мышьяка, винилхлорида, 6-меркаптопурина и др. При этом значение заклинивающего и свободного венозного давления в печени (ЗВДП и СВДП) нормальные;

b) синусоидальную ПГ — блок кровотока, возникающий на уровне синусоид печени (цирроз, острый алкогольный гепатит, вирусный гепатит, острая жировая печень беременных, интоксикация витамином А, системный мастоцитоз, печеночная пурпура, цитотоксические лекарственные препараты). Отмечается повышенное ЗВДП, однако СВДП нормальное;

c) постсинусоидальную ПГ — блок кровотока отмечается на постсинусоидальном уровне (веноокклюзионная болезнь, алкогольный центролобулярный гиалиновый склероз). Значения ЗВДП и СВДП повышенны.

1.2 Патогенез формирования варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

Типичными клиническими синдромами нарушенного портального кровотока является увеличение селезенки, варикозное расширение вен пищевода и желудка с кровотечением из них, асцит, геморрой.

Доказано, что у 75% пациентов с портальной гипертензией формируются варикозно-расширенные вены пищевода [35; 37; 72; 116]. Примерно у одной трети из этих больных возникают кровотечения из ВРВ пищевода [56; 60].

В течение последующих двух лет у 100% больных развивается повторное кровотечение, летальность при котором достигает до 50% [3; 13; 34; 37; 42; 71; 72; 111; 116].

Формирование ВРВ пищевода и желудка является результатом функционирования портокавальных шунтов. В условиях затрудненного оттока по воротной вене формируются четыре основные группы портокавальных анастомозов: гастроэзофагеальные и забрюшинные, анастомозы между левой ветвью воротной вены и сосудами передней брюшной стенки, а также между прямокишечным сплетением и нижней полой веной (рис 1.1). Для клиницистов наиболее важен

гастроэзофагеальный коллатеральный путь, определяющий основное направление хирургического лечения ПГ.

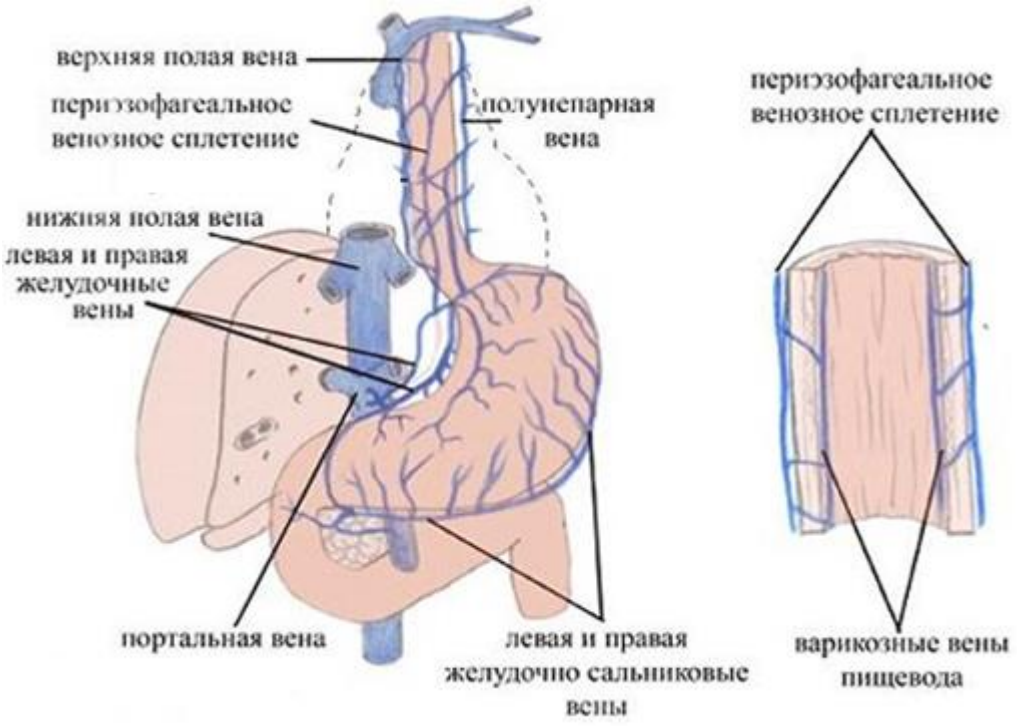


Рисунок 1.1 Схема кровообращения печени и механизм развития портальной гипертензии и варикозного расширения вен (по Гарбузенко Д.В., 2004).

Работой Манукьян В.Г. (2011) показано, что главным венозным коллектором, отвечающим за варикозную трансформацию вен пищевода и желудка, является левая желудочная вена. Другими не менее важными путями формирования ВРВ пищевода и желудка по мнению автора являются задняя и короткие вены желудка [27].

Патогенез портальной гипертензии при ВПГ имеет некоторые особенности. Заболевания системы крови сопровождаются нарушениями свертывания, приводящими к тромбозу магистральных сосудов, допеченочному блоку портальной системы и формированию гепатопетальных коллатералей [38]. Обходя зону обструкции кровь впадает в коллатерали, которые компенсируют недостаточность печеночного кровотока, но не состоянии нормализовать давление в сосудах портальной системы. В итоге гепатофугальные сосуды формируют патологические портокавальные анастомозы [38]. Каким путем произойдет формирование шунтов невозможно определить заранее в связи с тем, что процесс

тромбообразования носит индивидуальный и распространенный характер. Распространенность тромботического процесса в портальном русле обуславливает, по-видимому, большую выраженность ВРВ и частое формирование тотального варикозного расширения вен пищевода и желудка при внепеченочной форме портальной гипертензии [16; 38]

Исследования анатомии венозного кровообращения пищевода [115] определили четыре зоны венозной циркуляции в пищеводе. Непосредственно выше кардии начинается палисадная зона (в среднем 2-3 см.). Вены, идущие из кардии, проникают через мышечную пластинку слизистой оболочки гастроэзофагеального перехода и проходят внутри собственной пластинки. Вены направлены продольно и локализуются, главным образом, в самой слизистой оболочке. Особенность палисадной зоны заключается в высоком сосудистом сопротивлении, что и обуславливает разрывы вен в этой зоне - в 58% всех наблюдений [44].

Вены желудочной зоны располагаются в собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе проксимального отдела желудка и расположены продольно. Ближе к пищеводу они более многочисленны, имеют малый диаметр и образуют группы из нескольких небольших продольных сосудов. В дистальной же части желудочной зоны вены в подслизистом слое сливаются, формируя большие извилистые стволы, дренирующиеся в сосуды системы воротной вены.

Выше палисадной зоны располагается перфорантная зона, протяженностью около 2 см. Особенностью этой зоны является наличие многочисленных коммуникантов между венами различных уровней. Для клиницистов более значимы глубокие подслизистые вены, которые эндоскопически рассматриваются как варикозно расширенные.

Стволовая зона определена как область от 8 до 10 см в длину с нижним краем на 5 см выше гастроэзофагеального соединения (рис. 1.2).

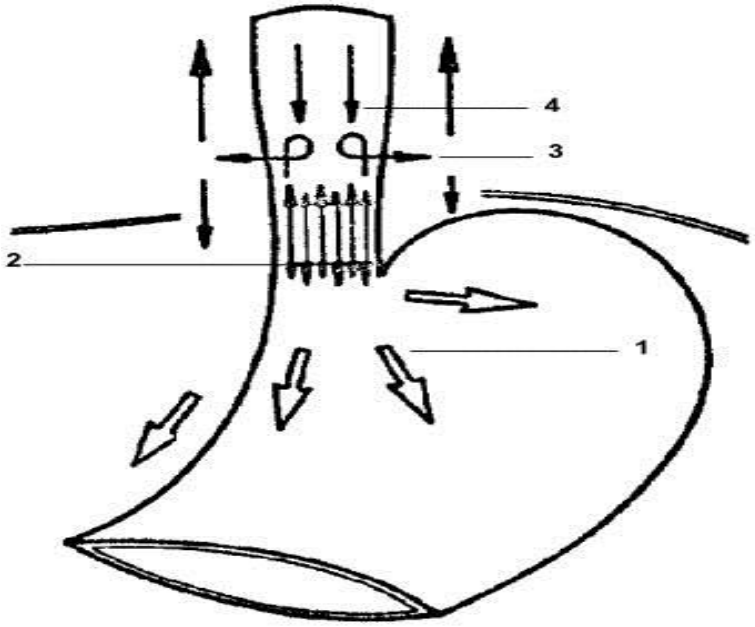


Рисунок 1.2 Сосудистая структура гастроэзофагеального соединения при портальной гипертензии. 1 – желудочная зона; 2 – полисадная зона; 3 – перфорирантная зона; 4 – стволовая зона (по Гарбузенко Д.В., 2004).

Формирование порто-системных коллатералей является сущностью ПГ и проявлением компенсаторных механизмов, имеющих целью нормализовать давление в системе воротной вены [1]. Однако, они неспособны снизить ПГ из-за повышенного сопротивления и увеличения объема поступающей портальной крови. Разница давления в портальном и системном кровообращении, (так называемый градиент печеночного венозного давления - ГПВД), достаточная для варикозной трансформации вен, должна быть не менее 10-12 мм.рт.ст. (в то время как нормальный ГПВД составляет около 5 мм рт.ст.) [10]. Появление варикозного расширения вен и возникновение кровотечения из ВРВ – это прямой результат ПГ [4; 10; 12]. Вероятность того, что варикозные вены начнут кровоточить, возрастает при увеличении размера узла и давления в нем, которое пропорционально ГПВД [12]. Наиболее важным предиктором кровотечения является значительный размер варикозных вен [2; 6; 7]. Таким образом, при равном давлении узел большого диаметра склонен к разрыву, в то время как узел малого размера – нет [8]. Отток крови из вен пищевода осуществляется двумя путями. Ангиографические исследования портальной системы доказывают этот факт

[8]. Повышенное портальное давление передаётся на функционирующие гастроэзофагеальные коллатерали, вызывая их дилатацию. Сначала вена равномерно стойко расширяется, удлиняется, что и обусловливает её извитость. Это процесс формирования флебэктазии. Расширение варикозных вен — дальнейшее развитие флебэктазии, при этом расширение становится неравномерным с узловыми мешковидными выпячиваниями стенок [2]. Отток крови из ВРВ осуществляется в основном в непарную и полунепарную вены через венозные коммуниканты, перфорирующие мышечный слой пищевода. Именно в зоне коммуникантов кровоток из вен пищевода встречает препятствие, механизм которого, скорее всего, обусловлен недостаточностью пропускной способности этих вен. Возникает застой крови с последующим ВРВ пищевода и желудка. По мере развития заболевания и формирования коллатерального кровотока может появиться гипертензия в системе непарной вены и выраженный венозный застой, захватывающий уже не только нижнегрудной, но и грудной отдел пищевода [2; 8].

Знание патогенетических механизмов формирования коллатерального порто-системного кровотока при ПГ необходимо для понимания этапов в цепи развитии основного заболевания и его осложнений, воздействуя на которые можно разорвать порочный круг патофизиологических процессов, протекающих в организме больного.

1.3 Патогенез кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

Пищеводно-желудочное кровотечение у 35% больных является первым проявлением портальной гипертензии. У больных с ПГ варикозно расширенные вены могут встречаться на всем протяжении гастроинтестинального тракта. Однако преимущественно кровотечения наблюдаются из вен, локализующихся в дистальном отделе пищевода и проксимальном отделе желудка. Существует 2 теории, которые пытаются объяснить это обстоятельство.

Первая позиция отдает предпочтение роли трофических нарушений. Вторая основывается на особой роли гемодинамических нарушений.

Киценко Е.А. (2004) считает, что рефлюкс кислого содержимого желудка приводит к трофическим нарушениям, к развитию эрозий на поверхности варикозных вен. Дальнейшие нарушения трофики вследствие воздействия кислотно-пептического фактора или травма твердой пищей могут приводить к разрыву варикозно расширенных вен.

Высказываются мнения, что венозный застой в кардио-эзофагеальной области, гиперсекреция гастрина и нарушение микроциркуляции в слизистой оболочке подслизистого слоя в результате открытия артерио-венозных шунтов вызывают трофические изменения, ведущие к эрозивно-язвенному повреждению слизистой оболочки пищевода и кардиального отдела желудка [16; 24]. Важно отметить, что эрозии располагаются в основном над ВРВ кардио-эзофагеального перехода [25]. Шерцингер А.Г. (1986) считает, что кислотно-пептический фактор имеет второстепенное значение. Автор выделяет предрасполагающие и пусковые механизмы (уровень портального давления, размер варикозных вен, их напряжение, портальный криз и т.д.), не исключая роли трофических расстройств в слизистой оболочке, обусловленных застоем крови и гипоксией в флебэктазиях. Манукьян Г.В. (2003) считает ведущими факторами в генезе пищеводно-желудочных кровотечений у больных ЦП венозный застой в портальной системе, приводящий к значительному расширению вен пищевода и желудка, а также, дезорганизацию трофического гомеокинеза вследствие прогрессирующей печеночной недостаточности.

Другая позиция в теории возникновения кровотечений из ВРВ предполагает, что в разрыве варикозного узла ведущее влияние оказывает гемодинамический фактор [26]. Гипертензия в портальной системе приводит к застою и увеличению давления в желудочной и пищеводной венозных системах, клапаны перфорантных вен перестают адекватно функционировать, возникает ретроградный кровоток в глубокие интрамуральные вены. Изменения давления наиболее чувствительны для палисадной и желудочной зон.

Добавочные гемодинамические эффекты (кашель, рвота и др.) являются потенциально рискованными в плане развития кровотечения и могут стать его пусковым фактором [27]. По мнению Гарбузенко Д.В. (2004), совокупность двух факторов - повышение давления внутри просвета и слабость стенки сосуда – способствует разрыву ВРВ. Sarin S.K. (2008) выделяет три фактора, которые определяют разрыв варикозной вены – это давление в варикозных венах, размер вены и толщина ее стенки [109].

Теория натяжения стенки варикозного узла как пускового механизма кровотечения является наиболее популярной в настоящее время. Однако, по нашему мнению, разделение этих позиций в патогенезе развития кровотечений из ВРВ у больных с ПГ является весьма условным. По всей видимости, следует говорить о сочетании и взаимовлиянии различных факторов, опосредующих свое воздействие на развитие трофических и гемодинамических нарушений, а также, о возможном превалировании того или иного патогенетического пути в развитии кровотечения из ВРВ.

1.4 Диагностика и классификация варикозно расширенных вен пищевода и желудка

На сегодняшний день ЭГДС является «золотым стандартом» как в диагностике ВРВ пищевода и желудка, так и в выборе дальнейшей тактики лечения. Эндоскопическое исследование позволяет определить не только наличие, но и локализацию варикозных вен, оценить степень их дилятации, состояние стенки вены, слизистой оболочки пищевода и желудка, выявить сопутствующую патологию, а также стигматы угрозы кровотечения [14].

Капсульная эндоскопия является довольно надежной и безопасной диагностической методикой и может использоваться в качестве альтернативы у пациентов, которым невозможно проведение ЭГДС (наличие каких-либо противопоказаний, либо отсутствие желания самого пациента).

Предложено большое количество классификационных систем по оценке состояния ВРВ пищевода: K-J. Paquet (1983), N.Soehendra et al. (1997),

Шерцингер А.Г. (1986) и желудка S.W.Hoskin (1988), M.Hashizume (1990), NIEC (1994), Korula et al. (1991), P.Binmoeller (1996), Котив, Дзидзава (2015), Sarin S.K. и Kumar A. (1989) и др.

В нашей стране наиболее широкое применение получила классификация варикозных вен профессора Шерцингера А.Г. - по степени выраженности [44]:

I степень – диаметр вен 2–3 мм

II степень – диаметр вен 3–5 мм

III степень – диаметр вен >5 мм.

Тем не менее, многие гепатологи и эндоскописты в настоящее время классифицируют варикозные вены как большие или малые.

Согласно консенсусу Baveno V (2010) рекомендуется использовать 2 градации для определения размеров варикозных вен [11]:

- малые вены – диаметром до 5 мм
- большие вены – диаметром более 5 мм.

Baveno V мотивирует такую градацию, тем что в практической работе важно выделять размер вен, угрожаемых по возникновению кровотечения. Многократными исследованиями доказано, что такими венами являются ВРВ более 5 мм в диаметре.

По локализации выделяют: изолированное варикозное расширение вен пищевода (ограниченный варикоз средней и нижней третей пищевода или тотальный варикоз) и варикозное расширение вен желудка. При варикозном расширении вен желудка выделяют 4 типа вен: I тип – гастроэзофагеальные ВРВ с распространением на кардиальный и субкардиальный отделы малой кривизны желудка; II тип – гастроэзофагеальные ВРВ от эзофагокардиального перехода вдоль большой кривизне по направлению к дну желудка; III тип – изолированные ВРВ желудка без ВРВ пищевода – варикозная трансформация вен фундального отдела желудка; IV тип –

эктопические узлы тела, антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки (рис. 1.3) [2].

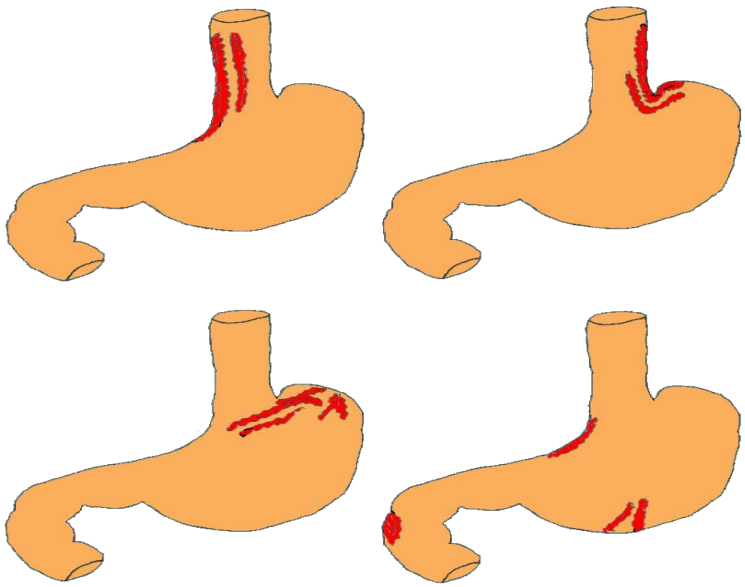


Рисунок 1.3 Классификация ВРВ желудка по локализации

Для варикозных вен пищевода и желудка в зависимости от формы портальной гипертензии выявлены различия по локализации и распространенности варикозных вен. Основной диагностический признак характерный для внепеченочной формы портальной гипертензии — большая распространенность варикозных вен в различных зонах пищевода и желудка. По данным профессора Шерцингера А.Г. и соавторов у больных с ВПГ варикозно расширенные вены начинают определяться в 69,4% случаев с верхней трети пищевода и в 90,3% случаев со средней трети. В то время как для больных с ЦП характерно поражение нижней трети пищевода, тотальное распространение встречается редко. Такая же тенденция имеется и в желудке. У пациентов с циррозом печени ВРВ определяются в кардиальном отделе желудка. При внепеченочной портальной гипертензии варикозные вены в 62,5% случаев выходили за пределы кардиального отдела на субкардию, вдоль большой и малой кривизны и на дно. Диагностика варикозных вен в желудке имеет некоторые особенности и возможна только в ретрофлексии эндоскопа при максимальной инсуфляции воздуха. Следует отметить, что эндоскопическая картина ВРВ желудка отличается от таковой в пищеводе. В отличие от пищевода варикозные стволы в желудке залегают

глубоко в подслизистом слое, имеют хаотично-ветвистый тип и сообщаются с левой желудочной веной, задней желудочной веной и селезеночной венами, склонны к образованию конгломератов. Размер варикозных вен в желудке достоверно больше, чем в пищеводе.

«Красные маркеры» стенки:

· пятна «красной вишни» («микровариксы», «вариксы на вариксах») - CRS (при эндоскопии как незначительно выступающие участки красного цвета, располагающиеся на вершинах варикозно расширенных вен подслизистого слоя, часто множественные, до 2 мм. Они являются расширенными интра- и субэпителиальными венулами, которые в норме несут кровь от эпителия в подслизистое венозное сплетение);

· гематоцистные пятна – HCS (расширенные интраэпителиальные венозные узлы, располагающиеся в проекции коммуникантной варикозной вены, выглядят эндоскопически как пузырьки красного цвета, обычно солитарные, до 4 мм – место развития профузного кровотечения);

· телеангиоэктазии – ТЕ (сеть мелких извитых сосудов микроциркуляторного русла, расположенных субэпителиально, преимущественно в нижней трети пищевода).

Гастропатия – это совокупность макроскопических проявлений, наблюдаемых в слизистой оболочке пищевода и желудка при портальной гипертензии, связанных с эктазией и дилатацией сосудов слизистого и подслизистого слоев без значительных воспалительных изменений (рис. 1.4).

• Легкая – небольшие участки розового цвета, окруженные белым контуром.

• Средняя – плоские красные пятна в центре розовой ареолы

• Тяжелая – сочетание с точечными кровоизлияниями.

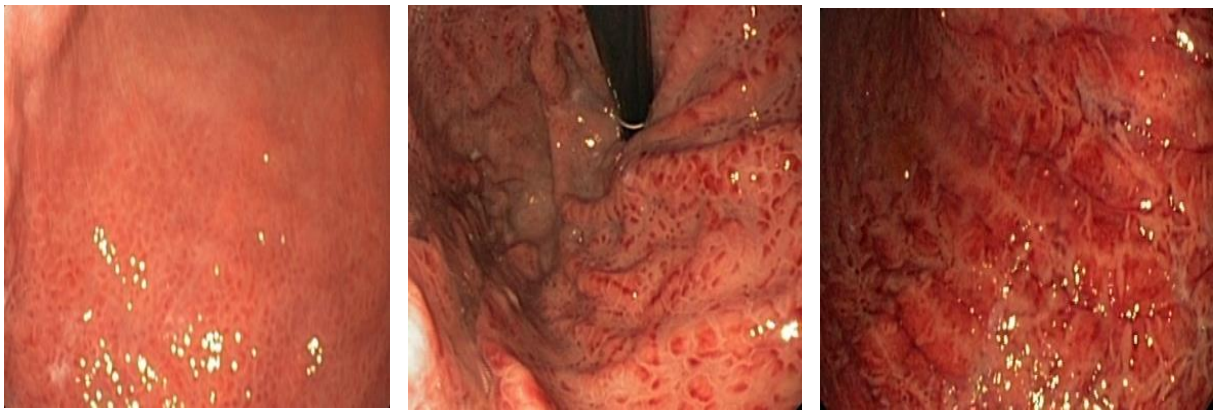


Рисунок 1.4. Степени гастропатии: I – легкая, II – средняя, III – тяжелая

Определение напряжения варикозно расширенных вен:

• Вены при инсуффляции воздуха спадаются (не напряжены) – давление в портальной системе невысокое и риск развития кровотечения мал

• Вены при инсуффляции, не спадаются (напряжены) – давление в портальной системе высокое, соответственно, высокий риск развития кровотечения.

1.5. Показания к выполнению первичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

Высокая частота летальности при первом эпизоде кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка определяет значимость выработки четких критериев риска возникновения кровотечения, что позволило бы определить показания к первичной профилактике, выбору метода профилактики и срокам ее проведения.

В своем наблюдении Arun J Sanyal (2013) отметил, что пациенты с повышенным риском варикозного кровотечения (пациенты с циррозом печени B или C класса по Чайлд-Пью, крупными варикозными венами и / или красными знаками на ВРВ пищевода) нуждаются в первичной профилактике. Кроме того, первичная профилактика может также рассматриваться для пациентов с ВРВ, без угрозы кровотечения [50].

По данным Азиатской Тихоокеанской Ассоциации в большинстве случаев в профилактических мероприятиях нуждаются пациенты с варикозно

расширенными венами с “высоким риском” возникновения кровотечения. Угрожаемые по кровотечению считаются вены средних либо больших размеров с наличием красных знаков. Общепризнанным утверждением считается что угрожаемыми для возникновения кровотечения являются варикозно расширенные вены размером более чем 5 мм [11; 15; 16; 21]. Однако, доля пациентов с ВРВ малого размера, с угрозой кровотечения, с наличием красных знаков, не находится в пределах этого определения. В исследовании Arun J Sanyal (2013) данные были ограничены по эффективности профилактики в отдельных категориях пациентов. Из этого автор делает вывод, что необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить их генез и потребность в терапевтических вмешательствах [50].

Любопытным представляется алгоритм по оценке прогноза риска кровотечения на основании индекса, предложенного Североитальянским эндоскопическим клубом (табл. 1.1).

Показатель	Группа	Баллы
Класс цирроза печени по Чайлду-Пью	A	6,5
	B	13,0
	C	19,5
Размер варикозных вен	Мелкие	8,7
	Средние	13,0
	Большие	17,4
«Красные пятна»	Отсутствуют	3,2
	Несколько	6,4
	Умеренно	9,6
	Значительно	12,8

Таблица 1.1 Значения индекса, предложенного Североитальянским эндоскопическим клубом (NIEC)

Данный алгоритм учитывает размер ВРВ, наличие признаков васкулопатии, а также класс цирротической трансформации печени, на основании чего высчитывается индекс NIEC.

Показатель	Группы риска					
	1	2	3	4	5	6
Индекс NIEC	<20	20-25	25-30	30-35	35-40	>40
Вероятность кровотечений в течение года, %	1,6	11	15	23	38	70

Таблица 1.2 Риск кровотечения в зависимости от величины индекса NIEC в течение 1 года

Баллы суммируются по всем трем показателям (класс цирроза печени по Чайлду-Пью, размер варикозных вен, «красные пятна») на основании чего получается индекс NIEC. Данный индекс позволяет оценить риск возникновения кровотечения в течение года (табл. 1.2). Обращает на себя внимание, что наиболее весомым фактором, предопределяющим кровотечение, является декомпенсация основного заболевания – цирроза печени (класс С по Чайлд-Пью).

Поверхностное расположение ВРВ, их связь с наполненными кровью внутриэпителиальными элементами васкулопатии, а также воспалительные изменения слизистых оболочек пищевода и желудка играют существенную роль в разрыве варикозных узлов.

На основании эндоскопических находок Гарбузенко Д.В. (2004) рассчитал прогностический индекс (PI), позволяющий предсказывать риск кровотечения, включающий в себя три независимых показателя: степень ВРВ пищевода (А) и желудка (В), выраженность гастропатии (С):

PI = (A x 0,0395) + (B x 0,705) + (C x 0,878).

По данным автора при значениях индекса менее 2,56 вероятность возникновения кровотечения из ВРВ составляет 0-20% в течение первого года наблюдения. Если же он превышает 4,51, то угроза возникновения кровотечения возрастает до 81-100%.

Помимо визуальной оценки изменений слизистой оболочки пищевода и желудка, показателем риска варикозного кровотечения является расширение параэзофагеальных и парагастральных вен более 5 мм, выявляемое при эндоскопической ультрасонографии.

Еще одним не менее важным фактором в прогнозе развития кровотечения является повышение печеночного градиента давления выше 12 мм рт. ст., что во многом зависит от стадии цирроза печени. С другой стороны, величину данного показателя нельзя рассматривать статически. Так у больных с портальной гипертензией отмечены суточные колебания портопеченочного градиента: уменьшение от полудня к вечеру с минимальными значениями к 19 часам и постепенный подъём в течение ночи с достижением исходного уровня к 9 часам. Так же увеличение градиента давления зафиксировано после приема пищи, этанола, при повышении внутрибрюшного давления, например, вследствие асцита.

Очевидно, что у больных с высоким риском развития варикозного кровотечения даже небольшие изменения портального давления могут быть клинически значимыми. Однако измерение градиента давления имеет ограничения использования - инвазивность и невозможность широкого доступа, и следовательно, его регулярное использование в клинической практике не может быть рекомендовано. В связи с чем нам нужен безопасный и точный атравматичный метод для измерения портального давления. Пока эта цель не достигнута, измерение градиента давления остается единственным способом оценить реакцию на фармакологическую терапию и разработать индивидуальный подход, чтобы предотвратить кровотечение из варикозно расширенных вен у больных с портальной гипертензией. Измерение градиента давления рекомендуется для выявления пациентов с высоким риском кровотечения из ВРВ и пациентов неотвечающих на медикаментозное лечение.

В последние годы в исследовательскую и медицинскую практику внедрена допплеровская ультрасонографии, благодаря которой появилась

возможность измерять кровоток в сосудах внутренних органов. Установлено, что индекс застоя (congestion ingex) (CI) системы воротной вены коррелирует с величиной портопеченочного градиента давления и может служить независимым фактором риска варикозного кровотечения [8].

Индекс застоя рассчитывается по формуле:

$CI = S_{вв} / V_{ср. вв}$,

где $S_{вв}$ – площадь поперечного сечения воротной вены, $V_{ср. вв}$ – средняя линейная скорость кровотока в воротной вене.

В своих работах Кошевой А.П. и соавторы (2012) на основании точного измерения толщины стенки вены и слизистой посредством эндосонографии определяли риск возникновения кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. Оценку риска желудочного кровотечения осуществляли, изучая диаметр вены [23].

По мнению многих авторов предикторами высокого риска возникновения кровотечения из ВРВ желудка, являются диаметр ВРВ желудка до 5 мм или более, класс В или С по Чайлд-Пью и наличие красных знаков [21].

У пациентов с внепеченочной портальной гипертензией декомпенсация функционального состояния печени не может служить прогностическим фактором кровотечения. У большинства пациентов данной группы не отмечено каких–либо нарушений со стороны печеночных функций. В своих исследованиях Фандеев Е.Е. (2014) изложил факторы, сопряженные с повышением риска кровотечения у больных с ВПГ этиологическим фактором, которого являются врожденные или приобретенные тромбофилии. По мнению автора, наиболее значимыми прогностическим критериями являются: варикозное расширение вен пищевода и желудка 3 степени (соответствует повышению риска геморрагии в 5,05 и 5,77 раз, соответственно), наличие васкулопатии и воспалительных изменений слизистой (повышение риска в 5,24 и 2,85 раза, соответственно), распространение ВРВ желудка за пределы кардии на тело и дно желудка (в

4,21 раза). Так же установлена связь тотального тромбоза сосудов портальной системы с повышением риска ПЖК в 2,41 раза [38].

1.6. Первичная профилактика кровотечений из варикозно расширеннных вен пищевода и желудка.

Длительное время понятия первичной профилактики вовсе не существовало. Довольно долго клиника занималась лечением кровотечений и вторичной профилактикой кровотечений.

Наибольшее распространение в нашей стране получило эндоскопическое склерозирование (ЭС) вен пищевода, которое было предложено C. Grafoord и P. Frenckner в 1939 г для лечения кровотечения. В России ЭС стала применяться с 1976 г. Мансуровым Х.Х. и Платоновым А.И. Активному внедрению в практику способствовали работы Пациоры М.Д. и соавт., Шерцингера А.Г., Чаушева И.Н., Жигаловой С.Б.

Описано два способа ЭС ВРВ пищевода: интравазальный и паравазальный. При интравазальном введении склерозанта (который вводится в просвет вены), происходит образование внутрисосудистого тромба вследствие воспалительной реакции интимы вены и развитии соединительной ткани на месте тромбированного варикозного узла. При паравазальном способе ЭС (при котором склерозант вводится в подслизистый слой), развивается асептическое воспаление, в дальнейшем происходит образование соединительной ткани в паравазальной клетчатке с последующим вовлечением стенки вены в рубцовый процесс [2]. Паравазальный способ ЭС хорошо зарекомендовал себя вследствие более низкого процента осложнений в отличие от интравазального [2; 24].

В последние годы большинство авторов почти отказались от интравазального тромбирования, так как методика имеет серьезные недостатки в виде значительного количества тяжелых осложнений, таких как гнойный и некротический тромбофлебит, перфорация пищевода,

медиастинит [24]. Отмечено также, что причиной около 50 % кровотечений в ближайшем периоде после ЭС являются изъязвления слизистой оболочки пищевода и желудка. В отличие от пептических язв пищевода, которые наиболее часто ограничиваются слизистой оболочкой, после склеротерапии процесс зачастую распространяется на все слои пищеводной стенки [2].

Изначально склеротерапия использовалась только в лечебных целях и сейчас ЭС нет места в первичной профилактике, в связи с большим количеством осложнений и высокой смертностью.

В середине 1990-х годов был разработан метод лечения ВРВ пищевода и желудка - эндоскопическое лигирование (ЭЛ) варикозных вен латексными кольцами (рис. 1.5) [25].

Рис. 1.5. Лигатор для перевязки варрикозно расширенных вен пищевода.

Одновременно с появлением многозарядного устройства с латексными кольцами, в Японии было впервые выполнено ЭЛ ВРВ пищевода и желудка скользящей нейлоновой петлей. Использование метода ЭЛ в практике хирургов как в России, так и за рубежом позволило повысить эффективность остановки продолжающегося кровотечения из ВРВ пищевода и желудка до 90-96% и снизить частоту рецидивов кровотечений до 12-36%. В литературе

имеются данные о положительных результатах применения ЭЛ с целью профилактики рецидивов кровотечений портального генеза [2; 9; 15; 18; 19; 20].

Целью ЭЛ является эрадикация варикозных вен. По данным международных стандартов и резолюций консенсусов Baveno I и Baveno III, эрадикация ВРВ достигается при эндоскопической картине, которая характеризуется исчезновением варикозных вен (F0) или их редукцией до продольно ограниченных тяжей белого цвета диаметром менее 3-5 мм (F1).

Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) опубликовала рекомендации в 2007 году, о первичной профилактике варикозного кровотечения [69], а в 2010 году были опубликованы рекомендации консенсуса Baveno V [62].

Рекомендации AASLD схожи с рекомендациями Baveno. Оба сообщества рекомендуют проводить профилактику неселективными β-блокаторами пациентам с компенсированным циррозом и при малых варикозно-расширенных венах, которые ранее не кровоточили, но имеют критерии повышенного риска кровотечения (класс В или С цирроза печени по Чайлд-Пью или наличие красных знаков). Кроме того, в рекомендациях заявлено, что неселективные β-блокаторы можно рассматривать для пациентов с циррозом печени и варикозно расширенных вен малого размера, без кровотечения в анамнезе и не имеющих никаких критериев повышенного риска кровотечения. Наконец, AASLD и Baveno рекомендуют профилактику неселективными β-блокаторами или ЭЛ для пациентов со средними или крупными ВРВ.

По данным литературного обзора пациенты с небольшими ВРВ без признаков угрозы кровотечения (красные маркеры) или цирроз печени С класса по Чайлд-Пью могут рассматриваться в качестве кандидатов для лечения неселективными β-блокаторами, однако необходимы дальнейшие исследования, для подтверждения пользы этого подхода.

Arun J Sanyal и соавторы (2013) проводят первичную профилактику пациентам со средними или крупными ВРВ либо неселективными β-

блокаторами или ЭЛ. Выбор неселективного β-блокатора или ЭЛ зависит от толерантности пациента к неселективным β-блокаторам, и готов ли пациент принять риски ЭЛ и пройти многочисленные необходимые эндоскопические процедуры. Так как некоторые данные свидетельствуют что ЭЛ может быть более эффективным, чем β-блокаторы у больных с большими ВРВ, предпочтение автора для лечения таких больных ЭЛ, когда это возможно [60]. Так же важно отметить, что β-блокаторы уменьшают сердечный выброс при циррозе, что является важным предиктором гепаторенального синдрома. Автор считает, что возможным объяснением повышенной смертности у больных, получавших β-блокаторы, является то что β-блокаторы могут ускорить наступление гепаторенального синдрома.

Andrew K. Burroughs (2010) рекомендует неселективные β-блокаторы в качестве терапии первой линии для первичной профилактики кровотечения у больных циррозом печени, в то время как эндоскопическое лигирование снижает риск кровотечения недостаточно. Однако β-блокаторы, по мнению автора, имеют множество противопоказаний и могут вызывать различные побочные эффекты такие как головокружение, сонливость, усталость, тошнота, диарея, нарушение сна, боль в ногах, нарушения зрения, посинение пальцев рук и ног, онемение/отечность рук и ног, снижение либидо, необратимое выпадение волос, изменения настроения, поражения суставов, сыпь на лице в виде «бабочки», затруднение дыхания, кашель, необъяснимая прибавка в весе, жажда, повышение выделения мочи. У пациентов, которые имеют противопоказания или непереносимость неселективных β-блокаторов, ЭЛ должно быть, по мнению Andrew K. Burroughs, методом выбора [59]. Сочетание неселективных β-блокаторов с вазодилататорами или с ЭЛ в работах автора не показало преимуществ в первичной профилактике кровотечений из ВРВ. В связи с чем их комбинация не целесообразна.

Andrew K. Burroughs считает, что для лечения портальной гипертензии перспективны статины и ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостерона,

однако должны быть проведены рандомизированные контролируемые исследования их эффективности [59].

Препараты нитроглицерина эффективно снижают портальное давление у пациентов с ЦП за счет периферической вазодилятации. Препараты вызывают вазодилятацию, работая в качестве доноров NO. Применение нитроглицерина сублингвально у больных с ЦП, показало снижение портосистемного градиента давления уже через 2-12 минут. Нитраты, преимущественно снижают тонус венул, что приводит к увеличению емкости венозного русла и снижению градиента портального давления, в среднем, на 30%. Однако большинство исследователей [59; 60; 109] в настоящее время не рекомендуют использовать препараты этой группы для первичной профилактики кровотечений из ВРВ, связи с отсутствием достоверно значимого клинического результата. До сих пор остается неясным, способны ли нитраты снизить риск возникновения первого кровотечения.

Christos Triantos и соавторы (2014) определяют основные требования к лекарственным препаратам применяемым для профилактического лечения. Препараты данной группы должны иметь незначительное количество побочных эффектов, легкий способ применения и низкую стоимость. ЭЛ является инвазивной методикой и может привести к фатальному ятрогенному кровотечению, а также к увеличению расходов на лечение. Возникает потребность в специализированном персонале и удлинение койко-дня. В связи с подобным экономическим аспектом автор считает, что неселективные β-блокаторы должны быть методом выбора в первичной профилактике. ЭЛ следует рассматривать у пациентов с противопоказаниями к назначению неселективных β-блокаторов или не «отвечающими» на терапию.

В своем наблюдении Бакулин И.Г., (2014) отметил что при варикозном расширении вен пищевода III и IV степени (по классификации K.J. Paquet) помимо консервативной терапии неселективными β-блокаторами и/или карведилолом, показана эндоскопическая терапия (преимущественно эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода), а в ряде случаев –

трансъюгулярное внутрипеченочное шунтирование в связи с высоким риском развития кровотечения [9].

Shiv Kumar Sarin (2008) отдает предпочтение фармакотерапии, в частности β -блокаторам. Так же автор проводил сравнение групп пациентов, получающих ЭЛ и комбинированную терапию (ЭЛ плюс неселективные β-блокаторы). Различий в частоте возникновения кровотечения или летальности между группами получено не было. Варикозно расширенные вены рецидивировали более часто в группе ЭЛ, тогда как побочные эффекты были более распространены в группе, получающей комбинированную терапию. Таким образом можно сделать вывод об отсутствии необходимости в проведения комбинированной терапии (ЭЛ плюс неселективные β-блокаторы).

В своих работах Филин А.А. (2011) отметил комбинированный подход к лечению пациентов с ВРВ пищевода и желудка, который включал в себя медикаментозный, эндоскопический и хирургический компоненты. Многочисленные исследования показали, что неселективные β-блокаторы (пропранолол, надолол, тимолол и др.) эффективны (табл. 1.3) [39]. В настоящее время они рекомендованы как препараты выбора до первого кровотечения с подбором дозировки с целью снижения портального давления ниже 12 мм рт. ст.

По данным Rajan Kochar (2010) нет исследований, оценивающих фармакотерапию или эндоскопическую методику лечения для первичной профилактики кровотечений из ВРВ желудка. Большинство рекомендации касаются лечения ВРВ пищевода. Предикторами кровотечения из ВРВ желудка по мнению автора являются: большой размер варикозных вен, наличие красных знаков, класс С по Чайлд-Пью. Rajan Kochar указывает, что для предотвращения кровотечений из варикозно расширенных вен эти пациенты могут лечиться неселективным β-блокаторы. Эндоскопическое лечение или TIPS для первичной профилактики кровотечений из варикозно

расширенных вен желудка в настоящее время не рекомендуется в связи с большим количеством осложнений [100].

Таблица 1.3. Результаты первичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен.

Автор, год публикации	Кол-во больных	Частота кровотечений (%)	Летальность (%)
Без лечения			
A.J. Sanyal (2013)	-	23	10
C. Triantos (2014)	303	35	42
Б-блокаторы			
A.J. Sanyal (2013)	-	12	5
Lo GH (2010)	140	13	
Tripathi D. (2009)	77	10	
C. Triantos 2014	489	22	29
Gheorge C (2006)	72	31	31
Эндоскопическое лигирование ВРВ			
A.J. Sanyal (2013)	601		
Lo GH (2010)	140	10	
Tripathi D. (2009)	75	23	
C. Triantos (2014)	731	13	24
Аль-Сабунчи О.М. (2007)	50	0	4
Б-блокаторы + Эндоскопическое лигирование			
Lo GH (2010)	140	14	
Gheorge C (2006)	72	6	4

Отдельного анализа заслуживают хирургические вмешательства, использование которых ряд авторов называет «операциями отчаяния», когда медикаментозные и эндоскопические мероприятия не дают желаемого эффекта. Речь идет об операциях азиго-портального разобщения (АПР). Целесообразно разделение данной группы операций по степени разобщения на частичные (эндоскопическая склеротерапия, рентгенэндоваскулярная эмболизация левой желудочной вены, трансэзофагеальное и трансгастральное прошивание ВРВ, диссекция пищевода и деваскуляризирующие операции) и тотальные (гастрэктомия, проксимальная

резекция желудка и абдоминального отдела пищевода, операции Sugiura, Futagava, Hassab). Эффективность и продолжительность эффекта данных операций прямо пропорциональна обширности разъединения и прекращения сброса крови из портальной системы в системы пищеводных венозных сплетений.

Используя в своей практике операции АПР, авторы отмечают среди преимуществ операций первой группы отсутствие нарушения кровоснабжения печени и, как следствие, предупреждение усугубления хронической печеночной недостаточности у больных циррозом печени. Кроме того, к достоинствам некоторых операций данной группы следует отнести простоту технического исполнения и приемлемые отдаленные результаты, что способствует широте их применения [26].

В историческом аспекте заслуживают внимание некоторые вмешательства подобного рода. J.Boerema, G.Crile, F.Burcharth, V.Rapant, R.Walker, R.Linton, D.Skinner – каждый из этих хирургов предлагал свой вариант операции АПР, но общая суть сводилась к рассечению стенки пищевода (продольному или поперечному), одним разрезом или несколькими с последующим восстановлением, перевязке или прошиванию кровоточащих ВРВ, отдельными нитями или непрерывным швом. Операцию N.Tanner'a, применившего для эзофаготомии сначала торакотомию, а потом более щадящий лапаротомный доступ, модифицировала М.Д.Пациора [8]. Это вмешательство предусматривает выполнение гастротомии с последующим прошиванием вен желудка вблизи кардиального отверстия, а также вен брюшной части пищевода на расстоянии около 4-5 см.

В качестве основной причины рецидивов выделяют перенаправление кровотока через оставленные не прошитыми варикозные вены с последующим их разрывом [26]. Несмотря на вполне приемлемые отдаленные результаты применения таких операций, носит паллиативный характер. Возможность рецидива кровотечения в послеоперационном периоде сохраняется почти у 50% больных [26]. К основным недостаткам

разобщающих операций следует отнести разрушение кардиального сфинктера. В последующем у этих больных развивается рефлюкс-эзофагит, который может послужить причиной кровотечения из ВРВ пищевода и желудка.

В мировой литературе отношение к данным видам операций неоднозначное. Так одни хирурги [66; 77; 91] считают их применение оправданным как "операция отчаяния", другие полагают, что операции на пищеводе и желудке являются самыми эффективными из существующих методов лечения и предупреждения кровотечений из ВРВ пищевода и желудка [75; 76; 89; 92].

К вмешательствам, приводящим к существенной редукции ПГ, относят операции портокавального шунтирования.

Большинство хирургов в последние годы стали отказываться от тотального типа ПКШ в связи с серьезными осложнениями - ПЭ и печеночной недостаточностью. Развитие данных осложнений связано с тем, что кровь из портальной системы, содержащая церебротоксические вещества, не проходит дезинтоксикации в печени, а, минуя ее, попадает в системную циркуляцию [5].

При селективных ПКШ декомпрессии избирательно подвергаются селезеночный и гастроэзофагеальный бассейны. На сегодняшний день наибольшее распространение получил дистальный спленоренальный анастомоз (ДСРА), который был предложен W. Warren в 1967 году и независимо от него М.Д. Пациорой в 1968 году (рис. 1.6). Среди всего многообразия вариантов шунтирующих операций данный вид анастомоза занимает ведущие позиции.

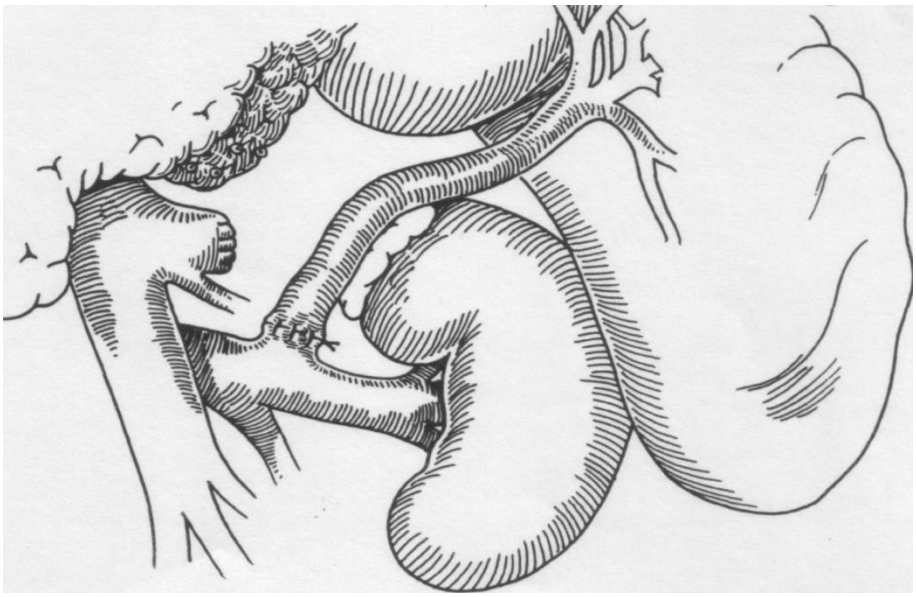


Рисунок 1.6. Дистальный спленоренальный анастомоз.

ДСРА предупреждает значительное нарушение функции печени, при этом максимально сохраняя воротный кровоток. Это связано с декомпрессией лишь гастролиенальной зоны системы потальной вены. Однако остается ряд спорных вопросов, связанных с выполнением данного типа шунтирования. Так, селективная декомпрессия не всегда ведет к адекватному снижению давления в системе портальной вены, что приводит к учащению рецидивов кровотечений из ВРВ пищевода и желудка в ближайшем послеоперационном периоде. Частота геморрагий при сохранной функции анастомоза по данным разных авторов достигает от 8,3 до 21,0% [10; 70; 85].

С другой стороны, некоторые авторы описывают высокую частоту нормализации портальной гемодинамики в отдаленные сроки после ДСРА, что может быть связано с постепенной гемодинамической перестройкой в сторону наложенного шунта [2]. Особое значение имеют вопросы вариантной топографо-анатомической трансформации селезеночной вены при ПГ и ее зависимости от особенностей организма (в основном возрастных и антропометрических), при которых, особенно в старшей возрастной группе, возникают сложности при наложении ДСРА [10; 85].

Давно и хорошо известно, что пищеводно-желудочные геморрагии, а также их рецидивы, в значительной степени усугубляют печеночно-почечную недостаточность у таких больных и резко ухудшают прогноз [10;

70]. Связанная с этим и другими факторами высокая летальность при использовании вышеперечисленных методик стала поводом для поиска такого метода портальной декомпрессии, который мог бы сочетать и эффективность, а именно, достижение результата в виде приемлемого снижения давления в системе ВВ, остаточного для прекращения геморрагии и профилактики рецидивов пищеводного кровотечения, и переносимость вмешательства пациентами с тяжелой фоновой патологией – ЦП.

Идею создания чрескожного трансъюгулярного порто-кавального шунта (transjugular intrahepatic portosystemic shunt — TIPS) как метода лечения ПГ предложили в 1969 г. J. Rösch и соавт. [103]. Первый TIPS с баллонной дилатацией внутрипеченочного канала применили в 1982 г. R. Colapinto и соавт. [103], с установкой стента - M. Rössle и соавт. в 1988 г. [45].

TIPS – эндоваскулярная операция по созданию внутрипеченочного портосистемного шунта для декомпрессии системы ВВ. В качестве шунта на заключительном этапе операции используют самораскрывающиеся голометаллические стенты (self-expandable stent) или стенты с покрытием (stent-graft Viatorr) (рис. 1.7) [40; 45]. Адекватной декомпрессией портального давления считается снижение ГПВД не менее, чем на 50%. В среднем происходит снижение градиента давления с 21,5-22,8 до 9,2-12,8 мм.рт.ст.

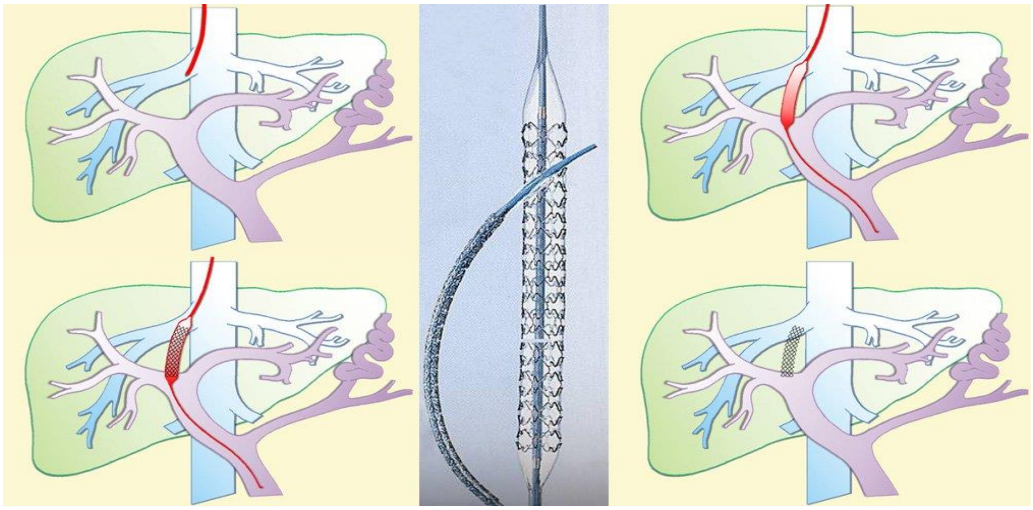


Рисунок 1.7. Трансюгулярное портосистемное шунтирование (TIPS)

В послеоперационном периоде по данным различных авторов [50; 103] стеноз шунта встречается в 20-35 %, тромбоз шунта в 15-17 %,

портосистемная энцефалопатия в 3-39 %, внутрибрюшное кровотечение в 1-3 %. Окклюзия шунта отмечена в раннем периоде после вмешательства в 12 %, в первый год – в 30 %, во второй-до 60 % наблюдений. Частота рецидивов кровотечения через год после TIPS составляет 18 % [7; 24; 25].

Что касается первичной профилактики кровотечений из ВРВ желудка по мнению Shiv Kumar Sarin ЭЛ которое является золотым стандартом лечения кровотечений и вторичной профилактики для ВРВ пищевода, не оправдало себя в качестве первичной профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен желудка. По мнению автора, низкая эффективность метода ограничивает его возможности в профилактике первого кровотечения. В связи с этим была предложена альтернативная процедура – баллонная окклюзионная ретроградная трансвенозная облитерация (B-RTO), которая в 90% случаев была эффективной и безопасной в облитерации ВРВ дна желудка (рис. 1.8). B-RTO выполнима только при наличии гастроренального шунта. Последний определяется у 85% больных с циррозом печени [95]. Осложнения B-RTO включают преходящую лихорадку, ухудшение показателей биохимии печени, гемоглобинурию, боли в животе, выпот в плевральной полости, мерцательную аритмию, риск печеночной и почечной недостаточности, шока и эмболии из-за относительно большого объема склерозанта, который вводится при выполнении B-RTO [50].

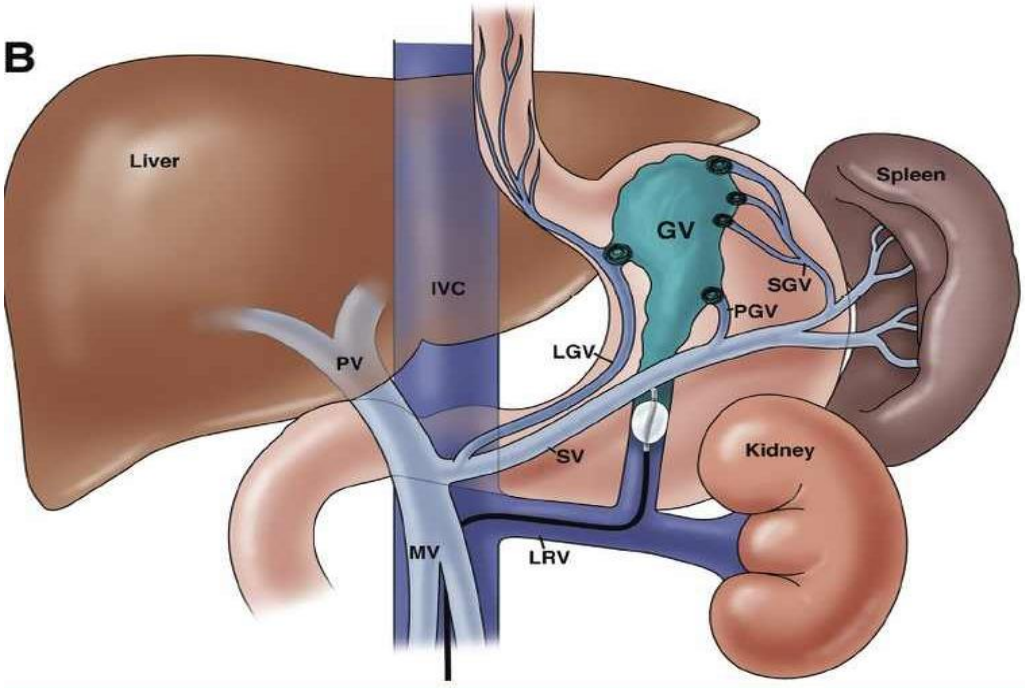


Рис 1.8. Баллонная ретроградная трансвенозная облитерация (B-RTO) (J. C. Garcia–Pagán 2014)

Рандомизированное исследование Shiv Kumar Sarin (2008) 20 пациентов показало, что баллонная окклюзионная эндоскопическая инъекционная склеротерапия (BO-EIS) была столь же эффективной как B-RTO и требует меньше склерозанта по сравнению с B-RTO и более безопасна с целью профилактического лечения варикозно расширенных вен дна желудка с угрозой возникновения кровотечения [110]. BOEIS имеет преимущество в том, что оно, применимо к пациентам с ВРВ желудка без гастроренального шунта.

Успешное применение B-RTO ВРВ желудка описано, в основном, в странах Азии и некоторых центрах в Соединенных Штатах [79]. Эффективность этого метода отмечена в 90% наблюдений с частотой рецидива ВРВ - 7%, однако ограничением данного метода является необходимость наличия развитых гастроренальных анастомозов [86].

Преимуществом B-RTO является повышение портального кровотока и, возможно, улучшение функции печени [48]. Таким образом, B-RTO может представлять альтернативу у пациентов, которым противопоказано выполнение TIPS [106]. В связи с этим, 4 исследования включали пациентов с печеночной

энцефалопатией, у всех пациентов после B-RTO отмечалось разрешение или существенное снижение явлений энцефалопатии [58; 84]. B-RTO облитерирует портосистемные шунты и, следовательно, усугубляет портальную гипертензию и, связанные с ней осложнения. Однако по данным различных авторов после B-RTO отмечалось увеличение размера ВРВ пищевода и риска возникновения кровотечения у 7,3% - 27% пациентов [73;84]. Другими осложнениями, связанными с увеличением давления в портальном бассейне, являются: гипертензионная гастропатия (в 5%-13% случаев), асцит (44%) и гидроторакс/плеврит (72%) [74]. Вследствие ухудшения портальной гемодинамики, в некоторых случаях после B-RTO потребовалось выполнение TIPS [104].

Хотя B-RTO кажется легко выполнимой методикой, способной успешно контролировать и предотвращать кровотечение из ВРВ желудка, имеется нехватка качественных данных, чтобы рутинно рекомендовать B-RTO для первичной профилактики кровотечений из ВРВ желудка. На наш взгляд, B-RTO может быть рассмотрено у пациентов с риском кровотечения из вен желудка и крупным гастроренальным шунтом, при которых TIPS может быть противопоказан (например, с резистентной печеночной энцефалопатией или у пожилых пациентов).

Резюмируя все выше сказанное большинство авторов отдают предпочтение фармакотерапии. Наиболее часто с целью первичной профилактики кровотечения из ВРВ пищевода применяются β-блокаторы. В случае неэффективности медикаментозной терапии или при противопоказаниях к назначению β-блокаторов рекомендуется ЭЛ вен.

Следует отметить, что согласительная конференция по ПГ Baveno VI, 2015 указала на необходимость проведения исследований по оценке прогностической значимости классификации MELD в частоте возникновения кровотечений у пациентов с ПГ [61].

В отечественной и зарубежной литературе практически не имеется сообщений о первичной профилактике кровотечений из ВРВ желудка. Так же все рекомендации направлены на профилактику кровотечений у пациентов с

циррозом печени. Вопрос о необходимости первичной профилактики при внепеченочной портальной гипертензии не рассматривается и остается открытым. Таким образом, несмотря на многочисленные исследования, проводимые в этой области, вопрос первичной профилактики остается актуальным и малоизученным до настоящего времени.

2 Глава. Материалы исследования

2.1. Общая характеристика пациентов и исследуемых групп.

В консультативно-диагностическом отделении ГБУЗ ГКБ им А.К. Ерамишанцева ДЗМ г. Москвы с 2014 по 2016 год включительно сотрудниками отделения экстренной хирургии и портальной гипертензии обследовано 238 пациентов с диагнозом портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода или гастроэзофагеальных вен, угроза возникновения кровотечения, без эпизодов геморрагий в анамнезе.

185 больных получили в дальнейшем один из видов профилактического лечения. 53 пациента вошли в контрольную группу. Больные из контрольной группы были проанализированы для определения значимости критериев угрозы геморрагии. Всем 53 пациентам был выполнен монофакторный и многофакторный анализ для определения прогностических стигматов кровотечения.

В дальнейшем при проведении анализа эффективности различных лечебных методов из контрольной группы были исключены 10 больных (6 - с изолированными венами пищевода и 4 - с гастроэзофагеальными венами) в связи с отсутствием эндоскопической информации в динамике, так как они не приезжали на контрольную ЭГДС. Информация о пациентах была получена только по телефону.

Таким образом, в исследование эффективности различных методов лечения были рандомизированы и включены 228 пациентов с ПГ, которые ранее не имели кровотечений, однако по данным ЭГДС были выявлены признаки угрозы возникновения ПЖК.

Критериями включения больных в исследование были:

1. Портальная гипертензия различной этиологии.
2. Наличие признаков угрозы кровотечения из ВРВ пищевода и желудка по данным ЭГДС.
3. Отсутствие ПЖК в анамнезе.

Критериями исключения из исследования явились:

1. Добровольный отказ пациента от наблюдения.
2. Терминальное состояние больного и его смерть.
3. Продолжающееся или состоявшееся кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

Основная цель нашей работы - оценить эффективность различных методов профилактики кровотечения из ВРВ у больных с портальной гипертензией. В связи с чем, все больные были разделены на группы.

Выбор метода лечения определялся локализацией ВРВ. При различной распространенности вен выполнялись различные вмешательства. При обнаружении изолированных ВРВ в пищеводе больным выполнялось эндоскопическое лигирование вен пищевода, либо назначались β-блокаторы. Ограничением к назначению β-блокаторов являлась декомпенсация сердечной деятельности и снижение сердечного выброса. Этим больным выполняли эндоскопическое лигирование ВРВ. Также была сформирована контрольная группа пациентов, которым лечение не проводилось в связи с их отказом (рис. 2.1).

Таким образом, были сформированы следующие группы:

В первую группу вошли 90 пациентов, которым выполнялось эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода;

Вторую группу составили 16 пациентов, которые принимали β-блокаторы;

Третья группа – 21 пациент, была контрольной.

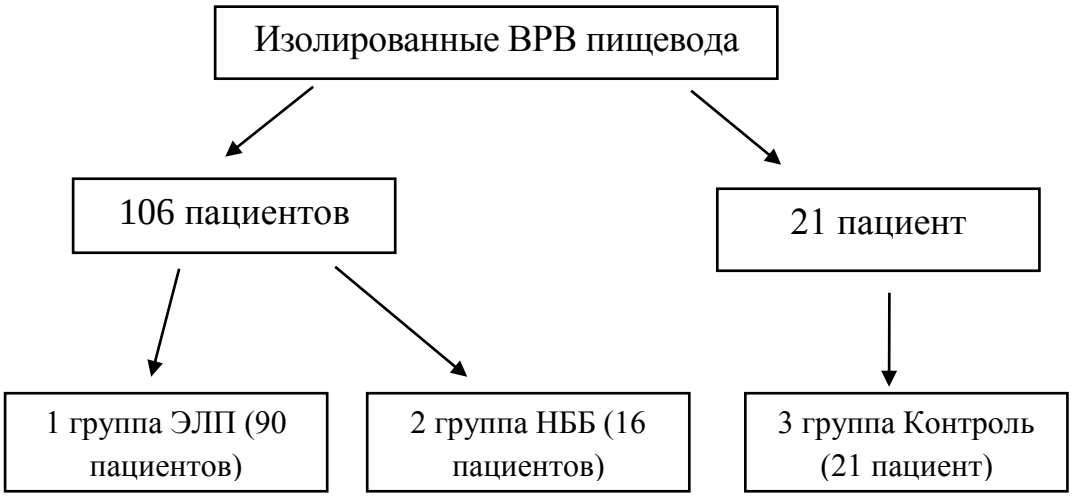


Рисунок 2.1. Распределение больных с изолированными ВРВ пищевода по группам.

При локализации ВРВ в пищеводе и желудке применялись следующие лечебные методики: комбинированное эндоскопическое лигирование ВРВ, гастротомия с прошиванием ВРВ н/3 пищевода и желудка, портокавальное шунтирование, β-блокаторы, также была сформирована контрольная группа (рис. 2.2).

Если размер ВРВ превышал 12-15 см (диаметр лигатора), больным выполнялась полостная операция. При обнаружении проходимых сосудов портальной системы, необходимого диаметра, выполнялось ПКШ, при отсутствии таковых – ГТ.

Таким образом, были сформированы следующие группы:

В четвертую группу вошли 28 пациентов, которым выполнялось комбинированное эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода и желудка;

Пятую группу составило 11 пациентов, которые принимали β-блокаторы;

Шестую группу составило 30 больных, которым выполнялась гастротомия с прошиванием ВРВ желудка и н/3 пищевода;

В седьмую группу вошли 10 пациентов, которым выполнялось ПКШ;

Восьмая группа – 22 пациента, была контрольной.

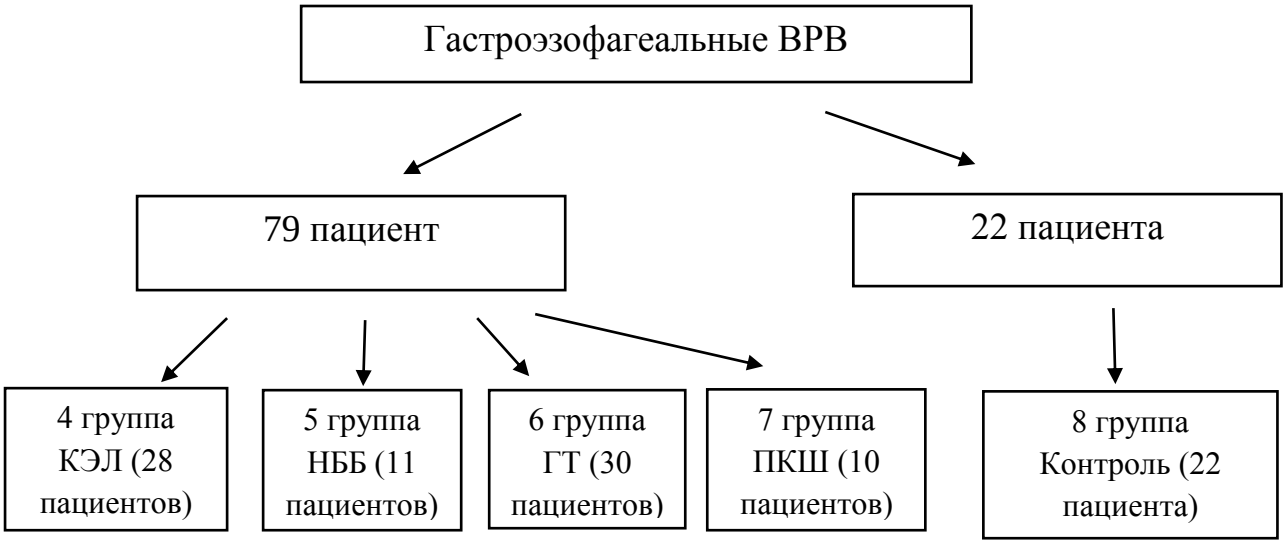


Рисунок 2.2. Распределение больных с ВРВ пищевода и желудка по группам.

Средний возраст пациентов с угрозой ПЖК составил 53,6 ± 12,38 года. Абсолютное большинство пациентов были в возрасте наиболее активной трудовой деятельности. В исследование вошли 103 (45,2%) мужчин и 125 (54,8%) женщин.

Исследуемые группы больных были репрезентативны по полу и возрасту (табл. 2.1, 2.2).

Таблица 2.1.

Поло-возрастная характеристика исследуемых групп больных с изолированными ВРВ пищевода

Исследуемые группы	**Кол-во больных**	**пол**		**возраст**
		м	**ж**	
ЭЛП	90	35	55	55±12,4
НББ	16	7	9	53,4±10,5
Контроль	21	10	11	53±10,69

Таблица 2.2.

Поло-возрастная характеристика исследуемых групп больных с гастроэзофагеальными венами

Исследуемые группы	Кол-во больных	пол		возраст
		м	ж	
КЭЛ	28	13	15	51,9±14,1
НББ	11	4	7	54,7±11,5
ГТ	30	14	16	55,1±8,65
ПКШ	10	5	5	49,9±14,8
Контроль	22	11	11	50,1±15,4

По этиологии портальной гипертензии 228 больных распределились следующим образом: у 189 (82,9%) пациентов установлен диагноз ЦП. У 39 (17,1%) пациентов диагностирован внепеченочный блок портального кровотока.

Среди 189 больных с ЦП у 102 (54%) – выявлена вирусная этиология заболевания, у 70 (37%) – алиментарный генез, иная этиология - у 17 (9%).

Среди пациентов с ВПГ – у 7 (18%) выявлено хроническое миелопролиферативное заболевание крови, у 32 (82%)– диагностирована приобретенная тромбофилия.

В исследуемых группах в зависимости от этиологического фактора заболевания пациенты распределились следующим образом (табл. 2.3, 2.4):

Таблица 2.3.

Этиологические факторы развития портальной гипертензии в исследуемых группах больных с изолированными ВРВ пищевода

Исследуемые группы	Вирусный ЦП	Токсический ЦП	Иной ЦП	ВПГ
ЭЛП n=90	42 (46,7)	31(34,4%)	7 (7,8%)	10(11,1%)
НББ n=16	10(62,5%)	6(37,5%)	0	0
Контроль n= 21	13(61,9%)	4(19,05%)	4(19,05%)	0
Всего: n=127	65(51,2%)	41(32,3%)	11(8,6%)	10(7,9%)

Таблица 2.4.

Этиологические факторы развития портальной гипертензии в исследуемых группах больных с гастроэзофагеальными ВРВ

Исследуемые группы	Вирусный ЦП	Токсический ЦП	Иной ЦП	ВПГ
КЭЛ n=28	14(50%)	8(28,6%)	5(17,9%)	1(3,5%)
НББ n= 11	7(63,6%)	3(27,3%)	0	1(9,1%)
ГТ n=30	10(33,3%)	11(36,7%)	0	9(30%)
ПКШ n= 10	2(20%)	1(10%)	1 (10%)	6(60%)
Контроль n= 22	4(18,2%)	6(27,3%)	0	12(54,5%)
Всего: n=101	37(36,6%)	29(28,75%)	6(5,9%)	29(28,75%)

Для больных циррозом печени с целью установления степени компенсации функции печени использовалась классификация Чайлд -Пью (табл. 2.5). Прогноз и степень декомпенсации определяли на основании количества набранных баллов. Выделяли три функциональных класса: класс «А» (стадия функциональной компенсации) — подразумевал набор 5-7 баллов; класс «В» (субкомпенсированная стадия) — 8-10 баллов; класс «С» (декомпенсированная стадия) - более 10 баллов (табл. 2.5).

Таблица 2.5.

Оценка функционального состояния печени по Чайлд-Пью

Критерии оценки	Количество баллов		
	1	**2**	**3**
Билирубин (мкмоль/л)	Ниже 34	34-51	Выше 51
Альбумин (г/л)	Выше 35	28-35	Ниже 28
Асцит	нет	контролируемый	резистентный
Степень энцефалопатии	нет	1-2	3-4
Протромбиновый индекс	Выше 60	40-60	Ниже 40

Больные с внутрипеченочной формой ПГ в зависимости от уровня компенсации функционального состояния печени согласно критериям классификации Чайлд-Пью распределились на три группы: группа «А» - 67 (35,5%) пациентов, группа «В» - 121 (64%), группа «С» - 1 (0,5%) пациент.

Также оценка компенсации функции печени согласно классификации Чайлд -Пью была проведена для каждой из исследуемых групп (табл. 2.6, 2.7).

Таблица 2.6.

Распределение пациентов по тяжести течения заболевания согласно классификации Чайлд-Пью в исследуемых группах у больных с изолированными ВРВ пищевода

Исследуемые группы	A	B	C
ЭЛП n=80	28 (35%)	51(63,75%)	1 (1,25%)
НББ n=16	8(50%)	8(50%)	0
Контроль n= 21	7 (33,3%)	14 (66,7%)	0
Всего: n=117	43 (36,8%)	73(62,4%)	1(0,8%)

Таблица 2.7.

Распределение пациентов по тяжести течения заболевания согласно классификации Чайлд-Пью в исследуемых группах у больных с гастроэзофагеальными венами

Исследуемые группы	A	B	C
КЭЛ n=27	11(40,7%)	16(59,3%)	0
НББ n= 10	6(60%)	4(40%)	0
ГТ n=21	5(23,8%)	16(76,2%)	0
ПКШ n= 4	1(38,1%)	3(61,9%)	0
Контроль n= 10	1 (10%)	9 (90%)	0
Всего: n=72	24 (33,3%)	48(66,7%)	0

Таким образом, среди пациентов с угрозой кровотечения, ранее без эпизодов геморрагий преобладали больные с субкомпенсированной функцей печени.

По данным обзора литературы тенденцией последнего времени стали исследования классификации MELD с целью оценки прогностической значимости в выявлении угрозы возникновения кровотечения.

Классификация тяжести состояния MELD (Model for End-Stage Liver Disease) была разработана в 2002 г. в США и активно применялась для определения прогноза выживаемости.

MELD — числовая шкала со значением от 6 до 40 [87]. В отличие от классификации Чайлд-Пью (1973) в ней отсутствуют субъективные показатели в системе прогноза, такие как выраженность асцита и степень энцефалопатии [80]. Другим достоинством классификации MELD является учет функции почек на основании уровня креатинина.

Формула расчета MELD [81]: MELD = 0,95 × Ln (креатинин [мг/дл]) + 0,378 × × Ln (билирубин [мг/дл]) + 1,120 × Ln (МНО) + 0,643.

Чем больше баллов у пациента по шкале MELD, тем тяжелее его состояние и более велика вероятность возникновения осложнений ЦП в связи с декомпенсацией. Классификация MELD обладает высокой достоверностью при прогнозировании летального исхода в течение 3 мес. у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени [81]. Так, при MELD >35 баллов летальный исход прогнозируется в 80% случаев, от 20 до 34 баллов — в 10—60%, 10-19 – 6,0% , если < 9 – 1,9%.

В нашем исследовании больные распределились следующим образом (табл. 2.8).

Таблица 2.8.

Распределение больных по классификации MELD

Значение MELD	Больные ЦП	
	n	%
< 9	46	24,3
10 - 19	143	75,7
20 - 34	0	-
>35	0	-
Всего	189	100

Также мы производили оценку прогноза выживаемости в исследуемых группах в зависимости от выполненного лечения (табл. 2.9, 2.10).

Таблица 2.9.

Распределение пациентов по тяжести течения заболевания согласно классификации MELD в группах больных с изолированными ВРВ пищевода

Исследуемые группы	**≤9**	**10-19**	**≥20**
ЭЛП n=80	23(28,75%)	57(71,25%)	0
НББ n=16	3(18,7%)	13(81,3%)	0
Контроль n= 21	7(33,3%)	14(66,7%)	0
Всего: n=117	33 (28,2%)	84 (71,8%)	0

Таблица 2.10.

Распределение пациентов по тяжести течения заболевания согласно классификации MELD в группах больных с гастроэзофагеальными венами

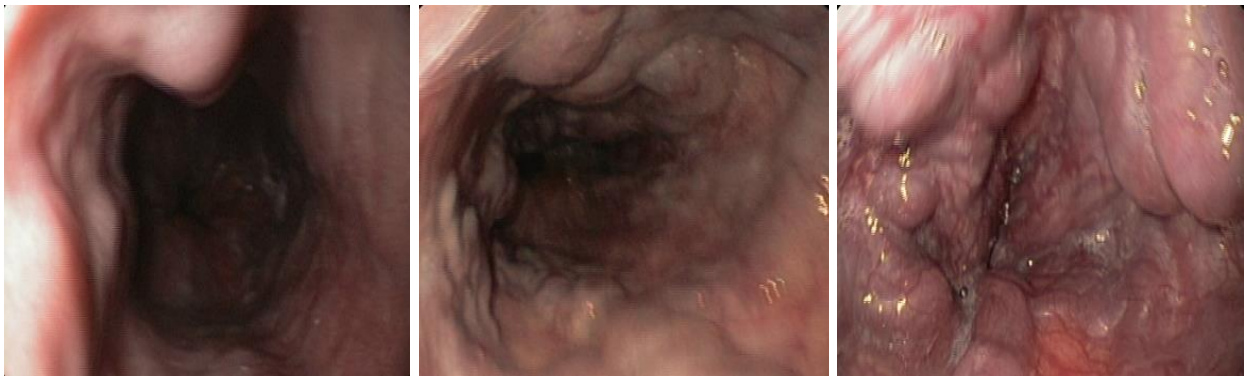
Исследуемые группы	**≤9**	**10-19**	**≥20**
КЭЛ n=27	7(25,9%)	20(74,1%)	0
НББ n= 10	4(40%)	6(60%)	0
ГТ n=21	2(9,5%)	19(90,5%)	0
ПКШ n= 4	0	4(100%)	0
Контроль n= 10	0	10(100%)	0
Всего: n=72	13 (18,1%)	59(81,9%)	0

Среди исследуемых пациентов преобладали больные с вероятностью летального исхода в течение 3 мес. в 6% случаев.

При определении размеров ВРВ как пищевода, так и желудка использовали 3-х степенную классификацию А.Г. Шерцингера (1986):

- 1 степень – вены диаметром до 3 мм;
- 2 степень – 3-5 мм;
- 3 степень – свыше 5 мм (рис. 2.3).

Если у пациента обнаруживались вены 5-6 мм, спадающиеся при инсуфляции, то они классифицировались как ВРВ 2-3 степени.



1 степень ВРВ **2 степень ВРВ** **3 степень ВРВ**

Рисунок 2.3 Эндофото. Классификация ВРВ по размеру.

При определении локализации ВРВ пищевода и желудка пользуются общепринятой классификацией Sarin SK, однако в клинике ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского принята модификация данной классификации [28]:

- изолированные варикозно расширенные вены пищевода;

- изолированные ВРВ желудка без ВРВ пищевода – варикозная трансформация вен фундального отдела желудка - встречается исключительно у пациентов с ВПГ вызванной изолированной окклюзией селезеночной вены;

- гастроэзофагеальные вены:

  - I тип: гастроэзофагеальные ВРВ с распространением на кардиальный и субкардиальный отделы малой кривизны желудка;

- II тип: гастроэзофагеальные ВРВ от эзофагокардиального перехода по большой кривизне по направлению к дну желудка;
- ВРВ пищевода и желудка при распространенном тромбозе сосудов портальной системы (с локализацией ВРВ в пищеводе, кардиальном отделе и субкардиальном отделе и теле желудка), в том числе эктопические узлы тела, антрального отдела желудка, двенадцатиперстной кишки.

В зависимости от локализации и степени выраженности варикозно расширенных вен в нашем исследовании больные разделились следующим образом: в группу с изолированными ВРВ пищевода вошли 127 (55,7%) пациентов, с гастро-эзофагеальными венами – 90 (39,5%) пациент (табл. 2.11).

Пациенты с изолированными варикозно расширенными венами дна желудка, не имевшие ПЖК в анамнезе в нашем исследовании не встречались. Возможно это связано со сложной диагностикой, данной локализации вен на поликлиническом этапе. Варикозные узлы дна желудка выявляются преимущественно после геморрагии и при тщательном инверсионном осмотре верхних отделов желудка.

Таблица 2.11

Распределение больных в зависимости от локализации и степени ВРВ

Степень ВРВ	Кол-во больных	%
ВРВ пищевода:		
1 степень	0	0
2 степень	0	0
2-3 степень	36	15,8
3 степень	91	39,9
Изолированные ВРВ дна желудка:	0	0
Гастро-эзофагеальные вены:		
1 степень	0	0
2 степень	0	0
2-3 степень	29	12,7
3 степень	61	26,8
ВРВ пищевода и желудка при распространенном тромбозе сосудов портальной системы:		
1 степень	0	0
2 степень	0	0
2-3 степень	5	2,2
3 степень	6	2,6
Всего	228	100

2.2. Методы исследования

Из материалов электронной базы данных, амбулаторных карт были получены следующие показатели:

Анамнестические данные: демографические показатели, выполненные ранее вмешательства (операции или эндоскопические вмешательства), сопутствующие заболевания, оценка степени компенсации функции печени по шкале Чайлд-Пью, результаты клинического обследования пациентов.

Результаты диагностической эзофагогастродуоденоскопии: наличие варикозных вен, их локализация, распространенность, размеры, возможность опорожнения при инсуфляции воздуха, состояние слизистой оболочки над венами, признаки васкуло- или гастропатии, исключали сопутствующую

патологию. Классификация ВРВ желудка рассматривалась в соответствии классификацией, принятой в ФГБУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, представленной ранее.

Диагностическая ЭГДС выполнялась до начала лечения и затем каждые 1-6-12-24 месяцев после подбора адекватной дозы β-блокаторов, проведения эндоскопического лигироваия, выполнения ПКШ или гастротомии. Пациент был информирован о назначенном лекарственном препарате и выбранном методе терапии.

Данные ближайшего и отдаленного периодов наблюдения: собирались на основе результатов диагностической ЭГДС, во время которой по вышеописанной методике и классификации делалось заключение о динамике состояния ВРВ. К положительным результатам относили отсутствие угрозы кровотечения. К отрицательным результатам – эпизод кровотечения из ВРВ пищевода или желудка.

2.3 Механизм действия и методика назначения β-блокаторов у больных с портальной гипертензией.

Учитывая представления о патогенезе портальной гипертензии, ее коррекция заключается в устранении гипердинамического циркуляторного статуса, либо в снижении сопротивления портальному кровотоку. Наибольшее распространение для первичной профилактики кровотечений из ВРВ в настоящий момент получили неселективные β-блокаторы. Блокада β-адренорецепторов оказывает α-адренергическое влияние, способствуя вазоконстрикции (β_2-адреноблокада) внутренних органов. Это, а также, снижение сердечного выброса (β_1-адреноблокада), которое приводит к уменьшению кровотока по печеночной и мезентериальной артериям, являются причиной уменьшения портального притока. Неселективные β-адреноблокаторы (в дозе, уменьшающей частоту пульса в покое на 25 % либо до 55-60 ударов в минуту) – снижают уровень портального давления, поэтому являются препаратами выбора [22]. Больным класса С по Чайлд-Пью β-блокаторы не назначались, учитывая исходные нарушения сердечной

деятельности у этих пациентов, а именно - гипокинетический тип кровообращения и низкие показатели фракции выброса [10].

Среди других возможных механизмов действия β-блокаторов выделяют:

1) повышение тонуса нижнего сфинктера пищевода, что приводит, с одной стороны, к уменьшению желудочно-пищеводного рефлюкса, а с другой – к сдавлению коллатеральных сосудов, кровоснабжающих варикозные узлы;

2) подавление активности ренин-ангиотензиновой системы и связанной с ней секреции альдостерона, которая обычно повышена при циррозе печени, особенно при наличии асцита [22].

Классификация β-блокаторов осуществляется в зависимости от подвидов рецепторов на которые они воздействуют.

Существует два вида рецепторов – β-1 и β-2. Препараты из группы β-блокаторов, которые одинаково воздействуют на оба вида, называются неселективными. Те препараты, которые действуют направлено на β1-рецепторы, называют селективными.

Таким образом, карведилол является неселективным α_1-, β_1- и β_2-блокатором адренорецепторов, анаприлин- неселективный β –адреноблокатор и атенолол- избирательный (кардиоселективный) β1-адреноблокатор.

Подбор дозы препаратов заключается в достижении частоты сердечных сокращений 60-55 ударов в минуту.

2.4 Методика эндоскопического лигирования ВРВ пищевода.

Пациентам с угрозой возникновения кровотечения из ВРВ пищевода выполнялось эндоскопическое лигирование вен пищевода.

Вмешательство выполняли натощак, премедикация за 30 минут до процедуры: промедол 2%-1,0; атропина сульфат – 1,0 подкожно, реланиум – 2,0 внутримышечно. Орошение глотки 1% раствором лидокаина (спрей).

Лигирование вен пищевода осуществлялось с помощью специальной насадки-лигатора MBL-10F фирмы Wilson Cook Medical Inc. с 10 латексными кольцами.

Эндоскопическое лигирование выполнялось, начиная с зубчатой линии. Лигатор подводили к варикозной вене и с помощью аспиратора втягивали вену в цилиндр как минимум на половину высоты цилиндра, затем сбрасывали латексную лигатуру, которая находится в растянутом положении на цилиндре с внешней стороны, на варикозный узел. После чего прекращали аспирацию и с помощью инсуфляции воздуха освобождали лигированный узел из аппарата. Кольца накладывали в шахматном порядке, избегая наложения лигатур в одной плоскости по окружности с целью предотвращения дисфагии в ближайшем и отдаленном периодах. За сеанс, в зависимости от выраженности ВРВ, накладывали от 6 до 10 лигатур (рис. 2.4).

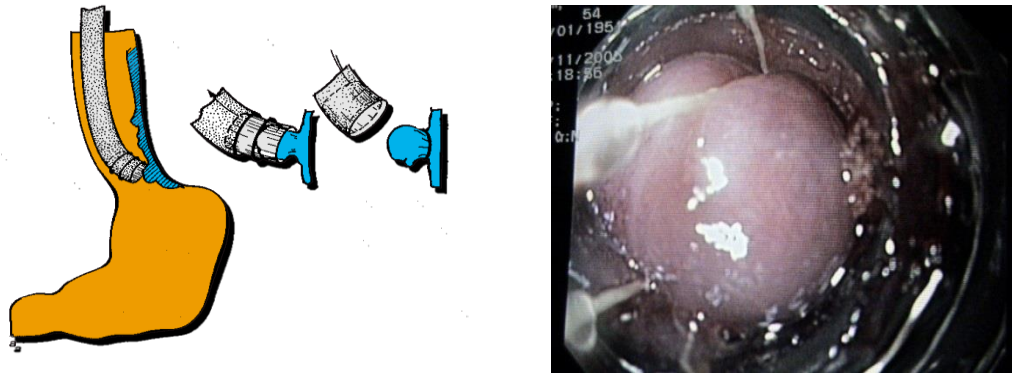


Рисунок 2.4. Схема и эндофото. Методика лигирования ВРВ пищевода

Первые сутки после ЭЛ назначали голод, питье небольшими глотками. При болях назначали альмагель А, с содержанием анестезина. Со вторых суток – щадящее питание, избегая больших глотков. Пища должна быть комнатной температуры, жидкой, или протертой. При выраженных болях за грудиной применяли обезболивающие средства. Болевой синдром обычно купировался на 2-3 сутки.

2.5 Методика комбинированного эндоскопического лигирования ВРВ пищевода и желудка.

Пациентам с гастроэзофагеальными венами с целью воздействия на варикозно расширенные вены желудка и пищевода выполняли

комбинированное эндоскопическое лигирование по разработанной в клинике методике (рис.2.5).

Вначале лигировали ВРВ желудка, после чего - вены пищевода.

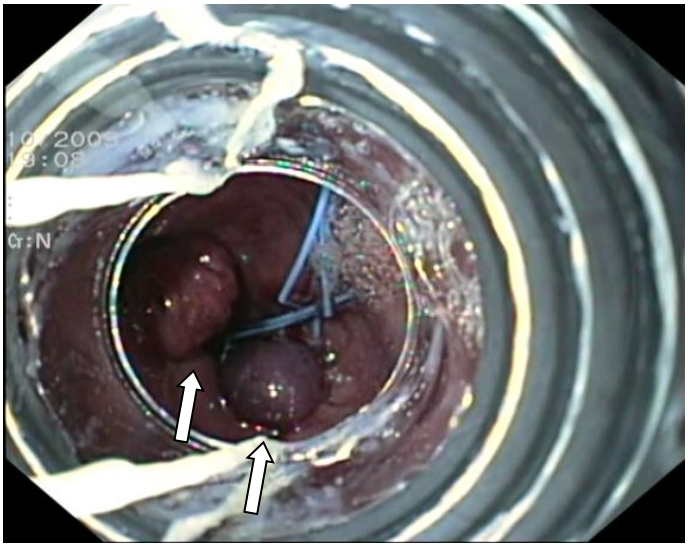


Рисунок 2.5. Эндофото. Комбинированное эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода и желудка

Для эндоскопического лигирования гастроэзофагеальных вен использовали лигирующее устройство HX-21 L-1 фирмы «Olympus», в котором применялись нейлоновые петли диаметром 13 мм, в соответствии с размером дистального колпачка (рис. 2.6, 2.7).

Вмешательство так же выполняли натощак и с премедикацией.

Рисунок 2.6 Фото. Нейлоновая петля для лигирования

Рисунок 2.7 Фото. Эндоскоп с насадкой для лигирования

Варикозно расширенную вену втягивали в колпачок при помощи аспиратора (рис. 2.8). Петлю затягивали до ощущения упора, далее плотно зафиксированную лигатуру «отстреливали» (рис. 2.9.).

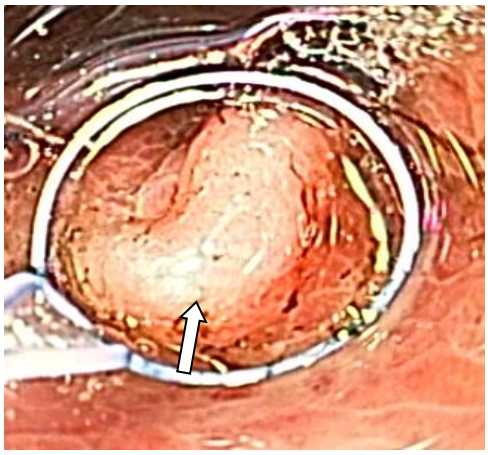


Рисунок 2.8 Эндофото. Втягивание варикозной вены в колпачок

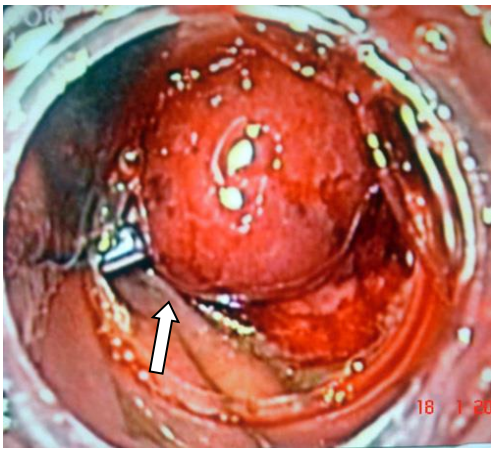


Рисунок 2.9 Эндофото. Лигатура, затянутая на варикозном узле

Для наложения следующей петли извлекали рабочую часть инструмента из канала и повторяли описанные действия. Нейлоновая петля сохраняется на лигированной вене желудка 7-14 дней (рис. 2.10, 2.11).

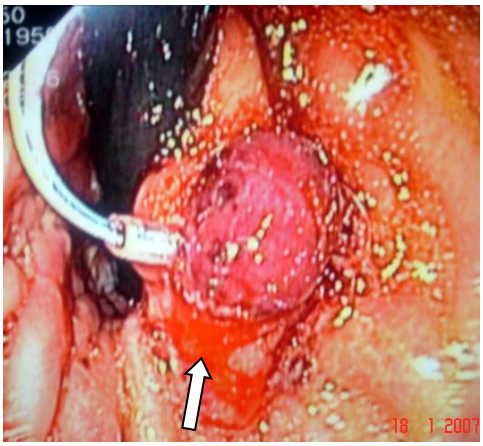


Рисунок 2.10. Эндофото. Лигированные ВРВ желудка 7 сутки

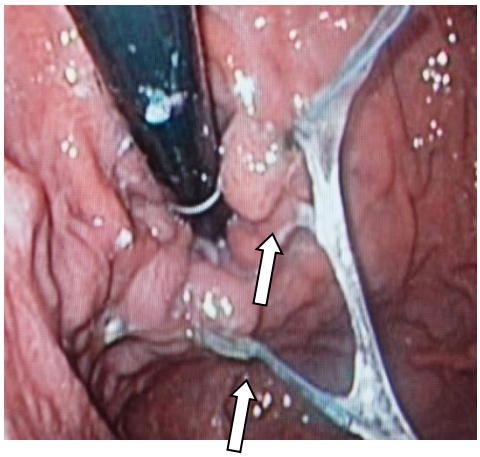


Рисунок 2.11. Эндофото. Лигированные ВРВ желудка, 14 сутки

При комбинированном способе лигирования за один сеанс возможно перевязать до 14-15 варикозных узлов в желудке и пищеводе.

2.6 Методика полостных хирургических вмешательств.

Показанием к выполнению оперативного лечения являлась невозможность выполнить эндоскопическое лигирование, либо в связи с топографией вен, либо из-за размера вен, превышающего диаметр лигирующей насадки.

У всех больных группы гастротомии выполняли операцию М.Д. Пациоры, заключающуюся в прошивании ВРВ желудка, кардио-эзофагеального перехода и абдоминального отдела пищевода путем верхнесрединной лапаротомии. Техника операции стандартна и описана во многих руководствах по хирургии. Основные этапы операции включают в себя выполнение гастротомии в проксимальном отделе желудка и прошивание стволов ВРВ в шахматном порядке (рис.2.12.).

Гастротомический доступ ушивали двухрядным швом. Брюшная полость ушивалась с оставлением 2-х дренажей, установленных в малый таз и к месту гастротомического разреза с целью контроля гемостаза, состоятельности швов и отведения асцитической жидкости.

Рисунок 2.12 Операции М.Д.Пациоры (прошитые в шахматном порядке варикозные вены желудка).

При выявлении у больного по данным инструментальных методов исследований (УЗИ брюшной полости с осмотром сосудов портальной системы, при необходимости МСКТ-ангиография) проходимых притоков воротной вены (брыжеечная и селезеночная вены) необходимого диаметра (не менее 7-8 мм) выполнялись операции селективного или парциального

портокавального шунтирования. Анастомоз выполнялся по 2 методикам «бок в бок», либо «Н»-типа: мезентерикокавальный и спленоренальный (рис. 2.13).

Операция выполнялась по методике «бок в бок» либо со вставкой синтетического сосудистого протеза диаметром 9-10 мм производитель «НПК Экофлон». Подробное описание этапов выполнения ПКШ представлено в работах Ерамишанцева А.К. (1983), Лебезева В.М., Мусина Р.А., Гузнынова Г.Д. Целью выполнения ПКШ являлось создание анастомоза между сосудами портальной венозной системы и системы нижней полой вены, в результате чего происходит снижение или нормализация портального давления.

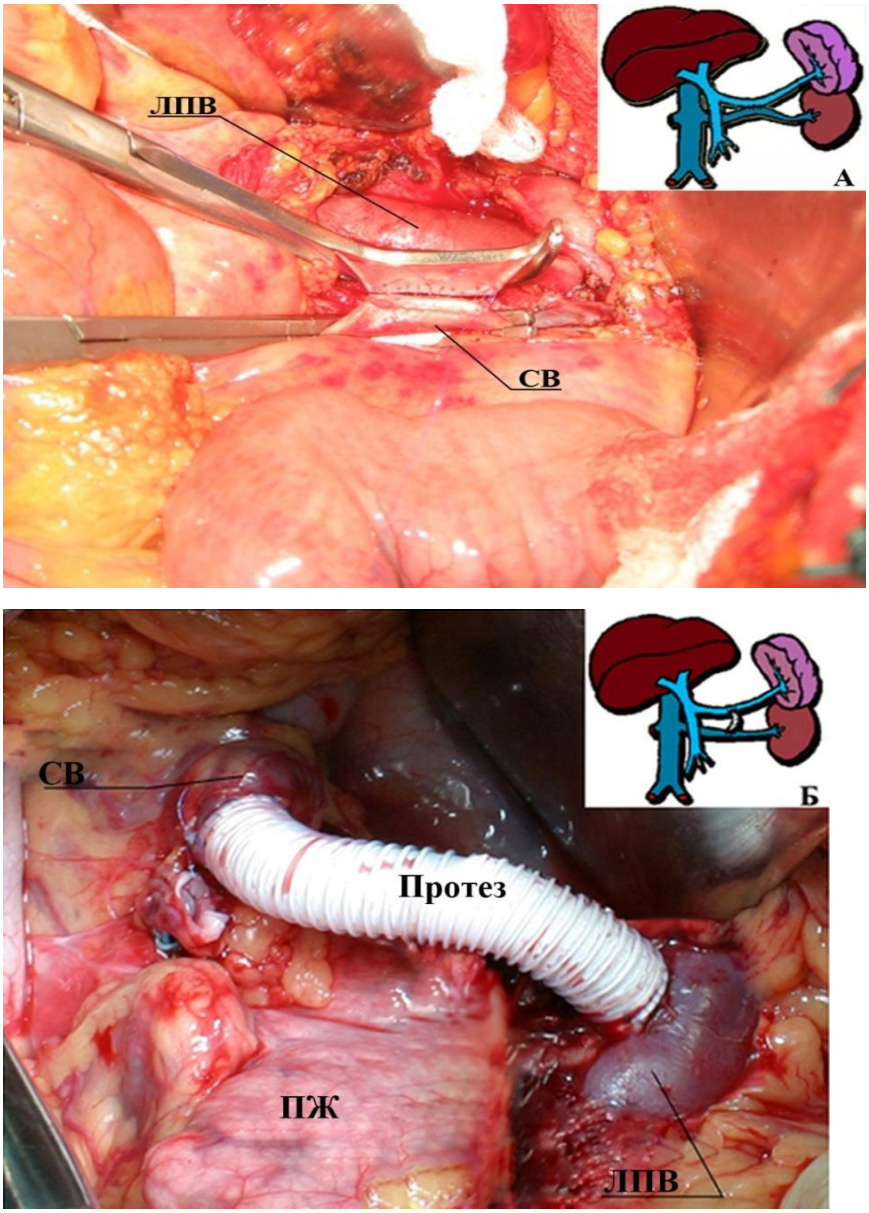


Рисунок 2.13 МКА анастомоз «бок в бок» (А) и «Н»-типа (Б).

2.7. Статистический анализ материала

Статистический анализ материала был проведен с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.,Оклахома, США). Для проведения статистического анализа полученных данных нами проанализирован показатель - нормального распределения. В связи с тем, что наблюдается существенная левосторонняя асимметрия- вид распределения отличное от нормального, выбраны непараметрические критерии для определения эффективности методов лечения.

В нашем исследовании был применен непараметрический критерий x^2 для двух независимых эмпирических распределений частот, поскольку большинство данных, анализируемых в работе, имеют дискретное распределение и не подчиняются нормальному закону Гаусса. Результат вычислений статистики χ^2 по формулам сравнивался с табличным критичным значением χ^2, определяемым числом степеней свободы и принятым в медицине уровнем значимости p=0,05. Всякий раз, когда вычисленное значение статистики χ^2 превышало критическое, различия признавались достоверными. В тех случаях, когда выборка была невелика, применялся точный критерий Фишера.

Для изучения внутренних связей между несколькими варьирующими признаками нами был произведен многофакторный анализ критериев возникновения кровотечения. Данный метод был применен для изучения и оценки достоверности влияния на возникновение геморрагии не только отдельных факторов, но и совокупности в различных комбинациях. Статистическая обработка анализируемых материалов производилась с помощью корреляционного метода.

Глава 3. Результаты собственных наблюдений.

Прогностические критерии кровотечений из варикозно расширенных вен у больных с портальной гипертензией.

Для уточнения прогностических критериев возникновения первого кровотечения из варикозных вен пищевода и гастроэзофагеальных вен в работе проанализировано влияние различных факторов в контрольных группах больных, исключив, тем самым, влияние лечебного воздействия.

3.1. Частота ПЖК в зависимости от этиологии заболевания.

3.1.1 Частота ПЖК в зависимости от этиологии заболевания у пациентов с ВРВ пищевода и желудка.

Данный критерий был рассмотрен на 53 пациентах с ВРВ пищевода и желудка, не имевших эпизодов ПЖК в анамнезе (табл. 3.1) (рис 3.1).

Таблица 3.1.

Частота ПЖК в зависимости от этиологии заболевания у пациентов с ВРВ пищевода и желудка

	ВПГ	Количество больных с ПЖК	ЦП	Количество больных с ПЖК
Количество пациентов	12	2(16,7%)	41	18 (43,9%)

Среди пациентов с ВПГ было 2 эпизода ПЖК, что составило 16,7%. Из 41 больного ЦП кровотечение было у 18 пациентов – 43,9%.

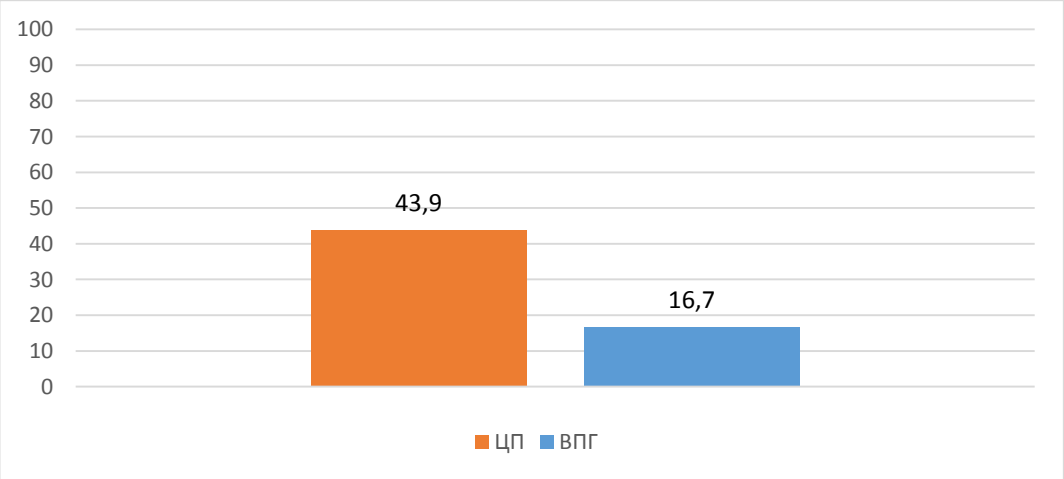


Рисунок 3.1 Частота ПЖК у больных с ВРВ пищевода и желудка в зависимости от этиологии заболевания ВПГ и ЦП

При исследовании частоты кровотечений в зависимости от этиологии, достоверной разницы между больными ЦП и с ВПГ не обнаружено, p>0,05.

Далее мы изучили встречаемость варикозных вен различной локализации в зависимости от этиологии портальной гипертензии (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Зависимость локализации ВРВ от этиологии ПГ

Локализация ВРВ	ЦП	ВПГ	p
Изолированные ВРВ пищевода	27 (50,9%)	0 (-)	<0,05
Гастроэзофагеальные вены 1 типа	9 (17%)	0 (-)	>0,05
Гастроэзофагеальные вены 2 типа	5 (9,4%)	1 (1,9%)	>0,05
ВРВ пищевода и желудка при распространенном тромбозе	0 (-)	11 (20,8%)	<0,05

Были получены следующие данные – у больных с циррозом печени встречались изолированные ВРВ пищевода, гастроэзофагеальные вены 1 или 2 типа. У пациентов с ВПГ встречался тотальный варикоз пищевода и желудка, а также гастроэзофагеальные вены 2 типа.

При статистической обработке данных, была получена достоверно значимая разница локализации ВРВ у больных с ЦП и ВПГ. Для пациентов с ЦП характерна встречаемость изолированных ВРВ пищевода. Для больных с ВПГ - тотальный варикоз пищевода и желудка. Достоверно значимой разницы встречаемости гастроэзофагеальных вен 1 и 2 типов для больных с ЦП и ВПГ не выявлено.

3.1.2 Частота ПЖК у больных с различной этиологией ВПГ.

В нашем исследовании мы рассмотрели частоту возникновения кровотечений у больных с внепеченочной портальной гипертензией в зависимости от этиологии, а именно с тромбофилиями и хроническими

миелопролиферативными заболеваниями. Наблюдалось 12 больных с ВПГ, из них у 4 обнаружено ХМПЗ и у 8 ТФ.

Несмотря на то, что в общей выборке больных с ВПГ пациенты с ХМПЗ встречаются достоверно реже, чем с ТФ (в нашем исследовании 1:2), кровотечения у этой группы больных возникают достоверно чаще ($p<0,05$), чем при ТФ (табл. 3.3) (рис.3.2).

Таблица 3.3

Частота ПЖК у больных с различной этиологией ВПГ

	Общее количество больных	Количество больных с ПЖК
ХМПЗ	4	2 (50%)
ТФ	8	0

Среди пациентов с ХМПЗ было 2 эпизода ПЖК, что составило 50%. Среди больных с ТФ кровотечений не отмечалось.

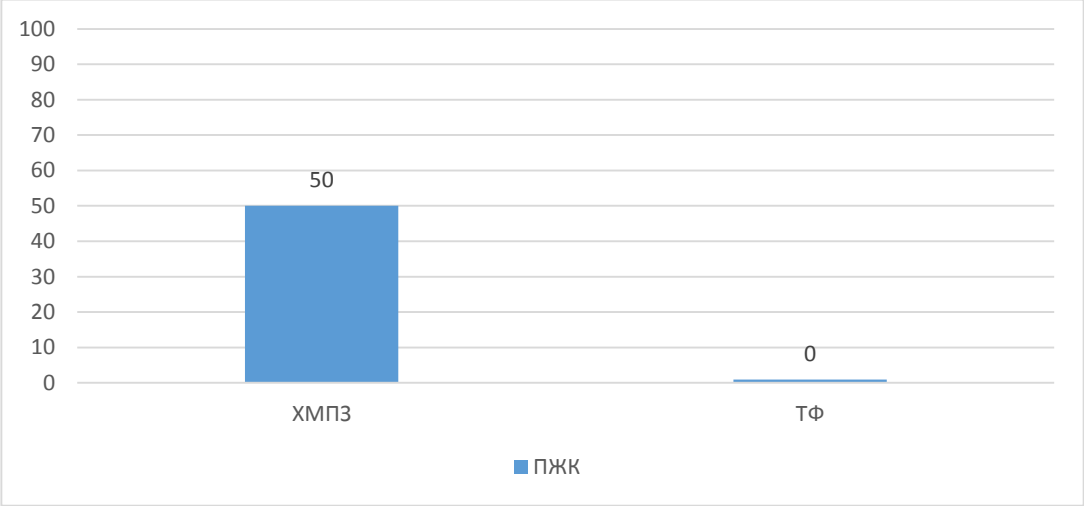


Рисунок 3.2 Частота ПЖК у больных с различной этиологией

Полученная закономерность свидетельствует о том, что при выявлении ХМПЗ вероятность возникновения кровотечения выше, чем при ВПГ, обусловленной тромбофилией.

Для выявления причины полученной закономерности мы проанализировали течение основного заболевания в момент наступления геморрагии у пациентов с ХМПЗ. В данной группе больных кровотечения

отмечались у 2 пациентов (50%). У обоих больных в момент поступления выявлен тромбоцитоз соответственно 800 и 1300 х 10^9/л. Таким образом, декомпенсация основного заболевания у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями может быть одним из этиологических факторов геморрагии. А декомпенсация основных гематологических показателей, таких как тромбоцитемия может служить прогностическим критерием возникновения кровотечения у этой группы больных. Малое количество наблюдений не позволяет нам сделать более определенные выводы.

Среди пациентов с тромбофилиями эпизодов кровотечения не было. В связи с чем, выявить какие-либо специфические прогностические критерии геморрагии в этой группе больных в нашем исследовании не удалось.

3.2. Частота ПЖК в зависимости от компенсации функций печени по классификации Чайлд-Пью.

В группе пациентов с циррозами печени мы провели анализ зависимости возникновения кровотечений от степени компенсации функции печени по классификации Чайлд-Пью.

Для больных с ВРВ пищевода и желудка получены следующие данные (табл. 3.4) (рис. 3.3).

Таблица 3.4

Частота ПЖК среди больных с ВРВ пищевода и желудка по классификации Чайлд-Пью

Класс по Чайлд-Пью	Чайлд-Пью					
	A	ПЖК	B	ПЖК	C	ПЖК
Количество пациентов	8	1 (12,5%)	27	12(44%)	6	6(100%)

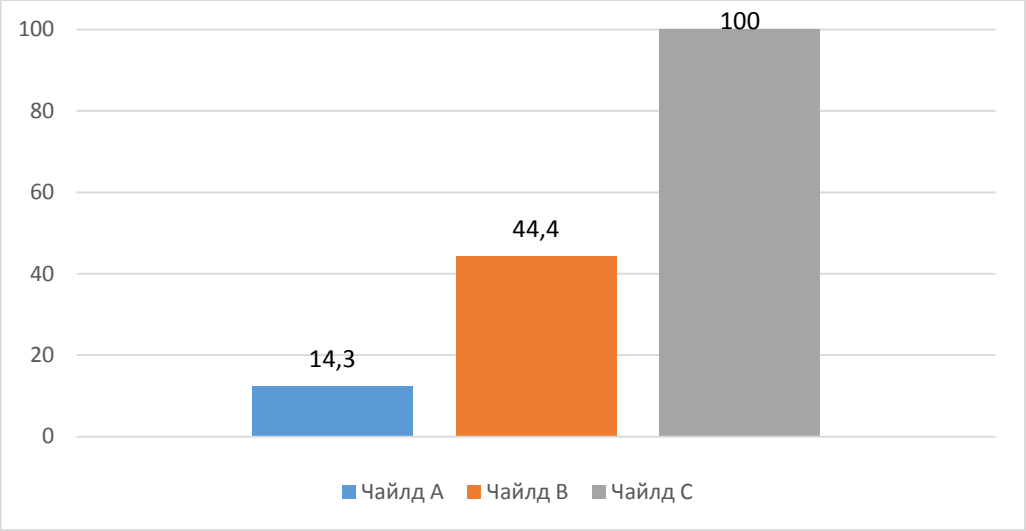


Рисунок 3.3 Частота кровотечений в зависимости от класса по Чайлд-Пью у больных с ВРВ пищевода и желудка.

При сравнении частоты развития ПЖК у больных с ВРВ пищевода и желудка в зависимости от уровня компенсации функций печени была получена достоверная разница между пациентами класса А и класса С $p<0,01$ и пациентами класса В и класса С, $p<0,05$. Сравнивая результаты пациентов класса А и класса В, статистически значимой разницы не выявлено.

Данный результат свидетельствует о том, что вероятность возникновения кровотечений в течение года среди пациентов с декомпенсированным течением заболевания достоверно выше, чем для больных с компенсированной и субкомпенсированной функцией печени.

3.3. Частота ПЖК в зависимости от класса по MELD.

Учитывая рекомендации согласительной конференции Baveno VI по разработке новых прогностических критериев возникновения кровотечений, мы оценивали частоту возникновения геморрагий в зависимости от класса MELD.

41 больных с ВРВ пищевода и/или желудка распределились следующим образом: было выявлено 7 пациентов с MELD ≤ 9, из которых эпизоды ПЖК были у 2 больных – 28,6%. Пациентов с баллом MELD 10-19, было 28, из которых эпизоды кровотечений отмечались у 11 больных –

39,3%. Пациентов с MELD > 20 выявлено 6, эпизоды ПЖК были отмечены у 6 пациентов – 100% (табл. 3.5) (рис. 3.4).

Таблица 3.5

Частота кровотечений у больных с ВРВ пищевода и желудка в зависимости от значения MELD

Количество пациентов	**Значение MELD**					
	≤ 9	ПЖК	10-19	ПЖК	>20	ПЖК
	7	2(28,6%)	28	11(39,3%)	6	6(100%)

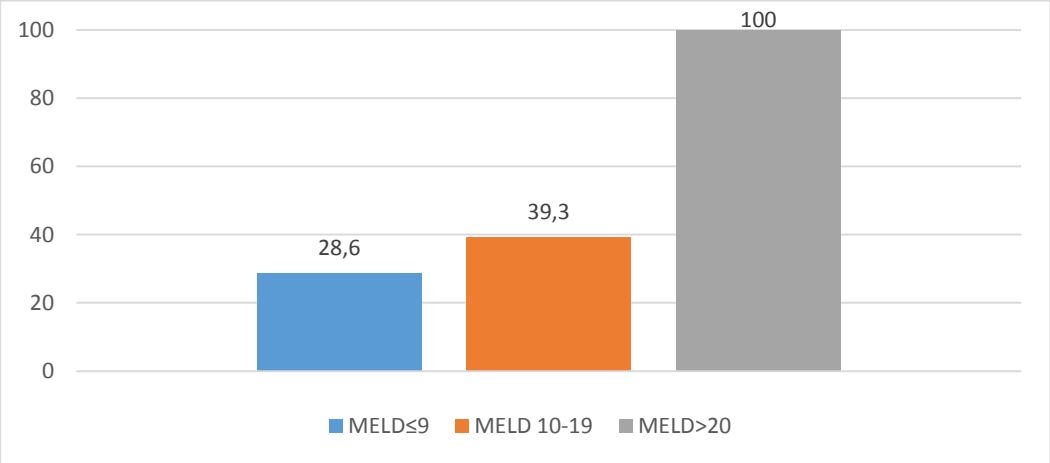


Рисунок 3.4 Частота кровотечений у больных с ВРВ пищевода и желудка в зависимости от значения MELD

Мы проанализировали частоту возникновения ПЖК у больных с ВРВ пищевода и/или желудка в зависимости от значений MELD. Получена достоверно значимая разница между больными с MELD ≤ 9 и MELD >20, MELD 10-19 и MELD >20, $p<0,01$. Данный факт свидетельствует о том, что вероятность кровотечений наиболее велика у пациентов с MELD >20.

3.4. Оценка эндоскопических прогностических критериев.

Для оценки значимости прогностических критериев в вероятности возникновения кровотечения мы просчитали частоту геморрагий в группе пациентов, в зависимости от степени расширения варикозных вен и наличия элементов васкулопатии.

Оценено течение 12 месяцев наблюдения у 53 больных. Из них - 27 пациентов имели изолированные варикозные вены пищевода и 26 пациента гастроэзофагеальные вены. В дальнейшем анализ вероятности геморрагии посчитали целесообразным проводить отдельно в каждой из вышеуказанных групп.

3.4.1. Оценка эндоскопических критериев для пациентов с изолированными ВРВ пищевода.

Среди пациентов с ВРВ пищевода у 11 больных диагностирована 3 степень варикозного расширения, у 16 - 2-3 степень (табл. 3.6) (рис. 3.5).

Таблица 3.6

Частота ПЖК в зависимости от степени варикозного расширения вен пищевода

Признак		Количество пациентов	ПЖК (%)
Размер ВРВ	**2-3 ст**	16	3 (18,75%)
	3 ст	11	8 (72,7%)

Кровотечения отмечены у 3 пациента с ВРВ 2-3 степени, что составило 18,75%, и у 8 больных с ВРВ пищевода 3 степени - 72,7%.

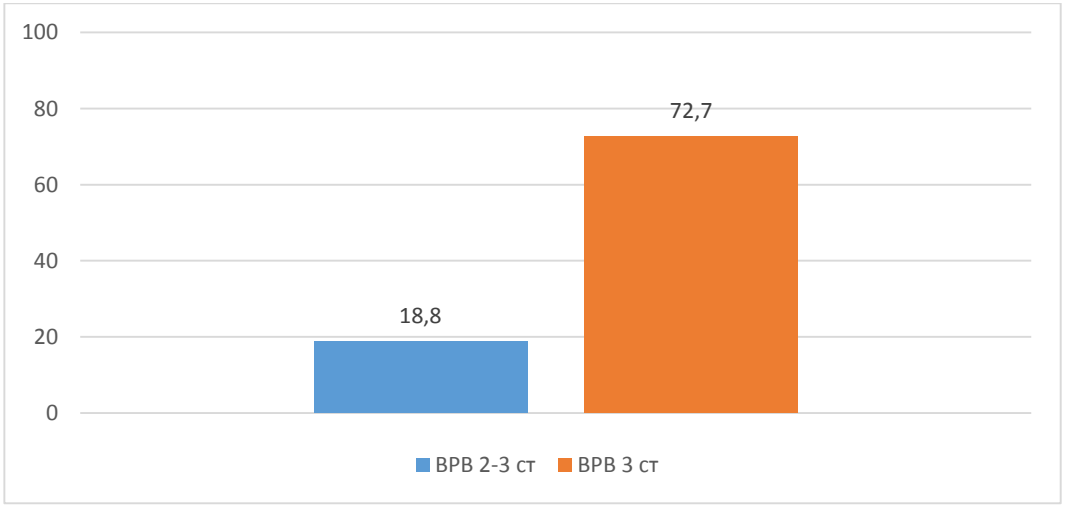


Рисунок 3.5 Частота ПЖК в зависимости от степени варикозного расширения вен пищевода

Мы сравнили частоту развития ПЖК в зависимости от степени ВРВ. Была получена достоверная разница между больными с ВРВ 2-3 степени и больными с ВРВ 3 степени, $p<0,01$.

Таким образом, в нашем исследовании подтверждены данные других авторов о значимости размера ВРВ как прогностического критерия угрозы возникновения кровотечения [50;61;109].

Таблица 3.7

Частота ПЖК в зависимости от наличия пятен васкулопатии

Признак		**Количество пациентов**	**ПЖК(%)**
Васкулопатия	**нет**	22	7 (31,8%)
	есть	5	4 (80%)

Пятна васкулопатии были обнаружены у 5 пациентов, из которых кровотечение возникло у 4, что составило 80%. Среди пациентов без элементов васкулопатии эпизоды кровотечений были у 7 больных, что составило 31,8% (табл. 3.7).

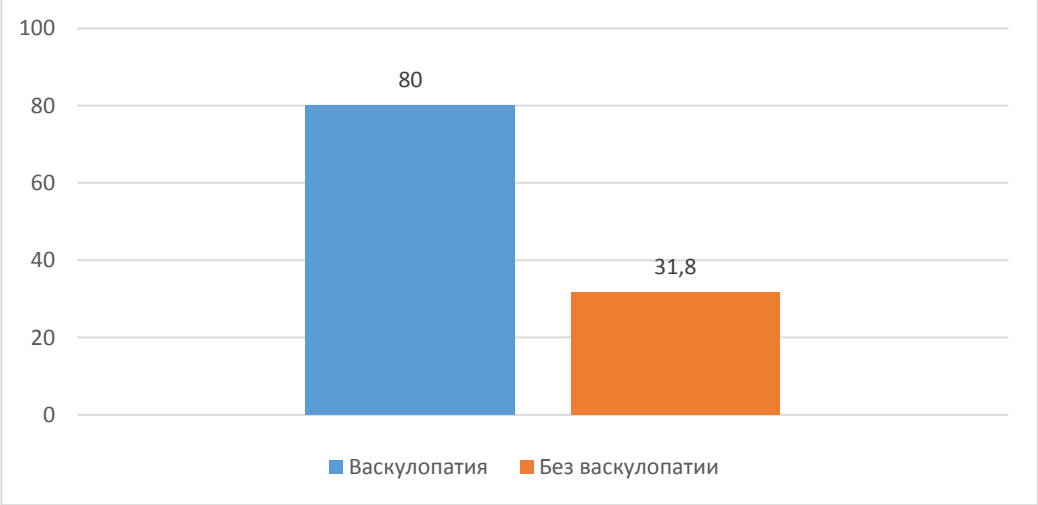


Рисунок 3.6 Частота ПЖК в зависимости от наличия пятен васкулопатии

При сравнении частоты возникновения кровотечений в группах больных с васкулопатией и без была получена достоверная разница, $p<0,05$.

Таким образом, в нашем исследовании васкулопатия проявила себя как абсолютный критерий угрозы ПЖК.

3.4.2. Оценка эндоскопических критериев для пациентов с ВРВ пищевода и желудка.

Степень ВРВ как прогностический критерий угрозы ПЖК была оценена нами в группе 26 пациентов с гастроэзофагеальными венами. Мы сравнили частоту возникновения кровотечений пациентов с ВРВ 2-3 и 3 степени.

Из группы больных с ВРВ пищевода и желудка у 9 больных выявлена 3 степень, у 17 - 2-3 степень (табл. 3.8).

Таблица 3.8

Частота ПЖК в зависимости от степени варикозного расширения вен пищевода и желудка

Признак		**Количество пациентов**	**ПЖК(%)**
Размер ВРВ	**2-3 ст**	17	6(35,3%)
	3 ст	9	4(44,4%)

Кровотечения были отмечены у 6 пациентов с ВРВ 2-3 степени – 35,3% и 4 пациентов с ВРВ 3 степени – 44,4% (рис 3.7).

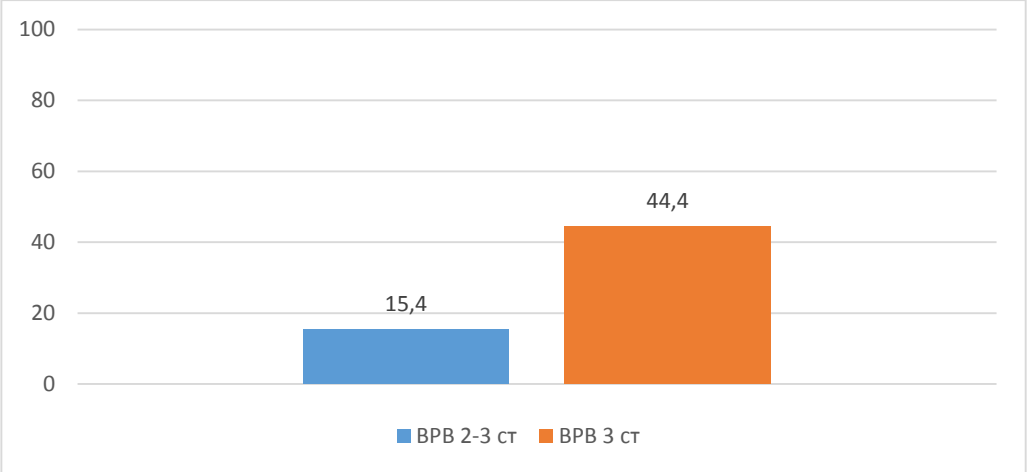


Рисунок 3.7 Частота ПЖК в зависимости от степени варикозного расширения вен пищевода и желудка

При сравнении частоты развития ПЖК в зависимости от степени ВРВ отмечено отсутствие статистически значимой разницы в частоте появления геморрагий у пациентов с ВРВ 2-3 и 3 степени ($p > 0,05$). Таким образом, при локализации ВРВ в пищеводе и желудке вены 2-3 степени так же угрожаемы по возникновению кровотечения, как и вены 3 степени. К сожалению, у нас не было возможности сравнить данный показатель с группой пациентов с ВРВ 1 и 2 степени, так как эти больные были исключены из исследования на этапе планирования, в связи с отсутствием угрозы геморрагии.

Таблица 3.9

Частота ПЖК в зависимости от наличия васкулопатии

Признак		**Количество пациентов**	**ПЖК(%)**
Васкулопатия	**нет**	21	7(33,3%)
	есть	5	3(60%)

Пятна васкулопатии были обнаружены у 5 пациентов (табл. 3.98) (рис. 3.8). Среди них у 3 больных были в дальнейшем эпизоды геморрагии (60%). У 21 пациентов пятна васкулопатии выявлены не были, из которых кровотечения отмечены у 7 больных (33,3%).

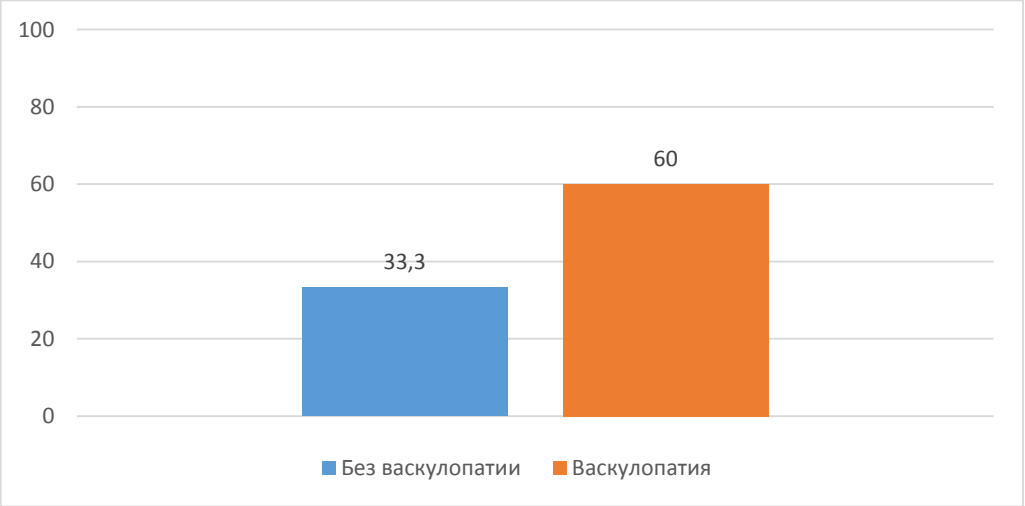


Рисунок 3.8 Частота ПЖК в зависимости от наличия васкулопатии

При сравнении частоты развития геморрагий в зависимости от наличия васкулопатии статистически значимой разницы между пациентами с наличием или отсутствием данного признака не получено ($p > 0,05$).

Таким образом, можно сделать вывод, что данный критерий не является прогностическим для больных с распространением варикозного расширения вен на желудок.

Мы оценили влияние типа варикозного расширения гастроэзофагеальных вен на вероятность возникновения кровотечения (табл. 3.10).

Таблица 3.10

Частота ПЖК у больных с гастроэзофагеальными ВРВ в зависимости от типа вен

Тип вен	1 мес.		6 мес.		12 мес.	
	ПЖК	%	ПЖК	%	ПЖК	%
1 тип (5)	1	20	1	20	1	20
2 тип (6)	2	33	3	50	3	50
ВРВ пищевода и желудка при распространенном тромбозе (11)	0	-	1	9,1	2	18,2

Анализ частоты возникновения кровотечений в зависимости от типа гастроэзофагеальных вен показал более частое развитие кровотечений начиная с 1 мес наблюдения при выявлении варикозных вен 2 типа, чем при другой топографии гастроэзофагеальных вен. Однако при статистической обработке результатов не было достигнуто необходимого для медицинских исследований уровня достоверности – 99,5%.

Как мы указывали ранее в обзоре литературы, некоторые исследователи включают критерий гастропатии как прогностический для возникновения кровотечения при портальной гипертензии. Однако на наш взгляд наличие гастропатии не является абсолютным признаком возникновения кровотечения из вен пищевода и желудка. Работой Т.С.

Семеновой (2015) показано, что портальная гипертензионная гастропатия сама по себе может являться морфологическим субстратом геморрагии, однако ее роль в возникновении кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка не доказана. Для оценки значимости гастропатии в возникновении кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка мы проанализировали частоту геморрагии в группах больных с портальной гипертензионной гастропатией и без.

В нашем исследовании портальная гипертензионная гастропатия выявлена у 8 больных (табл. 3.11) (рис. 3.9).

Таблица 3.11

Частота ПЖК в зависимости от наличия гастропатии

Признак		**Количество пациентов**	**ПЖК(%)**
Гастропатия	**нет**	18	7 (38,9%)
	есть	8	3 (37,5%)

В группе пациентов с портальной гипертензионной гастропатией эпизоды кровотечений возникали в 37,5% случаев. А при отсутствии гастропатии у 7 больных -38,9%.

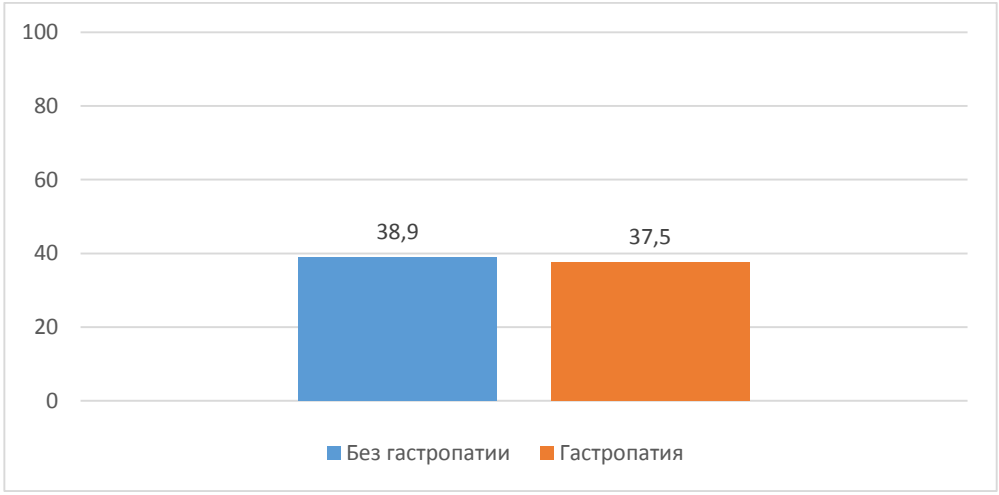


Рисунок 3.9 Частота ПЖК в зависимости от наличия гастропатии

При сравнении частоты появления эпизодов ПЖК у больных с гастроэзофагеальными венами достоверной разницы у пациентов с гастропатией по сравнению с больными без явлений портальной гипертензионной гастропатии не отмечено ($p > 0,05$).

Таким образом, не удалось подтвердить значимость данного критерия в прогнозировании кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода или желудка.

3.4.3. Многофакторный анализ.

По мнению большинства авторов, [21; 62; 93] патогенез кровотечений, возникающих у больных с портальной гипертензией многогранен и обусловлен влиянием нескольких факторов. Наиболее значимыми из них являются – размер варикозных вен, и степень васкулопатии [44]. Котив Б.Н. (2010), NAEC (2000), de Franchis R. (2010) считают, что наряду с вышеуказанными, важное значение имеет принадлежность пациента к определенному классу Чайлда-Пью.

Согласительная конференция по ПГ Baveno VI, 2015 указала на необходимость проведения исследований по оценке прогностической значимости классификации MELD в частоте возникновения кровотечений у пациентов с ПГ.

С целью определения влияния различных критериев на вероятность возникновения кровотечений мы провели многофакторый анализ по следующим показателям: размер ВРВ, наличие васкулопатии, класс Чайлд-Пью, баллы по классификации MELD.

Пациентов с изолированными ВРВ пищевода было 27, из которых эпизоды кровотечений были у 11 больных (табл. 3.12).

Таблица 3.12

Больные с изолированными ВРВ

Номер пациента	Значение MELD	Значение Чайлд	Размер ВРВ	Васкулопатия
1	9	2	3	нет
2	8	2	2	Нет
3	14	2	3	Нет
4	10	2	2	Нет
5	11	1	2	Нет
6	12	2	2	Нет
7	11	2	2	Нет
8	7	1	2	Нет
9	14	2	2	Нет
10	12	2	2	Нет
11	7	1	2	Единичные
12	12	2	3	Нет
13	8	1	3	Множество
14	10	2	3	Множество
15	10	1	2	нет
16	8	1	2	нет
17	10	2	3	нет
18	9	1	2	нет
19	14	2	2	нет
20	11	2	2	нет
21	12	2	3	нет
22	14	2	3	нет
23	18	3	2	нет
24	21	3	3	Единичные
25	25	3	2	Единичные
26	21	2	3	Нет
27	22	3	3	нет

Мы провели регрессионный анализ, в который были включены следующие данные значения по классификации MELD и Чайлд-Пью, размер ВРВ и степень васкулопатии.

Каждому из критериев был присвоен балл в зависимости от степени тяжести.

- Значения по классификации MELD

≤ 9 – 1 балл;

10-19 – 2 балла;

20-29 – 3 балла;

30-39 – 4 балла;

40 и более – 5 баллов;

ВПГ – 0 баллов (в связи с компенсацией функций печени).

- Значения по классификации Чайлд-Пью

Класс А – 1 балл;

Класс В – 2 балла;

Класс С – 3 балл;

ВПГ – 0 баллов (в связи с компенсацией функций печени).

- Размер ВРВ пищевода

1 степень – 1 балл;

2 степень – 2 балла;

3 степень – 3 балла.

- Наличие пятен васкулопатии

Нет – 1 балл;

Единичные – 2 балла;

Множество – 3 балла.

Была создана прогностическая модель вероятности возникновения кровотечений (табл. 3.13).

Rп=(bM*M+bF*F+bR*R)*100,

Rп=(bC*C+bF*F+bR*R)*100,

где bM, bF, bC и bR являются коэффициентами регрессии.

bM = 0,01038961

bF = 0,005194805

bR = 0,012987013

bC= 0,031135531

Таблица 3.13

Индекс регрессии у пациентов с изолированными венами пищевода

Индекс, Rп	ПЖК через 12 мес	
	Чайлд-Пью	MELD
<11	2	1
11-16	8	5
>16	1	5

Согласно полученным индексам, выявлена следующая частота возможной геморрагии в течение 12 мес. (табл. 3.14)

Таблица 3.14

Вероятность возникновения ПЖК у больных с изолированными ВРВ пищевода в течение 12 мес.

Индекс, Rп	<11		11-16		>16	
	По Чайлд-Пью	По MELD	По Чайлд-Пью	По MELD	По Чайлд-Пью	По MELD
Вероятность ПЖК	13,3%	16,7%	77,8%	31,3%	100%	100%

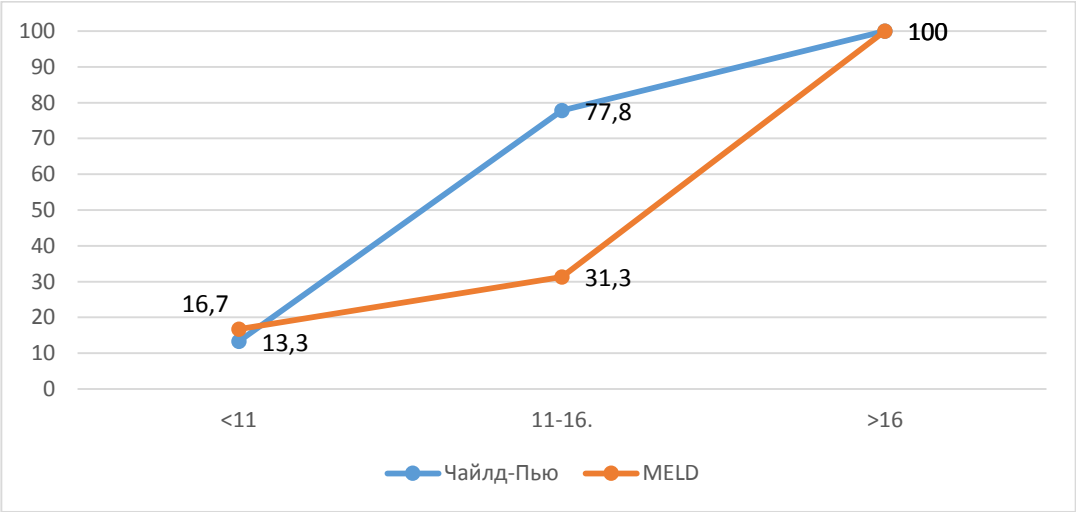


Рисунок 3.10 Вероятность возникновения ПЖК у больных с изолированными ВРВ пищевода в течение 12 мес.

Как видно из таблицы для больных с ВРВ пищевода имеются некоторые прогностические различия между шкалами Чайлд-Пью и MELD, особенно в средней части индексов (рис. 3.10).

На совместном графике видно, что шкала MELD занижает вероятность развития ПЖК у данной группы больных, а использование критериев Чайлд-Пью прогнозирует более высокую вероятность геморрагии (рис. 3.10). С целью определения лучшей из шкал для прогнозирования вероятности кровотечения у больных с изолированными венами пищевода, мы просчитали специфичность и чувствительность для обеих классификаций (табл. 3.15, табл. 3.16).

Таблица 3.15

Оценка чувствительности и специфичности для шкалы Чайлд-Пью

ПЖК	Положительный прогноз	Отрицательный прогноз	Всего
Есть	9	2	11
Нет	3	13	16
всего	12	15	27

Для шкалы Чайлд-Пью чувствительность равна 81,82%, специфичность – 82,25%.

Таблица 3.16

Оценка чувствительности и специфичности для шкалы MELD

ПЖК	Положительный прогноз	Отрицательный прогноз	Всего
Есть	10	1	11
Нет	11	5	16
всего	21	6	27

Для шкалы MELD чувствительность – 90,91%, специфичность – 31,25%.

*Чувствительность – доля больных, у которых данный признак положительный.

Специфичность – доля здоровых людей, у которых данный признак не определяется, то есть отрицательный.

Проведя статистическую обработку полученных данных, мы отметили отсутствие достоверной разницы между значениями чувствительности для обеих шкал, $p > 0,05$. Однако, была получена статистически значимая разница между значениями показателя специфичности для шкалы Чайлд-Пью и MELD, $p < 0,05$.

Таким образом, очевидно, что шкала Чайлд-Пью выгодно отличается от шкалы MELD по показателю специфичности и, следовательно, лучше подходит для прогнозирования вероятности возникновения геморрагии у больных с изолированными ВРВ пищевода.

Подобный анализ был проведен для пациентов с ВРВ пищевода и желудка согласно вышеуказанным критериям (табл. 3.17).

Таблица 3.17

Больные с гастроэзофагеальными ВРВ

Номер пациента	Значение MELD	Значение Чайлд	Размер ВРВ	Васкулопатия
1	ВПГ	ВПГ	2	нет
2	ВПГ	ВПГ	3	нет
3	ВПГ	ВПГ	2	нет
4	ВПГ	ВПГ	2	нет
5	11	2	3	нет
6	ВПГ	ВПГ	3	нет
7	ВПГ	ВПГ	2	единичные
8	ВПГ	ВПГ	2	нет
9	13	2	2	нет
10	12	2	2	единичные
11	10	1	2	нет
12	ВПГ	ВПГ	3	нет
13	ВПГ	ВПГ	3	нет
14	ВПГ	ВПГ	2	множество
15	16	2	3	нет
16	12	2	2	нет
17	15	2	3	нет
18	10	2	2	нет
19	10	2	3	нет
20	ВПГ	ВПГ	2	нет
21	ВПГ	ВПГ	3	нет
22	13	2	3	нет
23	10	3	2	единичные
24	23	3	2	нет
25	9	2	2	нет
26	15	2	2	единичные

Была создана прогностическая модель вероятности возникновения кровотечений (табл. 3.18).

Rжел=(bM*M+bF*F+bR*R)*100,

Rжел=(bC*C+bF*F+bR*R)*100,

где bM, bF, bC и bR являются коэффициентами регрессии.

bM = 0,069059829

bF = -0,002051282

bR = 0,008888889

bC= 0,085128205

Таблица 3.18

Индекс регрессии у пациентов с гастроэзофагеальными венами

Индекс, Rж	ПЖК через 12 мес	
	Чайлд-Пью	MELD
<11	2	3
11-18	5	6
>18	3	1

Согласно полученным индексам, выявлена следующая частота возможной геморрагии в течении 12 мес. (таблица 3.19)

Таблица 3.19

Вероятность возникновения ПЖК у больных с гастроэзофагеальными ВРВ

Индекс, Rж	<11		11-18		>18	
	По Чайлд-Пью	По MELD	По Чайлд-Пью	По MELD	По Чайлд-Пью	По MELD
Вероятность ПЖК	15,4%	23%	55,6%	50%	75%	100%

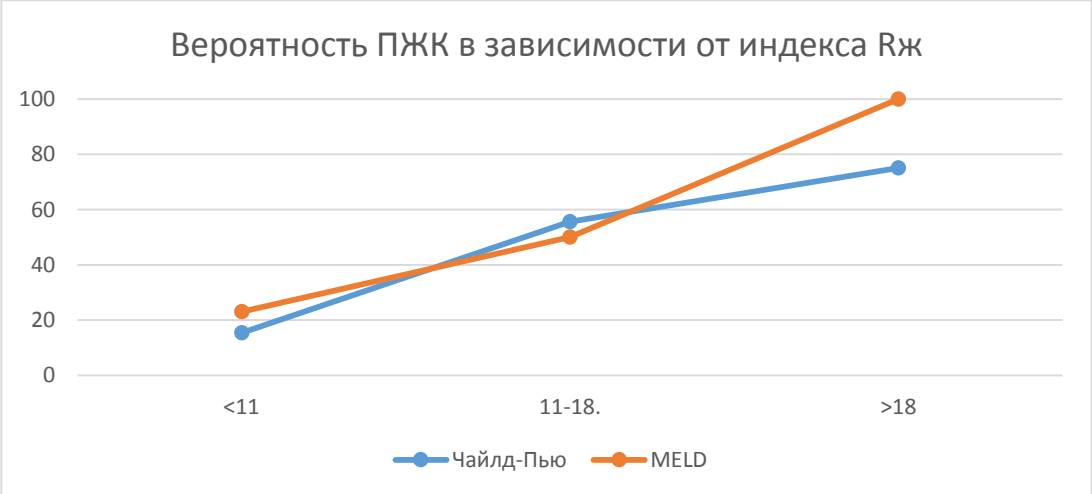


Рисунок 3.11 Вероятность ПЖК в зависимости от индекса Rж

Анализ показал, что среди пациентов с ВРВ пищевода и желудка есть корреляция между шкалами Чайлд-Пью и MELD при прогнозировании ПЖК.

Видимые различия в абсолютных показателях прогностических значений шкал Чайлд-Пью и MELD у декомпенсированных пациентов, набравших более 18 баллов оказались недостоверными. Таким образом, для гастроэзофагеальных вен обе шкалы могут быть одинаково успешно использованы для прогнозирования кровотечений.

Учитывая полученные результаты установлено, что у пациентов с изолированными венами пищевода прогностическое значение имеют размер ВРВ, а именно 3 степень, наличие васкулопатии, принадлежность пациента к классу С по классификации Чайлд-Пью и группе > 20 баллов по MELD шкале. В многофакторном анализе четкой корреляции между шкалами Чайлд-Пью и MELD у больных с изолированными ВРВ пищевода отмечено не было.

У пациентов с распространением варикозно расширенных вен на желудок монофакторный анализ показал, что размер ВРВ, наличие васкулопатии, гастропатии, не являются самостоятельными прогностическими критериями возникновения кровотечения. Только класс С по шкале Чайлд-Пью и группа > 20 баллов по шкале MELD являются предикторами угрозы геморрагии. Однако в многофакторном анализе все вышеописанные критерии вероятности возникновения кровотечения в течение 12 мес проявили себя в качестве прогностических. Кроме того, отмечено наличие четкой корреляции между шкалами Чайлд-Пью и MELD.

Глава 4. Оценка эффективности различных методов лечения в первичной профилактике кровотечений из ВРВ у больных с портальной гипертензией.

4.1. Результаты интраоперационного и ближайшего периода лечения.

Анализ результатов первичной профилактики кровотечений производился отдельно для пациентов с изолированными варикозными венами пищевода и гастроэзофагеальными венами, так как при различной топографии и локализации вен выполнялись разные вмешательства.

Как было показано в главе 3.1.1(таблица 3.1) разница в частоте возникновения кровотечений у пациентов с ЦП и ВПГ в контрольных группах больных при прочих равных условиях (степень ВРВ, признаки васкулопатии, гастропатии) отсутствует. В связи с данным фактом мы посчитали возможным проводить анализ эффективности различных методов лечения в первичной профилактике кровотечений из ВРВ не разделяя пациентов по этиологии заболевания.

4.1.1. Интраоперационные и ближайшие результаты лечения пациентов с ВРВ пищевода.

Группа пациентов с ВРВ пищевода включала 127 человек с изолированным варикозом вен пищевода без распространения на желудок. Ближайшим считали период в 14 суток, соответствующий максимальному времени нахождения пациента в стационаре. Основным критерием эффективности лечения было отсутствие эпизодов кровотечения. Оценивали так же летальность и другие осложнения. У пациентов с ВРВ пищевода применяли 2 метода лечения – эндоскопическое лигирование или медикаментозное снижение портального давления назначением β-блокаторов. Результаты сравнивали с контрольной группой, отслеженной за этот же период времени.

У пациентов с варикозным расширением вен пищевода в ближайшем периоде ни в одной из групп летальных исходов, эпизодов геморрагий или других осложнений не выявлено. Не отмечено так же интраоперационных осложнений во время эндоскопического лигирования вен пищевода.

4.1.2. Интраоперационные и ближайшие результаты лечения пациентов с ВРВ пищевода и желудка.

В группе больных с локализацией ВРВ в пищеводе и желудке наблюдалось 102 пациента. Ближайшим так же считался период 14 суток после вмешательства. Основным критерием эффективности лечения считалось отсутствие кровотечений, так же оценивали летальность, гнойно-воспалительные и другие осложнения. У пациентов с двойной локализацией ВРВ применяли следующие методы лечения – комбинированное эндоскопическое лигирование, прием β-блокаторов, гастротомию с прошиванием ВРВ пищевода и желудка и портокавальное шунтирование. Результаты сравнивали с контрольной группой, отслеженной за тот же период времени (табл. 4.1).

Таблица 4.1.

Частота и характер осложнений в интраоперационном и ближайшем периоде у больных с ВРВ пищевода и желудка.

Характер осложнений	Группы					Всего
	КЭЛ	НББ	ГТ	ПКШ	Контроль	
ПЖК	1	0	0	0	0	1
Пневмония	0	0	1	0	0	1
Асцит-перитонит	0	0	1	0	0	1
Нагноение п/о шва	0	0	2	0	0	2
Эвентрация	0	0	1	0	0	1
Летальные исходы	0	0	0	0	0	0
Всего: Осложнения/пациенты	1(1)	0	5(3)	0	0	6(4)

Из общего количества больных с варикозным расширением вен пищевода и желудка осложнения развились у 4 (3,96%) пациентов. Однако, следует отметить, что у некоторых пациентов встречалось сочетание нескольких осложнений. Таким образом, у 4 больных было выявлено 6 осложнений. Летальных исходов в ближайшем периоде не наблюдалось.

В группе КЭЛ было отмечено одно интраоперационное осложнение. Во время процедуры комбинированного эндоскопического лигирования вследствие недостаточно прочной фиксации лигатуры возникло струйное кровотечение из вены. Было выполнено обкалывание источника кровотечения раствором этоксисклорола 0,5% – 14 мл. Объем кровопотери составил около 500 мл. В последующем на фоне консервативной терапии больная выписалась с улучшением. У остальных больных отмечено гладкое течение интраоперационного и послеоперационного периода.

Наибольшее число осложнений в ближайшем послеоперационном периоде было выявлено в группе больных, которым была выполнена гастротомия с прошиванием варикозно расширеннных вен пищевода и желудка.

У 1 больной на 7 сутки п/о периода диагностировано развитие асцит-перитонита. Выполнена релапаротомия, санация и редренирование брюшной полости. В дальнейшем констатирована нижнедолевая правосторонняя пневмония. На фоне интенсивной консервативной терапии больная выписалась с улучшением.

У 2 больных отмечено нагноение послеоперационого шва. У одного из них на фоне консервативной терапии и местного лечения рана зажила вторичным натяжением. У второго больного в дальнейшем возникла эвентрация органов брюшной полости. Была выполнена ревизия органов брюшной полости, санация, дренирование, ушивание брюшной полости с наложением поддерживающих швов. Выполнялись консервативная терапия и ежедневный туалет раны с дальнейшим выздоровлением.

При сравнении частоты развития интра- и послеоперационных осложнений в различных группах больных при локализации ВРВ в пищеводе и желудке статистически достоверной разницы не отмечено ни в одном случае.

Таким образом, анализ ближайших результатов не показал преимущества ни одного из методов лечения перед другими.

4.2. Результаты отдаленного периода лечения

В отдаленном периоде анализировали эффективность первичной профилактики по следующим критериям:

- частота развития кровотечений;
- летальность (в том числе от кровотечений).

Результаты лечения оценивали так же отдельно в группах больных с изолированным варикозным расширением вен пищевода и у пациентов с гастроэзофагеальными венами.

4.2.1. Отдаленные результаты лечения пациентов с ВРВ пищевода.

4.2.1.1 Частота развития ПЖК у больных с ВРВ пищевода.

У пациентов с изолированным варикозным расширением вен пищевода во всех рассматриваемых группах в течение 1 месяца наблюдений пищеводно-желудочных кровотечений не было.

Таким образом, в данные сроки не удалось выявить преимуществ какого-либо способа лечения ВРВ пищевода.

В сроки наблюдения до 6 мес было отмечено 6 эпизодов кровотечений (табл. 4.2) (рис. 4.1).

Таблица 4.2

Частота ПЖК у больных с ВРВ пищевода через 6 мес.

Проведенное лечение	Общее количество больных	Количество больных с ПЖК	%
ЭЛП	90	3	3,3
НББ	16	0	0
Контроль	21	4	19,1
всего	127	7	5,6

Среди них в группе ЭЛП было 3 ПЖК, что составило 3,3%. Один из пациентов умер от кровотечения из ВРВ пищевода в другом стационаре, где проводилась консервативная терапия. У второго пациента при контрольной ЭГДС были обнаружены признаки состоявшегося кровотечения из ВРВ пищевода (красный тромб над веной пищевода) было выполнено эндоскопическое лигирование. Третий пациент перенес кровотечение «на ногах», обратился в наш стационар на 4 сутки после ПЖК. При ЭГДС источник кровотечения был обнаружен в пищеводе. В связи с наличием у пациента ВРВ пищевода и желудка 3 степени было принято решение выполнить комбинированное эндоскопическое лигирование варикозных вен с благополучным исходом.

В контрольной группе было отмечено 4 эпизодов ПЖК, что составило 19,1%. Пациенты обращались в другие стационары, 3 были пролечены консервативно, один пациент умер от кровотечения.

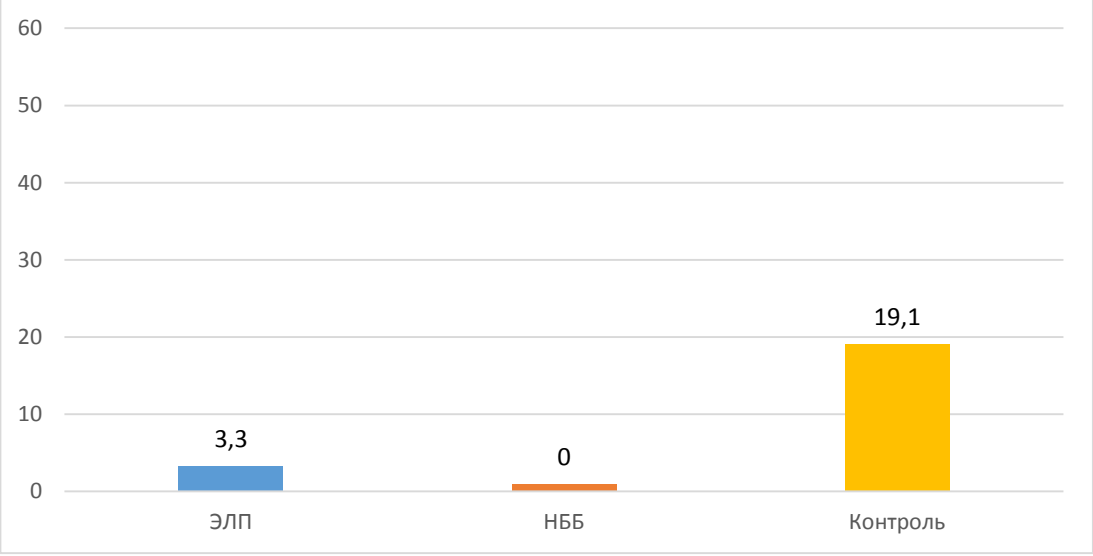


Рисунок 4.1 Частота ПЖК у больных с ВРВ пищевода через 6 мес.

Мы сравнили частоту развитий ПЖК в разных группах больных. Получена достоверная разница между группой ЭЛП и контрольной группой ($p < 0,05$). Сравнивая значения данного показателя в группе НББ с контрольной так же получена достоверная разница. Таким образом, в сроки наблюдения до 6 месяцев эндоскопическое лигирование пищевода и

применение β-блокаторов имеют доказанную эффективность в профилактике кровотечений.

При сравнении двух групп лечения – ЭЛ и β-блокаторов между собой достоверной разницы по показателю частоты возникновения кровотечений в сроки до 6 мес. не отмечено.

Таблица 4.3

Частота ПЖК у больных с ВРВ пищевода через 12 мес.

Проведенное лечение	Общее количество больных	Количество больных с ПЖК	%
ЭЛП	89	5(2)	5,6
НББ	16	0	0
Контроль	20	5(1)	25
всего	125	10	8,0

В группе ЭЛП к 12 месяцам наблюдения было еще 2 эпизода ПЖК, что в сумме составило 5 больных - 5,6% (табл. 4.3). У одного пациента с ВПГ источник кровотечения локализовался в пищеводе, в дальнейшем было выполнено ЭЛП. Второй пациент страдал субкомпенсированным ЦП. В связи с эпизодом кровотечения был госпитализирован в стационар по месту жительства, лечился консервативно и впоследствии умер от развившейся печеночной недостаточности на фоне достигнутого гемостаза.

В контрольной группе к 12 мес. отмечен еще 1 эпизод ПЖК, что в сумме составило 5 пациентов - 25% (рис 4.2). Больные пролечены консервативно с благоприятным исходом.

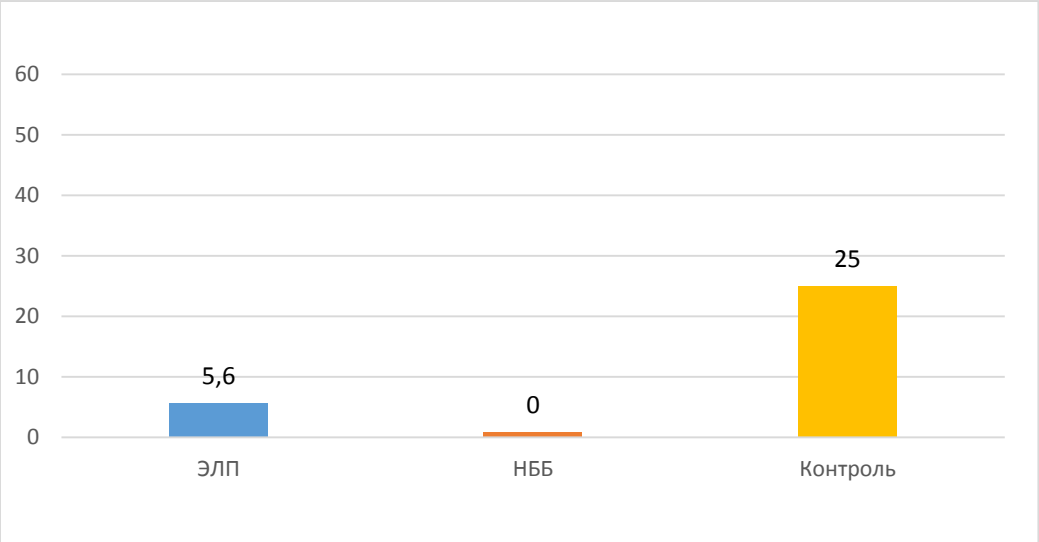


Рисунок 4.2 Частота ПЖК у больных с ВРВ пищевода через 12 мес.

При сравнении частоты развития ПЖК в разных группах больных в сроки 12 мес после вмешательства получена достоверная разница между группами ЭЛП, НББ и контрольной группой ($p < 0,01$). При сравнении лечебных групп между собой достоверной разницы в результатах не получено.

Таблица 4.4.

Частота ПЖК у больных с ВРВ пищевода через 24 мес.

Проведенное лечение	Общее количество больных	Количество больных с ПЖК	%
ЭЛП	88	6(1)	6,8
НББ	16	0	0
Контроль	20	5(0)	25
всего	124	11	8,9

Через 24 мес. наблюдения в группе ЭЛП было еще 1 кровотечение, что суммарно составило 6 больных - 6,8%. Кровотечение возникло из ВРВ пищевода, было выполнено ЭЛ ВРВ пищевода (табл. 4.4).

В остальных группах кровотечений не было (рис. 4.3).

Таким образом, гемостатический эффект к 24 месяцам сохраняется в группе НББ на 100%, в группе ЭЛП на 93,2% и в контрольной группе на 75%.

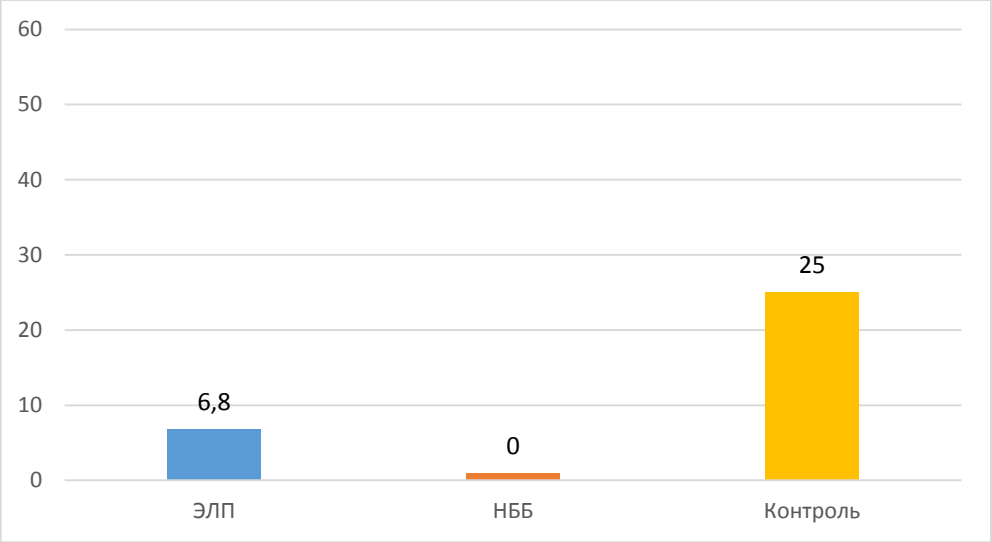


Рисунок 4.3 Частота ПЖК у больных с ВРВ пищевода через 24 мес.

При сравнении частоты развития ПЖК в разных группах больных, получена достоверная разница между группами ЭЛП, а так же НББ и контрольной группой ($p < 0,05$). Между лечебными группами при сравнении между собой достоверной разницы не получено.

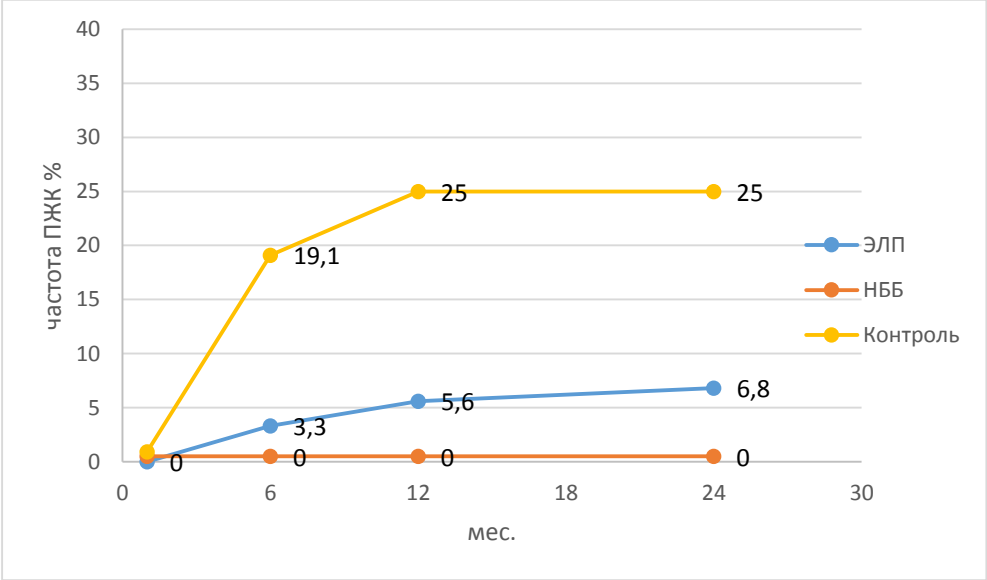


Рисунок 4.4 Сводный график частоты ПЖК у больных с ВРВ пищевода

Анализируя сводный график, очевидно, что при локализации варикозно расширенных вен в пищеводе оба метода - ЭЛП и назначение НББ могут одинаково успешно применяться для профилактики первого кровотечения. Они имеют значимое преимущество в первичной профилактике по сравнению с контрольной группой.

4.2.1.2. Летальность у больных с ВРВ пищевода.

Летальность была прослежена у 127 пациентов с изолированными варикозными венами пищевода. У больных с ВРВ пищевода в течение 1 мес наблюдения летальных исходов не отмечалось.

В связи с данными результатами судить о преимуществе какого-либо из методов лечения по критерию летальность невозможно.

За 6 месяцев наблюдения у больных с локализацией ВРВ в пищеводе отмечалось 2 летальных исхода (табл. 4.5).

Таблица 4.5

Летальность через 6 мес.

Проведенное лечение	Общее количество больных	Количество умерших больных	%
ЭЛП	90	1	1,1
НББ	16	0	0
Контроль	21	1	3,7
всего	127	2	1,6

В группе ЭЛП умер 1 пациент (что составляет 1,1%) от кровотечения из ВРВ пищевода в другом стационаре, на фоне проведения консервативной терапии.

В контрольной группе, так же умер 1 пациент от кровотечения (что составило 3,7 %).

В группе НББ к 6 месяцу наблюдения летальных исходов не отмечалось (рис. 4.5).

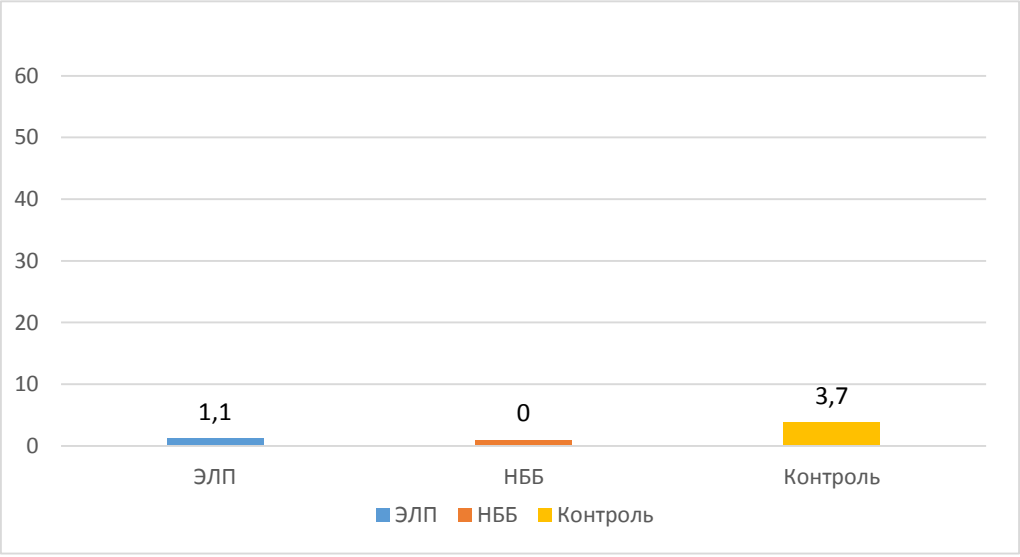


Рисунок 4.5 Летальность через 6 мес.

Мы сравнили летальность в разных группах больных. Полученная разница не была достоверна ни в одной из групп лечения по сравнению с контрольной (p > 0,05).

Таблица 4.6

Летальность через 12 мес.

Проведенное лечение	Общее количество больных	Количество умерших больных	%
ЭЛП	89	2(1)	2,3
НББ	16	0	0
Контроль	20	1(0)	5
всего	125	3	2,4

К 12 месяцу наблюдения в группе ЭЛП умер еще 1 пациент от кровотечения, что суммарно составило 2 пациента – 2,3%. В группах НББ и контрольной смертей не было (табл. 4.6) (рис. 4.6).

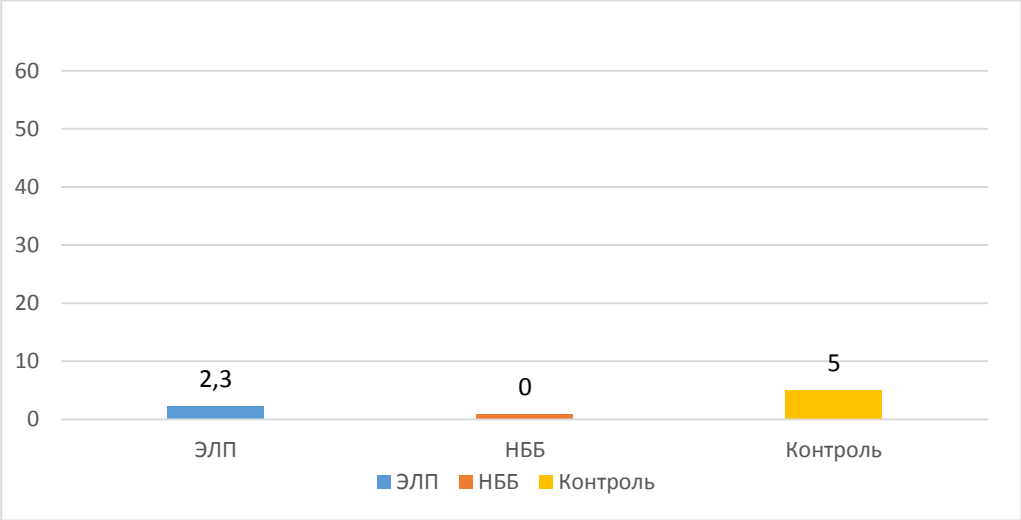


Рисунок 4.6 Летальность через 12 мес.

Сравнивая летальность в эти сроки в разных группах лечения между собой и с контрольной мы не получили достоверной разницы ни в одном случае (p > 0,05).

Таблица 4.7

Летальность через 24 мес.

Проведенное лечение	Общее количество больных	Количество умерших больных	%
ЭЛП	88	2(0)	2,3
НББ	16	0	0
Контроль	20	1(0)	5
всего	124	3	2,4

Через 24 месяца летальных исходов не было, и показатели летальности оставались идентичными таковым в 12 мес. (табл. 4.7) (рис 4.7).

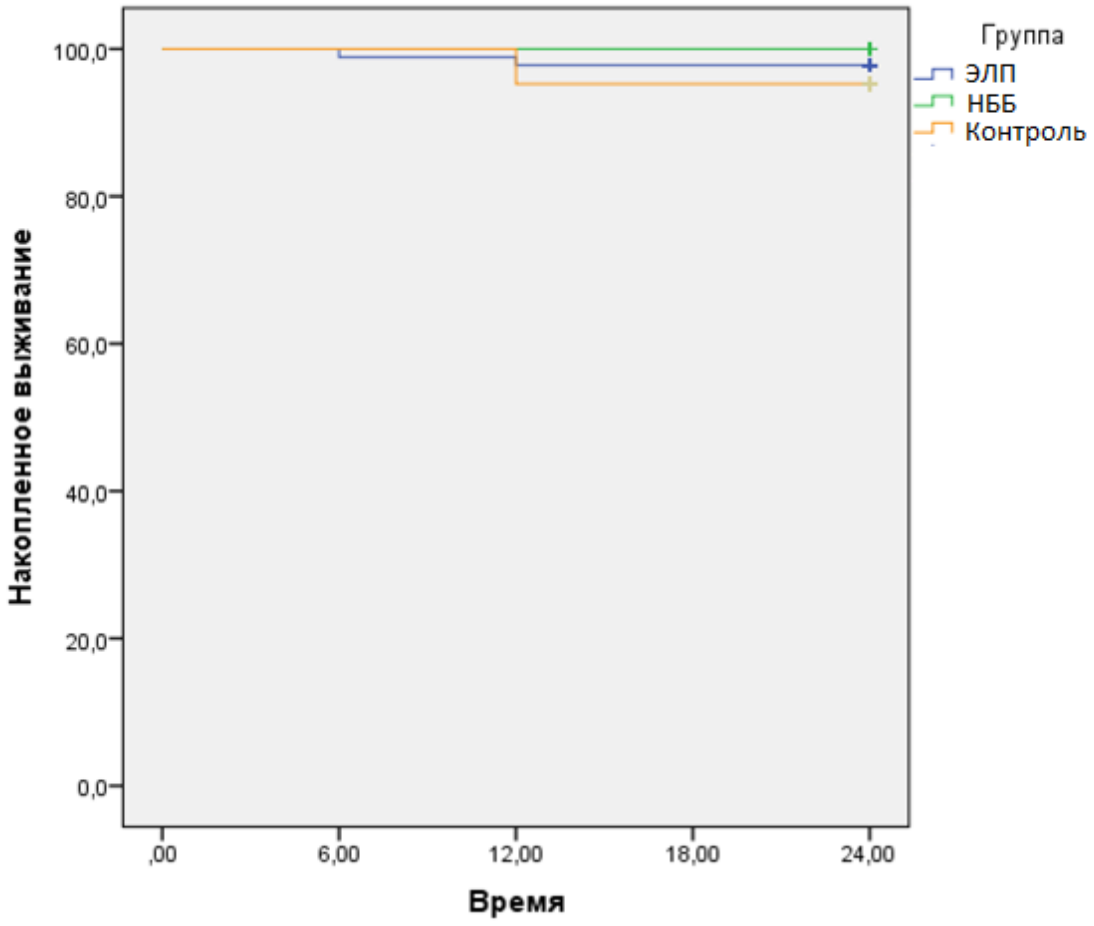


Рисунок 4.7 Сводный график летальности больных с ВРВ пищевода.

Статистически доказанная разница между исследуемыми группами отсутствует, в связи с чем, можно сделать вывод, что данный критерий не является показателем эффективности лечения в группе пациентов с ВРВ пищевода.

4.2.2. Отдаленные результаты лечения пациентов с ВРВ пищевода и желудка.

4.2.2.1 Частота ПЖК у больных с ВРВ пищевода и желудка

Отдаленные результаты прослежены у 101 пациента с ВРВ пищевода и желудка. У пациентов с гастроэзофагеальными венами в течение 1 месяца наблюдения было 5 эпизодов кровотечения (табл. 4.8) (рис. 4.8).

Таблица 4.8

Частота ПЖК у больных с ВРВ пищевода и желудка через 1 мес.

Проведенное лечение	Общее количество больных	Количество больных с ПЖК	%
КЭЛ	28	2	7,14
НББ	11	0	0
ГТ	30	0	0
ПКШ	10	0	0
Контроль	22	3	13,6
всего	101	5	5,95

В группе КЭЛ ПЖК возникло у 2 больных, что составило 7,14%. В одном случае кровотечение возникло из эрозии пищевода после отхождения лигатуры, больная была госпитализирована в ГКБ № 20, где выполнена склеротерапия с положительным результатом. Во втором случае больная была госпитализирована в стационар по месту жительства, где проводилась консервативная терапия. Причина и источник кровотечения по данным выписных документов установить не удалось.

В контрольной группе отмечено 3 эпизода ПЖК (13,6%). У 2 пациентов причиной портальной гипертензии была внепеченочная портальная гипертензия, у одного - цирроз печени вирусной этиологии. Все трое больных пролечены консервативно с благоприятным исходом.

В остальных группах в течение 1 месяца наблюдений кровотечений не было.

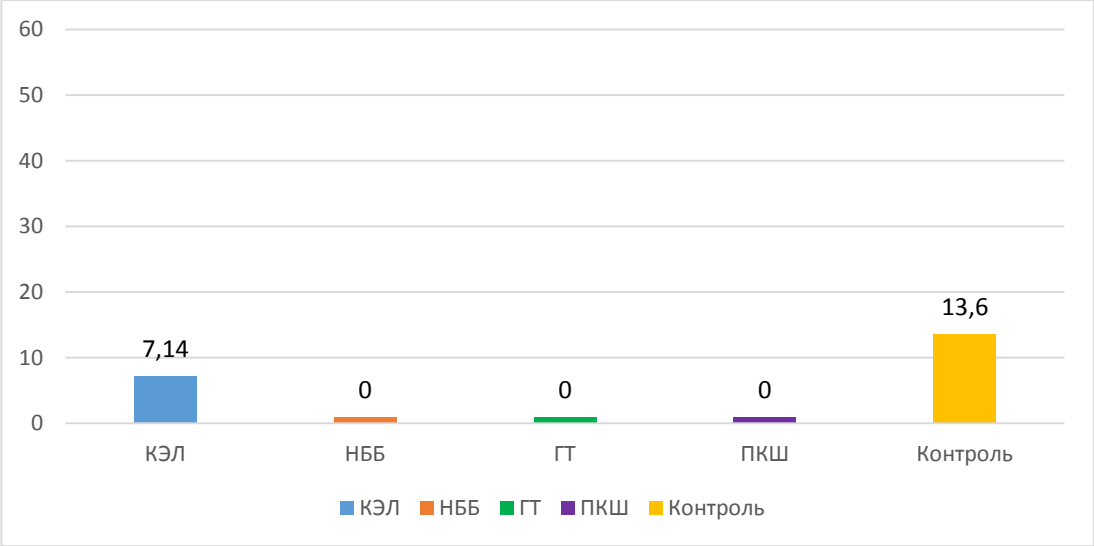


Рисунок 4.8 Частота ПЖК у больных с ВРВ пищевода и желудка через 1 мес.

При сравнении частоты развития ПЖК в разных группах больных, получена достоверная разница между группами ГТ, ПКШ, НББ и контрольной группой ($p < 0,05$). В группе комбинированного лигирования достоверной разницы по сравнению с контрольной не отмечено ($p > 0,05$). Возможно полученная закономерность связана с тем, что именно в сроки до 1 месяца идет отторжение нейлоновых лигатур, используемых для комбинированного лигирования и возможность ПЖК потенциально возрастает.

К 6 месяцу наблюдения в рассматриваемых группах отмечалось 9 эпизодов кровотечения (табл. 4.9) (рис. 4.9).

Таблица 4.9

Частота ПЖК у больных с ВРВ пищевода и желудка через 6 мес.

Проведенное лечение	Общее количество больных	Количество больных с ПЖК	%
КЭЛ	28	2	7,14
НББ	11	1(1)	9,1
ГТ	30	0	0
ПКШ	10	0	0
Контроль	22	6(3)	27,3
всего	101	9	8,9

В группе НББ возникло кровотечение у одного пациента спустя 6 месяцев от начала приема препаратов, что составило 9,1%. В дальнейшем

пациентка была госпитализирована в стационар по месту жительства, где проводилась консервативная терапия.

В контрольной группе к 6 мес. было еще 3 эпизода ПЖК, что в сумме составило 6 пациентов - 27,3%. Один из больных пролечен консервативно с благоприятным исходом. Двое других пациентов умерли в другом стационаре при явлениях продолжающегося кровотечения.

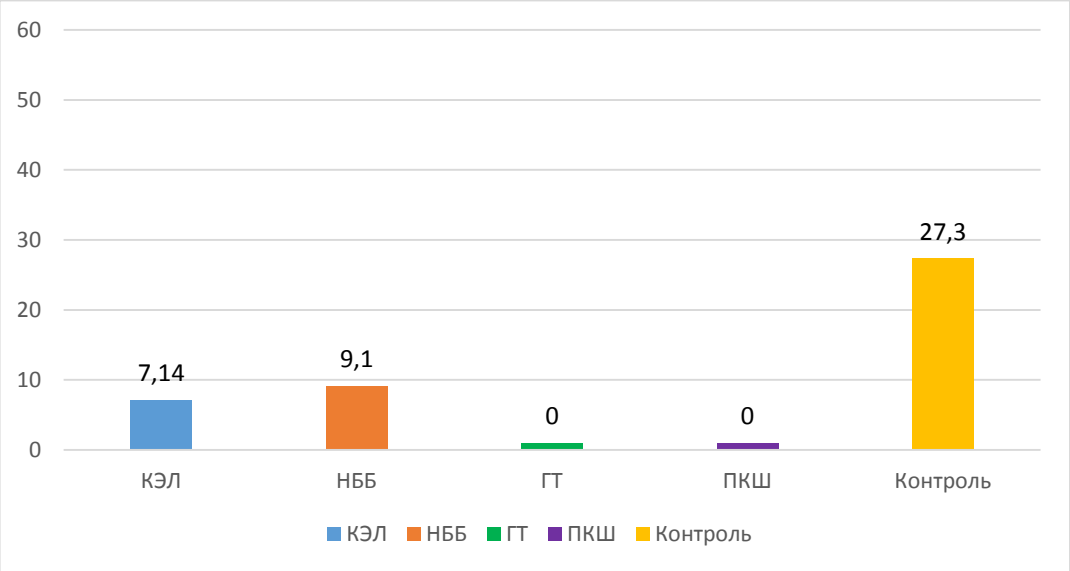


Рисунок 4.9 Частота ПЖК у больных с ВРВ пищевода и желудка через 6 мес.

При сравнении частоты развития ПЖК в разных группах больных, получена достоверная разница между группами КЭЛ, ПКШ, ГТ и контрольной группой ($p < 0,05$). В группе пациентов, принимавших НББ достоверной разницы с контрольной группой не отмечено. ($p > 0,05$). Таким образом, β-блокаторы в сроки наблюдения до 6 мес при локализации варикозных вен в желудке не имеют необходимой эффективности для первичной профилактики кровотечения.

Таблица 4.10

Частота ПЖК у больных с ВРВ пищевода и желудка через 12 мес.

Проведенное лечение	Общее количество больных	Количество больных с ПЖК	%
КЭЛ	28	4(2)	14,3
НББ	11	1	9,1
ГТ	30	1(1)	3,5
ПКШ	10	0	0
Контроль	20	7(1)	35
всего	99	13	13,1

В группе КЭЛ к 12 мес. наблюдения возникло еще 2 эпизода ПЖК, что в сумме составило – 4 больных - 14,3%. Оба пациента с ЦП, одному из которых было выполнено ЭЛП в ГБУЗ ГКБ им. А.К. Ерамишанцева, второй умер в другом стационаре при явлениях продолжающегося ПЖК.

В группе ГТ к 12 мес. наблюдения был 1 эпизод ПЖК у больного с вирусным циррозом печени, что составило 3,5%. Кровотечения возникло из ВРВ пищевода, больной был госпитализирован стационар по месту жительства, где консервативными мероприятиями ПЖК остановлено. В дальнейшем в нашем стационаре было выполнено лигирование варикозных вен пищевода.

В контрольной группе к 12 мес. был еще 1 эпизод ПЖК, что в сумме составило - 7 пациентов - 35%. Больной умер в другом стационаре при явлениях продолжающегося кровотечения (табл. 4.10) (рис. 4.10).

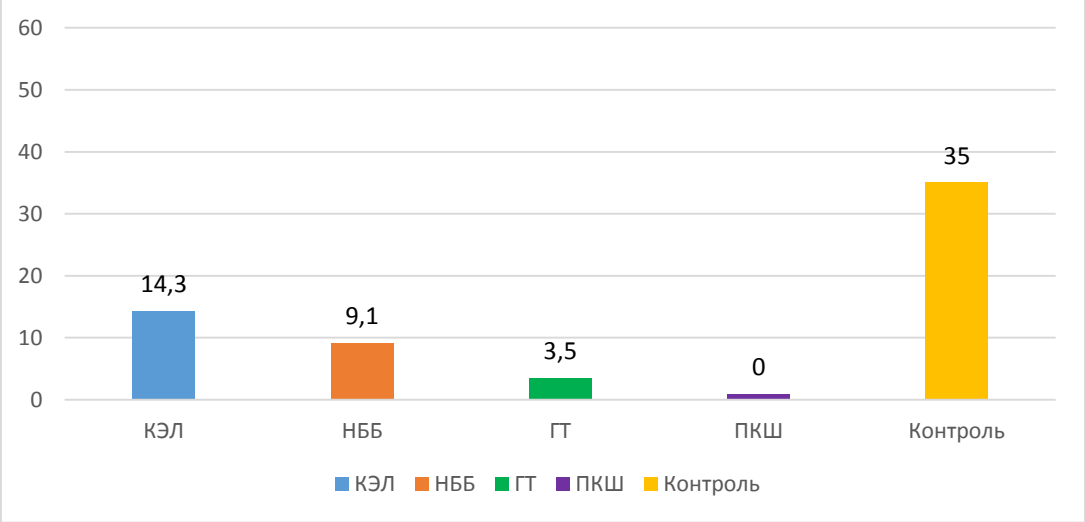


Рисунок 4.10 Частота ПЖК у больных с ВРВ пищевода и желудка через 12 мес.

При сравнении частоты развития ПЖК в разных группах больных, получена достоверная разница между группами КЭЛ, НББ, ГТ, ПКШ и контрольной группой ($p < 0,05$). При сравнении результатов лечения в группах между собой достоверной разницы не получено ($p > 0,05$). Таким образом, в течение года наблюдения не выявлено преимуществ какого-либо метода лечения при локализации варикозных вен в желудке. Все они были значимо эффективны по сравнению с контрольной группой.

В сроки наблюдения до 24 мес. новых эпизодов ПЖК не отмечено (табл. 4.11).

Таблица 4.11

Частота ПЖК у больных с ВРВ пищевода и желудка через 24 мес.

Проведенное лечение	Общее количество больных	Количество больных с ПЖК	%
КЭЛ	27	4(0)	14,3
НББ	11	1	9,1
ГТ	30	1	3,5
ПКШ	10	0	0
Контроль	19	7(0)	35
всего	97	13	13,4

Сохранялась выявленная тенденция эффективности примененных методов лечения варикозно расширенных вен желудка по сравнению с контрольной группой (рис. 4.11).

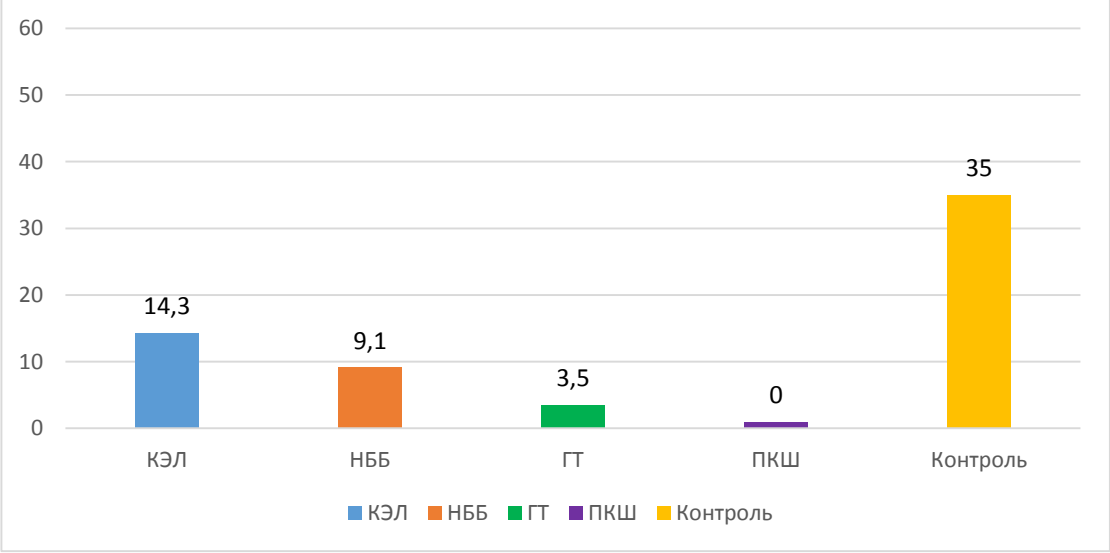


Рисунок 4.11 Частота ПЖК у больных с ВРВ пищевода и желудка через 24 мес

Таким образом, гемостатический эффект к 24 месяцам сохраняется в группе ПКШ на 100%, в группах КЭЛ на 85,7%, НББ на 90,9%, ГТ на 96,5% и в контрольной группе на 65%.

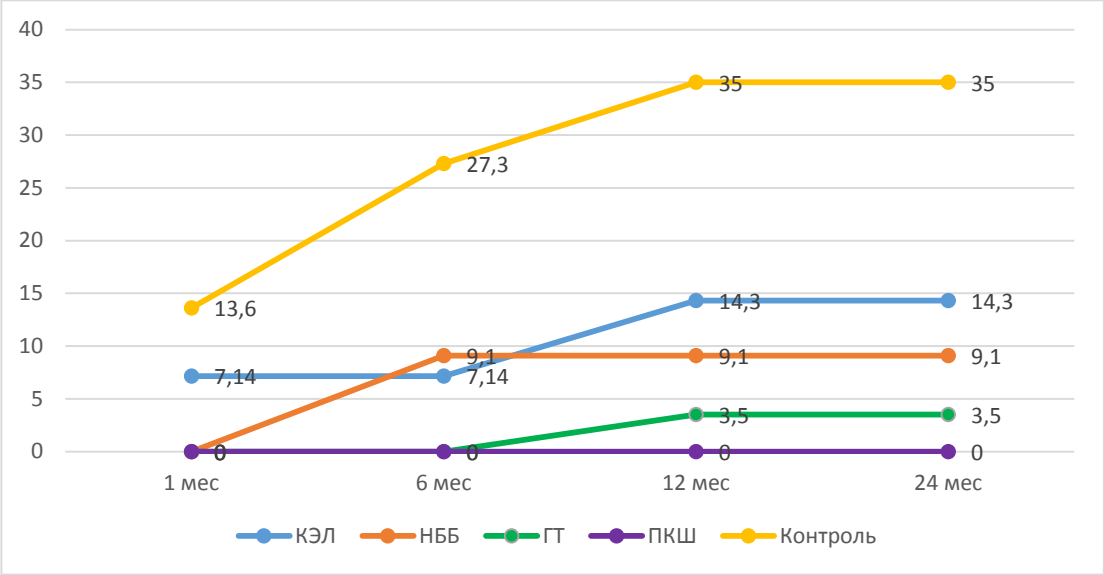


Рисунок 4.12 Сводная диаграмма частоты ПЖК у больных с ВРВ пищевода и желудка

Анализируя сводную диаграмму, очевидно, что при локализации вен в желудке абсолютную эффективность по сравнению с контрольной группой во все сроки наблюдения имеют ПКШ и ГТ (рис. 4.12). В первый месяц наблюдения комбинированное эндоскопическое лигирование уступает за счет возможного развития кровотечений на фоне отторжения лигатур. В более поздние сроки данный метод имеет стабильные гемостатические показатели. НББ так же имели стабильный гемостатический эффект, не смотря на то, что в сроки 6 мес результаты их применения оказались несколько хуже, чем в других лечебных группах. В более поздние сроки эффективность НББ сопоставима с другими методами лечения и показатели гемостатического эффекта значимо выше, чем в контрольной группе.

Таким образом, все исследованные методы могут одинаково успешно применяться для профилактики первого кровотечения из варикозно расширенных вен желудка. Они имеют значимое преимущество в первичной профилактике по сравнению с контрольной группой.

4.2.2.2 Летальность у больных с ВРВ пищевода и желудка.

Критерий летальности у пациентов с гастроэзофагеальными венами отслежен у 101 пациента в течение 2 лет. К 1 месяцу наблюдения летальных исходов не отмечалось.

Учитывая полученные данные судить о преимуществе какого-либо метода лечения невозможно.

Таблица 4.12

Летальность через 6 мес.

Проведенное лечение	Общее количество больных	Количество умерших больных	%
КЭЛ	28	0	0
НББ	11	0	0
ГТ	30	0	0
ПКШ	10	0	0
Контроль	22	2(2)	9,1
всего	101	2	1,98

К 6 мес наблюдения в контрольной группе умерло 2 пациента, что составляет 9,1%. Во всех 100% случаев летальность обусловлена эпизодами ПЖК. В остальных группах летальных исходов не отмечалось (табл. 4.12) (рис. 13).

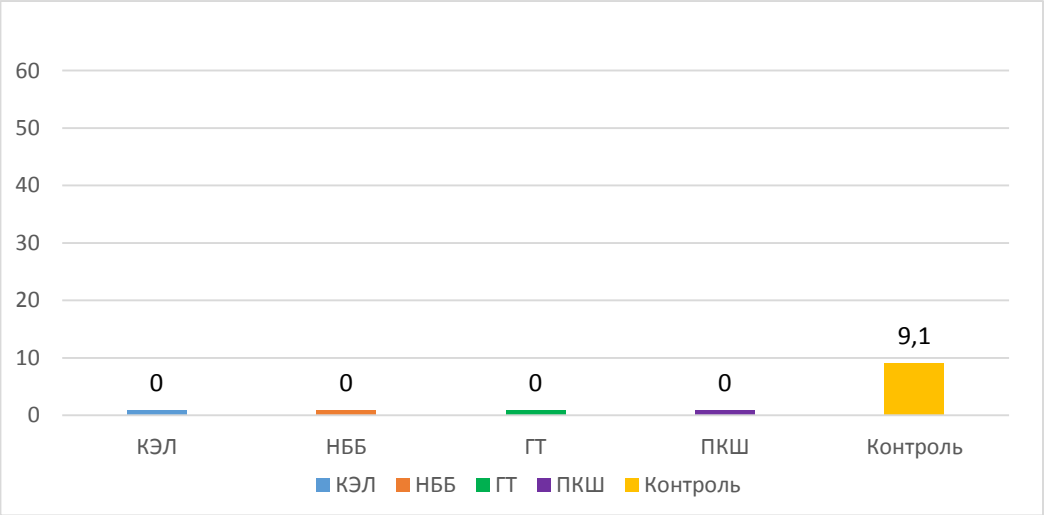


Рисунок 4.13 Летальность через 6 мес.

При сравнении данных групп между собой, статистически достоверной разницы не получено. Таким образом, к 6 мес наблюдения по данному критерию преимуществ какого-либо метода лечения не выявлено.

Таблица 4.13

Летальность через 12 мес.

Проведенное лечение	Общее количество больных	Количество умерших больных	%
КЭЛ	28	1	3,6
НББ	11	0	0
ГТ	30	0	0
ПКШ	10	0	0
Контроль	20	3(1)	15
всего	99	4	4

В сроки наблюдения 12 мес в группе КЭЛ умер 1 пациент от кровотечения, что составляет 3,6%. В контрольной группе умер еще 1 больной, что суммарно составило 3 пациента – 15%. В остальных группах летальных исходов не было (табл. 4.13).

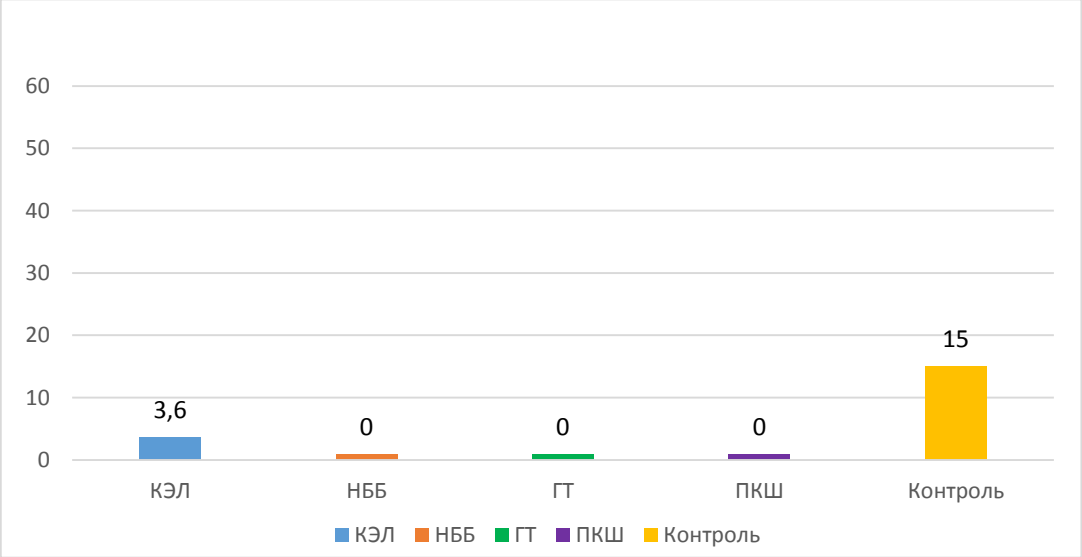


Рисунок 4.14 Летальность через 12 мес.

Мы сравнили летальность в разных группах больных (рис. 4.14). Была получена достоверная разница между группами НББ, ГТ, ПКШ и контрольной ($p < 0,05$). Группа КЭЛ достоверно не отличалась от контрольной по показателю летальности. Таким образом, можно говорить о том, что такие лечебные методики как применение НББ, ГТ и ПКШ имеют

достоверно доказанное преимущество перед контрольной группой по критерию летальности.

В лечебных группах достоверной разницы в показателе летальности не получено.

К 24 месяцу наблюдения в исследуемых группах новых летальных исходов не отмечалось. Таким образом, результаты идентичны полученным в сроки 12 мес. (табл. 4.14)

Таблица 4.14

Летальность через 24 мес.

Проведенное лечение	Общее количество больных	Количество умерших больных	%
КЭЛ	27	1(0)	3,7
НББ	11	0	0
ГТ	30	0	0
ПКШ	10	0	0
Контроль	19	3(0)	15,8
всего	97	4	4,3

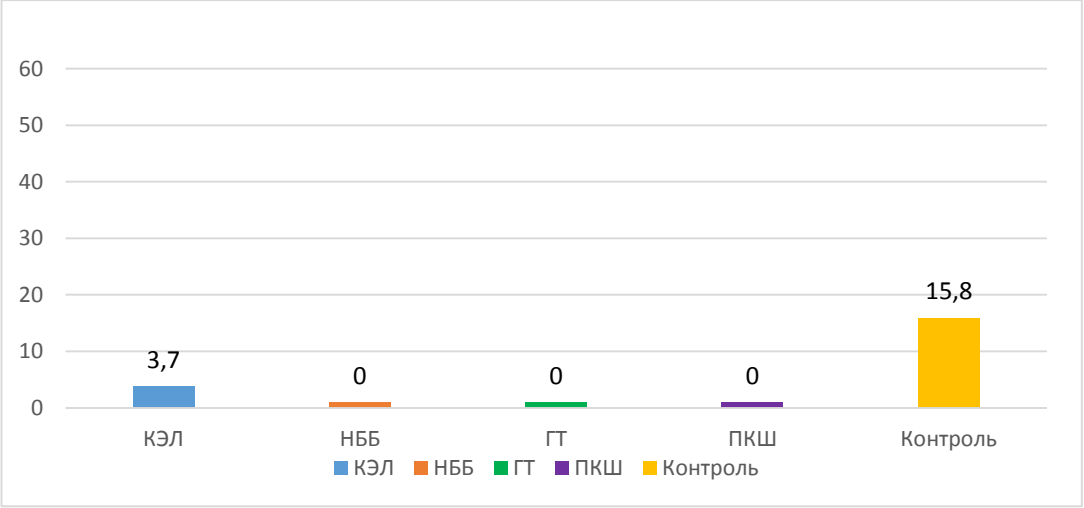


Рисунок 4.15 Летальность через 24 мес.

При сравнении летальности в разных группах больных была получена достоверная разница между группами ГТ, ПКШ, НББ и контроль ($p < 0,05$).

В группе КЭЛ и при сравнении групп между собой достоверной разницы не получено.

Таким образом, можно сделать вывод, что прием НББ, ГТ и ПКШ имеют преимущество перед контрольной группой по критерию летальности (рис. 4.15).

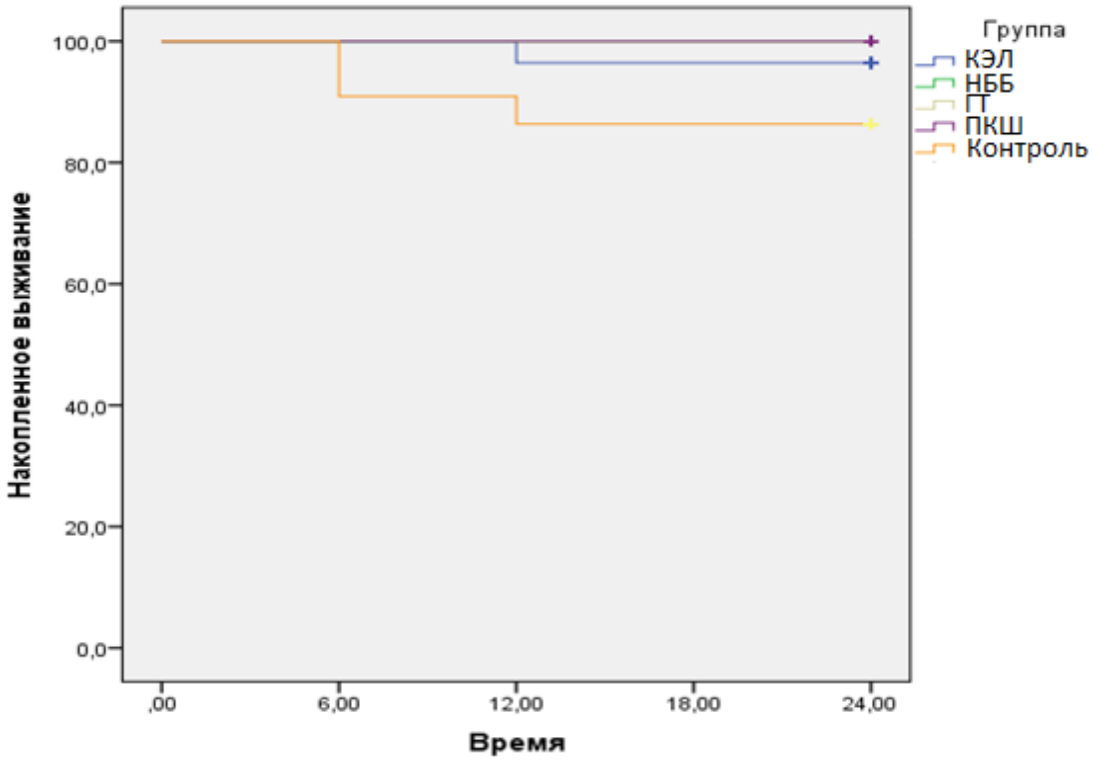


Рисунок 4.16 Сводный график летальности

По данным сводного графика летальности пациентов с гастроэзофагеальными венами (рис. 4.16), можно предположить, что прием НББ, ГТ и ПКШ имеет статистически доказанное преимущество перед контрольной группой по критерию летальности. Отмечено так же, что в 100% наблюдений летальность была обусловлена ПЖК. Преимущество становится достоверным, начиная с 12 месяцев наблюдения. КЭЛ не показало преимуществ в профилактике летальных исходов у больных с ВРВ желудка и пищевода.

Обсуждение результатов исследования

Вопросам профилактики первого кровотечения из варикозно расширенных вен у пациентов с портальной гипертензией уделяется большое внимание в мире и в нашей стране.

Актуальность вопроса определяется тем, что у 75% больных с портальной гипертензией формируются варикозно-расширенные вены пищевода и желудка [34; 37; 72; 116] и у одной трети из общего числа пациентов возникают кровотечения из них [56; 60].

Данные многих авторов свидетельствуют о том, что летальность после первого эпизода кровотечения составляет около 20% в течение 6 недель [4; 21; 52; 55; 56; 61; 91; 97; 101; 105].

В течение последующих двух лет у 100% больных развивается повторное кровотечение, летальность при котором достигает до 50% [3; 13; 35; 37; 42; 71; 72; 111; 116].

Актуальность исследования подтверждается и нашими данными. У больных с изолированными варикозными венами пищевода без эпизодов кровотечений в анамнезе, но при выявлении стигматов его угрозы вероятность возникновения геморрагий в течение 12 месяцев наблюдения достигает 25%, а у пациентов с гастроэзофагеальными венами до 35%. Летальность в течение года, обусловленная ПЖК, для изолированных ВРВ пищевода – 5%, для гастроэзофагеальных вен – 15,8%. Высокая летальность при первом эпизоде кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка определяет значимость нашего исследования.

Последнее десятилетие медицина имеет профилактическую направленность и первичной профилактике кровотечений из варикозно расширенных вен посвящено много отечественных и зарубежных работ [39; 50; 61]. Однако, представляя свои данные, авторы опираются на традиционные стигматы угрозы кровотечения – размер варикозных вен, красные пятна слизистой оболочки, принадлежность к классу С по Чайлд-Пью. Все прогнозы определены исключительно для пациентов с

внутрипеченочной портальной гипертензией. Мы не встретили анализа возникновения кровотечений в зависимости от топографии и распространенности варикозных вен, от формы портальной гипертензии. Консенсус Baveno VI рекомендует изучить принадлежность к определенному классу шкалы MELD как предиктор угрозы геморрагии [61].

Целью данного исследования стала необходимость улучшить результаты лечения больных с портальной гипертензией путем разработки мероприятий по профилактике первого кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Для достижения поставленной цели нами были выделены следующие задачи: изучить вероятность возникновения первого эпизода кровотечения и летальность в группах больных с изолированными ВРВ и гастроэзофагеальными венами без кровотечений в анамнезе в течение 1 года наблюдения; изучить особенности диагностики ВРВ, прогностические критерии и вероятность возникновения геморрагии у пациентов с ВПГ; провести моно- и многофакторный анализ факторов риска развития кровотечения в группах больных с изолированными ВРВ пищевода и гастроэзофагеальными венами; оценить эффективность первичной профилактики кровотечений из ВРВ пищевода и гастроэзофагеальных вен при использовании различных технологий лечения

Для достижения поставленных задач в исследование было отобрано 238 больных с угрозой возникновения кровотечения среди пациентов с портальной гипертензией не имевших ранее эпизодов геморрагии. Пациенты были разделены на группы согласно методам проводимого лечения и топографии варикозных вен. Отдельно рассматривались больные с изолированным ВРВ пищевода и пациенты с гастроэзофагеальными венами. В обоих случаях была сформирована контрольная группа. В дальнейшем в контрольной группе пациентов были изучены прогностические критерии возникновения кровотечения из ВРВ, проведен многофакторный анализ и сформирована шкала вероятности возникновения геморрагии в течении

ближайшего года наблюдения у пациентов с портальной гипертензией и ВРВ пищевода и желудка.

По мнению многих авторов предикторами высокого риска возникновения кровотечения из ВРВ пищевода, являются диаметр ВРВ до 5 мм или более, класс В или С по Чайлд-Пью и наличие красных знаков [21].

В нашем исследовании мы подтвердили данные других авторов о значимости размера ВРВ как прогностического критерия угрозы возникновения ПЖК при изолированном расширении вен пищевода. В исследованных группах, у пациентов с ВРВ пищевода 3 степени частота ПЖК достигает до 72,7%. Васкулопатия так же проявила себя абсолютным критерием угрозы геморрагии. При наличии васкулопатии частота ПЖК из вен пищевода достигает 80%.

Анализ критериев возникновения кровотечения у пациентов с изолированными венами пищевода, показал, что кроме размера ВРВ, наличия васкулопатии, прогностическое значение имеют отношение пациента к тому или иному классу по шкалам Чайлд-Пью и MELD. В исследуемых группах у больных относящихся к классу А по шкале Чайлд-Пью вероятность ПЖК достигает 12,5%, к классу В – 44%, С – 100%. У пациентов набравших ≤ 9 баллов по шкале MELD вероятность эпизодов ПЖК достигает – 28,6%, 10-19 баллов – 39,3%, более 20 баллов - 100%.

По результатам многофакторного анализа у пациентов с изолированными ВРВ пищевода набравших меньше 11 баллов с использованием классификации Чайлд-Пью вероятность возникновения ПЖК в течение ближайших 12 месяцев наблюдения составляет – 13,3%, а при использовании классификации MELD – 16,7%, больные, набравшие от 11 до 16 баллов – 77,8% и 31,3% соответственно. При наборе более 16 баллов вероятность возникновения геморрагии достигает до 100% при использовании обеих классификаций.

Учитывая полученные результаты установлено, что у пациентов с изолированными венами пищевода прогностическое значение имеют размер

ВРВ, а именно 3 степень, наличие васкулопатии, принадлежность пациента к классу С по классификации Чайлд-Пью и группе > 20 баллов по MELD шкале. В многофакторном анализе четкой корреляции между шкалами Чайлд-Пью и MELD у больных с изолированными ВРВ пищевода отмечено не было. Шкала Чайлд-Пью выгодно отличается от шкалы MELD по критерию специфичности и, следовательно, лучше подходит для прогнозирования вероятности возникновения геморрагии у больных с изолированными ВРВ пищевода.

Что касается пациентов с гастроэзофагеальными венами, имеется очень мало литературных данных по критериям угрозы возникновения ПЖК. В основном все рекомендации касаются первичной профилактики кровотечений из варикозных вен пищевода.

Проанализировав традиционные предикторы кровотечения, мы выявили, что при обнаружении гастроэзофагеальных вен 3 степени угроза геморрагии составляет 44,4%. При наличии васкулопатии кровотечения в ближайшие 12 месяцев развиваются в 60% случаев. При выявлении гастропатии вероятность возникновения ПЖК составляет 37,5%. Частота геморрагий в исследуемых группах больных относящихся к классу А по шкале Чайлд-Пью достигает 12,5%, к классу В – 44%, С – 100%. У пациентов набравших ≤ 9 баллов по шкале MELD вероятность эпизодов ПЖК достигает – 28,6%, 10-19 баллов – 39,3%, более 20 баллов - 100%.

При проведении монофакторного анализа, мы установили, что размер ВРВ, наличие васкулопатии, гастропатии, не являются самостоятельными прогностическими критериями возникновения кровотечения. Только класс С по шкале Чайлд-Пью и группа > 20 баллов по шкале MELD являются предикторами угрозы геморрагии.

По результатам многофакторного анализа у пациентов с гастроэзофагеальными венами набравших меньше 11 баллов с использованием классификации Чайлд-Пью вероятность возникновения ПЖК в течение ближайших 12 месяцев наблюдения составляет – 15,4%, а

при использовании классификации MELD – 23%, у больных набравших от 11 до 18 баллов 55,6% и 50% соответственно. У пациентов набравших более 18 баллов вероятность геморрагии по классификации Чайлд-Пью составляет 75%, а по классификации MELD – 100%.

Таким образом, в многофакторном анализе все вышеописанные критерии вероятности возникновения кровотечения в течение 12 мес проявили себя в качестве прогностических. Кроме того, отмечено наличие четкой корреляции между шкалами Чайлд-Пью и MELD.

В зависимости от топографических особенностей гастроэзофагеальных вен, у пациентов с венами 1 типа угроза кровотечения в ближайший год составляет 20%, 2 типа – 50%, ВРВ пищевода и желудка при распространенном тромбозе сосудов портальной системы – 18,2%. Таким образом, по критерию геморрагии, наиболее угрожаемыми являются гастроэзофагеальные вены 2 типа. Частота кровотечений при обнаружении ВРВ 1 типа в абсолютных числах несколько меньше, однако достоверно не отличается от предыдущей локализации. Именно при выявлении данных топографий варикозного расширения вен пищевода и желудка следует в первую очередь выполнять первичную профилактику кровотечения из ВРВ.

Споры о выборе наилучшего метода профилактики первого кровотечения из ВРВ ведутся давно [50; 109].

Преимущественно обсуждается [50] первичная профилактика кровотечений из ВРВ пищевода. Предлагается в основном 2 метода профилактики – прием β-блокаторов или эндоскопическое лигирование вен. Однозначного решения, какой из методов является более оптимальным, нет.

В нашем исследовании при локализации варикозно расширенных вен в пищеводе оба метода – ЭЛ варикозных вен пищевода и назначение НББ показали себя одинаково эффективными для профилактики первого кровотечения. Они имеют значимое преимущество в первичной профилактике геморрагии по сравнению с контрольной группой.

Гемостатический эффект у больных с изолированными ВРВ пищевода к 24 месяцам сохраняется в группе НББ в 100% случаев, в группе ЭЛП –в 93,2%, а в контрольной группе - в 75%.

Первичная профилактика кровотечений из ВРВ желудка в литературе рассматривается скудно. Нет исследований, оценивающих эффективность фармакотерапии или эндоскопических методик лечения. Большинство рекомендации касаются лечения ВРВ пищевода. Кроме того, для лечения ВРВ желудка применяются другие методы лечения, в отличие от ВРВ пищевода. Более часто пациенты с гастроэзофагеальными венами подвергаются трансабдоминальному оперативному вмешательству: порто-кавальному шунтированию или гастротомии с прошиванием ВРВ желудка. Методика комбинированного лигирования гастроэзофагеальных вен нейлоновыми лигатурами так же отличается от ЭЛ вен пищевода латексными кольцами. Различны осложнения и результаты этих методов. Мы посчитали нецелесообразным сравнивать результаты лечения при локализации вен в пищеводе и гастроэзофагеальных вариксов и анализ эффективности методик и сравнение их с контрольными группами проводили отдельно.

Согласительная конференция Baveno VI (2015) с целью первичной профилактики геморрагий из ВРВ, в том числе желудка, рекомендует малоинвазивные технологии, категорически выступая против наложения ПКШ. Много работ в литературе посвящены клеевым технологиям, но они касаются кровотечений и с целью первичной профилактики ПЖК не применяются. Вопрос первичной профилактики кровотечений из гастроэзофагеальных вен не решен.

Мы проанализировали эффективность применения β-блокаторов, комбинированного лигирования, операции Пациоры и ПКШ для профилактики кровотечения из гастроэзофагеальных вен.

По критерию гемостатического эффекта в течение года наблюдения преимуществ какого-либо метода лечения при локализации варикозных вен в желудке не выявлено. Это означает, что в срок наблюдения 12 мес все

методы равнозначно эффективны в первичной профилактике кровотечения из гастроэзофагеальных вен. Кроме того все они имеют значимое преимущество по сравнению с контрольной группой. Таким образом, все исследованные методы могут одинаково успешно применяться для профилактики первого кровотечения из варикозно расширенных вен желудка.

К 24 месяцам наблюдения КЭЛ, β-блокаторы, ПКШ и Операция Пациоры имеют достоверно лучшие результаты по показателю гемостаза, по сравнению с контрольной группой. При сравнении результатов лечения в группах между собой достоверной разницы не получено ($p > 0,05$). Таким образом, не выявлено преимуществ какого-либо метода лечения при локализации варикозных вен в желудке. Гемостатический эффект сохраняется в группе ПКШ в 100%, ГТ в 96,5%, в группах КЭЛ в 85,7%, НББ в 90,9%, и в контрольной группе в 65% случаев.

В мировой литературе достаточно мало авторов поднимающих вопрос о первичной профилактике кровотечений у больных с внепеченочной портальной гипертензией. В основном все работы касаются пациентов с ЦП. У больных данной группы не отмечено каких-либо нарушений со стороны функций печени. В связи с чем декомпенсация функционального состояния печени не может служить прогностическим фактором геморрагии как у пациентов с ЦП.

В своих исследованиях Фандеев Е.Е. изложил факторы, сопряженные с повышением риска кровотечения у больных с внепеченочной портальной гипертензией этиологическим фактором, которого являются врожденные или приобретенные тромбофилии. По мнению автора, наиболее значимыми прогностическим критериями являются: варикозное расширение вен пищевода и желудка 3 степени, наличие васкулопатии и воспалительных изменений слизистой, распространение ВРВ желудка за пределы кардии на тело и дно желудка. Так же установлена связь тотального тромбоза сосудов портальной системы с повышением риска геморрагий.

Проанализировав полученные нами результаты по больным с ВПГ мы выявили, что изолированное варикозное расширение вен пищевода не характерно для данной группы пациентов. Особенностью эндоскопической картины у больных с ВПГ является тотальный варикоз пищевода и желудка и гастроэзофагеальные вены 2 типа.

В нашем исследовании отмечено, что у больных с ВПГ и ХМПЗ прогностическим критерием кровотечения является декомпенсация течения основного заболевания, проявляющееся тромбоцитозом.

Таким образом, в представленной работе освещены вопросы о необходимости и целесообразности первичной профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Дана оценка различным стигматам угрозы геморрагии. Выполнен монофакторный и многофакторный анализ их значимости. Рассмотрены проблемы особенностей диагностики, прогностической значимости и лечения у пациентов с внепеченочной портальной гипертензией. Оценена роль медикаментозных, эндоскопических и хирургических методов для профилактики первого кровотечения из пищеводных и гастроэзофагеальных вен.

Проведенный нами анализ результатов первичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных с портальной гипертензией позволяет нам высказать ряд соображений.

Для оценки необходимости проведения первичной профилактики должны быть определены степень варикозного расширения, распространенность и топография вен пищевода и желудка с описанием типа варикоза и состояния слизистой оболочки над венами.

Эндоскопическое лигирование ВРВ и прием НББ у пациентов с изолированными ВРВ пищевода являются равнозначно эффективными методами первичной профилактики кровотечений.

Что касается гастроэзофагеальных вен, абсолютную эффективность по сравнению с контрольной группой имеют ПКШ и ГТ. Однако

комбинированное эндоскопическое лигирование вен и прием НББ так же имеют стабильный гемостатический эффект.

Для пациентов с ВПГ размер ВРВ, наличие васкулопатии и гастропатии не являются прогностическими критериями угрозы кровотечения. Этиология основного заболевания определяет вероятность возникновения ПЖК. У больных с ХМПЗ геморрагии возникают в 50% случаев наблюдения в течение 12 месяцев. Прогностическими критериями для данной группы пациентов является декомпенсация гематологических показателей, а именно – тромбоцитемия.

Относительно больных с ТФ в настоящем исследовании конкретных выводов сделать не удалось. Возможно, в будущих исследованиях изучение тромбоэластограммы позволит более определенно прогнозировать эпизоды геморрагий.

Выводы

1. Вероятность возникновения первого кровотечения в течение 12 месяцев наблюдения у больных с варикозными венами пищевода достигает 25%, у пациентов с гастроэзофагеальными венами - 35%. Летальность в течение года, обусловленная первым эпизодом геморрагии, составляет для пациентов с изолированными ВРВ пищевода 5%, с гастроэзофагеальными венами – 15,8%. Таким образом, при выявлении признаков угрозы геморрагии пациенты нуждаются в первичной профилактике кровотечений.
2. Особенностью эндоскопической картины у больных с внепеченочной портальной гипертензией является тотальный варикоз вен пищевода и желудка. Изолированное варикозное расширение вен пищевода не характерно для данной группы пациентов.

   Для пациентов с внепеченочной портальной гипертензией размер варикозных вен, наличие васкулопатии и гастропатии не являются прогностическими критериями угрозы кровотечения. Вероятность возникновения геморрагии определяется этиологией заболевания. У пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями кровотечения возникают в 50% случаев при наблюдении в течение года. Прогностическими критериями для этой группы больных является декомпенсация основных гематологических показателей, а именно – тромбоцитоз.
3. Для пациентов с изолированными венами пищевода прогностическое значение имеют размер варикозно расширенных вен, а именно 3 степень их расширения, наличие васкулопатии, принадлежность пациента к классу С по классификации Чайлд-Пью и группе > 20 баллов по шкале MELD.

   Многофакторный анализ у пациентов с изолированными венами пищевода выявил среди пациентов с субкомпенсированной функцией печени, что шкала Чайлд-Пью по показателю специфичности более

точно отражает прогноз геморрагии по сравнению с классификацией MELD.

4. Для пациентов с распространением варикозно расширенных вен на желудок размер вен, наличие васкулопатии, гастропатии не являются самостоятельными прогностическими критериями угрозы возникновения кровотечения. Только класс С по шкале Чайлд-Пью и группа > 20 баллов по шкале MELD являются предикторами угрозы геморрагии. Однако в многофакторном анализе все вышеописанные критерии вероятности возникновения кровотечения проявили себя в качестве прогностических. Кроме того, отмечена четкая корреляция между шкалами Чайлд-Пью и MELD.
5. У пациентов с изолированными венами пищевода применение эндоскопического лигирования вен снижает риск геморрагий с 25% до 6,8%, а использование β-блокаторов - до 0%.

   У пациентов с гастроэзофагеальными венами применение комбинированного эндоскопического лигирования вен снижает риск возникновения кровотечений с 35% до 14,3%, применение β-блокаторов - до 9,1%, гастротомия с прошиванием варикозно расширенных вен - до 3,5%, портокавальное шунтирование - до 0%.

Практические рекомендации

1. Для определения вероятности ПЖК всем пациентам с диагнозом портальная гипертензия следует выполнять эзофагогастродуоденоскопию. При этом должны быть оценены степень варикозного расширения, распространенность и топография вен пищевода и желудка с определением типа варикоза, а также состояние слизистой оболочки над венами.
2. При выявлении во время диагностической ЭГДС тотального варикоза пищевода и желудка необходимо исключить внепеченочную форму портальной гипертензии.
3. У больных с внепеченочной формой портальной гипертензии на фоне хронического миелопролиферативного заболевания не следует ориентироваться на традиционные эндоскопические стигматы ПЖК (размер ВРВ, васкулопатия). Пациенты должны быть направлены к гематологам для уточнения формы и коррекции течения основного гематологического заболевания.
4. Больным с изолированными варикозно расширеными венами пищевода с целью первичной профилактики кровотечений целесообразно проведение эндоскопического лигирования, либо назначение β-блокаторов. Однако, β-блокаторы имеют ограничения в применении у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, учитывая исходные нарушения сердечной деятельности, гипокинетический тип кровообращения и низкие показатели фракции выброса.
5. Больным с гастроэзофагеальными венами с целью первичной профилактики кровотечений следует выполнять комбинированное эндоскопическое лигирование, портокавальной шунтирование, гастротомию и назначать β-блокаторы.

Литература

1. Аль-Сабунчи О.М. Обоснование принципов малоинвазивной хирургии в лечении кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода: Автореф. Дис. … док. мед. наук. – М. – 2007.

2. Ангелич Г.А. Диагностика и хирургическое лечение осложнений цирроза печени. Автореф. дис. докт. мед. наук.- Кишинев. 2008. - С. 15-20.

3. Анисимов А.Ю., Якупов А.Ф. Сангаджиев С.Б. Сравнительная оценка эффективности диагностики хирургического лечения больных портальной гипертензией // Вестник современной клинической медицины – 2013. – Т.6, №5.

4. Бебуришвили А.Г., Михин С.В., Мандриков В.В. Выбор метода эндоскопического лечения варикозно-расширенных вен // Тез. Докл. X Всеросс. Съезда эндохирургов. – М., 2007. – С.16-17.

5. Борисов А.Е., Кащенко В.А., Распереза Д.В., Сергеев П.В. Анализ результатов лечения больных с острым кровотечением в Санкт-Петербурге. Роль эндоскопических технологий // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – Т. XIII, - №1. – С.28.

6. Винокуров М.М. Варикозное расширение вен пищевода и желудка при портальной гипертензии. Эндоскопические методы остановки и профилактики кровотечений / М.М. Винокуров, З.А. Яковлева, Л.В. Булдакова, М.С. Тимофеева // Фундаментальные исследования. – 2013. - №7-2. – С.281-285.

7. Гамидов А.Б. Роль непарной вены в патогенезе кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка у больных с декомпенсированным циррозом печени: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М. – 2008. - С. 11-26.

8. Гарбузенко Д.В. Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени: патогенез, профилактика, лечение. - Челябинск: "Восточные ворота", 2004. - 68 с.

9. Гарбузенко Д.В. Принципы первичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени Клиническая медицина. 2016. Т. 94. № 7. С. 503-509.

10. Гогичайшвили С.Ш. Влияние хирургических методов лечения на центральную и порто-печеночную гемодинамику у больных с портальной гипертензией : Автореф.. дисс.канд.мед.наук / С.Ш. Гогичайшвили. -Москва, 1990. 20с.

11. Гунзынов Г.Д. Портокавальное шунтирование у больных с внепеченочной портальной гипертензией: дисс. …д-ра мед.наук. / Гунзынов Галан Дамбиевич. – Москва, 2004. – 202 с.

12. Дмитриев А.В. Клинико-анатомическое обоснование трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования у больных с портальной гипертензией цирротического генеза: автореферат дис. … канд.мед.наук: 14.01.17 / Дмитриев А.В. – Ростов-на-Дону, 2014. – 191 с.

13. Ерамишанцев А. К. Кровотечения из варикозно расшиенных вен пищевода и желудка: диагностика, лечебная тактика / А. К. Ерамишанцев, Е. А. Киценко, А. Г. Шерцингер, С. Б. Жигалова // Анналы хирургической гепатологии. 2006. — Т.11, № 2. — С. 105–110.

14. Ерамишанцев А. К., Мусин Р.А., Любивый Е.Д. Портокавальное шунтирование или прошивание варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Что выбрать? // Анналы хирургической гепатологии. – 2005. – Том X. - №2. – С. 76-77

15. Жигалова С.Б. Варикозное расширение вен желудка у больных портальной гипертензией: диагностика и лечение / С.Б. Жигалова, А.Б. Мелкумов, В.Г. Манукьян, А.Г. Шерцингер // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т.15, №3. – 84-94.

16. Жигалова С.Б. Эндоскопические технологии в лечении и профилактике кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больный с портальной гипертензией: автореф.дис. … докт.мед.наук: 14.01.17 / С.Б.Жигалова. - 6М., 2011. – 42 с.

17. Жуков И.Ю. Беспроводная управляемая расширяющаяся эндоскопическая капсула для проведения обследования желудочно-кишечного тракта. Спецтехника и связь №3 2013, с 49-53.

18. Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Шиповский В.Н. Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование – эндоваскулярный метод создания портокавального анастомоза // Флебология. – М.: Изд. «Медиа Сфера». – 2008. – №4. – С. 10–16

19. Киценко Е.А. Прямые вмешательства на варикозно расширенных венах пищевода и желудка у больных с внепеченочной портальной гипертензией: Дис. . докт. мед. наук. М. - 2004. - 215с.

20. Котив Б.Н. Диагностика и хирургическая коррекция нарушений-гемо и лимфодинамики при портальной гипертензии: Дис. . канд. мед. наук. -СПб.- 1993.- 153с.

21. Котив Б.Н. Лечение и профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени с синдромом портальной гипертензии: Материалы III Международной научно-практической конференции «Высокие технологии в медицине». СТМ 2010 – 1 (2).

22. Кочеткова Е.А. Медикаментозная коррекция портальной гипертензии у больных циррозом печени // №1 (33)/ 2015

23. Кошевой А.П. Возможности для изучения прогноза и профилактики кровотечений при внепеченочной портальной гипертензии /19 Международный конгресс хирургов-гепатологов России и стран СНГ – 2012. С. 13

24. Кузин Г.А. Коррекция гомеостаза при пищеводно-желудочных кровотечениях у больных портальной гипертензией: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М. – 1987. – С. 11-64.

25. Лебезев В.М. Порто-канальное шунтирование у больных с портальной гипертензией // Днсс .докт. мед наук. М-, 1994. 213 С.

26. Мансуров А. А. Тактические аспекты и новые технологии разобщающих и реконструктивных шунтирующих операций у больных с портальной гипертензией: Автореф. дне. . .докт. мед. наук. -Ташкент. -2004.-С. 10-12.

27. Манукьян В.Г. Выбор метода операции азиго-портального разобщения у больных циррозом печени и портальной гипертензией // дис. … канд.мед.наук: 14.01.17 Манукьян В.Г. – М., 2011. – 1-130.

28. Манукьян Г.В. Хирургические технологии в лечении портальной гипертензии // Хирургия печени: Оперативная техника и миниинвазивные технологии. Руководство для врачей – МИА, 2016.

29. Манукьян Г.В. Патогенез, лечение и профилактика осложнений в хирургии портальной гипертензии у больных циррозом печени: Автореф. дис. . .докт. мед. наук. М. - 2003. - С. 3-45.

30. Матушкина О.С. Эндоскопическое лигирование в профилактике и лечении кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Москва 2006. - С. 15-20.

31. Могилевец Э.В. Операции портосистемного шунтирования в коррекции осложнений портальной гипертензии (обзор литературы / Э.В.Могилевец //Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2011. – Т.36, №4. – С.8-13.

32. Мошарова, А.А. Лечение и профилактика кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода / А.А. Мошарова, А.Л. Верткин // Неотложная терапия. — 2012. — № 1. — С.12—19.

33. Назыров Ф.Г. Портосистемное шунтирование и сводный анализ выживаемости у больных циррозом печени / Ф.Г.Назыров, А.В.Девятов, Р.А.Ибадов // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. - №3. – С.33-37.

34. Пациора М.Д. Хирургия портальной гипертензии. – Ташкент: Медицина. – 1984. – 319 с.

35. Пациора М.Д., Шерцингер А.Г., Киценко Е.А. Факторы риска возникновения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных с портальной гипертензией.// Клиническая хирургия, 1984, №9, с. 23-26.

36. Семенова Т.С. Профилактика и лечение кровотечений, обусловленных портальной гипертензионной гастропатией: дис. … канд.мед.наук: 14.01.17 / Т.С. Семенова. – М., 2015. – 1-139.

37. Соломатин А.Д. Гемостаз при кровотечениях из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка/Соломатин А. Д. // Хирургия, 1991,N N9:0023-1207.-С.33-35

38. Фандеев Е.Е. Лечебная тактика при внепеченочной портальной гипертензии, развившейся вследствие тромбоза воротной вены: дис. … канд.мед.наук: 14.01.17 / Е.Е. Фандеев. – М., 2014. – 1-177.

39. Филин А.А. Эндоскопические методы лечения и профилактики кровотечений у больных с варикозными венами пищевода и желудка / А.А. Филин, Л.М. Мяукина, А.В. Филин // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. - №4. – С. 23-25.

40. Хоронько, Ю.В. Порто-системные шунтирующие операции в хирургии портальной гипертензии: от фистулы Экка до процедуры TIPS/ТИПС (посвящается 100-летнему юбилею операции мезентерико-кавального шунтирования, предложенной проф. Н.А. Богоразом) / Ю.В. Хоронько, А.В. Дмитриев, А.Э. Саркисов [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – №1. – С.28-34.

41. Цаава, Д.В. Возможности эндоскопического комбинированного лигирования при лечении варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных с портальной гипертензией: автореферат дис. … канд.мед.наук: 14.01.17 / Д.В.Цаава. – М., 2013. – 22 с

42. Цаганиди К.Н., Ерамишанцев А.К. Портальная гипертензия.// Москва, 1974, 95с.

43. Чаушев И.Н. Диагностические и лечебные возможности эзофагогастродуоденоскопии у больных портальной гипертензией. Автореферат канд. диссертации. Москва. 1987. С. 5-22.

44. Шерцингер А.Г. Патогенез, диагностика, профилактика, лечение кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка у больных портальной гипертензией: Автореф. дис. . д-ра мед. наук. М., 1986.— 38 с.

45. Шиповский В.Н. Почему нужен стент-графт для улучшения результатов TIPS? / Диагностическая и интервенционная радиология. - 2009 июнь; Том 3 № 4, с. 51-64

46. Шишин К.В., Бакулин И.Г., Недолужко И.Ю., Курушкина Н.А., Бабаян А.Ф. Лигирование варикозно расширенных вен пищевода как метод профилактики кровотечений портального генеза Фарматека. 2016. № 2. С. 31-35.

47. Abraldes J.G., Dell'Era A., Bosch J. Medical management of variceal bleeding in patients with cirrhosis // Can. J. Gastroenterol. -2004;-18:109-113.

48. Akahoshi T, Hashizume M, Tomikawa M, et al. Long-term results of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric variceal bleeding and risky gastric varices: a 10-year experience. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:1702–1709.

49. Andrew K. Burroughs, Emmanuel A. Tsochatzis, Christos Triantos. Primary prevention of variceal hemorrhage: A pharmacological approach. J Hepatolgy 2010 January 5.

50. Arun J Sanyal, Brue A Runyon. Primary and pre-primary prophylaxis against variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. Med Clin N Am 2013 Sep 10; 2(5): 196-203.

51. Bari, K. Treatment of portal hypertension / K. Bari, G. Garcia–Tsao // World J Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18(11). – P. 1166–1175.

52. Beppu K., Inokuchi K., Koyanagi N. et al. Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy // Gastrointest. Endosc. – 1981; 27: 213-18.

53. Biecker, E. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding: diagnosis, prevention and management / E.Biecker // World J Gastroenterol. – 2013. – Vol.19(31). –P. 5035-5050.

54. Bittencourt P.L., Farias A.Q., Strauss E., Mattos A.A., et al. Variceal bleeding: consensus meeting report from the Brazilian society of hepatology. // Arquivos de Gastroenterologia. 2010. A47 (2): pp. 202–216.

55. Bosch J., Abraldes J.G., Groszmann R. et al. Influence of endoscopic sclerotherapy and endoscopic variceal ligation on the natural history of gastroesophageal varices // Hepatology. – 2000; 32 (2): 519.

56. Burroughs A.K., De Heygere F., Mclntyre n. Pitfalls in studies of prophylactic therapy of variceal bleeding in cirrhotics.// Hepatology, 1986, v. 6, pp. 1407-1413.

57. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis // Nat. Med. - 2000; 6(4): 389-395

58. Cho SK, Shin SW, Lee IH, et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of gastric varices: outcomes and complications in 49 patients. AJR Am J Roentgenol 2007;189:W365–W372.

59. Classification of Anatomic Variations in the Left Gastric Vein during Laparoscopic Gastrectomy / Y.Wang, C.M.Huang, C.H.Zheng [et al.] // Anat Physiol Cur Res. – 2013. – Vol. 4. – P. 174–178.

60. David C. Wolf Cirrhosis, postnecrotic.// Emedicine, 2000, p.l .

61. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension/ J Hepatol. 2015 Sep;63(3):743-52. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.022. Epub 2015 Jun 3.

62. De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension / R. de Franchis // J Hepatol. – 2010. – Vol. 53. – P. 762–768.

63. De Franchis R: Evolving Consensus in Portal-Hypertension; Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension // J. Hepatol. 2005; 43: 167-176.

64. Emmanuel A. Tsochatzis, Christos Triantos, Andrew K. Burroughs, Matteo Garcovich. Primary prevention of variceal hemorrhage. Springer Science 2010 Nov 19;3-9

65. Emori, K. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration versus endoscopic injection sclerotherapy for isolated gastric varices: a comparative study / K. Emori, A. Toyonaga, K. Oho [et al.] // Kurume Med J. – 2014. – Vol.60, N3-4. – P.105-113.

66. Emre A., Acarli K, Alper A.et al. Are devascularization-transsection operations in treatment of bleeding esophageal varices still indicated? // Chirurg. 1993. May. V. 64. № 5. pp. 396-399.

67. Gaba, R.C. Prognostic capability of different liver disease scoring systems for prediction of early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation / R.C. Gaba, P.M. Couture, J.T. Bui [et al.] // J Vasc Interv Radiol. – 2013. – Vol.24(3). – P.411-420.

68. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Hepatology 2007; 46:922.

69. Garcia–Tsao, G. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis / G. Garcia–Tsao, J. Bosch // N. Engl. J. Med. 2010. – Vol. 362, № 9. – P. 823–832.

70. Gheorge C, Gheorge L, Vadan R, Hrehoret D, Popescu I. Prophylactic banding ligation of high risk esophageal varices in patients on the waiting list for liver transplantation: an interim report. J Hepatol 2002;36:38.

71. Giordano G. L'urgenza emorragica da varici esofago-gastriche nel paziente iperteso portale / G. Giordano, M. Amoruso, A. Angrisano, A. Margari // Ann. Ital. Chir. 2000. - Vol. 71, N. 2. - P. 187-198.

72. Henderson J.M., Warren W.D. Portal Hypertension.// Curent Problems in Surgery, vol 25 Chicago: Year Book, 1988, p. 151-223.

73. Hiraga N, Aikata H, Takaki S, et al. The long-term outcome of patients with bleeding gastric varices after balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. J Gastroenterol 2007;42:663–672.

74. Hong CH, Kim HJ, Park JH, et al. Treatment of patients with gastric variceal hemorrhage: endoscopic N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. J Gastroenterol Hepatol 2009;24:372–378.

75. Idezuki Y., Kokudo N., Sanjo K., Bandai Y. Sugiura procedure for management of variceal bleeding in Japan // World. J. Surg. 1994. Mar.-Apr. V. 18. №2. pp. 216-221.

76. Inokuchi K. Present status of surgical treatment of esophageal varices in, Japan: a nationvide survey of 3588 patients // World Journal of Surgery. 1985 V. 9 № 1 pp. 171-180.

77. Jenkins S.A., Shields R. Variceal Haemorrhage after failed injection sclerotherapy: the role of emergency oesophageal transection // Br. J. Surg. 1989. №76 pp. 49-51.

78. Jin G., Rikkers L.F. Transabdominal esophagogastric devascularization as treatment for variceal hemorrhage // Surgery. 1996. Oct. V. 120. № 4. pp. 641647; Discussion 647-649.

79. Juan Carlos Garcia–Pagán. Management of Gastric Varices / Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(6):919-928.

80. Kamath, P.S. The model for end-stage liver disease (MELD) / P.S. Kamath, W.R. Kim // Hepatology. – 2007. – N.45. – P.797-805.

81. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR (2001). "A model to predict survival in patients with end-stage liver disease". Hepatology. 33 (2): 464–70. doi:10.1053/jhep.2001.22172

82. Khaderi S., Barnes D. Preventing a first episode of esophageal variceal hemorrhage / Cleve Clin J Med. 2008 Mar;75(3):235-44

83. Kim, H.K. Clinical outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal hypertension: Korean multicenter realpractice data / H.K. Kim, Y.J. Kim, W.J. Chung [et al.] // Clin Mol Hepatol. – 2014. – Vol.20(1). – P.18-27.

84. Kumamoto M, Toyonaga A, Inoue H, et al. Long-term results of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric fundal varices: hepatic deterioration links to portosystemic shunt syndrome. J Gastroenterol Hepatol 2010;25:1129–1135.

85. Lo GH, Chen WC, Chen MH, Lin CP, Lo CC, Hsu PI, et al. Endoscopic ligation vs. nadolol in the prevention of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. Gastrointest Endosc 2004;59:333–338.

86. Lubel J.S., Angus P.W. Modern management of portal hypertension // Intern. Med. J. 2005; 35: 45-9.

87. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC (April 2000). "A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts". Hepatology. 31 (4): 864–71. doi:10.1053/he.2000.5852

88. Maruyama H., Yokosuka O. Current Management of Gastric Varices // JNMA/ - 2007; 469167): 143-150.

89. Mathur-SK, Shah-SR, Soonawala-ZF et al. Transabdominal extensive oesophagogastric devascularization with gastro-oesophageal stapling in the management of acute variceal bleeding // Br. J. Surg. 1997. Mar. V. 84. № 3. pp. 413-417.

90. McCormick P.A., Jencins S.A., Mclntyre N., Burroughs A.K., Why portal hyoertensive varices blood and blood: a hypothensis.// Gut., 1995, Jan; 36(1), pp 100-103.

91. McCormick P.A. Esophageal stapled transsection as a salvage procedure after failure of acute injection sclerotherapy // Hepatology. 1992. V. 15. № 3. pp. 403-406.

92. Mercado-MA, Takahashi-T, Orozco-H. An alternate low risk technique for esophageal transection in the Sugiura-Futagawa procedure // Am. Surg. 1993. Jul. V. 59(&). pp. 461-464.

93. Merkel, T, Zoli, M, Siringo, S, van Buuren, H.R, Magalotti, D, Angeli, V, … Gatta, A. (2000). Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis: A multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index. *American Journal of Gastroenterology*, *95*(10), 2915–2920. doi:10.1016/S0002-9270(00)01997-3.

94. Miyaaki, H. Endoscopic management of esophagogastric varices in Japan / H Miyaaki, T Ichikawa, N Taura [et al.] // Ann Transl Med. – 2014. – Vol.2(5). – P.42.

95. Natsuhiko Kameda. Management of gastric fundal varices without gastro-renal shunt in 15 patients World J Gastroenterol 2008 January 21; 14(3): 448-453

96. Nevens F., Fevery J. Oesophageal varices: assessment of the risk of bleeding and mortality.// J. Gastroenterol. Hepatol., 2000, Aug, v. 15, № 8, pp.842-848.

97. Nevens F., Sprengers D. Feu F, et al. Measurement of variceal pressure with an endoscopic pressure sensitive gauge: validation and effect of propranolol therapy in chronic conditions. J Hepatol 1966; 24: 66-73.

98. Ouakaa-Kchaou, A. Variceal band ligation in the prevention of variceal bleeding: a multicenter trial / A. Ouakaa-Kchaou, J. Kharrat, K. Mir [et al.] // Saudi J Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17(2). – P.105-109.

99. Paquet K.J. Endoscopic paravariceal injection sclerotherapy of the esophagus indications, technique, complications, results of a period of nearly 14 years. Gastrointest. Endosc. 1983, 29, 310-317.

100. Rajan Kochar and Andrew W DuPont. Primary and secondary prophylaxis of gastric variceal bleeding. Medicine Reports 2010 April 12; 2(26)

101. Rigau J., Bosch J. et al. Endoscopic measurement of variceal pressure in cirrhosis: correlation with portal pressure and variceal hemorrhage // Gastroenterology. – 1989; 96: 873-880.

102. Ronnie E.M., Brendan M.M., Carlos A.E. Outpatient management of cirrhosis // J Southern Medical. 2006. - Vol. 99. - P. 559-561

103. Ryan B.M., Stockbrugger R.W., Ryan J.M. TIPS for gastric varices // Gut. – 2003; 52: 772.

104. Saad WE, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Pre- and post-balloon-occluded retrograde transvenous obliteration clinical evaluation, management, and imaging: indications, management protocols, and follow-up. Tech Vasc Interv Radiol 2012;15:165–202.

105. Sabba C, Merkel C, Zoli M, Ferraioli G, Gaiani S, et al. (1995) Interobserver and interequipment variability of echo-Doppler examination of the portal vein: effect of a cooperative training program. Hepatology 21: 428–433

106. Sabri SS, Swee W, Turba UC, et al. Bleeding gastric varices obliteration with balloon-occluded retrograde transvenous obliteration using sodium tetradecyl sulfate foam. J Vasc Interv Radiol 2011;22:309–316.

107. Salvador Augustin, Antonio González, Joan Genescà. Acute esophageal variceal bleeding: Current strategies and new perspectives. World J Hepatol 2010 July 27; 2(7): 261-274.

108. Shiba M, Higuchi K, Nakamura K, Itani A, Kuga T, Okazaki H, et al. Efficacy and safety of balloon-occluded endoscopic injection for sclerotherapy as a prophylactic treatment for high-risk gastric varices: a prospective, randomized, comparative clinical trial. Gastrointest Endosc 2002;56:522–528.

109. Shiv Kumar Sarin, Ashish Kumar, Peter W. Angus, Sanjay Saran Baijal. Primary prophylaxis of gastroesophageal variceal bleeding: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Stady of the Liver. Hepatol Int 2008 August 8 2:429-439.

110. Sugano S., Yamamoto K., Sasao K., et all. Daily variation of azygos, and portal blood flow and the effect, of propranolol administration once an evening in cirrhotics // Hepatol. 2001; - Jan; 34(1): 26-31.

111. Terblanshe J., Stiegmann G.V., Krige J.E., Bornman P.C. Long-term management of variceal bleeding: the place of varix injection and ligation // World J.Surg. – 1994; Mar-Apr. 18(2): 185-192

112. Terblanche J. Sclerotherapy for emergency variceal hemorrhage // World. J. Surg.-1984; 8(5): 653-659.

113. Triantos C. Endoscopic treatment of esophageal varices in patients with liver cirrhosis / C. Triantos, M. Kalafateli // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20(36). – P.13015-13026.

114. Triantos C., Maria Kalafateli. Primary prevention of bleeding from esophageal varices in patients with liver cirrhosis. World J Hepatol 2014 June 26; 6(6): 363-369

115. Vianna A., Hayes P.C., Moscoso G. et al. Normal venous circulation of the gastroesophageal junction. A route to understanding varices.// Gastrjenterology, 1987, v.93, pp 876-889.

116. Warren W.D., Miliken W.J., Henderson J.M. et.al. Ten years hypertensive surgery at Emory: results and new perspectives.// Ann Surg, 1982; 195:530-542.