

На правах рукописи

БОБЫЛЁВА ЯНА СЕРГЕЕВНА

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЭНДОСКОПИЧЕСКОМУ ГЕМОСТАЗУ
ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ ИЗ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН
ПИЩЕВОДА У БОЛЬНЫХ С ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

3.1.9 - Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва

2023

Работа выполнена в лаборатории экстренной хирургии и портальной гипертензии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук Жигалова Светлана Борисовна

Официальные оппоненты:

Анисимов Андрей Юрьевич- профессор, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАЕН, Заслуженный врач Российской Федерации и Республики Татарстан, заведующий кафедрой неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины Центра медицины и фармации Высшей школы медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанского (Приволжского) федерального университета».

Разумовский Александр Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой детской хирургии ПФ ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России , заведующий хирургическим торакальным отделением ГБУЗ «ДГКБ им. Н.Ф. Филатова ДЗМ».

Ведущее учреждение:

ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2023 года в ____ часов на заседании диссертационного Ученого совета Д.24.1.204.04

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»

Адрес: 119991, г.Москва, ГСП 2, Абрикосовский пер., д.2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского» и на сайте www.med.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 года

Ученый секретарь

Диссертационного совета

доктор медицинских наук

Э.А.Годжелло

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Кровотечение из варикозных вен является одним из жизнеугрожающих осложнений синдрома портальной гипертензии, ассоциированных с высокой летальностью. При развитии первого эпизода геморрагии летальность составляет от 12 до 20% и увеличивается до 30-50% при несвоевременной госпитализации в стационар или при неэффективности применяемых методов первичного гемостаза (De Franchis R. et al.; Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension, 2022, Kumar R. et al., 2022).

В настоящее время, разработан алгоритм лечения больных с кровотечением из варикозных вен (ВРВ) пищевода, включающий в себя медикаментозную терапию, направленную на стабилизацию гемодинамики и витальных функций, назначение вазоактивных препаратов с целью снижения давления в сосудах портальной системы, а также различные инструментальные способы достижения первичного гемостаза, которые зачастую являются «мостом» перед применением методов окончательного гемостаза (эндоваскулярное, эндоскопическое, оперативное вмешательства) (Логинов А.В., 2018, Могилевец Э.В., 2019, Abraldes J.G. et al., 2016, Roberts D. et al., 2021).

Современной тенденцией в лечении кровотечений из ВРВ пищевода является применение малоинвазивных технологий. Эндоскопическое лигирование вен (ЭЛ), впервые предложенное в 1988 году, в настоящее время представляет собой «золотой стандарт» лечения больных с ВРВ пищевода (Ximing W. et al., 2013, Zanetto A. et al., 2021). Однако, при продолжающемся кровотечении эффективность эндоскопического лигирования невелика в связи с низкой выполнимостью метода-29%- вследствие неудовлетворительной визуализации источника геморрагии (Жигалова С.Б., 2011).

Баллонная тампонада зондом-обтуратором Сенгстакена-Блекмора, рассматривается как резервный метод первичного гемостаза у тяжелых больных, при неэффективности или невозможности выполнения эндоскопических манипуляций (Escorsell A. et al., 2016, Bosch J. et al., 2020, Lesmana C. et al., 2020).

В Российских национальных клинических рекомендациях (2014) в качестве метода первичного гемостаза при остром кровотечении из ВРВ пищевода большое значение отводится зонду-обтуратору, как мере первичного гемостаза, с последующим решением вопроса о выполнении эндоскопического или оперативного вмешательства. При использовании зонда-обтуратора Сенгстакена-Блекмора первичный гемостаз может быть достигнут в 90% случаев (Escorsell A. et al., 2016). Несмотря на доступность и относительную простоту метода, использование баллонной-тампонады, по мнению некоторых авторов, ограничено временными рамками в связи с возможностью развития осложнений при его длительном применении, таких как: аспирационная пневмония, некроз слизистой оболочки пищевода (Escorsell A. et al., 2016). Другим важным недостатком данного метода является высокий риск рецидива кровотечения после распускания манжет зонда (Vuachet D. et al., 2015). Большинство авторов рассматривает баллонную тампонаду исключительно в качестве промежуточной терапии, перед использованием методов окончательного гемостаза (Garcia-Tsao G. et al., 2017, Yun E.Y. et al., 2017, De Franchis R. et al., 2022).

В последние годы в качестве альтернативы баллонной тампонаде было предложено использование нитинолового саморасширяющегося пищеводного стента. По мнению производителей и ряда авторов, данный метод имеет ряд преимуществ, перед баллонной тампонадой, легче переносится пациентами, имеет более длительный возможный срок воздействия, что увеличивает время принятия решения о дальнейшей тактике ведения пациента, значительно снижает риск развития аспирационных осложнений (Логинов А.В., 2018, Анисимов А.Ю., 2020, Wright G. et al., 2010, Marot A. et al., 2015). Однако, описаны случаи миграции стента в дистальном направлении с потерей его тампонирующей функции и, как следствие - рецидив кровотечения (Логинов А.В., 2018, Escorsell A. et al., 2016, Pfisterer N., et al., 2019).

При сравнительном анализе литературных источников получены противоречивые данные об эффективности использования баллонной тампонады, эндоскопического лигирования и саморасширяющегося нитинолового стента.

Вышеуказанные проблемы свидетельствуют о нерешенности вопроса преимуществ использования того или иного методов первичного гемостаза при кровотечении из ВРВ пищевода у больных с портальной гипертензией.

Цель работы: провести сравнительную оценку эффективности различных эндоскопических методов первичного гемостаза у пациентов с портальной гипертензией, осложненной кровотечением из варикозных вен пищевода, для выбора оптимальной лечебной тактики.

Задачи исследования:

- 1) оценить эффективность различных методов первичного гемостаза у пациентов с портальной гипертензией и кровотечением из ВРВ пищевода;
- 2) провести анализ осложнений, возникающих при применении предложенных методов первичного гемостаза и разработать методы их профилактики и лечения;
- 3) изучить ближайшие и отдаленные результаты различных методов первичного гемостаза у пациентов с кровотечением из ВРВ пищевода;
- 4) обосновать выбор метода первичного гемостаза у больных с кровотечением из ВРВ пищевода и разработать алгоритм лечения с учетом возможностей эндоскопических технологий.

Научная новизна

Впервые в нашей стране на основании данных статистических исследований дана сравнительная оценка эффективности применения различных методов первичного гемостаза при продолжающемся кровотечении из ВРВ пищевода: зонда-обтуратора, саморасширяющегося нитинолового стента и эндоскопического лигирования. Изучены выполнимость, гемостатический эффект, летальность, отдаленные результаты и экономическая эффективность методов.

Рассмотрены осложнения, типичные для каждой из методик, проанализирована связь их возникновения, в зависимости от показаний к применению методов, предложены мероприятия профилактики и лечения.

Путем математического моделирования произведен расчет давления, которое оказывают стент Danis и зонд Сенгстакена-Блекмора на ткани пищевода.

Выявлена связь технологических характеристик нитинолового саморасширяющегося стента и осложнений его использования.

Впервые определено и оптимизировано место применения стента Danis в комплексном алгоритме оказания помощи пациентам с кровотечением из ВРВ пищевода.

Анализ результатов исследования позволил сформулировать алгоритм лечения кровотечений из ВРВ пищевода с учетом современных эндоскопических технологий.

Практическая ценность работы

Разработан и внедрен в клиническую практику способ фиксации саморасширяющегося нитинолового стента, предотвращающий его миграцию и потерю тампонирующей функции.

В ходе исследования выявлены специфические осложнения различных методов первичного гемостаза при кровотечениях из ВРВ пищевода. Предложены рекомендации по их профилактике.

Проведено сравнение экономической эффективности изучаемых методов первичного гемостаза, по результатам которого определено, что баллонная тампонада является наиболее экономически выгодным методом первичного гемостаза.

Основные положения, выносимые на защиту:

- 1) применение зонда-обтуратора Сенгстакена-Блекмора, саморасширяющегося нитинолового стента, эндоскопического лигирования при продолжающемся кровотечении из ВРВ пищевода сопоставимы по показателям непосредственного гемостатического эффекта, однако, показатели выполнимости баллонной тампонады значительно выше в сравнении с другими рассматриваемыми методиками;
- 2) показатели рецидивов кровотечений и летальность в ближайшем периоде сопоставимы между собой;
- 3) использование саморасширяющегося нитинолового стента сопряжено с большим количеством осложнений;
- 4) баллонная тампонада и имплантация саморасширяющегося стента требуют применения дополнительных (эндоскопических и эндоваскулярных) методик для осуществления окончательного гемостаза и эрадикации вен;

5) эндоскопическое лигирование является предпочтительным методом, позволяющим решать одновременно проблемы ближайшего и отдаленного периодов;

6) при невыполнимости эндоскопического лигирования и развитии геморрагических осложнений после лигирования баллонная тампонада и применение саморасширяющегося стента являются одинаково эффективными.

Личный вклад автора

Личный вклад в диссертационную работу состоит в непосредственном участии в оказании помощи пациентам с продолжающимся кровотечением из ВРВ пищевода при поступлении и в ходе лечения в стационаре; организации и соблюдении дизайна исследования; получении на всех этапах исходных клинических данных, обобщении и статистической обработке данных исследования, написании работы и апробации результатов исследования. Автор овладела всеми методами гемостаза-эндоскопическим лигированием, установкой саморасширяющегося нитинолового стента и зонда-обтуратора и применяла их при лечении пациентов с кровотечениями из варикозных вен пищевода.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 2 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований и 3 тезисов.

Апробация диссертации

Апробация диссертационной работы проведена 23 мая 2023 года на объединенной научной конференции лаборатории экстренной хирургии и портальной гипертензии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» и хирургов ГБУЗ «ГКБ им.А.К.Ерамишанцева ДЗМ».

Основные положения работы доложены на Пленуме правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (Москва, 7-8 апреля 2022г). и на Международной согласительной конференции по портальной гипертензии Baveno VII (Italy, 27-30 октября 2021г.).

Внедрение в практику

Результаты проведенных исследований внедрены в клиническую практику лаборатории экстренной хирургии и портальной гипертензии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского» на базе ГБУЗ «ГКБ им. А.К.Ерамишанцева ДЗМ».

Структура и объем диссертации

Материал диссертационной работы изложен на 166 страницах, иллюстрирован 113 рисунками и 32 таблицами. Диссертация состоит из введения, 4 глав, в том числе обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, приложения. В список литературы включены 128 источников, из которых 32 отечественных и 96 иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Настоящее проспективно-ретроспективное исследование было проведено в лаборатории экстренной хирургии и портальной гипертензии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» на базе ГБУЗ «ГКБ им.А.К.Ерамишанцева ДЗМ». За период с 1 сентября 2018г. по 1 декабря 2022г. в стационар поступили 314 пациентов с портальной гипертензией и желудочно-кишечными кровотечениями.

Критериями включения в исследование являлись:

- 1) верифицированный диагноз «портальная гипертензия»;
- 2) продолжающееся кровотечение из ВРВ пищевода во время ЭГДС.

Критериями исключения являлись:

- 1) Несоответствие критериям включения;
- 2) Возраст младше 18 лет;
- 3) Аксиальная хиатальная грыжа больших размеров, препятствующая адекватной установке исследуемых устройств в пищеводе;
- 4) Продолжающееся кровотечение из вен желудка или ДПК, а также эрозивно-язвенного характера.

После рандомизации проанализированы результаты лечения 125 больных с продолжающимся кровотечением из ВРВ пищевода, соответствовавших критериям включения и исключения.

Больные были разделены на 3 группы в соответствии с используемой методикой первичного гемостаза (рис.1).



Рисунок 1. Распределение пациентов по характеру вмешательства

Средний возраст пациентов, включённых в исследование, составил $52,2 \pm 12,8$ лет. Мужчин было 78(62,4%), женщин 47 (37,6%).

Все пациенты имели цирроз печени различной этиологии. Несмотря на то, что пациенты с внепеченочной формой портальной гипертензии изначально были включены в исследование, в ходе рандомизации их в группах сравнения не оказалось, так как все они имели варикозные вены в желудке и источник кровотечения локализовался ниже зубчатой линии. Диагностические мероприятия включали: клинический осмотр с определением шокового индекса и признаков декомпенсации основного заболевания, лабораторные исследования; при стабильном состоянии-УЗИ органов брюшной полости с доплерографией сосудов портальной системы; ЭГДС. При ЭГДС выявляли распространенность ВРВ, степень расширения, маркеры васкулопатии, продолжающееся кровотечение из вен пищевода, выполнялась топическая визуализация источника кровотечения. Объем предполагаемой кровопотери (в % ОЦК) и тяжесть шока при поступлении в стационар оценивались в соответствии с шоковым индексом Альговера-Бури. Степень компенсации функции печени оценивали по критериям Child-Pugh и MELD.

Исследуемые группы больных были репрезентативны по полу и возрасту, тяжести течения заболевания, степени кровопотери и выраженности варикозной трансформации вен (табл.1).

Таблица 1. Сравнительные характеристики исследуемых групп

Признак сравнения	1 группа-зонд-обтуратор	2 группа-стент	3 группа - лигирование	p
Средний возраст	53,0±13,0	49,4±13,9	52,7±11,2	p=0,46
Пол (мужчин)	45 (63,4%)	15 (55,6%)	18 (66,7%)	p=0,68
Медиана показателя Child	9(8,11)	9(6,10)	8(8,9)	p=0,52
Медиана показателя MELD	14(11,19)	15(11,20)	12(10,17)	p=0,50
Шоковый индекс	0,9(0,9;1,0)	0,9(0,9;1,2)	0,9(0,9;1,1)	p=0,91
Степень кровопотери (тяжелая)	5(7,0%)	5(18,5%)	4(14,8%)	p=0,22
Степень ВРВ (3 степень)	47(66,2%)	22(81,5%)	21(77,7%)	p=0,34

При лечении пациентов использовали зонд-обтуратор Сенстакена-Блекмора ООО «Альфапластик» из латексной резины. Эндоскопическое лигирование выполняли нейлоновыми петлями MAJ 339 диаметром 13,9 мм фирмы Olympus. В группе стентирования устанавливали саморасширяющийся покрытый нитиноловый стент Danis фирмы Ella-CS в оригинальной системе доставки и экстрактор стентов этого же производителя. Для профилактики типичного осложнения - миграции стента с потерей тампонирующей функции. Автором предложена, подробно описана в работе и внедрена в клиническую практику оригинальная методика фиксации стента нитью от проксимального конца устройства за носовую перегородку. Представлена формула расчета длины и маркировки фиксирующей нити для предотвращения как дистальной, так и проксимальной миграции.

Критериями оценки эффективности изучаемых методов являлись: выполнимость методики при продолжающемся кровотечении, частота достижения непосредственного и стойкого гемостаза; летальность и структура летальности в ближайшем периоде; характер, частота и сроки возникновения осложнений, возможности их предотвращения и лечение; отдаленные результаты: гемостатический эффект, выживаемость.

Так же, отдельно была оценена экономическая эффективность методик в соответствии с Отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования».

Общие положения» (91500.14.0001-2002), утвержденным приказом МЗ РФ от 27.08.2002г. №163.

При анализе результатов, в зависимости от распределения, использовались параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические тесты (Манна-Уитни, Краскела-Уоллеса, критерий- χ^2). Для проверки нормальности распределения данных выполнялся W тест Shapiro-Wilk и тест Колмогорова-Смирнова. Статистическая обработка данных методами вариационной статистики и корреляционно-регрессионного анализа осуществлялась с использованием компьютерной программы PSPP, и статистической надстройки приложения Excel для Windows 10.

Для сравнения повреждающего действия на стенку пищевода, которое оказывают стент Danis и зонд Сенгстакена-Блекмора, на базе ООО «Новые технологии XXI века» совместно с доктором физико-математических наук Выборновым О.В. выполнен расчёт давления в **математической модели**. В расчётах использован он-лайн калькулятор: sma_stent_geom_sequence.mph.- модель Lagoudas SMA для саморасширяющегося стента Danis и Nonlinear_Structural_Materials_Module / Plasticity/biomedical_stent – модель стента Палмаза-Шатца, расправляемого баллоном - для зонда Сенгстакена-Блекмора.

Результаты исследований.

Сравнительный анализ различных методов первичного гемостаза у больных с продолжающимся кровотечением из ВРВ пищевода представлен в таблице 2.

Таблица 2. Сравнительный анализ результатов применения исследуемых методов гемостаза

Признак сравнения	1 группа-зонд-обтуратор,	2 группа-стент	3 группа - лигирование	p
Количество пациентов	71	27	27	
Выполнимость	71(100%)	25(92,6%)	24(88,9%)	p=0,026
Непосредственный гемостаз	71/71(100%)	25/25(100%)	24/24(100%)	p=1,0
Рецидивы кровотечений в ближ. периоде	11/71(15,5%)	4/25(16,0%)	3/24(12,5%)	p=0,928
Стойкий гемостаз	60/71(84,5%)	21/25(84,0%)	21/24(87,5%)	p=0,928
Летальность	22/71(31,0%)	7/25(28,0%)	4/24(16,6%)	p=0,397
Осложнения	12/71(16,9%)	10/25(40,0%)	3/24(12,5%)	p=0,027
К/день	9,62	11,68	9,71	p=0,029
К/день ОРИТ	3,75	3,4	2,25	p=0,002
Стоимость, рубл.	81799	185124	120904	p=0,000

Одним из наиболее важных показателей эффективности методов является их выполнимость при продолжающемся кровотечении. Выполнить баллонную тампонаду удалось во всех случаях (100% 71/71). Выполнимость стентирования составила 92,6% (25/27) У 2 пациентов из-за трудностей проведения и несостоятельности манжеты доставочного устройства установить стент не удалось. Эндоскопическое лигирование на высоте кровотечения было невыполнимо у 3 пациентов в связи с неудовлетворительной визуализацией источника кровотечения. Выполнимость эндоскопического лигирования - 88,9% (24/27).

При статистическом сравнении исследуемых групп по критерию «выполнимость метода» выявлены достоверные различия полученных результатов ($\chi^2=7,27$, $p=0,026$) то есть исследуемые группы различаются по возможности использования при продолжающемся кровотечении. При попарном сравнении групп выявлено, что зонд Сенгстакена-Блекмора имеет преимущество перед другими методами первичного гемостаза ((сравнительно со стентом Danis- $\chi^2=5,37$, $p=0,021$), (сравнительно с ЭЛ $\chi^2=8,138$, $p=0,005$)). В то же время между лигированием и стентированием достоверных различий по показателю выполнимости метода не отмечено ($\chi^2=0,22$, $p=0,639$). Таким образом, баллонная тампонада по-прежнему является манипуляцией выбора при продолжающемся кровотечении из варикозных вен пищевода в связи с технической простотой и доступностью данной манипуляции. Выполнение стентирования пищевода сопряжено с рядом технических сложностей и ограничений, таких как: состояние больного, локализация источника кровотечения в пищеводе, дилатация пищевода, присутствие специального обученного персонала, владеющего данной методикой, дефектами доставочного устройства. Эндоскопическое лигирование в настоящее время является «золотым стандартом» лечения кровотечений портального генеза. Однако низкая выполнимость методики сопряжена с необходимостью четкой визуализации источника кровотечения. Последняя затруднена из-за колпачка на дистальном конце эндоскопа и наличия крови в ограниченном пространстве пищевода. Помимо этого, имеет значение опыт специалистов, выполняющих данное вмешательство. Зонд-обтуратор Сенгстакена-Блекмора имеет достоверно

большой показатель выполнимости метода по сравнению с эндоскопическим лигированием и установкой нитинолового саморасширяющегося стента Danis.

Выполнен анализ эффективности изучаемых методов при использовании их при продолжающемся кровотечении в различных ситуациях: в качестве меры первичного гемостаза и при лечении геморрагических осложнений после ЭЛ. Из 71 больных 1-й группы, в 55 случаях установка зонда-обтуратора была выполнена как манипуляция первой линии при продолжающемся кровотечении из ВРВ, в 16 случаях-как манипуляция второй линии, при развитии кровотечения после ранее выполненного сеанса эндоскопического лигирования. Зонд-обтуратор был успешно установлен в обеих подгруппах пациентов, различий в показателе выполнимости метода между подгруппами не отмечено, баллонная тампонада может быть одинаково эффективна в любой клинической ситуации. Из 27 больных стентирования пищевода, в 14 случаях процедура выполнялась на фоне продолжающегося кровотечения при поступлении, и в 13 случаях-так же на фоне острого кровотечения из постлигатурной эрозии пищевода при осложнениях эндоскопического лигирования. Выполнимость метода в первой подгруппе составила 92,9%(13/14), во второй-92,3%(12/13). Достоверной разницы в выполнимости метода стентирования при острой геморрагии в разных клинических ситуациях не получено ($\chi^2=0,003$, $p=0,96$). Таким образом, выполнимость стентирования так же не зависит от показаний к его выполнению.

Во всех трех группах пациентов гемостаз после применения методов был достигнут во всех случаях. Непосредственный гемостатический эффект в группах не имел различий и был равен 100%. Таким образом, гемостатическая эффективность зонда-обтуратора Сенгстакена-Блекмора, стента Danis и эндоскопического лигирования при продолжающемся кровотечении из вен пищевода не отличается и составляет 100%.

При изучении ближайших результатов оценивали рецидивы кровотечений/стойкий гемостатический эффект, показатель и структуру летальности.

Рецидив кровотечения после достижения первичного гемостаза в 1 группе развился в 15,5% случаях (11/71). Во 2 группе – у 16,0 % больных (4/25), что было

обусловлено дистальной миграцией стента. После выполнения эндоскопического лигирования кровотечение отмечено у 12,5% (3/24) больных. Соответственно, стойкий гемостатический эффект по группам: 84,5%; 84,0%; 87,5% и не имеет достоверных различий при статистической обработке ($\chi^2=0,151$, $p=0,928$). Таким образом, по данному показателю исследуемые методы первичного гемостаза сопоставимы между собой и имеют высокую эффективность.

Летальность ближайшем периоде после вмешательств составила в 1 группе 31,0% (22/71), во 2 группе-28,0% (7/25), в 3-16,7% (4/24) и достоверно не отличалась в зависимости от выбранного метода ($\chi^2=1,849$, $p=0,397$). Таким образом, по показателю летальность/выживаемость исследуемые методы первичного гемостаза сопоставимы между собой (рис 2.).

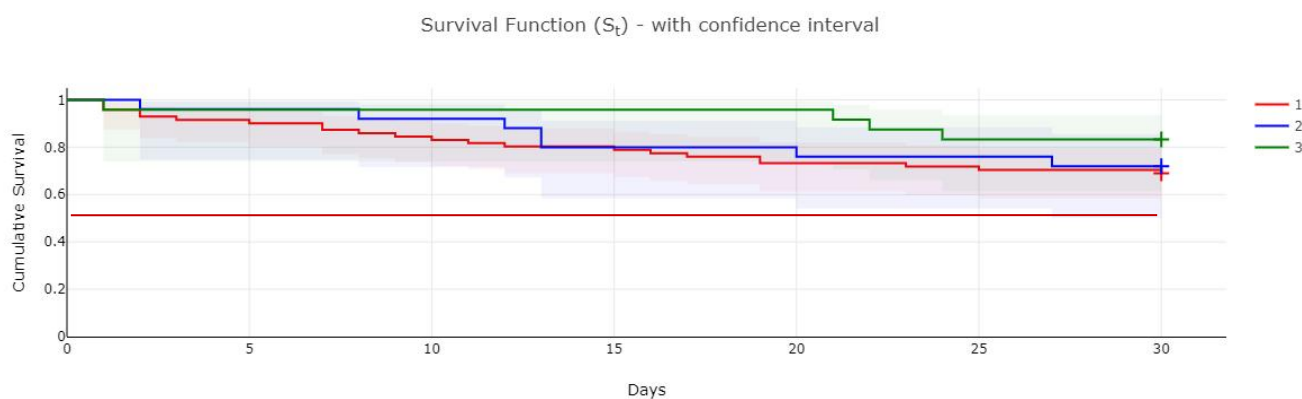


Рисунок 2. Выживаемость в ближайшем периоде по группам

В структуре летальности на геморрагические осложнения приходится в 1 группе -22,7%, во второй группе -28,6%, в 3 группе -50,0%. Декомпенсация основного заболевания и развитие полиорганной недостаточности послужили причиной смерти у 77,3% больных 1 группы, 28,6% -2 группы и 50,0 %-3 группы пациентов (табл. 3). Кроме того, отмечено, что во 2 группе при использовании стента имеются так называемые «манипуляционные» осложнения, которые стали причиной смерти суммарно у 42,9% больных. Таким образом, в структуре летальности в группе зонда-обтуратора и эндоскопического лигирования, значительное место занимала полиорганная недостаточность – причина, не связанная непосредственно с выполнением манипуляции. В группе саморасширяющегося стента на первом плане - осложнения, сопряженные с

методикой, такие как аспирация и перфорация пищевода.

Таблица 3. Структура летальности по группам

Структура летальности	Группа 1 (N=22)	Группа 2 (N=7)	Группа 3 (N=4)
Рецидивы ПЖК	5(22,7%)	2(28,6%)	2(50,0%)
Аспирационные осложнения	0	2(28,6%)	0
Перфорация пищевода	0	1(14,3%)	0
Полиорганная недостаточность	17(77,3%)	2(28,6%)	2(50,0%)

Прослежена зависимость между степенью компенсации функционального состояния пациентов и летальностью в исследуемых группах. Летальные исходы преобладали у пациентов с декомпенсированным течением заболевания. В 1 группе 45,5% летальных исходов приходится на пациентов Child B класса и 54,5% - на Child C. Во 2 группе 28,6% - на Child B и 71,4% - Child C. В 3 группе все умершие больные исходно отнесены к C классу. При статистической обработке данных достоверно установлено влияние функционального статуса на исход заболевания ($\chi^2=35,51$, $p=0,02$). Сравнительный анализ влияния тяжести состояния пациентов на показатель летальности в соответствии с интегральным критерием MELD подтвердил данную зависимость во всех группах лечения ($\chi^2=14,18$, $p=0,003$; $\chi^2=8,81$, $p=0,032$; $\chi^2=10,05$, $p=0,018$ соответственно).

Проанализировано влияние шокового индекса и степени кровопотери на летальность. Показатель шокового индекса не отражал исход ни в одной из сравниваемых групп ($\chi^2=6,66$, $p=0,25$; $\chi^2=1,30$, $p=0,52$; $\chi^2=4,09$, $p=0,25$ соответственно), так же, как и показатель степени кровопотери по Горбашко А.И. ($\chi^2=2,12$, $p=0,146$; $\chi^2=1,14$, $p=0,285$; $\chi^2=3,84$, $p=0,05$ соответственно). Следовательно, данные показатели при кровотечениях из варикозных вен пищевода не отражают прогноза течения и исхода заболевания и не могут использоваться в качестве прогностических. У пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией прогноз в большей степени определяется течением основного заболевания и декомпенсацией печеночных функций. Классификации Child-Pugh и MELD более точно определяют прогноз заболевания и исход лечения.

Проанализирована летальность в 1 и 2 группах больных - баллонная тампонада и установка стента, в зависимости от показаний к выполнению

манипуляции (как мероприятие первой линии- при поступлении пациента и при возникновении кровотечений после эндоскопического лигирования- как мероприятие второй линии) (табл.4).

Таблица 4. Летальность в зависимости от показаний к вмешательству в 1 и 2 группах

Летальность	Зонд-обтуратор, абс.(%)		Стентирование пищевода, абс.(%)	
	Первая линия	Вторая линия	Первая линия	Вторая линия
Умерло	18/55(32,7%)	4/14(25,0%)	6/13(46,2%)	1/12(8,3%)

Анализ выполнялся как внутри каждой из групп сравнения, так и между группами в соответствии с показанием к применению. Зонд Сенгстакена-Блекмора в обеих ситуациях имеет сопоставимые результаты по показателю летальности ($\chi^2=0,346$, $p=0,56$), а значит показания к установке зонда-обтуратора не оказывают влияния на выживаемость пациентов. Внутри группы 2 выявлено, что летальность при применении стента Danis для лечения осложнений эндоскопического лигирования достоверно меньше, чем при использовании устройства как мероприятия первой линии ($\chi^2=4,43$, $p=0,036$). Саморасширяющийся стент продемонстрировал лучшие результаты по показателю летальности в группе лечения кровотечений после эндоскопического лигирования.

Сравнение зонд/стент в определенной клинической ситуации не выявило достоверных различий ни при использовании гаджетов как первичной меры гемостаза ($\chi^2=0,83$, $p=0,36$), ни при использовании при геморрагических осложнениях после лигирования ($\chi^2=1,299$, $p=0,255$). Таким образом, оба метода обладают сравнимыми результатами использования как мероприятия первой и второй линии.

Одним из важных показателей является безопасность методов, которая определялась по количеству осложнений после их применения. Наиболее тяжелыми являлись геморрагические осложнения, а именно-рецидивы пищеводно-желудочных кровотечений. Причины рецидивов были различными и напрямую зависели от выбранного метода лечения. В группе 1 время баллонной тампонады ограничено 24 часами. Данное ограничение связано с возможным развитием эрозивно-некротических изменений слизистой оболочки пищевода. Однако, этого времени может быть недостаточно для достижения стойкого

гемостаза. В группе 2 риск развития рецидива кровотечения сопряжен как с миграцией саморасширяющегося стента с потерей его тампонирующей функции, так и с попытками его повторного репозиционирования. При эндоскопическом лигировании развитие рецидива кровотечения связано с отторжением лигатур, как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде. Серьезные осложнения методик, рассматриваемых в исследовании, были отмечены в 1 группе в 16,9% случаев, во 2 группе- у 40% пациентов, в 3 группе- в 12,5% наблюдений (табл.5).

Таблица 5. Осложнения методик по группам

Осложнения	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Рецидивы ПЖК	11(15,5%)	4(16,0%)	3(12,5%)
Аспирационные осложнения	1(1,4%)	2(8,0%)	0
Перфорация пищевода	0	1(4,0%)	0
Рубцовые изменения пищевода	0	2(8,0%)	0
Миграция устройства (без ПЖК и аспирации)	0	1(4,0%)	0

Во всех группах отмечались геморрагические осложнения. В 1 группе, доля рецидивов ПЖК составила 15,5%. Очевидно, что зонд-обтуратор не может рассматриваться как метод окончательного гемостаза. Распускание манжет зонда необходимо сочетать с осуществлением методик, направленных на достижение стойкой остановки кровотечения и эрадикации варикозных вен. Во 2 группе рецидивы ПЖК возникли в 16% случаев, что было обусловлено миграцией стента в дистальном или проксимальном направлении с потерей его тампонирующей функции и потребностью дальнейшего репозиционирования. Для профилактики данного осложнения нами предложен способ фиксации стента нитью за проксимальный конец к носовой перегородке. Данная методика значительно улучшила результаты применения стентирования, устранила миграцию устройства и ликвидировала связанные с ней геморрагические осложнения. В группе эндоскопического лигирования рецидивы кровотечений развивались в 12,5% случаев, что было обусловлено ранним отторжением лигатур. Сравнительный анализ геморрагических осложнений показал, что достоверной разницы по данному показателю между 1,2,3 группами нет ($\chi^2=0,151$, $p=0,928$).

В группе баллонной тампонады и стентирования отмечены аспирационные

осложнения. В 1 группе в 1 случае, что, однако, не привело к летальному исходу. Во 2 группе в 2х случаях, с дальнейшим развитием ОРДС, что послужило причиной смерти. В группе лигирования аспирационных осложнений не отмечено. Достоверных различий в частоте возникновения аспирационных осложнений между группами не отмечено ($\chi^2=4,065$, $p=0,132$).

Помимо указанных выше, в группе стентирования пищевода отмечены осложнения, непосредственно связанные с методикой. В 1 случае произошла перфорация пищевода при выполнении манипуляции. У 2 пациентов после удаления стента диагностирована циркулярная короткая рубцовая стриктура пищевода в области расположения проксимального конца устройства.

Расчёт давления, которое оказывают стент Danis и зонд Сенгстакена-Блекмора в математической модели показал, что расчетное давление, оказываемое на стенку пищевода саморасширяющимся стентом составляет 85 кПа, а пищеводной манжетой зонда-обтуратора - 55 кПа. Отмечено так же, что при расширении нитинолового стента, помимо воронкообразного расширения концов, что предусмотрено производителем для фиксации, присутствуют эффекты dogboning («собачьей кости») и foreshortening («укорочения»). Таким образом, формирование рубцового кольца в месте проксимального конца стента Danis можно считать специфическим, конструктивно обусловленным осложнением метода.

Проанализировано развитие осложнений в группах 1 и 2 в зависимости от клинической ситуации использования (табл.6).

Таблица 6. Осложнения в зависимости от показаний к вмешательству в 1 и 2 группах

Летальность		Зонд-обтуратор, абс.(%)		Стентирование пищевода, абс.(%)	
		Первая линия	Вторая линия	Первая линия	Вторая линия
Пациенты с осложнениями	с	10/55(16,9%)	2/16(12,5%)	8/13(61,5%)	2/12(16,7%)

Частота развития осложнений зонда Сенгстакена-Блекмора в первой подгруппе достоверно не отличается от второй подгруппы ($\chi^2=0,285$, $p=0,594$). Таким образом, зонд-обтуратор имеет одинаковую безопасность как при первичной его установке, так и при геморрагических осложнениях после эндоскопического лигирования. В группе 2 частота развития осложнений была

достоверно ниже в подгруппе использования стента как мероприятия второй линии ($\chi^2=5,24$, $p=0,023$).

При попарном сравнении зонда и стента в первичной клинической ситуации зонд-обтуратор имел достоверно меньшее ($\chi^2=10,155$, $p=0,002$) количество осложнений (10/55) по сравнению со стентом Danis (8/13). В подгруппе лечения геморрагических осложнений лигирования показатель частоты развития осложнений не имел достоверных различий ($\chi^2=0,021$, $p=0,89$) в группах 1 (2/16) и 2 (2/12). Полученные данные свидетельствуют о том, что баллонная тампонада обладает высоким профилем безопасности, вне зависимости от показаний к ее применению. На этапе первичного гемостаза баллонная-тампонада является более безопасной и предпочтительной манипуляцией в сравнении с установкой саморасширяющегося стента, при использовании которого развивается большее количество жизнеугрожающих осложнений.

Саморасширяющийся стент может быть использован как манипуляция второй линии при развитии рецидива кровотечения из постлигатурных эрозий и в тех случаях, когда возможности эндоскопических манипуляций исчерпаны. При лечении кровотечений после эндоскопических вмешательств стентирование сопоставимо по безопасности с зондом-обтуратором и имеет больший временной срок для выбора метода окончательного гемостаза.

После баллонной тампонады и стентирования пищевода пациентам выполнены различные вмешательства, направленные на достижение окончательного гемостаза. После баллонной тампонады, для окончательной остановки кровотечения: 47 больным (из 49 выживших) был выполнен сеанс эндоскопического лигирования, 2 пациентам эндоскопическая склеротерапия. В группе стентирования пищевода (18 выживших), после удаления стента у 5 пациентов было выполнено ЭЛ и у 2- ТИПС. 1 пациент – ТИПС и лигирование. 10 пациентам (55,6%), из подгруппы больных, которым стент устанавливался для лечения осложнений лигирования, дополнительных манипуляций не потребовалось. Эндоскопическое лигирование на высоте кровотечения, само по себе является манипуляцией окончательного гемостаза (85,0%), в связи с чем,

выполнение каких-либо вмешательств в группе 3 потребовалось только у 3 пациентов из 20 (15,0%) при развитии рецидива кровотечения на фоне раннего отторжения лигатур.

Учитывая, что баллонная тампонада и стентирование на являлись методами окончательного гемостаза, а завершались на госпитальном этапе выполнением эндоскопических или рентгенэндоваскулярных вмешательств, мы посчитали некорректным оценивать гемостатический эффект и летальность в отдаленном периоде для данных групп пациентов. Отдаленные результаты прослежены у 20 больных в группе эндоскопического лигирования. К окончанию 2-х летнего периода наблюдения летальность составила 45% и в 33,3% была обусловлена рецидивами кровотечений из ВРВ. Другие случаи летального исхода связаны с декомпенсацией основного заболевания. Выживаемость пациентов группы эндоскопического лигирования представлена моделью Каплана-Майера (рис.3).

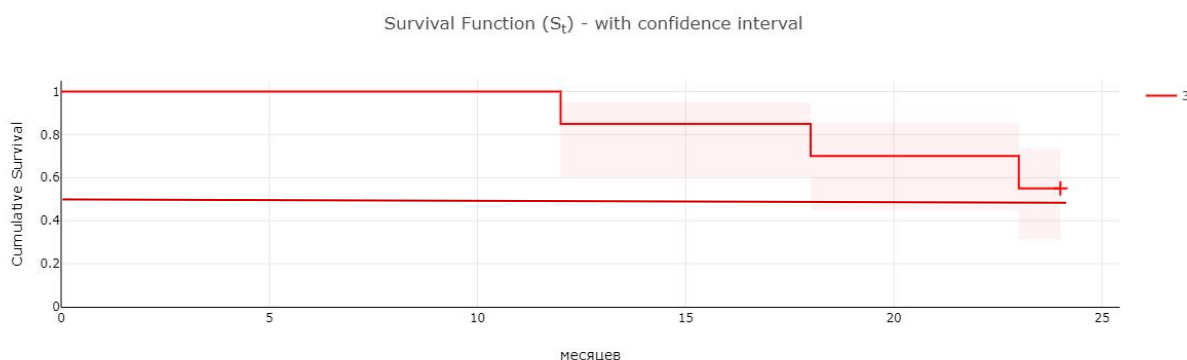


Рисунок 3. Выживаемость в отдаленном периоде в группе ЭЛ

Гемостатический эффект ЭЛ вен пищевода оценивали, регистрируя рецидивы ПЖК в отдаленном периоде в сроки до 24 мес.(табл. 7)

Таблица 7. Рецидивы ПЖК в отдаленном периоде после ЭЛ вен пищевода

Сроки наблюдения	Рецидивы ПЖК, чел	%
2 мес	2	10,0%
3 мес	(+1)3	15,0%
12 мес	(+2)5	25,0%
24 мес	(+1)6	30,0%

Наибольшее падение гемостатического эффекта в группе лигирования отмечено в первые 12 месяцев после вмешательства, что подчеркивает

необходимость регулярного эндоскопического контроля.

Экономическую составляющую лечения оценивали по показателям среднего койко-дня, среднего койко-дня в ОРИТ и средней стоимости лечения.

Средняя продолжительность госпитального периода в группах составила 9,62; 11,68 и 9,71 день соответственно. При статистической обработке по методу Краскела-Уолиса получены достоверные различия по данному показателю среди 3-х групп ($\chi^2=7,11$, $p=0,029$). При попарном сравнении методом Мана-Уитни различия касались 1/2 групп ($p=0,03$) и 2/3 групп ($p=0,025$). В группах сравнения 1/3 достоверных различий не выявлено ($p=0,191$). Таким образом, пациенты из группы использования стента Danis имеют достоверно больший срок пребывания в стационаре, чем больные из групп зонда-обтуратора и лигирования.

Средний койко-день в ОРИТ составил по группам 1,2,3 соответственно 3,75; 3,4; 2,25 дней. При множественном сравнении по Краскелу-Уолису выявлены различия среди 3-х групп. ($\chi^2=12,44$, $p=0,002$). Однако, попарные сравнения методом Мана-Уитни не подтвердили достоверной разницы в группах сравнения 1/2 и 2/3 ($p=0,124$, $p=0,184$). В группах 1/3 в вероятностью более 99% отмечено, что время пребывания в ОРИТ было меньше в группе эндоскопического лигирования ($p=0,000$).

Средняя стоимость лечения по группам 1,2,3 составила 81799; 185124 и 120904 рублей соответственно. При множественном сравнении с высокой долей вероятности отмечена достоверная разница по исследуемому показателю. ($\chi^2=42,89$, $p=0,000$). При попарном сравнении для всех исследуемых пар 1/2, 2/3 и 1/3 получены аналогичные результаты ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$ соответственно). Таким образом, стоимость лечения была достоверно выше в группе применения саморасширяющегося нитинолового стента. Самым экономичным методом является-использование зонда-обтуратора. При прочих равных условиях по показателям выживаемости, гемостатическому эффекту зонд Сенгстакена-Блекмора выгодно отличается по экономической целесообразности.

Проведенная работа позволила оценить эффективность и другие важные аспекты применения методов первичного гемостаза при кровотечении из

варикозных вен пищевода в различных клинических ситуациях и сформулировать алгоритм их использования с учетом современных эндоскопических технологий (рис.4).

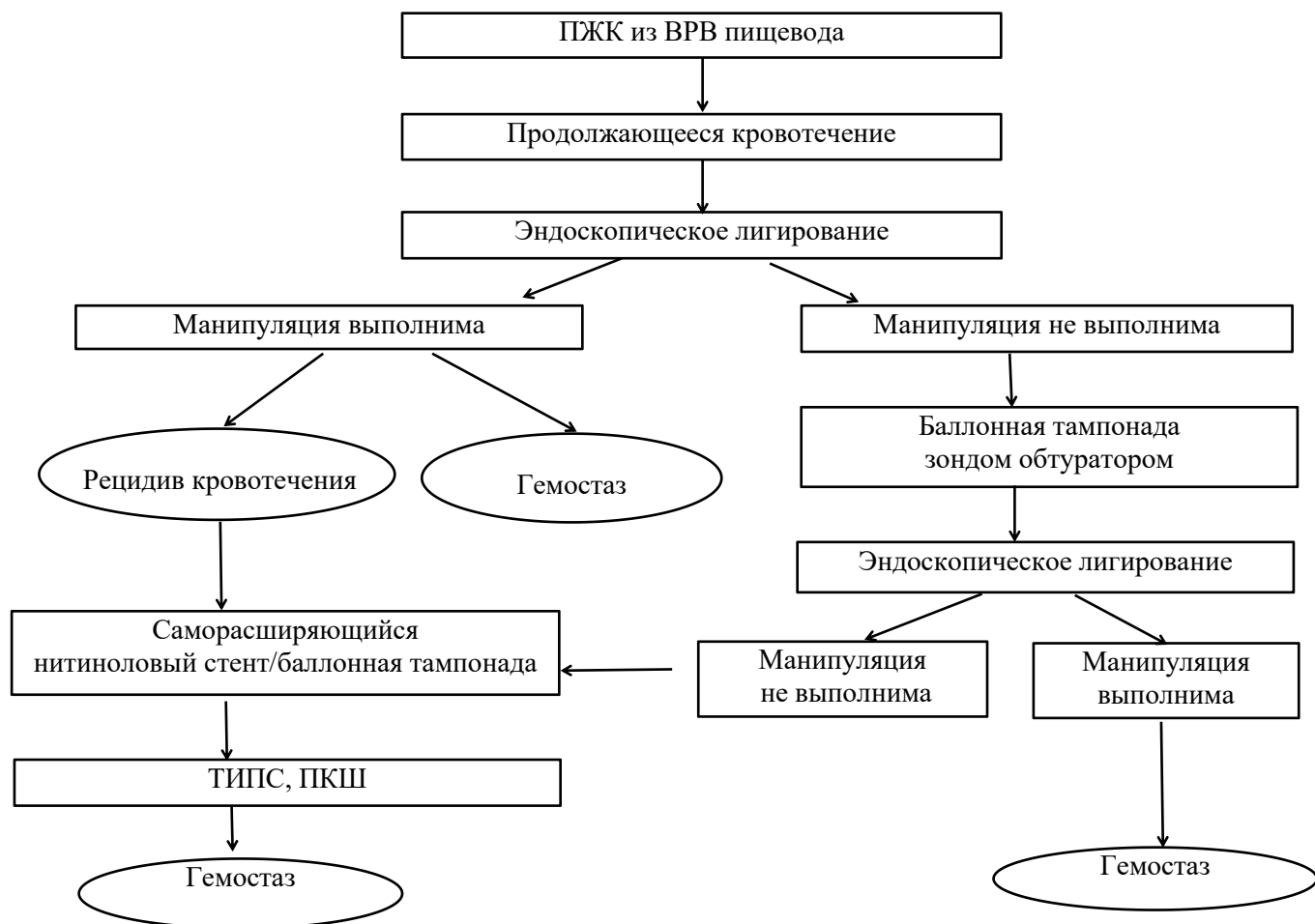


Рисунок 4. Алгоритм лечения кровотечения из ВРВ пищевода с учетом современных эндоскопических технологий

Выводы

1. Показатели гемостатической эффективности зонда-обтуратора Сенгстакена-Блекмора, саморасширяющегося стента и эндоскопического лигирования при продолжающемся кровотечении из вен пищевода сопоставимы и составляют 100%. Зонд-обтуратор имеет достоверно больший показатель выполнимости метода (100%) по сравнению с эндоскопическим лигированием (88.9%) и использованием нитинолового саморасширяющегося стента (92.6%).

2. Ближайшие результаты использования зонда-обтуратора, саморасширяющегося стента и эндоскопического лигирования сопоставимы между собой и имеют высокую эффективность по показателю стойкого гемостатического эффекта по

группам: 84,5%; 84,0%; 87,5%. Летальность в ближайшем периоде после вмешательств достоверно не различалась и составляет 31,0%, 28,0% и 16,7% соответственно.

3. При использовании саморасширяющегося нитинолового стента выявлено достоверно большее число осложнений, как по сравнению с группой зонда-обтуратора, так и в сравнении с группой эндоскопического лигирования. К специфичным осложнениям применения саморасширяющегося нитинолового стента относятся: миграция стента с потерей тампонирующей функции и рецидивом кровотечения (16,0%), аспирация (8,0%), перфорация пищевода (4,0%), рубцовые изменения (8,0%). Группы зонда-обтуратора и эндоскопического лигирования по числу осложнений не различаются между собой.

4. Эндоскопическое лигирование является предпочтительным методом при осуществлении первичного гемостаза в случае кровотечения из варикозных вен пищевода, так как помимо непосредственной остановки кровотечения позволяет стать методом окончательного гемостаза. В отдаленном периоде ЭЛ в 85,0% позволяет добиться эрадикации или уменьшения степени варикозного расширения вен. Использование зонда Сенгстакена-Блекмора или саморасширяющегося стента не может считаться методом окончательного гемостаза и нуждается в последующем дополнительном выполнении эндоскопических, хирургических или рентгенэндоваскулярных методов.

5. При невыполнимости ЭЛ преимущество имеет зонд-обтуратор, как равнозначно-эффективный, высоко выполнимый, безопасный и общедоступный метод. Для лечения геморрагических осложнений эндоскопического лигирования в качестве метода непосредственного гемостаза одинаково эффективны саморасширяющийся нитиноловый стент и зонд-обтуратор Сенгстакена-Блекмора.

Практические рекомендации:

1. Применение саморасширяющегося нитинолового стента возможно только при локализации источника кровотечения в пищеводе.

2. Саморасширяющийся стент более рационально применять при лечении кровотечений, обусловленных осложнениями эндоскопических вмешательств.

При данном использовании отмечено меньшее количество осложнений и ниже показатель летальности.

4. Для предотвращения миграции нитинолового стента и потери его тампонирующей функции следует использовать метод фиксации стента за проксимальный конец к носовой перегородке.

5. В случае установки саморасширяющегося стента без дополнительной фиксации требуется регулярный рентгенологический контроль положения стента.

6. Для профилактики специфических осложнений – рубцевания стенки пищевода не следует превышать рекомендованного производителем времени нахождения саморасширяющегося нитинолового стента в пищеводе - 7 суток.

7. Использование зонда-обтуратора и саморасширяющегося нитинолового стента не могут являться окончательными методами гемостаза.

8. Учитывая высокую стоимость саморасширяющегося нитинолового стента и устройства для его экстракции, необходимость специально обученного персонала, а также с учетом полученных в исследовании результатов, целесообразно ограничить применение стента Danis геморрагическими осложнениями после эндоскопических вмешательств.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Жигалова С.Б., Шерцингер А.Г., Манукьян Г.В., Мусин Р.А., Маркаров А.Э., Бобылева Я.С./ Лечение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода нитиноловым стентом у больных с портальной гипертензией // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2020;(12):46-51.
2. Жигалова С.Б., Шерцингер А.Г., Манукьян Г.В., Малов С.Л., Афзалутдинова А.Р., Бобылева Я.С., Долгих Т.С. / Варикозные вены двенадцатиперстной кишки как причина «трудно» диагностируемого кровотечения при внепеченочной портальной гипертензии// Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2022;(8):106-109.
3. Бобылева Я.С., Манукьян Г.В., Жигалова С.Б., Шерцингер А.Г., Семенова Т.С./ Опыт применения стента Дениша для остановки кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода// Материалы XXVI Ежегодного Международного конгресса «Гепатология сегодня», 18-19 марта 2022, Москва, Россия// Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии, Приложение №59, 2021, №5, том 31, стр.32.
4. Жигалова С.Б., Манукьян Г.В., Шерцингер А.Г., Долгих Т.С., Афзалутдинова А.Р., Бобылева Я.С., Современные малоинвазивные подходы к гемостазу при кровотечениях из

варикозных вен пищевода у больных с портальной гипертензией//Материалы XXIX международного конгресса ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, 9-11 ноября 2022 г, Москва, стр 121-122.

5. S.Zhigalova, G.Manukyan, A.Shertsinger, T.Semenova, Y.Bobyleva «Clinical experience of application of Danis stent for hemostasis in esophageal variceal hemorrhage», тезисы Международной конференции, Постерный доклад.CONSENSUS WORKSHOP «PERSONALIZED CARE IN PORTAL HYPERTENSION», 27-30 Oct, Baveno VII, 2021.

Список сокращений

ВРВ- варикозное расширение вен

ДПК- двенадцатиперстная кишка

ОРДС- острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ- отделение реанимации и интенсивной терапии

ОЦК- объем циркулирующей крови

ПЖК- пищеводно-желудочное кровотечение

ТИПС-трансъюгулярное портосистемное шунтирование

ЭЛ-Эндоскопическое лигирование

MELD-model for End Stage Liver Disease (Модель терминальной стадии заболевания печени)