

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-214-6-84-88>

Влияние эндоскопического лигирования варикозных вен пищевода на выживаемость больных циррозом печени

Самарцев В. А.^{1,2}, Протасов В. В.³, Ложкина Н. В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Петропавловская, д. 26, г. Пермь, 614990 Россия)

² Государственного автономного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница № 4», (ул. КИМ, д. 2, г. Пермь, 614107 Россия)

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Пермского края «Краевая больница имени академика Вагнера Е. А.», (ул. Ломоносова, д. 102, Березники, Пермский край, 618419 Россия)

Для цитирования: Самарцев В. А., Протасов В. В., Ложкина Н. В. Влияние эндоскопического лигирования варикозных вен пищевода на выживаемость больных циррозом печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;214(6): 84–88. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-84-88

✉ Для переписки:

Протасов

Виталий

Витальевич

protasov.doc

@gmail.com

Самарцев Владимир Аркадьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии № 1; заместитель главного врача по хирургии

Протасов Виталий Витальевич, врач-эндоскопист эндоскопического отделения

Ложкина Наталья Валерьевна, к.м.н., заведующий эндоскопическим отделением, врач-эндоскопист

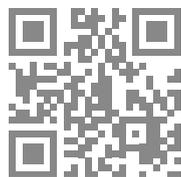
Резюме

Острое пищеводное варикозное кровотечение (ОПВК) является наиболее частой причиной декомпенсации цирроза печени (ЦП) и смерти пациента. Метод эндоскопического лигирования вариксов пищевода (ЭЛ ВРВП), в силу своей минимальной инвазивности, на сегодняшний день получил широкое распространение и рекомендован как наиболее предпочтительный.

Цель исследования — оценка выживаемости больных ЦП в группах urgently-элективного и элективного ЭЛ ВРВП. В статье представлен сравнительный анализ эффективности схем первичной и вторичной профилактики ОПВК у 161 больного ЦП.

Предложен новый фактор для стратификации риска декомпенсации ЦП. Предложенный нами индекс является сильным предиктором выживаемости пациентов.

EDN: FGIGTM



Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, острое пищеводное варикозное кровотечение, эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода (ЭЛ ВРВП), медиана выживаемости, стратификация риска декомпенсации цирроза печени, персонализированная медицина

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Effects of endoscopic variceal ligation on survival in cirrhotic patients

V. A. Samartsev^{1,2}, V. V. Protasov³, N. V. Lozhkina¹

¹ Perm State Medical University n.a. E. A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation, (26 Petropavlovsk str., Perm, 614990, Russia)

² City Clinical Hospital No.4 (2, KIM Str., Perm, 614107, Russia)

³ Regional Clinical Hospital named after Academician Wagner E. A., (102, Lomonosova Str., Berezniki, Perm Region, 618419, Russia)

For citation: Samartsev V. A., Protasov V. V., Lozhkina N. V. Effects of endoscopic variceal ligation on survival in cirrhotic patients. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;214(6): 84–88. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-84-88

✉ *Corresponding author:*

Vladimir A. Samartsev, MD, PhD, DSc, Full Professor, The Head of Department of General Surgery No.1; The Chief of Surgery; ORCID: 0000-0001-6171-9885

Vitaliy V. Protasov
protasov.doc@gmail.com

Vitaliy V. Protasov, Endoscopist, Endoscopy department
Natalia V. Lozhkina, PhD, The Head of Endoscopy department, Endoscopist

Summary

Acute esophageal variceal bleeding (AEVB) is a serious complication of liver cirrhosis and is leading cause in hepatic failure and death. Endoscopic variceal ligation (EVL) is the mainstream treatment mode for management of esophageal varices.

The aim of the study was to investigate survival rate in urgent — elective (secondary AEVB prophylaxis) and elective (primary AEVB prophylaxis) groups. This article intends to investigate regimens and long-term outcomes of primary or secondary prophylaxis of AEVB in 161 cirrhotic patients. A new risk factor for cirrhosis decompensation stratification is proposed. It is based on a number of necessary EVL bands to achieve sustained (at least 12 months) varix elimination. This study showed that survival rate was strongly inversely dependent on this newly proposed varix elimination index.

Keywords: cirrhosis, portal hypertension, acute esophageal variceal bleeding (AEVB), endoscopic variceal ligation (EVL), median survival, personalized medicine, varix elimination index

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Цирроз печени (ЦП) ежегодно уносит порядка миллиона жизней [1]. Доля летальных случаев в течение 12 месяцев у больных декомпенсированным ЦП достигает 80%. [2, 3]. Острое пищеводное варикозное кровотечение (ОПВК) является наиболее частой причиной декомпенсации ЦП и смерти пациента. Шестинедельная летальность несмотря на все достижения последних лет, по-прежнему остается высокой и варьирует пределах 15–20% [4, 5]. Метод эндоскопического лигирования вариксов пищевода (ЭЛ ВРВП), в силу своей минимальной инвазивности, на сегодняшний день получил широкое распространение и рекомендован как наиболее предпочтительный [6]. Обратной стороной ЭЛ, негативно влияющей на выживаемость больных после ОПВК, являются специфичные для метода осложнения, среди которых наиболее опасным является постлигатурное кровотечение, прямо зависимое по частоте развития от числа одномоментно установленных лигатур [7]. Ранее (до 12 часов после эпизода ОПВК) эндоскопическое вмешательство ассоциировано с более высокой частотой рецидива кровотечения [8]. Особый

интерес к проблеме влияния данной методики на выживаемость больных связан с крайне малочисленным количеством публикаций по отдаленным результатам ЭЛ ВРВП. Тенденцией эры прецизионной медицины является смещение акцентов от стандартизации к персонификации терапевтических подходов [9]. На сегодняшний день нет ни одной классификации для оценки риска рецидива вариксов после их элиминации. Возможно ли в принципе персонифицировать процесс ЭЛ? Сколько необходимо сеансов, каково допустимое количество лигатур за сеанс, как связана выживаемость пациентов после ЭЛ с тяжестью поражения печени и выраженностью ПП? Существует ли адаптационный предел, и есть ли «точка невозврата», когда рецидив вариксов после нескольких сессий ЭЛ становится невозможным?

Целью настоящего исследования является оценка выживаемости больных ЦП в группах urgently-элективного и элективного ЭЛ ВРВП в зависимости от индекса Child-Pugh, числа установленных в пищеводе лигатур и степени рубцовой облитерации вариксов.

Материалы и методы

Представлен ретро- и проспективный анализ эндоскопической первичной и вторичной профилактики и лечения ОПВК у пациентов с ЦП за период с мая 2008 г. по январь 2023 г. Критериями исключения из исследования служили: индекс Child-Pugh >12, печеночная энцефалопатия тяжелее первой стадии, коморбидный статус, включающий выраженную сердечную и/или дыхательную недостаточность и тромбоз воротной вены, смерть в течение четырех недель после первого эпизода ОПВК, отсутствие комплаенса, невозможность оценить отдаленный результат в связи с изменением региона проживания больного. В исследование включен 161 больной, 64 (39,8%) мужчины и 97 (60,2%) женщин в возрасте 30–89 лет, средний возраст 53 ± 12 года. У 51 (31,7%) пациента наблюдали ЦП в стадии компенсации (Child A), у 91 (56,5%) субкомпенсированный (Child B) и у 19 (11,8%) декомпенсированный (Child C) цирроз. Преобладающим этиологическим фактором ЦП был хронический вирусный гепатит у 64 (39,8%) больных, в 46 (28,6%) случаях этиологический фактор не установлен, алкогольный ЦП наблюдали у 44 (27,3%) пациентов, первичный билиарный цирроз у 6 (3,7%), токсический у 1 (0,6%) больного. Сопутствующая ВИЧ-инфекция выявлена у 13 (8,1%) пациентов. Эндоскопические вмешательства проводили с применением видеогастрокопов Pentax EG-290Kp под местной спрей-анестезией глотки 10% лидокаином. Для премедикации в качестве анксиолитика назначали перорально 10–20 мг фабомотизола дигидрохлорида («Афобазол»). В процессе эндоскопического исследования оценивали состояние слизистой оболочки пищевода, наличие стигматов и альтернативных источников кровотечения, форму, локализацию и площадь вариксов в пищеводе, а также наличие и состояние варикозных вен в желудке (ВРВЖ) и признаков портальной гипертензивной гастропатии. Для оценки степени ВРВП и ВРВЖ пользовались классификацией А. Г. Шерцингера (1986). ВРВП 2 степени выявили у 109 (67,7%) пациентов, 3 степени у 53 (32,3%). В 25 (15,5%) случаях, помимо вариксов желудка, регистрировали ВРВЖ, 1–2 степени у 23 (14,3%), 3 степени у 2 (1,2%) больных. Для выполнения ЭЛ использовали многозарядный однозарядный лигатор типа Stiegmann-Goff и 4–6 зарядные одноразовые эндолигаторы производства Wilson-Cook, MTW и Endostars. Лигатуры устанавливали в каудально-краниальной последовательности, в 1–13 сессий.

Диагностическим критерием элиминации (облитерации) ВРВП предлагаем считать эндоскопическую картину полного отсутствия варикозных вен в пищеводе на фоне пробы Вальсальвы (проба заключается в натуживании с задержкой на выдохе, что приводит к снижению преднагрузки сердца и повышению давления в вариксах

пищевода) [14,15]. По нашим наблюдениям всех больных можно разделить на 3 прогностических группы в зависимости от количества необходимых лигатур для получения устойчивого элиминационного ответа (УЭО), под которым предлагаем понимать отсутствие рецидива ВРВП в течение 12 и более месяцев. Предлагаем обозначать необходимое число лигатур для достижения УЭО, как индекс элиминации вариксов (ИЭВ). Таким образом, предложенная классификация носит клинический характер, основывается на результатах проведенной эндоскопической терапии и имеет целью быть инструментом оценки тяжести ЦП и предиктором выживаемости пациентов. Группе больных с первой степенью ИЭВ, соответствует диапазон его значений от 1 до 12, ИЭВ2: 13–22, ИЭВ3: ≥ 23 .

Фармакотерапия, в зависимости от клинической картины, включала: препарат терлипрессина реместип; некардиоселективные бета-блокаторы карведилол и пропранолол; антифибринолитики транексам и аминокaproновую кислоту; гемостатик этамзилат, антибиотик цефалоспоринового ряда цефтриаксон; ингибиторы протонной помпы: омепразол, пантопризол, рабепразол, лансопризол; гепатопротекторы: урсоедоксихолевую кислоту, адеметионин; гипоаммониемические препараты: лактулозу, лактитол, L-орнитин L-аспартат, рифаксимин); препарат альгината натрия гевискон-форте; диуретики фуросемид, торасемид и спиронолактон; препараты магния, кальция, калия и железа; витамины; изотонические инфузионные солевые растворы; препараты крови: свежезамороженная плазма, эритрогвозвесь и альбумин. С целью первичного гемостаза при невозможности визуализировать и лигировать область дефекта варикса в пищеводе устанавливали силиконовый двухбаллонный зонд-обтуратор Сенгстака-Блэкмора (60 мл воздуха в желудочный баллон, 60–90 мл в пищеводный) на сроки до 24 часов, затем выполняли ЭЛ ВРВП. При обнаружении дефекта варикса устанавливали лигатуру в его проекции, через 3–7 суток лигировали оставшиеся вариксы. После сессии ЭЛ в течение трех суток пациенты получали жидкую пищу.

Больные были разделены на три группы: одну контрольную и две исследуемых. В контрольной I (ургентной) группе все сессии ЭЛ выполняли в течение 4 недель после первого эпизода ОПВК, диспансерное наблюдение не проводили; у пациентов исследуемой II (ургентно-электрической) группы госпитализированных по поводу ОПВК, после достижения стойкого гемостаза сессии планового ЭЛ ВРВП продолжали в сроки до 16 месяцев, выполняли 2–11 сессий ЭЛ; у больных исследуемой III (электрической) группы ЭЛ ВРВП проводили с целью первичной профилактики ОПВК, лечение, проводимое в сроки до 25 месяцев включало от 1 до 12 сессий ЭЛ.

Результаты

К I группе, $n=42$ были отнесены 28 (66,7%) мужчин и 14 (32,3%) женщин в возрасте от 30 до 89 лет (среднее значение $52 \pm 15,6$); Распределение по степени

функциональных нарушений печени выглядело следующим образом: Child A 7 (16,7%), Child B 25 (59,9%), Child C 10 (23,8%) ЦП вирусной этиологии

наблюдали у 16 (38,1%) пациентов, алкогольной у 10 (23,8%). Этиология ЦП не установлена у 16 (38,1%) больных. ВРВП 2 степени регистрировали в 36 (85,7%) случаях, ВРВП 3 – у 6 (14,3%) пациентов. Сопутствующее ВРВЖ 2 степени фиксировали у 1 (2,4%) больных. ВИЧ был диагностирован в 3 (7,1%) случаях. В данной группе зарегистрирована наименьшая (12,5 месяцев) медиана выживаемости.

II группа, n=53, включила 35 (66%) мужчин и 18 (34%) женщин в возрасте от 32 до 75 лет (в среднем $52 \pm 11,1$); Child A 13 (24,5%), Child B 35 (66%), Child C 5 (9,5%). ЦП вирусной этиологии наблюдали в 20 (37,7%) случаях, алкогольной у 18 (34%), этиология ЦП не установлена у 13 (24,5%) пациентов, первичный билиарный цирроз (ПБЦ) у 1 (1,9%) больного, токсический гепатит у 1 (1,9%) больного. ВРВП 2 степени наблюдали в 27 (50,9%), ВРВП 3 степени в 26 (49,1%) случаях. ВРВЖ 2 степени регистрировали у 10 (18,9%) больных, 3 степени у 2 (3,8%). ВИЧ диагностирован у 3 (5,7%) пациентов. Медиана выживаемости у пациентов данной группы составила 28 месяцев.

У больных в III группе (n=66), состоящей из 34 (51,5%) мужчин и 32 (48,5%) женщин в возрасте 30–72 лет (в среднем $55 \pm 9,8$), Child A 31 (47%), Child B 31 (47%), Child C 4 (6%) ЦП в исходе вирусного гепатита регистрировали в 28 (42,4%), алкогольный цирроз в 16 (24,2%), ПБЦ в 5 (7,6%) случаях. У 17 (25,8%) пациентов этиология ЦП не установлена. В этой группе доля ВИЧ-инфицированных пациентов составила 7 (10,6%). При первичном эндоскопическом исследовании ВРВП 2 степени

был выявлен у 47 (71,2%) больных, ВРВП 3 степени у 19 (28,8%). ВРВЖ 2 степени регистрировали у 11 (16,7%) пациентов. В этой группе наблюдали самую высокую (33,5 месяцев) медиану выживаемости.

Устойчивый элиминационный ответ после завершения цикла сессий ЭЛ регистрировали у 44 (27,3%) больных (n=161).

В соответствии с предложенными критериями к группе ИЭВ1 отнесены 27 пациентов, 12 (44,4%) женщин, 15 (55,1%) мужчин в возрасте 32–72 года, в среднем $53,1 \pm 10,6$ года. Child A 15 (55,6%), Child B 12 (44,4%). ВРВП 2 ст. у всех 27 (100%). ЦП вирусной этиологии у 9 (33,3%), алкогольный у 10 (37%), неуточнённый в 7 (26%), ПБЦ в 1 (3,7%). ВИЧ инфицированы 2 (7,4%). Выживаемость в этой группе варьировала в пределах 25–108 месяцев, медиана выживаемости была самой высокой и составила 72 месяца.

Группа ИЭВ2, n=10, включала 6 (60%) женщин и 4 мужчины (40%) в возрасте 39–69, в среднем $56,6 \pm 9,7$ лет. Child A 3 (30%), Child B 7 (70%). ВРВП 2 ст. у 6 (60%), ВРВП 3 ст. у 4 (40%). ВИЧ инфицированных не было. Значения выживаемости составили 35–129 месяцев, медиана 52,5.

Группа ИЭВ3, n=7, состояла из 2 (22,2%) женщин и 5 (77,8%) 4 мужчин в возрасте 44–72 года, в среднем $57,4 \pm 10,2$. Child A 1 (14,3%), Child B 4 (57,1%), Child C 2 (28,6%). ВРВП 2 ст. у 4 (44,4%), ВРВП 3 ст. у 3 (65,6%). ВИЧ инфицированных не было. Выживаемость варьировала в пределах 16–46 месяцев с медианой 35 месяцев.

Обсуждение

Визуальная эндоскопическая картина венозных коллатералей в пищеводе безусловно отражает степень портальной гипертензии и позволяет в некоторой степени прогнозировать риск кровотечения. Впервые критерии эндоскопической оценки степени ВРВП на основе их диаметра, цвета и формы была предложены Brick I. V. и Palmer E. D. (1964) [10]. Позже Dagradi A. E. (1966) описал визуальные маркеры угрожающего кровотечения («красные маркеры» и «вишневые пятна») [11]. Westaby D. (1982) предложил оценивать способность вариксов противостоять нагнетанию воздуха в просвет пищевода, косвенно свидетельствующую о степени портальной гипертензии [12]. Известны также классификации Conn H. O. (1967), Kumagai Y. (1976), Endo M. (1977), Raquet K. J. (1982), Soehendra N. (1986), Шерцингера А. Г. (1986), Cale's P. (1990), Soehendra N., Binmoeller K. (1997), Японского общества по изучению портальной гипертензии (1980, 1991, 2010), Североитальянского общества эндоскопистов (Бавенская классификация, Baveno VI, 2013 – Baveno VII 2022) [4]. В 2016 году Philips C. A. с соавт. опубликовал подробный обзор всех известных классификаций ВРВП [13]. В эпоху цифровизации и объективизации результатов эндоскопического исследования, для описания локализации фокусов патологии, помимо известных ориентиров (физиологические и анатомические сужения пищевода и линия

пищеводно-желудочного эпителиального перехода), представляется необходимым более точный координатный принцип описания его внутренней поверхности. Мы в 2016 году предложили при описании стенки пищевода использовать разделение на 4 условных сектора (правая стенка – сектор А, задняя стенка – сектор В, левая – сектор С и передняя стенка – сектор D. Путем выделения 4 вертикальных уровней в каудо-краниальном направлении, получаем 16 сегментов, из которых 3 каудальных уровня имеют протяженность 3 см, а четвертый, краниальный – по длине не ограничен. Документация точного расположения патологических образований (дефект варикозной вены, резидуальный варикс, рубец, язва, эрозия, полип, фокус метаплазии), таким образом, производится с учетом координат сегментов внутренней поверхности пищевода, например, В1 – дистальный сегмент на задней стенке над областью пищеводно-желудочного перехода протяженностью по оси равный трем сантиметрам. Данный принцип описания эндоскопической картины наряду с предложенной нами клинической классификацией на основе взаимосвязи ИЭВ и выживаемости пациентов, являются по сути факторами персонализированного подхода к терапии больных ЦП и ВРВП.

С целью более точной оценки эндоскопической картины после ЭЛ, на этапе, когда видимой картины ВРВП визуально уже нет, мы предлагаем

дополнительно использовать пробу Вальсальвы направленную на выявление скрытых вариксов, лишенных связи с поверхностными венами пищевода, но сообщающихся с сетью глубоких вен посредством вен-перфорантов. Мы считаем

целесообразным считать целью ЭЛ достижение именно устойчивого элиминационного ответа, то есть отсутствие остаточных или рецидивных вариксов по истечении как минимум 12 месяцев после последней сессии ЭЛ.

Выводы

Таким образом, в результате проведенного исследования была выявлена обратная связь между продолжительностью достижения устойчивого элиминационного ответа и степенью компенсации ЦП, ожидаемой корреляции между индексом Child-Pugh, степенью выраженности ВРВП и медианой выживаемости. Предложенный нами индекс элиминации

вариксов является сильным предиктором выживаемости пациентов вне зависимости от этиологии ЦП и наличия сопутствующей ВИЧ инфекции. Ургентно-элективный и элективный подход, диспансерное наблюдение в процессе вторичной и первичной профилактики ОПВК, также ассоциированы с более высокой медианой выживаемости больных ЦП.

Литература | References

- Mokdad A. A., Lopez A. D., Shahraz S., Lozano R., et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med.* 2014 Sep 18;12:145. doi: 10.1186/s12916-014-0145-y.
- D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006 Jan;44(1):217-31. doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.013.
- Fleming K.M., Aithal G. P., Card T.R., West J. All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study. *Liver Int.* 2012 Jan;32(1):79-84. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02517.x.
- de Franchis R., Bosch J., Garcia-Tsao G., Reiberger T., et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022 Apr;76(4):959-974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022.
- Abraldes J.G., Villanueva C., Bañares R., Aracil C., et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol.* 2008 Feb;48(2):229-36. doi: 10.1016/j.jhep.2007.10.008.
- Ziqin S. Endoscopic treatment of esophagogastric varices bleeding. *Modern Digestive and Interventional Diagnosis and Treatment.* 2013;18(1): 27-29.
- Giri S., Sundaram S., Jearth V., Bhrugumalla S. Predictors of early bleeding after endoscopic variceal ligation for esophageal varices: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Hepatol.* 2022 Dec;8(4):267-277. doi: 10.5114/ceh.2022.123096.
- Wu K., Fu Y., Guo Z., Zhou X. Analysis of the timing of endoscopic treatment for esophagogastric variceal bleeding in cirrhosis. *Front Med (Lausanne).* 2022 Dec 1;9:1036491. doi: 10.3389/fmed.2022.1036491.
- Magaz M., Baiges F., Hernández-Gea V. Precision medicine in variceal bleeding: Are we there yet? *J Hepatol.* 2020 Apr;72(4):774-784. doi: 10.1016/j.jhep.2020.01.008.
- Brick I.B., Palmer E. D. One thousand cases of portal cirrhosis of the liver. Implications of esophageal varices and their management. *Arch Intern Med.* 1964 Apr;113:501-11. doi: 10.1001/archinte.1964.00280100009003.
- Dagradi A.E., Stempien S. J., Owens L. K. Bleeding esophagogastric varices. *Arch Surg.* 1966 Jun;92(6):944-7. doi: 10.1001/archsurg.1966.01320240132029.
- Westaby D., MacDougall B.R.D., Saunders J. B. et al. A study of risk factors in patients with cirrhosis and variceal bleeding. In: Westaby D, MacDougall BRD, Williams R, eds. *Variceal Bleeding.* – London: Pittman Medical, 1982.
- Philips C. A., Sahney A. Oesophageal and gastric varices: historical aspects, classification and grading: everything in one place. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2016 Aug;4(3):186-95. doi: 10.1093/gastro/gow018.
- Hosking S.W., Robinson P., Johnson A. G. Effect of valsalva's manoeuvre and hyoscine butylbromide on the pressure gradient across the wall of oesophageal varices. *Gut.* 1987 Sep;28(9):1151-6. doi: 10.1136/gut.28.9.1151.
- Garcia-Tsao G., Groszmann R.J, Fisher R.L., et al. Portal pressure, presence of gastro-esophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology.* 1985 May-Jun;5(3):419-24. doi: 10.1002/hep.1840050313.