

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-227-7-82-86>

Предикторы возникновения кровотечений из вен пищевода у больных циррозом печени

Федосеев А. В., Бударев В. Н., Инютин А. С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, (ул. Высоковольная, д. 9, г. Рязань, 390026, Россия)

Для цитирования: Федосеев А. В., Бударев В. Н., Инютин А. С. Предикторы возникновения кровотечений из вен пищевода у больных циррозом печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(7): 82–86. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-227-7-82-86

✉ Для переписки:

Бударев

Вадим Николаевич

budarev.v@yandex.ru

Федосеев Андрей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, травматологии и ортопедии

Бударев Вадим Николаевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры общей хирургии, травматологии и ортопедии

Инютин Александр Сергеевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры общей хирургии, травматологии и ортопедии

Резюме

Цель исследования: выявить клиничко-лабораторные предикторы возникновения кровотечений из вен пищевода у больных циррозом печени и оценить их практическую значимость.

Материалы и методы. Материалом исследования стали результаты обследования 50 пациентов, проходивших лечение в гастроэнтерологическом отделении по поводу цирроза печени и 160 пациентов хирургических отделений, госпитализированных по поводу возникшего вследствие цирроза печени кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. Все пациенты были подвергнуты стандартному набору общеклинических исследований, ультразвуковому исследованию органов брюшной полости, видеоэзофагогастродуоденоскопии.

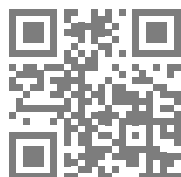
Результаты. При сравнении больных циррозом печени с кровотечением из вен пищевода и без него между группами была выявлена статистически достоверная разница по половозрастному составу, уровню билирубина крови, коэффициенту де Ритиса. В то же время различий по этиологии и степени тяжести цирроза печени, уровню белка крови, диаметру воротной и селезеночной вен, доле пациентов с асцитом не обнаружено.

Заключение. Выявление у пациента с циррозом печени коэффициента де Ритиса равного или превышающего 1,8 может рассматриваться как предиктор высокой опасности кровотечения из вен пищевода (чувствительность параметра 60,87%, специфичность 93,94%) и может быть рекомендовано для определения нуждающихся в первоочередном проведении мероприятий первичной профилактики.

Ключевые слова: цирроз печени, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: WDQRFU



Predictors of bleeding from esophagus veins in patients with liver cirrhosis

A. V. Fedoseev, V. N. Budarev, A. S. Inyutin

Ryazan State Medical University (9, Vysokovoltynaya street, Ryazan, 390026, Russia)

For citation: Fedoseev A. V., Budarev V. N., Inyutin A. S. Predictors of bleeding from esophagus veins in patients with liver cirrhosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(7): 82–86. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-227-7-82-86

✉ Corresponding author:

Vadim N. Budarev

budarev.v@yandex.ru

Andrey V. Fedoseev, MD, PhD, DmedSci, Professor, Head of the Department of General surgery, traumatology and orthopedy; ORCID: 0000-0002-6941-1997, SPIN: 6522-1989

Vadim N. Budarev, MD, PhD, Associate Professor of the Department of General surgery, traumatology and orthopedy, Ryazan State Medical University; ORCID: 0000-0001-5517-0005, SPIN: 1814-5841

Alexander S. Inyutin, MD, PhD, DmedSci, Associate Professor, Professor of the Department of General surgery, traumatology and orthopedy; ORCID: 0000-0001-8812-3248, SPIN: 7643-9022

Summary

Aim: to identify clinical and laboratory predictors of bleeding from the esophageal veins in patients with liver cirrhosis and evaluate their practical significance.

Materials and methods. The study materials were the results of an examination of 50 patients treated in the gastroenterology department for liver cirrhosis and 160 patients in surgical departments hospitalized for bleeding from esophageal varices due to liver cirrhosis. All patients were subjected to a standard set of general clinical examinations, ultrasound examination of the abdominal organs, and videoesophagogastroduodenoscopy.

Results. When comparing patients with cirrhosis of the liver with and without bleeding from the veins of the esophagus, a statistically significant difference was revealed between the groups in the gender and age composition, blood bilirubin level, and de Ritis coefficient. At the same time, no differences were found in the etiology and severity of liver cirrhosis, blood protein levels, the diameter of the portal and splenic veins, and the proportion of patients with ascites.

Conclusions. The detection of a de Ritis coefficient equal to or exceeding 1.8 in a patient with liver cirrhosis can be considered a predictor of a high risk of bleeding from the esophageal veins (sensitivity of the parameter 60.87%, specificity 93.94%) and can be recommended for identifying those in need of priority measures primary prevention.

Keywords: cirrhosis of the liver, bleeding from varicose veins of the esophagus

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

Введение

Цирроз печени является весьма распространённым в нашей стране заболеванием. По некоторым оценкам в России проживает около 4 миллионов человек с компенсированным циррозом печени и около 450 тысяч с декомпенсированным [1]. Данная патология является смертельно опасной, причём непосредственная причина гибели пациента может быть различной. Один из возможных вариантов – смерть в результате развития такого осложнения как кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. Частота его возникновения у больных декомпенсированным циррозом печени составляет 4% в год [2]. Ещё страшнее то обстоятельство, что по данным статистики около 50% пациентов погибает в результате первого же эпизода кровотечения [3, 4]. В течение 2-х лет после первого эпизода у 100% больных возникает повторное кровотечение [5]. Приведённые цифры подчёркивают значимость данной проблемы.

Как и в отношении многих других заболеваний, важным направлением работы с пациентами, страдающими от кровотечений из вен пищевода, является профилактика. Потенциальная возможность предотвратить развитие угрожающего жизни осложнения могла бы значительно улучшить прогноз. В свою очередь, для обеспечения

эффективной профилактики требуется выполнения ряда условий. Одно из них – наличие максимально полного перечня предикторов. Безусловно, работа по формированию такого перечня была проведена уже давно. Согласно литературным данным, основные признаки высокой угрозы возникновения в ближайшее время кровотечения из вен пищевода это их напряжённость, III степень расширения и локализация в проксимальной части пищевода, выраженная дилатация пищевода, тяжёлые васкулопатии в пищеводе и гастропатия, портокавальный градиент более 12 мм рт. ст., цирроз печени класса C по Child-Pugh, тромбоз воротной вены у больных циррозом печени [6, 7].

Приведённый список достаточно обширный и разноплановый, что, однако, не делает вопрос окончательно закрытым. Очевидно, дополнение его новыми пунктами, либо уточняющей информацией может способствовать повышению эффективности профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода.

Цель исследования: выявить клинико-лабораторные предикторы возникновения кровотечений из вен пищевода у больных циррозом печени и оценить их практическую значимость.

Материалы и методы

Идеология проведённого исследования заключалась в следующем. Кровотечение из вен пищевода – одно из многих, но необязательное проявление цирроза печени. Соответственно, существует возможность сравнить тех пациентов с циррозом печени, у которых это осложнение развилось и тех,

у кого нет. При этом группа сравнения должна быть сопоставима по тяжести основного заболевания. Она была сформирована из пациентов, у которых не было кровотечения, но они нуждались в госпитализации и проходили лечение по поводу цирроза печени в терапевтическом стационаре. Выявленные

между двумя сформированными описанным способом группами различия потенциально могут оказаться информативными в качестве предикторов возникновения кровотечений из вен пищевода.

Материалом исследования стали результаты обследования 210 пациентов, проходивших лечение в городе Рязани в 2016–2023 годах в трёх разных стационарах: 50 больных – в гастроэнтерологическом отделении Городской клинической больницы № 4, 106 – в хирургических отделениях Больницы скорой медицинской помощи, 54 – в хирургическом отделении Областной клинической больницы. Во всех случаях при поступлении был поставлен диагноз цирроз печени. Серьёзным различием был то, что у пациентов хирургических стационаров в обязательном порядке имело место кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (собственно, и определявшее необходимость госпитализации),

а у больных гастроэнтерологического отделения этого осложнения не было.

Все больные, включённые в исследование, были подвергнуты стратификации тяжести цирроза печени по Child-Pugh, определению индекса MELD, были выполнены общий, биохимический анализы крови, коагулограмма, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, видеоэзофагогастродуоденоскопия.

В ходе исследования рассматривались как категориальные, так и количественные данные. Анализируемые категориальные данные представлены в виде долей и частот от общего числа исследуемых (%), а количественные – в виде групповых средних (M) и стандартного отклонения (SD). При сравнении средних величин в нормально распределённых совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента.

Результаты

Половозрастная структура обеих групп представлена в таблице 1. Первое, что бросается в глаза при анализе представленных данных – очень большая диспропорция по половому составу. Также очевидно, что если возраст женщин, госпитализируемых по поводу цирроза печени, практически не зависит от наличия или отсутствия кровотечения, то мужчины с кровотечениями заметно моложе тех, у кого его не было. Констатировать, что мужской пол и молодой возраст являются предрасполагающими факторами к возникновению кровотечений из вен пищевода только на этом основании, было бы неверно. Дело в том, что свой вклад в указанную диспропорцию могут вносить сугубо социальные факторы, в первую очередь приверженность лечению – параметр, который сильно зависит от возраста и пола.

Этиология цирроза печени у пациентов, включённых в исследование, представлена в таблице 2. В рассматриваемых группах она оказалась практически идентичной, достоверных различий не выявлено ($t_{cr}=1,4$; $p>0,05$). Отсюда вывод: вероятность возникновения кровотечения из вен пищевода

от причины возникновения цирроза печени не зависит.

Структура групп по параметрам, отражающим степень тяжести цирроза печени представлена в таблице 3. Несмотря на то, что при рассмотрении распределения пациентов по классам шкалы Child-Pugh среди пациентов без кровотечений выявляется некоторое смещение спектра в сторону более лёгких вариантов, сопоставление среднего количества баллов по данной шкале не выявило статистически значимой разницы между двумя группами ($t_{cr}=1,63$; $p>0,05$). Отсюда следует вывод о том, что возникновение кровотечения из вен пищевода нельзя считать отражением простого прогрессирования заболевания и увеличения степени его тяжести. Наличие статистически значимой разницы по значению индекса MELD ситуацию не меняет.

Сравнивать рассматриваемые группы пациентов по показателям «красной крови» не имело никакого смысла. Очевидно, что более низкий уровень эритроцитов и гемоглобина у пациентов с кровотечением не предиктор, а следствие. Большее значение могло иметь сравнение биохимических параметров,

Таблица 1.
Основные
половозрастные
показатели срав-
ниваемых групп
Table 1.
Main gender and
age indicators of the
compared groups

Группа пациентов	Доля мужчин,%	Доля женщин,%	Средний возраст, лет	Средний возраст мужчин, лет	Средний возраст женщин, лет
Пациенты без кровотечения из ВРВ пищевода (n=50)	54,0	46,0	57,6±12,9	56,1±12,8	59,4±12,6
Пациенты с кровотечением из ВРВ пищевода (n=160)	81,9	18,1	48,1±12,0	45,3±10,0	58,6±10,9

Таблица 2.
Этиология цирроза
печени у пациен-
тов, включенных
в исследование
Table 2.
Etiology of liver
cirrhosis in patients
included in the study

Группа пациентов	Доля пациентов,%			
	токсический цирроз печени	цирроз печени вследствие вирусного гепатита	цирроз печени смешанной этиологии	цирроз печени неуточнённый
Пациенты без кровотечения из ВРВ пищевода (n=50)	46,0	20,0	22,0	12,0
Пациенты с кровотечением из ВРВ пищевода (n=160)	44,3	15,0	29,5	11,2

Таблица 3.
Структура групп пациентов по параметрам, отражающим степень тяжести цирроза печени
Table 3.
Structure of patient groups according to parameters reflecting the severity of liver cirrhosis

Группа пациентов	Среднее количество баллов по шкале Child-Pugh	Среднее значение индекса MELD	Доля пациентов с определённым классом по Child-Pugh, %		
			A	B	C
Пациенты без кровотечения из ВРВ пищевода (n=50)	9,6±2,1	15,1±4,9	12,0	46,0	42,0
Пациенты с кровотечением из ВРВ пищевода (n=160)	9,8±2,3	20,7±4,2	3,5	50,0	46,5

оно представлено в таблице 4. Полученные данные были весьма неоднородны по своей значимости для выявления важных с практической точки зрения закономерностей. Так, по таким параметрам как уровень белка крови и уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) статистически значимой разницы между двумя группами получено не было. Различия в уровнях международного нормализованного отношения (МНО) были достоверными статистически ($t_{cr}=3,43$; $p<0,05$), но не важными клинически. В реальных условиях такая разница никак себя не проявила бы, в обеих группах уровень МНО соответствовал лёгкой гипокоагуляции.

Однако проявили себя и другие ситуации. Средний уровень билирубина крови у пациентов с кровотечениями был выше в 1,6 раз ($t_{cr}=3,56$; $p<0,05$). Эта цифра не вызывала бы особого удивления если бы не тот факт, что при стратификации по Child-Pugh разницы между группами выявлено не было. Вероятно, свою роль сыграло то, что у ряда пациентов уровень билирубина крови был крайне высок, а это, в свою очередь, влияло на среднее значение даже при небольшом числе таких случаев. С уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) крови ситуация ещё сложнее. Среди заведомо более тяжёлой группы пациентов с кровотечениями он

был ниже в 1,7 раз. Данный факт заставил нас для проведения объективного анализа пойти по пути расчёта коэффициента де Ритиса для обеих групп. У пациентов с кровотечениями он был равен 1,8, а без кровотечений – 1,0, разница была статистически достоверной ($t_{cr}=2,6$; $p<0,05$). Таким образом, статистика показала, что среди пациентов гастроэнтерологического отделения подъём трансаминаз был синхронным, а преобладание подъёма уровня АСТ может быть расценено как предиктор возникновения кровотечения из вен пищевода.

В ходе анализа выявляемых при УЗИ признаков портальной гипертензии статистически достоверной разницы между группами по доле пациентов с асцитом ($t_{cr}=2,32$; $p>0,05$), диаметру воротной вены ($t_{cr}=1,84$; $p>0,05$), диаметру селезёночной вены ($t_{cr}=1,57$; $p>0,05$) не было.

Что касается эндоскопической картины, прямое сравнение рассматриваемых групп было бы некорректно. Тем не менее, отметим, что у пациентов с кровотечением в 100% случаев были соответствующие изменения в пищеводе. У пациентов гастроэнтерологического отделения в 47,4% случаев изменений вен пищевода не выявлено, 23,7% случаев – расширение вен I степени, 21,1% случаев – II степени, 7,8% случаев – III степени.

Таблица 4.
Значения ключевых показателей биохимического анализа крови и коагулограммы пациентов, включённых в исследование
Table 4.
Values of key indicators of biochemical blood test and coagulogram of patients included in the study

Группа пациентов	Средний параметр из биохимического анализа крови и коагулограммы					
	Белок крови, г/л	Билирубин общий, мкмоль/л	Билирубин прямой, мкмоль/л	АСТ, ед/л	АЛТ, ед/л	МНО
Пациенты без кровотечения из ВРВ пищевода (n=50)	69,7	50,9	18,2	115,9	111,8	1,44
Пациенты с кровотечением из ВРВ пищевода (n=160)	63,1	83,2	29,4	114,6	64,1	1,94

Обсуждение

В отличие от клинических параметров, полученные данные биохимических исследований требуют обсуждения. Среди них наиболее перспективными в плане прогнозирования угрозы возникновения кровотечений из вен пищевода после первичного анализа оказались уровень билирубина крови и коэффициент де Ритиса. Для практического использования необходимо обозначить тот конкретный уровень биохимического параметра крови, который можно будет считать предвестником высокой вероятности возникновения кровотечения из вен пищевода. Здесь возможны различные подходы. Мы предлагаем наиболее простой, но, в то же время, достаточно логичный вариант.

Проведённое исследование показало, что если у абстрактного пациента с циррозом печени

уровень билирубина повысится до величины 83,2 мкмоль/л, он перестанет отличаться по данному параметру от среднестатистического больного, госпитализируемого в хирургический стационар по поводу кровотечения из вен пищевода. Соответственно, указанную цифру как раз и можно принять в качестве условного уровня, за которым возникновение кровотечения является ожидаемым событием. Исходя из ровно такой же цепочки рассуждений, пациент с коэффициентом де Ритиса равным или большим, чем 1,8 также попадает в категорию с высокой угрозой возникновения кровотечения.

При оценке показателей информативности рассматриваемых параметров были получены следующие результаты. Для уровня билирубина крови при

заданном пороге 83,2 мкмоль/л чувствительность $Se=18,75\%$, специфичность $Sr=77,14\%$, точность $Ac=43,37\%$. Для коэффициента де Ритиса при заданном пороге 1,8 чувствительность $Se=60,87\%$, специфичность $Sr=93,94\%$, точность $Ac=74,68\%$.

Приведённые цифры показывают, что учёт уровня билирубина крови в качестве предиктора возникновения кровотечения из вен пищевода характеризуется неприемлемо низкой чувствительностью. В то же время показатели информативности учёта коэффициента де Ритиса оказались достаточно высокими для практического применения.

Резюмируя представленные данные можно сделать несколько выводов.

1. Достоверность такого предиктора угрозы кровотечения из вен пищевода как «Цирроз печени класса C по Child-Pugh» вызывает некоторые

сомнения, не получив подтверждения в ходе проведённого исследования.

2. Предиктор угрозы кровотечения из вен пищевода «Портокавальный градиент более 12 мм рт. ст.» не может быть использован на основании косвенных признаков высокого давления в системе воротной вены, таких как степень расширения воротной и селезёночной вен.
3. Оценка уровня коэффициента де Ритиса у пациентов с циррозом печени может быть рекомендована для выявления нуждающихся в первоочередном проведении мероприятий первичной профилактики, начиная с назначения препаратов, снижающих давление крови в системе воротной вены, и заканчивая выполнением превентивного эндоскопического лигирования вен пищевода.

Литература | References

1. Litvinova E. S., Kharchenko A. V. Analysis of the frequency of liver cirrhosis depending on morphogenetic and morphological features. *Regional Bulletin*. 2020;(17):4–5. (In Russ.)
Литвинова Е. С., Харченко А. В. Анализ частоты циррозов печени в зависимости от морфогенетических и морфологических особенностей. *Региональный вестник*. – 2020. – № 17. – С. 4–5.
2. Onnitsev I. E., Bugaev S. A., Ivanusa S. Ya. et al. Prevention of recurrent bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach among patients with decompensated liver cirrhosis. *Kazan Medical Journal*. 2019;100(2):333–339. (In Russ.)
Онницев И. Е., Бугаев С. А., Ивануса С. Я. и соавт. Профилактика рецидива кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. *Казанский медицинский журнал*. – 2019. – Т. 100, № 2. – С. 333–339.
3. Litvinchuk D. V., Danilau D. E., Karpov I. A. Risk prediction of portal hypertension in patients with HCV-associated liver cirrhosis. *Hepatology and gastroenterology*. 2019;(3):55–60. (In Russ.)
Литвинчук Д. В., Данилов Д. Е., Карпов И. А. Прогнозирование риска портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С. *Гепатология и гастроэнтерология*. – 2019. – № 3. – С. 55–60.
4. Zagainov V. E., Vasenin S. A., Ryabova E. N. et al. [Experience in monitoring and managing a patient with liver cirrhosis in a multidisciplinary hepatology center]. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020;22(S):81. (In Russ.)
Загайнов В. Е., Васенин С. А., Рябова Е. Н. и соавт. Опыт наблюдения и ведения пациента с циррозом печени в условиях многопрофильного гепатологического центра. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2020. – Т. 22, Прил. – С. 81.
5. Sapronova N. G., Khoronko Yu. V., Kosovtsev E. V. Features of the prevention of complications in patients with liver cirrhosis before and after transjugular intrahepatic portosystemic stent shunting. *Almanac of the Institute of Surgery named after A. V. Vishnevsky*. 2022;(1):82. (In Russ.)
Сапронова Н. Г., Хоронько Ю. В., Косовцев Е. В. Особенности профилактики осложнений у пациентов с циррозом печени до и после операции трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного стент-шунтирования. *Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского*. – 2022. – № 1. – С. 82.
6. Zhigalova S. B., Manukiyany G. V., Shertsinger A. G., Fandeyev E. E., Semenova T. S., Korshunov I. B., Martirosyan R. A. Prognostic criteria of variceal bleeding in patients with portal hypertension. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2018;23(4):76–85. (In Russ.) doi: 10.16931/1995–5464.2018476–85.
Жигалова С. Б., Манукьян Г. В., Шерцингер А. Г., Фандеев Е. Е., Семенова Т. С., Коршунов И. Б., Мартиросян Р. А. Прогностические критерии кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных портальной гипертензией. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018;23(4):76–85. doi: 10.16931/1995–5464.2018476–85.
7. Ivashkin V. T., Mayevskaya M. V., Pavlov Ch. S. et al. Clinical recommendations of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association for the treatment of complications of liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. 2016;26(4):71–102. (In Russ.)
Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С. и соавт. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. – 2016. – Т. 26, № 4. – С. 71–102.