

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ЦИРРОТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Хоронько Ю.В., Дударев С.И., Козыревский М.А.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: kozyrevskiy@mail.ru

Методики, позволяющие оценить состояние пациента с осложнениями портальной гипертензии (ПГ), обусловленной циррозом печени (ЦП), а также обеспечивающие возможность прогнозирования исходов жизнеугрожающих состояний и перспектив применения портосистемных шунтирующих пособий (система Child-Turcotte-Pugh и шкала MELD), имеют ряд существенных недостатков. С целью их устранения нами разработана и апробирована в клинических условиях более совершенная система прогнозирования, базирующаяся на интерпретации объективных параметров. Клинический материал включает 103 пациента с варикозными пищеводно-желудочными кровотечениями, которые последовательно подверглись комплексным гемостатическим мероприятиям (общепринятым медикаментозным в сочетании с эндоскопическим лигированием) и операции трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (TIPS/ТИПС). Разработанный прогностический инструмент (запатентован Патентом РФ) включает алгоритм интерпретации таких показателей, как длительность терапии диуретиками, количество эпизодов кровотечений в анамнезе, уровни билирубина, калия плазмы, гемоглобина и креатинина, которым, в зависимости от выраженности, присваиваются баллы от 1 до 4 и по их сумме определяется риск развития жизнеугрожающего осложнения или исхода предстоящего вмешательства. Методика позволяет стратифицировать пациентов в группы риска и проводить дифференцированную интенсивную терапию.

Ключевые слова: портальная гипертензия, варикозное кровотечение, система Чайлд-Пью, шкала MELD, трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (TIPS/ТИПС).

PROGNOSE OF LIFE-THREATENING COMPLICATIONS OF PORTAL HYPERTENSION IN CIRRHOTIC PATIENTS

Khoronko Yu.V., Dudarev S.I., Kozyrevskiy M.A.

GBOU VPO "Rostov State Medical University" Ministry of Health of Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: kozyrevskiy@mail.ru

The methods that allow us to estimate a condition of cirrhotic patient with complicated portal hypertension and to predict the perspectives of life-threatening conditions and results of portosystemic shunting interventions (Child-Turcotte-Pugh system and MELD score) have some significant disadvantages. In order to eliminate some negative effects of these methods we proposed the new prognostic system that based on interpretation of objective laboratory and definite clinical parameters (Patent of Russia). 103 patients with variceal esophago-gastric hemorrhage underwent sequential procedures of recommended hemostatic therapy (including selective vasoconstrictors, fresh frozen plasma, fibrinolysis inhibitors), endoscopic band ligation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). Early, intermediate- and long-term results of the treatment were analyzed. The prognostic instrument consists of the following components: length of diuretics' use (months), bleedings' episodes, bilirubin, hemoglobin, creatinine and potassium levels. The method allows to stratificate patients to four risk's groups, predict outcomes of life-threatening complications and of the TIPS procedure and improve intermediate and long-term survival.

Keywords: portal hypertension, variceal bleeding, Child-Turcotte-Pugh score, MELD score, transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS).

Портальная гипертензия (ПГ) при циррозе печени (ЦП) чревата развитием жизнеугрожающих состояний, таких, как варикозные пищеводно-желудочные кровотечения, гепаторенальный синдром и печеночная кома в исходе энцефалопатии [4, 6]. Наиболее частым и грозным осложнением ПГ является кровотечение из пищеводно-желудочных вариксов [3, 9]. В тех случаях, когда достижение гемостаза происходит без применения

эндоскопических и оперативных методов, рецидив в течение года развивается у 80–90 % [5, 10]. Примерно у трети пациентов выраженная кровопотеря может привести к резкой декомпенсации функции печени вследствие снижения портальной перфузии [4, 8]. Эффективными методами декомпрессии в системе воротной вены считаются портосистемные шунтирующие вмешательства и прежде всего – трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (TIPS/ТИПС) [1, 2], устраняющее главный патогенетический фактор осложнений, а именно, ПГ. Однако для определенной части пациентов, страдающих циррозом, даже миниинвазивная процедура TIPS/ТИПС, не говоря уже о трансабдоминальных шунтирующих операциях, сопровождающихся значительной хирургической и анестезиологической медикаментозной агрессией, может оказаться непереносимой вследствие усугубления печеночной недостаточности [3, 8].

В данном контексте важное значение приобретают прогностические системы, наибольшее распространение среди которых получила методика, предложенная Child-Turcotte-Pugh (СТР), и шкала MELD [6, 7, 10]. Система СТР, будучи одним из ключевых компонентов оценки тяжести состояния пациентов с ЦП и текущей тактики лечения, имеет весьма существенный недостаток, а именно – субъективность интерпретации отдельных параметров (таких, как выраженность асцита и стадии энцефалопатии). Шкала MELD, вполне удобная для прогнозирования исходов планируемого шунтирующего вмешательства и трансплантации печени, в значительной мере теряет свои очевидные достоинства у пациентов с варикозными пищеводно-желудочными кровотечениями и гепаторенальным синдромом.

Целью настоящего исследования является разработка системы прогнозирования риска планируемой операции TIPS/ТИПС и исходов жизнеугрожающих осложнений ПГ цирротического генеза, более совершенной по сравнению с существующими.

Материал и методы. Среди 134 пациентов, подвергнутых операции TIPS/ТИПС в отделении портальной гипертензии РостГМУ в период 2007–14 гг., у 103 из них показанием были варикозные пищеводно-желудочные кровотечения. Асцит, рефрактерный к медикаментозным мероприятиям, явился поводом к выполнению этого вмешательства еще у 31 больного, из числа которых в 13 случаях был также диагностирован гепаторенальный синдром II типа.

Из 103 пациентов с варикозными геморрагиями шунтирующее вмешательство выполнено на фоне острого кровотечения у 7 человек (при безуспешности медикаментозных мер гемостаза и эндоскопического лигирования), но у большинства – у 96 больных, – операция TIPS/ТИПС была предпринята в сроки от 2-х недель до 4-х месяцев после состоявшегося эпизода геморрагии. У всех пациентов ПГ была вызвана цирротическим

поражением печени. Среди них было 63 (61,2 %) мужчин и 40 (38,8 %) женщин. Средний возраст составил $49,2 \pm 9,7$ лет, подавляющее большинство больных были трудоспособного возраста (доля лиц от 20 до 55 лет составила 72,8 %). В большинстве случаев ЦП был вирус-ассоциированным (52,4 %), при этом у 6 пациентов (5,8 %) это был гепатит В, у 42 больных (40,8 %) – гепатит С, у 5 (4,8 %) – В и С, и еще у одного пациента (0,97 %) – D и С. Наличие пищеводно-желудочного варикоза было установлено в ходе фиброэзофагогастроскопии у всех 103 больных. 40 человек (38,8 %) перенесли 2 и больше эпизодов геморрагий. У 13 пациентов (12,6 %) была выявлена клинически манифестированная печеночная энцефалопатия.

В ходе исследования проанализированы клиничко-лабораторные факторы, оказывающие наиболее существенное влияние на выживаемость пациентов. Обработку полученных данных проводили при помощи лицензионных программ Microsoft Excel 2010 и “Statistica 6.0”, рекомендованных для статистического анализа медико-биологических данных.

Результаты и обсуждение

Из 103 оперированных нами больных у 67 кровотечение состоялось в недавнем анамнезе (от 12 до 40 суток). Все они на фоне острой геморрагии поступали в скорпомощной стационар, где получали комплекс лечебных мероприятий, увенчавшихся успехом в виде остановки кровотечения, но у них сохранялся высокий риск его рецидива, что стало показанием для выполнения операции TIPS/ТИПС. Еще 7 пациентов были подвергнуты операции TIPS/ТИПС на фоне продолжающегося пищеводно-желудочного кровотечения, которое не удалось остановить применением общепринятых методов гемостаза, в том числе эндоскопического лигирования, либо вследствие раннего рецидива геморрагии. Остальные 29 больных оперированы с отсрочкой длительностью в иных случаях до 4-х месяцев, которая была обусловлена проведением лечения, направленного на коррекцию постгеморрагической анемии, выраженной печеночной недостаточности, либо гепаторенального синдрома, которые были спровоцированы, либо усугублены состоявшимся кровотечением. Также показанием к проведению порто-системного шунтирующего вмешательства было установление при плановом эндоскопическом исследовании прогрессирования варикоза пищеводных вен с появлением эндоскопических маркеров возможного разрыва варикса.

Как показали результаты наших исследований, течение послеоперационного периода у пациентов при равных баллах по Child-Turcotte-Pugh и MELD может значительно различаться. У одних оно может быть гладким, а у других – осложниться прогрессированием гепаторенального синдрома. Рамки существующих систем прогнозирования CTP и MELD

ограничены и не позволяют учесть некоторые особенности течения заболевания у пациентов с ПГ цирротического генеза, осложненной пищеводно-желудочным кровотечением. Именно это обстоятельство и послужило поводом для подробного анализа факторов, неучтенных в общепринятых шкалах прогнозирования.

Проведенные нами исследования установили у больных с ПГ цирротического генеза клинико-лабораторные показатели, позволяющие в упорядоченной совокупности оценить степень операционного риска предполагаемого портосистемного шунтирующего вмешательства. Так, длительность терапии диуретиками (в месяцах) является более объективным отражением выраженности и резистентности асцита, чем, например, периметр живота. Количество эпизодов пищеводно-желудочных геморрагий в анамнезе характеризует адаптационные возможности организма пациента к данному осложнению, причем наличие нескольких эпизодов кровотечений, которые пациенту удалось пережить, является более благоприятным прогностическим признаком, нежели однократная состоявшаяся геморрагия. Уровень билирубина (мкмоль/л) отражает экскреторную и метаболическую составляющие функции печени. Уровень калия плазмы (ммоль/л) может расцениваться как весьма информативный в отношении нарушения функции почек, так как является предиктором гепаторенального синдрома. Количество гемоглобина (г/л) по истечении 7–14 дней после геморрагии иллюстрирует компенсаторные возможности системы кроветворения в целом и печени, как её составного элемента, в частности. Уровень креатинина (мкмоль/л) является важным показателем развития и прогрессирования гепаторенального синдрома. Перечисленные признаки в комплексе дают представление о компенсаторных возможностях систем организма, функциональное состояние которых в наибольшей степени определяет исход операции портосистемного шунтирования. Эти данные позволяют повысить точность отбора пациентов для операции TIPS/ТИПС.

Разработанный прогностический инструмент (Патент РФ №2492479 «Способ оценки риска трансъюгулярного внутripеченочного портосистемного шунтирующего хирургического вмешательства у больных с портальной гипертензией цирротического генеза») включает в себя алгоритм интерпретации таких показателей, как: длительность терапии диуретиками (в месяцах), эпизоды кровотечений в анамнезе (количество), уровни билирубина (мкмоль/л), калия плазмы (ммоль/л), гемоглобина (г/л) и креатинина (мкмоль/л). В зависимости от степени выраженности данных показателей им присваиваются баллы от 0 до 4, согласно таблице 1, и, по их сумме, определяется риск развития жизнеугрожающего осложнения или исхода предстоящего портосистемного шунтирующего вмешательства.

Таблица 1

Присвоение баллов по диапазонам признаков лабораторных и анамнестических
данных

Анамнестические и лабораторные данные	Значения / (баллы)		
	Длительность терапии диуретиками (месяцы)	Не применялись / (0)	Менее 6 мес / (1)
Эпизоды кровотечений в анамнезе	не было / (0)	2 и более / (1)	1 эпизод / (2)
Билирубин (мкмоль/л)	менее 55 / (1)	менее 55 / (1)	55 и более / (3)
Калий плазмы (ммоль/л)	менее 5,0 / (0)	5,0-7,0 / (2)	более 7,0 / (3)
Гемоглобин (Г/л)	более 100 / (1)	70-100 / (2)	менее 70 / (3)
Креатинин (мкмоль/л)	менее 110 / (1)	110-160 / (3)	более 160 / (4)

Интерпретация суммы баллов:

Группа риска В (низкий риск) – менее 8 баллов

Группа риска С (средний риск) – 8–11 баллов

Группа риска D (высокий риск) – 12–17 баллов

При попадании пациента в группу риска В вероятность успешного исхода операции TIPS/ТИПС высока. Попадание в группу С означает, что прогнозируемый риск шунтирующего вмешательства средний. Такому больному необходимо проведение подготовительных лечебных мероприятий, которые могут обеспечить его переход в менее рискованную группу В. Если же сумма баллов заставляет отнести пациента в группу риска D – вероятность успеха предстоящей операции низкая. Это диктует необходимость проведения интенсивной терапии до стабилизации состояния пациента.

Согласно данной методике был рассчитан прогноз для 103 больных (из них у 44 ретроспективно). В результате у 67 пациентов была установлена группа В (низкий риск), у 22 – группа С (средний риск) и еще у 14 больных – группа риска D (высокий риск).

Изучение течения послеоперационного периода и катамнестический анализ подтвердили применимость разработанной нами прогностической системы. Полученные данные сгруппированы в таблицу 2.

Таблица 2

Распределение умерших пациентов по группам риска разработанной методики
прогнозирования и показатели выживаемости

	Группа риска В	Группа риска С	Группа риска D
Количество больных	67	22	14
Абсолютное количество умерших пациентов	2	7	14
Процент умерших относительно группы	3,0	31,8	100,0
Медиана	40,4	25,3	15,1

выживаемости (месяцы)			
Среднее отклонение выживаемости	$\pm 14,89$	$\pm 5,44$	$\pm 8,37$

На основании проведения сравнительного анализа показателей выживаемости в трёх сформированных группах риска нами были отмечены значимые различия между группами пациентов (критерий $\chi^2= 81,32$ $P<0,00001$). Графическое выражение данных различий представлено на Рис.1.

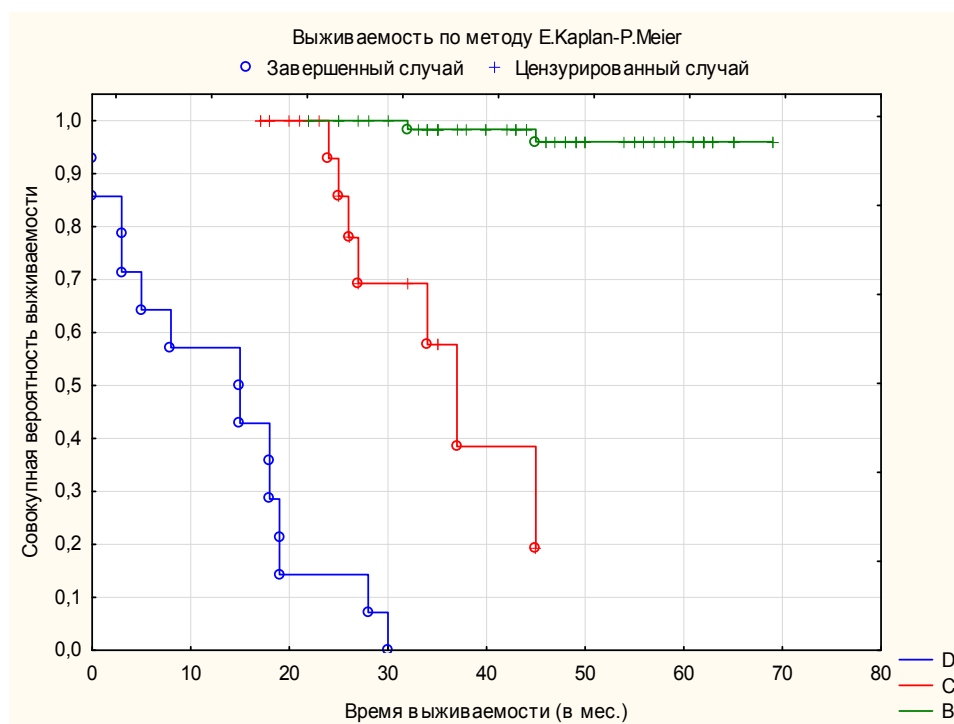
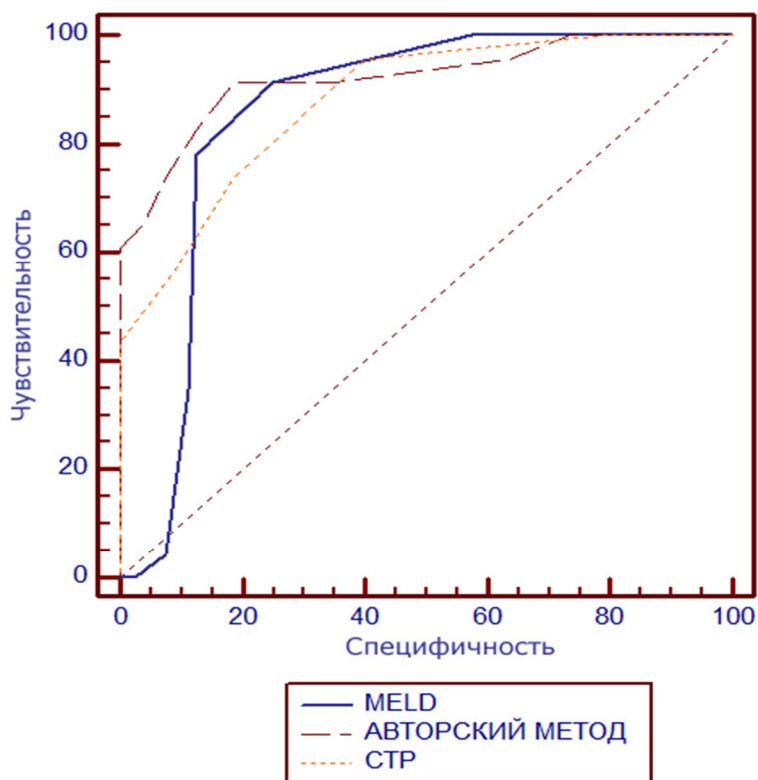


Рис. 1. Сравнительная характеристика выживаемости в исследуемых группах по E.Kaplan – P.Meier

Руководствуясь задачами настоящего исследования, нами проведен анализ прогностической эффективности разработанной методики в сравнении со шкалой СТР и системой MELD на основании анализа 103 историй болезни. Показательными являются графические данные анализа ROC-кривых, представленные на рис.2.

Преимуществами разработанной методики является неинвазивное определение факторов риска планируемой операции портосистемного шунтирования, нетрудоёмкость расчета, не требующая специальной вычислительной техники, повышение прогностической точности за счет использования показателей функционального резерва печени и почек, а также показателей, отражающих выраженность ПГ и её осложнений, которые являются

основными причинами смерти пациентов с ЦП. Разработанный способ оценки риска объединяет положительные стороны уже имеющихся прогностических систем и учитывает не принятые ранее во внимание факторы, оказывающие существенное влияние на выживаемость больных.



Система прогнозирования	Интервал AUC
Child-Turcotte-Pugh	0,880
MELD	0,857
Авторская методика	0,921

Рис. 2. ROC кривые прогностических систем СТР, MELD и разработанной системы

Заключение

Общепринятые методики, позволяющие оценить состояние больного при ЦП и прогнозировать исход портосистемного шунтирующего вмешательства (система Child-Turcotte-Pugh и шкала MELD), хотя и находят применение в качестве инструментов для выбора оптимальных лечебных мероприятий у пациентов с различной степенью выраженности печеночной недостаточности, но имеют существенный недостаток, а именно: их эффективность заметно снижается при варикозных пищеводно-желудочных

кровотечениях, обусловленных ПГ цирротического генеза, так как они не учитывают ряд клинико-лабораторных показателей, имеющих высокую прогностическую ценность. Стратификация пациентов в группы риска (низкого, умеренного, высокого) позволяет индивидуализировать предоперационную подготовку и проводить дифференцированную интенсивную терапию, способствующую снижению риска предстоящего вмешательства, что повышает эффективность медикаментозной и хирургической портальной декомпрессии.

Список литературы

1. Затевахин И.И., Цициашвили М.Х., Шиповский В.Н., Монахов Д.В., Шагинян А.К., Мызников И.В. Малоинвазивные методы лечения осложнений портальной гипертензии // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2009. – № 2. – С.4-11.
2. Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Алентьев С.А. Портокавальное шунтирование в лечении больных циррозом печени с синдромом портальной гипертензии // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – Т.13, № 4. – С.76-80.
3. Хоронько Ю.В., Микрюков В.А. Прогнозирование исходов операций порто-системного шунтирования при портальной гипертензии, осложненной варикозным пищеводным кровотечением // Вестник экспериментальной и клинической медицины. – 2014. – Прил.1. – С.32.
4. Шерцингер А.Г., Чжао А.В., Ивашкин В.Т. [и др.]. Лечение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т.18, no. 3. – С.110-129.
5. Cat T.B., Liu-DeRyke X. Medical management of variceal hemorrhage // Crit Care Nurs Clin North Am. 2010. – Vol. 22. – No. 3. – P. 381-393.
6. Cholongitas E., Papatheodoridis G.V., Vangeli M., Terreni N., Patch D., Burroughs A.K. Systematic review: the model for end-stage liver disease – should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? // Aliment Pharmacol Ther. – 2005. – Vol.22, no.11–12. – P.1079-1089.
7. Christensen E. Prognostic models including the Child–Pugh, MELD and Mayo risk scores - where are we and where should we go? // Journal of Hepatology. – 2004. – V.41. – P.344–350.
8. Frye J.W., Perri R.E. Perioperative risk assessment for patients with cirrhosis and liver disease // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. – 2009. – Vol.3, no.1. – P.65-75.
9. Garcia-Tsao G., Sanyal A.J., Grace N.D., Carey W.D. Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis // Am J Gastroenterol. 2007. – No.102. – P.2086–2102.

10. Wang M.T., Liu T., Ma X.Q., He J. Prognostic factors associated with rebleeding in cirrhotic inpatients complicated with esophageal variceal bleeding //Chin Med J (Engl). 2011. – Vol. 124. – No.10. – P. 1493-1497.