

На правах рукописи

Олевская Елена Рафаиловна

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ
ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА
У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ
С ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

14.01.04 – Внутренние болезни

14.01.17 – Хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Челябинск – 2019

Работа выполнена на кафедре Госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, доцент **Долгушина Анастасия Ильинична**
доктор медицинских наук, профессор **Тарасов Алексей Николаевич**

Официальные оппоненты:

Буевров Алексей Олегович – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, профессор;

Пальгова Людмила Константиновна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный университет", научно-клинический и образовательный центр гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий, профессор;

Короткевич Алексей Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – Филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургии, урологии, эндоскопии и детской хирургии, профессор

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России).

Защита диссертации состоится «23» декабря 2019 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.117.04 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (www.chelsma.ru).

Автореферат разослан «___» _____ 2019 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

А. И. Сеницкий

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Цирроз печени (ЦП) занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваний органов пищеварения, являясь причиной более чем 1,4 миллиона летальных исходов ежегодно во всем мире (Basnayake S. K., Easterbrook P. J. Wide variation in estimates of global prevalence and burden of chronic hepatitis B and C infection cited in published literature // J. Viral. Hepat. 2016. Vol. 23, № 7. P. 545–559). По данным отечественных и зарубежных публикаций, показатели смертности при ЦП варьируют в широких пределах, что связано с различиями в распространенности основных этиологических факторов, таких как употребление алкоголя и инфекции гепатита В и С (Рачковский М. И., Черногорюк Г. Э., Белобородова Е. В. и др. Влияние пола и возраста на выживаемость больных циррозом печени вирусной и алкогольной этиологии // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 5. С. 303–307; Mokdad A. A., Lopez A. D., Shahrz S. et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis // BMC Medicine. 2014. Vol. 12. P. 145). Вместе с тем выяснение реальной эпидемиологической картины относительно ЦП весьма актуально для успешного решения задачи профилактики и лечения самого ЦП и его осложнений (Бобров А. Н. Цирроз печени: этиологические, эпидемиологические, клинико-диагностические и профилактические аспекты по данным 15-летнего (1996–2010 гг.) наблюдения в многопрофильном госпитале : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2011. 290 с.).

Наиболее грозным осложнением ЦП и портальной гипертензии (ПГ) и доминирующей причиной смерти у больных ЦП является кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) и желудка. В лечении пищеводно-желудочных кровотечений эндоскопические методы играют значимую роль. Однако приоритетная в настоящее время и высокоэффективная методика эндоскопического лигирования (ЭЛ) ВРВП имеет ряд недостатков (Кошевой А. П. Совершенствование диагностики и тактики лечения больных с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и желудка : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2009. 21 с.). Помимо варикозного кровотечения, по некоторым литературным данным, у пациентов с ЦП в качестве источников кровотечения могут выступать и другие изменения слизистой оболочки, их частота и клиническая значимость остаются малоизученными (Мунхжаргал Б., Петрунько И. Л., Цэрэндаш Б.-У. Портальная гипертензионная гастропатия: вопросы диагностики // Сибирский медицинский журнал. 2013. № 1. С. 17–21).

Основной концепцией ведения пациентов с ЦП в настоящий момент является профилактика и терапия, направленные на предупреждение прогрессирования заболевания, замедление сроков развития печеночной недостаточности и необходимости трансплантации печени (Tsochatzis E. A., Bosch J., Burroughs A. K. Liver cirrhosis // Lancet. 2014. Vol. 383, № 9930. P. 1749–1761). Течение ЦП, как и

ряда других хронических заболеваний, во многом определяет влияние сложных взаимодействий большого числа факторов риска. Оценка прогноза течения ЦП и выявление предикторов неблагоприятного прогноза остаются востребованными. Современной тенденцией формирования плана терапии каждого пациента является переход от общеклинических рекомендаций к персонифицированному подходу, учитывающему индивидуальные характеристики больного, переход от практики лечения одного заболевания к подходу, ориентированному на пациента (Наумова Л. А., Осипова О. Н. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 5. С. 105–112). При этом влияние сопутствующих заболеваний на течение и прогноз ЦП практически не представлено в отечественной и зарубежной литературе, более того, в некоторых рандомизированных клинических исследованиях коморбидность пациента стала критерием исключения из исследования (Оганов Р. Г., Драпкина О. М. Полиморбидность: закономерности формирования и принципы сочетания нескольких заболеваний у одного пациента // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016. Т. 15, № 4. С. 4–9). Интеграция индивидуальных параметров пациента в прогностическую модель позволит оптимизировать подходы к терапии ЦП и его осложнений, тактику предтрансплантационного кондиционирования.

Цель исследования

Установить значимость клинических и эндоскопических факторов неблагоприятного прогноза у больных циррозом печени с портальной гипертензией и оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия при кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Задачи исследования

1. Проанализировать показатели заболеваемости, смертности и госпитальной летальности при циррозе печени за последнее десятилетие в крупном промышленном регионе на примере Челябинской области.

2. Изучить структуру сопутствующей патологии у пациентов с различной этиологией, течением и исходами цирроза печени с портальной гипертензией и определить влияние коморбидности на неблагоприятный прогноз у данной категории больных.

3. Дать характеристику состояния слизистой оболочки эзофагогастродуоденальной зоны и источников кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных циррозом печени с портальной гипертензией.

4. Оптимизировать мероприятия при профилактике кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка путем разработки методики измерения давления в варикозно расширенных венах пищевода, оценки клинической значимости различных показателей манометрии и модификации медикаментозного сопровождения эндоскопического лигирования.

5. Исследовать зависимость приверженности к эндоскопическому лечению больных циррозом печени с портальной гипертензией от клинико-демографических показателей и определить влияние этого показателя на прогноз заболевания.

6. На основании разработанной математической модели установить наиболее значимые факторы неблагоприятного прогноза по данным трехлетнего наблюдения за когортой больных циррозом печени с портальной гипертензией.

Методология и методы исследования

Дизайн исследования. Исследование двухэтапное. Дизайн второго этапа исследования представлен на рисунке 1.

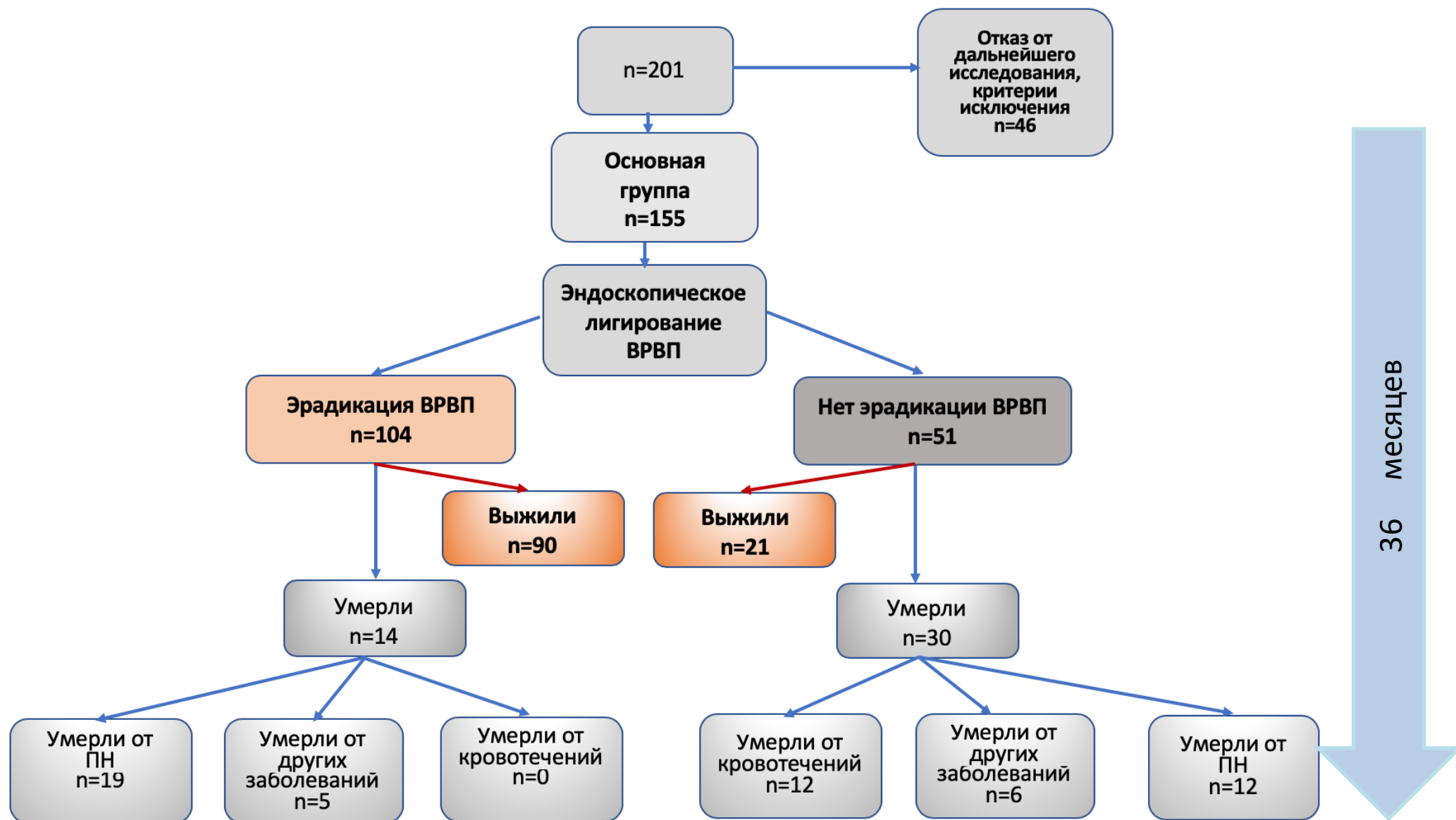
Первый этап включал ретроспективный анализ заболеваемости, смертности и летальности от цирроза печени и его осложнений в Челябинской области за период 2006–2018 гг. на основании федеральных статистических форм учета: № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», № 14 «Сведения о деятельности стационара», № 1-У «Сведения об умерших», формы С51 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти» за 2006–2017 гг.

Второй этап: когортное проспективное (продольное) исследование. Критерии включения в исследование: цирроз печени любой этиологии; наличие изолированных варикозно расширенных вен пищевода 3-й степени или гастроэзофагеальных вен I типа 3-й степени; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: наличие гепатоцеллюлярной карциномы, гепаторенального синдрома, спонтанного бактериального перитонита, гастроэзофагеальных вен II типа.

Моментом включения в исследование считали начало эндоскопического лечения варикозно расширенных вен пищевода с целью профилактики портального кровотечения. Конечной точкой наблюдения – летальный исход, наступивший вследствие заболеваний, включая цирроз печени. Период наблюдения составил 36 месяцев. Непосредственная причина смерти устанавливалась по данным формы «Медицинское свидетельство о смерти. Форма № 106/у-08». Обследование и лечение пациентов проведено в соответствии с национальными клиническими рекомендациями (Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С. и др. 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).

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты получены на сертифицированном оборудовании: видеоэндоскопический комплекс EVIS EXERA II (эндоскопы GIF Q-160, GIF Q-180 Olympus, Япония);



Примечание – ПН – печеночная недостаточность.

Рисунок 1 – Дизайн второго этапа исследования

видеоэндоскопическая система PENTAX 7010 (видеоэндоскоп I 29, Япония); ультразвуковой центр Olympus EU-M60 (эхоэндоскоп UM-160), ультразвуковые мини-зонды Olympus с частотой сканирования 12 МГц, ультразвуковой центр HITACHI NOBLUS, эхоэндоскоп PENTAX (Япония); ультразвуковой сканер Voluson E6 (General Electric), Toshiba Aplio 500, 64-рядный компьютерный томограф Siemens SOMATOM Definition Edge (Германия), анализатор автоматический комбинированный биохимический и иммуноферментный AU 480 Beckman Coulter (США), анализатор гемостаза STA Compact (Франция). Теория построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными в литературе данными других исследователей (Кошевой А. П. Совершенствование диагностики и тактики лечения больных с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и желудка : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2009. 21 с.; Бобров А. Н., Белянкин С. А., Плюснин С. В. Этиологическая структура циррозов печени по результатам 15-летнего наблюдения // Вестник Российской медицинской академии. 2011. № 1. С. 76–80; Kara D., Hüsing-Kabar A., Schmidt H. et al. Portal Hypertensive Polyposis in Advanced Liver Cirrhosis: The Unknown Entity? // Can. J. Gastroenterol. Hepatol. 2018. Vol. 1. P. 2018). Данные получены на достаточном количестве наблюдений, детально проанализированы и статистически достоверны. Идея базируется на исключительной важности выявления и оценки индивидуальных факторов неблагоприятного прогноза течения и исхода цирроза печени, таких как коморбидный статус пациента, уровень приверженности к лечению, величина кровяного давления в варикозно расширенных венах пищевода, а также этиология цирроза печени и класс тяжести по Чайлд – Пью; актуальности оптимизации методов профилактики варикозного кровотечения как наиболее значимого осложнения цирроза печени; доказательстве полиморфизма изменений в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны у больных циррозом печени, включая наличие полиповидных образований, являющихся проявлением портальной гипертензии. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, основаны на полученных результатах и полностью соответствуют цели и задачам работы. Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике (Jepsen P., Vilstrup H. L., Lash T. L. Development and Validation of a Comorbidity Scoring System for Patients With Cirrhosis // Gastroenterology. 2014. Vol. 146. P. 147–156; Ma Ch., Chen Ch., Liu Ta. The spectrum of gastric pathology in portal hypertension – an endoscopic and pathologic study of 550 cases // Pathol. Res. Pract. 2016. Vol. 212, № 8. P. 704–709).

В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием пакета прикладных компьютерных программ Microsoft Excel 2013 и IBM SPSS Statistics, версия 23.0. Достаточный объем выборки, использование современных методов исследования на сертифицированном оборудовании и современных статистических программ подтверждают достоверность полученных результатов.

Основные положения диссертации доложены на IV и VI Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» (Санкт-Петербург, 2013, 2015); XXII Международном конгрессе хирургов-гепатологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» (Пермь, 2015); научно-образовательном семинаре по эндоскопии пищеварительной системы и пленуме правления Российского эндоскопического общества (Челябинск, 2016); XXII Международном конгрессе «Гепатология сегодня» (Москва, 2017); научно-практическом семинаре по эндоскопии пищеварительной системы (Оренбург, 2017); Международном образовательном эндоскопическом видеофоруме (Сочи, 2017); XXIII и XXIV объединенной Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2017, 2018); межрегиональной научно-практической конференции по эндоскопии с практическим мастер-классом «Оперативная эндоскопия» (Нижний Новгород, 2018); 45-й межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (Челябинск, 2018); 1st European Conference of Young Gastroenterologist (Загреб, 2018).

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. Формулирование основной идеи, планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводились совместно с научными консультантами А. И. Долгушиной и А. Н. Тарасовым. Цель и задачи сформулированы совместно с научными консультантами А. И. Долгушиной и А. Н. Тарасовым. Дизайн исследования разработан лично диссертантом. Анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме проведен лично диссертантом. Получение и интерпретация клинико-anamnestических данных осуществлялись совместно с сотрудниками кафедры госпитальной терапии (заведующий кафедрой – доктор медицинских наук, доцент А. И. Долгушина), кафедры госпитальной хирургии (заведующий кафедрой – доктор медицинских наук, профессор В. Н. Барыков) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделения гастроэнтерологии (заведующий отделением – А. Г. Василенко), отделения хирургии № 1 (заведующий отделением – кандидат медицинских наук Б. Х. Сарсенбаев), отделения хирургии № 2 (заведующий отделением – А. П. Ефремов) ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; инструментальные эндоскопические диагностические исследования и лечебные манипуляции выполнены лично автором, интерпретация лабораторных исследований – совместно с сотрудниками клинической (заведующий отделением – Е. П. Новгородцева), биохимической (заведующий отделением – Т. Л. Фоминых), патоморфологической (заведующий отделением – кандидат медицинских наук М. В. Белоссохов) лабораторий ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница». Статистическая обработка первичных данных, интерпретация и анализ

полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации осуществлялись соискателем лично. Основные положения диссертации представлены в виде научных публикаций и докладов на научно-практических мероприятиях соискателем как лично, так и в соавторстве.

Положения, выносимые на защиту:

1. В Челябинской области за период 2006–2018 гг. отмечен рост заболеваемости болезнями печени, увеличение госпитальной летальности при отсутствии динамики смертности от цирроза печени. Среди больных циррозом печени доля умерших от кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и сопутствующих заболеваний стабильна в течение последних 10 лет.

2. Больные циррозом печени с портальной гипертензией характеризуются высокой частотой сопутствующих заболеваний внутренних органов, количество которых увеличивается с возрастом. В структуре коморбидности преобладают заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет второго типа и злокачественные новообразования. Онкологические заболевания, сахарный диабет второго типа достоверно повышают риск смерти: ОР 95 % ДИ: 2,30 (1,30–4,00); ОР 95 % ДИ: 1,78 (1,06–2,98) соответственно. Количественная характеристика коморбидности 5 и более баллов по шкале Чарлсон увеличивает риск летального исхода в 2,82 раза.

3. Изменения слизистой оболочки эзофагогастродуоденальной зоны у больных циррозом печени с портальной гипертензией, помимо варикозно расширенных вен пищевода, отличаются значительным полиморфизмом и могут являться самостоятельным источником кровотечения. Характерной особенностью слизистой оболочки желудка является наличие полипов с выраженной васкуляризацией стромы. Частота данных образований, а также портальной гипертензионной гастропатии и эрозивно-язвенной патологии гастродуоденальной зоны увеличивается в ходе наблюдения на фоне проводимого эндоскопического лечения.

4. Этапное выполнение эндоскопического лигирования с использованием нового способа измерения кровяного давления в варикозно расширенных венах пищевода, позволяющего стратифицировать риски портального и постлигатурного кровотечений, и управляемой венозной гипотензии демонстрирует высокую эффективность и безопасность при условии приверженности пациентов к лечению. Уровень комплаентности зависит от этиологии, класса тяжести цирроза печени и факта перенесенного кровотечения в анамнезе.

5. На трехлетнюю выживаемость больных циррозом печени с портальной гипертензией влияет комплекс факторов, включающий индекс коморбидности 5 баллов и более по шкале Чарлсон, класс тяжести цирроза печени С по Чайлд – Пью на момент включения в исследование, алкогольную этиологию, уровень давления в варикозно расширенных венах пищевода более 700 мм водного столба и низкую приверженность к лечению.

Научная новизна

Результаты исследования определили основные тенденции распространенности цирроза печени в крупном промышленном регионе на примере Челябинской области, что позволяет эффективно планировать различные виды лечебных и профилактических мероприятий, их медикаментозное и инструментальное обеспечение, в том числе и в аспекте трансплантации печени.

Впервые изучены особенности структуры коморбидного статуса у больных с различными характеристиками цирроза печени и доказано влияние сопутствующих заболеваний на прогноз. Полученные данные расширили имеющиеся представления о роли мультиморбидности в исходе и течении цирроза печени.

Получены новые научные факты об изменениях слизистой оболочки гастродуоденальной зоны при портальной гипертензии, включая характерные полиповидные образования желудка, гистологической особенностью которых является выраженная васкуляризация стромы.

Доказано, что повышенный уровень давления в варикозно расширенных венах пищевода является одним из ведущих факторов риска кровотечения портального генеза и предиктором неблагоприятного исхода в течение 36 месяцев.

Впервые разработана математическая модель, позволяющая определять индивидуальный прогноз больных циррозом печени с портальной гипертензией. Уточнено влияние коморбидного статуса, этиологии и тяжести цирроза печени, приверженности к лечению, величины давления в варикозно расширенных венах пищевода на трехлетнюю выживаемость больных циррозом печени с портальной гипертензией.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования существенно расширили имеющиеся представления об основных закономерностях распространенности цирроза печени в крупном промышленном регионе. Выявленные неблагоприятные тенденции стагнации смертности и роста госпитальной летальности при заболеваниях печени, стабильная частота фатальных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта указывают на необходимость совершенствования системы оказания помощи больным циррозом печени.

Установлено, что сахарный диабет 2-го типа и онкологическая патология, а также индекс коморбидности более 5 баллов по шкале Чарлсон достоверно ухудшают трехлетнюю выживаемость у больных циррозом печени с портальной гипертензией.

Обоснована целесообразность разработки и внедрения мер по повышению комплаенса пациентов с циррозом печени с портальной гипертензией как предиктора неблагоприятного прогноза в течение трех лет.

Этапный подход к выполнению эндоскопического лигирования позволяет добиться полной эрадикации у подавляющего большинства пациентов

и минимизировать количество рецидивных кровотечений, обусловленных разрывом варикозно расширенных вен пищевода.

Снижение давления в бассейне воротной вены при использовании управляемой артериальной гипотензии обеспечивает у пациентов с крайне высоким давлением в венах пищевода эффективное эндоскопическое лигирование, а у пациентов с умеренной венозной гипертензией повышает его эффективность и безопасность. Использование управляемого снижения артериального и портального давления при проведении эндоскопического лигирования варикозно расширенных вен пищевода улучшает технические условия работы хирурга за счет более адекватной аспирации варикса.

Своевременное выявление рисков выполнения эндоскопического лигирования позволяет уточнить дальнейшую тактику ведения пациентов и в ранние сроки определить показания к формированию портокавального анастомоза или выполнению эндоскопического лигирования в условиях управляемой венозной конгестии.

Предложенная прогностическая модель, учитывающая класс тяжести цирроза печени по Чайлд – Пью, этиологию цирроза печени, значение индекса коморбидной патологии по шкале Чарлсон, величину давления в варикозно расширенных венах пищевода, позволяет стратифицировать пациентов по рискам развития неблагоприятного прогноза, своевременно проводить коррекцию лечения, адекватно выбрать метод терапии.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы используются в отделении гастроэнтерологии, отделениях хирургии № 1 и № 2 ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», терапевтических отделениях МАУЗ ОЗП Челябинская городская клиническая больница № 8, отделении терапии клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней, кафедры госпитальной терапии, кафедры госпитальной хирургии и кафедры хирургии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Издано учебно-методическое пособие «Лечение и профилактика варикозных и неварикозных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта при синдроме портальной гипертензии» (с грифом УМО, 2017).

Публикации

Соискатель имеет 72 опубликованные работы, из них по теме диссертации опубликовано 46 научных работ общим объемом 4,1 печатного листа, в том числе 18 в изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертации, в том числе 5 - в журналах, входящих в международные реферативные базы PubMed, Web of Science, Scopus, а также 1 практическое руководство, 2 учебно-методических пособия, 13 научных статей в журналах,

включенных в базу данных РИНЦ, 9 публикаций в материалах всероссийских и международных конференций. Соискателю выдано 3 патента на изобретение РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 239 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации. В списке литературы указано 372 источника, из них 134 – отечественных и 238 – зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 31 таблицей, 49 рисунками, 1 приложением.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Материалы

В исследование включено 155 пациентов (74 мужчины и 81 женщина) с ЦП и ПГ. Медиана возраста пациентов составила 54,00 (43,00; 62,00) года. Набор пациентов проводили на базе отделений ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» (гастроэнтерологическое отделение, хирургические отделения № 1 и № 2).

Методы

Использовали методы общеклинического исследования: сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, физикальное обследование. Для выявления факта употребления алкоголя использовался идентификационный тест AUDIT. (Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27, № 6. С. 20–40). Степень тяжести заболевания на момент включения в исследование характеризовали по классам Чайлд – Пью и оценочной шкале MELD. Коморбидность оценивали с использованием шкалы Чарлсон (Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // Chronic Dis. 1987. Vol. 40, № 5. P. 373–383) и CirCom (Jepsen P., Vilstrup H. L., Lash T. L. Development and Validation of a Comorbidity Scoring System for Patients With Cirrhosis // Gastroenterology. 2014. Vol. 146. P. 147–156). Для оценки приверженности пациентов к лечению анализировали отношение пациентов к эндоскопическому лечению ВРВП, соблюдение сроков контрольных осмотров и повторных госпитализаций.

Лабораторные методы исследования включали общий анализ крови, определение активности амилазы сыворотки крови, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, концентрации общего белка, альбумина, общего

и прямого билирубина, креатинина, глюкозы, калия, натрия, церрулоплазмина, меди крови, железа, ферритина, показателей липидного обмена. Проводили исследования сыворотки крови на маркеры вирусов гепатита В и С методом иммуноферментного анализа, определение антител к антигенам печени в сыворотке крови методом иммуноблота.

Инструментальные методы диагностики. Всем пациентам была выполнена диагностическая эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), а также эндоскопическая ультрасонография с измерением давления в ВРВП. Проводили ультразвуковую визуализацию печени и определяли скоростные показатели портального кровотока. Морфологическое исследование биоптата печени получали с помощью пункционной биопсии: под контролем ультразвукового исследования или лапароскопической биопсии. Для уточнения структурно-функционального состояния миокарда пациентам была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ). ЭхоКГ проводили в М- и В-режимах. При наличии показаний пациентам назначали компьютерную томографию, магнитно-резонансную холангиопанкреатографию и колоноскопию.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных IBM SPSS Statistics, версия 23.0. Для описания количественных данных использовались медиана и процентиля: 25-й (p25) и 75-й (p75). Для описания качественных показателей рассчитывались частоты и доли (в процентах). Для сравнения количественных значений в трех независимых группах использовался критерий Краскела – Уоллиса, в дальнейшем для попарного сравнения независимых выборок использовался критерий Манна – Уитни. Для сравнения качественных данных использовался критерий χ^2 Пирсона.

При анализе количественных данных для выявления линейной взаимосвязи между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При показателях коэффициента корреляции r до 0,29 корреляционная связь расценивалась слабой, r от 0,3 до 0,69 – средней силы, r от 0,7 и больше – сильной. Оценку различий в выживаемости пациентов проводили техникой Каплана – Майера и Log-Rank критерия. Степень влияния на исход каждого из нескольких факторов, а также эффект взаимодействия этих переменных между собой определяли моделью пропорциональных рисков Кокса. Оценку диагностической эффективности проводили по показателям чувствительности, специфичности, а также площади под характеристической кривой (ROC-кривой). С целью графического представления данных и расчета оптимального значения величины порога отсечения исследуемых признаков использовался метод построения ROC-кривой. Для получения численного значения клинической значимости признака использован показатель AUC (Area Under Curve, площадь под ROC-кривой). Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

Клиническая характеристика пациентов

Число обследованных мужчин и женщин оказалось практически одинаковым (47,7 vs 52,3 %), большинство пациентов составили среднюю возрастную группу, медиана возраста – 54,00 [43,00; 62,00] (таблица 1). ЦП сформировался вследствие следующих причин: 52 (33,5 %) человека ранее перенесли вирусный гепатит, 42 (27,1 %) пациента злоупотребляли алкоголем. У 18 (11,6 %) больных диагностированы аутоиммунные заболевания печени; 10 (6,5 %) пациентов объединены в группу «Другие ЦП», в которую вошли больные с вторичным билиарным циррозом (5), болезнью Вильсона – Коновалова (1), неалкогольной жировой болезнью печени (4); у 33 (21,3 %) пациентов этиологию ЦП установить не удалось.

Таблица 1 – Характеристика пациентов, вошедших в исследование

В абсолютных числах (%)

Признак		Больные ЦП (n = 155)
1		2
Мужчины		74 (47,7 %)
Женщины		81 (52,3 %)
Возраст, лет, Ме [25-й; 75-й перцентили]		54,00 [43,00; 62,00]
Перенесли портальное кровотечение		94 (60,6 %)
Этиология ЦП:		
алкогольный, алкогольный + HBV ЦП		42 (27,1 %)
ЦП вирусной этиологии n = 52	гепатит В	16 (10,3 %)
	гепатит С	36 (23,2 %)
аутоиммунные заболевания печени n = 18	аутоиммунный гепатит	4 (2,6 %)
	ПБЦ *	9 (5,8 %)
	ПСХ **	5 (3,2 %)
другие ЦП n = 10	ВБЦ ***	5 (3,2 %)
	НАЖБП ****	4 (2,6 %)
	болезнь Вильсона – Коновалова	1 (0,6 %)
криптогенный ЦП		33 (21,3 %)
Класс тяжести ЦП по Чайлд – Пью:		
А		35 (22,6 %)
В		80 (51,6 %)
С		40 (25,8 %)

Продолжение таблицы 1

1	2
MELD (n = 105)	
< 9 баллов	26 (24,8 %)
10–19 баллов	73 (69,5 %)
20–29 баллов	6 (5,7 %)
Коморбидность по шкале Чарлсон:	
0 баллов	86 (55,5 %)
1–4 балла	55 (35,5 %)
5–7 баллов	14 (9,0 %)
нарушали сроки и этапность эндоскопического лечения	46 (29,7 %)
Примечания 1 Все показатели представлены абсолютным и относительным количеством больных, у которых был выявлен признак, обозначенный в соответствующей строке таблицы. 2 * ПБЦ – первичный билиарный цирроз. 3 ** ПСХ – первичный склерозирующий холангит. 4 *** ВБЦ – вторичный билиарный цирроз (сформировался у 3 пациентов на фоне длительного внепеченочного холестаза, обусловленного желчнокаменной болезнью, у двух пациенток – вследствие рубцового стеноза холедоха после перенесенных реконструктивных операций на желчевыводящих протоках). 5 **** НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.	

Среди больных ЦП преобладали пациенты с классом тяжести В по Чайлд – Пью (51,6%). Классы А и С представлены практически поровну (22,6 и 25,8%). Более половины больных (60,6 %) перенесли как минимум один эпизод желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) в анамнезе.

Медикаментозное лечение

Этиотропная терапия: со всеми больными ЦП алкогольной этиологии проводились беседы для убеждения в полном отказе от употребления алкоголя. На момент включения в исследование 2 (12,5 %) пациента с ЦП вирусной В этиологии получали противовирусную терапию (тенофавир). У 8 (22,2 %) пациентов с ЦП вирусной С этиологии ранее момента включения проведена противовирусная терапия с устойчивым вирусологическим ответом, в период трехлетнего наблюдения еще 11 (30,6 %) пациентов получили противовирусную терапию.

Патогенетическая терапия включала в себя назначение 42 (27,1 %) пациентам препаратов урсодезоксихолиевой кислоты, 56 (36,1 %) пациентам – адеметионина, пеницилламин получал один пациент с болезнью Вильсона – Коновалова. У одной больной аутоиммунным ЦП на момент включения в исследование были выявлены показания к назначению иммуносупрессивной терапии.

Коррекция осложнений ЦП. На момент включения в исследование 27,7% больных получали неселективные бета-блокаторы, более половины пациентов – диуретики (спиронолактон – 56,8%, фуросемид – 23,9%), лактулозу – 85,2%, орнитил – 7,1%.

За время наблюдения 44 пациента умерли (таблица 2).

Таблица 2 – Причины летальных исходов (по данным формы «Медицинское свидетельство о смерти. Форма № 106/у-08»)

В абсолютных числах (%)

Умерли от осложнений ЦП n = 33		Другие причины смерти n = 11	
Причина смерти	Количество больных	Причина смерти	Количество больных
Портальное кровотечение I85.0	12 (36,4 %)	Рак: желудка (C16) – 1 толстой кишки (C18) – 2 яичника (C56) – 1	4 (36,4 %)
Печеночно-клеточная недостаточность K72	21 (63,6 %)	Декомпенсация сахарного диабета E11.7	2 (18,2 %)
		Фибрилляция желудочков I49	1 (9,1 %)
		ОНМК * I69	2 (18,2 %)
		Травма (ножевое ранение, тупая травма живота) S36	2 (18,2 %)
Примечания			
1 Все показатели представлены абсолютным и относительным количеством больных, у которых был выявлен признак, обозначенный в соответствующей строке таблицы.			
2 * ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.			

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным проведенного исследования, за анализируемый 13-летний период отмечен неуклонный статистически значимый рост числа пациентов с заболеваниями печени с 187,15 в 2006 г. до 312,00 на 100 тыс. населения в 2018 г. ($p < 0,0001$). При этом происходит увеличение общей и первичной заболеваемости, что может свидетельствовать как о реальном приросте количества заболевших, так и об улучшении выявления патологии печени при проведении диспансеризации, а также в связи с повышением доступности медицинской помощи.

В Челябинской области хронические заболевания печени, в том числе и ЦП, составляют 2,50% (95% ДИ: 2,40–2,60) в структуре смертности в целом, что соответствует данным в среднем по России (2,45%) (Бобров А. Н. Цирроз печени: этиологические, эпидемиологические, клинко-диагностические и профилактические аспекты по данным 15-летнего (1996–2010 гг.) наблюдения в многопрофильном госпитале : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2011.

290 с.). Показатель смертности на 100 тыс. населения при этих болезнях также сопоставим с данными по России и составляет 35,95 (95 % ДИ: 33,75–38,25) (Силачева М. В., Грищенко Е. Г., Петрова М. М. и др. Цирроз печени и рак желудка: современное состояние проблемы // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 3. С. 187–192). За период наблюдения уровень смертности от заболеваний печени подвергался значительным колебаниям от 30,08 до 45,91 на 100 тыс. населения, но не имел тенденции к снижению. Главный вклад в смертность от болезней печени вносят фиброз и цирроз печени (K74) и алкогольные поражения печени (K70).

По результатам проведенного исследования наиболее неблагоприятный демографический профиль имеет алкогольный ЦП (K70.3), что согласовывается с данными А. Н. Боброва и соавт. (2011) (Бобров А. Н., Белянкин С. А., Плюснин С. В. Этиологическая структура циррозов печени по результатам 15-летнего наблюдения // Вестник Российской медицинской академии. 2011. № 1. С. 76–80). Максимальная смертность от алкогольного цирроза печени приходится на возрастную группу 50–59 лет. В течение последних семи лет наблюдается стойкая тенденция снижения коэффициента отношения мужчин и женщин, умерших от алкогольного ЦП, до 1,24 в 2018 г. ($p=0,001$). Одним из значимых показателей, предоставляющих информацию об уровне оказания медицинской помощи, своевременности выявления заболевания и его лечения, тяжести заболевания, является уровень больничной летальности (Антипова С. И., Антипов В. В., Савина И. И. Заболеваемость как фактор риска смертности трудоспособного населения // Медицинские новости. 2016. № 9. С. 29–38). В течение исследуемого периода с 2006 по 2018 г. отмечен статистически значимый рост госпитальной летальности при болезнях печени на 34,10 % ($p<0,0001$).

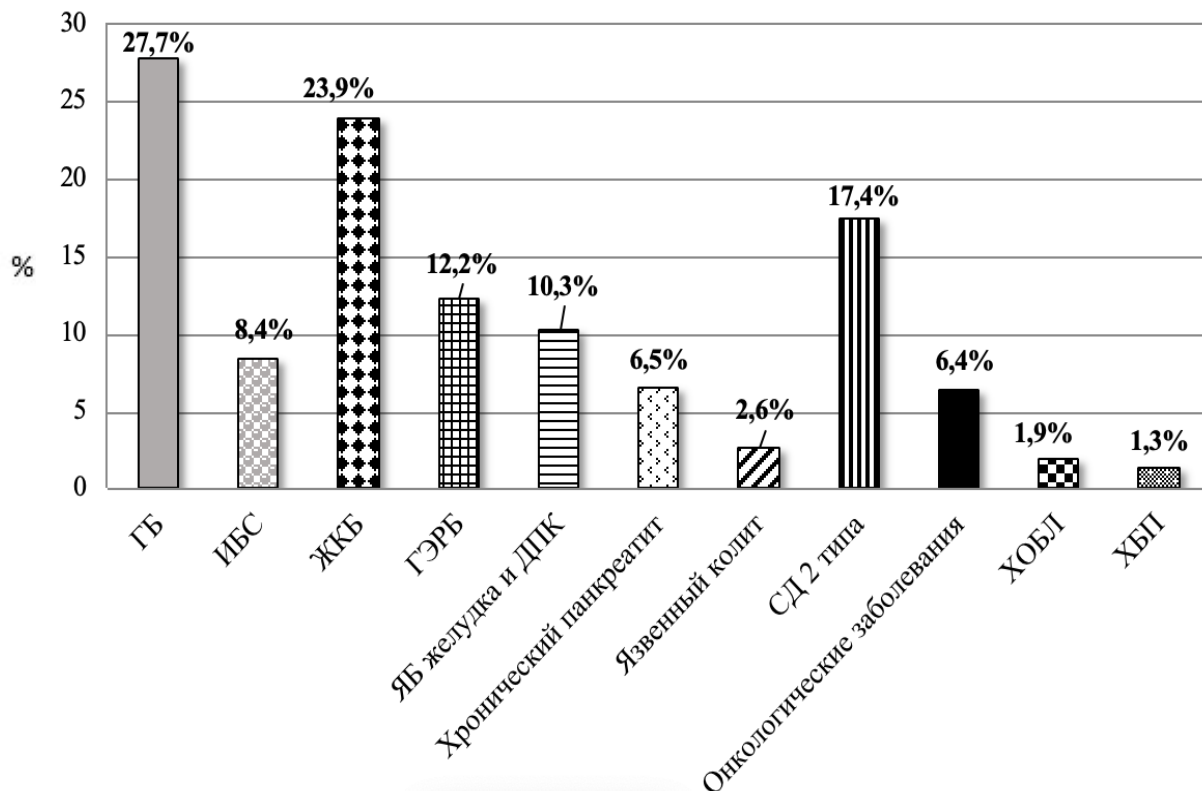
Основной причиной смерти пациентов с заболеваниями печени в Челябинской области, по данным статистических форм, является прогрессирующая печеночная недостаточность. На ее долю приходится около половины случаев. Около 2 % пациентов с ЦП умирают от заболеваний сердечно-сосудистой системы. Количество больных ЦП, умерших в результате ЖКК, довольно постоянно в течение анализируемого периода и составляет 14,10 % (95 % ДИ: 13,40–14,80), при этом практически 95 % случаев – кровотечения из ВРВП. В остальных случаях в качестве источника геморагии указаны язва желудка, геморрагический гастрит и синдром Меллори – Вейсса [12, 24, 25].

Выявленные эпидемиологические тенденции демонстрируют необходимость дальнейшего совершенствования организации оказания медицинской помощи больным ЦП с учетом наиболее значимых предикторов неблагоприятного течения заболевания. Циррозу печени, как и ряду других хронических заболеваний, свойственны сложные взаимодействия большого числа факторов, способных оказывать влияние на исходы: коморбидный статус, приверженность к лечению и

др. В этой связи при оценке прогноза ЦП перспективным является подход, учитывающий особенности индивидуального статуса больного.

Одной из приоритетных задач исследования было изучение структуры сопутствующей патологии у больных ЦП с ПГ и оценка ее влияния на течение и исходы заболевания. По данным проведенного исследования, 72,9 % пациентов страдают различными заболеваниями внутренних органов. Полученные результаты демонстрируют преобладание числа больных, имеющих от одного до трех (63,3 %), над количеством пациентов с четырьмя и более сопутствующими заболеваниями (9,6 %). По нашим данным, среди молодых пациентов (18–44 года) сопутствующая патология внутренних органов присутствовала у 59,0 %, в средней возрастной группе (45–59 лет) – у 72,0 %, старшей возрастной группе (60–74 года) – у 75,0 %. Не выявлено различий в числе сопутствующих заболеваний у пациентов с различной этиологией ЦП и классом тяжести по Чайлд – Пью. Факт перенесенного кровотечения у пациентов с ЦП, включенных в исследование, также не сопровождался значимыми различиями в числе коморбидных заболеваний.

При анализе структуры сопутствующих заболеваний установлено преобладание болезней органов пищеварения и системы кровообращения, выявленных у 37,4 и 32,9 % пациентов с ЦП и ПГ соответственно (рисунок 2).



Примечание – ГБ – гипертензивная болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЖКБ – желчнокаменная болезнь; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ЯБ – язвенная болезнь; ДПК – двенадцатиперстная кишка; СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП – хроническая болезнь почек.

Рисунок 2 – Структура сопутствующей патологии у больных ЦП с ПГ

Среди болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) наибольшую долю составила желчнокаменная болезнь – 23,9%, частота которой не зависела от этиологии и класса тяжести ЦП. Коморбидность ЖКБ и ЦП является известным фактом, обусловленным анатомо-функциональным единством гепатобилиарной системы (Rai A. A., Nazeer A., Luck N. H. Frequency of gallstones and mean BMI in decompensated cirrhosis // *Pan Afr. Med. J.* 2018. Vol. 30. P. 123). Вторым по частоте сопутствующим заболеванием ЖКТ у пациентов с ЦП с ПГ являлась гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, выявленная у 19 (12,3%) больных, распространенность которой не зависела от этиологии, тяжести ЦП и не ассоциировалась с большей частотой варикозных кровотечений.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки присутствовала у 10,3% больных, в большинстве случаев среди пациентов с ЦП различной этиологии с классом В по Чайлд – Пью. Следует отметить, что у трети пациентов язвенный дефект обнаружен эндоскопически при отсутствии типичных клинических проявлений, что свидетельствует о высокой частоте бессимптомного течения ЯБ желудка и ДПК при ЦП.

Хронический панкреатит, выявленный у 10 (6,5%) пациентов, в половине случаев имел алкогольный генез, частота его не зависела от тяжести ЦП.

Среди пациентов, включенных в исследование, язвенным колитом страдали 4 больных ЦП, развившимся на фоне первичного склерозирующего холангита. Данная ассоциация заболеваний является характерной и основана на генетической предрасположенности, иммунных механизмах и изменении кишечной микробиоты (Дорофеев А. Э., Дорофеева А. А. Поражения печени у больных неспецифическим язвенным колитом // *Hastroenterolohiya*. 2017. Т. 51. С. 115–120; Рейзис А. Р., Борзакова С. Н. Хронические воспалительные заболевания кишечника и первичный склерозирующий холангит: уникальное двуединство // *Доктор.Ру*. 2017. № 12 (141). С. 24–29). Известно, что у больных язвенным колитом (ЯК) с ПСХ дисплазия эпителия и колоректальный рак развиваются практически в три раза чаще, чем при изолированном ЯК (Нейман К. П., Голованова Е. В., Румянцева В. Г. и др. Воспалительные заболевания кишечника и первичный склерозирующий холангит // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008. № 2. С. 63–68). По нашим данным, у двух пациентов в ходе наблюдения развилась аденокарцинома толстой кишки, которая стала причиной смерти.

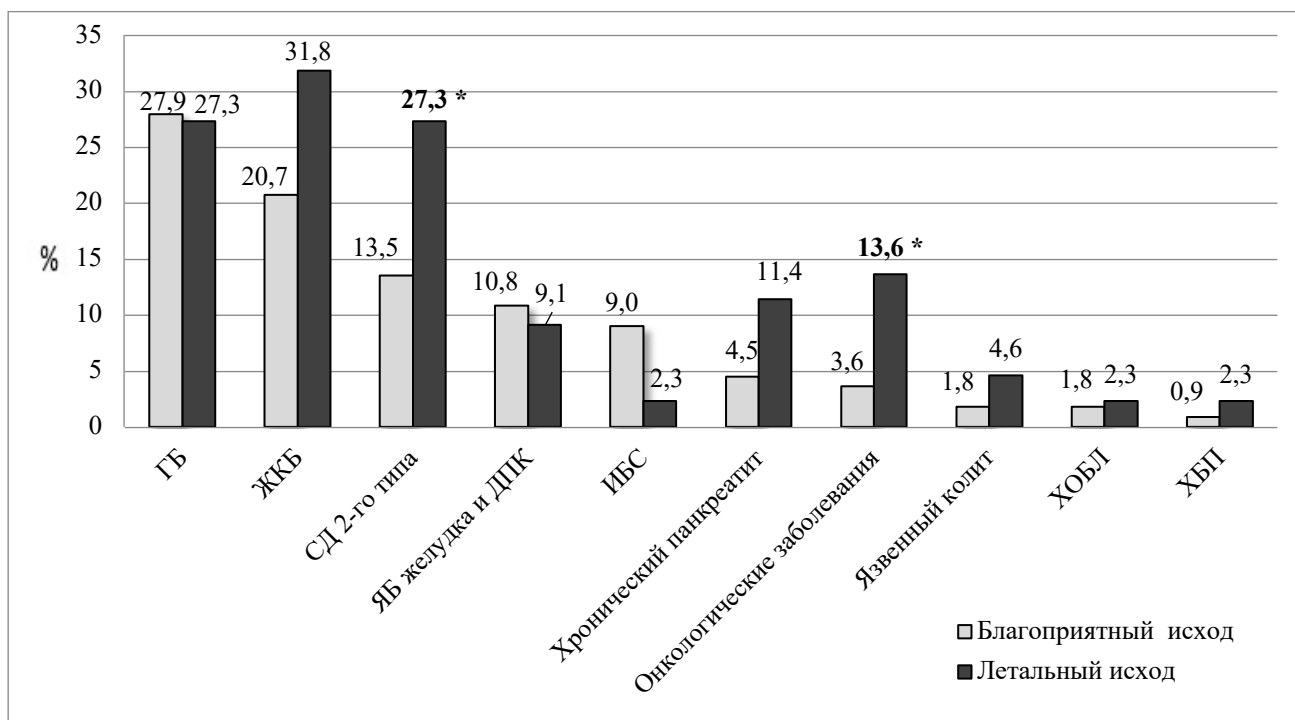
Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы наиболее часто (у 27,7% больных) выявлена гипертензивная болезнь. Полученные данные не превышают распространенность артериальной гипертензии в популяции, которая находится в диапазоне 30–45%, с резким возрастанием по мере старения (ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart Journal*. 2013. Vol. 34, № 28. P. 2159–2219). Частота ГБ не зависела от этиологии и класса тяжести ЦП.

В изучаемой когорте ИБС диагностирована у 13 пациентов, что составило 8,4%. Характеризуя течение ИБС, следует отметить, что 5 пациентов перенесли

ранее инфаркт миокарда. При этом частота стенокардии напряжения III–IV функционального класса и нарушений ритма не была высокой, что может быть связано с возрастными особенностями пациентов, включенных в исследование (средний возраст составил 59,45 года, 95 % ДИ: 49,00–67,18). Частота летальных исходов значимо не различалась у больных ЦП с ПГ в зависимости от наличия сопутствующей ИБС.

В литературе описано специфическое поражение сердца при ЦП – цирротическая кардиомиопатия (ЦКМ), определяемая сочетанием систолической дисфункции, нарушенной диастолической релаксации и электрофизиологическими нарушениями, такими как удлинение интервала QTs (Гарбузенко Д. В. Факторы риска внепеченочных абдоминальных операций у больных циррозом печени // Хирургия. 2013. № 8. С. 86–91). В нашем исследовании у 30 (19,4 %) пациентов отмечено удлинение интервала QTs более 440 мс. Сочетание диастолической дисфункции с удлинением интервала QTs отмечено у 6 (3,9 %) пациентов с различной этиологией и степенью тяжести ЦП. Половина из них страдала ГБ, один больной – хроническим алкоголизмом. Только у двух пациенток молодого возраста с аутоиммунным циррозом печени выявленные изменения на ЭКГ и ЭхоКГ не могли быть объяснены сопутствующей патологией. Полученные противоречивые данные подтверждают мнение исследователей о том, что синдром ЦКМ еще не окончательно классифицирован и механизмы развития дисфункции миокарда при циррозе известны только частично (Лазебник Л. Б., Комисаренко И. А., Михеева О. М. Сердечно-сосудистая патология при заболеваниях органов пищеварения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 5. С. 69–74).

В исследуемой когорте СД 2-го типа страдали 27 (17,4 %) пациентов, что существенно выше, чем в общей популяции, но сопоставимо с литературными данными о коморбидности ЦП и СД 2-го типа (Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. Т. 20, № 1. С. 13–41). Важно отметить, что наличие СД 2-го типа существенно влияло на трехлетнюю выживаемость больных ЦП с ПГ ($p = 0,008$). Среди 44 умерших 12 (27,3 %) страдали СД 2-го типа, половина из них имела различные осложнения СД (рисунок 3). При этом, характеризуя больных ЦП с СД 2-го типа, следует отметить, что они достоверно старше больных ЦП без СД 2-го типа ($p = 0,041$).



Примечание – Межгрупповое сравнение выполнено с помощью критерия χ^2 , * $p < 0,05$.

Рисунок 3 – Доля коморбидных заболеваний у больных ЦП с ПГ с различными исходами в течение 36 месяцев

Как правило, ЦП ассоциируют с развитием гепатоцеллюлярной карциномы (Силачева М. В., Грищенко Е. Г., Петрова М. М. и др. Цирроз печени и рак желудка: современное состояние проблемы // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 3. С. 187–192; Cabibbo G., Palmeri L., Palmeri S. et al. Should cirrhosis change our attitude towards treating non-hepatic cancer? // Liver Int. 2012. Vol. 32. P. 21–27). Однако в последние годы появились наблюдения о частом сочетании ЦП и внепеченочного рака (Cabibbo G., Palmeri L., Palmeri S. et al. Should cirrhosis change our attitude towards treating non-hepatic cancer? // Liver Int. 2012. Vol. 32. P. 21–27; Gundling F., Seidl H., Schmidtler F. et al. Nonhepatic cancer in liver cirrhosis: a retrospective study of prevalence, complication rate after specific oncological treatment, follow-up and prognostic predictors of outcome in 354 patients with cirrhosis // Anticancer Res. 2011. Vol. 31. P. 2931–2938). В изучаемой когорте у 10 (6,5%) пациентов верифицированы злокачественные новообразования различной локализации, достоверно чаще у больных с ЦП вирусной этиологии ($p=0,033$). Следует отметить преобладание в структуре онкологических заболеваний новообразований ЖКТ (колоректальный рак – 30,0%, рак желудка – 20,0% среди общего числа сопутствующих онкологических заболеваний); рак яичников диагностирован у трех (30,0%) пациенток. В целом онкологические заболевания явились наиболее частой причиной смерти среди пациентов, умерших не от осложнений ЦП с ПГ (таблица 2).

Помимо изучения структуры коморбидных заболеваний, проведено исследование прогностической значимости количественной характеристики сопутствующей патологии. С этой целью использовали индекс Чарлсон и индекс CirCom, специфичный для больных алкогольным ЦП (Jepsen P., Vilstrup H. L., Lash T. L. Development and Validation of a Comorbidity Scoring System for Patients With Cirrhosis // Gastroenterology. 2014. Vol. 146. P. 147–156). Несмотря на различный набор нозологических единиц, используемых в расчете индексов, анализ взаимосвязи шкал Чарлсон и CirCom подтвердил их достоверную корреляцию ($r_s=0,543$, $p=0,0000001$). Показатели индексов коморбидности Чарлсон и CirCom не различались у пациентов в зависимости от пола, этиологии, класса тяжести ЦП по Чайлд – Пью и наличия варикозного кровотечения в анамнезе. В результате анализа по методу Каплана – Майера были выявлены различия во времени до наступления смерти по индексу коморбидности Чарлсон (рисунок 4).



Рисунок 4 – Выживаемость больных циррозом печени с портальной гипертензией в течение 36 месяцев в зависимости от индекса коморбидности по шкале Чарлсон

Наиболее высокие показатели выживаемости имели пациенты с индексом Чарлсон от 0 до 4 баллов. Медиана выживаемости для пациентов с индексом коморбидности 5–7 баллов по шкале Чарлсон составила 22 месяца. При проведении одномерного анализа пропорциональных рисков Кокса была выявлена связь между выживаемостью в течение 36 месяцев больных ЦП и ПГ и индексом коморбидности более 5 баллов по шкале Чарлсон ($\text{Exp } B=2,820$; 95 % ДИ: 1,248–6,374; $p=0,013$). Статистически значимых закономерностей для прогноза выживаемости индекса CirCom не выявлено, что может быть связано с особенностями набора нозологических единиц (наркомания, эпилепсия) для данного индекса и свидетельствует о необходимости дальнейшей валидации шкалы CirCom.

В целом не установлена статистическая связь между коморбидным статусом, определенным различными способами, и смертью от осложнений ЦП в течение трех лет. Однако для летальных исходов, обусловленных другими причинами, очевидна статистическая значимость сопутствующей патологии: относительный риск смерти в течение 36 месяцев у данных пациентов в 5 раз выше (95 % ДИ: 1,426–17,532). Так, среди 44 умерших в 11 (25,0 %) случаях причиной смерти явились не осложнения ЦП. Два (1,3 %) пациента исследуемой когорты с алкогольным ЦП погибли в результате бытовой травмы органов брюшной полости (ножевое ранение живота, тупая травма живота). Известно, что среди больных алкоголизмом, в том числе и с алкогольным ЦП, повышен риск смерти от внешних факторов (Буеверов А. О. Естественное течение и возможности терапии алкогольной болезни печени // *Высокотехнологичная медицина*. 2016. Т. 3, № 3. С. 18–250). У 3 (1,9 %) пациентов в качестве причины летального исхода зафиксированы сердечно-сосудистые заболевания, у 2 (1,3 %) – СД 2-го типа, у 4 (2,6 %) – злокачественные новообразования [33, 34, 37, 40].

Полученные данные свидетельствуют о том, что своевременная диагностика и лечение сопутствующих заболеваний внутренних органов могут оказать существенное влияние на прогноз у пациентов с ЦП с ПГ. В этой связи изучение состояния верхних отделов ЖКТ у данной категории пациентов представляет собой особый интерес как с позиций оптимизации лечения и профилактики кровотечений из ВРВП, так и с целью выявления наиболее характерных изменений слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной зоны, способных влиять на течение ЦП. Мы проанализировали состояние СО эзофагогастродуоденальной зоны у 104 пациентов с ЦП и ПГ на момент включения в исследование и по достижении эрадикации или значимого уменьшения диаметра вен пищевода. Морфологическое исследование полученного при биопсии слизистой оболочки желудка (СОЖ) материала свидетельствует о наличии признаков как поверхностного (49,0 %), так и атрофического (51,0 %) хронического гастрита, в половине случаев сопровождавшегося кишечной метаплазией. Инфекция *Helicobacter pylori* (Hр) выявлена лишь у четверти обследованных, при этом этиология и класс тяжести ЦП по Чайлд – Пью не влияли на наличие обсемененности СОЖ.

Наиболее характерными патологическими изменениями СО верхних отделов ЖКТ при синдроме ПГ и ЦП принято считать портальную гипертензионную гастропатию (ПГГ) и эктазию вен антрального отдела желудка (GAVE-синдром) (Мунхжаргал Б., Петрунько И. Л., Цэрэндаш Б.-У. Портальная гипертензионная гастропатия: вопросы диагностики // *Сибирский медицинский журнал*. 2013. № 1. С. 17–21; Gjeorgjievski M., Cappell M. S. Portal hypertensive gastropathy // *World J. Hepatol*. 2016. Vol. 8, № 4. P. 231–262). Оба состояния могут стать причиной острой и хронической кровопотери (Ripoll C., Garcia-Tsao G. The management of portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia // *Dig. Liver Dis*. 2011. Vol. 43. P. 345–351).

На этапе включения в исследование мы выявили ПГГ практически у трети пациентов. Довольно значимые различия (от 20 до 95 %) в частоте обнаружения ПГГ в различных исследованиях, вероятно, объясняются неоднозначной трактовкой эндоскопической картины при ПГГ (Мунхжаргал Б., Петрунько И.Л., Цэрэндаш Б.-У. Портальная гипертензионная гастропатия: вопросы диагностики // Сибирский медицинский журнал. 2013. № 1. С. 17–21; Семенова Т. С., Пальцева Е. М., Жигалова С. Б. и др. Портальная гипертензионная гастропатия // Архив патологии. 2014. № 6. С. 64–68). По нашим данным, по мере нарастания класса тяжести ЦП отмечена тенденция к увеличению количества пациентов с ПГГ. При анализе взаимосвязи уровня кровяного давления в ВРВП и состояния СО верхних отделов ЖКТ выявлена положительная корреляция между величиной давления в венах и степенью выраженности ПГГ ($r_s=0,24$, $p=0,006$) на начальном этапе эндоскопического лечения. За период наблюдения зафиксирован статистически значимый рост числа пациентов с эндоскопическими признаками ПГГ: с 39,4 до 61,5 % ($p<0,0001$) (таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика спектра патологии слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ у больных ЦП с синдромом ПГ, успешно закончивших эндоскопическое лигирование

В абсолютных числах (%)

Изменения слизистой	Этапы лечения n = 104		p
	Результаты ЭГДС в начале наблюдения n = 104	Результаты контрольной ЭГДС после завершения ЭЛ n = 104	
Рефлюкс-эзофагит	15 (14,4 %)	6 (5,8 %)	0,180
Наличие ПГГ	41 (39,4 %)	64 (61,5 %)	< 0,0001
Эрозивно-язвенная патология желудка и ДПК	41 (39,4 %)	56 (53,8 %)	< 0,0001
GAVE-синдром	3 (2,9 %)	6 (5,8 %)	0,317
Полипы желудка	17 (16,3 %)	26 (25,0 %)	0,007
Новообразования	2 (1,9 %)	1 (1,2 %)	0,632
Примечания 1 Показатели представлены абсолютным и относительным количеством больных, у которых был выявлен признак, обозначенный в соответствующей строке таблицы. 2 Межгрупповые сопоставления проведены с использованием критерия Уилкоксона для связанных выборок.			

Эрозии и язвы желудка и ДПК встречались более чем у трети пациентов в исследуемой когорте. Мы отметили увеличение частоты эрозивно-язвенных повреждений СО желудка – с 39,4 до 53,8 % ($p<0,0001$) – за период наблюдения в группе пациентов с достигнутой эрадикацией ВРВП, в 10 случаях при этом

морфологически подтверждены выраженные дисциркуляторные расстройства в СО желудка. В это же время произошло снижение количества эрозивных рефлюкс-эзофагитов (с 14,4 до 5,8 %), что может быть объяснено сопутствующей ЭЛ терапией ингибиторами протонной помпы.

Типичная эндоскопическая картина GAVE-синдрома обнаружена у 4 (2,6 %) больных, в 3 случаях из них выявлены достоверные морфологические признаки GAVE-синдрома: эктазия капилляров слизистой оболочки, очаговый тромбоз, фиброгиалиноз вокруг эктазированных капилляров собственной пластинки (Gilliam J. H., Geisinger K. R., Wu W. C. et al. Endoscopic biopsy is diagnostic in gastric antral vascular ectasia. The «watermelon stomach» // *Dig. Dis. Sci.* 1989. Vol. 34. P. 885–888). Известно, что GAVE-синдром – редкая, но клинически значимая причина ЖКК. У двух пациентов из исследуемой когорты сосудистые изменения слизистой желудка сопровождались выраженной анемией, в одном случае при выполнении ЭГДС визуализировалось просачивание крови из элементов GAVE. Для купирования кровотечения и профилактики его рецидива мы использовали методику аргонплазменной коагуляции [15, 16]. За время наблюдения наметилась тенденция к увеличению частоты выявления эктазии вен антрального отдела желудка с 3 до 6 случаев, возможно, обусловленная прогрессированием ЦП.

Значительный интерес представляет факт выявления большого числа полиповидных образований желудка – у 23 (14,8 %) пациентов с ЦП и ПГ. Образования чаще носили множественный характер, гистологически представляли собой в большинстве случаев гиперпластические полипы и фовеолярную гиперплазию. Аналогичные результаты отмечены в других исследованиях, авторы которых обратили внимание на формирование полипов с выраженным сосудистым компонентом в строме на фоне ПГ у больных ЦП (Lam M. C., Tha W., Owen S. et al. Gastric polyps in patients with portal hypertension // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 23, № 12. P. 1245–1249; Amarapurkar A. D., Amarapurkar D., Choksi M. et al. Portal hypertensive polyps: distinct entity // *Indian J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 32, № 3. P. 195–199). В 2018 г. D. Kara и соавт. ретроспективно проанализировали результаты ЭГДС у 460 пациентов и подтвердили наличие у больных ЦП в 9,8 % случаев особого вида полипов, названных «полипами портальной гипертензии» (Kara D., Hüsing-Kabar A., Schmidt H. et al. Portal Hypertensive Polyposis in Advanced Liver Cirrhosis: The Unknown Entity? // *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 1. P. 2018). В 2010 г. О. И. Ковалева и соавт. отметили, что капиллярное русло при ПГ претерпевает морфологические изменения, заключающиеся в увеличении объемной доли сосудистого компонента в слизистой оболочке желудка (Ковалева О. И., Хомерики С. Г., Жуков А. Г. и др. Капиллярное русло слизистой оболочки желудка у больных с хеликобактерным гастритом и портальной гипертензией // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010. № 2. С. 13–18). В генезе полипов желудка, развивающихся при ПГ, обсуждается роль повышенного портального давления в индуцировании процессов пролиферации и ангиогенеза.

Ряд наблюдений связывает появление полипов с выполненным ЭЛ. По данным D. Kara и соавт. (2018), 55 % всех полипов желудка были выявлены или значительно прогрессировали после ЭЛ (Kara D., Hüsing-Kabar A., Schmidt H. et al. Portal Hypertensive Polyposis in Advanced Liver Cirrhosis: The Unknown Entity? // Can. J. Gastroenterol. Hepatol. 2018. Vol. 1. P. 2018). Полученные нами результаты также подтверждают, что ЭЛ ассоциировано с увеличением числа полипов желудка. Если в начале исследования мы зафиксировали наличие полиповидных образований в 14,8 % случаев, то на момент эрадикации ВРВП число пациентов с полипами желудка увеличилось и среди больных, достигших эрадикации, составило 25,0 %. При этом в большинстве случаев во вновь образованных полипах морфологически выявлена выраженная значительная васкуляризация стромы за счет гиперплазии капилляров. Факт влияния эрадикации ВРВП на развитие полипов требует дальнейшего уточнения, в том числе и для определения тактики ведения данной категории больных. Для больных ЦП, как правило страдающих гипокоагуляцией и гипердинамическим расстройством кровообращения, решение о выполнении полипэктомии, на наш взгляд, должно быть крайне взвешенным. J. T. Boyd, L. Lee (2013) рекомендуют у больных ЦП тактику динамического эндоскопического наблюдения с фотофиксацией и биопсией при выявлении такого рода полипов (Boyd J. T., Lee L. Portal hypertension-associated gastric polyp // BMJ Case Rep. 2014. Vol. 8. P. 2014). В наблюдаемой когорте полипэктомия выполнена четырем пациентам, в том числе при наличии аденомы.

Важно отметить, что в нашем исследовании в 9 (9,6 %) из 94 эпизодов кровотечения из верхних отделов ЖКТ при наличии ВРВП и желудка 3-й степени выявлены неварикозные причины геморрагии, потребовавшие эндоскопического, медикаментозного гемостаза и хирургического лечения. Факт геморрагии был зафиксирован из различных источников: ПГГ (0,6 %), GAVE-синдром (1,3 %), эрозивно-язвенная патология (1,3 %), сосудистая мальформация (0,6 %), гастроинтестинальная стромальная опухоль (0,6 %) [22, 23, 30, 36, 38, 45].

Одним из существенных резервов снижения летальности при ЦП является профилактика портальных кровотечений (Хубутя М. Ш., Пинчук Т. П., Согрешили С. С. и др. Эндоскопическое лигирование в остановке и профилактике кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012. № 1. С. 10–15) [28]. Эндоскопические манипуляции позволяют продлить период ожидания пересадки печени, с другой стороны, при отсутствии возможности трансплантации в перспективе риск развития кровотечения из ВРВП диктует необходимость использования оптимальных лечебно-профилактических мероприятий (Хубутя М. Ш., Чжао А. В., Пинчук Т. П. и др. Диагностическая и лечебная эзофагогастродуоденоскопия у пациентов, включенных в «лист ожидания» трансплантации печени // Трансплантология. 2010. № 3–4. С. 5–10).

Несмотря на то, что ЭЛ, предложенное еще в 80-е годы прошлого столетия, считается золотым стандартом в решении данной задачи, до сих пор существуют нерешенные вопросы (Жигалова С. Б. Эндоскопические технологии в лечении и профилактике кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных с портальной гипертензией : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2011. 19 с.; *Cirrhosis: a practical guide to management* / ed. by S. S. Lee, R. Moreau. New Jersey : John Wiley & Sons Ltd, 2015. 333 p.) [14]. На наш взгляд, крайне важно акцентировать внимание на том, что эндоскопические методики должны выполняться курсом процедур до полной эрадикации ВРВП [1, 2, 4, 13]. В литературе до сих пор нет единого мнения о сроках этапности эндоскопического лигирования. Одни авторы стремятся повторять сеансы ЭЛ в максимально короткие сроки – каждые 1–2 недели (Schlansky B., Lee B., Hartwell L. et al. Guideline Adherence and Outcomes in Esophageal Variceal Hemorrhage // *J. Clin. Gastroenterol.* 2012. Vol. 46, № 3. P. 235–242), другие увеличивают промежуток до двух месяцев (Шишин К. В., Недолужко И. Ю. Эндоскопическая диагностика, лечение и профилактика кровотечений портального генеза // *Эффективная фармакотерапия.* 2014. № 43. С. 70–75). Оптимальным интервалом для выполнения контрольной ЭГДС и решения вопроса о необходимости повторной манипуляции мы считаем 3 недели после выполнения предыдущего ЭЛ. С одной стороны, это достаточный срок для заживления постлигатурных дефектов слизистой, с другой стороны, удлинение данного периода может привести к возможным кровотечениям из межлигатурных вариксов [13, 18, 26, 27]. Выбранная нами стратегия позволила добиться полной эрадикации или значительного уменьшения ВРВП до 1-й степени у 104 (67,1%) пациентов. Однако выявленный у 11 (10,6%) пациентов после успешного эндоскопического лечения рецидив варикоза вен пищевода, в 5 случаях сопровождавшийся кровотечением, диктует необходимость регулярного выполнения ЭГДС для своевременного выявления новых вариксов или других потенциальных источников кровотечения.

Механизм разрыва ВРВП в настоящее время объясняется так называемой «теорией взрыва» (Tiani C., Abraldes J. G., Bosch J. Portal hypertension: Pre-primary and primary prophylaxis of variceal bleeding // *Dig. Liver Dis.* 2008. Vol. 40. P. 318–327). Эта гипотеза предполагает, что основным фактором риска разрыва и кровотечения является напряжение стенки вены, в основном определяемое давлением в ней. Для оценки степени выраженности ПГ и стратификации рисков портального кровотечения нами предложен способ измерения кровяного давления в ВРВП по оригинальной методике (патент № 2456913, 2012) [3, 4, 5, 6, 7, 8]. Установлено, что уровень давления в ВРВП у пациентов, которые ранее перенесли эпизод портального кровотечения, существенно выше по сравнению с пациентами, не имеющими в анамнезе геморрагии: Ме 635,00 (587,50; 692,50) мм вод. ст. vs 585,00 (527,00; 615,00) мм вод. ст. В ходе ROC-анализа было определено пороговое значение давления риска варикозного кровотечения из ВРВП, равное 595 мм вод.

ст., при котором достигались максимальная диагностическая эффективность (65,6 %), чувствительность (73,1 %) и специфичность (58,0 %) (рисунок 5).

ЭЛ считается довольно безопасным вмешательством с небольшим количеством осложнений (Tait I. S., Krige J. E., Terblanche J. Endoscopic band ligation of oesophageal varices // Br. J. Surg. 1999. Vol. 86. P. 437–446). Однако необходимо отметить, что кровотечение, возникающее в результате преждевременного соскальзывания лигатуры, является крайне серьезным осложнением с высокой летальностью. В нашем исследовании частота данного осложнения составила 2,9 %, летальность – 40,0 %, что соответствует литературным данным (Vanbiervliet G., Giudicelli-Bornard S., Piche Th. et al. Predictive factors of bleeding related to post-banding ulcer following endoscopic variceal ligation in cirrhotic patients: a case-control study // Aliment. Pharmacol. Ther. 2010. Vol. 32, № 2. P. 225–232) [19, 20, 31].

Довольно массивное кровотечение, возникающее при преждевременном соскальзывании лигатуры, особенно в первые дни после манипуляции, негативно сказывается на состоянии пациента даже при успешном его купировании (Mostafa I. Novel application of Hemospray for actively bleeding ulcers post-EVL // Endoscopy. 2014. Vol. 46. P. 263) [9, 10, 11, 17, 21]. В этой связи определение порогового значения венозного давления в ВРВП, при котором имеется высокий риск соскальзывания лигатуры, необходимо для минимизации риска осложнений и определения в ранние сроки показаний к формированию портокавального анастомоза. В ходе ROC-анализа была доказана диагностическая значимость (65,6 %) пороговой величины давления в ВРВП 630 мм вод. ст. с чувствительностью 83,1 % и специфичностью 60,1 % (рисунок 6).

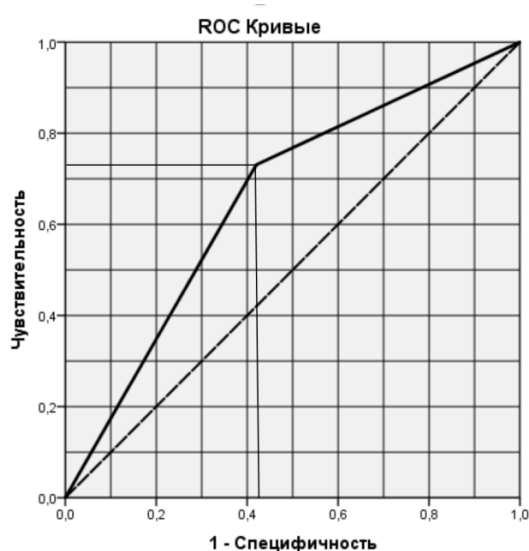


Рисунок 5 – ROC-кривая для уровня порогового значения кровяного давления в варикозно расширенных венах пищевода 595 мм вод. ст., определяющего риск варикозного кровотечения

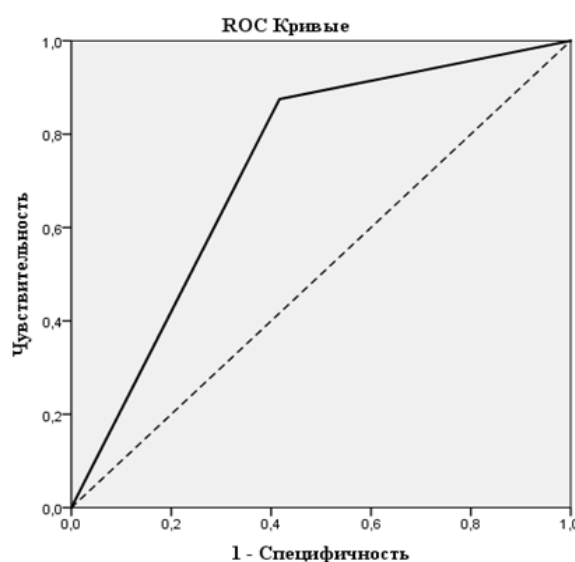


Рисунок 6 – ROC-кривая для уровня порогового значения кровяного давления в варикозно расширенных венах пищевода 630 мм вод. ст., определяющего риск возможного

преждевременного соскальзывания
лигатуры

Анализ результатов лег в основу изобретения, оформленного патентом № 2642965 от 29 января 2018 г. «Способ определения тактики лечения больных с риском кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и использования эндоскопического лигирования для профилактики и остановки кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода при портальной гипертензии» [41]. Представленные данные свидетельствуют, что частота постлигатурного кровотечения ассоциирована с высоким давлением в венах пищевода.

С другой стороны, для больных, толерантных к бета-блокаторам или имеющих противопоказания к их использованию, а также для пациентов с тяжелым течением ЦП класса С по Чайлд – Пью, выполнение шунтирующих операций которым ограничено, актуальной задачей становится поиск способа снижения венозной конгестии для выполнения ЭЛ, что существенно повышает эффективность и безопасность выполнения манипуляции. Для осуществления этой задачи разработали и использовали управляемую венозную гипотензию, достигаемую посредством контролируемого снижения артериального давления во время выполнения ЭЛ. С этой целью использовали нитроглицерин, который является донором окиси азота и активатором фермента гуанилатциклазы, участвующей в формировании вазодилатационного ответа (Ignore L. J. Nitric oxide is not just blowing in the wind // Br. J. Pharmacol. 2018. Vol. 176, № 2. P. 131–134).

Индукция артериальной гипотензии во время ЭЛ сопровождалась снижением давления в ВРВП. Снижение систолического, диастолического и среднего артериального давления не превышало 15% от исходного у всех пациентов, и ни в одном наблюдении оно не достигало критических значений, демонстрируя отсутствие риска возникновения острых гемодинамических расстройств. Медиана снижения давления в ВРВП составила 13,18 (8,21; 17,13) мм вод. ст. Системные гемодинамические эффекты не ухудшали уровень оксигенации и не сопровождались существенными изменениями ЭКГ, что свидетельствует о безопасности достигнутой артериальной гипотензии. Применение методики управляемой гипотензии во время ЭЛ под контролем венозной эзофагоманометрии позволило исключить интра- и постоперационные осложнения у больных с высоким риском постлигатурного кровотечения [32, 42, 43, 44].

Таким образом, предложенная модификация методики ЭЛ позволяет минимизировать количество рецидивных кровотечений, обусловленных разрывом ВРВП, и добиться их полной эрадикации у большинства больных ЦП с ПГ. В группе больных с положительным результатом ЭЛ число летальных исходов за трехлетний период наблюдения составило 13,5%, что было достоверно ниже при сравнении с пациентами, не достигшими эрадикации вен пищевода, – 58,8% ($p < 0,0001$). Анализ факторов, снижающих эффективность ЭЛ, показал высокую частоту нарушения пациентами рекомендованного режима эндоскопического

лечения. В целом 46 (29,7 %) пациентов из когорты нарушили сроки контрольных ЭГДС. В данной группе больных отмечена значимо бóльшая частота рецидивов кровотечения – 28,3 vs 10,1 % ($p=0,004$) и, напротив, существенно меньшая доля достигших полной эрадикации ВРВП – 26,1 vs 84,4 % ($p=0,004$).

Выявленное нарушение режима эндоскопического лечения может быть объяснено низким комплаенсом пациентов с ЦП с ПГ. Известно, что особенностями ЦП являются высокая частота сопутствующих неблагоприятных социальных факторов и развитие печеночной энцефалопатии с когнитивными нарушениями, как правило, затрудняющей продуктивное взаимодействие врача и пациента (Павлов Ч. С., Дамулин И. В., Ивашкин В. Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26, № 1. С. 44–53; Bajaj J. S., Wade J. B., Gibson D. P. et al. The Multi-Dimensional Burden of Cirrhosis and Hepatic Encephalopathy on Patients and Caregivers // Am. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 106, № 9. P. 1646–1653). В этой связи предпринято сравнение клинико-анамнестических характеристик и особенностей течения ЦП в зависимости от приверженности к ЭЛ.

Для многокомпонентной характеристики комплаенса применен опросник «Уровень комплаентности» (Кадыров Р. В., Асриян О. Б., Ковальчук С. А. Опросник «Уровень комплаентности»: монография. Владивосток: Мор. гос. ун-т, 2014. 74 с.). Анкетирование проведено у 43 пациентов с ЦП с ПГ, завершивших ЭЛ с полной эрадикацией ВРВП и согласившихся на участие в анкетировании. Полученные результаты демонстрируют, что пациенты с ЦП и ПГ, успешно завершившие эндоскопическое лечение, достаточно высоко привержены к лечению (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели комплаентности у больных ЦП и ПГ на этапе завершения эндоскопического лигирования

Составляющие комплаентности	Среднее значение и 95% ДИ уровня комплаентности у больных ЦП n = 43	Референтное значение *		
		Невыраженная комплаентность	Средне выраженная комплаентность	Выраженная комплаентность
Эмоциональная комплаентность	32,51 31,12–33,72	0–15	16–29	30–40
Поведенческая комплаентность	31,44 29,86–32,88	0–15	16–29	30–40
Социальная комплаентность	28,00 27,84–29,14	0–15	16–29	30–40
Общая комплаентность	91,95 89,88–95,70	0–40	41–80	81–120
Примечание – * – Используются референтные значения, указанные в опроснике «Уровень комплаентности» (Кадыров Р. В. и соавт., 2014)				

Прежде всего это касается эмоциональной и поведенческой составляющих комплаентности, в то же время социальная комплаентность соответствует средним показателям. Высокие показатели эмоциональной комплаентности показывают, что больные ЦП готовы способствовать процессу лечения, искренне беспокоятся о последствиях или о возможных неудачах терапии и склонны сообщать врачу о своих переживаниях. Сочетание с высоким уровнем поведенческой комплаентности, отражающей стремление к точному соблюдению врачебных рекомендаций, направленных на преодоление заболевания, позволяет ориентировать больных ЦП на удлинение периода компенсации болезни. Более низкие значения переменной «социальная комплаентность» свидетельствуют о независимости пациента в принятии решений и частом несогласии с мнением врача.

Применение опросника «Уровень комплаентности» подтвердило полученную ранее значимость влияния этиологии и особенностей течения ЦП на комплаенс. Так, характеризуя приверженность к эндоскопическому лечению, можно отметить более низкую комплаентность у пациентов с алкогольным генезом ЦП за счет поведенческой составляющей ($p=0,039$), что свидетельствует о более пассивном отношении этой группы пациентов к своему заболеванию. В литературе отмечено, что алкоголизм является «разрушающим» фактором комплаентности (Быхалов Л. С. Инсайт как фактор, влияющий на комплаентность, в лечении туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией // Международный журнал экспериментального образования. 2015. № 9. С. 115). Деформация личности, присущая пациентам, злоупотребляющим алкоголем, невыраженная самооценка снижают мотивацию к выполнению врачебных назначений, препятствуют восприятию болезни как преграды.

Наиболее привержены к лечению пациенты класса В по Чайлд – Пью, наименее – класса С. Высокий уровень комплаенса у пациентов класса В по Чайлд – Пью, на наш взгляд, обусловлен наличием развернутой клинической картины ЦП, что мотивирует пациентов к адекватному соблюдению рекомендаций. Напротив, тяжелое течение заболевания у больных класса С снижало как общую комплаентность, так и ее составляющие до среднего уровня. Пациенты с начальными клиническими проявлениями ЦП класса А занимали среднюю позицию, возможно, недостаточно осознавая серьезность своего заболевания. Бессимптомное или малосимптомное течение болезни, по литературным данным, один из предикторов невыраженной приверженности (Данилов Д. С. Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание понятия, механизмы формирования и методы оптимизации // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. № 2. С. 4–12; Алексеева О. П., Касимова Л. Н., Горячева Е. Е. Приверженность к терапии у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2016. Т. 26, № 1. С. 20–28; Port

K., Palm K., Viigimaa M. Self-reported compliance of patients receiving antihypertensive treatment: use of a telemonitoring home care system // J. Telemed. Telecare. 2003. Vol. 9, № 1. P. 65–66).

Наше исследование подтверждает данные о том, что энцефалопатия влияет на способность пациента следовать рекомендациям врача ($p=0,010$), причем во всех компонентах комплаентности (Павлов Ч. С., Дамулин И. В., Ивашкин В. Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26, № 1. С. 44–53; Трухан Д. И. Синдром печеночной энцефалопатии. Актуальные аспекты диагностики и лечения // Мед. совет. 2016. № 14. С. 80–86).

Перенесенный эпизод варикозного кровотечения в целом повышает мотивацию пациентов соблюдать врачебные рекомендации. Наиболее существенно влияние эмоциональной составляющей, отвечающей за переживания больного ($p=0,021$). Вероятно, это связано с физическими страданиями, страхом, перенесенными во время геморрагии, нежеланием пациента снова пережить подобную ситуацию.

Приверженность к эндоскопическому лечению значимо влияла на трехлетнюю выживаемость больных ЦП (рисунок 7). Менее благоприятный прогноз зарегистрирован для пациентов, не придерживающихся сроков и этапности эндоскопического лечения ВРВП. Медиана выживаемости для них составила 24 месяца ($\chi^2=8,058$; $p=0,005$). Практически половина некомплаентных пациентов с рецидивом кровотечения – 6 (46,2 %) – погибла от кровопотери, еще у троих пациентов возникшее кровотечение привело к декомпенсации ЦП, и они в последующем скончались от прогрессирующей печеночной недостаточности. Помимо этого, комплаенс пациентов к срокам и этапности выполнения ЭЛ был значимым фактором риска в одномерной модели Кокса: $\text{Exp } B=2,318$; 95 % ДИ: 1,265–4,249, $p=0,007$. Не случайно нонкомплаенс при тяжелых соматических заболеваниях, к которым относится ЦП, расценивается как пассивный суицид (Аведисова А. С. Проблемы длительной терапии хронических заболеваний: комплаенс – отказ от терапии – мотивация к лечению // Эффективная травматология. 2012. № 48. С. 64–69) [29, 39, 46].

Мы наблюдали за когортой пациентов с ЦП и ПГ в течение 36 месяцев. Это достаточно продолжительный период жизни для данных пациентов, который мог быть использован для этиотропной терапии (элиминации вируса, полного отказа от употребления алкоголя) и трансплантации печени. В течение 36 месяцев наблюдения в исследуемой когорте (таблица 5) умерло 44 (28,4 %) пациента, 33 (75,0 %) – от осложнений ЦП: у 12 (36,4 %) развилось кровотечение из ВРВП и желудка (I85.0; K76.6), 21 (63,6 %) – от печеночной недостаточности (K72; K70.4). Трехлетняя выживаемость больных ЦП составила 72,90 % (95 % ДИ: 70,60–75,30).

Таблица 5 – Характеристика пациентов с ЦП, включенных в исследование

В абсолютных числах (%)

Признак	Больные с ЦП, выжившие в период наблюдения (n = 111)	Умерли в течение 36 месяцев (n = 44)	p
1	2	3	4
Мужчины	51 (45,9 %)	23 (52,3 %)	0,479
Женщины	60 (54,1 %)	21 (47,7 %)	
Возраст, Ме [25-й; 75-й перцентили]	54,00 [43,00; 61,25]	54,00 [48,75; 64,00]	0,554
Перенесли портальное кровотечение	64 (57,7 %)	30 (68,2 %)	0,227
Этиология ЦП			
Алкогольный, алкогольный + HBV ЦП	25 (22,5 %)	17 (38,6 %)	0,051 *
ЦП в исходе вирусного гепатита В, С	37 (33,3 %)	15 (34,1 %)	0,886
Аутоиммунные заболевания печени	13 (11,7 %)	5 (11,4 %)	0,984
Другие ЦП	8 (7,2 %)	2 (4,5 %)	0,387
Криптогенный ЦП	24 (21,6 %)	9 (20,5 %)	0,342
Класс тяжести ЦП по Чайлд – Пью и MELD			
A	32 (28,8 %)	3 (6,8 %)	0,003 *
B	61 (55,0 %)	19 (43,2 %)	0,187
C	18 (16,2 %)	22 (50,0 %)	0,000 *
MELD **, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,00 [9,00; 14,00]	14,00 [12,00; 18,00]	0,017 *
Коморбидность по шкале Чарлсон			
0 баллов	66 (59,5 %)	20 (45,5 %)	0,114
1–4 балла	43 (38,7 %)	12 (27,3 %)	0,738
5–7 баллов	7 (6,3 %)	7 (15,9 %)	0,043 *
Медикаментозное и эндоскопическое лечение			
Получали противовирусную терапию	17 (15,3 %)	4 (9,0 %)	0,087
Получали бета-блокаторы	31 (27,9 %)	12 (27,3 %)	0,837
Не соблюдали сроки и этапность эндоскопического лечения	28 (25,2 %)	18 (40,9 %)	0,043 *
Уровень давления в ВРВП, мм вод. ст. ***			
Уровень давления в ВРВП, мм вод. ст.	n = 94	n = 34	p
< 500	13 (13,8 %)	2 (5,9 %)	0,230

Продолжение таблицы 5

1	2	3	3
≥ 500 и < 600	26 (27,7 %)	8 (23,5 %)	0,685
≥ 600 и < 700	39 (41,5 %)	9 (26,5 %)	0,142
≥ 700	16 (17,0 %)	15 (44,1 %)	0,004 *
Примечания 1 Показатели представлены абсолютным и относительным количеством больных, у которых был выявлен признак, обозначенный в соответствующей строке таблицы. 2 * – Критерий χ^2 . 3 ** – MELD на начало исследования определено у 105 пациентов. 4 *** – давление в ВРВП измерено у 128 пациентов на начало исследования.			

Нами выполнен анализ выживаемости в зависимости от возраста, который изолированно не имел статистической значимости во времени наступления летального исхода у пациентов с ЦП и портальной гипертензией ($p=0,074$), но обозначил тенденцию влияния на выживаемость по кривым Каплана – Майера. В результате анализа по методу Каплана – Майера выявлены различия во времени до наступления события по следующим переменным: класс тяжести ЦП по Чайлд – Пью, этиология ЦП, коморбидность пациентов по шкале Чарлсон, приверженность к соблюдению сроков ЭЛ, уровень давления в ВРВП. В нашем исследовании приверженность пациентов к срокам и этапности одного из основных методов лечения и профилактики портального кровотечения – эндоскопического лигирования достоверно влияла на выживаемость при анализе кривых Каплана – Майера (рисунок 7). Пациенты классов А и В по Чайлд – Пью имели значимо более высокую выживаемость, чем пациенты класса С (рисунок 8).

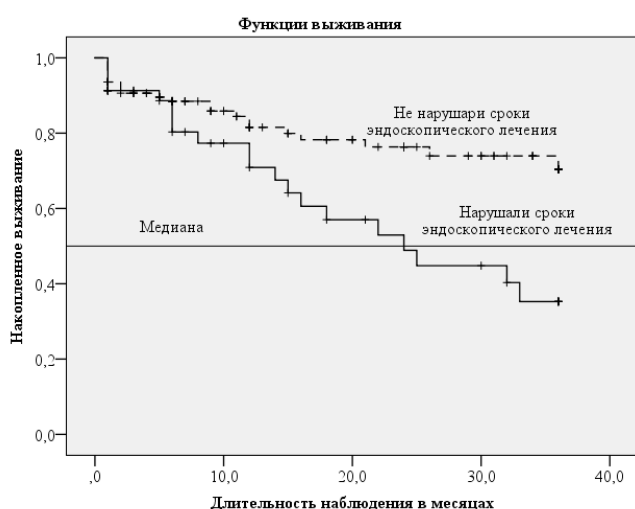


Рисунок 7 – Выживаемость больных ЦП с ПГ в течение 36 месяцев в зависимости от соблюдения сроков и этапности эндоскопического лечения ВРВП

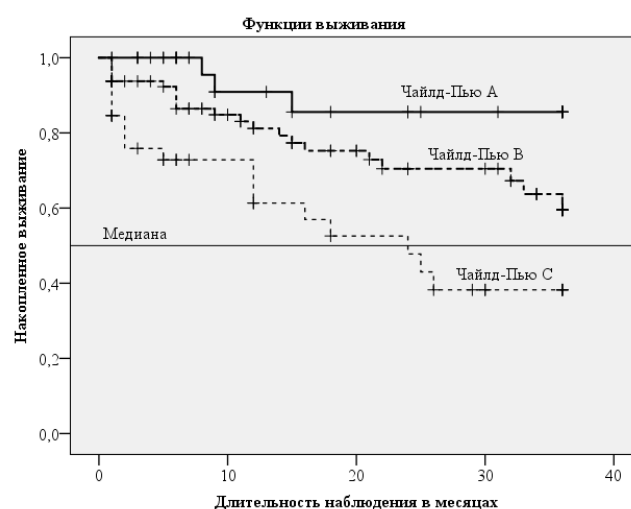


Рисунок 8 – Выживаемость больных ЦП с ПГ в течение 36 месяцев в зависимости от класса тяжести по Чайлд – Пью

Медиана выживаемости для пациентов класса С по Чайлд – Пью составила 24 месяца. При попарном сравнении статистически значимые различия выявлены между группами пациентов класса А и С по Чайлд – Пью ($\chi^2=11,95$; $p=0,001$) и класса В и С по Чайлд – Пью ($\chi^2=6,37$; $p=0,012$).

Наиболее неблагоприятное течение заболевания отмечено у пациентов, страдающих алкогольным ЦП (рисунок 9). Вероятно, оно обусловлено персистирующим токсическим воздействием алкоголя, деформацией личности (Рачковский М. И., Черногорюк Г. Э., Калачева Т. П. и др. Влияние энцефалопатии у больных алкогольным циррозом печени на прогностические показатели алкогольного анамнеза // Фундаментальные исследования. 2014. № 10. С. 1790–1793; Nguyen T. A., De Shazo P., Thacker L. R. et al. The Worsening Profile of Alcoholic Hepatitis in the United States Alcohol // Clin. Exp. Res. 2016. Vol. 40, № 6. P. 1295–1303). Медиана выживаемости для них составила 15 месяцев. Анализ кривых Каплана – Майера для различного уровня кровяного давления в ВРВП демонстрирует значительно более низкую выживаемость пациентов с величиной давления, превышающей 700 мм вод. ст. (рисунок 10). Для них медиана выживаемости составила 15 месяцев.

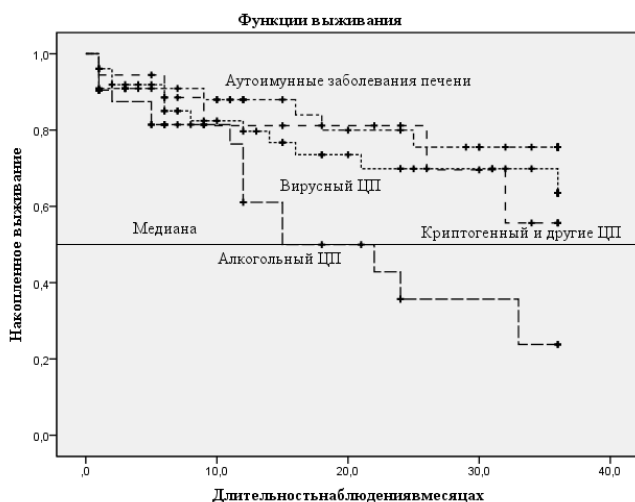


Рисунок 9 – Выживаемость больных ЦП с ПГ в течение 36 месяцев в зависимости от этиологии ЦП

Примечание – Криптогенный и другие ЦП объединены в одну группу.

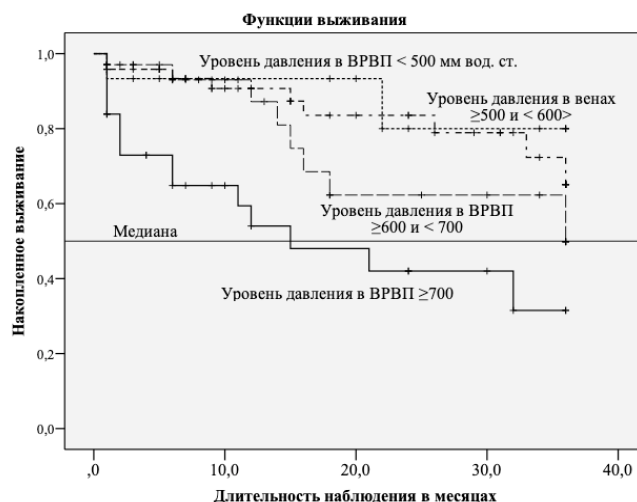


Рисунок 10 – Выживаемость больных ЦП с ПГ в течение 36 месяцев в зависимости от уровня давления в ВРВП

Прогнозирование жизни больных ЦП остается сложной задачей из-за многочисленных факторов, влияющих на него, и их неоднозначного взаимодействия. Мы посчитали важным включить в прогностическую модель, помимо критерия тяжести течения ЦП, этиологический фактор ЦП, наличие коморбидной патологии, приверженность пациента к эндоскопическому лечению, уровень давления в ВРВП. При проведении одномерного анализа пропорциональных рисков Кокса выявлена связь между выживаемостью в течение 36 месяцев больных ЦП и ПГ и классом тяжести С по Чайлд – Пью, индексом

коморбидности 5–7 баллов по шкале Чарлсон, алкогольной этиологией ЦП, уровнем давления в ВРВП более 700 мм вод. ст. и отсутствием приверженности к соблюдению сроков эндоскопического лечения. При дальнейшем анализе получена регрессия Кокса для оценки пропорционального мгновенного риска в данной конкретной ситуации для всей совокупности больных. В целом полученная многофакторная регрессионная модель статистически значима: $\chi^2 = 24,704$ ($p < 0,001$). В многомерной модели после коррекции на потенциальные вмешивающиеся факторы связь с наличием приверженности к эндоскопическому лечению потеряла статистическую значимость ($\text{Exp } B = 1,515$; 95 % ДИ: 0,789–2,908; $p = 0,212$). Таким образом, наиболее значимыми факторами изучаемого исхода являлись: выраженная коморбидность (5–7 баллов по шкале Чарлсон), тяжелое течение ЦП (класс С по Чайлд – Пью), алкогольный генез ЦП и уровень давления в ВРВП более 700 мм вод. ст. Влияние этих факторов можно выразить уравнением:

$$\lambda(t) = \exp \times (\text{Уровень давления в ВРВП} \times 1,032 + \text{Коморбидность} \times 0,979 + \\ + \text{Класс ЦП по Чайлд – Пью} \times 0,779 + \text{Этиология ЦП} \times 0,707),$$

где $\lambda(t)$ – риск для пациента в каждый момент времени;

$\exp$ – экспонента, равная 2,718;

переменная «Уровень давления в ВРВП» принимает значение 0 при величине давления менее 700 мм вод. ст. и значение 1 при величине давления более или равном 700 мм вод. ст.;

переменная «Коморбидность» принимает значение 0 при индексе Чарлсон менее 5 баллов и значение 1 при индексе Чарлсон более или равном 5 баллам;

переменная «Класс ЦП по Чайлд – Пью» равна 0 при классах тяжести А и В, равна 1, если класс тяжести – С;

переменная «Этиология ЦП» – 0 при неалкогольном ЦП и 1 – при алкогольном ЦП.

При отсутствии рассматриваемых факторов риска каждый пациент имеет базовый и исходно высокий риск, так как страдает ЦП с выраженной портальной гипертензией. Однако в представленном уравнении он равен 1,0. Настоящая модель предполагает увеличение базового риска в зависимости от рассматриваемых факторов, максимально в 9,5 раза при наличии всех предикторов [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования представлены основные тенденции распространенности цирроза печени в крупном промышленном регионе на примере Челябинской области, указывающие на необходимость совершенствования оказания помощи больным циррозом печени. Полученные данные позволяют сделать заключение о том, что цирроз печени с портальной гипертензией сопровождается широким спектром патологических изменений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которые могут стать самостоятельным источником кровотечения, что свидетельствует о необходимости регулярного выполнения эзофагогастродуоденоскопии у данной категории больных. Предложенная оптимизация этапного подхода к эндоскопическому лигированию позволяет стратифицировать риски портального кровотечения, добиться эрадикации вен пищевода и снизить частоту осложнений эндоскопического лигирования. В целом изучение когорты больных циррозом печени с портальной гипертензией выявило факторы, влияющие на трехлетнюю выживаемость: уровень давления в ВРВП, тяжесть ЦП на момент включения в исследование, алкогольная этиология, индекс коморбидности 5 баллов и более по шкале Чарлсон и приверженность к лечению.

Дальнейшие перспективы решения проблемы лечения цирроза печени и профилактики его осложнений связаны с разработкой тактики ведения данных пациентов, способствующей предупреждению прогрессирования заболевания, замедлению сроков развития печеночной недостаточности и необходимости трансплантации печени. Важным направлением является совершенствование методик профилактики портального кровотечения, персонификация гемостаза. Оценка индивидуальных параметров каждого пациента позволит оптимизировать подходы к терапии цирроза печени и его осложнений, тактику предтрансплантационного кондиционирования. Перспективы дальнейшего исследования заключаются в более детальном изучении коморбидной патологии у больных циррозом печени, анализе особенностей терапии сочетанных заболеваний особенно при наличии патологии сердечно-сосудистой системы. В последующих работах важно исследовать патогенез полипов желудка, возникающих на фоне портальной гипертензии, отдаленные результаты. В перспективе необходимо оценить эффективность различных методов повышения приверженности к лечению больных циррозом печени, а также влияние уровня давления в варикозно расширенных венах пищевода на развитие различных осложнений портальной гипертензии: асцит, легочная гипертензия, гепатопульмональный и гепаторенальный синдромы. В целом определение предикторов неблагоприятного исхода позволит в клинических условиях влиять на течение и прогноз ЦП.

ВЫВОДЫ

1. За последние 10 лет в Челябинской области отмечен рост как общей: с 187,15 в 2006 г. до 312,00 на 100 тыс. населения в 2018 г. ($p < 0,0001$), так и первичной заболеваемости болезнями печени, сопровождающийся стагнацией смертности – 35,95 на 100 тыс. населения (95 % ДИ: 33,75–38,25), статистически значимым ростом на 34,1 % ($p < 0,0001$) госпитальной летальности, преимущественно за счет цирроза и фиброза печени (K74). Доля умерших от кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта стабильно составляет 14,1 % больных (95 % ДИ: 13,4–14,8).

2. Более 70 % больных циррозом печени с портальной гипертензией имеют коморбидные заболевания, частота которых растет с возрастом и не зависит от этиологии и класса тяжести цирроза печени. Наиболее часто встречаются болезни органов пищеварения, сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет второго типа и злокачественные новообразования. Онкологические заболевания, сахарный диабет второго типа достоверно повышают риск смерти в течение трех лет: ОР 95 % ДИ: 2,30 (1,30–4,00); ОР 95 % ДИ: 1,78 (1,06–2,98) соответственно. Количественная характеристика коморбидности более 5 баллов по шкале Чарлсон увеличивает риск летального исхода в 2,82 раза (95 % ДИ: 1,248–6,374; $p = 0,013$).

3. Цирроз печени с портальной гипертензией сопровождается широким спектром патологических изменений слизистой оболочки эзофагогастродуоденальной зоны, которые могут стать самостоятельным источником кровотечения: эрозивно-язвенная гастропатия, портальная гипертензионная гастропатия, GAVE-синдром, полиповидные образования, опухоли желудка. Частота портальной гипертензионной гастропатии, эрозивно-язвенной патологии и полипов, в том числе с морфологически выявленной васкуляризацией стромы, увеличилась в ходе наблюдения на фоне проводимого эндоскопического лечения.

4. Оптимизация этапного подхода методики эндоскопического лигирования, модификация медикаментозного сопровождения с применением управляемой артериальной гипотензии, контролируемой новым способом измерения давления в венах пищевода, позволяют стратифицировать риски портального кровотечения, добиться эрадикации вен пищевода и снизить частоту осложнений эндоскопического лигирования.

5. У больных циррозом печени, соблюдавших сроки и этапность эндоскопического лечения, отмечено меньшее количество летальных исходов (22,0 % vs 43,4 %, $p = 0,003$), более высокий уровень комплаентности независимо от пола, возраста, образования, а также длительности заболевания. Наиболее привержены к лечению пациенты класса В по Чайлд – Пью и больные с портальным кровотечением в анамнезе. Нарастание энцефалопатии и алкогольный генез цирроза печени снижают комплаенс.

6. В результате проведенного анализа выявлены факторы, влияющие на трехлетнюю выживаемость пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией: уровень давления в варикозно расширенных венах пищевода более 700 мм водного столба, индекс коморбидности 5 баллов и более по шкале Чарлсон, класс тяжести цирроза печени С по Чайлд – Пью, алкогольная этиология и низкая приверженность к лечению.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При разработке стратегии лечения пациентов с циррозом печени с портальной гипертензией необходимо учитывать наиболее значимые предикторы неблагоприятного прогноза трехлетней выживаемости: уровень давления в варикозно расширенных венах пищевода более 700 мм водного столба, индекс коморбидности 5 баллов и более по шкале Чарлсон, класс тяжести цирроза печени С по Чайлд – Пью, алкогольная этиология и низкая приверженность к лечению.

2. У больных циррозом печени с портальной гипертензией необходима своевременная диагностика коморбидной патологии, включая онкопатологию и сахарный диабет 2-го типа.

3. В долгосрочную программу лечения пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией необходимо включать мероприятия по повышению степени приверженности к назначениям врача.

4. Пациентам с циррозом печени с портальной гипертензией показано динамическое эндоскопическое наблюдение с целью своевременного выявления потенциальных источников кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

5. С целью снижения риска портального кровотечения и успешной эрадикации варикозно расширенных вен пищевода рекомендуется использование этапного подхода к эндоскопическому лигированию с трехнедельными интервалами между сеансами.

6. У больных циррозом печени с портальной гипертензией при уровне давления в варикозно расширенных венах пищевода 630 мм водного столба и более обосновано выполнение эндоскопического лигирования в условиях контролируемого фармакологического управления венозным тонусом с целью снижения риска постлигатурного кровотечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Олевская, Е. Р. Использование склерозирующих препаратов в состоянии микропены в лечении варикозно расширенных вен пищевода / Е. Р. Олевская, П. П. Павленко, Т. А. Шапошникова // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2007. – Т. 12, № 3. – С. 96.
2. Олевская, Е. Р. Сравнительная характеристика препаратов, используемых при эндоскопической склеротерапии варикозно расширенных вен пищевода / Е. Р. Олевская // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2009. – № 1, прил. – С. 52.
3. Олевская, Е. Р. Эндоскопическая ультрасонография в диагностике эффективности склеротерапии варикозно расширенных вен пищевода / Е. Р. Олевская // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2009. – № 5, прил. – С. 564.
4. Олевская, Е. Р. Новые подходы к эндоскопическому лечению варикозно расширенных вен пищевода / Е. Р. Олевская // *Медицинская наука и образование Урала*. – 2010. – Т. 11, № 2-2. – С. 72–74.
5. Пат. 2456913 Рос. Федерация. Способ измерения кровяного давления в венах пищевода / А. А. Махалов, П. П. Павленко, Е. Р. Олевская, А. Н. Котляров, Н. М. Ростовцев, Н. Н. Колесова, М. П. Нехорошкова, С. Р. Хафизова, А. Д. Пашнина, М. Е. Ядыкин. – № 20101533708/14; заявл. 27.12.2010; опубл. 27.07.2012.
6. Олевская, Е. Р. Эндосонаографическое измерение давления в венах пищевода – новая технология определения риска осложнений портальной гипертензии / Е. Р. Олевская // *Пермский мед. журн.* – 2013. – Т. 30, № 3. – С. 78–81.
7. Олевская, Е. Р. Измерение давления в венах пищевода с использованием эндоскопической ультрасонографии – новая технология определения риска кровотечений портального генеза [Электронный ресурс] / Е. Р. Олевская // *Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндоскопии»*. – Санкт-Петербург, 2014. – Режим доступа: <https://rusendo.ru/ru/archive/theses-ru/24-2014/endoskopiya-pishchevoda/74-izmerenie-davleniya-v-venakh-pishchevoda-s-ispolzovaniem-endoskopicheskoy-ultrasonografii-novaya-tehnologiya-opredeleniya-riska-krovotachenij-portalnogo-geneza.html> (дата обращения: 18.04.2019).
8. Олевская, Е. Р. Способ оценки риска кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода / Е. Р. Олевская, П. П. Павленко, С. А. Пышкин, И. А. Губина // *XXI Международный конгресс Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии»*. – Пермь, 2014. – С. 51–52.

9. Олевская, Е. Р. Клиническая характеристика нехирургических способов гемостаза при портальной гипертензии / Е. Р. Олевская, А. Н. Тарасов, В. Н. Новиков // Международный науч.-исслед. журн. – 2015. – № 4 (35), ч. 3. – С. 41–44.

10. Олевская, Е. Р. Оценка целесообразности применения стентов Дениша при портальной гипертензии / Е. Р. Олевская, А. Н. Тарасов, В. Н. Новиков // Национальная ассоциация ученых. – 2015. – № 3 (8), ч. 5. – С. 55–57. – VIII Международная науч.-практ. конф. «Отечественная наука в эпоху изменений: постулаты прошлого и теории нового времени».

11. Олевская, Е. Р. Стенты Дениша в лечении пищеводных кровотечений портального генеза / Е. Р. Олевская, В. Н. Новиков, А. Н. Тарасов // Евразийский Союз Ученых. – 2015. – № 3, ч. 5. – С. 102–107. – XII Международная науч.-практ. конф. «Современные концепции научных исследований».

12. Тарасов, А. Н. Анализ заболеваемости циррозом печени в структуре больных заболеваниями системы органов пищеварения в Челябинской области / А. Н. Тарасов, Е. Р. Олевская, А. И. Долгушина, Д. М. Омарова, А. А. Микуров // Непрерывное мед. образование и наука. – 2015. – № 3, прил. – С. 42–43.

13. Внутривисцеральная хирургия грудной и брюшной полостей : практ. рук. / В. Н. Новиков, Н. В. Ложкина, Е. Р. Олевская, А. В. Сандрацкая. – Санкт-Петербург : Спец-Лит, 2016. – 111 с.

14. Олевская, Е. Р. Анализ эффективности различных способов гемостаза и профилактики кровотечения при портальной гипертензии / Е. Р. Олевская, А. Н. Тарасов, А. И. Долгушина, А. А. Микуров // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 7. – С. 95–100.

15. Олевская, Е. Р. Диагностика и лечение GAVE-синдрома (обзор) / Е. Р. Олевская, А. Н. Тарасов // Уральский мед. журн. – 2016. – № 2 (135). – С. 78–83.

16. Олевская, Е. Р. Использование различных эндоскопических технологий в лечении GAVE-синдрома / Е. Р. Олевская, А. Н. Тарасов // Эндоскопическая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 2. – С. 42–44.

17. Олевская, Е. Р. Прогнозирование постлигатурного кровотечения у больных циррозом печени / Е. Р. Олевская, А. Н. Тарасов, А. Г. Хихлова // Хирургия. Восточная Европа. – 2016. – Прил. – С. 70–71. – XXIII Международный Конгресс Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии».

18. Олевская, Е. Р. Роль эндоскопических методик в профилактике и лечении кровотечений портального генеза / Е. Р. Олевская, А. Н. Тарасов // Научно-образовательный семинар по эндоскопии пищеварительной системы и пленум Правления Российского эндоскопического общества. – Челябинск, 2016. – С. 8–9.

19. Олевская, Е. Р. Уровень давления крови в варикозно расширенных венах пищевода, как предиктор манифестации цирроза печени и риска

портального кровотечения / Е. Р. Олевская // Успехи современной науки. – 2016. – Т. 6, № 10. – С. 50–54.

20. Олевская, Е. Р. Факторы риска развития постлигатурного кровотечения у больных с циррозом печени / Е. Р. Олевская, А. Н. Тарасов, З. С. Морозова // Эндоскопическая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 30–35.

21. Олевская, Е. Р. Экстренный гемостаз стентом Дениша при портальной гипертензии, осложненной кровотечением / Е. Р. Олевская, В. Н. Новиков, В. Н. Тарасов // Вестн. Нац. медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 46–50.

22. Олевская, Е. Р. Эктазия вен антрального отдела желудка / Е. Р. Олевская, А. Н. Тарасов // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 693–696.

23. Олевская, Е. Р. GAVE-синдром / Е. Р. Олевская, Д. В. Бережков, А. Н. Тарасов // VII Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндоскопии 2016». – Санкт-Петербург, 2016. – С. 113–115.

24. Долгушина, А. И. Динамика эпидемиологических показателей цирроза печени в Челябинской области за 2006–2015 годы / А. И. Долгушина, Е. Р. Олевская, А. Н. Тарасов, М. С. Казакова // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 1, прил. № 49. – С. 50.

25. Долгушина, А. И. Эпидемиология цирроза печени в Челябинской области по данным за 2006–2015 гг. / А. И. Долгушина, Е. Р. Олевская, А. Н. Тарасов, М. С. Казакова, А. Ю. Маркина // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – № 1. – С. 72–78.

26. Курс госпитальной хирургии: учебное пособие / В. Н. Барыков, А. Н. Тарасов, С. А. Пышкин, А. В. Потемкин, А. В. Макаров, Е. Р. Олевская, П. П. Павленко, Д. Л. Борисов, Д. В. Белов, М. А. Новиков, А. В. Базанов. – Челябинск : Изд-во ЮУГМУ, 2017. – 287 с.

27. Лечение и профилактика варикозных и неварикозных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта при синдроме портальной гипертензии: учебно-методическое пособие / Е. Р. Олевская, В. Н. Барыков, А. Н. Тарасов, А. И. Долгушина. – Челябинск, 2017. – 74 с.

28. Олевская, Е. Р. Анализ уровня информированности гастроэнтерологов и хирургов в вопросах лечения и профилактики кровотечений портального генеза / Е. Р. Олевская, А. И. Долгушина, А. Н. Тарасов // Успехи современной науки и образования. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 145–152.

29. Олевская, Е. Р. Особенности комплаенса пациентов с циррозом печени / Е. Р. Олевская, А. И. Долгушина, А. Н. Тарасов, Д. С. Михайлова, А. Р. Молчанова // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 5, прил. № 50. – С. 62.

30. Олевская, Е. Р. Состояние слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных циррозом печени / Е. Р. Олевская,

О. В. Науменко, А. И. Долгушина, А. Н. Тарасов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 5, прил. № 50. – С. 22.

31. Олевская, Е. Р. Эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода, всегда ли безопасно? / Е. Р. Олевская // Клиническая эндоскопия. – 2017. – № 1 (49). – С. 45–48.

32. Шилов, В. Ю. Гипотензивные возможности общей анестезии во время эндоскопического лигирования ВРВП у больных с портальной гипертензией / В. Ю. Шилов, Е. Р. Олевская, А. Н. Тарасов, А. Л. Левит // Уральский мед. журн. – 2017. – № 4 (148). – С. 136–142.

33. Долгушина, А. И. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов / А. И. Долгушина, И. А. Волчегорский, П. Н. Новоселов, Э. В. Ушкарева, Е. Р. Олевская, А. С. Кузнецова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 8, вып. 156. – С. 116–124.

34. Кузнецова, А. С. Особенности поражения печени у пациентов с мезентериальным атеросклерозом / А. С. Кузнецова, А. И. Долгушина, А. Ю. Савочкина, Е. Р. Олевская, Т. Н. Шамаева // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 2, прил. № 51. – С. 26.

35. Кузнецова, А. С. Предикторы гепатофиброза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и мезентериальным атеросклерозом / А. С. Кузнецова, А. И. Долгушина, Е. Р. Олевская, А. Г. Василенко, Л. Б. Ромза, В. А. Кононец, Л. И. Поздеева, И. А. Ефимов // Доказательная гастроэнтерология. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 16. – Материалы к 45-й научной сессии ЦНИИ гастроэнтерологии «Вопросы онкологии в практике гастроэнтеролога».

36. Олевская, Е. Р. Изменения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с синдромом портальной гипертензии / Е. Р. Олевская, А. И. Долгушина, А. Н. Тарасов, О. В. Науменко, Т. Н. Шамаева, Ю. И. Клепинина, В. Н. Кокшаров // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 10, вып. 158. – С. 52–56.

37. Олевская, Е. Р. Коморбидность больных циррозом печени: влияние на течение и исходы / Е. Р. Олевская, А. И. Долгушина, А. Н. Тарасов, А. О. Хихлова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 9, вып. 157. – С. 57–63.

38. Олевская, Е. Р. Полиморфизм патологии слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта при циррозе печени с синдромом портальной гипертензии / Е. Р. Олевская, А. И. Долгушина, О. В. Науменко, А. Н. Тарасов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 2, прил. № 51. – С. 36.

39. Олевская, Е. Р. Приверженность лечению больных циррозом печени / Е. Р. Олевская, А. И. Долгушина, А. Н. Тарасов, Д. С. Михайлова, А. Р. Молчанова, А. С. Кузнецова // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – № 2. – С. 42–49.

40. Олевская, Е. Р. Цирроз печени и коморбидная патология / Е. Р. Олевская, А. И. Долгушина, А. О. Хихлова // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 5, прил. 52. – С. 55.

41. Пат. 2642965 Рос. Федерация. Способ определения тактики лечения больных с риском кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и использования эндоскопического лигирования для профилактики и остановки кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода при портальной гипертензии / Е. Р. Олевская, А. Н. Тарасов, Д. Н. Омарова, А. А. Микуров. – № 2016103380; заявл. 02.02.2016; опубл. 29.01.2018.

42. Пат. 2654778 Рос. Федерация. Способ снижения давления в вариксах при портальной гипертензии во время эндолигирования под наркозом / В. Ю. Шилов, Е. Р. Олевская, А. Н. Тарасов. – № 2016127965; заявл. 11.07.2016; опубл. 22.05.2018.

43. Шилов, В. Ю. Контроль и управление портальной гипертензией в рамках анестезии при эндоскопическом лигировании варикозных расширенных вен пищевода / В. Ю. Шилов, А. Л. Левит, А. Н. Тарасов, Е. Р. Олевская // Московский хирургический журн. – 2018. – № 4 (62). – С. 64–74.

44. Шилов, В. Ю. Характеристика взаимосвязи системного артериального и воротного давления и обоснование эффективности использования визуального индикатора величины давления в варикозно расширенных венах пищевода у пациентов с портальной гипертензией / В. Ю. Шилов, А. Н. Тарасов, Е. Р. Олевская, А. Л. Левит // Вестн. Нац. медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 33–38.

45. Dolgushina, A. I. Variety of macroscopic pathological changes of gastric mucosa associated with liver cirrhosis: clinical significance and risks / A. I. Dolgushina, E. R. Olevskaya, M. A. Ivantcova, A. N. Tarasov, A. O. Khihlova // 1st European Conference of Young Gastroenterologist. Challenges in Clinical Gastroenterology and Hepatology. – Zagreb, Croatia, 2018. – P. 149.

46. Олевская, Е. Р. Факторы неблагоприятного прогноза у больных циррозом печени с портальной гипертензией / Е. Р. Олевская, А. И. Долгушина, А. Н. Тарасов, А. О. Хихлова // Терапевт. арх. – 2019. – № 2. – С. 67–72.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВБЦ	–	вторичный билиарный цирроз печени
ВРВП	–	варикозно расширенные вены пищевода
ГБ	–	гипертензионная болезнь
ГЭРБ	–	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДИ	–	доверительный интервал
ДПК	–	двенадцатиперстная кишка
ЖКБ	–	желчнокаменная болезнь
ЖКК	–	желудочно-кишечные кровотечения
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
НАЖБП	–	неалкогольная жировая болезнь печени
ОНМК	–	острое нарушение мозгового кровообращения
ОР	–	относительный риск
ПБЦ	–	первичный билиарный цирроз печени
ПГ	–	портальная гипертензия
ПГГ	–	портальная гипертензионная гастропатия
ПСХ	–	первичный склерозирующий холангит
СД	–	сахарный диабет
СО	–	слизистая оболочка
СОЖ	–	слизистая оболочка желудка
ХБП	–	хроническая болезнь почек
ХОБЛ	–	хроническая обструктивная болезнь легких
ЦКМ	–	цирротическая кардиомиопатия
ЦП	–	цирроз печени
ЭГДС	–	эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	–	электрокардиография
ЭЛ	–	эндоскопическое лигирование

ЭхоКГ – эхокардиография

ЯБ – язвенная болезнь

ЯК – язвенный колит

AUC – Area Under Curve, площадь под ROC-кривой

GAVE – эктазия вен антрального отдела желудка

Hp – *Helicobacter pylori*

Олевская Елена Рафаиловна

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ
ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА
У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ
С ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

14.01.04 – Внутренние болезни

14.01.17 – Хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Челябинск – 2019

Подписано в печать 17.09.2019. Формат 60×84 1/16. Отпечатано на «RISO».

Усл. печ. л. 2,00 Тираж 100 экз. Заказ 598.

Отпечатано с файла заказчика в типографии ООО «УРАЛПОЛИСЕРВИС»

454081, Челябинск, ул. Гоголя, 26,
тел. 271-69-62, e-mail: vvp74@list.ru

