

*На правах рукописи*

**Шилов Владимир Юрьевич**

**ОСОБЕННОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ  
ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОМ ЛИГИРОВАНИИ  
ВАРИКОЗНЫХ РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА  
У ПАЦИЕНТОВ С ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

**Автореферат**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Левит Александр Львович**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

**Тарасов Алексей Николаевич**

**Официальные оппоненты:**

**Журавель Сергей Владимирович** – доктор медицинских наук, заведующий научным отделением анестезиологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва

**Короткевич Алексей Григорьевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии, урологии, эндоскопии и детской хирургии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей, филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новокузнецк.

**Ведущая организация:** федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_\_ г. в \_\_\_ часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук Д 208.102.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке им. В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д.17, на сайте УГМУ: [www.usma.ru](http://www.usma.ru) и на сайте ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации – <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_\_ г.

**Учёный секретарь**

Диссертационного совета Д 208.102.01

Доктор медицинских наук, профессор

**Руднов Владимир Александрович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность и степень разработанности темы

Цирроз печени (ЦП) – инвалидизирующее заболевание с высокой смертностью, его распространённость в России составляет 238 человек на 100 тысяч населения и не снижается в течение последних лет (Sapanlou G.S. et al., 2017). Варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) на фоне портальной гипертензии развивается у 90 % больных циррозом печени, в 30 % случаев сопровождается геморрагическими осложнениями, летальность при первом эпизоде кровотечения составляет от 30 до 50 % и является основной причиной смерти (Nett A. et al., 2019; Kaufman J.A. et al., 2014; Dite P. et al., 2014).

Трансплантация печени улучшает выживаемость и социальную реабилитацию пациентов, однако потребность в этой операции многократно превышает возможности специализированных центров, в связи с чем особую значимость приобретают технологии, позволяющие максимально увеличить длительность и безопасность предтрансплантационного периода.

Одной из таких технологий является эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода (ЭЛ ВРВП), направленное на остановку и профилактику геморрагических осложнений. Однако выполнение этой процедуры нередко сопровождается неконтролируемым повышением давления в коллатералях v.portae, что увеличивает риск кровотечения как во время, так и после операции, снижает эффективность и ухудшает результаты лечения (Kawai T. et al., 2016; Wendy Tan A.Y. et al., 2018).

Разработанный в ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» малоинвазивный способ прямой баллонной эзофагоманометрии позволяет измерять давление в ВРВП непосредственно во время процедуры эндолигирования (Махалов А.А. и др., 2012), что в сочетании с гипотензивной терапией может минимизировать количество геморрагических осложнений. Однако реализация такого подхода требует «идеальных» условий для работы хирурга и тщательного мониторинга за гемодинамическими параметрами пациента. Очевидно, что обеспечить такие условия можно только в условиях качественной анестезиологической защиты, аспекты которой в эндоскопической хирургии до сих пор остаются предметом активного обсуждения (Jo H.B. et al., 2018; Kim S.I. et al., 2015; Mao W. et al., 2014).

Известно, что общая анестезия с ИВЛ обеспечивает максимальную защиту пациента и оптимальные условия для хирурга, но имеет ограничения при ЦП из-за негативных гемодинамических эффектов (Tang L. et al., 2017).

Аналгоседация – наиболее распространённый способ анестезии для эндоскопических процедур (Silva-Jr J.M et al., 2019; Ковалев М.Г. и др., 2016). Тем не менее, он не позволяет полностью исключить эпизоды гипертензии во время эндолигирования (Wang A.J. et al., 2020; Yoo J.J. et al., 2020). Потенциально улучшить эффективность и безопасность аналгоседации может управляемая гипотония, однако сведения об её использовании при ЭЛ ВРВП крайне скудны (Jo H.B. et al., 2018; Shi L. et al., 2018; Albillos A. et al., 2017).

Таким образом, успешность процедуры ЭЛ ВРВП во многом зависит от способа анестезиологической защиты, призванной обеспечить адекватное обезболивание, физический и психоэмоциональный комфорт пациента, контроль и управление параметрами системной и портальной гемодинамики, а также адекватные условия для работы хирургической бригады. Недостаточная разработанность темы и отсутствие консенсуса по анестезиологическому обеспечению эндоскопических процедур у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией послужили основанием для настоящей работы.

### **Цель исследования**

Разработать и обосновать способ анестезиологической защиты при эндолигировании варикозно расширенных вен пищевода у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией.

### **Задачи исследования**

1. Изучить взаимосвязь между показателями системной гемодинамики (систолическое, диастолическое, среднее артериальное давление) и давлением в системе воротной вены, а также диаметром флeбэктазии.
2. Провести сравнительную оценку различных вариантов анестезиологической защиты при эндолигировании варикозно расширенных вен пищевода.
3. Определить показания к управляемой гипотонии при эндолигировании варикозно расширенных вен пищевода
4. Оценить клиническую эффективность и безопасность разработанного способа анестезиологической защиты при эндолигировании варикозно расширенных вен пищевода.

### **Научная новизна**

В работе впервые определён характер взаимосвязи показателей системной гемодинамики с венозным давлением в варикозно расширенных венах пищевода и диаметром флeбэктазий, обоснована роль диастолического

артериального давления как наиболее релевантного критерия, связывающего параметры системного и портального кровотока.

Впервые рассчитаны взаимосвязанные параметры венозного давления с диаметром варикозно расширенной вены, представлены их 95 % диапазоны и пороговые значения, для различных уровней портальной гипертензии.

Впервые обоснована целесообразность управляемой гипотонии нитроглицерином как компонента анестезиологической защиты при ЭЛ ВРВП и определены показания к её применению. Разработан новый «Способ снижения давления в вариксах при портальной гипертензии во время эндолигирования под наркозом» (патент на изобретение № 2654778 от 22.05.2018, бюллетень № 15).

В работе впервые реализован дифференцированный подход к вариантам анестезиологической защиты при эндолигировании варикозно расширенных вен пищевода в зависимости от установленных взаимосвязей между параметрами системной гемодинамики и венозным давлением в варикозно расширенных венах пищевода, а также диаметром флэбэктазий.

Впервые на основе математического анализа биномиального распределения определён вероятностный риск развития геморрагических осложнений для нескольких вариантов анестезиологической защиты у пациентов с разной степенью портальной гипертензии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Разработанные критерии косвенной оценки давления в системе воротной вены на основе взаимосвязанных показателей системной и портальной гемодинамики, позволяют определять эффективную тактику ведения пациента и прогнозировать риск геморрагических осложнений.

Обоснована и представлена таблица пороговых значений диаметра флэбэктазий, включающих 95 % доверительный интервал, для различных показателей венозного давления, что позволяет использовать визуальную оценку флэбэктазий при эндоскопии в случаях, когда прямая баллонная эзофагоманометрия недоступна.

Определены безопасные диапазоны снижения среднего и диастолического давления в условиях различных вариантов анестезиологической защиты для минимизации давления во флэбэктазиях пищевода до уровня, позволяющего безопасно провести процедуру эндолигирования и (или) существенно снизить риск геморрагических осложнений.

Разработана схема и установлены показания для использования управляемой гипотонии как во время процедуры эндолигирования варикозно расширенных вен пищевода, так и в ближайшем послеоперационном периоде.

Представлен пошаговый алгоритм выбора тактики анестезиологической защиты и ведения ближайшего послеоперационного периода в зависимости от степени портальной гипертензии и показателей системной гемодинамики.

### **Методология и методы исследования**

Работа выполнена в рамках проспективного, нерандомизированного, сравнительного клинического исследования, в которое включено 152 пациента из популяции больных циррозом печени и (или) синдромом портальной гипертензии. В работе использованы клинический, лабораторный, инструментальный, статистический и математический методы исследования.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Стандартные показатели системной гемодинамики и венозное давление в варикозно расширенных венах пищевода демонстрируют прямую корреляционную связь, при этом диастолическое артериальное давление является наиболее релевантным критерием, отражающим её характеристики.  
Диаметр флэбэктазий имеет прямую линейную зависимость от венозного давления в них и косвенно зависит от изменения диастолического артериального давления.
2. Метод седации пропофолом является более эффективным и безопасным методом анестезии по сравнению с аналгоседацией фентанилом и диазепамом в сочетании кетамином для обеспечения ЭЛ ВРВП у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией.
3. Управляемая гипотония нитроглицерином является физиологически оправданным методом контроля за гемодинамическими параметрами у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией и позволяет безопасно выполнить процедуру эндолигирования при исходно высоком давлении во флэбэктазиях пищевода.
4. Применение управляемой гипотонии нитроглицерином независимо от метода анестезиологической защиты делает его безопасным и эффективным при проведении эндолигирования у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией, снижая риск кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

### **Апробация результатов работы**

Основные результаты доложены на II съезде хирургов Уральского федерального округа в рамках сателлитного симпозиума «Эндоскопические и навигационные технологии в эндоскопической хирургии» (Екатеринбург – 2017), на VIII, IX и XI Межрегиональной научно-практической конференции «Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Уральский форум. Европа-Азия» (Екатеринбург – 2017, 2018, 2020).

### **Внедрение результатов исследования в клиническую практику**

Результаты внедрены в практическую деятельность центра анестезиологии и реаниматологии, а также отделения эндоскопии диагностического центра на базе ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница». Материалы исследования представлены в образовательном процессе на кафедре госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, содержащего 113 источника, из которых 27 отечественных и 86 зарубежных авторов. Дополнена 3 приложениями, иллюстрирована 14 рисунками и 17 таблицами.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

**Нулевая гипотеза** основана на предположении, что:

1. Стандартные гемодинамические показатели (систолическое, диастолическое, среднее АД) не связаны с параметрами портального кровотока (венозное давление, диаметр варикозно расширенной вены) и не отражают её динамику у пациентов с циррозом печени и (или) портальной гипертензией.
2. Аналгоседация (фентанил, диазепам, кетамин) и седация пропофолом одинаково эффективны и безопасны для обеспечения операции эндоскопического лигирования варикозно расширенных вен пищевода.

3. Использование нитроглицерина как компонента управляемой гипотонии во время анестезии при ЭЛ ВРВП не влияет на динамику гемодинамических показателей и результаты хирургического лечения.

### Общие сведения

Работа выполнена на базе ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» в период с 2015 по 2018 годы. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №4 от 06.04.2015 г). От всех пациентов получено письменное, добровольное, информированное согласие на участие в исследовании.

**Объект исследования** – 152 пациента с циррозом печени и (или) портальной гипертензией, которым в плановом или срочном порядке была выполнена операция ЭЛ ВРВП.

**Критерии включения:** возраст – старше 18 лет; пол – мужчины и небеременные, не кормящие грудью женщины; цирроз печени любой этиологии; синдром портальной гипертензии – 2-4 степени; компенсированная сопутствующая патология (II – III класс по ASA).

**Критерии исключения:** наличие гепатоцеллюлярной карциномы; гепаторенальный синдром; развитие спонтанного бактериального перитонита.

**Длительность наблюдения** – от поступления до 48 часов после операции.

### Формирование групп исследования

**На первом этапе** изучали общую популяцию, после чего из неё были исключены пациенты, которым операция выполнялась в условиях местной анестезией (11 человек из 152).

**На втором этапе**, оставшиеся участники (141 из 152) были дважды поделены на 2 группы. Первое деление – по наличию артериальной гипертензии и выбранного метода анестезии. У пациентов без артериальной гипертензии (исходное АД перед операцией  $<140/90$  мм рт.ст.) использовали анагоседацию фентанилом, диазепамом и кетамином – группа ФДК общ ( $n=61$ ). Для пациентов с артериальной гипертензией (АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст.) применяли седацию пропофолом – группа Пр общ ( $n=80$ ).

Второе деление выполняли в зависимости от исходного уровня венозного давления (ВД) во флeбэктазиях пищевода и назначения управляемой гипотонии (УГ). Пациентам с умеренным ВД  $<600$  мм вод.ст. эндолигирование выполнялось без использования УГ – контрольная группа ( $n=89$ ). Больные с

высоким уровнем ВД  $\geq 600$  мм вод.ст. оперировались в условиях управляемой гипотонии нитроглицерином, при этом поддержание целевого АД, достигнутого в конце операции, продолжалось в течение 48 часов после эндодигирования – *группа УГ (n=52)*.

**На третьем этапе** пациенты (n=141) были поделены на субпопуляции в зависимости от способа анестезиологической защиты и сформированы конечные 4 подгруппы исследования:

*группа ФДК* – 38 пациентов без артериальной гипертензии, с умеренным уровнем ВД, которым использовали аналгоседацию фентанилом, диазепамом и кетаминном;

*группа ФДК+Н* – 23 пациента без артериальной гипертензии, с высоким уровнем ВД, у которых аналгоседацию (фентанил, диазепам и кетамин) сочетали с управляемой гипотонией нитроглицерином;

*группа Пр* – 51 пациент с артериальной гипертензией и умеренным ВД, которым осуществляли седацию пропофолом.

*группа Пр+Н* - 29 пациентов с артериальной гипертензией и высоким уровнем ВД, у которых седация пропофолом дополнялась управляемой гипотонией нитроглицерином.

Следует отметить, что отсутствие статистически значимых отличий по основным факторам деления на группы и подгруппы позволяет корректно выполнить как межгрупповой, так и субпопуляционный анализ. Структура межгруппового и субпопуляционного анализа представлена в таблице 1, общий дизайн исследования на рис. 1.

Таблица 1 – Структура межгруппового и субпопуляционного анализа

Количество пациентов, n

Группа	ФДК_общ	Пр_общ	Всего, N
Контроль	ФДК (38)	Пр (51)	89
УГ	ФДК+Н (23)	Пр+Н (29)	52
Всего, N	61	80	141
Примечание – Критерий $\chi^2$ ; p=0,999			

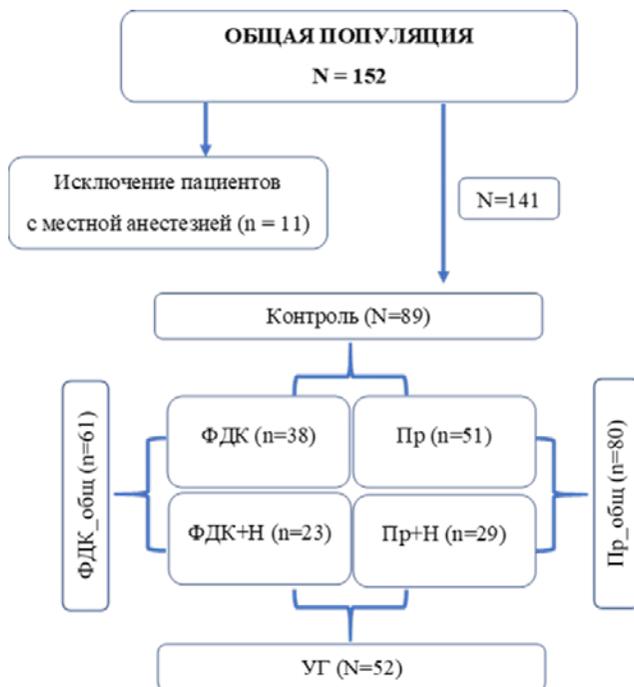


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

### Клиническая характеристика пациентов и групп исследования

В общей популяции (n=152) возраст пациентов составил 54 (43;61) года, доля женщин 54 % (82 из 152), мужчин – 46 % (70 из 152). По возрасту пациенты в исследуемых группах статистически значимо не отличались (p=0,301), по половому признаку наблюдались отличия (p <0,0001). Принимая во внимание неоднородную демографическую структуру как самого цирроза печени, так и заболеваний к нему приводящих, а также исходно нестратифицированный по половой принадлежности набор пациентов, мы считаем, что имеющиеся межгрупповые отличия не являются фактором, способным значимо сместить результаты статистического анализа.

По остальным факторам, влияющим на результаты и исход лечения (этиология цирроза печени и портальной гипертензии, степень печёночной недостаточности по классификации Child-Pugh, сопутствующая патология и её совокупность, статус по классификации ASA) пациенты статистически значимо не отличались в исследуемых группах и субпопуляциях (p >0,05).

### Схема лечения, контроль терапии и критерии оценки

Периоперационное ведение пациентов включало следующие этапы:

1. Премедикация на операционном столе
2. Контрольное измерение АД
3. Выбор варианта анестезиологического обеспечения
4. Предоперационная эндоскопическая ультрасонография (ЭУС)
5. Измерение ВД во флeбэктазиях пищевода
6. Определение показаний к управляемой гипотонии
7. Контрольные измерения АД и ВД
8. Поддержание целевого АД в течение 48 часов после операции (для пациентов с УГ)

**Способ аналгоседации:** фентанил 0,1 мг + диазепам 10 мг + кетамин 50 мг разводили до 20 мл 0,9% раствором NaCl. Для обеспечения ЭУС и прямой баллонной эзофагоманометрии дробно вводили 10 мл приготовленного ех темпоре раствора, оставшиеся 10 мл использовали на этапе эндолигирования.

**Способ седации пропофолом:** препарат вводили из расчёта 1 мг/кг в/в, дробно, на этапе ЭУС и измерения ВД расход пропофола составил от 70 до 120 мг., затем на процедуру ЭЛ дозу уменьшали до 0,5 мг/кг. Во всех случаях скорость введения подбирали до достижения умеренной седации (-3 балла по шкале RASS), ориентировались на стандартные дозировки в расчёте на среднестатистического пациента весом 70 кг.

**Схема управляемой гипотонии:** нитроглицерин 1 мг разводили 0,9% раствором NaCl до 20 мл. Начальный болюс – 125 мкг (2,5 мл), затем под контролем гемодинамики через 2-4 минуты болюс повторяли. Ещё через 2 минуты повторно оценивали ВД, считали достаточным снижение на 10-15 % от исходного. Измеряли соответствующие ему уровни САД, ДАД и СрАД, которые фиксировали как целевые уровни (ЦУ). Для последующей процедуры ЭЛ ВРВП поддерживали ЦУ артериального давления, для чего вводили нитроглицерин через шприцевой дозатор со скоростью 0,3 – 0,5 мг/час. После ЭЛ ВРВП инфузию продолжали в течение 48 часов, с той же скоростью, ориентируясь на ЦУ артериального давления, но не более 12 мг в сутки.

#### Критерии оценки:

1. Динамика стандартных гемодинамических параметров (систолическое, диастолическое, среднее АД).
2. Изменения параметров портального кровотока (венозное давление и диаметр флeбэктазий)
3. Количество геморрагических и любых других осложнений

### Способ прямой баллонной эзофагоманометрии

Давление в ВРВП измеряли с помощью оригинального метода прямой баллонной эзофагоманометрии, разработанного в ГБУЗ ЧОКБ Олевской Е.Р. с соавторами (патенты РФ № 2016103380 и №2456913). Схема исследования представлена на рисунке 2.

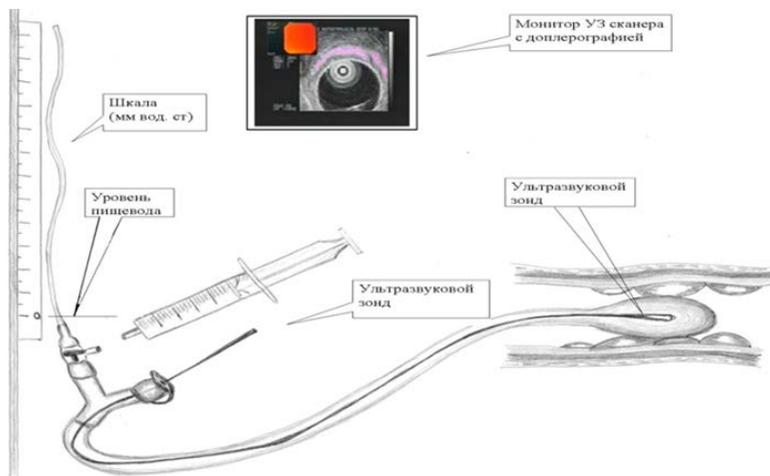


Рисунок 2 – Схема измерения венозного давления во флебэктазиях.

**Методика:** Зонд с баллоном и ультразвуковым датчиком проводят в пищевод и позиционируют в области наиболее расширенного варикозного узла. Затем с помощью шприца в баллон медленно нагнетают деаэрированную воду до полного сдавления флебэктазии, которое определяли доплерографически с помощью ЭУС. В этот момент фиксируют давление на аппарате Вальдмана, считая его равным ВД. Измерение выполняют трёхкратно, итоговое ВД рассчитывали, как среднее арифметическое.

ЭЛ ВРВП выполняли эндоскопом «Fudginon WG-BB» (FUJIFILM Corporation, Japan) и многозарядным лигатором «SmartBand» (Intelligent Endoscopy LLC, USA). За один сеанс накладывали от 4 до 12 лигатур.

### Статистический анализ

Для анализа использовали лицензионные копии программ: BIOSTAT для IBM PC (Glantz SA, перевод на русский язык – М: «Практика», 1999) и AnalystSoft Inc., BioStat - программа статистического анализа (версия

7, [www.analystsoft.com/ru](http://www.analystsoft.com/ru)). Для определения квантилей В-распределения применяли пакет MATLAB, расширение Statistics toolbox, функция betainv.

Все **количественные данные** проверяли на нормальность распределения. Для сравнительного анализа использовали критерий Стьюдента или дисперсионный анализ с процедурой множественных сравнений (критерий Ньюмена-Кейлса); данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения (СО). Для оценки зависимостей применяли регрессионный анализ. В случаях, когда выборка не подчинялась нормальному распределению, использовали непараметрические критерии: Манна-Уитни, либо Крускала-Уоллиса с процедурой множественных сравнений (критерий Данна). Данные представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей – Me (Q1; Q3). Для определения взаимосвязи двух переменных рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена и его статистическую значимость.

**Анализ качественных данных:** для сравнения долей использовали критерий  $\chi^2$  либо двусторонний вариант точного критерия Фишера. В случаях множественных сравнений осуществляли преобразование таблиц сопряженности и вводили поправку Бонферрони. Для оценки потенциального риска геморрагических осложнений определяли частоту события, долю и её 95% доверительный интервал (0,025- и 0,975-квантиль В-распределения).

Во всех случаях уровень значимости  $P\alpha$ , при котором отвергалась нулевая гипотеза был принят  $\leq 0,05$ .

**Ограничения исследования и статистического анализа:** ввиду того, что абсолютные показатели САД, ДАД, СрАД и ВД являлись первичными факторами деления на группы для корректного анализа использовали их относительные величины – изменение показателей давления в процентах от исходной величины; невысокая статистическая мощность субпопуляционного анализа из-за небольшой численности конечных подгрупп.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### **Анализ стандартных гемодинамических показателей и их взаимосвязь с параметрами портального кровотока**

Результаты регрессионного анализа продемонстрировали наличие прямой, статистически значимой зависимости венозного давления во флэбэктазиях от среднего АД ( $R_s = 0,16$ ;  $p = 0,05$ ) и диастолического АД ( $R_s = 0,28$ ;  $p < 0,0001$ ). При этом среднее АД, как интегральный показатель, в большей мере отражает связь венозного давления с диастолическим, в то время как изменениями

систолического АД можно пренебречь ( $R_s = 0,07$ ;  $p = 0,4$ ). Принимая во внимание тесную взаимосвязь венозного давления в ВРВП и диастолического АД мы оценили, как соотносится диаметр флебэктазий с изменением ДАД. Результаты регрессионного анализа подтвердили наличие прямой, статистически значимой связи (рис 3).

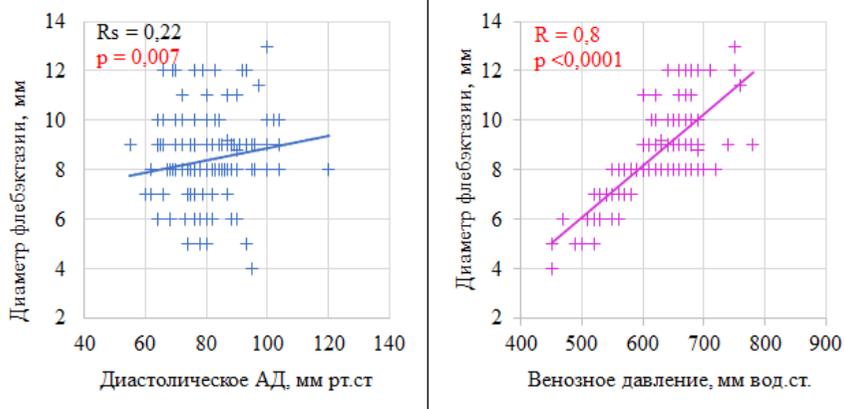


Рисунок 3 – Зависимость диаметра флебэктазий от венозного давления в системе воротной вены и диастолического АД.

Показатели, характеризующие взаимоотношения в системе портального кровотока, продемонстрировали, что диаметр ( $\emptyset$ ) варикозно расширенной вены был тем больше, чем выше ВД в ней ( $R = 0,8$ ;  $p < 0,0001$ ). Так, при высоком ВД = 650 мм вод.ст. диаметр флебэктазии составит 9,2 мм с 95% ДИ от 7,2 до 11,2 мм; при умеренном ВД, например – 400 мм вод.ст., он будет в интервале от 2 до 6 мм. В клинической практике это позволяет ориентироваться на диаметр флебэктазии, как на надёжный критерий, в достаточной мере отражающий давление в системе воротной вены.

Хорошо известно, что при ВД более 600 мм вод.ст. риск кровотечения повышается, как во время процедуры эндолигирования, так и в ближайшем послеоперационном периоде. При ВД более 700 мм вод.ст. – выполнение ЭЛ ВРВП опасно и с позиции хирургической тактики не оправдано. Взаимосвязь диаметра флебэктазий от ВД в ней представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Зависимость диаметра флeбэктазий от венозного давления в системе воротной вены

В миллиметрах

Венозное давление, мм вод. ст.	Диаметр флeбэктазии*	95% ДИ	
		Нижняя граница	Верхняя граница
300	1,9	-0,1	3,9
350	2,9	0,9	5,0
400	4,0	2,0	6,0
450	5,0	3,0	7,1
500	6,1	4,1	8,1
550	7,1	5,1	9,2
600	8,2	6,2	10,2
650	9,2	7,2	11,2
700	10,3	8,3	12,3
750	11,3	9,3	13,3

\* Расчётное значение в соответствии с уравнением линейной регрессии

### Методы анестезии при эндолигировании варикозно расширенных вен пищевода

Для оценки эффективности различных вариантов анестезии при ЭЛ ВРВП мы сравнили динамику гемодинамических показателей: СрАД, ДАД и ВД во флeбэктазиях у пациентов с аналгоседацией фентанилом, диазепамом и кетаминном (группа ФДК\_общ) и тех, кто был прооперирован в условиях седации пропофолом (группа Пр\_общ). Анализ показал, что снижение АД в группе Пр\_общ было статистически значимо глубже ( $p < 0,0001$ ): СрАД снизилось на 12 (12; 17) %, ДАД – на 13 (12; 15) %, при аналгоседации с кетаминном СрАД уменьшилось на 11 (11; 11) % и ДАД – на 10 (9; 11) %. Аналогичные межгрупповые отличия обнаружены в динамике ВД: снижение в группе Пр\_общ – 10 (7; 12) % и ФДК\_общ – 8 (7; 10) %,  $p = 0,002$  (рисунок 4).

Снижение давления в ВРВП приводит к уменьшению напряжения и спаданию диаметра флeбэктазий, что имеет значение для пациентов с высоким ВД. Так, при ВД=700 мм вод.ст. его снижение на 8 % (при аналгоседации) будет сопровождаться уменьшением  $\varnothing$  флeбэктазии на 1,2 мм, с 10,3 (8,3 - 12,3)<sup>1</sup> до 9,1 (7,1 - 11,1) мм; при снижении ВД на 10 % (седация пропофолом) спадание составит уже 1,5 мм, с 10,3 (8,3 - 12,3) до 8,8 (6,8 - 10,8) мм.

<sup>1</sup> Здесь и далее в формате: расчётное значение (95% ДИ)

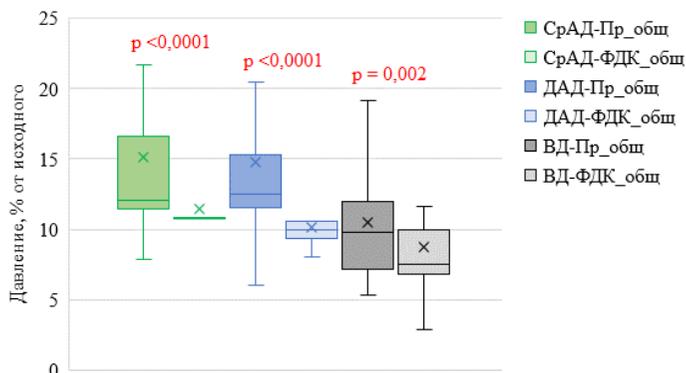


Рисунок 4 – Изменение стандартных гемодинамических показателей и параметров портального кровотока.

Таким образом, более глубокое снижение ВД при седации пропофолом может иметь решающее значение для пациентов с исходно высоким ВД и позволить безопасно провести процедуру ЭЛ, тогда как при иных условиях её выполнение было бы противопоказано. Это подтверждается 9-кратной разницей по количеству зарегистрированных геморрагических осложнений: в группе Пр\_общ 1,3 % (95% ДИ от 0,0 до 6,8 %) против 11,5 % (95% ДИ от 4,7 до 22,2 %) в группе ФДК\_общ ( $p = 0,026$ ).

#### Управляемая гипотония при эндолигировании варикозно расширенных вен пищевода

Для определения показаний к управляемой гипотонии мы сравнили динамику гемодинамических показателей среди пациентов с использованием нитроглицерина (группа УГ) и без него (контрольная группа). В условиях УГ снижение гемодинамических показателей было статистически значимо глубже, по сравнению с пациентами контрольной группы. СрАД в контрольной группе уменьшилось на 11 (11; 12) %, ДАД на 11 (10; 13) % от исходного; в группе УГ снижение составило для СрАД 15 (11; 21) % и для ДАД -15 (4; 24) %. Динамика ВД: 12 (8; 16) % и 8 (7; 10) % в основной (УГ) и контрольной группе соответственно (рисунок 5).

Использование нитроглицерина для УГ представляется физиологически оправданным, так как основная точка его приложения – венозное русло, что позволяет безопасно снизить ВД у пациентов с исходно высоким 600 мм вод.ст. и более давлением в ВРВП. Это сопровождается значимым, от 1,5 до 1,8 мм

уменьшением  $\emptyset$  флeбэктазий и позволяет выполнить ЭЛ тогда, когда при иных условиях она противопоказана из-за риска геморрагических осложнений.

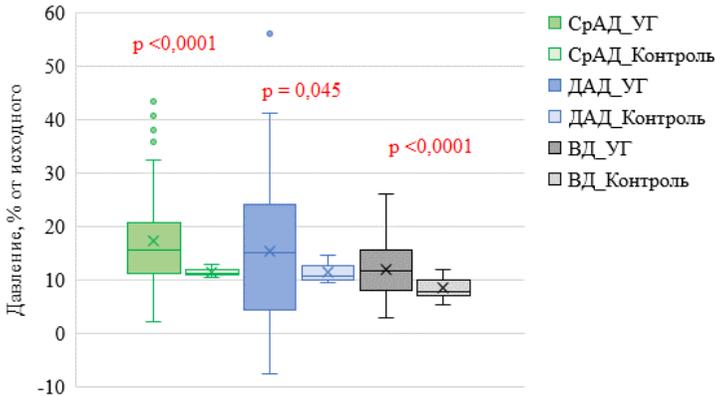


Рисунок 5 – Динамика снижения артериального и венозного давления в системе воротной вены при управляемой гипотонии.

Несмотря на отсутствие статистически значимых отличий, клиническое значение имеет факт отсутствия эпизодов интраоперационного кровотечения в группе УГ (95% ДИ от 0 до 6,9 %) по сравнению с пациентами контрольной группы, где кровотечение зарегистрировано в 2,3 % (с 95% ДИ от 0,3 до 7,9 %). Поддержание в течение 48 часов после операции целевого уровня АД, также сопровождалось клинически значимым – в 4 раза снижением общей частоты кровотечений: в группе УГ – 1,9 % (95% ДИ от 0,1 до 10,3 %) против 7,9 % (95% ДИ от 3,2 до 15,5 %) в группе контроля.

### **Особенности анестезиологической защиты при эндолигировании варикозно расширенных вен пищевода**

Оценка эффективности различных вариантов анестезиологической защиты в субпопуляционном анализе показала, что седация пропофолом в сочетании с УГ обеспечивает максимальное снижение гемодинамических параметров: ДАД на 20 (9; 30) % от исходного, ВД на 13 (11;16) %, что обусловлено сочетанным гипотензивным действием пропофола и нитроглицерина. Это сопровождается уменьшением  $\emptyset$  флeбэктазий на 1,5 – 1,8 мм и обеспечивает оптимальные условия для выполнения ЭЛ у пациентов с исходно высоким (до 690 мм вод.ст.) уровнем венозного давления (рисунок 6, таблица 3).

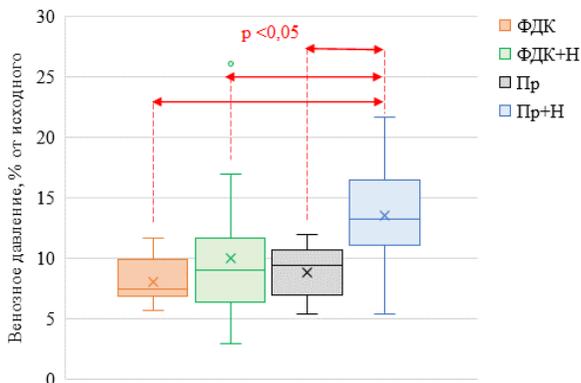


Рисунок 6 – Степень снижения венозного давления во флeбэктазиях при различных вариантах анестезиологической защиты.

Таблица 3 – Эффективность различных способов анестезиологической защиты при высокой степени портальной гипертензии

Критерий	Венозное давление, мм вод.ст.			Диаметр флeбэктазий (95% ДИ), мм		
	Исходное	После	Разница	Исходное	После	Разница
ФДК	650	605	45	9,2 (7,2 - 11,2)	8,3 (6,3 - 10,3)	0,9
ФДК+Н	650	592	58	9,2 (7,2 - 11,2)	8,0 (6,0 - 10,0)	1,2
Пр	650	592	58	9,2 (7,2 - 11,2)	8,0 (6,0 - 10,0)	1,2
Пр+Н	650	566	84	9,2 (7,2 - 11,2)	7,5 (5,4 - 9,5)	1,7

Полученные данные свидетельствуют о том, что использование управляемой гипотонии не приводит к нивелированию гемодинамических эффектов кетамина, равно как и седация пропofолом без УГ является менее эффективной в отношении снижения давления в ВРВП.

Для оценки безопасности различных видов анестезиологической защиты при ЭЛ ВРВП мы оценили количество эпизодов кровотечений из флeбэктазий пищевода в исследуемых субпопуляциях (таблица 4).

Таблица 4 – Частота периоперационных осложнений при различных вариантах анестезиологической защиты

Критерий	Частота, доля (95% ДИ), % Количество эпизодов кровотечения				p*
	ФДК	ФДК+Н	Пр	Пр+Н	
Перед ЭЛ	5 из 38 13,2 (4,4-28,1)	3 из 23 13,0 (2,8-33,6)	14 из 51 27,5 (15,9-41,7)	6 из 29 21,0 (8,0-39,7)	0,415
Во время ЭЛ	2 из 38 5,3 (0,6-17,8)	0 из 23 0,0 (0,0-14,8)	0 из 51 0,0 (0,0-7,0)	0 из 29 0,0 (0,0-11,9)	0,184
48 часов	5 из 38 13,2 (4,4-28,1)	0 из 23 0,0 (0,0-14,8)	0 из 51 0,0 (0,0-7,0)	1 из 29 3,5 (0,1-17,8)	0,014 <sup>#</sup>
Всего	7 из 38 18,4 (7,7-34,3)	0 из 23 0,0 (0,0-14,8)	0 из 51 0,0 (0,0-7,0)	1 из 29 3,5 (0,1-17,8)	<0,0001 <sup>#</sup>
* Критерий $\chi^2$					
<sup>#</sup> С поправкой Бонферрони на множественность сравнений					

Таким образом, безопасными методами анестезиологической защиты являются: седация пропофолом как в сочетании с УГ, так и без неё, а также аналгоседация, когда она дополнена УГ. Частота развития кровотечений в этом случае статистически значимо не отличается среди указанных групп ( $p=0,276$ ), а её 95% вероятность не превышает 5,3 %. Напротив, аналгоседация в «чистом» виде без УГ, сопровождается статистически значимым увеличением риска осложнений, 95% вероятность кровотечения достигает 34,3 % и может развиваться у каждого третьего пациента. Использование этого вида анестезиологической защиты для ЭЛ ВРВП не может быть рекомендовано.

## ВЫВОДЫ

1. Среднее и диастолическое артериальное давление имеют значимую, прямую корреляционную связь с венозным давлением во флебэктазиях пищевода, при этом диастолическое АД является наиболее релевантным критерием, связывающим стандартные гемодинамические показатели с параметрами портального кровотока.
2. Диаметр флебэктазий имеет значимую, тесную, прямую линейную зависимость от венозного давления в них и косвенно зависит от изменения диастолического АД. При давлении 600 мм вод.ст. диаметр флебэктазий с вероятностью 95 % будет находиться в пределах от 6,2 до 10,2 мм, с пороговым значением 8,2 мм.
3. Метод седации пропофолом является более эффективным и безопасным способом анестезии для пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией при эндолигировании варикозно расширенных вен пищевода по сравнению с аналгоседацией фентанилом, диазепамом, кетамином и позволяет значимо – в 9 раз снизить количество геморрагических осложнений.
4. Управляемая гипотония нитроглицерином является физиологически обоснованным методом контроля за гемодинамическими параметрами у пациентов с высокой степенью портальной гипертензии, позволяет безопасно выполнить эндолигирование варикозно расширенных вен пищевода при исходном венозном давлении во флебэктазиях пищевода  $\leq 680$  мм вод.ст. и уменьшить частоту геморрагических осложнений в 4 раза.
5. Применение управляемой гипотонии нитроглицерином независимо от метода анестезиологической защиты делает его безопасным и эффективным при проведении эндолигирования у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией, достоверно снижая риск кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с циррозом печени и (или) синдромом портальной гипертензии рекомендовано измерение венозного давления во флебэктазиях пищевода перед процедурой эндолигирования варикозно расширенных вен пищевода методом прямой баллонной эзофагоманометрии. В случаях, когда такое исследование недоступно

рекомендуется косвенная оценка венозного давления по диаметру наиболее расширенной вены пищевода (приложение А)<sup>2</sup>.

2. При умеренно выраженной портальной гипертензии, когда давление во флэбэктазиях пищевода не превышает 600 мм вод.ст., либо пороговое значение наиболее расширенной флэбэктазии находится в пределах 8,2 мм (от 6,2 до 10,2 мм) для обеспечения эндолигирования варикозно расширенных вен пищевода рекомендовано использовать седацию пропофолом, либо аналгоседацию фентанилом, диазепамом и кетаминотом в сочетании с управляемой гипотонией нитроглицерином. Метод анестезиологической защиты следует выбирать с учётом физиологического статуса и сопутствующей патологии пациента, в первую очередь, ориентируясь на показатели системной гемодинамики.
3. Пациентам с высокой степенью портальной гипертензии, исходным ВД от 600 до 690 мм вод.ст. рекомендована седация пропофолом в сочетании с управляемой гипотонией. Для пациентов с  $ВД \leq 680$  мм вод.ст., возможно применение пропофола без управляемой гипотонии.
4. Пациентам, у которых во время анестезии применяли управляемую гипотонию, рекомендовано продолжить микроструйное введение нитроглицерина через шприцевой дозатор в течение 48 часов после операции для минимизации риска постлигатурного кровотечения. При этом следует ориентироваться на поддержание целевого уровня среднего или диастолического АД, достигнутого в конце процедуры эндолигирования.
5. При венозном давлении в варикозно расширенных венах пищевода более 690 мм вод.ст. эндолигирование не рекомендовано из-за высокого риска геморрагических осложнений.
6. Для определения оптимального метода анестезиологической защиты рекомендовано пользоваться алгоритмом в соответствии с приложением Б.
7. Для прогнозирования риска геморрагических осложнений при эндолигировании варикозно расширенных вен пищевода у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией в условиях различных вариантов анестезиологической защиты рекомендовано воспользоваться приложением В.

---

<sup>2</sup> Приложения А, Б, В – см. в тексте диссертации на стр. 112, 113, 114

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. 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 // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т13. - № 2. – С. 33 – 38.
2. 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 журнал. – 2018. - №4(62). – С. 64 – 74.
3. 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 Медицинский Журнал. Патоморфология. – 2017. - №4. – С. 136 – 142.
4. Патент №2654778 Российская Федерация. Способ снижения давления в вариксах при портальной гипертензии во время эндолигирования под наркозом: заявл. 11.07.2016; опубл. 22.05.2018 / Шилов В.Ю., Олевская Е.Р., Тарасов А.Н.; заявители: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ	-	Артериальная гипертензия
АД	-	Артериальное давление
ВД	-	Венозное давление в системе воротной вены (во флебэкстазиях)
ВРВП	-	Варикозно расширенные вены пищевода
ДАД	-	Диастолическое артериальное давление
ПГ	-	Портальная гипертензия
Пр_общ	-	Общая группа: седация пропофолом + седация пропофолом в сочетании с управляемой гипотонией нитроглицерином
Пр	-	Группа седации пропофолом
Пр+Н	-	Группа седации пропофолом в сочетании с управляемой гипотонией нитроглицерином
САД	-	Систолическое артериальное давление
СрАД	-	Среднее артериальное давление
УГ	-	Управляемая гипотония нитроглицерином
ФДК	-	Группа аналгоседации фентанилом, пропофолом, диазепамом
ФДК_общ	-	Общая группа: аналгоседация фентанилом, диазепамом, кетамином + аналгоседация фентанилом, диазепамом, кетамином в сочетании с управляемой гипотонией нитроглицерином
ФДК+Н	-	Группа аналгоседации фентанилом, диазепамом, кетамином в сочетании с управляемой гипотонией нитроглицерином
ЦП	-	Цирроз печени
ЦУ	-	Целевой уровень
ЭГДС	-	Эзофагогастродуоденоскопия
ЭЛ	-	Эндоскопическое лигирование (эндолигирование)
ЭЛ ВРВП	-	Эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода
ЭУС	-	Эндоскопическая ультрасонография
ASA	-	American Society of Anesthesiologists (Американское общество анестезиологов)
RASS	-	Richmond Agitation-Sedation Scale (шкала возбуждения и седации Ричмонда)

Шилов Владимир Юрьевич

ОСОБЕННОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ  
ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОМ ЛИГИРОВАНИИ  
ВАРИКОЗНЫХ РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА  
У ПАЦИЕНТОВ С ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

Автореферат  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан  
по решению диссертационного совета Д.208.102.01  
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 24 ноября 2020 г.

Подписано в печать 24 ноября 2020 г.  
Формат 60x84/16. Усл.печ.л. 1,0. Тираж 100 экз.  
Заказ № \_\_\_\_\_. Отпечатано в типографии «ПРОСПЕКТ»  
г. Челябинск, Свердловский проспект, д. 64