

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

Шилов Владимир Юрьевич

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

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор Левит Александр Львович

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор Тарасов Алексей Николаевич

Екатеринбург

2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Актуальность.....	4
Цель исследования.....	8
Задачи исследования.....	8
Научная новизна.....	8
Теоретическая и практическая значимость.....	9
Методология и методы исследования.....	10
Положения, выносимые на защиту.....	10
Апробация работы.....	11
Внедрение результатов исследования.....	11
Личное участие автора.....	12
Объём и структура диссертации.....	12
ГЛАВА 1.....	13
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Кровообращение при циррозе печени.....	13
1.2 Методы контроля портальной гипертензии.....	16
1.3 Эндолигирование как метод профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.....	20
1.4 Методы анестезиологической защиты при эндолигировании варикозно расширенных вен пищевода.....	24
ГЛАВА 2.....	33
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1 Нулевая гипотеза.....	33
2.2 Общие сведения.....	33
2.3 Дизайн исследования.....	34
2.4 Клиническая характеристика пациентов и групп исследования.....	39
2.5 Схема лечения, контроль и критерии оценки.....	46
2.6 Методы исследования.....	48
2.7 Статистический анализ.....	54
ГЛАВА 3.....	57
ВЛИЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ВЕНОЗНОГО ДАВЛЕНИЯ В ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕНАХ ПИЩЕВОДА НА	

ВЫБОР МЕТОДА АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ЭНДОЛИГИРОВАНИИ.....	57
3.1 Анализ стандартных гемодинамических показателей и их взаимосвязь с параметрами портального кровотока.....	57
Резюме.....	62
3.2 Методы анестезии при эндолигировании варикозно расширенных вен пищевода.....	63
Резюме.....	68
3.3 Управляемая гипотония при эндолигировании варикозно расширенных вен пищевода.....	69
Резюме.....	74
3.4 Особенности анестезиологической защиты при эндолигировании варикозно расширенных вен пищевода.....	75
Резюме.....	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	84
ВЫВОДЫ	90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	95
ПРИЛОЖЕНИЕ А	112
Зависимость диаметра варикозно расширенных вен пищевода от венозного давления	112
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	113
Алгоритм анестезиологической защиты для процедуры ЭЛ ВРВП.....	113
ПРИЛОЖЕНИЕ В	114
Потенциальный риск геморрагических осложнений при эндолигировании ВРВП в условиях различных вариантов анестезиологической защиты	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Распространённость цирроза печени в России составляет 238 человек на 100 тысяч населения и не снижается в течение последних лет (Sapanlou G.S. et al., 2017). Современная медикаментозная терапия и внедрение в клиническую практику трансплантации печени существенно улучшили прогноз и качество жизни этих пациентов. Однако, потребность в трансплантации значительно превышает возможности высокотехнологичных специализированных центров, выполняющих такие вмешательства, равно как и сроки ожидания донорских органов. В этой связи вопрос о максимальном увеличении безопасного предтрансплантационного периода представляется актуальным.

Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) наиболее распространённое осложнение и одна из самых частых причин смерти у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией (Nett A. et al., 2019). В современном комплексе лечебных подходов, направленных на профилактику и остановку таких кровотечений, особое место занимает процедура эндоскопического лигирования варикозно расширенных вен пищевода (ЭЛ ВРВП), ввиду высокой эффективности, безопасности и быстроты выполнения (Wendy Tan A.Y. et al., 2018; Kawai T. et al., 2016).

Тем не менее, выполнение этой процедуры имеет определённые трудности, главная из которых связана с неконтролируемым повышением давления во флэбэктазиях пищевода. В сочетании с истончённой стенкой сосуда это затрудняет наложение лигатуры, увеличивает риск её соскальзывания и (или) последующего прорезывания, что чревато развитием серьёзных геморрагических осложнений как во время процедуры, так и в ближайшем послеоперационном периоде (de Franchis R. 2015; Yan K. et al., 2015). Показано, что предоперационный уровень градиента печёночного венозного давления (ГПВД) выше 16 мм рт.ст. связан со значительным риском ранних геморрагических осложнений, а давление более 20

мм рт.ст. – с вероятностью рецидива повторного кровотечения в отсроченном периоде (Liu B. et al., 2015).

Таким образом, определение и контроль давления в системе v. portae играют важную роль в профилактике кровотечений при эндолигировании ВРВП. В Челябинской областной клинической больнице разработан малоинвазивный способ эндоскопической прямой баллонной эзофагоманометрии, который позволяет измерять давление во флэбэктазиях пищевода непосредственно во время процедуры ЭЛ ВРВП и на основании этого определять интраоперационную тактику ведения пациентов (Махалов А.А., Павленко П.П., Олевская Е.Р. и др., 2012). Такая методика значительно облегчает процедуру эндолигирования, даёт возможность спрогнозировать риск кровотечения и существенно улучшает результаты хирургического лечения (Олевская Е.Р., Тарасов А.Н., Омарова Д.М. и др., 2017). Проведение гипотензивной терапии, как во время процедуры, так и в ближайшем послеоперационном периоде, требует тщательного контроля за состоянием гемодинамических параметров пациента (Kumar A. et al., 2009).

Периоперационное управление и контроль за состоянием системной и портальной гемодинамики у больных циррозом печени является важным компонентом анестезиологической защиты, которая наряду с адекватным обезболиванием, обеспечением физического и психоэмоционального комфорта призвана обеспечить безопасность пациента во время процедуры ЭЛ ВРВП и создать благоприятные условия для работы хирургической бригады. Однако до настоящего времени вопросы анестезиологического обеспечения эндоскопических процедур остаются предметом обсуждения, а мнения о тактике анестезиологической защиты для пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией при ЭЛ ВРВП расходятся до диаметрально противоположных (Jo H.V. et al., 2018; Kim S.I. et al., 2015; Mao W. et al., 2014).

В национальных рекомендациях Российского общества хирургов для обеспечения ЭЛ ВРВП предложено использовать премедикацию, включающую внутримышечное введение растворов наркотических анальгетиков (тримеперидин 2 %), холинолитиков (атропина сульфат 0,1 %) и бензодиазепинов (диазепам 5 %)

за 30 минут до процедуры в сочетании с орошением полости ротоглотки 10 % лидокаином непосредственно перед вмешательством. Сравнительные оценки такого метода обезболивания в доступной литературе отсутствует, однако её недостатки для обеспечения ЭЛ очевидны, ввиду низкой управляемости из-за внутримышечного введения препаратов и невозможностью контролировать гемодинамику, что увеличивает потенциальный риск геморрагических осложнений.

Наиболее оптимальной с точки зрения защиты пациента и создания благоприятных условий для работы хирурга представляется общая анестезия с ИВЛ, однако ввиду известных негативных гемодинамических эффектов, её использование у больных циррозом печени и портальной гипертензией ограничено (Tang L. et al., 2017). Принимая во внимание уже имеющийся у этой категории пациентов дисбаланс между параметрами системного и портального кровотока, преимущество спонтанного дыхания перед механической вентиляцией становится очевидным.

В этой связи большинство специалистов в настоящее время сходятся во мнении о целесообразности использования для эндоскопических процедур аналгоседации со спонтанным дыханием пациента. Сочетание адекватного обезболивания, умеренной седации (до -3 баллов по шкале RASS) с возможностью выполнять команды хирурга, достаточное обездвиживание и психоэмоциональный комфорт пациента, сохранение кашлевого и глотательного рефлексов на фоне спонтанного дыхания определяют преимущества аналгоседации перед общей анестезией с ИВЛ для обеспечения ЭЛ ВРВП (Ali S.M. et al., 2017).

Для пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией эффективная аналгоседация может быть обеспечена небольшими дозами бензодиазепинов или пропофола в сочетании с фентанилом и (или) кетамином (Silva-Jr J.M. et al., 2019; Ковалев М.Г. и др., 2016). Таким образом, аналгоседация позволяет надёжно снизить уровень операционного стресса и патологические реакции со стороны пациента, однако не может в полной мере обеспечить контроль за гемодинамическими параметрами. Эпизоды повышения артериального давления

приводят к увеличению давления во флeбэктазиях пищевода, затрудняют наложение лигатур и увеличивают потенциальный риск геморрагических осложнений как во время процедуры ЭЛ, так и в ближайшем послеоперационном периоде (Wang A.J. et al., 2020; Yoo J.J. et al., 2020; de Oliveira Souza E. et al., 2020).

В этой связи представляет интерес методика управляемой гипотонии, которой может быть дополнена аналгоседация при ЭЛ ВРВП. Потенциально управляемая гипотония (УГ) может повысить эффективность эндолигирования за счёт снижения давления в системе воротной вены. Вместе с тем, риск развития специфических осложнений и отсутствие разработанной методики УГ конкретно для процедуры ЭЛ ВРВП предопределяет необходимость определения показаний к её применению в комплексе анестезиологической защиты.

Таким образом, сочетание аналгоседации с управляемой гипотонией представляется оптимальным методом анестезиологической защиты при ЭЛ ВРВП, способным обеспечить достаточное обезболивание, физический и психоэмоциональный комфорт пациента, контроль за гемодинамикой, адекватные условия для работы хирурга, что позволит снизить потенциальный риск геморрагических осложнений, улучшить результаты лечения и длительность предтрансплантационного периода. Однако методика УГ для процедуры эндолигирования до сих пор не разработана, а сведения о её сочетании с аналгоседацией в доступной литературе немногочисленны и противоречивы (Jo H.B. et al., 2018; Shi L. et al., 2018; Albillos A. et al., 2017; Lin L.L. et al., 2017). Недостаточная степень разработанности представленной темы послужила основанием для настоящего исследования.

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 флебэктазии.
2. Провести сравнительную оценку различных вариантов анестезиологической защиты при эндолигировании варикозно расширенных вен пищевода.
3. Определить показания к проведению 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 флебэктазий, 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 флебэктазий.

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

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 флебэктазий, включающих 95 % доверительный интервал, для различных показателей венозного давления, что позволяет использовать визуальную оценку флебэктазий 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 флебэктазиях 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. Дизайн исследования включает сравнение двух групп с последующим субпопуляционным анализом. Для реализации поставленной цели и задач 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 флебэктазий 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 с 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 работы

Материалы диссертационной работы апробированы на конференциях и конгрессах областного, межрегионального и федерального уровней. Основные результаты и положения диссертационного исследования 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

Результаты диссертационной работы внедрены в образовательный процесс кафедры госпитальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в клиническую практику центра анестезиологии и реаниматологии, а также отделения эндоскопии диагностического центра на базе

государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница».

Личное участие автора

Автором сформулирована идея диссертационной работы, разработан дизайн и методологические аспекты исследования. Самостоятельно осуществлён набор клинического материала, лично выполнено 100 % анестезий, включённых в выборку. Произведён анализ, структурирование, статистическая обработка и обобщение полученных данных.

Объём и структура 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. Диссертация дополнена 3 приложениями, иллюстрирована 14 рисунками и 17 таблицами.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Кровообращение при циррозе печени

Детальное понимание анатомии кровоснабжения печени необходимо для представления патофизиологических механизмов формирования портальной гипертензии и обоснования особенностей анестезиологической защиты при эндоскопическом лигировании варикозно расширенных вен пищевода (ЭЛ ВРВП). Система воротной вены представлена¹ на рисунке 1.1.

В основе нарушения кровообращения при циррозе печени лежит изменение её архитектоники, вызывающее сдавление внутрипечёночных сосудов и повышение печёночного сосудистого сопротивления. Это приводит к формированию естественных портосистемных шунтов, перестройке сосудистого русла, неоангиогенезу и развитию портальной гипертензии [6].

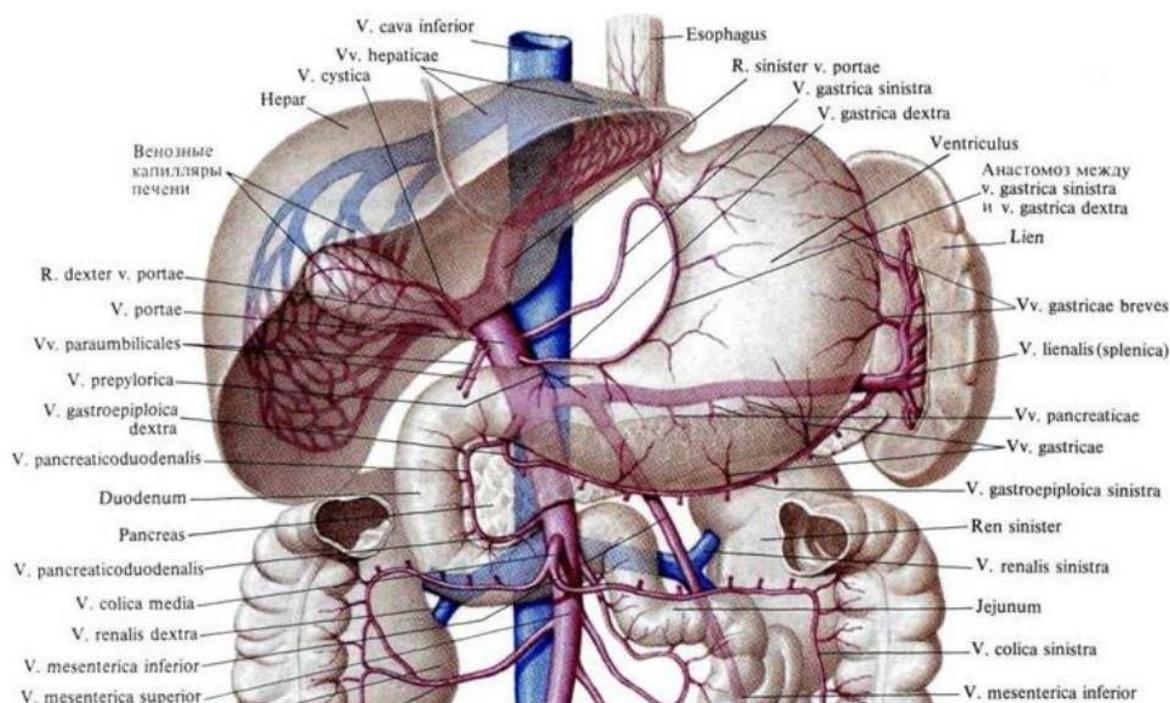


Рисунок 1.1 – Система воротной вены.

¹ Источник – Синельников Р. Д., Синельников Я. Р., Синельников А. Я., Атлас анатомии человека http://anatomya-atlas.ru/?page_id=4243

Портальную гипертензию классифицируют в соответствие с анатомическим уровнем расположения препятствия кровотоку и разделяют на следующие виды:

- ✓ Подпечёночная – обусловлена нарушением проходимости селезёночной, верхней брыжеечной или воротной вены
- ✓ Внутрпечёночная – связана с заболеваниями печени
- ✓ Надпечёночная – вследствие заболеваний, приводящих к нарушению венозного оттока из печени.

При циррозе печени негативное воздействие на печёночную ткань различных этиологических факторов вызывает гибель гепатоцитов, последующее замещение зон некроза фиброзной тканью, которая сдавливает венозные сосуды в тканях печени и приводит к затруднению оттока крови по *v. portae hepatis* [20]. При этом развитие портальной гипертензии сопровождается взаимосвязанными изменениями органного и системного кровотока.

Так, повышение давления в системе воротной вены и расширение внутрпечёночных сосудов приводит к спланхическому полнокровию, внутриорганному венозному застою и снижению эффективного объёма циркулирующей крови, что проявляется тенденцией к артериальной гипотонии. Это в свою очередь вызывает компенсаторную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышение вегетативного симпатического тонуса [6].

Однако, у пациентов с портальной гипертензией чувствительность к эндогенным вазоконстрикторам снижена, в то время как внутрпечёночное полнокровие продолжает поддерживаться рядом эндогенных вазодилататоров, таких как: простагландины, адреномедуллин, желчные кислоты и другие, а также эндотелий зависимыми факторами, среди которых: оксид азота, гиперполяризующий фактор, простаглицлин и прочие. Дисбаланс между эндогенными вазоконстрикторами и вазодилататорами приводит к нарушению компенсаторных механизмов и формированию патологических связей между параметрами системного и портального кровотока [20, 79].

Таким образом, для пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией характерен гипердинамический тип кровообращения, для которого свойственно: усиление сердечного выброса, уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и раскрытие артериовенозных коммуникаций [6]. В то же время компенсация высокого портального давления сопровождается трансформацией венозной сети желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с формированием большого количества анастомозов между бассейнами воротной, нижней и верхней полой вены [3, 63], шунтированием крови в обход паренхимы печени и значительному увеличению кровотока через вены пищевода, желудка и кишечника.

Постоянное повышенное давление в венах ЖКТ приводит к возникновению участков варикозной деформации – флебэктазий, которые формируются в подслизистой оболочке нижней части пищевода, желудка или кишечника и представляют собой расширенные портосистемные венозные коллатерали с пониженной резистентностью вследствие дистрофических изменений в сосудистой стенке [11]. В результате портальных кризов давление в варикозно расширенных венах (ВРВ) возрастает в несколько раз, что сопровождается резким напряжением стенки изменённого сосуда и приводит к его разрыву с возникновением массивного кровотечения – одного из самых частых и опасных осложнений у пациентов с циррозом печени, для которого характерна высокая летальность. Сохраняющаяся в течение длительного времени портальная гипертензия существенно повышает риск повторных кровотечений и смертность [4].

К другим осложнениям цирроза печени относят: асцит, спонтанный бактериальный перитонит, гепатогенные гастродуоденальные язвы, гепатоцеллюлярную карциному, гепаторенальный и гепатопульмональный синдромы, печёночный гидроторакс, печёночно-клеточную недостаточность и печёночную энцефалопатию [20, 66, 75].

Следует отметить, что выраженность печёночной недостаточности во многом предопределяет риск развития осложнений, выживаемость и летальность у пациентов с циррозом печени. Печёночную недостаточность оценивают по

бальным системам, к которым привязаны физиологические параметры. Наиболее известными являются шкалы Child-Turcotte-Pugh и MELD. Чем выше степень печёночной недостаточности, тем выше риск осложнений, в том числе геморрагических [36, 40, 49, 85].

Варикозное расширение вен пищевода, желудка и кишечника возникает у 90 % больных с циррозом печени и в 30 % случаев сопровождается развитием геморрагических осложнений. Летальность при первом эпизоде кровотечения варьирует в пределах от 30 до 50 %. При отсутствии лечения рецидив кровотечения наступает у 70 % пациентов в течение года, а позднее повторное кровотечение развивается примерно у 60 % больных через 1 – 2 года после первого геморрагического эпизода [4, 57, 80].

Таким образом, нарушение кровообращения при циррозе печени обусловлено изменением её архитектоники, сдавлением внутripечёночных сосудов и нарушением оттока крови по *v. portae hepatis*. Это приводит к формированию естественных порто-системных шунтов, перестройке сосудистого русла, неоангиогенезу и развитию портальной гипертензии. Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, желудка и кишечника является одной из основных причин смертности у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией.

1.2 Методы контроля портальной гипертензии

Измерение величины портального давления имеет важное практическое значение при оценке риска кровотечения из ветвей воротной вены, выборе тактики лечения портальной гипертензии, мониторинге эффективности терапии, а также для определения метода анестезиологической защиты во время ЭЛ ВРВП [7].

На сегодняшний день существует несколько способов измерения портального давления и давления в расширенных коллатералях.

Наиболее точной считают инвазивную методику измерения градиента печёночного венозного давления (ГПВД). Для этого через локтевую, внутреннюю яремную либо бедренную вену под ангиографическим контролем вводят до упора

катетер в одну из ветвей v.v. hepaticae, раздувают расположенный на его конце баллон до препятствия току крови и измеряют заклиненное давление. Затем баллон распускают и измеряют величину свободного давления. Разница между этими величинами – есть градиент печёночного венозного давления.

ГПВД зависит от печёночного сосудистого сопротивления портальному кровотоку и резистентности коллатералей. В норме ГПВД находится в пределах 1 – 5 мм рт.ст., его повышение существенно увеличивает риск кровотечения [39]. Например, предоперационный ГПВД более 16 мм рт.ст. является фактором риска раннего кровотечения после процедуры ЭЛ ВРВП [70]. ГПВД выше 20 мм рт.ст. ассоциирован с более высоким риском повторных геморрагических осложнений по сравнению с пациентами, имеющими низкий ГПВД – 83 против 29 % в течение недели после первого эпизода кровотечения из ВРВ; показатели смертности – 64 против 20 % в течение первого года после кровотечения соответственно [4]. Следует отметить, что процедура измерения ГПВД достаточно сложная и в отечественной практике используется редко.

Спленоманометрия – ещё одна методика оценки портальной гипертензии. Измерение осуществляют аппаратом Вальдмана после пункции селезёночной вены во время операции. В норме давление в селезёночной вене составляет 200 мм вод.ст., при портальной гипертензии оно может достигать 600 мм вод.ст. Давление более 350 мм вод. ст. считается предиктором кровотечения [20]. Спленоманометрия, также как и измерение ГПВД, ограничено используется в клинической практике ввиду инвазивности и сложности процедуры.

Прямую тонометрию можно провести непосредственно в флебэкстазии во время процедуры эндолигирования или склеротерапии. Для этого варикозно расширенную вену пунктируют либо, что более безопасно, выполняют компьютерную эндоскопическую манометрию [64].

Несмотря на точную оценку, инвазивность указанных методов и, следовательно, риск развития осложнений ограничивают их широкое применение. В этой связи интерес к разработке малоинвазивных методов измерения портального давления представляется целесообразным.

Комбинированными малоинвазивными методами являются доплерографические способы оценки. Широкими возможностями обладает способ эндоскопической ультрасонографии (ЭУС). Так, прямое измерение портального давления при помощи цифрового напорного провода под контролем ЭУС относится к инвазивным методам, однако является более безопасным по сравнению с измерением ГПВД, спленоманометрией или пункцией флебэктазии [89].

К малоинвазивным способам можно отнести и разработанный в 2010 г Е.Р. Олевской с соавторами метод прямой баллонной эзофагоманометрии, выполняемый во время ЭУС [18]. Представленная методика обладает высокой чувствительностью и специфичностью и может быть использована непосредственно во время эндоскопических манипуляций (ЭЛ, склерозирование) для контроля за уровнем портальной гипертензии и кровотечением [17]. Кроме того, ЭУС позволяет более точно измерить диаметр варикозно-расширенной вены и толщину её стенки.

Сопоставление геометрических параметров вен пищевода с величиной давления в бассейне воротной вены позволяет существенно упростить оценку параметров портального кровотока, а также спрогнозировать риск геморрагических осложнений [4, 71, 87]. Эффективность предоперационного ЭУС с целью профилактики кровотечений после эндоскопических манипуляций на ВРВП показана в ряде работ [50, 77]. В частности, Zheng J с соавторами (2019) в своей работе указали на высокую вероятность рецидива кровотечения в течение года у пациентов с диаметром флебэктазии более 3,5 мм [111].

Одной из современных неинвазивных методик, позволяющих соотнести диаметр ВРВП, общее количество флебэктазий и площадь кровеносных сосудов с риском кровотечения является компьютерная томография (КТ). Результаты КТ дают возможность выбрать наиболее эффективную тактику лечения. В исследовании Xie W с соавт. (2020) показано, что величина диаметра флебэктазии прямо коррелирует с частотой геморрагических осложнений. Так, у пациентов с кровотечением диаметр флебэктазии по результатам КТ составлял $7,83 \pm 2,76$ мм, в то время как в группе без геморрагических осложнений размер ВРВ не превышал

6,57 ± 3,42 мм. Критической точкой авторы определили диаметр флeбэктазии размером 5,55 мм [104].

Следует отметить, что ЭУС и КТ, несмотря на достаточную точность и малую инвазивность, также не являются общераспространёнными. Так, методика ЭУС – сложная технология, требующая дорогостоящего оборудования, расходных материалов и подготовленных специалистов, что ограничивает её применение крупными ЛПУ [5, 26]. Равно как и КТ с полноценными возможностями сосудистых программ доступны не во всех клиниках. В то же время косвенно определить давление в варикозно расширенных венах можно более простыми методами.

Одним из таких рутинных методов косвенной оценки является визуальное определение диаметра расширенных вен пищевода и толщины стенки флeбэктазии во время рентгеноскопии или эндоскопии пищевода. Это менее точные, по сравнению с ЭУС и КТ методы, однако они позволяют соотнести размер ВРВ с коррелирующей величиной – давлением и спрогнозировать потенциальный риск кровотечения [33]. Представленные методики просты, общедоступны и могут быть выполнены в любой клинике, оказывающей неотложную помощь по гастроэнтерологическому профилю.

К другим опосредованным неинвазивным методам можно отнести ультразвуковую эластографию печени и определение уровня сывороточных биомаркеров, позволяющих судить о степени фиброза и, косвенно, об уровне портальной гипертензии, однако они малоинформативны в отношении выбора хирургической тактики и прогноза кровотечения [96].

Таким образом, прямые методы оценки, такие как измерение ГПВД, давления в селезёночной вене или непосредственно во флeбэктазиях пищевода точны, но имеют ограниченное применение из-за инвазивности и высокого риска осложнений. Косвенные методы основаны на сопоставлении геометрических параметров флeбэктазий с давлением в системе воротной вены и существенно упрощают оценку портального кровотока.

1.3 Эндолигирование как метод профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода

Терапия портальной гипертензии играет важную роль в комплексе лечебных мероприятий при циррозе печени. Она направлена на снижение и стабилизацию давления в воротной вене, способствует профилактике геморрагических осложнений, обеспечивает оптимальные условия для эндоскопических манипуляций на ВРВП, улучшает качество жизни пациентов и пролонгирует срок до трансплантации печени.

Для остановки и профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода широко используют медикаментозную терапию, физические и механические методы, а также их сочетание. Для осуществления ряда методик применяют эндоскопический инструментарий.

Среди лекарственных средств наиболее распространены: вазопрессин, нитроглицерин, неселективные β -адреноблокаторы, синтетические аналоги соматостатина и некоторые другие препараты [21, 48]. Наиболее изученными являются β -адреноблокаторы, которые используются в клинической практике с 1981 года, а их эффективность на сегодняшний день установлена в достаточном количестве исследований и подтверждена в мета-анализах [28, 105, 108].

К распространённым инструментальным методам относят: баллонную тампонаду желудка, экстренную эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), разнообразные методы эндоскопической коагуляции (диатермокоагуляция, лазерная, аргонплазменная, радиочастотная и другие), а также эндолигирование или эндосклерозирование ВРВП.

К хирургическим методам лечения портальной гипертензии и её осложнений относят различные варианты портосистемного шунтирования, а также трансюгулярное внутripечёночное портосистемное шунтирование (ТВПШ). Например, показано, что при высокой портальной гипертензии – более 20 мм рт.ст. ТВПШ более эффективно чем эндолигирование в сочетании с медикаментозной терапией пропранололом [110]. Хирургические методы позволяют существенно

разгрузить портальный кровоток, улучшить качество жизни пациента, выиграть время и подготовить пациента к радикальной операции – трансплантации печени. Однако, имеют строгие показания, предназначены для лечения тяжёлой степени портальной гипертензии, когда альтернативная терапия неэффективна, технически сложны, чреваты рядом серьёзных осложнений и не подходят для экстренной помощи.

В отличие от других вышеперечисленных способов, методика эндолигирования варикозно расширенных вен пищевода имеет определённые преимущества, главные из которых – это высокая эффективность и быстрота выполнения [59, 102]. Показаниями к ЭЛ являются: профилактика первого эпизода кровотечения, вторичная профилактика рецидивов кровотечения из ВРВП у пациентов, для которых хирургическое лечение невозможно по какой-либо причине [10, 44, 83].

Затруднения и повышенный риск осложнений при ЭЛ отмечены в случаях: профузного кровотечения из ВРВП, после эндоскопического склерозирования флебэктазий, при их локализации в фундальном отделе желудка и венах малого диаметра, что рассматривается как противопоказания для ЭЛ ВРВП [9]. Экстренное эндолигирование эффективно только при отсутствии активного кровотечения, хорошей визуализации сгустков и стигматов [62]. Считается, что эндоскопическая обтурация варикозных вен цианакрилатом – эндосклерозирование более эффективно для экстренных случаев по сравнению с ЭЛ [42, 82]. Тем не менее, литературные данные свидетельствуют об эффективности всех способов эндоскопического лечения ВРВП – как эндолигирования, так и эндосклерозирования [97].

Осложнения связанные с эндолигированием подразделяют на общие и местные, немедленные и отсроченные [10]. К общим осложнениям относятся: реакция на латекс, гипертермия, аспирация желудочного содержимого. Местные немедленные осложнения происходят непосредственно во время процедуры, среди которых наиболее опасным является разрыв флебэктазии, требующий экстренного изменения тактики – переход на эндосклерозирование либо установка зонда-

обтуратора Сенгстакена-Блекмора. Показано, что индуцированное ЭЛ кровотечение возникает в 7,7 % случаев, а частота осложнений во время процедуры коррелирует с характером варикозного расширения и опытом хирурга [41, 68].

Наиболее серьёзным отсроченным осложнением считается соскальзывание лигатурных колец и рецидив кровотечения из ВРВП вследствие повышения давления в системе воротной вены [10, 20]. Риск повторного кровотечения чаще возникает у мужчин с высокой степенью печёночной недостаточности – более 7,3 баллов (класс В) по Child-Pugh [112]. Также, независимыми предикторами повторного кровотечения после ЭЛ ВРВП являются уровни систолического АД и гемоглобина [78]. Другими факторами риска повторного кровотечения являются: асцит, высокий градиент печёночного давления и гипоальбуминемия [65, 107]. Известно, например, что при концентрации альбумина в сыворотке крови более 31,5 г/л риск геморрагических осложнений ниже [112].

Для вторичной профилактики рецидивов кровотечения после ЭЛ ВРВП используют разные методы. Так, эндолигирование в сочетании с аргонплазменной коагуляцией более эффективно, чем просто ЭЛ [56]. Также с целью пролонгации гемостатического эффекта и профилактики рецидивов предложено использовать консервативную терапию, в частности серотонин-адипинат в дозе 30 – 50 мг/сут., что ассоциировано со снижением частоты повторных кровотечений на 15 % [25]. В этой связи дискутируемым остаётся вопрос об использовании медикаментозной профилактики ВТЭО у пациентов с циррозом печени, которая потенциально может увеличивать риск кровотечения. В работе Bianchini М с соавторами (2018) показано, что использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) у пациентов с циррозом печени не сопровождалось увеличением частоты рецидивов после ЭЛ ВРВП [35]. Следует отметить, что у пациентов с циррозом профилактика ВТЭО может быть противопоказана ввиду нарушения белково-синтезирующей функции печени и вторичных нарушений в системе гемостаза, таких как дефицит факторов протромбинового комплекса и тромбоцитопении.

К отсроченным осложнениям после эндолигирования также относится рецидив варикозного расширения вен пищевода. Известно, что его частота

достаточно высокая, однако кровотечение из флeбэктазий при рецидиве ВРВП наблюдается реже [43]. Среди других осложнений эндолигирования следует отметить развитие гастро- и дуоденопатий. Zhuang Z.H. с соавторами (2016) указывают на связь между ЭЛ ВРВП и развитием язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [113]. В тоже время группа исследователей во главе с Elwakil R. (2016) в своей работе продемонстрировали, что полное удаление ВРВП сопровождается развитием выраженной гастро- и дуоденопатии уже через месяц после процедуры [46]. В другом исследовании авторы сравнивали различные интервалы и последствия ЭЛ ВРВП через 3 и 6 месяцев после процедуры. Было показано, что при месячном интервале между эндолигированиями частота развития постлигатурных язв меньше, чем при двухнедельном режиме лечения [99].

Наиболее частым, но не критичным осложнением является дисфагия, она развивается у 30 % пациентов, перенёсших эндолигирование [32]. В то же время редким явлением можно назвать возникновение бактериальных осложнений [72].

Обсуждая эндоскопические процедуры, представляется важным остановиться на условиях, в которых работает хирург, выполняя ЭЛ ВРВП, так как они существенно влияют на эффективность наложения лигатур и во многом определяют результаты лечения. Избыточная подвижность пациента и пищевода, связанная с болевым синдромом, рвотным рефлексом осложняют процедуру, способствуют повышению давления во флeбэктазиях, увеличивают риск соскальзывания или последующего прорезания лигатур и могут быть причиной периоперационных осложнений, в первую очередь геморрагических. В этой связи анестезиологическая защита, включающая в себя адекватное обезболивание, психоэмоциональный комфорт, достаточное обездвиживание пациента в сочетании с дополнительной фармакологической гипотензивной терапией с целью периоперационного контроля за гемодинамикой представляется одним из важных компонентов лечения, который влияет на успешность процедуры ЭЛ ВРВП, последующее качество жизни пациента и длительность предтрансплантационного периода.

Таким образом, эндолигирование является эффективной процедурой для первичной и вторичной профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией. Эффективность процедуры ЭЛ ВРВП напрямую зависит от качества анестезиологической защиты, включающей адекватное обезболивание, достаточный психоэмоциональный комфорт и обездвиживание в сочетании с медикаментозной терапией с целью контроля за периоперационным состоянием портальной и системной гемодинамики.

1.4 Методы анестезиологической защиты при эндолигировании варикозно расширенных вен пищевода

Под «анестезиологической защитой» следует понимать ведение периоперационного периода, направленное на психоэмоциональный и физический комфорт пациента в ходе обезболивания, управление гемодинамикой во время и после вмешательства. Согласно позиции Американского общества анестезиологов (ASA) – «не существует таких обстоятельств, при которых бы считалось бы приемлемым, что человек испытывает эмоциональный, психологический дискомфорт или физическую боль, если этого можно избежать путём вмешательства врача» [22].

Для обеспечения ЭЛ ВРВП в национальных рекомендациях Российского Общества Хирургов (2015) предложено использование премедикации, включающей внутримышечное введение растворов наркотических анальгетиков (тримеперидин 2 %), холинолитиков (атропина сульфат 0,1 %) и бензодиазепинов (диазепам 5 %) за 30 минут до процедуры. Непосредственно перед началом манипуляции полость ротоглотки орошают раствором местного анестетика (лидокаин 10 %) [10].

Изначально такая премедикация предполагала выполнение экстренного ЭЛ ВРВП с целью остановки кровотечения, которая выполнялась однозарядным лигатором, позволяла наложить только одну лигатуру за одно проведение эндоскопа и занимала 5 – 10 минут времени. Тем не менее, даже для недолгой

манипуляции она имеет ряд недостатков, а именно низкую управляемость вследствие внутримышечного введения препаратов и невозможность регуляции гемодинамики, что увеличивает риск периоперационных осложнений [2, 24]. Сравнительная оценка такого метода обезболивания для ЭЛ ВРВП в доступной литературе отсутствует, однако её недостатки для обеспечения эндолигирования очевидны.

В случаях, когда требуется наложение большего количества лигатур, например 5 – 7, манипуляция затягивается до 40 – 60 минут, а многократные повторные введения эндоскопа сопровождаются рвотным рефлексом, усиленной перистальтикой кишечника, физическим дискомфортом и напряжением пациента, что неизбежно приводит к увеличению внутрибрюшного и портального давления. Локальная гипертензия нередко осложняется гемorragиями из *v. vasorum*, либо более серьёзным массивным кровотечением вследствие разрыва флeбэктазий, что требует экстренного изменения хирургической тактики на фоне быстрой дестабилизации гемодинамических параметров [27, 32, 41-43, 46, 56, 62, 68, 72, 82, 97, 99, 110, 112, 113].

В таких ситуациях методом выбора для обеспечения эндолигирования или эндосклерозирования ВРВП является общая анестезия с ИВЛ, позволяющая обеспечить как максимальную безопасность пациенту: протезирование витальных функций, управляемость, контроль над гемодинамикой, защита дыхательных путей, так и оптимальные условия для работы хирурга [21, 94]. Однако, общая анестезия с ИВЛ имеет ряд известных негативных гемодинамических эффектов, ухудшающих состояние портального кровотока. Так, снижение венозного возврата во время принудительной вентиляции, сопровождается повышением давления в печёночных венах. Положительное давление в конце выдоха усиливает негативные эффекты ИВЛ, ещё больше снижая преднагрузку правого желудочка и усугубляя уменьшение сердечного выброса, что приводит к гипотонии и компенсаторной активации симпатического тонуса. Принимая во внимание уже имеющийся дисбаланс между параметрами системного и портального кровотока, становится

очевидным преимуществом спонтанного дыхания перед ИВЛ в отношении поддержания адекватного кровообращения в системе v. portae [19].

Следует особо отметить, что в течение последних лет хирургическая тактика ведения пациентов с острым кровотечением из ВРВП претерпела существенные изменения, а модернизация эндоскопического оборудования и инструментария позволила существенно сократить связанные с ней риски, в то время как рекомендации РОХ, относительно обезболивания эндоскопических процедур остались прежними и, очевидно, не отвечают требованиям времени.

Настоящая тактика базируется на этапном принципе лечения. Экстренная остановка кровотечения достигается установкой зонда Сенгстакена-Блекмора с последующим наблюдением за пациентом в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). После чего в отсроченном, «холодном» периоде осуществляют эндолигирование ВРВП с целью профилактики рецидива кровотечения [76, 106, 109]. Появление в арсенале хирургов многозарядных лигаторов позволяет выполнить эту процедуру за одно введение эндоскопа, минимизировать травму слизистой пищевода и сократить время манипуляции до 15 – 20 минут [92]. Современное эндоскопическое оборудование имеет хорошее локальное освещение, встроенный аспиратор и систему подачи воды, что делает возможным быстрое удаление избытков любой физиологической жидкости, будь то слюна, слизь, подтекание крови, а также позволяет размывать геморрагические сгустки без опасения респираторной аспирации.

Таким образом, улучшение стандартов хирургической тактики и безопасности эндоскопических процедур привело к неизбежному пересмотру методов анестезиологической защиты для обеспечения ЭЛ ВРВП. В настоящее время наиболее распространённым способом анестезии является управляемая аналгоседация со спонтанным дыханием пациента [31]. Сочетание адекватного обезболивания, умеренной седации (до -3 баллов по шкале RASS) с возможностью выполнять команды хирурга, достаточное обездвиживание и психоэмоциональный комфорт пациента, сохранение кашлевого и глотательного рефлексов на фоне

спонтанного дыхания определяют преимущества аналгоседации перед общей анестезией с ИВЛ для обеспечения ЭЛ ВРВП.

Термин «аналгоседация» известен с 1990 года, введён Birch В. с соавторами. Широкое внедрение аналгоседации в клиническую практику связано с развитием малоинвазивных вмешательств: эндоскопической, эндоваскулярной, рентген хирургии, а также амбулаторной хирургии и стационаров одного дня [86]. Для аналгоседации предпочтительно использование препаратов с коротким периодом полувыведения, быстрым восстановлением сознания и редкими осложнениями в виде тошноты и рвоты.

На сегодняшний день в доступной литературе имеются следующие сведения об аналгоседации для обеспечения ЭЛ ВРВП. Показано, что седация пропофолом, в отличие от мидазолама не приводит к утяжелению печёночной энцефалопатии [74]. Умеренная седация мидазоламом и использование флумазенила по окончании процедуры без дополнительной гепатопротекции безопасны даже для пациентов с печёночной недостаточностью класса С по классификации Child-Pugh [61]. Однако, по результатам другого исследования рекомендована предельная осторожность при введении мидазолама у пациентов с печёночной дисфункцией [52].

Комбинированная аналгоседация пропофолом и фентанилом безопасна для пациентов с циррозом печени как при выполнении ЭЛ ВРВП, так и во время ЭГДС [74]. Khoshraftar E. с соавторами (2014) исследовали биомаркеры окислительного стресса и пришли к выводу, что пропофол, в отличие от кетамина обладает антиоксидантным эффектом и более предпочтителен для индукции в анестезию при непустых хирургических вмешательствах [60]. Глубокая аналгоседация пропофолом в сочетании с ремифентанилом ассоциирована со значительной изменчивостью и неопределённостью показателя ГПВД из-за глубоких дыхательных движений и изменения внутрибрюшного давления [86].

Индекс массы тела (ИМТ), степень печёночной недостаточности, уровень сывороточного альбумина и сердечный выброс оказывают значительное влияние на фармакокинетику дексмететомидина, что ограничивает его использование у пациентов с циррозом печени [101]. В ряде работ представлены доказательства о

возможности использования дексмететомидина у пациентов с начальной стадией печёночной недостаточности – класс А по классификации Child-Pugh при внутриполостных эндоскопических вмешательствах [12, 93].

Таким образом, эффективную аналгоседацию у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией может обеспечить применение небольших доз бензодиазепинов или пропофола в сочетании с наркотическими анальгетиками (фентанил) или кетамином [12]. В большинстве случаев достаточно следующих доз для насыщения / поддержания аналгоседации: бензодиазепины – от 0,3 до 0,6 мг/кг, для пропофола – от 1,5 до 2,5 мг/кг для насыщения и 2 мг/кг/час для поддержания, для кетамина – 1 мг/кг для насыщения, и такая же доза – 1 мг/кг/час – для поддержания аналгоседации, для фентанила начальная доза составляет в среднем – 50 мкг, затем для поддержания – 0,7 мкг/кг/час [12].

Как правило для анестезии используются несколько сочетаний препаратов, среди которых наиболее востребованы следующие: бензодиазепины (0,2 – 0,3 мг/кг) в сочетании с фентанилом (5 – 7 мкг/кг) и (или) кетамином (0,5 мг/кг); пропофол (1 мг/кг) в комбинации с фентанилом (1 мкг/кг) и кетамином (0,5 мг/кг) [15].

Таким образом, аналгоседация позволяет надёжно снизить уровень операционного стресса и патологические реакции со стороны пациента, однако не может в полной мере обеспечить контроль за гемодинамическими параметрами. Эпизоды повышения артериального давления приводят к увеличению давления в флебэктазиях пищевода, затрудняют наложение лигатур и способствуют их соскальзыванию или прорезыванию, что увеличивает риск геморрагических осложнений как во время процедуры ЭЛ, так и в ближайшем послеоперационном периоде [47, 78].

С целью облегчить процедуру эндолигирования, минимизировать риск кровотечения во время операции и в ближайшем постлигатурном периоде предложена дополнительная медикаментозная терапия, например, β -блокаторы и (или) нитраты. Однако способы, описывающие использование гипотензивных препаратов во время ЭЛ ВРВП с целью снижения портального давления в

доступной литературе крайне скудны. Мы нашли одно исследование, где Kumar A. с соавторами (2009) указывают на высокий риск серьёзных побочных эффектов при совместном использовании β -блокаторов и нитратов (неконтролируемая гипотензия), в то время как частота рецидивов кровотечения, по мнению авторов, не уменьшается [65].

В этой связи представляет интерес методика управляемой гипотонии, которой может быть дополнена аналгоседация при ЭЛ ВРВП. Управляемая артериальная гипотония (УГ) традиционно используется в некоторых областях хирургии с целью уменьшения интраоперационной кровопотери, потребности в переливании донорской крови и создания оптимальных условий для работы хирургической бригады, например при больших ортопедических вмешательствах, пластических операциях, в нейрохирургии [84].

Потенциально УГ может повысить эффективность эндолигирования за счёт снижения давления в системе воротной вены. Вместе с тем, риск развития специфических осложнений и отсутствие разработанной методики УГ конкретно для процедуры ЭЛ ВРВП предопределяет необходимость определения показаний к её применению в комплексе анестезиологической защиты.

Это особенно актуально для пациентов с выраженной сопутствующей патологией, такой как ИБС, артериальная гипертензия, хронические обструктивные заболевания лёгких, бронхиальная астма, состояние после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и многих других. В этой популяции пациентов УГ возможна только по строгим показаниям, с возможностями использовать инвазивный гемодинамический мониторинг, а также быстрого протезирования жизненно важных функций (ИВЛ).

Следует подчеркнуть, что методика УГ предполагает определение оптимального уровня снижения давления, при котором достижение эффектов, связанных с гипотонией, не будет сопровождаться нарушением органного кровотока. Так, в одной из последних работ (2020) было показано влияние систолического, диастолического, среднего и пульсового давления на риск развития почечной дисфункции и повреждение миокарда при УГ, а также

определены безопасные уровни этих параметров для пациентов при некардиальных операциях [29].

В этой связи представляет интерес работа Verzigotti A. с соавторами (2010), в которой анализируется взаимосвязь между эффектами УГ и степенью снижения различных составляющих артериального давления. Авторы описывают использование препарата – донатора оксида азота (NCX-1000), который проявляет селективное сосудорасширяющее действие на печёночный кровоток у пациентов с циррозом печени. Было показано дозозависимое снижение систолического давления, в то время как диастолическое давление существенно не изменялось. При этом авторы не обнаружили ожидаемого уменьшения портального давления, в то время снижение печёночного кровотока было отчётливым [34]. Это согласуется с данными о нарушении компенсаторных механизмов в регуляции системной и портальной гемодинамики у пациентов с циррозом печени и наличии между ними патологических взаимосвязей [20, 79]. Однако, литературный поиск продемонстрировал лишь единичные работы по этой теме, представленные данные крайне скудны, в то время как проблема представляет клинический интерес, имеет точки практического приложения в отношении управляемой гипотонии и требует дальнейшего изучения.

Средства, применяемые для УГ, должны отвечать ряду требований: иметь предсказуемый и дозозависимый эффект, быстрое начало действия, равно как и быстрое восстановление после окончания введения, минимальное влияние на кровообращение в жизненно важных органах. В настоящее время с этой целью используют препараты различных групп: ингаляционные анестетики, вазодилататоры, ганглиоблокаторы, блокаторы α -адренергических рецепторов, блокаторы кальциевых каналов, простагландин E1 (ПГЕ1) и некоторые другие.

Такие же подходы используют при проведении консервативного гемостаза в случаях кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка [13, 16]. При этом назначение некоторых препаратов, таких как блокаторы кальциевых каналов и α -адренорецепторов, при нарушении функции печени ограничены, а мнения по комбинированной терапии для профилактики портальной гипертензии

и геморрагических осложнений при ВРВП в современной литературе расходятся. Подходы к медикаментозной терапии при циррозе печени представлены в основном сочетанием неселективных β -блокаторов и нитратов, в то время как изолированное применение нитратов считается неэффективным и используется крайне редко. Тем не менее, с физиологической точки зрения использование нитратов представляется целесообразным.

Нитроглицерин (перлинганит, изосорбида моонитрат) – является наиболее изученным экзогенным NO-донатором, периферический вазодилататор, который в большей степени вызывает расширение венозных сосудов (венул), чем сосудов сопротивления (артериол), что сопровождается снижением печёночного венозного градиента на 40-44 % [103]. В 1991 году Фёрчготт Р. установил, что NO запускает активность фермента гуанилатциклазы, которая приводит к образованию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), расслабляющего гладкомышечные клетки стенки сосудов [38, 54, 88]. Это обеспечивает снижение печёночного сосудистого сопротивления, давления в воротной вене и её коллатералях, улучшает комплаенс сосудистой стенки, уменьшает тонус гладких мышц пищевода и, таким образом, снижает потенциальный риск геморрагических осложнений при ЭЛ ВРВП [37, 91].

Благодаря специфическим свойствам, нитроглицерин обоснованно считается одним из препаратов выбора в рамках комбинированной терапии для профилактики портальной гипертензии при ЭЛ ВРВП. Однако исследования, посвящённые монотерапии нитроглицерином во время процедуры ЭЛ в современной литературе единичны [34].

Представляется важным отметить, что современная тактика медикаментозной гемостатической терапии основана на предварительном снижении давления в воротной вене до эндолигирования с целью облегчения условий работы хирурга [21, 30, 51, 55, 67, 73, 90], либо после процедуры для профилактики рецидива кровотечения [58, 69, 100], или вообще вместо ЭЛ ВРВП [8]. В ряде случаев эндолигирование рассматривается как продолжение базовой консервативной терапии различными группами гипотензивных препаратов, однако

сведения об использовании УГ как компонента анестезиологической защиты непосредственно во время процедуры ЭЛ ВРВП в доступной литературе нами не найдены.

Таким образом, сочетание управляемой гипотонии с аналгоседацией в рамках анестезиологической защиты для обеспечения ЭЛ ВРВП представляется оправданным. Данная методика может потенциально улучшить результаты хирургического лечения и снизить риск геморрагических осложнений, однако до настоящего времени изучена недостаточно, а сведения, представленные в литературе немногочисленны и противоречивы, что определяет актуальность настоящего исследования.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Нулевая гипотеза

Нулевая гипотеза базируется на предположениях, 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.

2.2 Общие сведения

Объект исследования – 152 пациента с циррозом печени и (или) портальной гипертензией, которым в плановом или срочном порядке была выполнена операция эндоскопического лигирования варикозно расширенных вен пищевода.

Работа выполнена на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница» (ГБУЗ ЧОКБ) в период с 2015 по 2018 годы. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ),

протокол № 4 от 06.04.2015 г². От всех пациентов получено письменное, добровольное, информированное согласие на участие в исследовании.

Все участники были прооперированы в отделении эндоскопии ГБУЗ ЧОКБ, анестезиологическое обеспечение и наблюдение в ближайшем послеоперационном периоде осуществлялось в отделениях: анестезиологии и реанимации № 1, реанимации и интенсивной терапии № 1, хирургическом отделении № 1. Комплекс периоперационных клинических, биохимических, гемостазиологических анализов выполнен в отделениях лабораторной диагностики и диагностического центра или поликлиники ГБУЗ ЧОКБ, инструментальные исследования (прямая баллонная эзофагоманометрия, эндоскопическая ультрасонография) в отделении эндоскопии.

Конфликт интересов – автор заявляет об отсутствии конфликта интересов при выполнении исследования. Работа финансировалась из бюджетных источников, без спонсорской поддержки, автор не получал гонорары в процессе исследования и публикации результатов.

2.3 Дизайн исследования

Структура работы – проспективное, нерандомизированное, сравнительное клиническое исследование.

В общую популяцию было включено 152 пациента в соответствии со следующими **критериями включения:**

1. Возраст старше 18 лет
2. Пол – мужчины и небеременные, не кормящие грудью женщины
3. Цирроз печени любой этиологии
4. Синдром портальной гипертензии 2 – 4 степени
5. Компенсированная сопутствующая патология (II – III класс по ASA)

² Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» от 1964 г., с дополнениями от 2000 г.

Критерии исключения:

1. Наличие гепатоцеллюлярной карциномы
2. Гепаторенальный синдром
3. Развитие спонтанного бактериального перитонита

Критерии досрочного выбывания:

1. Отказ пациента от участия в исследовании на любом из этапов
2. Нарушение схемы обследования и (или) лечения
3. Изменение метода анестезии во время операции

В случаях досрочного выбывания сведения об участнике извлекались из базы данных и не использовались в последующем анализе, а его место занимал следующий отвечающий критериям отбора пациент.

Критерии исключения из статистического анализа:

1. Нарушение протокола исследования
2. Некорректное заполнение индивидуальной карты пациента
3. Доля пропущенных значений в базе данных по любому из критериев более 20 %

Таким образом, исходно было отобрано 153 участника, один из которых выбыл досрочно по причине отказа от дальнейшего участия в исследовании, включено в анализ – 152 пациента.

Длительность наблюдения – от момента поступления в стационар до 48 часов после операции ЭЛ ВРВП.

Формирование групп исследования:

На первом этапе, для решения задачи 1 исследования была изучена общая популяция, после чего из неё были исключены пациенты, которым операция выполнялась в условиях премедикации, под местной анестезией (11 человек из 152).

На втором этапе, для реализации задач 2 и 3 исследования, оставшиеся участники (141 из 152) были дважды поделены на 2 группы.

Первое деление осуществляли по критериям наличия артериальной гипертензии (исходное АД перед операцией) и выбранного метода анестезии. У пациентов без артериальной гипертензии (исходное АД < 140/90 мм рт.ст.) использовали аналгоседацию фентанилом, диазепамом и кетамином – группа ФДК_общ (n=61). Для пациентов с артериальной гипертензией (АД ≥ 140/90 мм рт.ст.) применяли седацию пропофолом – группа Пр_общ (n=80).

Второе деление выполняли в зависимости от результатов первичного измерения венозного давления во флэбэктазиях пищевода и назначения управляемой гипотонии. Пациентам с умеренным ВД < 600 мм вод.ст. эндолигирование выполнялось без использования управляемой гипотонии – контрольная группа (n=89). Больные с высоким уровнем ВД ≥ 600 мм вод.ст. оперировались в условиях управляемой гипотонии нитроглицерином, при этом поддержание целевого артериального давления, достигнутого в конце операции, продолжалось в течение 48 часов после ЭЛ – группа УГ (n=52).

На третьем этапе, для выполнения задачи 4 исследования, участники исследования (141 пациент) были поделены на субпопуляции в зависимости от способа анестезиологической защиты и сформированы конечные 4 подгруппы исследования:

1. Группа ФДК – 38 пациентов без артериальной гипертензии, с умеренным уровнем венозного давления, которым для выполнения ЭЛ ВРВП использовали аналгоседацию фентанилом, диазепамом и кетамином
2. Группа ФДК+Н – 23 пациента без артериальной гипертензии, с высоким уровнем венозного давления, у которых аналгоседацию (фентанил, диазепам и кетамин) сочетали с управляемой гипотонией нитроглицерином

3. Группа Пр – 51 участник с исходной артериальной гипертензией, умеренным венозным давлением, которым для обеспечения операции эндолигирования использовали седацию пропофолом
4. Группа Пр+Н – 29 пациентов с исходной артериальной гипертензией и высоким уровнем венозного давления, у которых седация пропофолом дополнялась управляемой гипотонией нитроглицерином.

Порядок деления на группы представлен в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – 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	N=141
Примечание - Критерий χ^2 ; p=0,999			

Следует отметить, что отсутствие статистически значимых отличий по основным факторам деления на группы и подгруппы позволяет корректно выполнить как межгрупповой, так и субпопуляционный анализ.

Общий дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

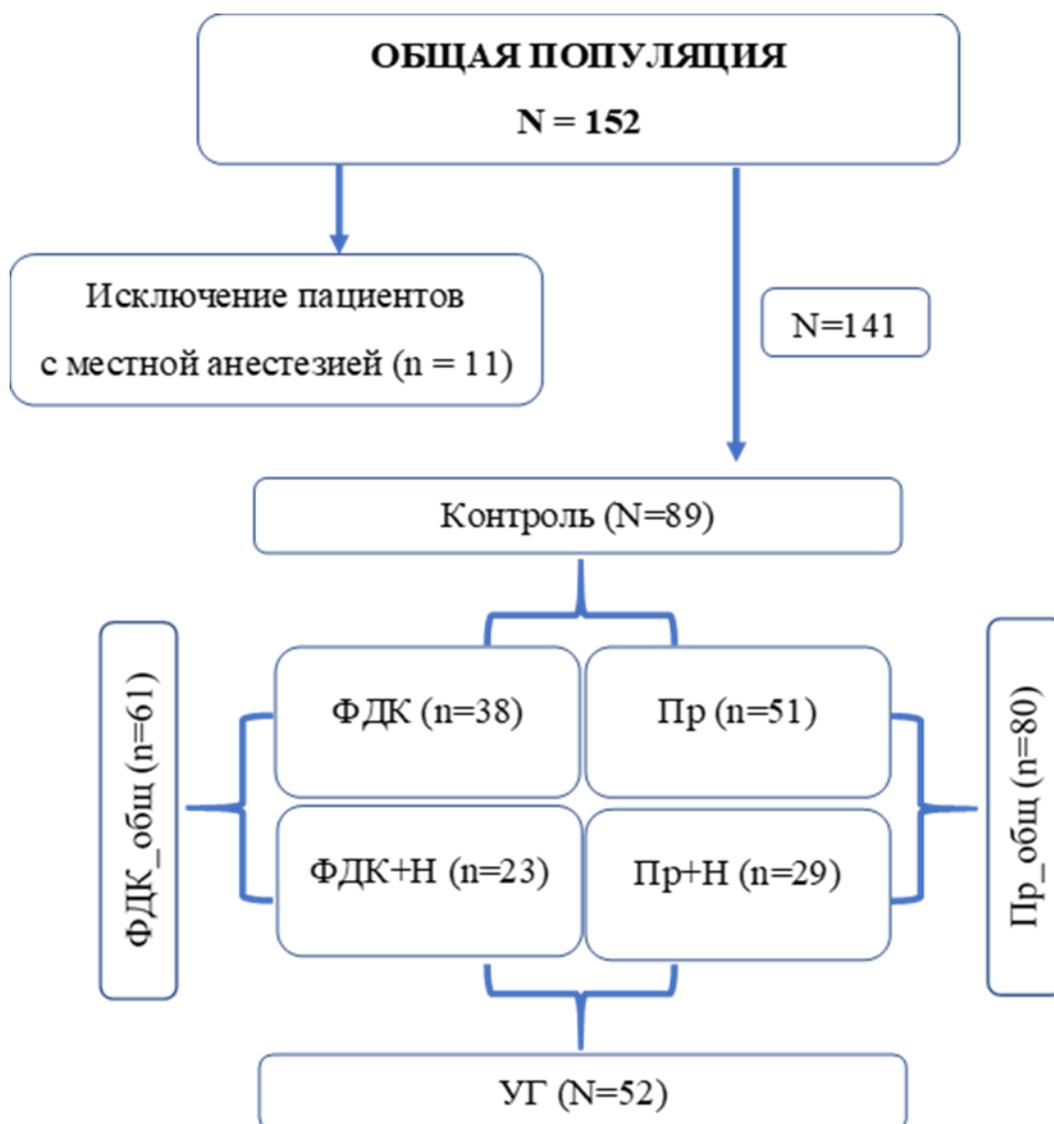


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования.

2.4 Клиническая характеристика пациентов и групп исследования

В общей популяции (n=152) возраст пациентов составил 54 (43;61) года³, доля женщин 54 % (82 из 152), мужчин – 46 % (70 из 152).

По возрастному критерию пациенты в исследуемых группах статистически значимо не отличались (p=0,301), в то время как по половому признаку наблюдались существенные отличия. Так группы 2 и 4 где использовался нитроглицерин (ФДК+Н и Пр+Н), статистически значимо не отличались по половому составу, в то время как обе они отличались от групп 1 и 3, где нитроглицерин не использовался (ФДК и Пр). В то же время в группе 3 (Пр) было статистически значимо больше мужчин по сравнению со всеми другими группами, равно как и группа 1 (ФДК) статистически значимо отличалась от всех остальных из-за того, что в ней были только женщины⁴. Данные представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Демографическая структура

Критерий	ФДК	ФДК+Н	Пр	Пр+Н	P
Возраст, г*	52 (45; 61)	50 (40; 59)	53 (43; 61)	60 (48; 66)	0,301**
Мужчины, n	0	17	38	14	<0,0001***
Женщины, n	38	6	13	15	
* Возраст указан в формате Me (Q1; Q3) ** Критерий Крускала-Уоллиса *** Критерий χ^2 ; множественные сравнения					

Следует отметить, что в исследование последовательно включались все пациенты, отвечающие заданным критериям, без разделения по полу. Тем не менее, известно, что цирроз печени в 1,5 – 3 раза чаще развивается у мужчин, чем у женщин. В то же время этиологические факторы, приводящие к циррозу печени, имеют различия по половому фактору. Например, алкогольным циррозом печени чаще страдают мужчины, а первичным билиарным циррозом – женщины.

³ Указана Me (Q1; Q3)

⁴ С учётом поправки Бонферрони на множественные сравнения (Pх3)

Показатель смертности от цирроза печени также существенно различается среди мужчин и женщин: 49 и 27 на 100 тысяч населения соответственно. Наряду с этим в доступной литературе мы не нашли данных, свидетельствующих о том, что риск развития кровотечения из ВРВП при циррозе печени и (или) синдроме портальной гипертензии как-то зависит от половой принадлежности [14, 53, 57].

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 в наше исследование, мы считаем, что имеющиеся межгрупповые отличия по полу не являются фактором, способным значимо сместить результаты статистического анализа.

У подавляющего большинства пациентов 132 из 152 (87 %) основным заболеванием установлен цирроз печени (ЦП) различной этиологии, осложнившийся портальной гипертензией. В 20 из 152 (13 %) случаев диагностирована портальная гипертензия, вследствие патологии воротной вены (ПВВ).

Среди пациентов с циррозом печени (n=132) первичный или вторичный билиарный цирроз (коды 74.3-74.4 по МКБ-10) диагностирован у 16 из 132 (12,1 %) пациентов. Большая часть представлена другими и неуточнёнными циррозами (74.6 по МКБ-10). Так доля других циррозов составила 77 из 132 (58,3 %) случаев, неуточнённая природа цирроза зарегистрирована у 39 из 132 (29,6 %) пациентов. Причинами других циррозов были: исход вирусных гепатитов В и С – 60 % (46 из 77) случаев, на долю алкогольной болезни печени пришлось 22 % (17 из 77) случаев, криптогенный/аутоимунный гепатит выявлен у 13 % (10 из 77) пациентов, жировая дегенерация печени – у 5 % (4 из 77) соответственно. По этиологической структуре цирроза печени пациенты в исследуемых группах статистически значимо не отличались. Данные отражены в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Этиологическая структура цирроза печени

Этиология цирроза, МКБ-10	Количество пациентов, n			
	ФДК	ФДК+Н	Пр	Пр+Н
Билиарный цирроз, 74.3 и 74.4	5	3	4	1
Другой цирроз, 74.6	15	14	31	14
Неуточнённый цирроз, 74.6	10	5	11	8
Примечание – Критерий χ^2 ; p=0,367				

У всех пациентов с циррозом печени (n=132) была определена степень печёночной дисфункции по классификации Child-Pugh.

Компенсированная функция – класс А, выявлена у 31 из 132 пациентов, что составило 23,5 %. Следует отметить, что все участники исследования, отнесённые к классу А по Child-Pugh, имели максимальное из возможных для этого класса количество баллов – 7 и, соответственно, пограничную с классом В степень печёночной дисфункции. У всех этих пациентов был диагностирован повышенный риск кровотечения из варикозных расширенных вен пищевода и выставлены показания к хирургическому лечению – эндолигированию ВРВП.

82 из 132 (62 %) пациентов с циррозом имели субкомпенсированную печёночную дисфункцию и были отнесены к классу В по Child-Pugh.

Декомпенсированная печёночная недостаточность (класс С) была определена у 19 из 132 больных (14,5 %). По доле пациентов с различной степенью печёночной недостаточности пациенты статистически значимо не отличались в исследуемых группах. Данные представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Функциональное состояние печени у пациентов с циррозом

Количество пациентов, n

Степень печёночной недостаточности, класс по Child-Pugh	ФДК	ФДК+Н	Пр	Пр+Н
Компенсированная, А	8	3	13	5
Субкомпенсированная, В	19	17	26	14
Декомпенсированная, С	3	2	7	4
Всего пациентов, N	30	22	46	23
Примечание – Критерий χ^2 ; p=0,482				

Патология воротной вены в 14 из 20 случаев (70 %) была обусловлена тромбозом (код 181 по МКБ-10), вследствие: генетически детерминированной тромбофилии (2 из 20 пациентов – 10 %), истинной полицитемии (2 из 20 пациентов – 10 %), на фоне имеющейся онкологической патологии (8 из 20 пациентов – 40 %). Спонтанный тромбоз зарегистрирован у 2 из 20 пациентов (10 %). У 4 из 20 (20 %) пациентов обнаружена посттромботическая окклюзия воротной вены; у 2 из 20 пациентов (10 %) диагностирована её кавернозная деформация.

Общая этиологическая структура основного заболевания всех участников исследования (n=152) представлена на рисунке 2.2.

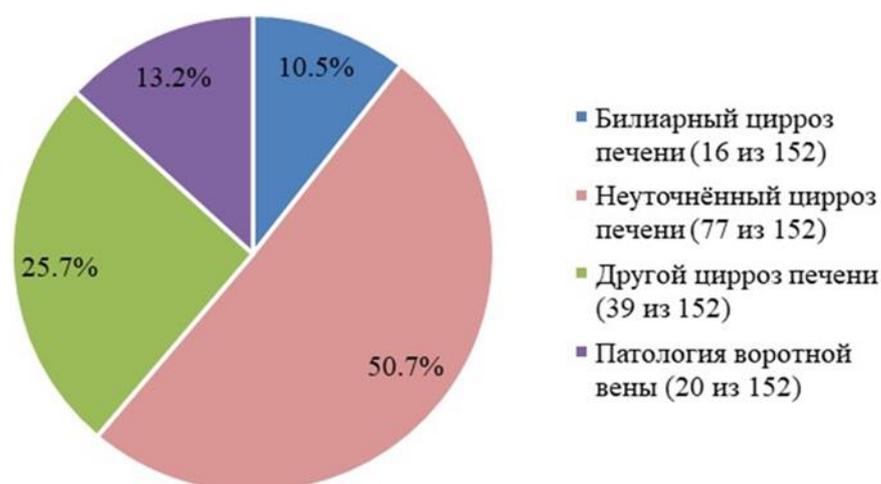


Рисунок 2.2 – Этиологическая структура основного заболевания.

Сопутствующая патология в общей популяции выявлена у 69 % пациентов (105 из 152), доля участников без отягощённого коморбидного фона – 31 % (47 из 152).

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались: артериальная гипертензия – у 45 из 105 пациентов (43 %), хроническая сердечная недостаточность – у 23 из 105 (22 %), ишемическая болезнь сердца – у 13 из 105 (12,4 %), нарушения сердечного ритма – у 9 из 105 (8,6 %), хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (хронические панкреатит, гастрит, холецистит на фоне желчно-каменной болезни, неспецифический язвенный колит и другие) у 18 из 105 (17 %), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ДПК) или желудка, а также эрозивный гастрит – у 9 из 105 (8,6 %), сахарный диабет II типа у 17 из 105 (16 %), различная онкопатология – у 15 из 105 (14 %), анемия различной степени тяжести – у 13 из 105 (12,4 %), прочая патология – у 50 из 105 (47,6 %).

Большинство пациентов 59 из 105 (56 %) имели одновременно два и более сопутствующих заболевания, у 46 из 105 (44 %) – выявлено только одно заболевание. Этиологическая структура коморбидного фона статистически значимо не отличалась в исследуемых группах, данные представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Структура сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	Доля, (частота, n)				
	ФДК	ФДК+Н	Пр	Пр+Н	P*
Артериальная гипертензия	48 % (13 из 27)	31 % (4 из 13)	40,5 % (17 из 42)	50 % (9 из 18)	0,917
Ишемическая болезнь сердца	11 % (3 из 27)	8 % (1 из 13)	14 % (6 из 42)	17 % (3 из 18)	1,0
Хроническая сердечная недостаточность	26 % (7 из 27)	15 % (2 из 13)	19 % (8 из 42)	28 % (5 из 18)	1,0
Нарушения ритма сердца	4 % (1 из 27)	8 % (1 из 13)	12 % (5 из 42)	11 % (2 из 18)	0,939
Сахарный диабет 2 типа	11 % (3 из 27)	15 % (2 из 13)	12 % (5 из 42)	28 % (5 из 18)	0,544
Язвенная болезнь ДПК или желудка; эрозивный гастрит	7 % (2 из 27)	8 % (1 из 13)	9,5 % (4 из 42)	6 % (1 из 18)	1,0
Хронические воспалительные заболевания ЖКТ	11 % (3 из 27)	8 % (1 из 13)	21 % (9 из 42)	22 % (4 из 18)	0,675
Онкопатология	22 % (6 из 27)	8 % (1 из 13)	14 % (6 из 42)	6 % (1 из 18)	0,528
Анемия	7 % (2 из 27)	23 % (3 из 13)	12 % (5 из 42)	6 % (1 из 18)	0,559
Прочее	37 % (10 из 27)	46 % (6 из 13)	50 % (21 из 42)	61 % (11 из 18)	0,617
* Критерий χ^2					

По доле пациентов с множественной сопутствующей патологией пациенты также статистически значимо не отличались в группах исследования, данные представлены в таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Совокупная структура сопутствующей патологии

Совокупность патологии	Количество пациентов, n				
	ФДК	ФДК+Н	Пр	Пр+Н	P*
Два и более заболевания	13	4	27	9	0,224
Одно заболевание	14	9	15	9	
Без патологии	11	10	9	11	0,11
Всего пациентов, N	38	23	51	29	N=141
* Критерий χ^2					

Все пациенты были отнесены ко II и III классу физического статуса в соответствие с классификацией ASA (American Society of Anesthesiologist – Американского общества анестезиологов). Доля пациентов II класса по ASA составила 73 % (111 из 152), III ASA – 27 % (41 из 152). Распределение участников по классификации ASA в исследуемых группах статистически значимо не отличалось. Данные продемонстрированы в таблице 2.7.

Таблица 2.7 – Оценка операционного риска по классификации ASA

Класс по ASA	Количество пациентов, n			
	ФДК	ФДК+Н	Пр	Пр+Н
II	32	19	33	20
III	6	4	18	9
Всего пациентов	38	23	51	29
Примечание – Критерий χ^2 ; p=0,177				

Таким образом, по основным факторам, влияющим на результаты и исход лечения, пациенты были сопоставимы в исследуемых группах, выборки репрезентативны, что позволяет корректно провести статистический анализ.

2.5 Схема лечения, контроль и критерии оценки

Схема периоперационного ведения пациентов при ЭЛ ВРВП включала 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 флебэктазиях пищевода
6. Определение показаний к управляемой гипотонии
7. Контрольные измерения АД и ВД
8. Поддержание целевого АД в течение 48 часов после операции

С целью снижения тонуса пищевода и минимизации рефлекторных реакций с задней стенки ротоглотки всем пациентам выполнялась стандартная премедикация на операционном столе, включающая прямые миолитики и противорвотные препараты центрального действия: дротаверина гидрохлорид – 40 мг внутривенно (в/в) и ондасетрон – 8 мг в/в.

Затем, после контрольного измерения АД определяли вид анестезии. У пациентов с АД < 140/90 мм рт.ст. операцию выполняли в условиях аналгоседации фентанилом, диазепамом и кетамин. Все дозы подбирались эмпирически, ориентировались на общеизвестные, стандартные дозировки в расчёте на среднестатистического пациента весом 70 кг.

Способ аналгоседации: фентанил- 0,1 мг, диазепам – 10 мг и кетамин 50 мг набирали в один шприц и разводили физиологическим раствором натрия хлорида 0,9 % до 20 мл. Затем для обеспечения ЭУС и прямой баллонной

эзофагоманометрии дробно вводили 10 мл приготовленного ex tempore раствора, оставшиеся 10 мл использовали на этапе эндолигирования.

Для пациентов с исходным АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. процедуру проводили в условиях **седации пропофолом** из расчёта 1 мг/кг. Препарат вводили в/в, дробно. Таким образом, на этап ЭУС и измерения ВД расход пропофола составил от 70 до 120 мг., затем на этапе эндолигирования дозу пропофола уменьшали до 0,5 мг/кг.

После измерения ВД определяли показания к управляемой гипотонии. Пациентам с умеренным ВД < 600 мм вод.ст., нитроглицерин не вводили, эндолигирование продолжали в условиях аналгоседации фентанилом, диазепамом и кетамином или седации пропофолом, схему анестезии не меняли. Пациентам с высоким ВД ≥ 600 мм вод.ст. назначали УГ.

Схема управляемой гипотонии: нитроглицерин – 1 мг разводили физиологическим раствором NaCl 0,9 % до 20 мл. Вводили начальный болюс – 125 мкг (2,5 мл), затем под контролем стандартных гемодинамических параметров через 2 – 4 минуты болюс повторяли. После этого через 2 минуты повторно оценивали ВД, достаточным считали его снижение на 10 – 15 % от исходного значения. Измеряли соответствующие ему уровни систолического, диастолического и среднего АД, которые фиксировали как целевые уровни (ЦУ). В течение последующей процедуры ЭЛ ВРВП поддерживали ЦУ артериального давления, для чего вводили нитроглицерин через шприцевой дозатор со скоростью 0,3 – 0,5 мг/час. После эндолигирования нитроглицерин продолжали вводить в течение 48 часов, через шприцевой дозатор с той же скоростью, ориентируясь на ЦУ артериального давления, но не более 12 мг в сутки.

Этапы исследования:

1. Предоперационный (исходный)
2. Интраоперационный
3. Послеоперационный (в течение 48 часов после процедуры ЭЛ ВРВП)

Критерии оценки:

С целью контроля за эффективностью анестезиологического обеспечения и результатов хирургического лечения оценивали следующие показатели:

1. Динамика стандартных гемодинамических параметров (систолическое, диастолическое и среднее АД) на всех этапах исследования.
2. Изменения параметров портального кровотока (ВД и диаметр флебэктазий) на интраоперационном этапе: исходно и после УГ.
3. Количество геморрагических осложнений на всех этапах исследования.
4. Частота любых других осложнений на всех этапах исследования.

2.6 Методы исследования

Стандартное предоперационное обследование состояло из осмотра пациента перед операцией, лабораторных и инструментальных исследований. При необходимости назначали дополнительные обследования и консультации смежных специалистов. Расширенные и специальные методы исследования включали: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) сосудов портальной системы, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), эндоскопическую ультрасонографию, прямую баллонную эзофагоманометрию.

Стандартное предоперационное обследование проводили в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [10]. Использовали методы общеклинического исследования: сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, физикальное, лабораторное и инструментальное обследование.

Лабораторный скрининг:

Общий анализ крови выполняли на аппарате «Medonic» (Boul Medical AB, Sweden), параметры биохимического анализа сыворотки крови определяли на анализаторе «BioSistem BTS-350» (BioSistem S.A., Spain) с помощью набора реактивов: «АЛТ-Ольвекс», «АСТ-Ольвекс», «Альбумин-Ольвекс», «Билирубин-Ольвекс», «Глюкоза-Ольвекс» (Ольвекс Диагностикум, Россия).

Гемостазиограмму выполняли на коагулометре «ACL 7000» (Instrumentation Laboratory, USA) с помощью набора реагентов «HemosIL» (Instrumentation Laboratory, USA). Анализ крови на маркёры вирусов иммунодефицита человека, гепатитов «В» и «С» проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) на спектрофотометрах «HamaReader HS» (HUMAN GmbH, Germany), «IMark» (Bio-RAD, France) с помощью реактивов «МилаЛаб-ИФА-АНТИ-НСV», «ДС-ИФА-АНТИ-НВsAg» (НПО Диагностические системы, Россия), «Комбибест ВИЧ-1,2 АГ/АТ» (НПО Вектор, Россия).

Инструментальные обследования:

Обзорная рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография, по показаниям – холтеровское мониторирование, эхокардиография. С целью дифференциальной диагностики печёночной энцефалопатии назначали консультацию невролога.

Расширенные и специальные методы исследования:

Ультразвуковую визуализацию органов брюшной полости проводили с помощью сканера «Aplio 500» (Toshiba, Japan) конвексным датчиком с рабочей частотой 2,5 – 5 МГц. Оценивали эхографическую структуру, размеры печени и селезёнки.

УЗДГ сосудов портальной системы оценивали на ультразвуковом сканере «Voluson E6» (General Electric, Great Britain) или «Aplio 500» (Toshiba, Japan) с использованием электронного конвексного датчика с частотой 3 – 5 МГц. Методика включала осмотр и измерение диаметра сосудов портального бассейна в В-режиме, цветное доплеровское картирование и импульсно-волновую доплерографию для качественной и количественной оценки кровотока.

Эндоскопические методы обследования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) выполняли с помощью видеоэндоскопов: «EXERA I» и «EXERA II» (Olimpus Corporation, Japan), «GIF Q-160» и «GIF Q-180» (FUJIFILM Corporation, Japan), «Olympus» (Olimpus Corporation, Japan), «PENTAX I29» (HOYA Corporation, Japan). Также использовали ультразвуковые центры «Olympus» (Olimpus Corporation, Japan) «HITACHI NOBLUS» (Hitachi Ltd, Japan), «EU-M60» (FUJIFILM

Corporation, Japan). Эхоэндоскопы: «UM-160» (Olimpus Corporation, Japan), «PENTAX» (HOYA Corporation, Japan); применяли ультразвуковые минизонды «Olympus» (Olimpus Corporation, Japan) с частотой сканирования 12 МГц.

Эндоскопические вмешательства выполняли с целью:

1. Диагностики патологии верхних отделов ЖКТ (ЭГДС).
2. Определения диаметра варикозно расширенных вен пищевода, толщины тканей от наружной стенки вены до просвета пищевода (ЭУС).
3. Измерения венозного давления во флебэктазиях пищевода.
4. Первичной и вторичной профилактики геморрагических осложнений.

Для измерения давления в варикозно расширенных венах пищевода применяли оригинальный **способ прямой баллонной эзофагоманометрии**, разработанный в ГБУЗ ЧОКБ Олевской Е.Р. с соавторами [17, 18]. Набор для исследования представлен на рисунке 2.3.

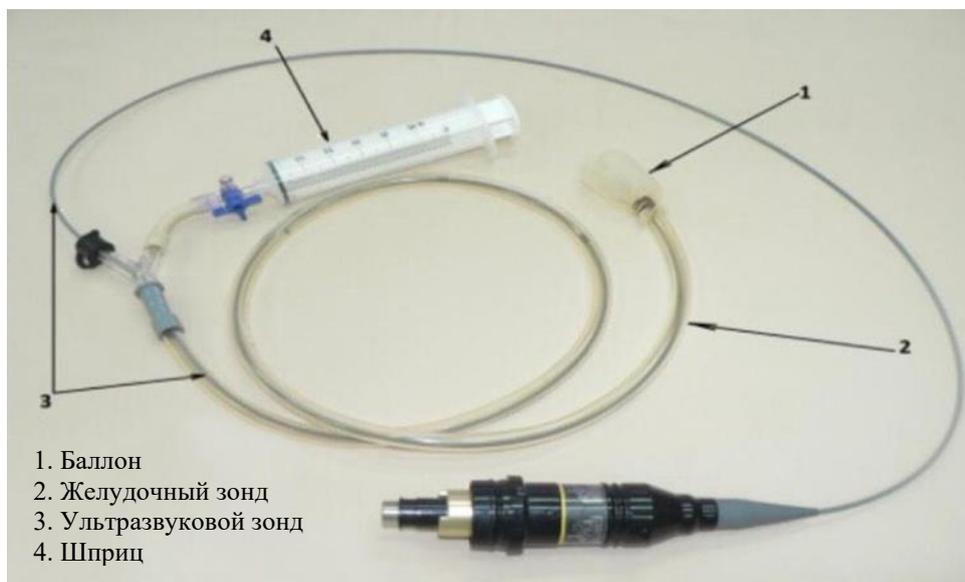


Рисунок 2.3 – Набор для прямой баллонной эзофагоманометрии.

Набор состоит из резинового эластичного баллона, соединённого с дистальным концом желудочного зонда, ультразвукового зонда с эндоскопическим датчиком, шприца, для нагнетания жидкости и стандартного аппарата Вальдмана,

для измерения давления, который подсоединяют к системе через Т-образный переходник между шприцом и зондом с баллоном.

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. Воду подают до тех пор, пока под действием нарастающего давления не произойдёт сдавление флeбэктазии, что определяется по прекращению кровотока с помощью УЗИ и доплерографии. В этот момент фиксируют давление на аппарате Вальдмана. Измерение выполняют трёхкратно. Итоговое венозное давление рассчитывается как среднее арифметическое трёх последовательных измерений. Методика проиллюстрирована на рисунке 2.4.

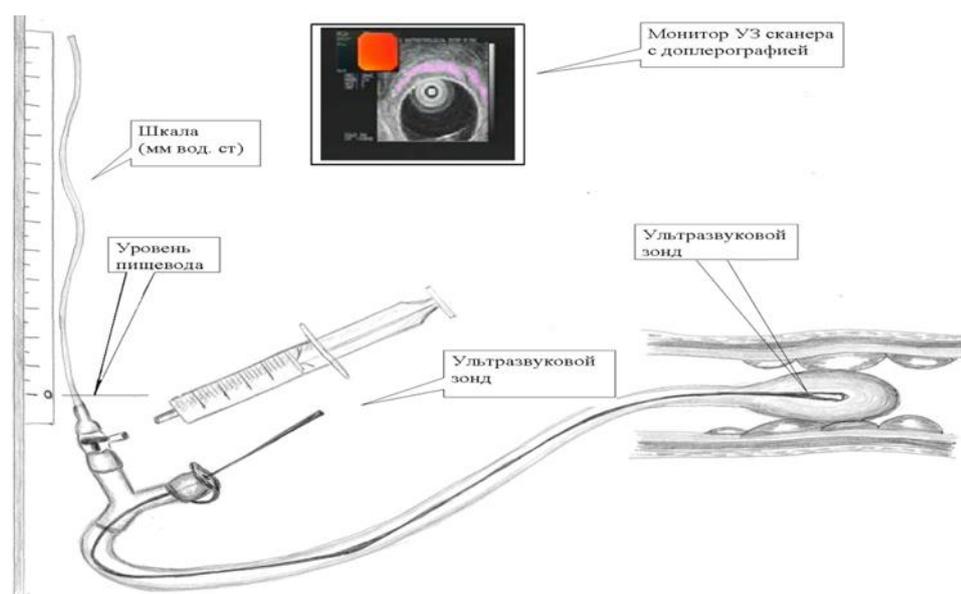


Рисунок 2.4 – Схема измерения венозного давления во флeбэктазиях пищевода.

Определение ВД в варикозно расширенных венах пищевода проводили всем пациентам, включённым в исследование, дважды. Первое (исходное) измерение выполняли за 1 – 2 дня до операции во время диагностической ЭГДС и ЭУС, тогда же определяли показания к процедуре ЭЛ ВРВП. Повторное измерение делали непосредственно во время процедуры эндолигирования, для оценки риска

кровотечения, определения хирургической тактики и показаний к управляемой гипотонии. Пациентам (52 человека), которым была назначена УГ венозное давление оценивали третий раз после введения нитроглицерина для контроля степени его снижения и фиксации целевых уровней АД.

Процедуру ЭЛ ВРВП осуществляли эндоскопом «Fudginon WG-BB» (FUJIFILM Corporation, Japan) и многозарядным аппаратом-лигатором «SmartBand» (Intelligent Endoscopy LLC, USA). Аппарат состоит из колпачка-насадки, сбрасывающего шнура и цилиндра с фиксированными на нем 6 – 10 латексными кольцами. Аппарат соединяется со специальной рукояткой через биопсийный канал эндоскопа.

Методика:

Эндоскоп с фиксированным на дистальном конце цилиндром с лигатурами подводится к выбранному варикозному узлу. С помощью аспиратора узел перемещается в цилиндр не менее чем на половину высоты, а затем поворотом рукоятки высвобождается лигатура, которая набрасывается на шейку узла. После этого возобновляется подача воздуха, эндоскоп подтягивается, чтобы освободить лигированный узел из цилиндра. За один сеанс накладывали от 4 до 12 лигатур.

В первые сутки после ЭЛ только пероральный приём жидкости. Со вторых суток – питание протёртой прохладной пищей. При выраженных болях за грудиной назначали обезболивающие средства. На 3 – 7 сутки после операции лигированные варикозные узлы некротизируются, уменьшаются в размерах и покрываются фибриновым сгустком. Эндоскопическая картина продемонстрирована на рисунке 2.5.



Рисунок 2.5 – Визуальная картина слизистой пищевода на 3 – 7 сутки после ЭЛ
ВРВП.

Примерно к десятым суткам некротизированные узлы отходят вместе с лигатурами. Эндоскопическая картина представлена на рисунке 2.6.



Рисунок 2.6 – Визуальная картина слизистой пищевода на 10 сутки после ЭЛ
ВРВП.

Интраоперационный мониторинг анестезии проводили с помощью аппарата «MED-1200» (Mindray, China). Контролировали: постоянную ЭКГ, не прямое АД (систолическое, диастолическое, среднее), ЧСС, пульсоксиметрию. Проводили аускультацию дыхательных шумов [1].

2.7 Статистический анализ

Для статистического анализа данных использовали лицензионные копии программ:

1. BIOSSTAT для IBM PC (Glantz SA, перевод на русский язык – М: «Практика», 1999).
2. AnalystSoft Inc., BioStat - программа статистического анализа. Версия 7. См. www.analystsoft.com/ru/

Уровень значимости P_{α} , при котором отвергалась нулевая гипотеза был принят $\leq 0,05$.

Оценка количественных данных

Все количественные данные были проверены на нормальность распределения методами: Шапиро-Уилка, Шапиро-Франчия, Андерсона-Дарлинга, Крамера-фон Мизеса, Колмогорова-Смирнова (Лиллифорса), Д'Агостино и Жарка-Бера. В случаях, когда хотя бы один из критериев отвергал нормальность распределения, выборку относили к негауссовому распределению. Для переменных, которые не отвечали критериям нормального распределения, применяли непараметрические критерии.

Описательная статистика представлена в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей – Me ($Q1$; $Q3$). Для сравнения двух независимых выборок использовали критерий Манна-Уитни, для субпопуляционного анализа, при сравнении трёх и более групп применяли критерий Крускала-Уоллиса, с последующей процедурой множественных сравнений, для которой использовали критерий Данна, так как численность выборок не была равной.

Для определения взаимосвязи двух переменных рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена и его статистическую значимость, а также коэффициенты тау Кендалла и Гамма.

В случаях нормального распределения для сравнения независимых выборок использовали дисперсионный анализ либо его частный вариант – критерий Стьюдента при сравнении двух групп. При необходимости выполнения множественных сравнений применяли критерий Ньюмена-Кейлса, для анализа зависимостей – регрессионный анализ.

Анализ качественных данных

Для сравнения долей вычисляли критерий χ^2 . В случаях сравнения по одному бинарному признаку, когда количество наблюдений было меньше 100, а таблица сопряжённости имела размер 2x2 использовали двусторонний вариант точного критерия Фишера. Для множественных сравнений использовали преобразование таблиц сопряжённости, путём объединения данных по схожим клиническим признакам, затем вводили поправку Бонферрони на число сравнений.

Описание частоты событий

Для определения потенциального риска геморрагических осложнений определяли их частоту, долю и 95 % доверительный интервал (ДИ). Во всех случаях для нахождения границ доверительного интервала использовали закон точного биномиального распределения, так как распределение частоты событий не соответствовало нормальному распределению. Нижняя и верхняя границы 95 % ДИ определили как 0,025- и 0,975-квантиль В-распределения, соответственно. Для вычисления квантилей функции В-распределения использовался пакет MATLAB, пакет расширения Statistics toolbox, встроенная функция betainv. Доли и доверительные интервалы представлены в тексте с точностью соответствующей размеру каждой выборки.

Ограничения статистического анализа

1. Не представляется возможным сравнивать абсолютные гемодинамические показатели систолического, диастолического, среднего и венозного давления, так как эти критерии являются первичными факторами деления на группы. Для корректного анализа использовались относительные величины – изменение показателей давления в процентах от исходной величины.
2. Невысокая статистическая мощность субпопуляционного анализа ввиду небольшой численности конечных подгрупп.

ГЛАВА 3

ВЛИЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ВЕНОЗНОГО ДАВЛЕНИЯ В ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕНАХ ПИЩЕВОДА НА ВЫБОР МЕТОДА АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ЭНДОЛИГИРОВАНИИ

3.1 Анализ стандартных гемодинамических показателей и их взаимосвязь с параметрами портального кровотока

Оценку стандартных гемодинамических показателей и их взаимосвязь с параметрами портального кровотока проводили исходно у всех пациентов включённых в исследование (152 человека) с целью выявления общих закономерностей из популяции больных с портальной гипертензией, а также для максимально возможного увеличения статистической мощности выборки.

Для решения этой задачи был выполнен регрессионный анализ между следующими переменными:

Среднее, систолическое, диастолическое артериальное давление (СрАД, САД, ДАД) и венозное давление (ВД) во флебэктазиях пищевода, измеренное методом прямой баллонной эзофагоманометрии во время ЭУС.

Диаметр вены, определённый методом ЭУС, и венозное давление в венах пищевода.

В первом случае независимыми переменными были: СрАД, САД и ДАД, зависимой – венозное давление. Во втором случае независимая переменная – ВД, зависимая – диаметр вены.

Показатели среднего артериального давления и ВД в варикозно расширенных венах пищевода обнаружили прямую корреляционную связь ($R_s = 0,16$; $p = 0,05$). Полученные результаты показывают не очень тесную, но статистически значимую зависимость. Данные представлены на рисунке 3.1.

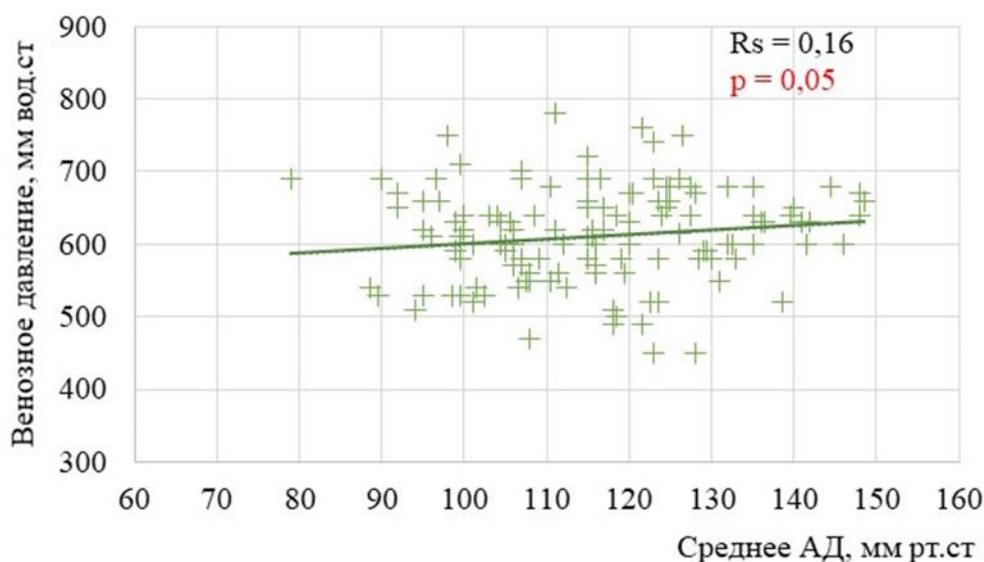


Рисунок 3.1- Взаимосвязь венозного давления во флeбэктазиях и среднего артериального давления.

В соответствии с коэффициентом Спирмена линия тренда на рисунке 3.1 не демонстрирует выраженного подъёма. Однако клиническое значение имеет не степень близости этих показателей, а возможность использовать СрАД как универсальный критерий во время анестезии для поддержания системного артериального давления в пределах минимально допустимых значений, с одной стороны, поддерживающих адекватный кровоток в органах и тканях, с другой – обеспечивающий наиболее комфортные условия для работы хирурга на «сухом» операционном поле.

Систолическое давление не обнаружило существенной связи с давлением в венах пищевода ($R_s = 0,07$; $p = 0,4$), в то время как диастолическое давление показало прямую зависимость с этой переменной.

Следует отметить, что отношение диастолического АД и ВД во флeбэктазиях пищевода продемонстрировало наиболее тесную и статистически обоснованную корреляцию среди всех исследуемых показателей давления ($R_s = 0,28$; $p < 0,0001$). Таким образом, среднее АД, как интегральный показатель, в большей мере отражает связь венозного давления с диастолическим, в то время как изменениями систолического АД можно пренебречь. Данные представлены на рисунке 3.2.

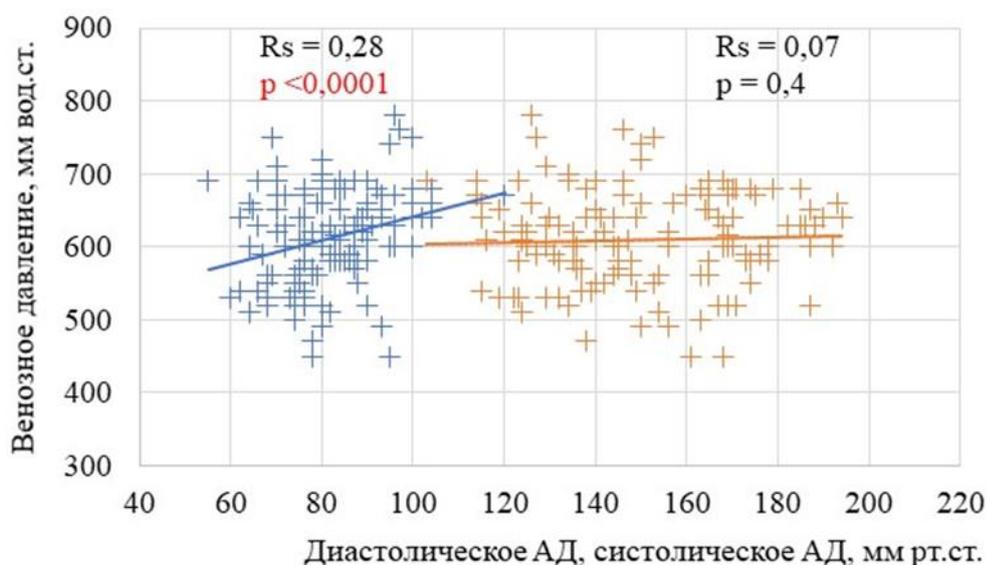


Рисунок 3.2 – Взаимосвязь венозного давления во флебэктазиях и диастолического, систолического артериального давления.

Хорошо известно, что венозное давление, в том числе в системе *v. portae*, в норме мало зависит от артериального, тем не менее, полученные результаты свидетельствуют, что у пациентов с портальной гипертензией такой феномен существует. В процессе нашего исследования мы не нашли логичного объяснения тесной взаимосвязи ДАД и ВД в венах пищевода, однако клиническая значимость этого явления не вызывает сомнения и требует дальнейшего изучения.

В отличие от выявленного феномена показатели, характеризующие состояние в системе портального кровотока, продемонстрировали ожидаемые взаимосвязи. Так, диаметр варикозной вены был тем больше, чем выше давление в ней ($R = 0,8$; $p < 0,0001$). Например, при давлении 600 мм вод.ст. диаметр флебэктазии составит 8,2 мм, с 95% ДИ от 6,2 до 10,2 мм, при давлении 650 мм вод.ст. – 9,2 мм с 95% ДИ от 7,2 до 11,2 мм. В то же время у пациентов с умеренным венозным давлением, например – 400 мм вод.ст., размер варикозно расширенной вены с вероятностью 95 % будет находиться в интервале от 2 до 6 мм (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Зависимость диаметра флебэктазий от венозного давления в системе воротной вены

В миллиметрах

Венозное давление, мм вод. ст.	Диаметр флебэктазии*	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			

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 ≥ 600 мм вод.ст. риск кровотечения повышается, как во время процедуры эндолигирования, так и в ближайшем послеоперационном периоде, из-за соскальзывания либо прорезывания лигатуры. При венозном давлении более 700 мм вод.ст. – выполнение ЭЛ ВРВП опасно и с позиции хирургической тактики не оправдано [17].

Принимая во внимание тесную взаимосвязь венозного и диастолического АД, а также линейную зависимость диаметра варикозной вены от давления в ней, представляется целесообразным оценить, соотносится ли диаметр флебэктазий с изменением диастолического АД? Результаты регрессионного анализа подтвердили наличие такой связи ($R_s = 0,22$; $p = 0,007$). Графические тренды представлены на рисунке 3.3.

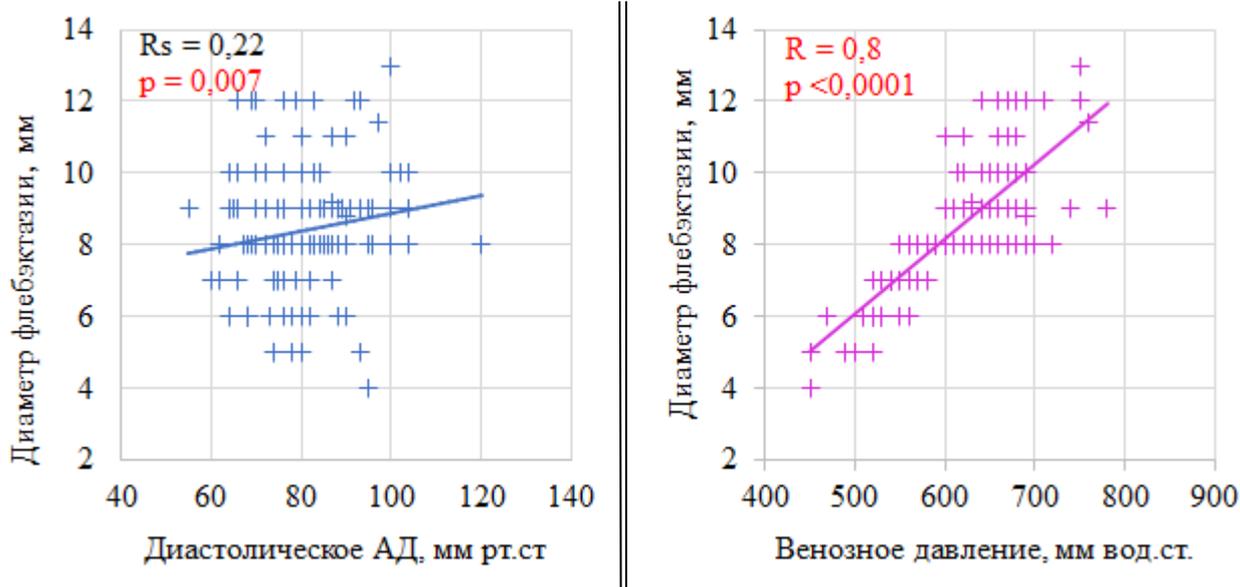


Рисунок 3.3 – Зависимость диаметра флебэктазий от венозного давления в системе воротной вены и диастолического АД.

Таким образом, диастолическое артериальное давление представляется наиболее релевантным критерием, связывающим показатели системной гемодинамики с параметрами портального кровотока, и в рамках настоящего исследования этот критерий может быть использован как для статистического анализа, так и для клинической интерпретации полученных результатов.

Резюме

Венозное давление в варикозно расширенных венах пищевода у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией напрямую связано со средним артериальным давлением, при этом среднее АД в большей мере отражает влияние диастолического давления, в то время как показателями систолического АД можно пренебречь.

Диаметр флебэктазий имеет прямую линейную зависимость от венозного давления в них и косвенно зависит от изменения диастолического артериального давления. При давлении 600 мм вод.ст. диаметр флебэктазий составит 8,2 мм с 95% ДИ от 6,2 до 10,2 мм.

Таким образом, диастолическое АД является наиболее релевантным критерием, связывающим стандартные гемодинамические показатели с параметрами кровотока в системе воротной вены.

3.2 Методы анестезии при эндолигировании варикозно расширенных вен пищевода

Для оценки различных вариантов анестезиологической защиты 141 участника исследования поделили на 2 группы.

Пациентам, у которых была выявлена исходная артериальная гипертензия (АГ I степени по классификации Европейского общества кардиологов, 2018) и предоперационный уровень артериального давления составил $\geq 140/90$ мм рт.ст. выполняли седацию пропофолом – группа Пр_общ, 80 человек. Пациентам без АГ осуществляли аналгоседацию фентанилом, диазепамом и кетамином – группа ФДК_общ, 61 человек.

Доли пациентов с умеренным и высоким уровнем ВД во флэбэктазиях пищевода статистически значимо не отличались в исследуемых группах, равно как и доли пациентов, которым для дополнительного снижения давления во время анестезии использовался нитроглицерин, $p = 0,999$. Соответственно, не было найдено и существенных различий ВД, измеренного перед ЭЛ ВРВП. Предоперационные показатели системной и портальной гемодинамики приведены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Гемодинамические показатели перед операцией ЭЛ ВРВП

Показатель	Пр_общ	ФДК_общ	Me (Q1; Q3)
Среднее АД, мм рт.ст.	124 (117; 132)	100 (97; 106)	p^*
Систолическое АД, мм рт.ст.	167 (150; 174)	129 (123; 134)	$< 0,0001$
Диастолическое АД, мм рт.ст.	86 (78; 93)	74 (66; 80)	$< 0,0001$
Венозное давление, мм вод.ст.	630 (582; 670)	600 (570; 645)	0,08
* Критерий Манна-Уитни			

Для сравнительной оценки гемодинамических параметров мы выбрали относительный критерий – изменение давления в процентах от исходных значений. Изучали: среднее, диастолическое артериальное давление и венозное давление.

Стандартные гемодинамические показатели, измеренные в конце операции, в обеих группах продемонстрировали умеренное снижение по сравнению с предоперационными значениями, что, очевидно, обусловлено уменьшением уровня операционного стресса в условиях анестезиологической защиты.

Несмотря на исходно более высокие значения артериального давления, динамика снижения СрАД и ДАД в группе Пр_общ была статистически значимо глубже, по сравнению с группой ФДК_общ. У пациентов в условиях седации пропофолом СрАД снизилось на 12 (12; 17)⁵ %, ДАД – на 13 (12; 15) % от исходного ($p < 0,0001$), при аналгоседации с кетамином СрАД уменьшилось на 11 (11; 11) % и ДАД – на 10 (9; 11) % соответственно ($p < 0,0001$).

Одновременно с артериальным снижалось и ВД во флэбэктазиях пищевода, продемонстрировав аналогичные статистически значимые отличия между группами: Пр_общ – 10 (7; 12) % и ФДК_общ – 8 (7; 10) %, $p = 0,002$. Данные представлены на рисунке 3.4.

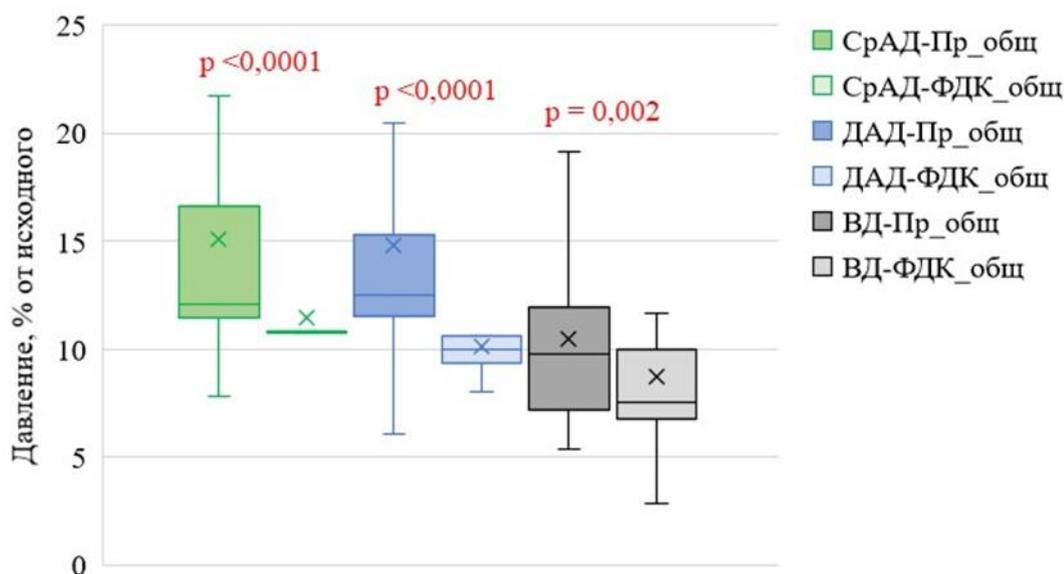


Рисунок 3.4 – Изменение стандартных гемодинамических показателей и параметров портального кровотока.

⁵ Здесь и далее указаны медиана, первый и третий квартили в формате: Ме (Q1; Q3)

Межгрупповая разница в изменении венозного давления на 2 % может показаться несущественной, однако это не так. Клиническое значение имеет уменьшение напряжения флебэктазий во время процедуры ЭЛ и их спадание, что облегчает наложение лигатуры, предотвращает её соскальзывание и уменьшает риск последующего кровотечения.

Например, при седации пропофолом у пациентов с умеренным ВД снижение давления в венах пищевода на 10 %, с 500 до 450 мм вод.ст., будет сопровождаться уменьшением диаметра флебэктазии на 1,1 мм, с 6,1 (4,1 - 8,1)⁶ до 5 (3,0 - 7,1) мм, что существенно облегчает работу хирурга. Напротив, в условиях аналгоседации с кетамином снижение ВД составит только 8%, с 500 до 460 мм вод.ст., а диаметра флебэктазии – на 0,9 мм с 6,1 (4,1 - 8,1) до 5,2 (3,2 - 7,3) мм. Таким образом, межгрупповая разница в снижении ВД на 2 %, характеризуется уменьшением диаметра флебэктазии на 0,2 мм.

В большей степени это имеет значение для пациентов с высоким и пограничным ВД, когда выполнение ЭЛ может быть нецелесообразным. Так, при ВД равном 700 мм вод.ст. его снижение на 8 % будет сопровождаться уменьшением диаметра флебэктазии на 1,2 мм, с 10,3 (8,3 - 12,3) до 9,1 (7,1 - 11,1) мм, а при уменьшении ВД на 10 % спадание варикозно расширенной вены составит уже 1,5 мм, с 10,3 (8,3 - 12,3) до 8,8 (6,8 - 10,8) мм. В данном случае межгрупповая разница в 2 % приводит к уменьшению диаметра флебэктазии уже на 0,3 мм.

Чем выше исходное ВД, тем сильнее спадается флебэктазия при одинаковом (в процентном отношении) снижении давления. Межгрупповые различия продемонстрированы в таблице 3.3.

⁶ Здесь и далее показатель указан с 95% ДИ в формате: значение (нижняя граница ДИ - верхняя граница ДИ)

Таблица 3.3 – Изменения венозного давления в системе воротной вены и диаметра флебэктазии при различных видах анестезиологической защиты

Венозное давление, мм вод.ст.				Диаметр флебэктазии (95% ДИ), мм			
Исходное	Пр_общ	ФДК_общ	Разница	Исходный	Пр_общ	ФДК_общ	Разница
400	360	368	8	4,0 (2,0 - 6,0)	3,2 (1,1 - 5,2)	3,3 (1,3 - 5,3)	0,1
500	450	460	10	6,1 (4,1 - 8,1)	5,0 (3,0 - 7,1)	5,2 (3,2 - 7,3)	0,2
600	540	552	12	8,2 (6,2 - 10,2)	6,9 (4,9 - 8,9)	7,2 (5,2 - 9,2)	0,3
700	630	644	14	10,3 (8,3 - 12,3)	8,8 (6,8 - 10,8)	9,1 (7,1 - 11,1)	0,3
750	675	690	15	11,3 (9,3 - 13,3)	9,7 (7,7 - 11,8)	10,1 (8,0 - 12,1)	0,4
Примечание – Изменение ВД для групп Пр_общ и ФДК_общ рассчитано на 10 и 8 % от исходного соответственно							

Таким образом, более глубокое снижение ВД при седации пропофолом по сравнению с аналгоседацией кетамином может иметь решающее значение у пациентов с высоким уровнем ВД и позволить безопасно провести процедуру ЭЛ, тогда как при иных условиях её выполнение было бы противопоказано.

Конечной точкой для оценки безопасности различных методов анестезии при ЭЛ мы выбрали количество эпизодов кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, как наиболее частое и потенциально опасное осложнение при синдроме портальной гипертензии.

Исходно при поступлении в стационар, кровотечение было зарегистрировано у 8 из 61 пациента в группе ФДК_общ – 13,1 % (95% ДИ от 5,8 до 24,2 %) и у 20 из 80 пациентов в группе Пр_общ – 25,0 % (95% ДИ от 16,0 до 35,9 %), статистически значимых отличий на предоперационном этапе не выявлено, $p = 0,124$.

Во время процедуры ЭЛ количество эпизодов кровотечения также статистически значимо не отличалось в исследуемых группах, хотя и было

зарегистрировано только у пациентов, прооперированных в условиях аналгоседации с кетаминном, $p = 0,362$.

В последующие 48 часов постлигатурные кровотечения чаще встречались у пациентов в группе ФДК_общ по сравнению с группой Пр_общ. Вероятно, это связано с более высоким уровнем артериального и венозного давления во время процедуры ЭЛ в группе ФДК_общ вследствие использования кетамина, что сопровождалось выраженным напряжением варикозно расширенных вен пищевода и последующим соскальзыванием либо прорезыванием наложенной лигатуры после операции.

Общее количество осложнений, зарегистрированных во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде, в группе ФДК_общ было статистически значимо выше по сравнению с группой Пр_общ: у 7 из 61 пациента – 11,5 % (95% ДИ от 4,7 до 22,2 %) против 1 из 80 – 1,3 % (95% ДИ от 0,0 до 6,8 %) соответственно, $p = 0,026$. Результаты представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Частота кровотечений из ВРВП при различных способах анестезии
Частота, доля (95% ДИ)

Критерий	Количество эпизодов кровотечения		p*
	Пр_общ	ФДК_общ	
Перед операцией	20 из 80 25,0 (16,0 - 35,9) %	8 из 61 13,1 (5,8 - 24,2) %	0,124
Во время ЭЛ ВРВП	0 из 80 0,0 (0,0 - 4,5) %	2 из 61 3,3 (0,4 - 11,4) %	0,362
В течение 48 часов после операции	1 из 80 1,3 (0,0 - 6,8) %	5 из 61 8,2 (2,7 - 18,1) %	0,109
Всего во время ЭЛ и после операции	1 из 80 1,3 (0,0 - 6,8) %	7 из 61 11,5 (4,7 - 22,2) %	0,026
* Критерий χ^2			

Резюме

Аналгоседация фентанилом, диазепамом и кетамином характеризуется более значительными колебаниями артериального и венозного давления во время процедуры ЭЛ по сравнению с седацией пропофолом: СрАД на 2 %, ДАД на 3 %, ВД на 2 %. Повышение артериального и венозного давления сопровождается увеличением напряжения и размеров флебэктазий пищевода, что осложняет работу хирурга, повышает риск соскальзывания и /или прорезывания лигатуры и приводит к статистически значимому росту осложнений.

Общее количество кровотечений из ВРВП, связанных с процедурой ЭЛ или возникших в течение 48 часов после неё, в группе ФДК_общ в 9 раз выше, чем в группе Пр_общ – 11,5 % (95% ДИ от 4,7 до 22,2 %) против 1,3 % (95% ДИ от 0,0 до 6,8 %) соответственно.

Таким образом, метод седации пропофолом является более эффективным и безопасным способом анестезии по сравнению с аналгоседацией кетамином для обеспечения ЭЛ ВРВП у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией.

3.3 Управляемая гипотония при эндолигировании варикозно расширенных вен пищевода

Для анализа эффективности и безопасности управляемой гипотонии (УГ) при эндолигировании ВРВП все пациенты, прооперированные в условиях общей анестезии (141 участник), были разделены на 2 группы в зависимости от предоперационного уровня венозного давления, измеренного методом прямой баллонной эзофагоманометрии.

Пациентам с умеренным ВД <600 мм вод.ст. эндолигирование выполнялось без использования управляемой гипотонии – контрольная группа, 89 человек. Больные с высоким уровнем ВД \geq 600 мм вод.ст. оперировались в условиях управляемой гипотонии нитроглицерином, при этом поддержание целевого артериального давления, достигнутого в конце операции, продолжалось в течение 48 часов после ЭЛ – группа УГ, 52 человека.

По доли пациентов, прооперированных в условиях седации пропофолом или аналгоседации с кетамином, пациенты статистически значимо не отличались, $p = 0,999$. Сведения о предоперационных показателях системной и портальной гемодинамики приведены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Гемодинамические показатели перед ЭЛ ВРВП у пациентов, прооперированных в условиях общей анестезии

Me (Q1; Q3)

Показатель	УГ	Контроль	p*
Среднее АД, мм рт.ст.	115 (104;126)	115 (100; 124)	0,624
Систолическое АД, мм рт.ст.	141 (128; 162)	148 (132; 169)	0,171
Диастолическое АД, мм рт.ст.	87 (79; 95)	76 (69; 84)	< 0,0001
Венозное давление, мм вод.ст.	655 (623; 690)	590 (550; 630)	< 0,0001
* Критерий Манна-Уитни			

Среднее и систолическое артериальное давление статистически и клинически значимо не отличались в исследуемых группах, что представляется логичным, так как доли пациентов с АГ и без таковой между группами существенно не различались, $p = 0,999$.

Напротив, исходный уровень диастолического артериального давления был статистически значимо ниже у пациентов с умеренным ВД (контрольная группа), по сравнению с пациентами, имевшими высокий уровень предоперационного ВД (группа УГ), отражая описанный выше феномен прямой зависимости ВД от ДАД. Полученный результат ещё раз подтверждает релевантность диастолического давления как показателя, связывающего параметры системной гемодинамики и портального кровотока.

Эффективность и безопасность управляемой гипотонии оценивали по относительному критерию – динамике изменения среднего, диастолического и венозного давления (в процентах от исходного), а также по частоте осложнений – количестве эпизодов кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

В обеих группах отмечено умеренное снижение среднего и диастолического артериального давления на фоне общей анестезии, при этом в группе, где использовалась УГ динамика снижения была статистически значимо глубже по сравнению с пациентами контрольной группы. Среднее АД в контрольной группе уменьшилось на 11 (11; 12)⁷ %, равно как и диастолическое – 11 (10; 13) % от исходного уровня; в группе УГ снижение составило 15 (11; 21) % для СрАД и 15 (4; 24) % для ДАД ($p < 0,0001$ и $p = 0,045$, соответственно).

Таким образом, у пациентов в условиях управляемой гипотонии снижение артериального давления было на 4 % глубже по сравнению с контрольной группой.

Изменение ВД продемонстрировало аналогичную тенденцию. В условиях управляемой гипотонии давление во флэбэктазиях пищевода снижалось интенсивнее и составило 12 (8; 16) % от исходного уровня против 8 (7; 10) % в контрольной группе ($p < 0,0001$). Данные продемонстрированы на рисунке 3.5.

⁷ Здесь и далее указаны медиана, первый и третий квартили в формате: Me (Q1; Q3)

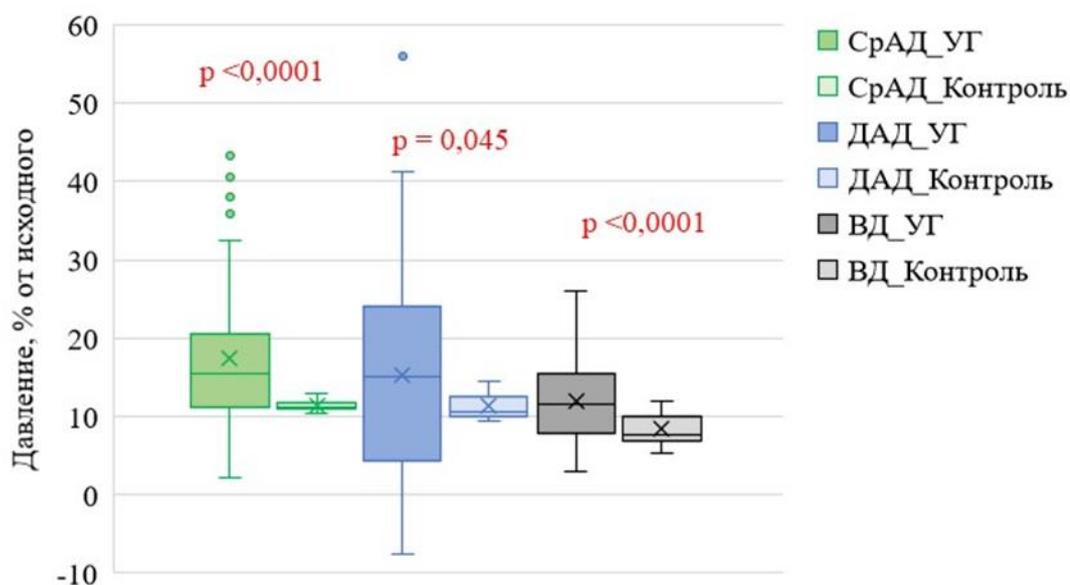


Рисунок 3.5 – Динамика снижения артериального и венозного давления в системе воротной вены при управляемой гипотонии.

Следует отметить, что использование нитроглицерина для управляемой гипотонии представляется физиологически оправданным, так как основная точка приложения этого периферического вазодилататора – венозное русло. Перераспределение крови, уменьшение преднагрузки и снижение давления в системе *v. portae* способствует уменьшению напряжения в варикозно расширенных венах пищевода, их спаданию и уменьшению диаметра флебэктазий. Это, в свою очередь, облегчает наложение лигатур и минимизирует риск интраоперационных осложнений.

Межгрупповая разница по ВД при использовании управляемой гипотонии в 4 % позволяет у пациентов с высоким напряжением во флебэктазиях снизить его до безопасного уровня и выполнить процедуру эндолигирования, тогда как при других условиях она была бы противопоказана. В то же время поддержание целевого АД в течение 48 часов после операции профилактирует соскальзывание или прорезывание лигатуры и повторные кровотечения.

Например, при высоком ВД – 675 мм вод.ст., его снижение на 12 % с помощью управляемой гипотонии позволит достичь безопасного для ЭЛ уровня – 594 мм вод.ст., в то время как без использования нитроглицерина снижение

составит всего 8 % – до 621 мм вод.ст. Соответственно и диаметр флебэктазий в первом случае уменьшится на 1,7 мм с 9,8 (7,7 - 11,8)⁸ до 8,1 (6,0 - 10,1) мм, а во втором – только на 1,2 мм с 9,8 (7,7 - 11,8) до 8,6 (6,6 - 10,6) мм. В данной ситуации разница в 0,5 мм может иметь решающее значение для возможности эффективно наложить лигатуру. Сравнительные сведения о ВД и диаметре флебэктазий при использовании управляемой гипотонии у пациентов с исходно высоким уровнем портальной гипертензии представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Венозное давление в системе воротной вены и диаметр флебэктазий у пациентов с высокой степенью портальной гипертензии

Венозное давление, мм вод.ст.				Диаметр флебэктазии (95% ДИ), мм			
Исходное	УГ	Контроль	Разница	Исходный	УГ	Контроль	Разница
600	528	552	24	8,2 (6,2 - 10,2)	6,7 (4,7 - 8,7)	7,2 (5,2 - 9,2)	0,5
625	550	575	25	8,7 (6,7 - 10,7)	7,1 (5,1 - 9,2)	7,7 (5,7 - 9,7)	0,6
650	572	598	26	9,2 (7,2 - 11,2)	7,6 (5,6 - 9,6)	8,1 (6,1 - 10,1)	0,5
675	594	621	27	9,8 (7,7 - 11,8)	8,1 (6,0 - 10,1)	8,6 (6,6 - 10,6)	0,5
700	616	644	28	10,3 (8,3 - 12,3)	8,5 (6,5 - 10,5)	9,1 (7,1 - 11,1)	0,6
Примечание – Изменение ВД для групп УГ и контрольной рассчитано на 12 и 8 % от исходного соответственно							

Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев (предоперационное ВД до 680 мм вод.ст.) использование управляемой гипотонии позволяет достичь безопасного уровня ВД <600 мм вод.ст. и добиться спадания флебэктазий на 1,5 – 1,8 мм.

Частота кровотечений из ВРВП при поступлении в стационар статистически значимо не отличалась в исследуемых группах и составила: 9 случаев из 52 в группе

⁸ Здесь и далее показатель указан с 95% ДИ в формате: значение (нижняя граница ДИ - верхняя граница ДИ)

УГ – 17,3 % (95% ДИ от 8,2 до 30,3 %) и 19 из 89 в контрольной группе – 21,4 % (95% ДИ от 13,4 до 31,3 %).

Во время ЭЛ и в течение 48 часов после операции количество эпизодов кровотечения также статистически значимо не отличалось, однако было меньше в группе, где использовали управляемую гипотонию в 4 раза. Так, общее количество осложнений в группе УГ составило 1,9 % (95% ДИ от 0,1 до 10,3%) против 7,9 % (95% ДИ от 3,2 до 15,5 %) в контрольной группе. Клиническое значение имеет меньшая частота осложнений в группе УГ, а отсутствие статистически значимых отличий может быть обусловлено невысокой статистической мощностью из-за недостаточной численности групп. Данные о частоте осложнений приведены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Частота кровотечений из ВРВП при управляемой гипотонии

Частота, доля (95% ДИ)

Критерий	Количество эпизодов кровотечения		p*
	УГ	Контроль	
Перед операцией	9 из 52 17,3 (8,2 - 30,3) %	19 из 89 21,4 (13,4 - 30,3) %	0,718
Во время ЭЛ ВРВП	0 из 52 0,0 (0,0 - 6,9) %	2 из 89 2,3 (0,3 - 7,9) %	0,726
В течение 48 часов после операции	1 из 52 1,9 (0,1 - 10,3) %	5 из 89 5,6 (1,9 - 12,6) %	0,538
Всего во время ЭЛ и после операции	1 из 52 1,9 (0,1 - 10,3) %	7 из 89 7,9 (3,2 - 15,5) %	0,274
* Критерий χ^2			

Резюме

Использование нитроглицерина для УГ обеспечивает преимущественное снижение тонуса сосудов в венозном русле, в том числе в системе v. portae, что сопровождается уменьшением давления во флебэктазиях пищевода на 12 % и спаданием диаметра флебэктазий на 1,5 – 1,8 мм. Это позволяет выполнить процедуру ЭЛ у пациентов с исходно высоким – более 600 мм вод.ст. давлением в венах пищевода, тогда как при иных условиях она противопоказана из-за высокого риска кровотечения как во время операции, так и в послеоперационном периоде.

Поддержание в течение 48 часов целевого уровня артериального давления, позволяет снизить общую частоту кровотечений из ВРВП в 4 раза с 7,9 % (95% ДИ от 3,2 до 15,5 %) до 1,9 % (95% ДИ от 0,1 до 10,3 %).

Таким образом, управляемая гипотония нитроглицерином является физиологически оправданным методом контроля за гемодинамическими параметрами у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией и позволяет безопасно выполнить процедуру ЭЛ у пациентов с исходно высоким уровнем ВД во флебэктазиях пищевода.

3.4 Особенности анестезиологической защиты при эндолигировании варикозно расширенных вен пищевода

Для обоснования оптимального способа анестезиологической защиты при ЭЛ ВРВП мы провели вторичный субпопуляционный анализ. Из 141 пациента были сформированы 4 группы (субпопуляции) в зависимости от исходных физиологических параметров, метода анестезии и использования управляемой гипотонии. Первично пациентов разделили на 2 группы в зависимости от наличия АГ и предоперационного уровня АД (см. раздел 3.2), затем каждую из групп вторично поделили ещё на 2 подгруппы, в зависимости от исходного уровня ВД во флебэктазиях пищевода (см. раздел 3.3).

Таким образом, было сформировано 4 группы:

- ✓ пациенты без АГ и умеренным уровнем ВД, которым операция выполнялась в условиях аналгоседации с кетаминном без использования УГ – группа ФДК, 38 человек;
- ✓ пациенты без АГ с высоким уровнем ВД, которые были прооперированы под аналгоседацией с кетаминном, в условиях УГ – группа ФДК+Н, 23 человека;
- ✓ пациенты с АГ и умеренным уровнем ВД, которым ЭЛ выполнено в условиях седации пропофолом, без УГ – группа Пр, 51 человек;
- ✓ пациенты с АГ и высоким ВД, прооперированные в условиях седации пропофолом и УГ – группа Пр+Н, 29 человек.

Принимая во внимание, что абсолютные значения артериального и венозного давления были факторами исходного деления пациентов на группы, мы оценили динамику гемодинамических показателей при различных вариантах анестезиологической защиты в относительных единицах – процентах от исходного уровня, что позволяет корректно провести субпопуляционный анализ, несмотря на исходные отличия АД и ВД в субпопуляциях.

Для субпопуляционного анализа мы сочли целесообразным оценить изменения диастолического АД, как наиболее релевантного критерия, связывающего параметры системной гемодинамики и портального кровотока, а

также венозного давления, как фактора, непосредственно влияющего на диаметр флебэктазий пищевода и предопределяющего условия для выполнения ЭЛ и результат хирургического лечения.

Во всех группах диастолическое и венозное давление показали умеренное снижение к концу операции, что ожидаемо в условиях анестезиологической защиты как вследствие минимизации уровня операционного стресса, так и влияния нитроглицерина на гладкомышечный тонус сосудов венозного и артериального русла. Тем не менее, глубина снижения гемодинамических параметров статистически значимо отличалась в исследуемых субпопуляциях ($p < 0,0001$).

Наибольшее снижение диастолического давления отмечено в четвёртой группе Пр+Н – на 20 (9; 30)⁹ % от исходного уровня, что обусловлено сочетанным гипотензивным действием пропофола и нитроглицерина. Это статистически значимо глубже ($p < 0,05$), чем в группах ФДК и ФДК+Н, между которыми межгрупповой разницы не обнаружено ($p > 0,05$).

В группе ФДК снижение ДАД составило всего лишь 10 (9; 11) % от исходного, равно как и в группе ФДК+Н – 10 (0; 16) %. Полученные результаты свидетельствуют о том, что хорошо известное влияние кетамина на уровень артериального давления, в частности ДАД, не может быть полностью нивелировано даже в условиях управляемой гипотонии нитроглицерином.

Таким образом, стабилизирующий гемодинамический эффект кетамина для пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией нельзя признать позитивным. Это подтверждается и статистически значимой разницей в степени снижения ДАД между пациентами в группах ФДК и Пр, где уровень ДАД уменьшался на 13 (12; 14) % от исходных значений ($p < 0,05$).

Следует особо отметить, среди пациентов, оперированных в условиях аналгоседации с кетамином, зарегистрировано наименьшее снижение ДАД – в 2 и 1,3 раза меньше по сравнению с группами Пр+Н и Пр соответственно.

Данные продемонстрированы на рисунке 3.6.

⁹ Здесь и далее указаны медиана, первый и третий квартили в формате: Ме (Q1; Q3)

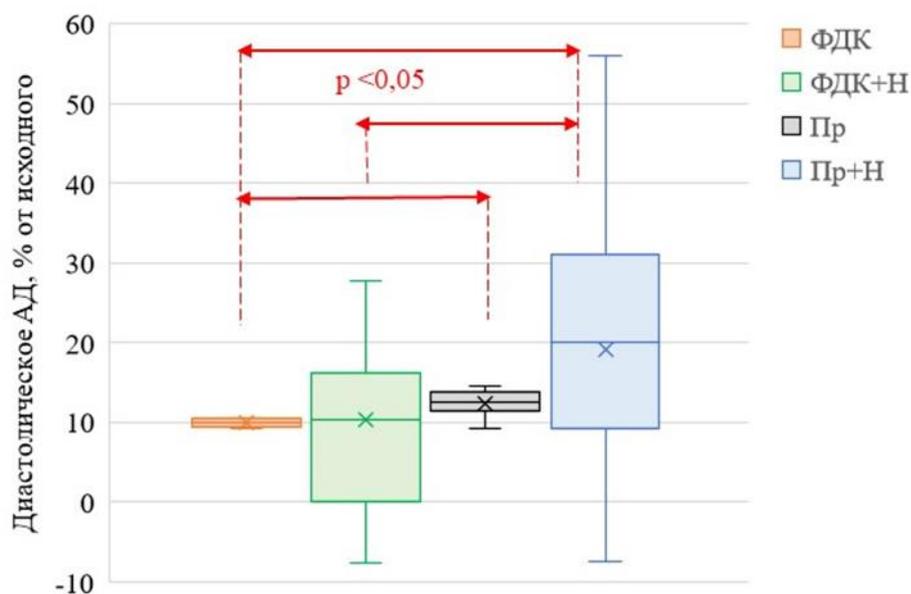


Рисунок 3.6 – Степень снижения диастолического АД при различных вариантах анестезиологической защиты.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что использование аналгоседации с кетамином в «чистом» виде, без управляемой гипотонии нецелесообразно для обеспечения ЭЛ ВРВП у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией.

Динамика венозного давления в субпопуляциях логично отразила изменения диастолического давления. Наибольшее снижение ВД зарегистрировано в группе Пр+Н, оно составило 13 (11; 16) % от исходного уровня и было статистически значимо глубже по сравнению со всеми остальными группами ($p < 0,05$). Напротив, у пациентов в группе ФДК, прооперированных в условиях аналгоседации с кетамином, зафиксировано наименьшее изменение ВД – всего 7 (7; 10) % от предоперационных значений.

Межгрупповая разница в 6% представляется значительной и может существенно влиять как на условия работы хирурга, так и на частоту осложнений. Например, у пациентов с крайне высоким уровнем ВД – 700 мм вод.ст., его снижение на 13 % позволит достичь практически безопасного для выполнения

эндолигирования уровня – 609 мм вод.ст., при этом диаметр спавшейся варикозно расширенной вены уменьшится на 1,9 мм – с 10,3 (8,3 - 12,3)¹⁰ до 8,4 (6,3 - 10,4) мм.

При использовании аналгоседации с кетаминотом достичь таких условий не представится возможным. Снижение давления на 7 % будет сопровождаться уменьшением напряжения во флeбэктазиях пищевода всего до 651 мм вод.ст., а их диаметра на 1,1 мм до 9,2 (7,2 - 11,3) мм, что в 1,7 раза меньше, чем при использовании седации пропофолом с УГ. Очевидно, что риск периоперационного кровотечения в таких условиях будет выше в группе ФДК по сравнению с группой Пр+Н.

В группе ФДК+Н снижение венозного давления во флeбэктазиях пищевода составило 9 (6; 12) % также, как и в группе Пр – 9 (7; 11) %. Мы не обнаружили статистически значимых отличий в степени снижения ВД между группами ФДК, ФДК+Н и Пр ($p > 0,05$). Это свидетельствует о том, что использование управляемой гипотонии не приводит к нивелированию гемодинамических эффектов кетамина, равно как и седация пропофолом без УГ является менее эффективной в отношении снижения давления в системе v. portae. Последнее может иметь решающее значение у пациентов с высоким уровнем портальной гипертензии для того, чтобы выполнить процедуру эндолигирования.

Результаты анализа представлены на рисунке 3.7.

¹⁰ Здесь и далее показатель указан с 95% ДИ в формате: значение (нижняя граница ДИ - верхняя граница ДИ)

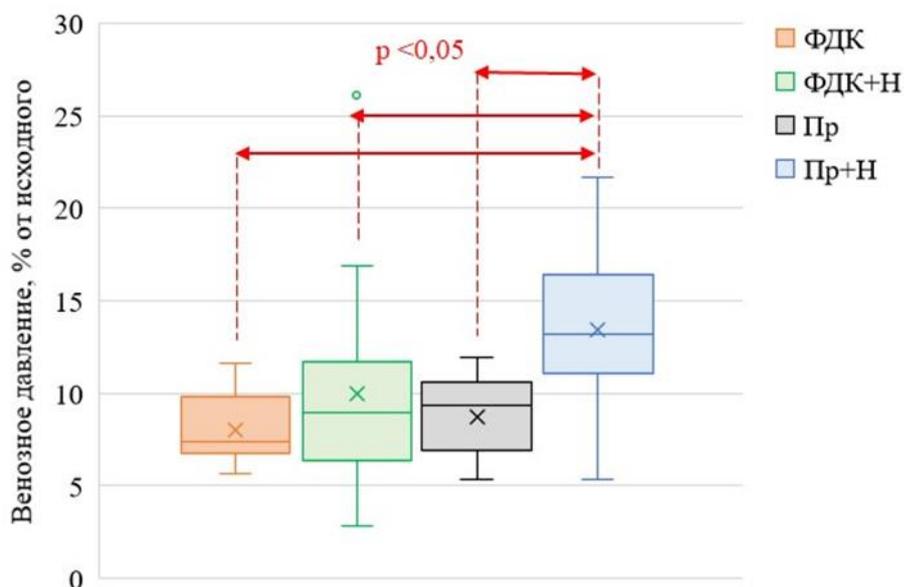


Рисунок 3.7 – Степень снижения венозного давления во флебэктазиях при различных вариантах анестезиологической защиты.

Таким образом, седация пропофолом в сочетании с управляемой гипотонией представляется наиболее эффективным методом для ЭЛ ВРВП, что может иметь важное значение для пациентов с высоким уровнем ВД во флебэктазиях пищевода, так как обеспечивает возможность выполнения процедуры ЭЛ в то время, как при других условиях она была бы противопоказана.

В качестве примера в таблицах 3.8 и 3.9 приведены сведения об эффективности различных способов анестезиологической защиты для пациентов с высоким (650 мм вод.ст.) и умеренным (450 мм вод.ст.) уровнем ВД во флебэктазиях пищевода.

Таблица 3.8 – Эффективность различных способов анестезиологической защиты при высокой степени портальной гипертензии

Критерий	Венозное давление, мм вод.ст.			Диаметр флебэктазий (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

Таблица 3.9 – Эффективность различных способов анестезиологической защиты при умеренной степени портальной гипертензии

Критерий	Венозное давление, мм вод.ст.			Диаметр флебэктазий (95% ДИ), мм		
	Исходное	После	Разница	Исходное	После	Разница
ФДК	450	418	32	5,0 (3,0 - 7,1)	4,4 (2,4 - 6,4)	0,6
ФДК+Н	450	410	40	5,0 (3,0 - 7,1)	4,2 (2,2 - 6,2)	0,8
Пр	450	410	40	5,0 (3,0 - 7,1)	4,2 (2,2 - 6,2)	0,8
Пр+Н	450	392	58	5,0 (3,0 - 7,1)	3,8 (1,8 - 5,8)	1,2

Для оценки безопасности различных видов анестезиологической защиты при ЭЛ ВРВП мы оценили частоту осложнений – количество эпизодов кровотечений из флебэктазий пищевода в исследуемых субпопуляциях.

При поступлении в стационар количество зарегистрированных кровотечений статистически значимо не отличалось в исследуемых группах, $p = 0,415$.

Во время ЭЛ частота осложнений также статистически значимо не отличалась, $p = 0,184$. Однако, клиническое значение имеет тот факт, что все эпизоды кровотечения были зафиксированы только у пациентов, прооперированных в условиях аналгоседации с кетаминем (группа ФДК), в то время как в других субпопуляциях интраоперационных осложнений не зарегистрировано, а 95% вероятность их развития не превышала 14,8 %. Напротив, в группе ФДК кровотечение во время ЭЛ развилось у 2 из 38 пациентов, что

составило 5,3 % с 95% ДИ от 0,6 до 17,8 %. Отсутствие статистически значимых межгрупповых отличий на этом этапе вероятно связано с низкой статистической мощностью из-за небольшой численности групп.

Послеоперационный период осложнился развитием кровотечения у 5 из 38 пациентов в группе ФДК, что в долевым выражении составляет 13,2 (4,4 - 28,1)¹¹ % и у 1 из 29 пациентов в группе Пр+Н, что составило 3,5 (0,1 – 17,8) %, в других группах осложнения не зарегистрированы ($p < 0,017$). Следует отметить, что у единственного пациента из группы Пр+Н кровотечение развилось на фоне исходно запредельного уровня ВД – 750 мм вод.ст. В данной ситуации риск кровотечения был крайне высок и без процедуры ЭЛ.

Таким образом, количество осложнений зарегистрированных во время ЭЛ и в течение 48 часов после операции в группе ФДК составило 18,4 (7,7 - 34,3) % или 7 случаев из 38, что в 19 раз больше чем во всех других группах вместе взятых, где кровотечение развилось только у 1 из 103 пациентов, что соответствует 0,97 (0,0 - 5,3) % случаев ($p=0,001$).

Сведения об частоте кровотечений приведены в таблице 3.10. Других периоперационных осложнений за время наблюдения отмечено не было.

¹¹ Здесь и далее показатель указан с 95% ДИ в формате: значение (нижняя граница ДИ - верхняя граница ДИ)

Таблица 3.10 – Частота периоперационных осложнений при различных вариантах анестезиологической защиты

Частота, доля (95% ДИ), %

Критерий	Количество эпизодов кровотечения				p*
	ФДК	ФДК+Н	Пр	Пр+Н	
Перед операцией	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 после ЭЛ	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 [#]
Всего после операции	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 [#]
* Критерий χ^2					
# С поправкой Бонферрони на множественность сравнений					

Таким образом, результаты анализа осложнений свидетельствуют о том, что наиболее безопасными методами анестезиологической защиты являются: седация пропофолом как в сочетании с управляемой гипотонией, так и без неё, а также аналгоседация с кетамином, в случаях, когда она дополнена УГ. Частота развития кровотечений в этом случае статистически значимо не отличается среди указанных групп ($p=0,276$), а её 95% вероятность составляет не более 5,3 %.

В то же время использование аналгоседации с кетамином в «чистом» виде, без сочетания с УГ, сопровождается статистически значимым увеличением риска осложнений, 95% вероятность развития кровотечения достигает 34,3 %, то есть потенциально может развиться у каждого третьего пациента. Очевидно, что использование этого вида анестезиологической защиты для ЭЛ ВРВП не может быть рекомендовано.

Резюме

Седация пропофолом в сочетании с управляемой гипотонией обеспечивает снижение диастолического АД на 20 (9; 30) % от исходных значений, венозного на 13 (11;16) %, что сопровождается уменьшением диаметра флебэктазий на 1,5 – 1,8 мм и обеспечивает оптимальные, по сравнению с другими видами анестезиологической защиты условия для выполнения ЭЛ у пациентов с исходно высоким (до 690 мм вод.ст.) уровнем ВД.

Использование управляемой гипотонии не приводит к нивелированию гемодинамических эффектов кетамина, равно как и седация пропофолом без УГ является менее эффективной в отношении снижения давления в системе v. portae. Тем не менее, оба этих способа обеспечивают одинаковое снижение венозного давления во флебэктазиях пищевода – на 9 % от исходного уровня, создают равнозначные условия для выполнения ЭЛ ВРВП и могут быть рекомендованы пациентам с умеренной (ВД до 600 мм вод.ст.) степенью портальной гипертензии.

Аналгоседация фентанилом, диазепамом и кетамином не обеспечивает должного контроля за параметрами гемодинамики, демонстрирует худшие показатели, по сравнению со всеми остальными группами и сопровождается значительным – в 19 раз, увеличением количества осложнений – 18,4 % (95% ДИ от 7,7 до 34,3 %) против 0,97 % (95% ДИ от 0,0 до 5,3 %) во всех остальных группах.

Таким образом аналгоседация с кетамином не может быть рекомендована для обеспечения ЭЛ ВРВП у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цирроз печени и сопровождающий его синдром портальной гипертензии – это инвалидизирующие заболевания с высокой смертностью, которые значительно ухудшают качество жизни пациентов. Радикальным методом лечения является трансплантация печени, однако потребность в этой операции существенно превышает возможности специализированных центров, а ожидание донорских органов может затянуться на долгие годы.

В этой связи конечной целью любых лечебных мероприятий является увеличение продолжительности предтрансплантационного периода, а основными задачами – поддержание функциональной активности печени и минимизация возможных осложнений.

Кровотечение из варикозных расширенных вен пищевода, желудка и кишечника – одно из наиболее распространённых и опасных осложнений у этой категории больных, ввиду высокой летальности, которая составляет от 30 до 50 % [4, 57, 80].

Эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода – эффективная и безопасная процедура для профилактики геморрагических осложнений, однако её выполнение имеет ряд трудностей, связанных с неконтролируемым повышением давления в коллатералях *v. portae*, что предъявляет особые требования к анестезиологическому обеспечению этой операции.

Важными компонентами анестезиологической защиты при ЭЛ ВРВП являются контроль и управление параметрами системной и портальной гемодинамики, которые наравне с адекватным обезболиванием, обеспечением физического и психоэмоционального комфорта пациенту призваны обеспечить благоприятные условия для работы хирургической бригады и способствовать минимизации возможных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде. Однако, мнения об анестезиологическом обеспечении эндоскопических процедур у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией в современной

литературе расходятся, а сведения о возможностях управляемой гипотонии во время эндолигирования ВРВП крайне скупы. Наличие нерешённых вопросов и недостаточная разработанность темы послужили основанием для выполнения диссертационного исследования.

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

Работа выполнена в рамках проспективного нерандомизированного сравнительного клинического исследования на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница» в период с 2015 по 2018 год, одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Объект исследования – 152 пациента с циррозом печени и (или) портальной гипертензией, которым выполнена процедура ЭЛ ВРВП.

Для реализации поставленной цели, используя современную методологию научных исследований, мы изучили взаимосвязь между стандартными гемодинамическими показателями и параметрами портального кровообращения, выполнили сравнительную оценку различных вариантов анестезиологического обеспечения при ЭЛ ВРВП и определили показания для управляемой гипотонии как во время процедуры эндолигирования, так и в ближайшем послеоперационном периоде. Разработали систему анестезиологической защиты для ЭЛ ВРВП, оценив её с позиции эффективности и безопасности.

Полученные в ходе исследования данные подтвердили наличие у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией взаимосвязи между стандартными гемодинамическими показателями и венозным давлением во флэбэктазиях пищевода, а также их диаметром. Мы доказали, что венозное давление во флэбэктазиях пищевода имеет значимую, прямую корреляционную связь со средним артериальным давлением, при этом среднее АД в большей мере отражает влияние диастолического АД, в то время как показателями систолического АД можно пренебречь. Это позволяет ориентироваться на среднее АД как

универсальный критерий во время анестезии для поддержания системного артериального давления в пределах минимально допустимых значений, обеспечивающих как оптимальные условия для работы хирургов, так и адекватный кровоток в органах и тканях. В этой части результаты нашего исследования корректно согласуются с современными литературными данными о роли неинвазивного мониторинга стандартных гемодинамических параметров у пациентов при некардиальных операциях и их взаимосвязи с риском повреждения миокарда и развитием острой почечной недостаточности [29].

Полученные в регрессионном анализе данные показали значимую, тесную, прямую линейную зависимость диаметра флебэктазий от венозного давления в них, что позволило определить пороговые значения и 95 % диапазон геометрических параметров флебэктазий при разном уровне ВД. Условной границей, разделяющей умеренную и высокую степень портальной гипертензии является уровень ВД равный 600 см вод.ст., которому соответствует диаметр флебэктазии 8,2 мм с 95% ДИ от 6,2 до 10,2 мм. Похожие (в пределах 95% ДИ) показатели приводятся в ряде исследований, в которых изучались аналогичные взаимосвязи, полученные другими методами, например при помощи компьютерной томографии [104]. Это позволяет использовать представленные в нашей работе табличные данные пороговых значений диаметра флебэктазий и их 95% ДИ в качестве надёжного критерия для косвенной оценки давления в системе *v. portae*, прогноза геморрагических осложнений и определения лечебной тактики.

Также мы показали, что диастолическое АД не только имеет наиболее тесные корреляционные взаимодействия с ВД среди других стандартных гемодинамических параметров, но и является единственным в нашей выборке показателем, продемонстрировавшим косвенную зависимость с диаметром варикозно расширенных вен пищевода. Это позволяет нам утверждать, что диастолическое АД является наиболее релевантным критерием, связывающим стандартные гемодинамические показатели с параметрами портального кровотока у пациентов с циррозом печени. Мы не смогли дать логичного объяснения этому феномену, однако его клиническая значимость не вызывает сомнений и требует

дальнейшего изучения. В единичных исследованиях, которые мы нашли в литературе на эту тему, приводятся сведения об имеющемся дисбалансе между эндогенными вазоконстрикторами и вазодилататорами, что приводит к нарушению компенсаторных механизмов и формированию патологических связей между параметрами системного и портального кровотока у этой категории больных [20, 79].

Анализ различных вариантов анестезиологического обеспечения при ЭЛ ВРВП показал, что аналгоседация фентанилом, диазепамом и кетамином характеризуется более значительными колебаниями артериального и венозного давления во время процедуры эндолигирования по сравнению с методом седации пропофолом: СрАД на 2 %, ДАД на 3 %, ВД на 2 %. Повышение артериального и венозного давления сопровождается увеличением напряжения и размера во флебэктазиях пищевода, что осложняет работу хирурга, повышает риск соскальзывания или прорезывания лигатуры и приводит к статистически и клинически значимому росту осложнений. Общее количество кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, связанных с процедурой ЭЛ или возникших в течение 48 часов после неё, в группе аналгоседации с кетамином было в 9 раз выше, чем в группе, где использовалась седация пропофолом – 11,5 % (95% ДИ от 4,7 до 22,2 %) против 1,3 % (95% ДИ от 0,0 до 6,8 %) соответственно.

Таким образом, полученные данные позволяют обоснованно признать, что метод седации пропофолом является более эффективным и безопасным способом анестезии по сравнению с аналгоседацией кетамином для обеспечения ЭЛ ВРВП у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией.

Мы обнаружили, что использование нитроглицерина для управляемой гипотонии во время процедуры эндолигирования сопровождается уменьшением давления во флебэктазиях пищевода на 12 % и спаданием диаметра флебэктазий на 1,5 – 1,8 мм. Это позволяет выполнить процедуру ЭЛ у пациентов с исходно высоким – более 600 мм вод.ст. давлением в венах пищевода, тогда как при иных условиях она противопоказана из-за высокого риска геморрагических осложнений. Это подтверждается отсутствием эпизодов интраоперационного кровотечения в

группе управляемой гипотонии (95% ДИ от 0 до 6,9 %) по сравнению с пациентами контрольной группы, где кровотечение зарегистрировано у 2 из 89 пациентов, что в долевым выражении составило 2,3 % (с 95% ДИ от 0,3 до 7,9 %).

Поддержание в течение 48 часов целевого уровня артериального давления, достигнутого в конце операции, сопровождалось клинически значимым снижением общей частоты кровотечений из ВРВП (как во время эндолигирования, так и послеоперационных рецидивов) в 4 раза с 7,9 % (95% ДИ от 3,2 до 15,5 %) до 1,9 % (95% ДИ от 0,1 до 10,3 %).

Таким образом, результаты анализа показали, что управляемая гипотония нитроглицерином является физиологически оправданным методом контроля за гемодинамическими параметрами у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией и позволяет безопасно выполнить процедуру ЭЛ у пациентов с исходно высоким уровнем ВД во флэбэктазиях пищевода. Это позволило выделить целевую группу пациентов, которым УГ показана как компонент анестезиологической защиты.

Оценка эффективности и безопасности различных вариантов анестезиологической защиты показала, что седация пропофолом в сочетании с управляемой гипотонией обеспечивает максимальное снижение гемодинамических параметров: диастолического АД на 20 (9; 30) % от исходных значений, венозного на 13 (11;16) %, что сопровождается уменьшением диаметра флэбэктазий на 1,5 – 1,8 мм и обеспечивает оптимальные, по сравнению с другими видами анестезиологической защиты условия для выполнения ЭЛ у пациентов с исходно высоким (до 690 мм вод.ст.) уровнем венозного давления.

Мы доказали, что использование управляемой гипотонии не приводит к нивелированию гемодинамических эффектов кетамина, равно как и седация пропофолом без УГ является менее эффективной в отношении снижения давления в системе v. portae. Тем не менее, оба этих способа обеспечивают одинаковое снижение венозного давления во флэбэктазиях пищевода – на 9 % от исходного уровня, создают равнозначные условия для выполнения ЭЛ ВРВП и могут быть

рекомендованы пациентам с умеренной (ВД до 600 мм вод.ст.) степенью портальной гипертензии.

Сравнительный анализ показал, что применение только аналгоседации фентанилом, диазепамом и кетамином без УГ, не обеспечивает должного контроля за параметрами гемодинамики, демонстрирует худшие показатели, по сравнению со всеми остальными вариантами анестезиологической защиты и сопровождается значительным – в 19 раз, увеличением количества осложнений – 18,4 % (95% ДИ от 7,7 до 34,3 %) против 0,97 % (95% ДИ от 0,0 до 5,3 %) во всех остальных группах. Полученные результаты убедительно доказывают, что аналгоседация с кетамином не может быть рекомендована для обеспечения ЭЛ ВРВП у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией.

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, кетаминном 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 ≤ 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).
2. При умеренно выраженной портальной гипертензии, когда давление во флебэктазиях пищевода не превышает 600 мм вод.ст., либо пороговое значение наиболее расширенной флебэктазии 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 кетамином 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 соответствие 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	- артериальное давление
ВД	- венозное давление в системе воротной вены (во флебэктазиях)
ВРВ	- варикозно-расширенные вены
ВТЭО	- венозные тромбоэмболические осложнения
ГПВД	- градиент печёночного венозного давления
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДПК	- двенадцатиперстная кишка
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	- искусственная вентиляция лёгких
ИМТ	- индекс массы тела
КТ	- компьютерная томография
НМГ	- низкомолекулярный гепарин
ОНМК	- острое нарушение мозгового кровообращения
ОПСС	- общее периферическое сосудистое сопротивление
ОРИТ	- отделение реанимации и интенсивной терапии
ПВВ	- патология воротной вены
Пр	- группа седации пропофолом
Пр+Н	- группа седации пропофолом и управляемая гипотония нитроглицерином
РОХ	- Российское Общество Хирургов
САД	- систолическое артериальное давление
СрАД	- среднее артериальное давление
ТВПШ	- трансъюгулярное внутripечёночное портосистемное шунтирование
УГ	- управляемая гипотония
ФДК	- группа аналгоседации фентанилом, диазепамом, кетамином

ФДК+Н	-	группа аналгоседации фентанилом, диазепамом, кетамином и управляемая гипотония нитроглицерином
цГМФ	-	циклический гуанозинмонофосфат
ЦП	-	цирроз печени
ЭГДС	-	зофагогастродуоденоскопия
ЭЛ ВРВП	-	эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода
ЭУС	-	эндоскопическая ультрасонография
ASA	-	Американское Общество Анестезиологов
RASS	-	шкала ажитации и седации Richmond

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Базовые стандарты ASA для анестезиологического мониторинга. [Утверждено Палатой делегатов Американского общества Анестезиологов 21.10.86, настоящая редакция от 28.10.2015 г.]. – Текст: электронный // ANEST-REAN.ru [сайт]. – URL: <https://anest-rean.ru/asa-recomendation/#harvard-standart> (дата обращения: 16.03.20).
2. Батт, А.В. Изменение показателей гемодинамики при тотальной внутривенной анестезии / А.В. Батт // Медицина и экология. – 2010. – №3. – С. 232-233.
3. Близнюк А.И. Хронические гепатиты и цирроз печени: учебно-методическое пособие / А.И. Близнюк. – Минск: БГМУ, 2010. – 123 с. – ISBN 978-985-528-252-6.
4. Варикозное расширение вен пищевода. январь 2014: практ. рек. Всемирной Гастроэнтерологической Организации / P. Dite, D. Labrecque, M. Fried [et al.]. – Текст: электронный // World Gastroenterology Organisation [сайт]. – URL: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/esophageal-varices-russian-2014.pdf> (дата обращения: 10.07.2020).
5. Василенко, К.В. Эндо УЗИ диагностика заболеваний поджелудочной железы / К.В. Василенко, А.А. Глотов, К.В. Василенко, Д.С. Кадеев // Актуальные вопросы эндоскопии : сб. материалов VI Всероссийской науч.-практ. конф., посвящ. современным возможностям эндоскопии в диагностике и лечении взрослых и детей. – Санкт-Петербург, 2015. – С. 201-202.
6. Гарбузенко, Д.В. Патофизиологические механизмы и новые направления терапии портальной гипертензии при циррозе печени / Д.В. Гарбузенко // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2010. – №6. – С. 11-20.

7. Гарбузенко, Д.В. Неинвазивные методы оценки портальной гипертензии у больных циррозом печени / Д.В. Гарбузенко // Поликлиника. – 2015. – спецвып. №2 «Гастроэнтерология». – С. 33-39.
8. Заболевания печени и желчных путей / В.Г. Радченко, А.В. Шабров, Е.Н. Зиновьева, С.И. Ситкин. – Москва: СпецЛит, 2011. – 560 с. – ISBN 978-5-299-00348-2.
9. Киценко, Е.А. Современное состояние проблемы кровотечений из варикозно - расширенных вен пищевода и желудка / Е.А. Киценко, А.Ю. Анисимов, А.И. Андреев // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т.7, №5. – С. 89-98.
10. Клинические рекомендации по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. [Приняты на Общероссийской согласительной конференции по принятию Национальных клинических рекомендаций «Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта» (г. Воронеж, 5-6 июня 2015 г)]. – Текст: электронный // Национальная коллегия флебологов [сайт]. – URL: https://phlebology-sro.ru/upload/iblock/lf2/4_lechenie-krovotecheniy-iz-varikozno-rasshirenykh-ven-pishchevoda-i-zheludka.pdf (дата обращения: 10.07.2020).
11. Клинический протокол диагностики и лечения. Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода при синдроме портальной гипертензии: рекомендовано Экспертным советом РГП на ПВХ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития от «30» сентября 2015 года. Протокол №10. – Текст: электронный // Республиканский центр развития здравоохранения [сайт]. – URL: http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/2015/Хирургия/Хирургия/Кровотечение%20из%20варикозно-расширенных%20вен%20пищевода%20при%20синдроме%20портальной%20гипертензии.pdf (дата обращения: 10.07.2020).

12. Ковалев, М.Г. Опыт использования дексмететомидина для проведения медикаментозной седации при внутрисветных эндоскопических вмешательствах / М.Г. Ковалев, И.В. Шлык, Ю.С. Полушин [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т.13, №6. – С. 40-47.
13. Ковязина, И.О. Лечение и профилактика портальной гипертензии у больных пожилого и старческого возраста / И.О. Ковязина, Н.А. Шапошникова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – №6. – С. 79-81.
14. Котив, Б.Н. Синдром портальной гипертензии. Лекция. Ч. 1 / Б.Н. Котив, И.И. Дзилзава, С.И. Жестовская, А.В. Кудрявцева // Медицинская визуализация. – 2010. – №6. – С. 21-36.
15. Мустафаева, М.Н. Теория и практика медикаментозной седации «кетололом» (часть 1) / М.Н. Мустафаева, В.М. Мизиков // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2009. – Т.6, №4. – С. 2-9.
16. Павлов, Ч.С. Лекарственная терапия портальной гипертензии и ее осложнений: анализ эффективности препаратов, применяемых в клинической практике, и обсуждение перспективных подходов к лечению / Ч.С. Павлов, М.В. Маевская, Е.А. Киценко [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. – №6. – С. 55-61.
17. Патент №2016103380 Российская Федерация. Способ контроля за кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода при портальной гипертензии: заявл. 02.02.2016: опубл. 09.08.2017 / Олевская Е.Р., Тарасов А.Н., Омарова Д.М., Микуров А.А. ; заявители : Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
18. Патент №2456913 Российская Федерация. Способ прямого измерения давления в венах пищевода: №2010153708/14: заявл. 27.12.2010: опубл. 27.07.2012 / Махалов А.А., Павленко П.П., Олевская Е.Р. [и др.]; патентообладатели : Государственное образовательное учреждение

высшего профессионального образования "Челябинская государственная медицинская академия".

19. Печеночный кровоток. – Текст : электронный // Студенческая библиотека онлайн [сайт]. – URL: https://mobile.studbooks.net/1968344/meditsina/pechenochnyy_krovotok (дата обращения: 11.07.2020).
20. Портальная гипертензия. Диагностика и лечение : практ. рук. / И.И. Затевахин, В.Н. Шиповский, М.Ш. Цициашвили, Д.В. Монахов. – Москва: ООО «БукиВеди», 2015. – 328 с. – 978-5-4465-0787-0.
21. Протокол лечения пациентов с кровотечениями из верхнего отдела пищеварительного тракта. – Текст : электронный // Волынская больница [сайт]. – URL: <https://volynka.ru/Articles/Text/1331> (дата обращения: 01.12.2019).
22. Рекомендации ASA при эндоскопических исследованиях. – Текст: электронный // ANEST-REAN.ru [сайт]. – URL: <https://anest-rean.ru/asa-recomendation/#1479849189585-c1dfef8b-5447> (дата обращения: 12.06.20).
23. Хоменко, А.И. Лечение кровотечений из варикозных вен пищевода: трудности и возможности улучшения результатов / А.И. Хоменко, М.Н. Каминский, С.Н. Качалов // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. – №2. – С. 72-74.
24. Хоронько, Ю.В. Лечение варикозных пищеводно желудочных кровотечений при портальной гипертензии цирротического генеза: последовательность эффективных мероприятий / Ю.В. Хоронько, Н.Э. Саркисов, Е.В. Косовцев, Р.И. Мирошниченко // Вестник Национального медицинского хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. – Т.12, №3. – С. 24-28.
25. Хоронько, Ю.В. Варикозные пищеводно-желудочные кровотечения при циррозе печени: возможности эффективного гемостаза / Ю.В. Хоронько, А.Э. Саркисов, А.А. Кива // Хирургия. – 2018. – №4. – С. 46-51.

26. Шаповалов, А.М. Хирургическое лечение и профилактика рецидивных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени : специальность 14.01.17 «Хирургия» : дис. ... канд. мед. наук / Александр Михайлович Шаповалов. – Ростов-на-Дону, 2016. – 148 с.
27. Шестак, И.С. Роль интервенционной эндоскопии в лечении пациентов с варикозными кровотечениями / И.С. Шестак, А.Г. Короткевич, А.С. Леонтьев [и др.] // Клинические аспекты хирургии. – 2018. – №1. – С. 26-31.
28. Abadía, M. “La Paz Portal Hypertension” Study Group Investigators. Management of betablocked patients after sustained virological response in hepatitis C cirrhosis / M. Abadía, M.L. Montes, D. Ponce [et al.] // World journal of gastroenterology. – 2019. – Vol.25, №21. – P. 2665-2674.
29. Ahuja, S. Associations of Intraoperative Radial Arterial Systolic, Diastolic, Mean, and Pulse Pressures with Myocardial and Acute Kidney Injury after Noncardiac Surgery A Retrospective Cohort Analysis / S. Ahuja, E.J. Mascha, D. Yang [et al.] // Anesthesiology. – 2020. – Vol. 132. – P. 291-306.
30. Albillos, A. Stratifying risk in the prevention of recurrent variceal hemorrhage: Results of an individual patient meta-analysis / A. Albillos, J. Zamora, J. Martínez [et al.] // Hepatology. – 2017 – Vol. 66, №4. – P. 1219-1231.
31. Ali, S.M. A Prospective Study of Endoscopic Injection Sclerotherapy and Endoscopic Variceal Ligation in the Treatment of Esophageal Varices / S.M. Ali, S. Wu, H. Xu [et al.] // Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A. – 2017. – Vol.27, №4. – P. 333-341.
32. Arasu S. Incidence and risk factors of dysphagia after variceal band ligation. / Liaquat H, Suri J, Ehrlich AC, Friedenberг FK. [et al.] // Clinical and Molecular Hepatology. – 2019. – Vol.25, №4. – P. 374-380.

33. Baik, S.K. Haemodynamic evaluation by Doppler ultrasonography in patients with portal hypertension: a review / S.K. Baik // *Liver international*. – 2010. – Vol.30, №10. – P. 1403-1413.
34. Berzigotti, A. NCX-1000, a nitric oxide-releasing derivative of UDCA, does not decrease portal pressure in patients with cirrhosis: results of a randomized, double-blind, dose-escalating study / A. Berzigotti, P. Bellot, A. De Gottardi [et al.] // *The American journal of gastroenterology*. – 2010. – Vol.105, №5. – P. 1094-1101.
35. Bianchini, M. Low molecular weight heparin does not increase bleeding and mortality post-endoscopic variceal band ligation in cirrhotic patients / M. Bianchini, G. Cavani, A. Bonaccorso [et al.] // *Liver international*. – 2018. – Vol.38, №7. – P. 1253-1262.
36. Buganza-Torio, E. Depression in cirrhosis - a prospective evaluation of the prevalence, predictors and development of a screening nomogram / E. Buganza-Torio, N. Mitchell, J.G. Abraldes [et al.] // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2019. – Vol.49, №2. – P. 194-201.
37. Bunchorntavakul, C. Pharmacologic Management of Portal Hypertension / C. Bunchorntavakul, K.R. Reddy // *Clinics in liver disease*. – 2019. – Vol.23, №4. – P. 713-736.
38. Caracuel, L. Acute-on-chronic liver disease enhances phenylephrine-induced endothelial nitric oxide release in rat mesenteric resistance arteries through enhanced PKA, PI3K/AKT and cGMP signalling pathways / L. Caracuel, E. Sastre, P. Llévenes [et al.]. – Text: electronic // *Scientific reports*. – 2019. – Vol.9, №1. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-43513-y> (дата обращения: 07.07.2020).
39. Carrapita, J.G. Portal Venous Pressure Variation during Hepatectomy: A Prospective Study / J.G. Carrapita, C. Rocha, H. Donato [et al.] // *Acta médica portuguesa*. – 2019. – Vol.32, №6. – P. 420-426.
40. Chen, H. Child-Na score: a predictive model for survival in cirrhotic patients with symptomatic portal hypertension treated with TIPS / H. Chen, M. Bai, X.

- Qi [et al.]. – Text: electronic // PLoS One. – 2013. – Vol.8, №11. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0079637> (дата обращения: 08.07.2020).
41. Cho, E. Endoscopic variceal ligation-induced ulcer bleeding: What are the risk factors and treatment strategies? / E. Cho, C.H. Jun, S.B. Cho [et al.]. – Text: electronic // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol.96, №24. – URL: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2017/06160/Endoscopic_variceal_ligation_induced_ulcer.34.aspx (дата обращения: 08.07.2020).
42. Dai, C. Endoscopic variceal ligation compared with endoscopic injection sclerotherapy for treatment of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis / C. Dai, W.X. Liu, M. Jiang, M.J. Sun // World journal of gastroenterology. – 2015. – Vol.21, №8. – P. 2534-2541.
43. Debernardi Venon, W. Prospective randomized trial: endoscopic follow up 3 vs 6 months after esophageal variceal eradication by band ligation in cirrhosis / W. Debernardi Venon, C. Elia, D. Stradella [et al.] // European journal of internal medicine. – 2014. – Vol.25, №7. – P. 674-679.
44. de Franchis, R. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension / R. de Franchis // Journal of Hepatology. – 2015. – Vol.63. – P. 743-752.
45. de Oliveira Souza, E. Preservation of Platelet Function in Patients With Cirrhosis and Thrombocytopenia Undergoing Esophageal Variceal Ligation / E. de Oliveira Souza, É.A. D'Amico, T. Rúbia Flores da Rocha [et al.]. – Text: electronic // Hepatobiliary & pancreatic diseases international. – 2020. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1499387220300035?via%3Dihub> (дата обращения: 08.07.2020).
46. Elwakil, R. Effect of endoscopic variceal obliteration by band ligation on portal hypertensive gastro-duodenopathy: endoscopic and pathological study /

- R. Elwakil, A.M. Al Breedy, H.H. Gabal // *Hepatology international*. – 2016. – Vol.10, №6. – P. 965-973.
47. Fayed, N. Effect of perioperative terlipressin infusion on systemic, Hepatic, and renal hemodynamics during living donor liver transplantation / N. Fayed, E.K. Refaat, T.E. Yassein, M. Alvaraqy // *Journal of critical care*. – 2013. – Vol.28, №5. – P. 775-782.
48. Jain, D. Preoperative elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt for cirrhotic patients undergoing abdominal surgery / D. Jain, E. Mahmood, M. V-Bandres, E. Feyssa // *Annals of gastroenterology*. – 2018. – Vol.31, №3. – P. 330-337.
49. Jamil, Z. Assessing the outcome of patients with liver cirrhosis during hospital stay: A comparison of lymphocyte/monocyte ratio with MELD and Child-Pugh scores / Z. Jamil, A.A. Durrani // *The Turkish journal of gastroenterology*. – 2018. – Vol.29, №3. – P. 308-315.
50. Jeong, S.W. Useful Endoscopic Ultrasonography Parameters and a Predictive Model for the Recurrence of Esophageal Varices and Bleeding after Variceal Ligation / S.W. Jeong, H.S. Kim, S.G. Kim [et al.] // *Gut and liver*. – 2017. – Vol.11, №6. – P. 843-851.
51. Jha, S.K. Comparison of continuous versus intermittent infusions of terlipressin for the control of acute variceal bleeding in patients with portal hypertension: An open-label randomized controlled trial / S.K. Jha, M. Mishra, A. Jha, V.M. Dayal // *Indian journal of gastroenterology*. – 2018. – Vol.37, №4. – P. 313-320.
52. Jo, H.B. Safety and effectiveness of midazolam for cirrhotic patients undergoing endoscopic variceal ligation / H.B. Jo, J.K. Lee, D.K. Jang [et al.] // *The Turkish journal of gastroenterology*. – 2018. – Vol.29, №4. – P. 448-455.
53. Hadayat, R. Endoscopic findings of upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrosis / R. Hadayat, A.U. Jehangiri, R. Gul [et al.] // *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad*. – 2015. – Vol.27, №2. – P. 391-408.

54. Guizoni, D.M. Modulation of endothelium-derived nitric oxide production and activity by taurine and taurine-conjugated bile acids / D.M. Guizoni, J.F. Vettorazzi, E.M. Carneiro, A.P. Davel // *Nitric Oxide*. – 2020. – Vol.94. – P. 48-53.
55. Gupta, V. Carvedilol versus propranolol effect on hepatic venous pressure gradient at 1 month in patients with index variceal bleed: RCT / V. Gupta, R. Rawat, Shalimar, A. Saraya // *Hepatology international*. – 2017. – Vol.11, №2. – P. 181-187.
56. Kamal, A. Endoscopic Variceal Ligation followed by Argon Plasma Coagulation Against Endoscopic Variceal Ligation Alone: A Randomized Controlled Trial / A. Kamal, A.A. Abd Elmoety, Y. Hamza, A. Zeid // *Journal of clinical gastroenterology*. – 2017. – Vol.51, №1. – P. 49-55.
57. Kaufman, J.A. Portal and hepatic veins / J.A. Kaufman, P.J. Bromley // Kaufman, J.A. *Vascular and interventional radiology : the requisiters* / J.A. Kaufman, M.J. Lee. – 2nd ed. – Philadelphia : Elsevier/Saunders, 2014. – Ch.14. – P.309-333. – ISBN 978-0-323-04584-1.
58. Kang, S.H. Proton Pump Inhibitor Therapy Is Associated With Reduction of Early Bleeding Risk After Prophylactic Endoscopic Variceal Band Ligation: A Retrospective Cohort Study / S.H. Kang, H.J. Yim, S.Y. Kim [et al.]. – Text: electronic // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol.95, №8. – URL: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2016/02230/Proton_Pump_Inhibitor_Therapy_Is_Associated_With.49.aspx (дата обращения: 08.07.2020).
59. Kawai, T. Emergency endoscopic variceal ligation following variceal rupture in patients with advanced hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombosis: a retrospective study / T. Kawai, Y. Yashima, T. Sugimoto [et al.]. – Text: electronic // *World journal of surgical oncology*. – 2016. – Vol.14. – URL: <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-016-0802-z> (дата обращения: 08.07.2020).

60. Khoshraftar, E. Antioxidative effects of propofol vs. ketamin in individuals undergoing surgery / E. Khoshraftar, A. Ranjbar, B. Kharkhane [et al.] // Archives of Iranian medicine. – 2014. – Vol.17, №7. – P. 486-489.
61. Kim, S.I. Conscious Sedation Using Midazolam and Sequential Flumazenil in Cirrhotic Patients for Prophylactic Endoscopic Variceal Ligation / S.I. Kim, Y.J. Jin, S.H. Lee [et al.] // Digestion. – 2015. – Vol.92, №4. – P. 220-226.
62. Kim, S.J. Emergency endoscopic variceal ligation in cirrhotic patients with blood clots in the stomach but no active bleeding or stigmata increases the risk of rebleeding / S.J. Kim, C.W. Choi, D.H. Kang [et al.] // Clinical and molecular hepatology. – 2016. – Vol.22, №4. – P. 466-476.
63. Kim, T.Y. The New Cutoff Value of the Hepatic Venous Pressure Gradient on Predicting Long-Term Survival in Cirrhotic Patients / T.Y. Kim, K.T. Suk, S.W. Jeong [et al.]. – Text: electronic // Journal of Korean medical science. – 2019. – Vol.34, №33. – URL: <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2019.34.e223> (дата обращения: 08.07.2020).
64. Kong, D.R. Measurement of variceal pressure with a computerized endoscopic manometry: validation and effect of propranolol therapy in cirrhotic patients / D.R. Kong, C. Zhang, L. Zhang [et al.]. – Text: electronic // PLoS One. – 2013. – Vol.8, №2. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0056332> (дата обращения: 08.07.2020).
65. Kumar, A. Addition of propranolol and isosorbide mononitrate to endoscopic variceal ligation does not reduce variceal rebleeding incidence / A. Kumar, S.K. Jha, P. Sharma [et al.] // Gastroenterology. – 2009. – Vol.137, №3. – P. 892-901, 901.e1.
66. La Mura, V. Therapy of the refractory ascites: Total paracentesis vs. TIPS / V. La Mura, F. Salerno // Gastroenterología y hepatología. – 2016. – Vol.39, №7. – P. 477-480.

67. Li, T. Carvedilol for portal hypertension in cirrhosis: systematic review with meta-analysis / T. Li, W. Ke, P. Sun [et al.]. – Text: electronic // *BMJ Open*. – 2016. – Vol.6, №5. – URL: <https://bmjopen.bmj.com/content/6/5/e010902.long> (дата обращения: 09.07.2020).
68. Li, X. Endoscopic variceal ligation combined with argon plasma coagulation versus ligation alone for the secondary prophylaxis of variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis / X. Li, T. Jiang, J. Gao // *European journal of gastroenterology & hepatology*. – 2017. – Vol.29, №6. – P. 621-628.
69. Liao, W.C. Endoscopic ultrasonography assessment of para-esophageal varices predicts efficacy of propranolol in preventing recurrence of esophageal varices / W.C. Liao, P.H. Chen, M.C. Hou [et al.] // *Journal of gastroenterology*. – 2015. – Vol.50, №3. – P. 342-349.
70. Liu, B. Clinical application of hepatic venous pressure gradient to predict early bleeding after esophageal variceal ligation / B. Liu, L. Wu, G. Wang [et al.] // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. – 2015. – Vol.23, №1. – P. 50-64.
71. Lu, W. Endoscopic ultrasonography: a new method for evaluation, diagnosis, and treatment of portal hypertension / W. Lu, S. Li // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. – 2017. – Vol.25, №6. – P. 411-414.
72. Maimone, S. Elective endoscopic variceal ligation is not a risk factor for bacterial infection in patients with liver cirrhosis / S. Maimone, F. Saffioti, R. Filomia [et al.] // *Digestive and liver disease*. – 2018. – Vol.50, №4. – P. 366-369.
73. Malandris, K. Carvedilol for prevention of variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis / K. Malandris, P. Paschos, A. Katsoula [et al.] // *Annals of gastroenterology*. – 2019. – Vol.32, №3. – P. 287-297.
74. Mao, W. The safety of combined sedation with propofol plus fentanyl for endoscopy screening and endoscopic variceal ligation in cirrhotic patients / W. Mao, X.Q. Wei, J. Tao [et al.] // *Journal of digestive diseases*. – 2014. – Vol.15, №3. – P. 124-130.

75. Martínez, J. Treatment of refractory ascites / J. Martínez, A. Albillos // *Gastroenterología y hepatología*. – 2014. – Vol.37, suppl. 2. – P. 68-73.
76. Marušić, M. Gastroesophageal variceal bleeding - An overview of current treatment options / M. Marušić, A. Klemenčić, R. Troškot Perić, G. Hauser // *Acta gastro-enterologica Belgica*. – 2018. – Vol.81, №2. – P. 305-317.
77. Men, C. Endoscopic ultrasonography predicts early esophageal variceal bleeding in liver cirrhosis: A case report / C. Men, G. Zhang. – Text: electronic // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol.96, №17. – URL: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2017/04280/Endoscopic_ultrasonography_predicts_early.48.aspx (дата обращения: 09.07.2020).
78. Mostafa, E.F. Incidence and predictors of rebleeding after band ligation of oesophageal varices / E.F. Mostafa, A.N. Mohammad // *Arab journal of gastroenterology*. – 2014. – Vol.15, №3-4. – P. 135-141.
79. Nascimbeni, F. Prevalence and predictors of liver fibrosis evaluated by vibration controlled transient elastography in type 1 Gaucher disease / F. Nascimbeni, E. Cassinerio, A. Dalla Salda [et al.] // *Molecular genetics and metabolism*. – 2018. – Vol.125, №1-2. – P. 64-72.
80. Nett, A. Endoscopic Management of Portal Hypertension-related Bleeding / A. Nett, K.F. Binmoeller // *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. – 2019. – Vol.29, №2. – P. 321-337.
81. Park, C.H. Clinical outcomes of sedation during emergency endoscopic band ligation for variceal bleeding: A multicenter cohort study / C.H. Park, S.W. Park, J.H. Jung [et al.]. – Text: electronic // *Digestive endoscopy*. – 2019. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/den.13610> (дата обращения: 10.07.2020).
82. Park, S.W. Upper gastrointestinal ectopic variceal bleeding treated with various endoscopic modalities: Case reports and literature review / S.W. Park, E. Cho, C.H. Jun [et al.]. – Text: electronic // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol.96, №1. – URL: <https://journals.lww.com/md->

- journal/Fulltext/2017/01060/Upper_gastrointestinal_ectopic_variceal_bleeding.70.aspx (дата обращения: 10.07.2020).
83. Ray, G. Long-term outcome of endoscopic variceal band ligation of esophageal varices in patients with chronic liver disease / G. Ray // *Indian journal of gastroenterology*. – 2019. – Vol.38, №1. – P. 69-76.
 84. Reiberger, T. Beta adrenergic blockade and decompensated cirrhosis / T. Reiberger, M. Mandorfer // *Journal of hepatology*. – 2017. – Vol.66, №4. – P. 849-851.
 85. Reverter, E. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding / E. Reverter, P. Tandon, S. Augustin [et al.]. – Text: electronic // *Gastroenterology*. – 2014. – Vol.146, №2. – URL: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(13\)01492-3/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F2414862%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(13)01492-3/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F2414862%2F) (дата обращения: 10.07.2020).
 86. Reverter, E. Impact of deep sedation on the accuracy of hepatic and portal venous pressure measurements in patients with cirrhosis / E. Reverter, A. Blasi, J.G. Abraldes [et al.] // *Liver international*. – 2014. – Vol.34, №1. – P. 16-25.
 87. Sangma, M.A. Relation of Hepatic Venous Doppler Sonography and Portal Flowmetry in determination of severity of Esophageal varices in liver cirrhosis / M.A. Sangma, N. Biswas, P. Paui // *Mimensingh medical journal*. – 2019. – Vol.28, №4. – P. 727-733.
 88. Schaffner, D. Analysis of the nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway in experimental liver cirrhosis suggests phosphodiesterase-5 as potential target to treat portal hypertension / D. Schaffner, A. Lazaro, P. Deibert [et al.] // *World journal of gastroenterology*. – 2018. – Vol.24, №38. – P. 4356-4368.
 89. Schulman, A.R. Endoscopic Ultrasound-Guided Direct Portal Pressure Measurement Using a Digital Pressure Wire with Real-Time Remote Display: A Survival Study / A.R. Schulman, C.C. Thompson, M. Ryou // *Journal of*

- laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A. – 2017. – Vol.27, №10. – P. 1051-1054.
90. Shah, H.A. Carvedilol vs. esophageal variceal band ligation in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a multicentre randomized controlled trial / H.A. Shah, Z. Azam, J. Rauf [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2014. – Vol.60, №4. – P. 757-764.
91. Shenoda, B. Vascular syndromes in liver cirrhosis / B. Shenoda, J. Boselli // *Clinical journal of gastroenterology*. – 2019. – Vol.12, №5. – P. 387-397.
92. Shrestha, B. Outcome of Endoscopic Variceal Band Ligation / B. Shrestha, S. Kc, S. Chaudhary [et al.] // *JNMA; journal of the Nepal Medical Association*. – 2017. – Vol.56, №206. – P. 198-202.
93. Silva-Jr, J.M. Comparison of dexmedetomidine and benzodiazepine for intraoperative sedation in elderly patients: a randomized clinical trial / J.M. Silva-Jr, H.T. Katayama, F.A.M. Nogueira [et al.] // *Regional anesthesia and pain medicine*. – 2019. – Vol.44, №3. – P. 319-324.
94. Tang, L. Sevoflurane may be more beneficial than propofol in patients receiving endoscopic variceal ligation and endoscopic variceal sclerotherapy: A randomized, double-blind study / L. Tang, H. Liu, Y. Wu [et al.] // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2017. – Vol.14, №4. – P. 3145-3152.
95. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *The Lancet/Gastroenterology & Hepatology*. – 2020. – Vol.5, №3. – P. 245-266.
96. Toshikuni, N. Management of gastroesophageal varices in cirrhotic patients: current status and future directions / N. Toshikuni, Y. Takuma, M. Tsutsumi // *Annals of hepatology*. – 2016. – Vol.15, №3. – P. 314-325.
97. Triantos, C. Endoscopic treatment of esophageal varices in patients with liver cirrhosis / C. Triantos, M. Kalafateli // *World journal of gastroenterology*. – 2014. – Vol.20, №36. – P. 13015-13026.

98. Wang A.J. Second-look Endoscopy-Guided Therapy Under Sedation Prevents Early Rebleeding After Variceal Ligation for Acute Variceal Bleeding / A.J. Wang, J. Wang, X.L. Zheng [et al.] // *Journal of digestive diseases.* – 2020. – Vol.21, №3. – P. 170-178.
99. Wang, H.M. Randomized controlled trial of monthly versus biweekly endoscopic variceal ligation for the prevention of esophageal variceal rebleeding / H.M. Wang, G.H. Lo, W.C. Chen [et al.] // *Journal of gastroenterology and hepatology.* – 2014. – Vol.29, №6. – P. 1229-1236.
100. Wang, Q. A Comparative Study of the Efficacy of the Modified Sugiura Procedure and the Hassab Procedure for Treatment of Rebleeding after Endoscopic Variceal Ligation Due to Portal Hypertension / Q. Wang, X. Ding // *The American surgeon.* – 2016. – Vol.82, №6. – P. 557-564.
101. Weerink, M.A.S. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine / M.A.S. Weerink, M.M.R.F. Struys, L.N. Hannivoort [et al.] // *Clinical pharmacokinetics.* – 2017. – Vol.56, №8. – P. 893-913.
102. Wendy Tan, A.Y. Endoscopic variceal ligation as primary prophylaxis for oesophageal variceal bleeding at a Malaysian tertiary hospital / A.Y. Wendy Tan, J.Y. Chieng // *The Medical journal of Malaysia.* – 2018. – Vol.73, №6. – P. 361-364.
103. Wisen, E. Vasopressin and nitroglycerin decrease portal and hepatic venous pressure and hepato-splanchnic blood flow / E. Wisen, K. Svennerholm, L.S. Bown [et al.] // *Acta anaesthesiologica Scandinavica.* – 2018. – Vol.62, №7. – P. 953-961.
104. Xie, W. Risk assessment of first upper gastrointestinal bleeding using computerized tomoscanning in esophageal varices patients with cirrhosis and portal hypertension / W. Xie, F.X. Chen, L.Y. Zhu [et al.]. – Text: electronic // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol.99, №5. – URL: https://journals.lww.com/md-journal/FullText/2020/01310/Risk_assessment_of_first_upper_gastrointestinal.51.aspx (дата обращения: 12.07.2020).

105. Xu, X. Nonselective beta-blockers and development of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis / X. Xu, X. Guo, V. De Stefano [et al.] // *Hepatology international*. – 2019. – Vol.13, №4. – P. 468-481.
106. Yan, K. Factors impacting physicians' decisions to prevent variceal hemorrhage / K. Yan, J.F. Bridges, S. Augustin [et al.]. – Text: electronic // *BMC gastroenterology*. – 2015. – Vol.15. – URL: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-015-0287-1> (дата обращения: 12.07.2020).
107. Yoo, J.-J. Propranolol Plus Endoscopic Ligation for Variceal Bleeding in Patients With Significant Ascites: Propensity Score Matching Analysis / J.-J. Yoo, S.G. Kim, Y.S. Kim [at al.]. – Text: electronic // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol.99, №5. – URL: https://journals.lww.com/md-journal/FullText/2020/01310/Propranolol_plus_endoscopic_ligation_for_variceal.44.aspx (дата обращения: 12.07.2020).
108. Zaghloul, S.G. Impact of non-selective beta blockers on portal hypertension and hepatic elasticity in hepatitis C virus-related liver cirrhosis / S.G. Zaghloul, E.A. Wahab, W.M. Seleem [et al.] // *Drug discoveries & therapeutics*. – 2019. – Vol.13, №2. – P. 108-113.
109. Zhang, D. Treatment of massive esophageal variceal bleeding by Sengstaken-Blackmore tube compression and intensive endoscopic detachable mini-loop ligation: a retrospective study in 83 patients / D. Zhang, R. Shi, J. Yao [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2015. – Vol. 62, №137. – P. 77-81.
110. Zhang, M. Second prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with a high HVPG / M. Zhang, G. Wang, L. Zhao [et al.] // *Scandinavian journal of gastroenterology*. – 2016. – Vol.51, №12. – P. 1502-1506.
111. Zheng, J. The endoscopic ultrasound probe findings in prediction of esophageal variceal recurrence after endoscopic variceal eradication therapies in cirrhotic patients: a cohort prospective study / J. Zheng, Y. Zhang, P. Li [et al.]. – Text: electronic // *BMC gastroenterology*. – 2019. – Vol.19, №1. – URL:

<https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-019-0943-y> (дата обращения: 12.07.2020).

112. Zhou, J.N. Risk factors for early rebleeding after esophageal variceal ligation in patients with liver cirrhosis / J.N. Zhou, Z. Wei, Z.Q. Sun // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* – 2016. – Vol.24, №7. – P. 486-492.
113. Zhuang, Z.H. Association of Endoscopic Esophageal Variceal Ligation with Duodenal Ulcer / Z.H. Zhuang, A.F. Lin, D.P. Tang [et al.] // *Journal of the College of Physicians and Surgeons-Pakistan : JCPSP.* – 2016. – Vol.26, №4. – P. 267-271.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Зависимость диаметра варикозно расширенных вен пищевода от венозного давления

В миллиметрах

Венозное давление, мм вод.ст.	Диаметр флебэктазии*	95% доверительный интервал	
		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

* Пороговое значение в соответствии с уравнением линейной регрессии

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Алгоритм анестезиологической защиты для процедуры ЭЛ ВРВП



ПРИЛОЖЕНИЕ В

Потенциальный риск геморрагических осложнений при эндолигировании ВРВП в условиях различных вариантов анестезиологической защиты

Критерий	Потенциальный риск геморрагических осложнений		
	Аналгоседация + УГ	Седация пропофолом	Седация пропофолом + УГ
Во время ЭЛ ВРВП	от 0 до 14,8 %	от 0 до 7 %	от 0 до 11,9 %
48 часов после ЭЛ ВРВП			от 0,1 до 17,8 %
Периоперационный период			от 0,1 до 17,8 %