

## ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРВИЧНОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЗОНДА СЕНГСТАКЕНА — БЛЭКМОРА У ПАЦИЕНТОВ С ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Доц. Э. В. МОГИЛЕВЕЦ, проф. П. В. ГАРЕЛИК, д-р мед. наук О. И. ДУБРОВЩИК

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь

**Изучены результаты лечения пациентов с острым эпизодом кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка на фоне цирроза печени. Применение для обработки баллонов зонда-обтуратора мази комплексного состава, содержащей антибактериальный препарат, аминокислоту пролин, окисленную целлюлозу, способствует повышению эффективности первичного гемостаза, предотвращает повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода и ускоряет процессы ее регенерации, препятствует ухудшению функционального состояния печени за счет снижения частоты рецидивов и может применяться как самостоятельный метод лечения пациентов с кровотечением из вен пищевода на фоне портальной гипертензии, так и после выполнения эндоскопической склеротерапии.**

*Ключевые слова: портальная гипертензия, цирроз печени, кровотечение, варикозно расширенные вены пищевода, пролин, зонд-обтуратор.*

Согласно рекомендациям рабочего консенсуса Baveno V (2010) эпизод острого кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (ВРВПЖ) ограничивается временными рамками в 120 ч (5 сут) [1]. Данное осложнение требует проведения экстренной терапии, так как представляет собой неотложную жизнеугрожающую ситуацию. Наиболее важной, как и у других пациентов с кровотечениями, является первая линия терапии.

Выполнение фиброгастроскопии не может быть отложено позднее чем на 12 ч после поступления пациента в клинику (это время чаще всего может быть использовано для стабилизации гемодинамики). Если в качестве источника кровотечения определены ВРВПЖ, то основным методом лечения консенсусом Baveno V рекомендуются эндоскопические методы гемостаза. При этом эндоскопическое лигирование рассматривается как метод выбора. Однако стоит отметить, что частота рецидивов кровотечений при экстренном лигировании может составлять до 12,1–15,4%, чаще всего их причинами являются лигатурные язвы. Возникновение рецидива стоит ожидать на 4-е сутки после планового лигирования и на 11-е — после экстренного [1, 2].

При возникновении технических трудностей с выполнением эндоскопического лигирования может применяться эндоскопическое склерозирование. Осложнениями данной процедуры являются тромбофлебиты склерозированных вен, слизистые изъязвления (в 37,0% случаев), стриктуры пищевода (в 4,7%), перфорация пищевода (в 1,5%). Частота рецидивов при этом составляет 36,2% [1, 3].

В ряде случаев (до 20%) кровотечения из ВРВПЖ могут быть устойчивыми к применяемым стандартным методам лечения, что обуславливает

высокий показатель летальности. В таком случае использование временного гемостаза может рассматриваться в качестве «моста», который позволит стабилизировать состояние пациента, а в последующем применить более надежные способы остановки кровотечения. Для этих целей вот уже почти 70 лет используется баллонная тампонада ВРВПЖ [4–6]. Для ее клинического применения доступны различные типы зондов-обтураторов. Зонд Sengstaken — Blakemore, предложенный в 1950 г., конструктивно имеет три просвета, а также пищеводный и желудочный баллоны [7].

Применение баллонной тампонады с помощью зонда Сенгстакена — Блэкмора — надежный резервный метод гемостаза при массивном кровотечении из ВРВПЖ, которое не контролируется другими способами. Это позволяет подготовить пациента к выполнению окончательного гемостаза, поэтому данный метод рассматривается как временная мера [1, 8].

Чаще всего зонд-обтуратор используется в течение 24–48 ч, при этом длительность его функционирования определяется индивидуально. Осложнения в виде изъязвлений слизистой оболочки отмечались уже после 24 ч компрессии стенки пищевода баллонами зонда [9]. Эффективность применения зонда-обтуратора, по данным ряда авторов, при кровотечениях из ВРВП составляет 40–96%, а при ВРВЖ 0–25% [10–14].

Однако достигнутый гемостатический эффект зачастую носит кратковременный характер, а появление рецидивов после извлечения зонда может достигать 70%. Наилучшие результаты наблюдаются при постановке зонда в первые 6 ч после начала кровотечения из ВРВП, при этом окончательный гемостаз наблюдается в 46–92% случаев [15].

Возможные осложнения при использовании зонда-обтуратора разделяют на большие и малые. К группе больших осложнений, частота которых может достигать 37% случаев, относят разрыв пищевода, аспирационную пневмонию, обструкцию дыхательных путей, к малым, на которые приходится 20%, — экскориации в области носа, назофарингеальные кровотечения, боли в груди, тяжелые формы беспокойства. Летальность, непосредственно связанная с применением зонда-обтуратора, достигает около 6% [14, 16]. Ухудшает результаты лечения пациентов с циррозом печени и кровотечениями из ВРВПЖ и снижает его эффективность также развитие изъязвлений и некрозов слизистой пищевода и желудка, которые могут быть ассоциированы с данным методом первичного гемостаза, поскольку способствуют возникновению ранних рецидивов кровотечений [17, 18].

Рецидив кровотечения из ВРВП на фоне портальной гипертензии при лечении пациента в стационаре с использованием зонда-обтуратора развивается в 25–37% случаев. У 60–80% из них повторное кровотечение возникает на протяжении первых 120 ч, что является причиной летального исхода у 2/3 пациентов. Повторное кровотечение усугубляет состояние пациентов, вызывает прогрессирование печеночной энцефалопатии, может способствовать развитию гепаторенального синдрома, что, в свою очередь, мешает подготовке данной категории больных к более надежным методам гемостаза [19].

В настоящее время на решение проблемы острого кровотечения из ВРВПЖ направлены фармакологические, эндоскопические и рентгеноэндоваскулярные методики. Применение для лечения данного осложнения зонда-обтуратора остается надежным резервным способом, позволяющим установить временный гемостаз для активизации механизмов компенсации, стабилизировать состояние пациента для проведения организационных и технических мероприятий по поиску и использованию наиболее оптимального в каждом конкретном случае метода окончательной остановки кровотечения и профилактики дальнейших рецидивов. Однако эффективность данного метода остается недостаточно высокой, при этом сопровождается рядом возможных осложнений. Это обуславливает актуальность разработки методов, нивелирующих осложнения применения зонда-обтуратора.

Цель нашего исследования — повышение эффективности первичного гемостаза при использовании зонда Сенгстака — Блэкмора с помощью нанесения покрытия с гемостатическим, антибактериальным и регенерационным свойствами при остром эпизоде кровотечения из ВРВПЖ у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией.

Проведено проспективное, контролируемое, рандомизированное исследование результатов лечения пациентов, находившихся в УЗ «Городская клиническая больница № 4 г. Гродно» по поводу

острого эпизода кровотечения из ВРВПЖ на фоне цирроза печени, осложненного портальной гипертензией. Основным критерием включения было наличие острого эпизода кровотечения из ВРВП на фоне цирроза печени. Подтверждением диагноза цирроза печени служили данные гистологического исследования (биопсии печени при предыдущих госпитализациях), типичные клиническо-лабораторные и инструментальные показатели. Согласно рекомендациям Baveno V [1] фиброэзофагогастро-дуоденоскопия (ФЭГДС) выполнялась всем пациентам в первые часы в стационаре для выявления источника кровотечения, оценки состояния вен пищевода. Степень ВРВП устанавливалась согласно классификации ВОЗ. Все пациенты поступили по экстренным показаниям, большинство (59 (68,8%)) в 1-е сутки от момента возникновения кровотечения, 38 (39,2%) больных — спустя более 24 ч.

Критериями исключения служили: возраст младше 18 лет; повреждение пищевода; опухоль пищевода, желудка или верхних дыхательных путей; стеноз пищевода; предшествующие оперативные вмешательства на пищеводе; грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, исключающая правильную постановку зонда-обтуратора; критическое состояние, требующее выполнения реанимационных мероприятий.

Все пациенты методом простой рандомизации были разделены на контрольную и основную группы, сопоставимые по возрасту, полу, тяжести кровотечения, срокам госпитализации, степени ВРВП, классу цирроза по Child — Pugh. Конечными точками исследования были неэффективность первичного гемостаза, необходимость повторной установки зонда-обтуратора, а также летальный исход. Неэффективность первичного гемостаза эпизода острого кровотечения оценивалась на основании критериев, предложенных V консенсусом Baveno [1]:

— свежая кровавая рвота или аспирация через назогастральный зонд из расчета 100 мл свежей крови через 2 ч после начала лечения;

— развитие гиповолемического шока;

— снижение уровня гемоглобина на 3 г/л (снижение Ht на 9%) в течение любого 24-часового периода, если не проводится переливание;

— скорректированный индекс потребности в переливании крови  $\geq 0,75$  (ABRI = Blood Units transfused / [(final Ht - initial Ht) + 0,1];

— летальный исход.

Расчет объема выборки выполнен исходя из эффективности применения зонда-обтуратора по данным литературных источников (в среднем рецидив развивается в 35% (от 4 до 60%) случаев) [10–14, 19] и планируемого снижения количества рецидивов до 10% при уровне значимости менее 0,05 и мощности критерия 0,8 (является приемлемой) и используется в большинстве исследований [20] и составил 86 лиц. В исследование включено 97 пациентов. Характеристика изучаемых групп приведена в табл. 1.

Характеристика групп пациентов

Показатель	Группы		p
	основная, n = 41	контрольная, n = 56	
Возраст, лет	54 (47; 59)	55 (47; 62,5)	0,4878
Пол:			
мужчины	32 (78,0%)	34 (60,7%)	0,0705
женщины	9 (22,0%)	22 (39,3%)	
Степень тяжести кровотечения:			
легкая	10 (24,4%)	15 (26,8%)	0,6705
средняя	19 (46,3%)	21 (37,5%)	
тяжелая	12 (29,3%)	20 (35,7%)	
Заместительная гемостатическая терапия (да/нет)	33/8 80,5%/19,5%	45/11 80,4%/19,6%	0,9872
Степень ВРВ (по ВОЗ)	II — 33 (80,5%) III — 8 (19,5%)	II — 44 (78,6%) III — 12 (21,4%)	0,8177
Класс цирроза по Child — Pugh, баллы	9 (8; 11)	9 (7; 10)	0,6879
Время поступления в стационар от начала кровотечения:			
1–6 ч	11 (26,8%)	24 (42,9%)	0,2540
7–24 ч	11 (26,8%)	13 (23,2%)	
более 24 ч	19 (46,4%)	19 (33,9%)	
Эндоскопический гемостаз	11 (26,8%)	11 (19,6%)	0,4038

Всем пациентам сделаны общий анализ и биохимическое исследование крови, изучались данные коагулограммы, проводилось ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы с оценкой показателей портального кровотока в динамике (определялись диаметр воротной вены, линейная и объемная скорости кровотока в ней). Показатели анализировались до постановки зонда и после его извлечения.

Зонд-обтуратор устанавливался с целью гемостаза как основной первичный метод (45 пациентов контрольной группы и 30 — основной) либо после проведения эндоскопического склерозирования ВРВП (по 11 пациентов в контрольной и основной группах). В основной группе на баллоны зонда-обтуратора предварительно наносилась мазь комплексного состава, включающая антибактериальный препарат цефалексин, аминокислоту пролин. Носителем лекарственных средств в данной мази выступает окисленная целлюлоза, которая обеспечивает продолжительность эффекта и достаточную активность компонентов за счет электростатического механизма взаимодействия иммобилизуемых компонентов с карбоксильными группами основы. В литературных источниках приводятся также описания ряда положительных медико-биологических свойств самой окисленной целлюлозы [21]. Описаны гемостатические свойства материала при местном аппликационном воздействии, связанные с активацией тромбоцитов и образованием фибрина при участии фактора XII [22, 23]. Наибольшая эффективность зафиксирована при применении окисленной целлюлозы в оперативных вмешатель-

ствах на паренхиматозных органах (при резекции печени, почки), матке [24–28]. Кроме того, есть описания *in vitro* способности окисленно-восстановленной целлюлозы с коллагеном к ускорению пролиферации и миграции фибробластов, что подтверждается быстрым закрытием ран в модели хронической раны с оптимизацией ее гистологической картины, инактивацией свободных радикалов, воспалительных протеаз, повышением содержания факторов роста [29, 30].

Антимикробный эффект покрытия обеспечивает цефалексин — цефалоспориновый антибиотик первого поколения, обладающий бактерицидным действием с широким спектром (в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий), неактивный относительно *Haemophilus influenzae*, *Proteus spp.*, *Mycobacterium tuberculosis*, анаэробным микроорганизмам [31].

Пролин (пирролидин-2-карбоновая кислота) — заменимая протеиногенная аминокислота, входящая в состав многочисленных белковых молекул, является предшественником гидроксипролина — основной аминокислоты коллагена (преимущественно III и IV типов) [32]. Соответственно, при наличии повреждений в условиях достаточного количества пролина производство коллагена активируется, что способствует более быстрому заживлению. В ряде исследований указаны противовоспалительные свойства производной пролина, а также его способность уменьшать болевую чувствительность в эксперименте [33, 34].

Таким образом, комплексный состав мази обеспечивает ее антимикробное, противовоспа-

лительное, гемостатическое действие, а также способность активировать регенераторные процессы при наличии повреждений. В результате возможно ее потенциальное профилактическое действие для предотвращения тромбофлебитов, расплавления стенки ВРВП, ускорения восстановления поврежденной стенки сосуда и слизистой пищевода, что будет способствовать предупреждению ранних рецидивов кровотечений и повышению эффективности первичного гемостаза при использовании зонда-обтуратора. Данный период можно использовать для компенсации состояния пациентов с целью применения других, более долговременных методов профилактики и лечения кровотечений из ВРВП.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием методов непараметрической статистики. Данные в таблицах представлены в виде Me (25%; 75%) для непрерывных переменных и частот — для категориальных. Категориальные переменные сравнивались с использованием критерия  $\chi^2$ , непрерывные переменные — с помощью критерия Манна — Уитни. Для оценки гемостатического эффекта использовался метод множительных оценок Каплана — Мейера. Уровень статистической значимости принят при  $p < 0,05$ .

Нанесение мази комплексного состава на поверхность баллонов зонда-обтуратора способствовало повышению эффективности первичного гемостаза острого эпизода кровотечения. Рецидив кровотечения после извлечения зонда отмечен у 21 (37,5%) пациента контрольной группы, в то время как в основной — у 4 (9,76%) ( $\chi^2 = 9,52$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 1). Мощность критерия при данных объеме выборки и уровне значимости  $p < 0,05$  составил 0,9, что свидетельствует о достаточном количестве наблюдений для достоверности выводов. Летальность в контрольной группе составила 30,4%, в основной — 2,44% ( $\chi^2 = 12,2$ ,  $p < 0,05$ ). Наглядно данные различия демонстрируют кривые Каплана — Мейера (тест Гехана — Уилкоксона 3,39,  $p = 0,0007$ ) (рис. 2).

Положительное влияние местного применения мази комплексного состава отмечено также и на состоянии слизистой пищевода (повторная ФЭГДС выполнена 45 пациентам контрольной группы и 40 — основной). Так, у 33 (82,5%) пациентов основной группы отмечалось уменьшение дефекта слизистой оболочки пищевода при выполнении ФЭГДС на 3–7-е сутки. В то же время у пациентов группы контроля положительная динамика наблюдалась только в 3 (6,5%) случаях ( $\chi^2 = 50,4$ ,  $p < 0,001$ ), у 31 (67,4%) эндоскопическая картина осталась прежней, а у 12 (26,1%) — ухудшилась за счет увеличения размеров эрозий слизистой пищевода (рис. 3).

Стоит подчеркнуть особую важность данного наблюдения, так как именно нарушение питания слизистой оболочки пищевода в результате постоянного давления баллонами зонда является одним

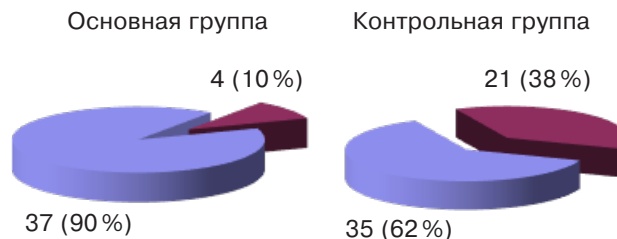


Рис. 1. Частота развития раннего рецидива кровотечения в группах исследования: ■ — без рецидива; ■ — рецидив

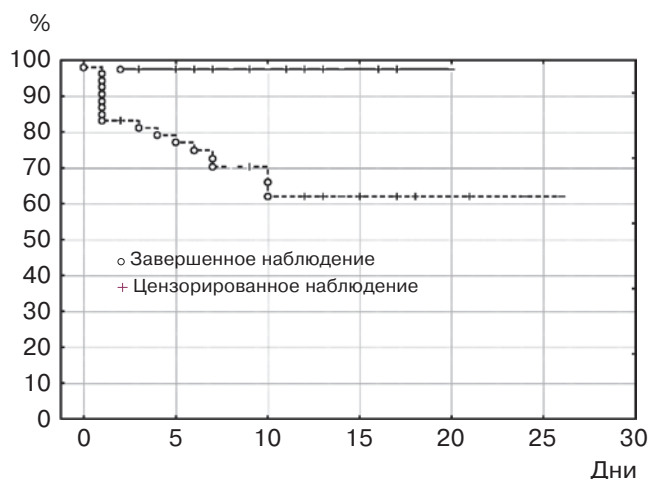


Рис. 2. Летальность в группах исследования: — основная; ---- контрольная

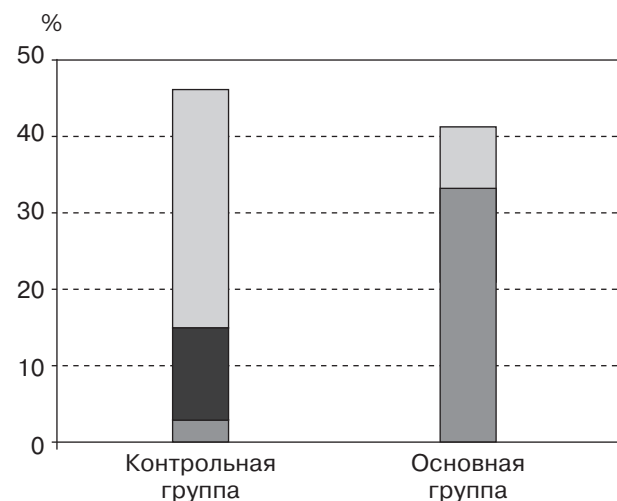


Рис. 3. Состояние слизистой оболочки пищевода у пациентов основной и контрольной групп при повторной ФЭГДС: ■ — улучшение; ■ — ухудшение; ■ — без изменений

из патогенетических механизмов развития рецидива кровотечения после его извлечения. Применяемая нами мазь за счет действия входящих в ее состав компонентов способствует активации репаративных процессов (пролин — основной источник для синтеза коллагена, в то время как окисленная

**Динамика показателей общего анализа крови на фоне применения зонда-обтуратора с нанесенной мазью комплексного состава**

Показатель	Группы			
	основная, n = 41		контрольная, n = 56	
	исходно	через 3 сут	исходно	через 3 сут
Er, ×10 <sup>12</sup> /л	2,81 (2,56; 3,1)	2,99 (2,86; 3,3)**	2,9 (2,5; 3,28)	2,92 (2,53; 3,18) <sup>+</sup>
Δ Er, ×10 <sup>12</sup> /л, %	0,2 (0,06; 0,4)* 6,7 (1,9; 17)*		-0,15 (-0,33; 0,1) -4,32 (-10,1; 3,4)	
Hb, г/л	85,3 (78,4; 98,3)	93,8 (90,2; 100,8)**	92 (79,5; 103,8)	90,4 (78,8; 100) <sup>+</sup>
Δ Hb, г/л, %	6,25 (2; 14,5)* 7,2 (2; 22,3)*		-4,8 (-12,8; 4,6) -5 (-12,3; 4,8)	
Ht	0,29 (0,25; 0,3)*	0,32 (0,3; 0,36) <sup>+</sup>	0,32 (0,28; 0,38)	0,32 (0,28; 0,36)
Δ Ht, %	0,04 (0,02; 0,07)* 12,5 (5,6; 23,1)*		-0,02 (-0,02; 0) -6,7 (-15,8; 0)	
L, ×10 <sup>9</sup> /л	7,5 (5,8; 10,3)	6,2 (4,25; 8,89)	7,6 (5,7; 11)	5,9 (4,5; 8,9) <sup>+</sup>
Δ L, ×10 <sup>9</sup> /л, %	-0,85 (-3,5; 1,55) -12,8 (-45; 30,1)		-0,7 (-3,8; 0,8) -8,8 (-41,2; 24,2)	

\* Различия по сравнению с контрольной группой статистически значимы при использовании критерия Манна – Уитни ( $p < 0,05$ ).

<sup>+</sup> Различия с исходными значениями статистически значимы при использовании критерия Вилкоксона ( $p < 0,05$ ). То же в табл. 3–5.

**Биохимические показатели крови обследованных пациентов**

Показатель	Группы			
	основная, n = 41		контрольная, n = 56	
	исходно	через 3 сут	исходно	через 3 сут
Общий белок, г/л	63 (57; 67)	66,2 (60,2; 70,4)**	61,3 (55; 66,9)	58,6 (53,2; 64,5) <sup>+</sup>
Δ Общий белок, г/л, %	2,4 (0,6; 6,6)* 3,6 (1,1; 9,9)*		-2,3 (-5,1; 0,3) -3,7 (-8,8; 0,5)	
Альбумин, г/л	35,75 (28,85; 47,05)	38,7 (34,6; 49,4)**	32,4 (30,2; 38,6)	30,1 (28,3; 36,3) <sup>+</sup>
Δ Альбумин, г/л, %	2,2 (1,6; 4,5)* 6,3 (3,7; 14,4)*		-1,8 (-3,2; -0,5) -5,5 (-9,9; -1,3)	
Холестерин, ммоль/л	3,9 (3,5; 4,7)	4,1 (3,7; 4,7)*	3,8 (3,6; 3,9)	3,6 (3,2; 3,8) <sup>+</sup>
Δ Холестерин, ммоль/л, %	0 (0; 0,15)* 0 (0; 3,9)*		-0,1 (-0,35; 0) -2,7 (-9,1; 0)	
АсАТ, ЕД/л	58 (43,6; 84,6)	50,61 (39,2; 74,7) <sup>+</sup>	52,4 (36,3; 82)	63,9 (48; 96,4) <sup>+</sup>
Δ АсАТ, ЕД/л, %	-6 (-11,4; -2,8)* -10,9 (-16,3; -6,1)*		4,11 (0,6; 14,4) 6,3 (1,2; 21,6)	
АлАТ, ЕД/л	33,1 (23,85; 51,54)	28,3 (19,8; 45,2)**	36 (24,9; 47,1)	39,4 (32; 64,6) <sup>+</sup>
Δ АлАТ, ЕД/л, %	-3,5 (-7,58; -0,9)* -11,2 (-19,2; -2)*		5,3 (0,4; 18,5) 17 (1; 48,9)	
Коэффициент Де Ритиса	1,62 (1,34; 2,31)	1,78 (1,29; 2,38)*	1,49 (0,94; 2,09)	1,37 (0,89; 1,81) <sup>+</sup>
Δ Коэффициент Де Ритиса, %	0,01 (-0,08; 0,14)* 0,5 (-5,1; 7,5)		-0,06 (-0,3; 0,04) -5 (-15,6; 3,9)	
ЛДГ, ЕД/л	384,2 (368,2; 456,4)	368,7 (346,1; 426) <sup>+</sup>	394,4 (364,7; 418,6)	395,8 (375,1; 416,5) <sup>+</sup>
Δ ЛДГ, ЕД/л, %	-15,8 (-38,1; -5,4)* -3,6 (-9,6; -1)*		4,8 (-2; 32,4) 1,3 (-0,5; 8,4)	
Общий билирубин, мкмоль/л	35 (24,14; 50,6)	28,7 (16,57; 42,6)**	36,6 (22,7; 58,2)	42,5 (29,3; 75,2) <sup>+</sup>

Показатель	Группы			
	основная, <i>n</i> = 41		контрольная, <i>n</i> = 56	
	исходно	через 3 сут	исходно	через 3 сут
Δ Общий билирубин, %	-3,91 (-8,67; -1)*		4,21 (-0,2; 16,2)	
	-12,1 (-24,3; -3,3)*		15,5 (-1,0; 45,5)	
Прямой билирубин, мкмоль/л	18,36 (10,92; 25,17)	11,56 (10,4; 22,4)**	12,5 (9,6; 33)	21 (11,5; 39,1) <sup>+</sup>
Δ Прямой билирубин, %	-2,1 (-6,21; -0,9)*		2,18 (0; 13,54)	
	-11,4 (-36,9; -3,9)*		12,6 (0; 80)	
ЩФ, ЕД/л	211,2 (178,4; 234,8)	193,7 (139; 206,3)**	203,9 (176,2; 248,4)	234,6 (186,9; 282,8) <sup>+</sup>
Δ ЩФ, ЕД/л, %	-19,8 (-34,05; -8)*		5,8 (-1,7; 36) <sup>+</sup>	
	-8,8 (-14,9; -4,1)*		3,9 (-0,9; 15,9)	
ГГТП, ЕД/л	96,6 (77,1; 122)*	78,5 (66,4; 116,4) <sup>+</sup>	68,3 (62,8; 78,2)	74,5 (66,2; 86,8) <sup>+</sup>
Δ ГГТП, ЕД/л, %	-5,65 (-22,2; -2,35)*		3,9 (0,45; 11,6) <sup>+</sup>	
	-7,1 (-17,9; -2)*		4,9 (0,7; 16,3)	
Глюкоза, ммоль/л	6,8 (5,69; 7,9)	5,46 (4,9; 6,6) <sup>+</sup>	6,55 (5,6; 8,2)	6,1 (4,9; 7,4) <sup>+</sup>
Δ Глюкоза, ммоль/л, %	-0,8 (-1,72; -0,2)*		-0,2 (-1,6; 0,2)	
	-13,9 (-24,1; -3,5)*		-2,3 (-23,2; 2,6)	
Мочевина, ммоль/л	9,5 (7; 14,1)	7,65 (5,2; 10,6)**	10,5 (8; 17,2)	10 (6,8; 14,2)
Δ Мочевина, ммоль/л, %	-0,75 (-4,09; -0,1)		-0,2 (-3,5; 0,7)	
	-8,1 (-40; -1,4)		-1,6 (-25,6; 5,9)	
Креатинин, мкмоль/л	86,4 (75,4; 105,2)*	77,4 (68,1; 102)**	112,8 (93; 140,9)	115,7 (87,6; 143,7)
Δ Креатинин, мкмоль/л, %	-3,9 (-9,9; -1,2)*		0,85 (-6,4; 8,1)	
	-3,1 (-12; -1,5)*		0,9 (-5,7; 7,5)	
К, ммоль/л	4,24 (3,8; 4,58)	3,98 (3,4; 4,31) <sup>+</sup>	4,29 (4,07; 4,9)	4,09 (3,58; 4,62) <sup>+</sup>
Δ К, ммоль/л, %	-0,15 (-0,8; 0,02)		-0,16 (-0,84; 0,21)	
	-3,3 (-19; 0,7)		-4 (-16,2; 4,6)	
Na, ммоль/л	139,8 (134,6; 142,9)	137,9 (132,9; 141,2)	137,9 (133,9; 140,7)	137,6 (134; 142,2)
Δ Na, ммоль/л, %	0 (-2,7; 4,7)		0,95 (-3,2; 4,7)	
	0 (-1,9; 3,3)		0,7 (-2,2; 3,3)	
Cl, ммоль/л	104,6 (98,8; 109,5)	105,5 (102; 109,4)	104 (99,1; 108)	105,1 (100,3; 110,7)
Δ Cl, ммоль/л, %	-0,2 (-3; 6)		1 (-1,8; 6)	
	-0,2 (-2,8; 6,1)		1 (-1,7; 5,5)	

целлюлоза способствует миграции фибробластов, повышению содержания факторов роста [29, 30]), чем можно объяснить полученные результаты при повторном эндоскопическом исследовании.

О более надежном гемостазе на фоне применения предложенного метода лечения свидетельствуют показатели общего анализа крови (табл. 2). Исходные показатели статистически значимо не различались между собой. На фоне стояния зонда Сенгстакаена – Блэкмора без нанесения покрытия происходило статистически значимое уменьшение количества эритроцитов (на -4,2 (-10,1; 3,4) %) и гемоглобина (на -5 (-12,3; 4,8) %), в то же время в основной группе наблюдалась тенденция к увеличению данных показателей, что может свидетельствовать о более надежном гемостазе у пациентов.

Проведен анализ динамики изменений показателей биохимического анализа крови (табл. 3). Неустойчивый гемостаз у пациентов, которым применялась стандартная методика постановки зонда-обтуратора, приводил к ухудшению функционального состояния гепатоцитов, о чем свидетельствуют изменения биохимических показателей. Уменьшение синтетической функции печени обуславливает статистически значимое снижение уровня общего белка (на -2,3 (-5,1; 0,3);  $p < 0,05$ ), в большей степени альбумина (на -5,5 (-9,9; -1,3) %;  $p < 0,05$ ), а также уровня холестерина (на 2,7 (-9,1; 0) %;  $p < 0,05$ ). Увеличивалась гиперферментемия, свидетельствующая о цитолитическом синдроме: статистически значимо возросла активность АЛАТ (на 17 (1; 48,9) %,  $p < 0,05$ ), АсАТ (на 6,3 (1,2; 21,6) %;  $p < 0,05$ ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (на 1,3 (-0,5;

Показатели гемостазиограммы обследованных пациентов

Показатель	Группы			
	основная, n = 41		контрольная, n = 56	
	исходно	через 3 сут	исходно	через 3 сут
ПВ, с	16,4 (13,6; 18,6)	15,2 (12,9; 16,7) <sup>+</sup>	14,8 (12,4; 16,8)	15,5 (12,9; 17,8)
Δ ПВ, с, %	-0,4 (-1,7; 0,1) -2,1 (-9,2; 0,7)		0,2 (-1,5; 0,8) 1,5 (-6; 5,1)	
ПТИ	0,74 (0,67; 0,81)	0,8 (0,72; 0,87) <sup>**</sup>	0,75 (0,61; 0,86)	0,74 (0,61; 0,82)
Δ ПТИ, %	0,04 (0,01; 0,12) <sup>*</sup> 6,8 (1; 16,4) <sup>*</sup>		-0,03 (-0,08; 0,03) -3,6 (-12,5; 6,8)	
Фибриноген, г/л	2,2 (1,76; 2,75)	2,42 (2,2; 2,64)	2,4 (2; 2,7)	2,2 (1,85; 3,15)
Δ Фибриноген, г/л, %	0,1 (0; 0,44) 5,6 (0; 25)		-0,05 (-0,35; 0,2) -2,4 (-14,3; 11,1)	

Таблица 5

Показатели кровотока в воротной вене

Показатель	Группы			
	основная, n = 41		контрольная, n = 56	
	исходно, n = 14	через 3-е сут, n = 14	исходно, n = 26	через 3-е сут, n = 16
Линейная скорость кровотока, см/с	20,15 (18; 22,4)	20,25 (18; 22,3)	21,2 (18,4; 23,1)	20,3 (15,7; 21,1) <sup>+</sup>
Δ, %	0,05 (-0,1; 0,6) <sup>*</sup> 0,24 (-0,54; 2,56) <sup>*</sup>		-1,2 (-2; -0,6) -6,55 (-14,3; -3)	
Объемная скорость кровотока, мл/мин	850 (847; 856)	850 (846; 856)	859 (850; 869)	847 (841; 860) <sup>+</sup>
Δ, %	0,5 (-1; 2) <sup>*</sup> 0,06 (-0,12; 0,23) <sup>*</sup>		-5 (-12; -3) -0,57 (-1,39; -0,34)	

8,4) %;  $p < 0,05$ ), щелочной фосфатазы (ЩФ) (на 3,9 (-0,9; 15,9) %;  $p < 0,05$ ) и гаммаглобулинтранспептидаза (ГГТЛ) (на 4,9 (0,7; 16,3) %;  $p < 0,05$ ). Повышался также уровень общего и прямого билирубина (на 15,5 (-1,0; 45,5) % и 12,6 (0; 80) % соответственно,  $p < 0,05$ ).

Изменения в биохимическом анализе крови в группе пациентов, у которых на баллоны зонда-обтуратора дополнительно наносилась мазь комплексного состава, претерпевали противоположные изменения: наблюдалось статистически значимое повышение уровней общего белка и альбумина, снижение — билирубина и активности ферментов (АлАТ, АсАТ, ЛДГ, ЩФ, ГГТЛ), что свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния предложенного метода лечения на функциональное состояние печеночной ткани. Статистически значимых различий в изменении содержания электролитов у пациентов основной и контрольной групп не было.

Выявлено статистически значимое уменьшение протромбинового времени (ПВ) и увеличение протромбинового индекса (ПТИ) у пациентов с кровотечением из ВРВП на фоне применения предложенной методики, что также может свидетельствовать о более эффективном гемостазе

у данной категории пациентов. В контрольной группе показатели гемостазиограммы статистически значимо не изменялись.

Показатели портального кровотока в основной группе больных статистически значимо не изменялись, что может быть обусловлено более надежным гемостазом. При этом в контрольной группе отмечено снижение к трем суткам линейной и объемной скоростей кровотока в воротной вене (табл. 5). Подобная динамика сонографических показателей портального кровотока в контрольной группе также может быть обусловлена рецидивами кровотечения, за счет чего уменьшался объем крови портального бассейна.

Возникновение острого эпизода кровотечения из ВРВПЖ требует оказания неотложной помощи пациентам, зачастую с использованием интенсивной терапии. Наиболее важна начальная линия терапии. Консенсусами Baveno определен «золотой стандарт» лечения данной патологии — комбинированная фармакологическая и эндоскопическая терапия в сочетании с профилактической антибиотикотерапией, наряду с ранним применением TIPS в случаях высокого риска. Однако, несмотря на это, у некоторых пациентов с распространенным

циррозом печени не всегда удается остановить кровотечение с помощью данных методов, нет возможности либо времени для выполнения тех или иных вмешательств. Лечение пациентов с неконтролируемым кровотечением — сложная задача, и в таких случаях баллонная тампонада как «мост» для TIPS либо других способов профилактики кровотечения становится единственным методом спасения их жизни [1, 35, 36, 37]. Однако применение зонда зачастую связано с развитием ряда осложнений, возникновением ранних рецидивов кровотечения.

Результаты проведенного исследования показывают, что применение мази комплексного состава (антибактериальный препарат цефалексин, аминокислота пролин, окисленная целлюлоза) обеспечивает лучший баланс пользы и вреда, чем стандартная баллонная тампонада, и представляет собой безопасный и эффективный вариант контроля кровотечений у данной категории пациентов. Более высокая эффективность предложенного метода контроля кровотечения из ВРВ подтверждалась стабилизацией гематологических сдвигов, тенденцией к нормализации биохимических параметров, отсутствием изменений скоростных показателей кровотока в портальной вене, а все это может свидетельствовать о достаточно

эффективном гемостазе, отсутствии отрицательного влияния на состояние гепатоцитов. У пациентов с использованием стандартной методики изменения, выявленные при лабораторных и инструментальных исследованиях, свидетельствовали о нестабильном гемостазе. Действительно, первичная конечная точка — возникновение рецидива кровотечения — отмечена у 37,5% пациентов при стандартном и только у 9,76% больных при использовании покрытия зонда комплексной мазью, окончательная конечная точка — летальность — 30,4 и 2,44% случаев соответственно ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, обработка баллонов зонда-обтуратора мазью комплексного состава, содержащей антибактериальный препарат, аминокислоту пролин, окисленную целлюлозу, способствует повышению эффективности первичного гемостаза, предотвращает повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода и ускоряет процессы ее регенерации, препятствует ухудшению функционального состояния печени за счет снижения частоты рецидивов кровотечений. Она может применяться как самостоятельный метод лечения пациентов с кровотечением из ВРВ на фоне портальной гипертензии, так и после выполнения эндоскопической склеротерапии.

#### Список литературы

1. *De Franchis R.* Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension / R. de Franchis // *J. Hepatology.*— 2010.— Vol. 53.— P. 762–768.
2. *Шерцингер А. Г.* Современные принципы лечения больных с портальной гипертензией и кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и желудка / А. Г. Шерцингер, Р. А. Мусин, С. Б. Жигалова // «Актуальные проблемы хирургической гепатологии»; тез. докл. XVII Междунар. конгр. хирургов-гепатологов России и стран СНГ, 15–17 сентября 2010 г., г. Уфа.— Уфа, 2010.— С. 202–203.
3. *Variceal Recurrence, Rebleeding, and Survival After Endoscopic Injection Sclerotherapy in 287 Alcoholic Cirrhotic Patients With Bleeding Esophageal Varices / J. E. J. Krige, V. K. Kotze, Ph. C. Bornman [et al.] // Ann. Surg.— 2006.— Vol. 244, № 5.— P. 764–770.*
4. *Fox M. A.* Balloon tamponade for variceal haemorrhage: a practical approach / M. A. Fox, J. A. Fox // *Stern. Acute Med.*— 2011.— Vol. 10, № 3.— P. 160–163.
5. *Outcomes in variceal hemorrhage following the use of a balloon tamponade device / J. Nadler, N. Stankovic, A. Uber [et al.] // Am. J. Emerg. Med.— 2017.— Vol. 35, № 10.— P. 1500–1502.*
6. *Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis / G. Garcia-Tsao, A. J. Sanyal, N. D. Grace [et al.] // Hepatology.— 2007.— Vol. 46.— P. 922–938.*
7. *Sengstaken R. W.* Balloon tamponade for the control of hemorrhage from oesophageal varices / R. W. Sengstaken, A. H. Blakemore // *Am. Surg.*— 1950.— Vol. 131.— P. 781–789.
8. *Dib N.* Current management of the complications of portal hypertension: variceal bleeding and ascites / N. Dib, F. Oberti, P. Cales // *CMAJ.*— 2006.— Vol. 174.— P. 1433–1443.
9. *Bleeding esophageal varices treated by esophageal compression tube / A.E. Read [et al.] // Br. Med. J.— 1960.— Vol. 1.— P. 227–231.*
10. *Острые пищеводно-кардиальные кровотечения портального генеза: лечение и профилактика / П. В. Гарелик, О. И. Дубровщик, Г. Г. Мармыш [и др.] // Новости хирургии.— 2008.— № 3.— С. 16–21.*
11. *Портальная гипертензия, осложненная кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка: современное состояние проблемы лечения и профилактики / Э. В. Могилевец, П. В. Горелик, О. И. Дубровщик [и др.] // Укр. журн. хирургии.— 2018.— Т. 36, № 1.— С. 49–54.*
12. *Применение баллонной обтурации и самораскрывающихся стентов при кровоточащем пищеводно-желудочном варикозе / А. В. Воробей [и др.] // Медицина.— 2008.— № 2 (спецвып.).— С. 43–47.*
13. *Brunner F.* Prevention and treatment of variceal haemorrhage in 2017 / F. Brunner, A. Berzigotti, J. Bosch // *Liver Int.*— 2017.— Vol. 37, Suppl. 1.— P. 104–115.
14. *Cook D.* Indications, technique, and complications of balloon tamponade for variceal gastrointestinal bleeding / D. Cook, L. Laine // *J. Intensive Care Med.*— 1992.— Vol. 7, № 4.— P. 212–218.
15. *Wexler M. J.* Esophageal procedures to control bleeding from varices / M. J. Wexler // *Surg. Clin. North Am.*— 1983.— Vol. 63.— P. 905–914.



16. Conn H. O. Excessive mortality with balloon tamponade / H. O. Conn, J. A. Simpson // JAMA.— 1967.— Vol. 202.— P. 587–591.
17. Горбунов В. Н. Кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода / В. Н. Горбунов // Медицинская помощь.— 2002.— № 2.— С. 21–23.
18. The Sengstaken-Blakemore tube: uses and abuses / E. Seet, S. Beevee, A. Cheng [et al.] // Singapore Med. J.— 2008.— Vol. 49, № 8.— P. 195–197.
19. Баллонная обтурация кровоточащего пищеводно-желудочного варикоза / А. В. Воробей [и др.] // «Актуальные вопросы хирургии»: материалы XXV пленума правления Ассоциации белорусских хирургов и Республиканской науч.-практич. конф.— Борисов, 2008.— С. 233–235.
20. Тихова Г. П. Планируем клиническое исследование. Вопрос № 1: Как определить необходимый объем выборки? / Г. П. Тихова // Здравоохранение.— 2016.— № 9.— С. 47–53.
21. Капуцкий Ф. Н. Лекарственные препараты на основе производных целлюлозы / Ф. Н. Капуцкий, Т. Л. Юрштович.— Минск: Университетское изд-во, 1989.— 111 с.
22. Effect of oxidized cellulose on fibrin formation and blood platelets / J. Rysava, L. Masova, J. E. Dyr [et al.] // Cas. Lek. Cesk.— 2002.— Vol. 22, № 141, Suppl.— P. 50–53.
23. Hemostyptic effect of oxidized cellulose on blood platelets / L. Masova, J. Rysava, P. Krisova [et al.] // Sb. Lek.— 2003.— Vol. 104, № 2.— P. 231–236.
24. Absorbable laparoscopic cigarette sponge / D. W. Brandli, J. E. Bernie, T. M. Connor [et al.] // JSLS.— 2005.— Vol. 9, № 3.— P. 362–363.
25. Experimental study of a novel fibrin sealant for achieving haemostasis following partial hepatectomy / B. R. Davidson, S. Burnett, M. S. Javed [et al.] // Br. J. Surg.— 2000.— Vol. 87, № 6.— P. 790–795.
26. Fibrin glue-oxidized cellulose sandwich for laparoscopic wedge resection of small renal lesions / D. S. Finley, D. I. Lee, L. E. Chel [et al.] // J. Urol.— 2005.— Vol. 173, № 5.— P. 1477–1481.
27. Sharma J. B. Laparoscopic oxidized cellulose (Surgicel) application for small uterine perforations / J. B. Sharma, M. Malhotra, P. Pundir // Int. J. Gynaecol. Obstet.— 2003.— Vol. 83, № 3.— P. 271–275.
28. Sharma J. B. Successful management of uterine incision hemorrhage in caesarean section with topical oxidized regenerated cellulose (Surgicel Nu Knit): a case report / J. B. Sharma, M. Malhotra // Arch. Gynecol. Obstet.— 2006.— Vol. 274, № 2.— P. 115–116.
29. The role of oxidised regenerated cellulose/collagen in chronic wound repair and its potential mechanism of action / B. Cullen, P. W. Watt, C. Lundqvist [et al.] // Int. J. Biochem. Cell Biol.— 2002.— Vol. 34, № 12.— P. 1544–1556.
30. The role of oxidised regenerated cellulose/collagen in wound repair: effects in vitro on fibroblast biology and in vivo in a model of compromised healing / J. Hart, D. Silcock, S. Gunnigle [et al.] // Int. J. Biochem. Cell Biol.— 2002.— Vol. 34, № 12.— P. 1557–1570.
31. Машковский М. Д. Лекарственные средства: пособие для врачей / М. Д. Машковский.— 15-е изд., перераб., испр. и доп.— М.: Новая волна, 2005.— 1200 с.
32. Кадурина Т. И. Наследственные коллагенопатии. Клиника, диагностика, лечение, диспансеризация / Т. И. Кадурина.— СПб.: Невский диалект, 2000.— 270 с.
33. Волчек А. В. Влияние N-ацетил L-пролина на болевую чувствительность у мышей / А. В. Волчек, Б. В. Дубовик // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 58-й итоговой науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых.— Витебск, 2006.— С. 176–178.
34. Волчек А. В. Изыскание противовоспалительных агентов среди производных пролина / А. В. Волчек, М. Б. Бокова, Н. А. Бизук // Труды молодых ученых. Юбилейное издание, посвященное 80-летию БГМУ: сб. науч. работ.— Минск, 2001.— С. 37–39.
35. 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 // J. Hepatology.— 2015.— Vol. 63.— P. 743–752.
36. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial / A. Escorsell, O. Pavel, A. Cardenas [et al.] // Hepatology.— 2016.— Vol. 63, № 6.— P. 1957–1967.
37. Treatment of acute bleeding / L. Laine, S. Abid, A. Albillos [et al.]; De Franchis R, ed. // Portal Hypertension V. — 5<sup>th</sup> ed.— New Delhi: Blackwell, 2011.— P. 103–120.

## ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПЕРВИННОГО ГЕМОСТАЗУ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ЗОНДА СЕНГСТАКЕНА — БЛЕКМОРА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОРТАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Е. В. МОГЛЕВЕЦЬ, П. В. ГАРЕЛІК, О. І. ДУБРОВЩИК

Вивчено результати лікування пацієнтів із гострим епізодом кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка на тлі цирозу печінки. Застосування для обробки балонів зонда-обтуратора мазі комплексного складу, що містить антибактеріальний препарат, амінокислоту пролін, окиснену целюлозу, сприяє підвищенню ефективності первинного гемостазу, запобігає шкідливій дії на слизову оболонку стравоходу й прискорює процеси її регенерації, перешкоджає погіршенню функціонального стану печінки за рахунок зниження частоти рецидивів і може використовуватися як самостійний метод лікування пацієнтів із кровотечею з вен стравоходу на фоні портальної гіпертензії, так і після виконання ендоскопічної склеротерапії.

*Ключові слова: портальна гіпертензія, цироз печінки, кровотеча, варикозно розширені вени стравоходу, пролін, зонд-обтуратор.*

**IMPROVEMENT OF EFFICIENCY OF PRIMARY HEMOSTASIS USING SENGSTAKEN – BLAKEMORE TUBE IN PATIENTS WITH PORTAL HYPERTENSION**

E. V. MOHILIAVETS, P. V. GARELIK, O. I. DUBROVSHCHIK

The results of treatment of patients with acute episode of bleeding from esophageal and stomach varices in the patients with liver cirrhosis were studied. Applying for treatment of the obturator probe balloons of the ointment with a combined composition containing an antibacterial drug, proline amino acid, and oxidized cellulose improves the effectiveness of primary hemostasis, prevents the damaging effect on the esophagus mucous membrane and accelerates its regeneration processes, prevents an aggravation of liver functional state by reducing the frequency of relapses and can be used as an independent method of treating patients with bleeding from the esophageal varices on the background of portal hypertension, and after performing endoscopic sclerotherapy.

*Key words: portal hypertension, liver cirrhosis, bleeding, esophageal and gastric varices, proline, obturator probe.*

Поступила 05.07.2019