

Ефективність часткової емболізації селезінкової артерії у пацієнтів після перенесеної кровотечі портального ґенезу

В. В. Петрушенко, Д. І. Гребенюк

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Efficacy of partial embolization of splenic artery in patients after hemorrhage of portal genesis

V. V. Petrushenko, D. I. Grebeniuk

National Pyrogov memorial Medical University, Vinnutsya

Реферат

Мета. Оцінити ефективність часткової емболізації селезінкової артерії у пацієнтів після перенесеної кровотечі портального ґенезу.

Матеріали і методи. У дослідження включено 39 пацієнтів із підтвердженим діагнозом цирозу печінки, ускладненого портальною гіпертензією та кровотечею із варикозно розширених вен стравоходу. У 1-шу групу (n=17) увійшли пацієнти, яким виконали ендоскопічне лігування вариксів, що кривавили, та часткову емболізацію селезінкової артерії; у 2-гу групу (n=22) – пацієнти, яким виконали лише ендоскопічне лігування вариксів, що кривавили. З інтервалом в 1 міс оцінювали рівні лабораторних показників, що характеризують функціональний стан печінки.

Результати. У 1-й групі відмічено прогресивне статистично значуще покращення всіх досліджуваних показників з часом. У 2-й групі статистично значуще покращення всіх показників спостерігали в період між першим та другим візитами. У подальшому зміни не мали статистично значущого характеру. При проведенні мультифакторного дисперсного аналізу для дослідження впливу емболізації на показники пігментного обміну і показники системи гемостазу достовірність залежності зростала з часом та набувала статистичної значущості лише на четвертому візиті. При дослідженні впливу емболізації на рівні печінкових ферментів та показники білкового обміну достовірність залежності також зростала з часом, проте набуття нею статистичної значущості спостерігали вже на третьому візиті.

Висновки. Післяопераційний період після виконання часткової емболізації селезінкової артерії пацієнтам із кровотечею портального ґенезу характеризується позитивною динамікою лабораторних показників функціонального стану печінки.

Ключові слова: цироз печінки; портальна гіпертензія; кровотеча із варикозно розширених вен стравоходу; часткова емболізація селезінкової артерії; функціональний стан печінки.

Abstract

Objective. To assess the efficacy of partial embolization of splenic artery in patients after hemorrhage of portal genesis.

Materials and methods. Into the investigation 39 patients with verified diagnosis of hepatic cirrhosis, complicated by portal hypertension and hemorrhage from widened varicose esophageal veins, were included. Into the first group (n=17) were included the patients, to whom endoscopic ligation of bleeding varicosities and partial embolization of splenic artery performed; into the second one (n=22) – patients, to whom independent endoscopic ligation of bleeding varicosities performed. The levels of laboratory indices, characterizing hepatic functional state, were assessed monthly.

Results. In the first group upon a time a progressive statistically significant improvement of all indices investigated was noted. In the second group a statistically significant improvement of all indices was observed in a period between first and second visit. In further times the changes did not have a statistical significance. While conduction of multifactorial analysis of variance for investigation of embolization impact on the pigmentary metabolism and the system of hemostasis indices a trustworthiness of this impact had grown up upon a time and on the fourth visit became statistically significant. While investigation of the embolization impact on the level of hepatic enzymes and the proteins metabolism indices the trustworthiness of the dependence have been grown upon a time as well, but its gaining of statistical significance was observed on the third visit already.

Conclusion. Postoperative period after performance of partial embolization of splenic artery in patients, suffering hemorrhage of portal genesis, is characterized by positive dynamics of laboratory indices in hepatic functional state.

Keywords: hepatic cirrhosis; portal hypertension; hemorrhage from widened varicose esophageal veins; partial embolization of splenic artery; hepatic functional state.

Цироз печінки займає важливе місце у структурі захворювань травної системи та продовжує залишатися надзвичайно актуальною проблемою охорони здоров'я всіх країн світу як у соціально-економічному, так і у клініко-епідеміологічному аспектах [1, 2].

Ускладнення цирозу печінки виникають не менше ніж у 40% хворих гастроентерологічного профілю та найчас-

тіше спричиняють їх смерть. Показники загальної смертності, обумовленої цирозом печінки, варіюють у різних країнах. Так, у Європі вони коливаються від 4,6 на 100 000 населення – у Норвегії до 103,8 на 100 000 населення – у Молдові. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я рівень смертності від цирозу печінки вважається високим, якщо фіксується більше 25 смертей від цього за-

хворювання у рік на 100 000 жителів, низьким – менше 10 смертей у рік на 100 000 жителів [3].

Поява такого ускладнення, як портальна гіпертензія, надзвичайно важлива для перебігу захворювання. На початкових стадіях захворювання портальна гіпертензія виникає як компенсаторний механізм, проте на фоні прогресування цирозу печінки стає провідною патогенетичною ланкою та суттєво впливає на клінічну картину. При підвищенні портального тиску до 25 – 30 мм рт. ст. у процес широко залучаються колатеральні шляхи гемоциркуляції. З одного боку, це перешкоджає подальшому наростанню тиску в портальній системі. З другого боку, поява анастомозів, які шунтують портальну кров через непарну та ліву вінцеву вени шлунка у тонкостінні підслизові венозні сплетіння його кардіального відділу та нижньої третини стравоходу, досить небезпечна, оскільки призводить до виникнення шлунково–кишкової кровотечі.

Кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка виникає у 50–70% хворих із цирозом печінки, рецидив кровотечі – у 70% хворих протягом першого року після інциденту. Летальність при кожному епізоді становить до 40%. Вкрай високий ризик рецидиву кровотечі, особливо протягом першого тижня, сягає 50%. Цей ризик залишається високим до 3 міс після первинної кровотечі, тому такі хворі потребують динамічного диспансерного спостереження та активної тактики лікаря і пацієнта [4 – 8].

Мініінвазивні методики профілактики рецидиву кровотечі із варикозно розширених вен стравоходу досить ефективні та повинні бути першочерговими у лікуванні даного контингенту хворих [9, 10]. Однією з таких методик є часткова емболізація селезінкової артерії, мета якої – зниження тиску в портальній системі за рахунок зменшення притоку крові [9, 11].

Мета дослідження: оцінити ефективність часткової емболізації селезінкової артерії у пацієнтів після перенесеної кровотечі портального генезу.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження було включено 39 пацієнтів, 9 (23,1%) жінок і 30 (76,9%) чоловіків, віком від 28 до 51 року, середній вік становив (42,4 ± 7,1) року, із підтвердженим діагнозом цирозу печінки, ускладненого портальною гіпертензією та кровотечею із варикозно розширених вен стравоходу (табл. 1).

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- підтверджений діагноз цирозу печінки, ускладненого портальною гіпертензією;
- вік від 18 до 60 років;
- кровотеча із варикозно розширених вен стравоходу на момент госпіталізації до стаціонару;
- відсутність на момент включення у дослідження інших ургентних станів, крім кровотечі із варикозно розширених вен стравоходу;
- відсутність на момент включення у дослідження супутньої хронічної патології, яка може суттєво вплинути на його результати;
- згода на участь у дослідженні;
- спроможність адекватно оцінювати власний стан та/або здатність заповнювати опитувальник якості життя.

Критерії невключення у дослідження:

- наявність у пацієнтів, крім цирозу печінки, інших патологічних станів, які впливають на тиск у портальній системі;
- вік молодше 18 або старше 60 років;
- наявність на момент включення у дослідження інших ургентних станів, крім кровотечі із варикозно розширених вен стравоходу;
- наявність на момент включення у дослідження супутньої хронічної патології, яка може суттєво вплинути на його результати;
- відмова від участі у дослідженні;
- неспроможність адекватно оцінювати власний стан та/або нездатність заповнювати опитувальник якості життя.

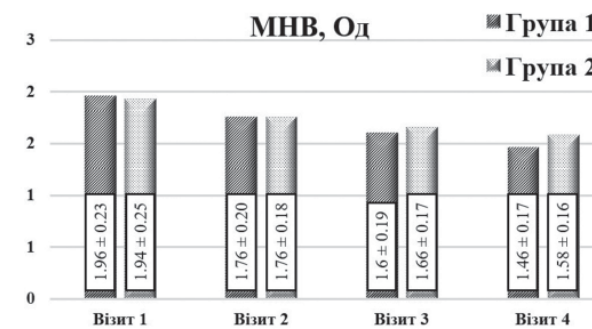
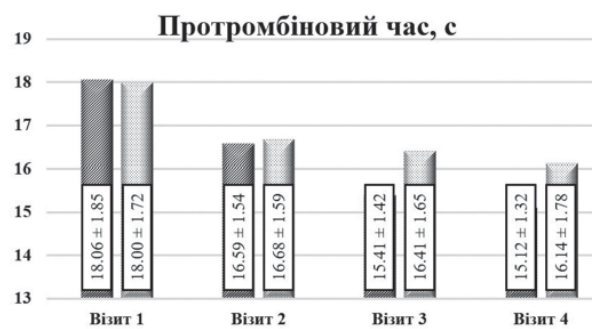
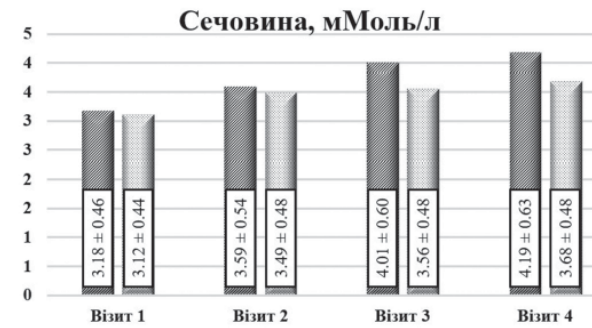
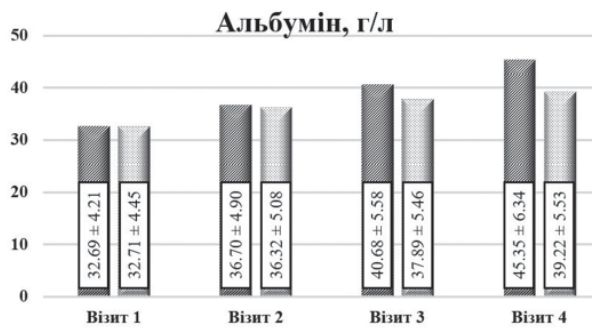
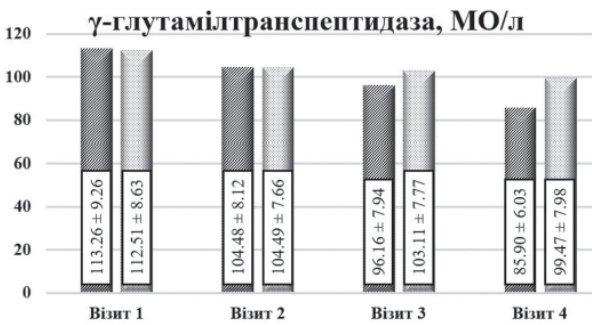
Критерії виключення із дослідження:

- відмова від продовження участі у дослідженні;
- недотримання умов дослідження та термінів його етапів;
- виникнення протягом терміну дослідження ургентних станів, не пов'язаних з основним захворюванням;
- маніфестація після включення у дослідження раніше не діагностованої супутньої патології, яка може суттєво вплинути на його результати.

При госпіталізації до стаціонару (візит 1) всім пацієнтам виконували ендоскопічне лігування варикозно розширених вен, що кривавили. Крім того, виконували профілактичне ендоскопічне лігування вариксів, потенційно небезпечних у плані можливого розвитку кровотечі.

Таблиця 1. Базові характеристики досліджуваного контингенту

| Характеристики | Кількість хворих | |
|--|------------------|------|
| | абс. | % |
| Етіологія цирозу печінки | | |
| Гепатит В | 10 | 25,6 |
| Гепатит С | 7 | 18,0 |
| Алкогольний генез | 22 | 56,4 |
| Клас захворювання за класифікацією Child-Pugh-Turcotte та відповідна кількість балів | | |
| А, 6,0 ± 0,0 | 7 | 18,0 |
| В, 7,9 ± 0,8 | 27 | 69,2 |
| С, 10,2 ± 0,5 | 5 | 12,8 |



Динаміка змін лабораторних показників функціонального стану печінки у пацієнтів обох груп.

Подальше лікування у стаціонарі проводили відповідно до чинних стандартів та протоколів.

Через 1 міс після епізоду кровотечі із варикозно розширених вен стравоходу (візит 2) пацієнтам пропонували виконання часткової емболізації селезінкової артерії з метою зниження тиску в портальній системі.

У подальшому відбувалися ще 2 візити з інтервалом в 1 міс.

Відповідно до обсягів отриманого лікування пацієнтів розподілили на дві групи. У групу 1 (n=17) увійшли пацієнти, яким виконали ендоскопічне лігування вариксів, що кривавили, та часткову емболізацію селезінкової артерії; у групу 2 (n=22) – пацієнти, яким виконали лише ендоскопічне лігування вариксів, що кривавили.

У кожній часовій точці оцінювали значення лабораторних показників, що характеризують функціональний стан печінки: загального і прямого білірубину, аланінамінотрансферази (АлТ), аспартатамінотрансферази (АсТ), гамма-глутамілтранспептидази (γ -ГТ), лужної фосфатази (ЛФ), альбуміну, сечовини, протромбінового часу (ПТЧ), міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

Отримані дані опрацьовували за допомогою пакета статистичних програм SPSS 20.0 для Windows. Для оцінки відмінностей між параметричними величинами використовували t-критерій Ст'юдента з корекцією Бонферроні-Сідака та дисперсійним аналізом (ANOVA); для оцінки відмінностей між непараметричними величинами – критерій χ^2 , χ^2 з поправкою Йетса на безперервність та двосторонній точний критерій Фішера. Для визначення впливу часткової емболізації селезінкової артерії на пігментний обмін, стан ферментної системи печінки, білковий обмін та стан системи гемостазу використовували мультифакторний дисперсійний аналіз (MANOVA). Значення р менше 0,05 вважали статистично значущими.

Результати

Протягом усього терміну дослідження у групі 1 рецидиву кровотечі не було у жодного пацієнта. У той же час у групі 2 рецидив кровотечі виник у 3 (13,6%) пацієнтів. При цьому статистична значущість відмінностей підтверджена не була (p>0,05).

Слід також зазначити, що в обох групах відбувалася зміна класу захворювання за класифікацією Child–Pugh–Turcotte. Так, у групі 1 зміна класу захворювання відбулася у 13 (76,5%) пацієнтів, причому у всіх із пониженням класу. Зміну класу С до класу А спостерігали у 1 (5,9%), класу С до класу В – у 1 (5,9%), класу В до класу А – у 11 (64,7%) пацієнтів. У групі 2 клас захворювання понизився у 12 (54,5%) пацієнтів: клас С до класу В – у 3 (13,6%), клас В до класу А – у 9 (40,9%).

Динаміка змін усіх досліджуваних лабораторних показників у межах кожної групи мала схожу тенденцію (*див. рисунок*).

У групі 1 спостерігали статистично значуще (p<0,05) покращення всіх досліджуваних показників із часом. При цьому воно мало прогресивний характер та статистич-

но значущий приріст (p<0,05) у кожній наступній часовій точці по відношенню до попередньої.

У групі 2 динаміка досліджуваних лабораторних показників була дещо іншою. Так, статистично значуще (p<0,05) покращення всіх показників відбувалось у період між першим та другим візитами. У подальшому спостерігали незначну негативну динаміку рівнів усіх досліджуваних показників, проте статистичну значущість цих змін довести не вдалося (p>0,05). У той же час, незважаючи на наявність такої негативної динаміки, всі показники як на третьому, так і на четвертому візитах залишалися достовірно (p<0,05) кращими за вихідні значення.

Порівнявши рівні досліджуваних показників між групами на кожному окремому візиті, ми отримали такі дані. На початку дослідження рівні досліджуваних показників статистично значущо (p>0,05) не відрізнялися між групами. Також статистично значущих відмінностей між групами не спостерігали на другому візиті. У групі 1 на третьому візиті значення майже всіх показників були статистично значущо (p<0,05) кращими за значення у групі 2. Винятки становили показники системи гемостазу, які на третьому візиті статистично значущо не відрізнялися між обома групами. На четвертому візиті досліджувані показники (за винятком МНВ) у групі 1 продовжували залишатися статистично значущо (p<0,05) кращими за аналогічні показники у групі 2.

Мультифакторний дисперсійний аналіз проводили лише на третьому та четвертому візитах (*табл. 2*). Це пов'язано з тим, що виконання часткової емболізації селезінкової артерії виконували на другому візиті. При дослідженні впливу даного хірургічного втручання на показники пігментного обміну та показники системи гемостазу достовірність залежності зростала з часом та набувала статистичної значущості лише на четвертому візиті. У той же час при дослідженні впливу часткової емболізації селезінкової артерії на рівні печінкових ферментів та показники білкового обміну достовірність залежності також зростала з часом, проте набуття нею статистичної значущості спостерігали вже на третьому візиті.

Обговорення

Два нещодавно проведені масштабні мета-аналізи свідчать, що попри значні успіхи у результатах ендоскопічного лікування кровотечі із варикозно розширених вен стравоходу проблема рецидивів залишається вкрай актуальною, а тому потребує пошуку нових шляхів її вирішення [12, 13].

Як можна побачити із результатів нашого дослідження, у пацієнтів обох груп протягом першого місяця відбувалося покращення всіх лабораторних показників функціонального стану печінки. Аналогічна тенденція була продемонстрована у наших більш ранніх роботах [14]. Пояснюється це призначенням усім пацієнтам, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу шлунково-кишкової кровотечі портального генезу, комплексного лікування, направлено на покращення не лише функці-

Таблиця 2. **Вплив часткової емболізації селезінкової артерії на окремі фізіологічні системи печінки (результати MANOVA)**

| Фізіологічні системи печінки | Результати MANOVA |
|--|---|
| Пігментний обмін (загальний білірубін, прямий білірубін) | |
| візит 3 | F (2, 36) = 2,355; p = 0,109; Wilk's Λ = 0,884 |
| візит 4 | F (2, 36) = 13,983; p < 0,001; Wilk's Λ = 0,563 |
| Печінкові ферменти (АлТ, АсТ, γ -ГТ, ЛФ) | |
| візит 3 | F (4, 34) = 7,252; p < 0,001; Wilk's Λ = 0,540 |
| візит 4 | F (4, 34) = 25,459; p < 0,001; Wilk's Λ = 0,250 |
| Білковий обмін (альбумін, сечовина) | |
| візит 3 | F (2, 36) = 4,629; p = 0,016; Wilk's Λ = 0,795 |
| візит 4 | F (2, 36) = 9,073; p = 0,001; Wilk's Λ = 0,665 |
| Система гемостазу (ПТЧ, МНВ) | |
| візит 3 | F (2, 36) = 2,153; p = 0,131; Wilk's Λ = 0,893 |
| візит 4 | F (2, 36) = 3,724; p = 0,034; Wilk's Λ = 0,829 |

онального стану печінки, а й загального стану пацієнта.

У подальшому відсутність будь-яких маніпуляцій та підтримувальної терапії у пацієнтів групи 2 призводила до відсутності позитивної динаміки їх стану.

Натомість у пацієнтів групи 1, яким з метою зниження тиску в портальній системі виконували часткову емболізацію селезінкової артерії, прогресивно покращувалися як показники функціонального стану печінки, так і якість життя пацієнтів. Корекція портальної гіпертензії і медикаментозна, і хірургічним шляхом дозволяє покращити стан пацієнтів, знизити частоту рецидивів кровотечі із варикозно розширених вен стравоходу та шлунка, відтермінувати трансплантацію печінки та знизити показник загальної летальності у даного контингенту хворих [15, 16].

Клінічні дані, дані лабораторних досліджень, а також результати мультифакторного дисперсного аналізу свідчать про ефективність часткової емболізації селезінкової артерії, що проявляється покращенням стану пацієнта, зниженням частоти рецидиву кровотечі із варикозно розширених вен стравоходу та позитивною динамікою лабораторних показників функціонального стану печінки.

Висновки

Виконання емболізації селезінкової артерії пацієнтам із цирозом печінки, які перенесли кровотечу із варикозно розширених вен стравоходу, приводить до покращення їх стану, що проявляється зниженням класу захворювання за класифікацією Child–Pugh–Turcotte, зниженням частоти рецидиву кровотечі та позитивною динамікою лабораторних показників функціонального стану печінки.

Фінансування. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи “Розробка та впровадження інноваційних технологій у лікування та профілактику кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу” (державний реєстраційний номер 0120U101363). Робота виконана без залучення додаткових джерел фінансування.

Внесок кожного учасника. Петрушенко В. В. – концепція і дизайн дослідження, збір та опрацювання матеріалу, аналіз отриманих даних; Гребенюк Д. І. – концеп-

ція і дизайн дослідження, збір та опрацювання матеріалу, аналіз отриманих даних, написання статті.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що вони не мають конфлікту інтересів.

Етичне твердження. Усі процедури, які виконували в дослідженнях із залученням учасників, відповідали етичним стандартам інституційного та/або національного дослідницького комітету, а також Гельсінській декларації 1964 р. і її більш пізнім змінам або порівнянним етичним стандартам.

У цій статті не міститься ніяких даних щодо досліджень з тваринами, виконаних будь-ким з авторів.

References

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014 May 17;383(9930):1749–61. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5. Epub 2014 Jan 28. PMID: 24480518.
2. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 21;20(23):7312–24. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7312. PMID: 24966602; PMCID: PMC4064077.
3. Gross M. Liver cirrhosis and the most common complications: diagnosis and treatment. *MMW Fortschr Med*. 2015 Mar 26;157 Suppl 1:75–9. German. doi: 10.1007/s15006-015-2550-3. PMID: 26012993.
4. Buechter M, Kahraman A, Manka P, Gerken G, Jochum C, Canbay A, et al. Spleen and Liver Stiffness Is Positively Correlated with the Risk of Esophageal Variceal Bleeding. *Digestion*. 2016;94(3):138–44. doi: 10.1159/000450704. Epub 2016 Oct 19. PMID: 27756066.
5. Brunner F, Berzigotti A, Bosch J. Prevention and treatment of variceal haemorrhage in 2017. *Liver Int*. 2017 Jan;37 Suppl 1:104–15. doi: 10.1111/liv.13277. PMID: 28052623.
6. Moctezuma Velázquez C, Abalde JG. Non-invasive diagnosis of esophageal varices after Baveno VI. *Turk J Gastroenterol*. 2017 May;28(3):159–65. doi: 10.5152/tjg.2017.16744. PMID: 28492370.
7. Hernández-Gea V, Berbel C, Baiges A, García-Pagán JC. Acute variceal bleeding: risk stratification and management (including TIPS). *Hepatology*. 2018 Feb;66(2):581–90. doi: 10.1007/s12072-017-9804-3. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28634688.
8. Tayyem O, Bilal M, Samuel R, Merwat SK. Evaluation and management of variceal bleeding. *Dis Mon*. 2018 Jul;64(7):312–20. doi: 10.1016/j.disamonth.2018.02.001. Epub 2018 Mar 7. PMID: 29525376.
9. Petrusenko VV, Hrebenuk DI, Radoha YV, Tsyhalko DV, Melnychuk MO, Dorozhynskyi YA, et al. Prevention of bleeding in patients with portal hypertension syndrome. *Medicini perspektivi*. 2018;23(4):164–5. Ukrainian.

10. Ishikawa T, Sasaki R, Nishimura T, Aibe Y, Saeki I, Iwamoto T, et al. A novel therapeutic strategy for esophageal varices using endoscopic treatment combined with splenic artery embolization according to the Child–Pugh classification. *PLoS One*. 2019 Sep 26;14(9):e0223153. doi: 10.1371/journal.pone.0223153. PMID: 31557230; PMCID: PMC6762126.
11. Smith M, Ray CE. Splenic artery embolization as an adjunctive procedure for portal hypertension. *Semin Intervent Radiol*. 2012 Jun;29(2):135–9. doi: 10.1055/s-0032-1312575. PMID: 23729984; PMCID: PMC3444868.
12. Li QQ, Li HY, Bai ZH, Philips CA, Guo XZ, Qi XS. Esophageal collateral veins in predicting esophageal variceal recurrence and rebleeding after endoscopic treatment: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2020 Feb 27;8(5):355–361. doi: 10.1093/gastro/goaa004. PMID: 33163190; PMCID: PMC7603868.
13. Hu Z, Zhang D, Swai J, Liu T, Liu S. Risk of rebleeding from gastroesophageal varices after initial treatment with cyanoacrylate; a systematic review and pooled analysis. *BMC Gastroenterol*. 2020 Jun 9;20(1):181. doi: 10.1186/s12876-020-01333-9. PMID: 32517718; PMCID: PMC7285616.
14. Petrusenko VV, Grebeniuk DI, Lonskii KL, Gladkykh VY, Kedyk OO, Rosha LH. Efficacy of l-ornithine l-aspartate in patients with esophageal variceal bleeding. *World of Medicine and Biology*. 2021;76(2):112–117. doi: 10.26724/2079-8334-2021-2-76-112-117.
15. Townsend SA, Karkhanis S, Tripathi D, Mueisan P, Zia Z, Elsharkawy AM. Rescue from liver transplantation: TIPSS and thrombectomy successfully treat a case of acute Budd–Chiari syndrome complicated by portal vein thrombosis. *BJR Case Rep*. 2016 Jul 27;3(1):20160059. doi: 10.1259/bjrcr.20160059. PMID: 30363345; PMCID: PMC6159308.
16. Sauerbruch T, Schierwagen R, Trebicka J. Managing portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *F1000Res*. 2018 May 2;7:F1000 Faculty Rev-533. doi: 10.12688/f1000research.13943.1. PMID: 29780579; PMCID: PMC5934688.

Надійшла 18.09.2021