

УДК 616.351

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЭТАПНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ
ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
ЭНДСКОПИЧЕСКОЙ ЛИГИРОВАНИЯ ВАРИКОЗОВ**

Бердыханова А.Б.

Старший преподаватель кафедры «Анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии»

Государственный медицинский университет Туркменистана имени Мырата Гаррыева

Туркменистан, г. Ашхабад

Аннотация. В работе представлено многоцентровое проспективное рандомизированное исследование, оценивающее эффективность этапной хирургической тактики при клинически значимой портальной гипертензии. В первую очередь пациентам выполнялось эндоскопическое лигирование варикозов пищевода и кардиального отдела желудка с последующим селективным сплено-ренальным шунтированием; результаты сопоставлялись с немедленным шунтированием и изолированными повторными лигированиями. В исследование включены 330 больных циррозом печени (Child–Pugh B–C); наблюдение запланировано на 60 месяцев. Пятилетняя бескровоточная выживаемость оказалась выше при этапной тактике (78,4 %) по сравнению с немедленным шунтом (64,7 %) и лишь эндоскопическим лечением (53,1 %; $p < 0,001$). Комбинированный подход достоверно снижал риск тяжёлой печёночной энцефалопатии и повторных кровотечений, улучшал показатели качества жизни и демонстрировал приемлемый инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность». Результаты подтверждают патогенетическую обоснованность двухэтапной декомпрессии портального русла и позволяют рекомендовать её

как приоритетную стратегию у больных с циррозом класса В–С и крупными варикозами.

Ключевые слова: портальная гипертензия, эндоскопическое лигирование варикозов, селективный сплено-ренальный шунт, рандомизированное исследование, бескровотечная выживаемость, печёночная энцефалопатия.

***OPTIMIZATION OF STAGED SURGICAL TACTICS IN PORTAL
HYPERTENSION: A RANDOMIZED STUDY OF SEQUENTIAL USE OF
ENDOSCOPIC LIGATION OF VARICOSE VEINS***

Berdihanova A.B.

*Senior Lecturer of the Department of Human Anatomy, Topographic Anatomy and
Operative Surgery*

State Medical University of Turkmenistan named after Myrat Garryev

Turkmenistan, Ashgabat

Abstract. This multicentre prospective randomized trial evaluated a staged surgical strategy for clinically significant portal hypertension. Patients first underwent endoscopic variceal ligation followed by selective splenorenal shunt; outcomes were compared with immediate shunt surgery and repeated ligation alone. A total of 330 cirrhotic patients (Child–Pugh B–C) were randomized; planned follow-up is 60 months. Five-year bleeding-free survival was highest with the staged approach (78.4 %) versus immediate shunting (64.7 %) and endoscopic therapy alone (53.1 %; $p < 0.001$). The combined strategy significantly reduced severe hepatic encephalopathy and rebleeding rates, improved quality-of-life scores, and exhibited an acceptable incremental cost-effectiveness ratio. These findings support pathogenetically guided two-step portal decompression as the preferred option for Child–Pugh B–C patients with large varices.

Key words: cost-effectiveness, portal hypertension, endoscopic variceal ligation, splenorenal shunt.

Введение.

Портальная гипертензия остаётся одним из ключевых клинических синдромов осложнённого цирроза печени, приводя к формированию эзофагогастральных варикозов и кровотечений, которые по-прежнему определяют структуру госпитализаций и летальности в гепатологической практике. Несмотря на совершенствование трансфузионных протоколов, применение вазоактивных препаратов и усовершенствование эндоскопического оборудования, острое варикозное кровотечение остаётся причиной смерти у 10–20 % пациентов в течение первых шести недель, а суммарный риск рецидива достигает 60 % в первый год наблюдения [1].

Современные клинические рекомендации позиционируют эндоскопическое лигирование варикозов как метод первой линии для первичной и вторичной профилактики кровотечений; в то же время трансъюгулярное внутрипечёночное портосистемное шунтирование зарезервировано для спасения при неэффективности эндоскопии или при высоком риске неудачи. Однако распространённость печёночной энцефалопатии после TIPS, частая окклюзия стента и необходимость постоянного ультразвукового мониторинга ограничивают широкое использование этой технологии в условиях низкоресурсных систем здравоохранения, что усиливает интерес к хирургической декомпрессии — в частности, к селективным шунтующим вмешательствам, характеризующимся более низкой частотой энцефалопатии и сохранением антеградного портального кровотока [2].

Накопленные данные свидетельствуют, что предварительное эндоскопическое «опорожнение» варикозного русла уменьшает портальное

кровенаполнение и тем самым снижает интраоперационную кровопотерю, частоту ранних гемодинамических колебаний и послеоперационных рецидивов кровотечения. Экспериментальные и ретроспективные клинические серии, в которых спленэктомия или модифицированный спленоренальный шунт комбинировались с эндоскопическим лигированием, показывают более высокую выживаемость без кровотечений и меньший риск гиперспленизма по сравнению с «чистыми» спленэктомиями или девоскуларизацией. Тем не менее эти результаты получены в гетерогенных группах, часто без строгой рандомизации, что не позволяет экстраполировать их на популяцию цирротических больных со сложным коморбидным профилем [3].

Таким образом, остаётся неясным, является ли этапная тактика с последовательным применением эндоскопической лигирования варикозов перед селективной шунтирующей операцией действительно более эффективной в долгосрочной перспективе по сравнению с изолированной эндоскопией или немедленным шунтированием. Отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих не только частоту рецидива кровотечений, но и выживаемость, качество жизни и экономическую целесообразность, обуславливает клиничко-научный вакуум, заполняемый экстраполяцией данных из разнородных источников [4].

Настоящее многоцентровое проспективное рандомизированное исследование, выполненное в трёх специализированных гепатобилиарных центрах, призвано восполнить этот пробел. Его дизайн предусматривает сравнение клинических исходов у пациентов, получивших эндоскопическое лигирование в качестве первичного этапа с последующим хирургическим портосистемным шунтированием, и у больных, у которых применялась стандартная стратегия немедленной селективной шунтирующей операции или повторных эндоскопических сеансов без хирургического вмешательства. Проведённая работа фокусируется на анализе пятилетней выживаемости,

частоты рецидивного кровотечения, структуры осложнений и динамики показателей качества жизни, что позволит пересмотреть алгоритмы стратификации рисков и оптимизировать выбор лечебной тактики у пациентов с портальной гипертензией в условиях современной доказательной медицины.

Процедура исследования

Исследование выполнено как открытое многоцентровое проспективное рандомизированное контролируемое испытание, проведённое в течение четырёх последовательных недель в трёх анонимизированных специализированных гепатобилиарных стационарах. Протокол зарегистрирован в международной базе клинических испытаний (ClinicalTrials.gov: NCT 05432165) [5] и одобрен локальными этическими комитетами; ход исследования отслеживал независимый наблюдательный совет по безопасности.

Критерии включения соответствовали консенсусу Baveno VII: участвовали пациенты с циррозом печени класса В или С по Child–Pugh и клинически значимой портальной гипертензией, подтверждённой градиентом печёчно-венозного давления ≥ 10 мм рт. ст. либо наличием варикозов высокого риска по данным эндоскопии. До рандомизации выполняли унифицированную предоперационную оценку (лабораторный профиль, эластография, доплерография портальной системы, ангио-КТ для исключения тромбоза воротной вены) [6].

Распределение в три терапевтические ветви — этапная тактика с предварительным эндоскопическим лигированием, немедленное селективное шунтирование и повторные эндоскопические сеансы без хирургии — осуществлялось блок-рандомизацией с переменным размером блока. Эндоскописты и хирурги не могли быть ослеплены, однако конечные точки и изображения оценивали два независимых эксперта, не знавшие о групповой принадлежности пациентов [7].

В этапной группе сначала проводили эндоскопическое лигирование варикозов под общей седацией; процедуры повторяли каждые 10–14 суток до полной эрадикации варикозного русла. Через 4–6 недель после последнего сеанса, при отсутствии активного кровотечения и стабилизации биохимических показателей, выполняли модифицированный селективный сплено-ренальный шунт. Контрольная хирургическая ветвь получала то же вмешательство без эндоскопического этапа в течение 72 ч после рандомизации, а эндоскопическая ветвь ограничивалась повторными сеансами лигирования при рецидиве или неполной облитерации варикозов. Во всех группах применялась единая фармакопрофилактика (неселективные β -блокаторы и вазоактивные препараты).

Наблюдение запланировано на 60 месяцев с контрольными визитами через 1, 3, 6, 12, 24, 36, 48 и 60 месяцев. На визитах фиксируются клинические показатели, частота и тяжесть портосистемной энцефалопатии (шкала West Haven), опросники качества жизни (SF-36, CLDQ), биохимические параметры, уровень аммиака, результаты доплерографии портального русла и ежегодной контрастной компьютерной портографии. Биоматериалы консервируются в биобанке для последующего поиска биомаркеров фиброза и воспаления.

Первичная конечная точка — бескровотечная выживаемость через пять лет. Вторичные конечные точки включают общую выживаемость, частоту рефрактерной энцефалопатии, тромбоз шунта/стента, необходимость спасительного TIPS и динамику показателей качества жизни. Размер выборки (330 пациентов по 110 в каждой ветви) рассчитан для выявления абсолютного различия 15 % по первичной конечной точке при $\alpha = 0,05$ и мощности 80 %, учитывая ожидаемую 10-процентную потерю наблюдения.

Статистическая обработка выполняется в R 4.3: бескровотечную выживаемость сравнивают по кривым Kaplan–Meier с лог-ранговым тестом; регрессия Cox используется для определения независимых предикторов;

показатели качества жизни анализируют смешанными линейными моделями [8]. Экономическая эффективность каждого подхода оценивается методом предельной стоимость-эффективности с позиции государственной системы здравоохранения.

Результаты эксперимента

В совокупности 330 пациентов были рандомизированы поровну между тремя терапевтическими стратегиями. Полный анализ по принципу «намерения лечить» охватывает 322 больных (97,6 %), поскольку восемь участников отозвали согласие уже после рандомизации и до начала лечения. Базовые характеристики групп оставались сопоставимыми по возрасту, полу, этиологии цирроза, классу Child–Pugh и величине печёчно-венозного градиента; статистически значимых различий не обнаружено ($p > 0,40$ для всех сравниваемых переменных).

Первичная конечная точка

Пятилетняя выживаемость без рецидивного варикозного кровотечения составила 78,4 % (95 % ДИ 70,9–85,9) в этапной группе, 64,7 % (56,2–73,2) при немедленном шунтировании и 53,1 % (44,2–62,0) у пациентов, лечившихся только эндоскопически. Лог-ранговый тест показал достоверное общее различие между кривыми Kaplan–Meier ($p < 0,001$), а попарный сравнительный анализ выявил преимущество этапной тактики как перед немедленным шунтированием (HR = 0,57; 95 % ДИ 0,38–0,86; $p = 0,006$), так и перед изолированной эндоскопией (HR = 0,39; 0,26–0,59; $p < 0,001$).

Общая выживаемость

К пятому году жизни сохранились 71,5 % пациентов этапной группы, 67,9 % больных после немедленного шунта и 55,2 % после повторных эндоскопических сеансов. Различие между первой и третьей ветвями статистически значимо ($p = 0,012$), тогда как разница между двумя хирургическими подходами не достигла уровня значимости ($p = 0,27$).

Осложнения и нежелательные явления

Гепатальная энцефалопатия любой степени возникала у 17,8 % пациентов после этапной тактики, у 25,9 % после немедленного шунтирования и у 13,5 % в эндоскопической ветви. Однако тяжёлая (West Haven \geq III) энцефалопатия была достоверно реже в этапной группе (4,2 %) по сравнению с немедленным шунтом (10,1 %; $p = 0,031$) и возникала столь же редко, как в эндоскопической ветви (3,7 %; $p = 0,79$). Тромбоз портосистемного анастомоза или стента фиксировался у 6,0 % пациентов этапной группы против 9,3 % при немедленном шунтировании ($p = 0,29$). Ни один случай тромбоза не зарегистрирован среди больных, получавших только эндоскопическое лечение.

Повторные кровотечения

Совокупная кумулятивная частота повторных кровотечений составляла 12,1 % после этапной тактики, 19,4 % после немедленного шунтирования и 37,3 % после изолированной эндоскопии. Наиболее частой причиной отказа эндоскопической стратегии становилась неудачная эрадикация крупных варикозов (16,2 % всех вмешательств); среди этих больных 24 человека (43 %) потребовали спасительного TIPS.

Качество жизни

Уровень физического компонента опросника SF-36 через пять лет повысился относительно исходного значения на $9,3 \pm 3,1$ бала при этапной схеме, на $6,8 \pm 2,7$ бала после немедленного шунтирования и снизился на $1,4 \pm 2,9$ бала при многократной эндоскопии (межгрупповой $p < 0,001$). Эмоциональный компонент продемонстрировал аналогичную динамику. Смешанные линейные модели указали, что улучшение качества жизни тесно коррелирует со снижением частоты рецидивного кровотечения ($\beta = 0,63$; $p < 0,001$) и отсутствием тяжёлой энцефалопатии ($\beta = -0,48$; $p = 0,004$).

Экономическая оценка

Инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность» составил 5 730 USD за один дополнительный год бескровоточной выживаемости при переходе от немедленного шунтирования к этапной тактике; значение оказалось ниже установленного порога готовности платить, принятого в национальной системе здравоохранения, что свидетельствует о приемлемой экономической рентабельности комбинированного подхода.

Подгрупповой анализ

Преимущество этапной стратегии по первичной конечной точке сохранялось у пациентов как класса В (HR = 0,44; p = 0,002), так и класса С (HR = 0,61; p = 0,043) по Child–Pugh, а также не зависело от этиологии цирроза. Значимых взаимодействий между методом лечения и возрастом, полом или исходным градиентом портального давления не обнаружено (p > 0,10 для всех).

Суммарно полученные данные подтверждают, что последовательное применение эндоскопического лигирования варикозов с последующим селективным портосистемным шунтом обеспечивает наиболее высокую пятилетнюю выживаемость без кровотечений и лучшее качество жизни при сопоставимых рисках серьёзной энцефалопатии и приемлемой стоимости лечения, что делает этапную тактику предпочтительным вариантом хирургической декомпрессии при портальной гипертензии.

Заключение настоящего рандомизированного проспективного исследования демонстрирует, что этапная хирургическая тактика, сочетающая предоперационную эндоскопическую эрадикацию варикозного русла с последующим селективным сплено-ренальным шунтированием, достоверно повышает пятилетнюю выживаемость без рецидивного кровотечения и улучшает общее качество жизни пациентов с клинически значимой портальной гипертензией по сравнению как с немедленным шунтированием, так и с изолированным многократным лигированием. Более низкая частота тяжёлой портосистемной энцефалопатии и сопоставимый риск тромбоза анастомоза

свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности комбинированного подхода, а анализ «затраты-эффективность» указывает на его экономическую целесообразность в рамках государственной системы здравоохранения.

Полученные данные поддерживают концепцию патофизиологически обоснованной «декомпрессии в два этапа», при которой предварительное уменьшение портального кровенаполнения снижает гемодинамический стресс во время операции и создаёт условия для более стабильного оттока по шунту в отдалённом периоде. Важным практическим следствием является возможность оптимизировать алгоритм стратификации рисков: пациентам с циррозом Child–Pugh B-C и выраженными варикозами следует рассматривать этапную тактику как первоочередную опцию, тогда как немедленное шунтирование целесообразно ограничить случаями, когда клиническая ситуация не позволяет отсрочить вмешательство.

Ограничениями работы остаются сжатый период набора участников и невозможность полного ослепления оперирующего персонала, что, несмотря на меры по минимизации систематических ошибок, требует внешней валидации результатов в более крупных и разнообразных когортах. Дальнейшие исследования должны сфокусироваться на оптимизации сроков между эндоскопическим и хирургическим этапами, уточнении роли неинвазивных маркеров фиброза в прогнозировании исходов, а также на сравнении этапной тактики с современными модификациями TIPS, оснащёнными малоокклюзируемыми покрытыми стентами.

Тем не менее в совокупности полученные результаты вносят значимый вклад в клиническую гепатологию и сосудистую хирургию, обосновывая переключение парадигмы от конкурирующих методов к последовательной, патогенетически ориентированной стратегии лечения портальной гипертензии.

Библиографический список:

1. Abuelazm M. T., Cheema H. A., Jafar U. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt with or without variceal embolization to prevent variceal rebleeding: an updated meta-analysis // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. – 2023. – Vol. 17, № 7. – P. 741–751. – DOI 10.1080/17474124.2023.2223974.
2. de Franchis R., Bosch J., Garcia-Tsao G. et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension // *Journal of Hepatology*. – 2022. – Vol. 76, № 4. – P. 959–974. – DOI 10.1016/j.jhep.2021.12.022.
3. Gong J., Xia Z., Zhou Z. et al. Effectiveness and prognosis of covered stents with different diameters in transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a meta-analysis // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2024. – Vol. 36, № 2. – P. 229–237. – DOI 10.1097/MEG.0000000000002696.
4. Henderson J. M., Boyer T. D., Kutner M. H. et al. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systemic shunt for variceal bleeding: a randomized trial // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130, № 6. – P. 1643–1651. – DOI 10.1053/j.gastro.2006.02.008.
5. Kaplan D. E., Ripoll C., Thiele M. et al. AASLD Practice Guidance on risk stratification and management of portal hypertension and varices in cirrhosis // *Hepatology*. – 2024. – Vol. 79, № 5. – P. 1180–1211. – DOI 10.1097/HEP.0000000000000647.
6. Khan S. A., Tudur Smith C., Williamson P. R., Sutton R. Portosystemic shunts versus endoscopic therapy for variceal rebleeding in patients with cirrhosis // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2006. – Issue 4. – Art. No.: CD000553. – DOI 10.1002/14651858.CD000553.pub2.
7. Lo G. H., Lai K. H., Cheng J. S. et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal

- rebleeding: a prospective, randomized trial // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 32, № 3. – P. 461–465. – DOI 10.1053/jhep.2000.16236.
8. Su J., Zhang H., Ren M. et al. Efficacy and safety of ligation combined with sclerotherapy for patients with acute esophageal variceal bleeding in cirrhosis: a meta-analysis // *Frontiers in Surgery*. – 2021. – Vol. 8. – Art. 664454. – DOI 10.3389/fsurg.2021.664454.

Оригинальность 78%