

На правах рукописи

ВАЛЕЕВ МАКСИМ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ**

3.1.9. Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Уфа – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Тимербулатов Шамиль Вилевич

Официальные оппоненты:

Климович Игорь Николаевич, доктор медицинских наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной хирургии

Вербицкий Владимир Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор,
Государственное бюджетное учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, ведущий научный сотрудник отдела неотложной хирургии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 г. в __ часов на заседании диссертационного совета 21.2.004.01 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (http://www.bashgmu.ru/science_and_innovation/dissertatsionnyy-sovet/dissertatsii) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Автореферат разослан «__» _____ 2022 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
Доктор медицинских наук,
доцент

Валерий Уралович Сатаев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Острые гастродуоденальные кровотечения (ОГДК) остаются одним из самых сложных разделов в urgentной хирургии (Гостищев В.К. и др., 2011; Чередников Е.Ф. и др., 2012; Жданов А.И и др., 2014; Шапкин Ю.Г. и др., 2014). Ежегодная заболеваемость в мире составляет около 100 случаев на 100000 населения (Чередников Е.Ф. и др., 2014; Hearnshaw S.A. et al, 2011). В последние годы отмечается рост заболеваемости. Рост заболеваемости можно связать с возросшим количеством пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, дезагреганты и антикоагулянты.

Основными факторами риска развития летального исхода при ОГДК являются – рецидив кровотечения (РК), пожилой возраст пациента и декомпенсированное сопутствующее заболевание (Ljubicic N. et al., 2012). По данным ряда исследований, РК в большей степени характерен для ОГДК язвенной этиологии и возникает в 5-15% случаев (Leerdam M.E., et al., 2003; Barkun A. et al., 2004; Jairath V. et al., 2012; Del Piano M. et al., 2013). В исследовании R. Jimenez-Rosales et al. (2019) анализировались 507 случаев острых гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии (ОГДЯК). Из них у 88 пациентов (17,3%) произошел РК. Летальность в группе рецидивных кровотечений составила 29,5%. Тот же показатель для пациентов, у которых не произошло РК составил 5,5%.

Время наступления РК предвидеть сложно, однако есть возможность прогнозировать его развитие у каждого пациента. Стратификация риска развития неблагоприятного исхода при ОГДЯК является одним из инструментов, способных улучшить результаты лечения и снизить летальность. В связи с этим, прогнозирование развития таких неблагоприятных исходов, как РК и смерть, являются важнейшими задачами, решение которых может определить исход заболевания.

Таким образом, распространенность заболевания, высокая частота рецидивов, сопровождающихся неудовлетворительными результатами лечения,

говорят об актуальности темы и необходимости совершенствования прогнозирования неблагоприятных исходов при ОГДК и оптимизации выбора лечебной тактики.

Цель исследования: улучшение результатов лечения пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями путем прогнозирования рецидива и выбора оптимальной лечебной тактики.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с ОГДК, находившихся на стационарном лечении в Белорецкой центральной районной клинической больнице в период с 2008 по 2018 гг.

2. На основании статистического анализа выявить клинические, лабораторные и эндоскопические предикторы рецидива язвенного кровотечения.

3. Разработать шкалу прогнозирования рецидива язвенного кровотечения и оценить качество прогнозной системы в клинической практике.

4. Разработать алгоритм выбора лечебной тактики для пациентов с язвенными кровотечениями, основанный на прогнозировании рецидива кровотечения.

5. Внедрить разработанную шкалу прогноза рецидива кровотечения и алгоритм выбора лечебной тактики в клиническую практику.

Научная новизна. На основании проведенного поэтапного статистического анализа разработана оригинальная шкала прогноза рецидива язвенного кровотечения (заявка на патент РФ № 2021134248 от 23.11.2021). Разработанная шкала демонстрирует более высокое качество прогноза на практике, в сравнении с аналогами.

На основании ретроспективного анализа установлено преимущество срочных оперативных вмешательств, выполняемых при высоком риске рецидива язвенного кровотечения, в сравнении с экстренными операциями, предпринимаемыми на фоне рецидива.

Предложен оригинальный алгоритм выбора лечебной тактики у пациентов с язвенными кровотечениями, позволивший улучшить результаты лечения.

Практическая значимость работы. Разработан комплекс мер профилактики рецидива язвенного кровотечения. Оригинальная шкала прогноза рецидива язвенного кровотечения имеет в своем составе клинические, лабораторные и эндоскопические критерии, позволяя в кратчайшие сроки провести дифференцировку пациентов в группу низкого или высокого риска развития рецидива. Алгоритм выбора лечебной тактики, основанный на прогнозировании рецидива язвенного кровотечения, позволяет осуществить индивидуальный подход к лечению и оценить необходимость срочного оперативного вмешательства у каждого отдельно взятого пациента.

Положения, выносимые на защиту:

1. Заболеваемость язвенными кровотечениями остается на стабильно высоком уровне и не имеет тенденции к снижению, составляя в среднем, за анализируемый период, 22,6 случаев на 100000 населения. Рецидив кровотечения является частым осложнением течения заболевания, возникая в 21,7% случаев. Летальность при язвенных кровотечениях остается высокой, составляя 6,3%.

2. Рецидив язвенного кровотечения является фактором риска наступления летального исхода (OR=68,9; 95% CI 8,8-539,7), а оперативные лечения, проводимые по экстренным показаниям на фоне рецидива кровотечения демонстрируют неудовлетворительные результаты лечения (послеоперационная летальность – 26,8%).

3. Наиболее значимыми прогностическими критериями рецидива язвенного кровотечения являются – шоковый индекс, эндотип по Forrest, локализация язвы, количество эритроцитов, мочевины и общего белка крови.

4. Разработанная шкала обладает более высоким качеством прогноза рецидива язвенного кровотечения в сравнение со шкалами Glasgow-Blatchford score и Rockall score – AUROC составляет 0,877 (95% ДИ: 0,820-0,934), 0,784 (95% ДИ:0,696-0,872), 0,731 (95% ДИ:0,634-0,829) соответственно.

Апробация работы. Материалы диссертации были представлены и обсуждены на 12 Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» (г. Санкт-Петербург, 13-14 мая 2021г), на V Всероссийской

научно-практической конференции с международным участием молодых ученых, аспирантов и студентов «Актуальные проблемы медико-биологических дисциплин» (г. Саранск, 20 мая 2021г).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 5 статей в журналах, входящих в перечень изданий, рекомендуемых ВАК РФ для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций и 2 статьи в журналах, индексируемых базой данных Scopus. Подана заявка на изобретение РФ «Способ прогнозирования рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения» (№ 2021134248 от 23.11.2021).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 36 таблицами, 38 рисунками. Указатель литературы содержит 154 источника, из которых отечественных – 40, иностранных - 114.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика клинического материала. Диссертационное исследование состояло из 4 этапов. Для первого этапа исследования анализировались все без исключения случаи кровотечений из верхних отделов ЖКТ за 10-летний период. Критерии включения больных на втором, третьем и четвертом этапах исследований были следующими: согласие пациента, клинические проявления гастродуоденального кровотечения (рвота свежей или измененной кровью, мелена, коллапс); язва желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК) в качестве источника кровотечения; диагностическая гастроскопия, клинические и биохимические анализы, выполненные в течение 2 часов от момента поступления. Критерии исключения больных из исследования: возраст менее 18 лет, наличие варикозного расширения вен пищевода или желудка, признаки кровотечения из нижних отделов ЖКТ, наличие у пациента гемофилии, наличие у пациента цирроза печени.

Первый этап посвящен ретроспективному исследованию, в котором проведен анализ частоты, причин и результатов лечения больных с гастродуоденальными кровотечениями с применением общеизвестных методов в ГБУЗ РБ Белорецкой центральной районной клинической больнице за период 2008-2018 гг. В исследование включено 472 пациента с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ различной этиологии. Второй этап посвящен клиническому исследованию, в частности, разработке прогностической шкалы для оценки степени риска рецидива язвенного кровотечения и алгоритма выбора лечебной тактики. В исследование включено 240 пациентов с язвенными кровотечениями. Пациенты были разделены на 2 группы сравнения. В 1 группу включены 52 пациента, у которых случился РК; во 2 группу включены 188 пациентов, у которых РК не произошло. Характеристика групп сравнения представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика групп сравнения 2 этапа исследования

Характеристика	1 группа (РК произошел)	2 группа (РК не было)
Количество, n	52	188
Возраст:		
Медиана, лет(ИР)	55 (44-70)	55 (45-63)
Максимальный, лет	19	18
Минимальный, лет	92	88
Пол:		
Мужчины, n(%)	44 (84,6%)	142 (75,5%)
Женщины, n(%)	8 (15,4%)	46 (24,5%)
Симптомы:		
Рвота, n(%)	27 (51,9%)	92 (48,9%)
Мелена, n(%)	41 (78,8%)	141 (75%)
Коллапс, n(%)	23 (44,2%)	42 (22,3%)
Локализация:		
Желудок, n(%)	32 (61,5%)	119 (63,3%)
ДПК, n(%)	20 (38,5%)	69 (36,7%)
Неблагоприятные исходы:		
Оперативное лечение, n(%)	41 (78,8%)	14 (7,4%)
П/операционная летальность, n(%)	11 (26,8%)	Не было
Общая летальность, n(%)	14 (26,9%)	1 (0,5%)

На третьем этапе проводилась проверка качества прогноза разработанной шкалы и сравнение ее с аналогами (mGBS, RS). В исследование было включено

100 пациентов, пролеченных по поводу язвенного кровотечения в хирургическом отделении Больницы скорой медицинской помощи г. Уфы. Общая характеристика групп сравнения представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика пациентов, включенных в 3 этап исследования

Характеристика	Количество
Возраст, лет	
Минимальный	18
Максимальный	85
Медиана(интерквартильный размах)	56 (45-65)
Пол	
Мужчины	77 (77%)
Женщины	23 (23%)
Симптомы:	
Рвота	54 (54%)
Мелена	74 (74%)
Коллапс	15 (15%)
Локализация:	
Желудок	59 (59%)
ДПК	41 (41%)
Уровень кровотечения по Forrest:	
1А	1 (1%)
1В	16 (16%)
2А	18 (18%)
2В	28 (28%)
2С	24 (24%)
3	13 (13%)
Неблагоприятные исходы:	
Рецидив	21 (21%)
Летальный исход	5 (5%)

На четвертом этапе проводится внедрение в клиническую практику разработанной прогнозной системы и алгоритма выбора лечебной тактики. Для оценки эффективности разработанного алгоритма проведено проспективное исследование с непараллельным историческим контролем. В проспективную группу (основную) включено 64 пациента с язвенными кровотечениями. Все пациенты проходили стационарное лечение в условиях хирургического отделения Белорецкой центральной районной клинической больницы в период с 2019 по 2021гг. В ретроспективную группу (сравнения) включено 160 пациентов с язвенными кровотечениями, находившихся на стационарном лечении Больницы

скорой медицинской помощи г. Уфы в 2017г. Характеристика групп сравнения представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика групп сравнения 4 этапа исследования

Характеристика	Основная группа (проспективная)	Группа сравнения (ретроспективная)
Количество, n	64	160
Возраст:		
Медиана, лет (ИР)	56 (44-70)	52 (43-63)
Максимальный, лет	19	18
Минимальный, лет	81	79
Пол:		
Мужчины, n(%)	51 (79,7%)	113 (70,6%)
Женщины, n(%)	13 (20,3%)	47 (29,4%)
Локализация		
Желудок, n(%)	41 (64,1%)	111 (69,4%)
ДПК, n(%)	23 (35,9%)	49 (30,6%)
Характер язвы:		
Острая	34 (53,1%)	79 (49,4%)
Хроническая	30 (46,9%)	81 (50,6%)
Уровень кровотечения по Forrest:		
Forrest 1A-1B	13 (20,3%)	28 (17,5%)
Forrest 2A-2B	28 (43,8%)	77 (48,1%)
Forrest 2C-3	23 (35,9%)	55 (34,4%)

Методы эндоскопического гемостаза, применявшиеся в лечении

Применялись следующие виды эндоскопического гемостаза: 1) монополярная коагуляция; 2) клипирование; 3) аргонплазменная коагуляция; 4)инфильтрационный гемостаз. Стоит отметить, что инфильтрационный гемостаз применялся лишь в качестве дополнительного метода. Для клипирования мы использовали многоразовый клипатор Olympus NH-110LR (Япония) с клипсами NH-610-135L. Для гемостаза с применением электротока использовался электрохирургический высокочастотный прибор Erbe Vio 300D (Германия) с блоком аргонплазменной коагуляции APC 2. Для монополярной коагуляции использовался режим Soft Coag. Мощность и эффект воздействия выбирались в зависимости от локализации язвы и ее размера и глубины. Для аргонплазменной

коагуляции выбирался режим Soft Coag для APC. Мощность воздействия и скорость потока газа также подбирались индивидуально в зависимости от ситуации. Для монополярной коагуляции использовались щипцы для горячей биопсии одноразового применения фирмы Medi-globe. Для аргоноплазменной коагуляции использовался АПК-зонд фирмы Erbe. Инфильтрационный гемостаз не рассматривался в качестве самостоятельного метода остановки кровотечения. Он применялся только в тех случаях, когда требовалось уменьшить интенсивность кровотечения для лучшей визуализации и дальнейшего применения других методов остановки. Использовался раствор адреналина гидрохлорида 0,1% в разведение 1:10 с 0,9% раствором натрия хлорида.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с острыми гастродуоденальными кровотечениями

За исследуемый период в хирургическом отделении нашей клиники пролечено 472 пациента с кровотечением из верхних отделов ЖКТ неварикозной этиологии. Летальный исход случился у 20 пациентов. Общая летальность составила – 4,2%.

Таблица 4 - Структура неварикозных гастродуоденальных кровотечения и показатель летальности

Источник кровотечения	Общее количество	Количество летальных случаев	Летальность, %
Общее количество	472	20	4,2
Язва желудка и 12 перстной кишки	240 (50,8%)	15	6,3
Синдром Меллори-Вейсса	176 (37,3%)	3	1,2
Эрозивный эзофагит	30 (6,4%)	0	0
Эрозивный гастрит	12 (2,5%)	0	0
Язва пищевода	3 (0,6%)	0	0
Эрозивный дуоденит	2 (0,4%)	0	0
Не установленный источник	9 (1,9%)	2	22,2

Более подробно рассмотрен вопрос язвенных кровотечений. В результате ретроспективного анализа удалось выявить, что заболеваемость язвенными кровотечениями в Белорецком районе республики Башкортостан за последние 10 лет не снизилась, оставаясь на стабильном уровне, имея некоторую тенденцию к увеличению (Рисунок 1).



Рисунок 12 - Заболеваемость язвенными кровотечениями на территории Белорецкого района РБ за период 2008-2018 гг

За исследуемый период в Белорецкой центральной районной клинической больнице было пролечено 240 пациентов с язвенными кровотечениями. Язвы желудка и ДПК занимают первое место среди неварикозных источников кровотечения и составляют по нашим наблюдениям 50,8%. Оперативное лечение выполнено у 55 пациентов (22,9%). Показаниями для оперативного лечения являлись: 1) продолжающееся кровотечение; 2) рецидив язвенного кровотечения в условиях стационара; 3) высокий риск развития рецидива кровотечения. Виды применявшихся оперативных пособий – прошивание язвы (41), резекция желудка (9), иссечение язвы (3), реконструктивная резекция желудка (2). Послеоперационная летальность составила 20% (11 пациентов). Стоит отметить, что на высоте РК, по экстренным показаниям, был прооперирован 41 пациент (74,5% от общего количества прооперированных). 14 пациентов были прооперированы по срочным показаниям в связи с высоким риском наступления РК. Хирургическое лечение, проводимое на фоне РК сопровождалось высокой послеоперационной летальностью - 26,8% (11 пациентов). В то же время, не

наблюдалось летальных исходов после операций, выполненных по срочным показаниям у пациентов с высоким риском РК. По нашим наблюдениям рецидив язвенного кровотечения произошел в 21,7% случаев (52 пациента). Общая летальность при язвенных кровотечениях составила 6,3%. Стоит обратить внимание, что уровень летальности значительно выше в группе пациентов с рецидивом кровотечения – 26,9% (14 пациентов из 52). Среди пациентов без рецидива кровотечения летальность составила 0,53% (1 пациента из 188). Данные результаты говорят о том, что РК увеличивает риск наступления летального исхода в десятки раз - OR=68,9 (95% CI 8,8-539,7), $p < 0,001$. Результаты лечения пациентов представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Результаты лечения язвенных кровотечений в условиях Белорецкой ЦРКБ за период 2008-2018 гг

Показатель	Значение
Количество пациентов	240
Частота рецидивов	52 пациента (21,7%)
Оперативная активность	В общей группе - 55 (22,9%) Экстренные операции на высоте рецидива – 41 (74,5%) Срочные операции, выполненные у пациентов с высоким риском рецидива – 14 (25,5%)
Послеоперационная летальность	В общей группе – 20% (11 пациентов) После операций, выполненных на высоте РК – 26,8% (11 пациентов) После срочных операций, у пациентов с высоким риском РК - 0
Летальность	15 пациентов (6,3%)

По нашим наблюдениям, основными причинами неудовлетворительных результатов лечения при язвенных кровотечениях являются – рецидив язвенного кровотечения и оперативное лечение, предпринимаемое по экстренным показаниям на высоте РК.

Критерии, влияющие на наступление рецидива кровотечения

В результате статистического анализа была установлена связь между наступлением РК в исследуемой группе и следующими переменными – систолическое артериальное давление (САД), пульс, шоковый индекс (ШИ) количество эритроцитов, мочевины, креатинина, общего белка, локализация язвы (малая кривизна желудка и задняя стенка ДПК), характеристика дна язвы по Forrest 2А, 2С и 3 (Таблица 6).

Таблица 6 - Сводная таблица переменных

Переменная	Статистически значимая связь
Возраст	t-критерий Стьюдента $p=0,783$
ЧСС	U-критерий Манна-Уитни $p=0,024$
САД	U-критерий Манна-Уитни $p=0,043$
ШИ	U-критерий Манна-Уитни $p=0,002$
Эритроциты	t-критерий Стьюдента $p=0,02$
Гемоглобин	t-критерий Стьюдента $p=0,071$
Мочевина	U-критерий Манна-Уитни $p < 0,001$
Креатинин	U-критерий Манна-Уитни $p < 0,001$
Общий белок	t-критерий Стьюдента $p < 0,001$
Пол	Критерий хи-квадрат Пирсона $p = 0,166$ ОШ = 1,8 (95% ДИ: 0,78 – 4,06)
Вид рвоты (свежая кровь или «кофейная гуща»)	Критерий хи-квадрат Пирсона $p = 0,154$ ОШ = 1,048 (95% ДИ: 0,538 – 2,041)
Наличие мелены	Критерий хи-квадрат Пирсона $p = 0,63$ ОШ = 1,2 (95% ДИ: 0,56 – 2,61)
Язвенный анамнез	Критерий хи-квадрат Пирсона $p = 0,417$ ОШ = 1,301 (95% ДИ: 0,688 – 2,46)
Алкогольный анамнез	Критерий хи-квадрат Пирсона $p = 0,524$ ОШ = 0,779 (95% ДИ: 0,362 – 1,679)
Локализация язвы: малая кривизна желудка	Критерий хи-квадрат Пирсона $p = 0,014$ ОШ = 2,368 (95% ДИ: 1,184 - 4,736)
Локализация язвы: задняя стенка 12перстной кишки	Критерий хи-квадрат Пирсона $p = 0,002$ ОШ = 3,844 (95% ДИ: 1,693 – 8,728)
Другие локализации язвы	Во всех случаях хи-квадрат Пирсона $p>0,05$ При вычислении ОШ 95% ДИ включает 1
Состояние дна язвы: Forrest 2А	Критерий хи-квадрат Пирсона $p = 0,003$ ОШ = 3,167 (95% ДИ: 1,547 – 6,482)
Состояние дна язвы: Forrest 2С + 3	Критерий хи-квадрат Пирсона $p < 0,001$ ОШ = 0,240 (95% ДИ: 0,103 – 0,560)
Тип язвы	Критерий хи-квадрат Пирсона $p = 0,145$ ОШ = 1,833 (95% ДИ: 0,805 – 4,173)

Формирование прогнозной шкалы и ее градация

Локализация язвы по малой кривизне или задней стенке ДПК и тип гемостаза по Forrest (2А, 2С, 3) являются дихотомическими переменными, что означает наличие лишь двух вариантов ответа – «да» или «нет». Для дискретных переменных были определены пороговые значения. Для расчета пороговых значений нами использован метод построения receiver operating characteristic curve (ROC curve) или ROC-кривых. После построения ROC-кривой для каждой переменной, с целью вычисления точки отсечения применялось 2 метода : 1) пороговое значение соответствует точке на ROC-кривой, где значения

чувствительности (Ч) и специфичности (С) максимально близки друг к другу; 2) пороговое значение соответствует точке, в которой будет максимальным индекс Юдена (вычисляется по формуле Ч+С-1).

Таблица 7 - Выбор порогового значения переменных.

Переменная	Чувствительность=Специфичность			Максимальный индекс Юдена		
	Значение	Ч, %	С, %	Значение	Ч, %	С, %
Шоковый индекс	0,98	63,5	61,5	0,95	74,6	51,5
Эритроциты	2,99	62,2	61,5	2,95	64,6	61,5
Общий белок, г/л	58	68,6	75	58	68,6	75
Мочевина, ммоль/л	9,54	67,3	67	7,95	92,3	52,7

Ч – чувствительность, С – специфичность

Расчетные точки отсечения для переменных представлены в Таблице 7. Для удобства использования в практике приняты следующие пороговые значения – ШИ – 1,0; эритроциты – 3,0; общий белок – 58,0 г/л; мочевина – 8 ммоль/л.

Чтобы оценить какой вклад оказывает каждый отдельно взятый критерий в оценку вероятности наступления рецидива кровотечения, был применен метод многомерного статистического анализа – дискриминантный анализ. На одном из этапов, были рассчитаны стандартизованные коэффициенты дискриминантных переменных, позволяющие оценить относительный вклад каждой переменной в различия групп. Не удобные для использования коэффициенты были переведены в соответствующие баллы (Таблица 8).

Таблица 8 - Шкала прогноза рецидива кровотечения

Переменная	Баллы
ШИ равен или больше 1	+1 балл
Эритроциты менее 3,0	+1 балл
Общий белок равен или меньше 58 г/л	+4 балла
Мочевина более 8 ммоль/л	+4 балла
Локализация язвы по малой кривизне желудка	+2 балла
Локализация язвы по задней стенке луковицы 12перстной кишки	+3 балла
Состояние дна язвы Forrest 2А	+2 балла
Состояние дна язвы Forrest 2С или 3	-3 балла

Были рассчитаны показатели новой шкалы для каждого пациента. Минимальное значение составило -3 балла, максимальное 15 баллов. В 1 группе

медиана составила 9 баллов с ИР от 7 до 11,75 баллов. Во 2 группе медиана составила 3 балла с ИР от 0 до 6 баллов. Для выбора порогового значения применялась описанная выше методика с построением ROC-кривых и поиском точки, в которой будут максимальными чувствительность и специфичность. ROC-кривая для исхода «РК» представлена на рисунке 2.

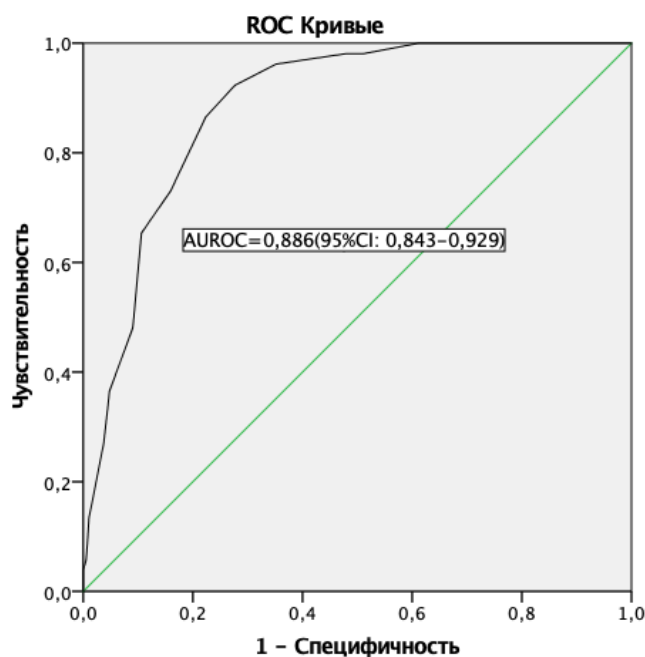


Рисунок 2 – ROC-кривая для исхода «рецидив кровотечения»

Площадь под кривой составила 0,886 (95% ДИ: 0,843-0,929), что говорит о высоком качестве прогноза разработанной шкалы. При значении в 6,5 баллов по разработанной шкале достигается максимальное значение чувствительности и специфичности – 86,5% и 82,3% соответственно. Индекс Юдена также имеет максимальное значение в этой точке: $0,865+0,823-1=0,688$. Таким образом, за точку отсечения было принято значение 6,5 баллов, то есть при количестве баллов от 7 и более риск наступления РК считается высоким, при количестве баллов менее 7 – риск кровотечения является низким.

Результаты сравнения качества прогноза разработанной шкалы

Для сравнения эффективности новой прогнозной модели с аналогами использован метод ROC-анализа, с вычислением площади под кривой (AUROC). Для сравнения использованы самые цитируемые в мировой научной литературе

на сегодняшний день прогнозные шкалы – Glasgow-Blatchford score (GBS) и Rockall score (RS). Для удобства анализа использована модифицированная шкала mGBS – в отличие от классической, в mGBS исключены качественные переменные (заболевания сердца и печени в анамнезе, мелена и потеря сознания).

В качестве прогнозируемого события был выбран РК. Были рассчитаны количества баллов по разработанной шкале, mGBS и RS. В исследуемой группе пациентов количество баллов по оригинальной шкале составило от -3 до 12 баллов, по шкале mGBS от 0 до 14 баллов, по шкале RS от 1 до 7 баллов. Была построена ROC-кривая и рассчитана площадь под ней (AUROC). Кривая представлена на рисунке 3.

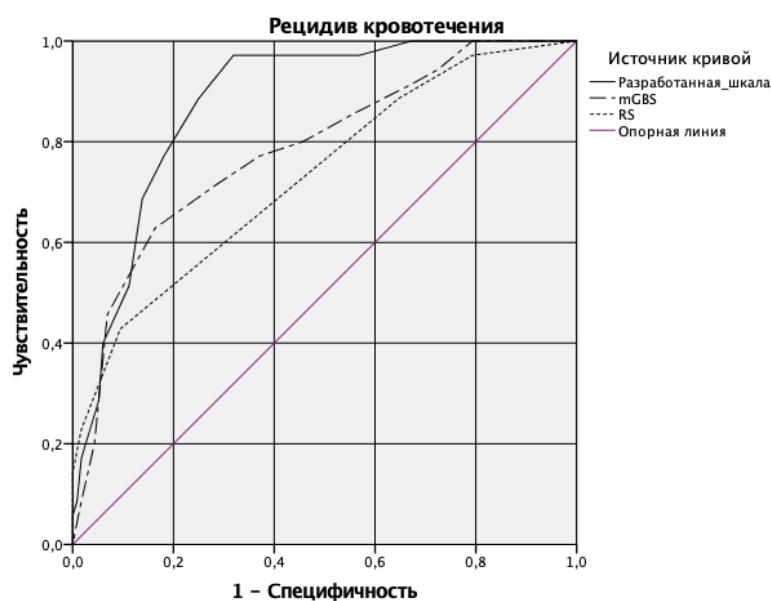


Рисунок 3 – ROC-кривые исследуемых прогнозных систем для исхода «рецидив кровотечения»

Показатели AUROC составили: для разработанной шкалы - 0,877 (95% ДИ: 0,820-0,934), для mGBS - 0,784 (95% ДИ:0,696-0,872), для RS - 0,731 (95% ДИ:0,634-0,829). На основании ROC-анализа можно говорить о том, что разработанная шкала имеет более высокое качество прогноза РК, чем аналоги. Показатели чувствительности и специфичности разработанной шкалы были рассчитаны по стандартной методике. Чувствительность составила 90,5%, специфичность – 78,5%. Общая точность прогноза составила 81%.

Результаты применения разработанного алгоритма в клинической практике

Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм выбора лечебной тактики у пациентов с язвенными кровотечениями. Алгоритм основан на прогнозировании РК по разработанной шкале. Подробнее алгоритм изложен в разделе «Практические рекомендации».

64 пациента с язвенными кровотечениями, пролеченные с применением разработанного лечебно-диагностического алгоритма, составили проспективную группу (основную). 160 пациентов, пролеченных ранее с использованием традиционного подхода, составили ретроспективную группу (сравнения).

В основной группе на диагностическом и лечебном этапах применялся стандартизированный подход с применением оригинальной шкалы и разработанного алгоритма выбора лечебной тактики. При поступлении выполнялась экстренная гастроскопия с возможным терапевтическим этапом. Каждому пациенту в течение 2 часов от момента поступления проводилась стратификация риска РК по разработанной шкале. Пациент мог быть отнесен в группу низкого и высокого риска РК. Показанием к хирургическому лечению, согласно разработанному алгоритму были: 1) продолжающееся кровотечение при безуспешном эндоскопическом гемостазе; 2) высокий риск РК из хронической язвы; 3) РК из хронической язвы. Предпочтение отдавалось срочным оперативным вмешательствам. Стоит отметить, что высокий риск РК из острой язвы не считался показанием к оперативному лечению, учитывая тот факт, что острые язвы хорошо поддаются эндоскопическому гемостазу. По той же причине, РК из острой язвы также не являлся показанием к хирургическому лечению. В таких случаях также выполнялся эндоскопический гемостаз.

В группе сравнения применялся традиционный лечебно-диагностический подход. Не было стандартизованного подхода к прогнозированию РК – стратификация риска не выполнялась у каждого пациента, а для прогнозирования могли использоваться различные шкалы. При выборе оптимальной лечебной тактики руководствовались традиционным подходом. Показанием к

оперативному лечению служили: 1) продолжающееся кровотечение при безуспешном эндоскопическом гемостазе; 2) рецидив язвенного кровотечения. Предпочтение отдавалось экстренным оперативным вмешательствам.

По результатам стратификации риска пациентов основной группы, 18 из 64 (28,1%) были отнесены в группу высокого риска наступления РК. Из них у 8 пациентов источником кровотечения явилась хроническая язва. Все они были прооперированы по срочным показаниям в ближайшие сутки от момента поступления. В 6 случаях выполнено прошивание язвы, в 2 случаях резекция желудка по Бильрот-2. У 10 пациентов был высокий риск наступления РК из острой язвы. Этим пациентам выполнялся первичный эндогемостаз, после чего они наблюдались в условиях отделения АРИТ. Из них у 4 пациентов произошел РК. Выполнялся повторный эндоскопический гемостаз, который был эффективен у всех пациентов. 46 пациентов (71,9%) из основной группы имели низкий риск наступления РК (менее 7 баллов по оригинальной шкале). Не у одного из этих пациентов не случилось РК. Всем пациентам проводилась консервативная терапия. Летальность в основной группе составила 1,7% (1 пациент).

В группе сравнения стратификация риска РК не применялась системно на диагностическом этапе. РК произошел у 26 пациентов (16,3%). Хирургическое лечение проводилось у 30 пациентов (18,8%). Большая часть из них была прооперирована по экстренным показаниям, на фоне активного кровотечения – 21 пациент (70%). 9 пациентов (30%) были оперированы по срочным показаниям. Послеоперационная летальность составила 6,7% (2 пациента). Оба случая после экстренных оперативных вмешательств. Летальность составила 3,8% (6 пациентов).

Сравнительный анализ результатов лечения в двух группах представлен в таблице 9. Обращает на себя внимание значительная разница частоты РК в двух группах – 6,3% и 16,3% соответственно ($p < 0,05$). Полученные данные подтверждают эффективность разработанных мер профилактики РК.

Частота применения эндоскопического лечения сопоставимы в 2 группах – 48,4% и 43,8%. В обеих группах предпочтение отдавалось аргоноплазменной коагуляции.

Оперативная активность была ниже в основной группе – 12,5%, а в группе сравнения составила 18,8% ($p > 0,05$). Также в основной группе не наблюдалось послеоперационной летальности, в группе сравнения это показатель составил 6,7%. Общая летальность была ниже в основной группе – 1,7%, против 3,8% в группе сравнения ($p > 0,05$).

Таблице 9 – Результаты лечения пациентов с язвенными кровотечениями в исследуемых группах сравнения

Результаты лечения:	Основная группа	Группа сравнения
Количество наблюдений	64	160
Рецидив, n (%)	4 (6,3%)	26 (16,3%)
Эндоскопический гемостаз, n (%).	31 (48,4%)	70 (43,8%)
- АПК	20	33
- Монополярная коагуляция	5	21
- Клипирование	6	16
Оперативное лечение, n (%).	8 (12,5%)	30 (18,8%)
- по срочным показаниям, n (%)	8 (100%)	9 (30%)
- по экстренным показаниям, n (%)	0	21 (70%)
П/операционная летальность, n (%)	0	2 (6,7%)
Летальность, n (%)	1 (1,7%)	6 (3,8%)

ВЫВОДЫ

1. Проведенный ретроспективный анализ показал, что общеизвестные методы профилактики рецидива язвенного кровотечения не позволяют говорить об эффективности традиционной лечебной тактики. Об этом свидетельствуют большая частота рецидивов геморрагий (21,7%), высокий процент проведения хирургических операций (22,9%), высокая летальность (6,3%). Основными причинами неудовлетворительных результатов лечения являются – рецидив язвенного кровотечения (увеличивает риск развития летального исхода, OR=68,9; 95% CI 8,8-539,7) и оперативное лечение, предпринимаемое по экстренным показаниям на высоте рецидива (летальность после экстренных операций на фоне РК – 26,8%, после срочных операций у пациентов с высоким риском РК – не было).

2. Было установлено, что следующие критерии оказывают влияние на наступление рецидива язвенного кровотечения – ШИ более 1 (OR=2,74; 95% CI: 1,4-5,2), количество эритроцитов менее 3,0 (OR=2,6; 95% CI: 1,4-5,0), количество мочевины более 8 ммоль/л (OR=10,7; 95% CI: 4,1-28,0), количество общего белка менее 58,0 г/л (OR=6,6; 95% CI: 3,3-13,2), локализация язвы по малой кривизне желудка (OR=2,4; 95% CI: 1,2-4,7) или задней стенке 12перстной кишки (OR=3,8; 95% CI: 1,7-8,7), эндотип Forrest 2A (OR=3,2; 95% CI: 1,5-6,5), Forrest 2C или 3 (OR=0,24; 95% CI: 0,1-0,5).

3. Разработанная шкала прогноза позволяет провести стратификацию риска развития рецидива язвенного кровотечения. На основании расчета итогового балла пациент может быть отнесен к группе низкого (6 баллов и менее) и высоко (7 баллов и более) риска развития неблагоприятного исхода. Разработанная шкала демонстрирует более высокое качество прогноза рецидива язвенного кровотечения, в сравнение с Glasgow-Blatchford score и Rockall score - AUROC для разработанной шкалы 0,88 (95% ДИ: 0,82-0,93), для mGBS - 0,78 (95% ДИ:0,67-0,87), для RS - 0,73 (95% ДИ:0,63-0,83).

4. Использование в клинической практике разработанного лечебно-диагностического алгоритма позволило статистически значимо улучшить результаты лечения пациентов с язвенными кровотечениями. Частота рецидивов язвенных кровотечений снизилась в 2,5 раза (с 16,3% до 6,3%), процент проведения хирургических операций снизился в 1,5 раза (с 18,8% до 12,5%), летальность снизилась в 2 раза (с 3,8% до 1,7%). Послеоперационной летальности в основной группе не наблюдалось (послеоперационная летальность в группе сравнения составляла 6,7%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с язвенными кровотечениями, поступающим в стационар, следует в течение 2 часов провести оценку риска наступления рецидива кровотечения с использованием разработанной прогнозной шкалы. При количестве баллов 6 и менее - риск рецидива считается низким, при количестве баллов 7 и более - риск рецидива считается высоким.

2. При продолжающемся язвенном кровотечении(тип 1А или 1В по Forrest) проводится эндоскопический гемостаз. При неэффективности показано экстренное хирургическое лечение. Если кровотечение удалось остановить и имеется низкий риск развития РК по шкале – проводится консервативная терапия согласно стандартам. Высокий риск РК из хронической язвы является показанием для срочного оперативного вмешательства в течение ближайших 24 часов. При высоком риске РК из острой язвы следует проводить консервативную терапию и наблюдение в условиях отделения интенсивной терапии.

3. При остановившемся кровотечении уровня 2А по Forrest необходимо во всех случаях применять эндоскопическое лечение с целью усиления гемостаза и профилактики РК. Если имеется низкий риск развития РК по разработанной шкале – проводится консервативная терапия согласно стандартам. Высокий риск РК из хронической язвы является показанием для срочного оперативного вмешательства в течение ближайших 24 часов. При высоком риске РК из острой язвы следует проводить консервативную терапию и наблюдение в условиях отделения реанимации. При наличие фиксированного сгустка в дне язвы, согласно рекомендациям, следует удалить сгусток и выбрать дальнейшую тактику в зависимости от состояния дна язвы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тимербулатов, Ш.В. Стратификация рисков развития неблагоприятного исхода у пациентов с острым гастродуоденальным кровотечением / Ш.В. Тимербулатов, М.В. Валеев, А.А. Нургалиев // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2019. – Т. 14, № 3(81). – С. 77-82.

2. Тимербулатов, Ш.В. Обострение язвенной болезни как причина развития синдрома Меллори-Вейсса. Описание серии случаев / Ш.В. Тимербулатов, М.В. Валеев // **Пермский медицинский журнал**. – 2019. – Т. 36, №4. – С. 97-103.

3. Тимербулатов, Ш.В. Язвенные гастродуоденальные кровотечения. Стратификация риска развития неблагоприятных исходов / Ш.В. Тимербулатов, М.В. Валеев // **Эндоскопическая хирургия**. – 2019. – Т. 25, № 6. – С. 5-11.

4. Валеев, М.В. Гастродуоденальные кровотечения. Анализ результатов лечения в условиях районной больницы / М.В. Валеев, Ш.В. Тимербулатов // **Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.** – 2020. – Т. 15, №1. – С. 39-42.
5. Валеев, М.В. Факторы риска рецидива язвенного кровотечения / М.В. Валеев, Ш.В. Тимербулатов // **Казанский медицинский журнал.** – 2020. – Т. 101, №3. – С. 435-440.
6. Тимербулатов, Ш.В. Язвенные кровотечения. Прогнозирование рецидива и выбор лечебной тактики / Ш.В. Тимербулатов, М.В. Валеев // **Московский хирургический журнал.** – 2020. - №2(72). – С. 12-18.
7. Valeev M.V. Gastroduodenal ulcer bleeding: The prognosis of rebleeding / M.V. Valeev, S.V. Timerbulatov // **Online Journal of Health and Allied Sciences.** – 2021. – Vol. 20, №3.
8. Способ прогнозирования рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения: заявка на патент РФ № 2021134248 / Тимербулатов Ш.В., Валеев М.В. – дата регистрации заявки 23.11.2021.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИР – интерквартильный размах
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОГДК – острое гастродуоденальное кровотечение
ОШ – отношение шансов
РК – рецидив кровотечения
САД – систолическое артериальное давление
СМВ – синдром Меллори-Вейсса
ЧСС – частота сердечных сокращений
ШИ – шоковый индекс
AUROC - area under ROC-curve
GBS – Glasgow-Blatchford score
RS – Rockall score
ROC-curve – receiver operating characteristic curve

ВАЛЕЕВ МАКСИМ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ**

3.1.9. Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Издательская лицензия № 06788 от 01.11.2001 г.

ООО «Издательство «Здравоохранение Башкортостана»

Подписано в печать 25.03.2022.

Формат 60×84.16. Гарнитура Times Roman.

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.

Усл. Печ. Л. 1,4. Уч. изд. л. 1,33.

Тираж 100. Заказ №

