

**ОПИСАНИЕ  
ИЗОБРЕТЕНИЯ  
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ  
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **23201**

(13) **С1**

(46) **2020.12.30**

(51) МПК

*A 61B 10/00* (2006.01)

*G 01N 33/68* (2006.01)

(54) **СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЦИДИВА КРОВОТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ СКЛЕРОЗАЦИИ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА**

(21) Номер заявки: а 20180288

(22) 2018.06.25

(43) 2020.02.28

(71) Заявители: Могилевец Эдуард Владиславович; Гарелик Петр Васильевич; Жибер Валерий Марьянович; Копыцкий Андрей Витальевич; Дорошенко Евгений Михайлович; Смирнов Виталий Юрьевич (ВУ)

(72) Авторы: Могилевец Эдуард Владиславович; Гарелик Петр Васильевич; Жибер Валерий Марьянович; Копыцкий Андрей Витальевич; Дорошенко Евгений Михайлович; Смирнов Виталий Юрьевич (ВУ)

(73) Патентообладатели: Могилевец Эдуард Владиславович; Гарелик Петр Васильевич; Жибер Валерий Марьянович; Копыцкий Андрей Витальевич; Дорошенко Евгений Михайлович; Смирнов Виталий Юрьевич (ВУ)

(56) RU 2473914 С2, 2013.

БОЙКО В.В. и др. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2008. - Т. 8. - Вип. 1-2. - С. 34-37.

ХАДЖИБАЕВ А.М. и др. Вестник экстренной медицины. - 2011. - № 4. - С. 18-20.

JOELSSON B. et al. Scandinavian Journal of Gastroenterology. - 1984. - V. 19. - Is. 4. - P. 547-551.

VENTURI M. et al. J. Surg. Res. - 1996. - V. 60. - Is.1. - P. 245-248.

(57)

Способ прогнозирования рецидива кровотечения после эндоскопической склерозации варикозно расширенных вен пищевода, включающий определение класса тяжести цирроза печени по Child-Pugh, **отличающийся** тем, что дополнительно в крови определяют уровни аминокислот пролина (Pro) и гидроксипролина (HPro), вычисляют отношение уровня HPro к уровню Pro, после чего рассчитывают значение Y по формуле:

$$Y = \exp(-0,17 + 0,93 \cdot X_1 - 106,42 \cdot X_2) / [1 + \exp(-0,17 + 0,93 \cdot X_1 - 106,42 \cdot X_2)],$$

где  $X_1$  - класс тяжести цирроза печени по Child-Pugh, баллы;

$X_2$  - значение отношения уровня HPro к уровню Pro,

и при значении Y более 0,5 прогнозируют рецидив кровотечения в течение 1 года после проведения эндоскопической склерозации варикозно расширенных вен пищевода.

Изобретение относится к области медицины, а именно хирургии, и может применяться для прогнозирования развития рецидива кровотечения после эндоскопической склерозации варикозно расширенных вен пищевода.

**ВУ 23201 С1 2020.12.30**

Эндоскопическое склерозирование варикозно расширенных вен пищевода является наиболее часто применяемым методом первичной и вторичной профилактики и лечения кровотечений при портальной гипертензии. Однако вероятность возникновения рецидива после данного вмешательства достаточно высока. Рядом исследователей в ходе изучения причин рецидивов кровотечений после эндоскопического склерозирования важная роль придается наличию крупных перизофагеальных коллатеральных вен и перфорантных вен [1]. Это является анатомической предпосылкой выполнения операций, в том числе и малоинвазивных, направленных на прекращение кровотока по перфорантам, наряду с одномоментным либо отсроченным воздействием на вены подслизистого сплетения. Таким образом, возникает необходимость прогнозирования рецидива кровотечения для своевременного выполнения таким пациентам оперативного вмешательства, что будет способствовать снижению летальности от данной патологии.

Известно, что способ прогнозирования рецидива кровотечения зависит от размера варикозно расширенных вен, класса Child-Pugh, злоупотребления алкоголем и наличия гепатоцеллюлярной карциномы [2].

Также в рандомизированных контролируемых исследованиях приводятся данные о том, что градиент печеночного венозного давления  $> 20$  мм рт. ст. связывают с более высоким риском смертности в течение 1 года [3].

Известны способы прогнозирования рецидивов кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода при портальной гипертензии, основанные на наличии или отсутствии активного кровотечения при экстренной эндоскопии, тромбоза портальной вены, определении класса Child-Pugh, уровня аминотрансферазы, билирубина, альбумина. Все разработанные прогностические модели превосходили показатели Child-Pugh [4].

Наиболее близким к заявляемому является способ определения тяжести циррозов печени и прогнозирования выживаемости пациента, при котором определяют билирубин, альбумин, протромбинового времени или протромбинового индекса, наличие асцита и печеночной энцефалопатии. Все показатели оцениваются в баллах. Класс цирроза (А, В или С) выставляется в зависимости от суммы баллов по всем параметрам [5].

Предложенная система пригодна для оценки прогноза, особенно вне резкого обострения цирроза и его осложнений, однако не в полной мере пригодна для оценки риска развития рецидива кровотечения после выполнения эндоскопического склерозирования варикозно расширенных вен пищевода вследствие того, что не учитывает процессы обмена соединительной ткани в печени.

Задачей изобретения является расширение арсенала способов прогнозирования развития рецидива кровотечения после эндоскопической склерозации варикозно расширенных вен пищевода.

Поставленная задача решается путем определения класса тяжести цирроза печени по Child-Pugh, при этом отличительным моментом является то, что дополнительно определяют в крови уровни аминокислот пролина (Pro) и гидроксипролина (HPro), рассчитывают значение уравнения регрессии:

$$X = \exp(-0,17 + 0,93 \cdot X_1 - 106,42 \cdot X_2) / [1 + \exp(-0,17 + 0,93 \cdot X_1 - 106,42 \cdot X_2)],$$

где  $X_1$  - класс тяжести цирроза печени по Child-Pugh в баллах,

$X_2$  - значение отношения HPro/Pro

и при значении  $Y$  более 0,5 прогнозируют рецидив кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода в течение 1 года после проведения эндоскопического склерозирования.

Способ осуществляют следующим образом. Проводят определение класса тяжести цирроза печени по Child-Pugh в баллах. Определяют уровни Pro и HPro в плазме крови с последующим расчетом отношения HPro/Pro. Полученные значения подставляют в формулу:

$$Y = \exp(-0,17 + 0,93 \cdot X_1 - 106,42 \cdot X_2) / [1 + \exp(-0,17 + 0,93 \cdot X_1 - 106,42 \cdot X_2)],$$

где  $X_1$  - класс тяжести цирроза печени по Child-Pugh в баллах,

$X_2$  - значение отношения HPro/Pro.

Если полученное значение  $Y$  составляет более 0,5, прогнозируют рецидив кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода в течение 1 года после проведения эндоскопического склерозирования.

Приводим доказательства возможности осуществления способа.

Проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов эндоскопической склеротерапии ВРВ пищевода и желудка пациентов с портальной гипертензией, находившихся на лечении в центре гастроудоденальных кровотечений ГКБ № 4 г. Гродно. Всего с 2002 по 2016 год под наблюдением находился 91 пациент в возрасте от 26 до 76 лет, средний возраст составил  $53,4 \pm 1,28$  года. Мужчин было 58 (63,7 %), женщин - 33 (36,3 %). При оценке степени тяжести цирроза печени по Child-Pugh класс А установлен у 10 (11 %) пациентов, В - у 40 (44 %) пациентов, С - у 41 (45 %) пациентов. Анализировались ближайшие и отдаленные результаты эндоскопического склерозирования. В качестве конечной точки оценивалось наступление рецидива кровотечения.

Рецидивы кровотечений отмечены у 55 (60,4 %) пациентов. На возникновение рецидива влияло выполнение склерозирования по экстренным либо плановым показаниям. На высоте кровотечения склерозирование выполнено 50 пациентам (54,9 %), рецидив кровотечения в течение года возник у 38 (76 %), в плановом порядке - у 41 пациента (45,1 %), рецидивирование кровотечения произошло у 17 (41,5 %). У многих пациентов рецидивы были неоднократными. 1 рецидив отмечен у 27 (49,1 %) пациентов, 2 - у 6 (10,9 %), 3 - у 10 (18,2 %), 4 - у 6 (10,9 %), по 5 и 6 рецидивов - у 2 (3,6 %) пациентов, 7 и 8 - у 1 (1,8 %). Для разработки модели прогнозирования рецидива кровотечений были исключены пациенты без рецидива, срок наблюдения за которыми составил менее года. Таким образом, исследуемая выборка состояла из 77 пациентов.

С помощью метода Мана-Уитни оценены межгрупповые различия показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови (уровень общего белка, альбумина, билирубина, АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ), коагулограммы (АЧТВ, протромбиновое время, ПТИ, содержание фибриногена), степени варикозного расширения вен, эхоскопических размеров печени, селезенки, портальной вены, уровня свободных аминокислот в плазме крови в группах пациентов с рецидивом в течение 1 года и без него. Статистически значимые различия выявлены для: количества эритроцитов ( $p = 0,0041$ ), размеров воротной вены ( $p = 0,0451$ ), класса цирроза печени по Child-Pugh ( $p = 0,00006$ ), суммы баллов по Child-Pugh ( $p = 0,000002$ ), содержания в крови глутатиона ( $p = 0,0082$ ), валина ( $p = 0,0041$ ), треонина ( $p = 0,0465$ ), триптофана ( $p = 0,0073$ ), лейцина ( $p = 0,0083$ ), метионина ( $p = 0,0242$ ), гидроксипролина ( $p = 0,0015$ ).

Статистически значимая корреляция возникновения рецидива кровотечения при проведении рангового корреляционного анализа Спирмена отмечена с количеством эритроцитов ( $R = -0,33$ ;  $p = 0,0035$ ), классом цирроза печени по Child-Pugh ( $R = 0,49$ ;  $p < 0,0001$ ), суммой баллов по Child-Pugh ( $R = 0,54$ ;  $p < 0,0001$ ), размеров воротной вены ( $R = 0,28$ ;  $p = 0,0405$ ), содержанием в крови глутатиона ( $R = 0,41$ ;  $p = 0,0065$ ), валина ( $R = 0,33$ ;  $p = 0,0035$ ), метионина ( $R = 0,26$ ;  $p < 0,0231$ ), треонина ( $R = 0,23$ ;  $p = 0,0428$ ), триптофана ( $R = 0,31$ ;  $p = 0,0065$ ), лейцина ( $R = 0,30$ ;  $p = 0,0074$ ), гидроксипролина ( $R = -0,36$ ;  $p = 0,0012$ ). Так как содержание аминокислот подвержено колебаниям, более постоянными являются показатели их соотношения. Исходя из обнаруженных зависимостей был рассчитан коэффициент Фишера (APUЦ/ААК), а также соотношение HPro/Pro. При этом для коэффициента Фишера корреляции отмечено не было ( $R = 0,14$ ;  $p = 0,2203$ ), в то время как для соотношения HPro/Pro -  $R = 0,71$  ( $p < 0,0001$ ).

Гидроксипролин является одной из основных аминокислот коллагена, что наиболее характерно для III и IV его типов (преимущественно содержится в соединительной ткани внутренних органов). Гидроксилирование пролина происходит посттрансляционно, в связи с чем повышенное содержание гидроксипролина является маркером распада кол-

лагена, в то время как снижение его содержания свидетельствует об активации синтеза соединительной ткани [6].

Учитывая, что прогнозируемые результаты имеют только два значения (рецидив, без рецидива) проводили регрессионный анализ на основе логит - модели бинарных откликов. Основные характеристики моделей представлены в таблице.

### Основные характеристики рассмотренных моделей прогнозирования

Предикторы	$\chi^2$	Уровень значимости (p)	Чувствительность	Специфичность
Эритроциты	9,29	0,0023	0,962	0,227
Класс цирроза печени по Child-Pugh	16,02	0,0000629	0,943	0,25
Сумма баллов по Child-Pugh	21,32	0,0000039	0,868	0,5
Размер воротной вены, мм	4,73	0,0297	0,97	0,13
Глутатион, нмоль/мл	7,17	0,0074	0,933	0,417
Валин, нмоль/мл	10,19	0,0014	0,868	0,208
Метионин, нмоль/мл	5,16	0,231	0,962	0,083
Триптофан, нмоль/мл	9,23	0,0024	0,962	0,292
Лейцин, нмоль/мл	6,71	0,0096	1	0
Гидроксипролин, нмоль/мл	15,9	0,0000667	0,943	0,333
HPro/Pro	55,89	$<10^{-6}$	0,943	0,75
Сумма баллов по Child-Pugh + размер воротной вены	18,9	0,0007	0,95	0,467
Сумма баллов по Child-Pugh + HPro/Pro	63,29	$<10^{-6}$	0,943	0,792

Выбор показателей для прогнозирования рецидива кровотечения после эндоскопического склерозирования проводился путем пошагового включения предикторов на основе наиболее оптимального сочетания чувствительности и специфичности, а также наименьшего значения p. Как видно из таблицы, наиболее высокую диагностическую ценность имеет модель, в которой сочетаются сумма баллов по Child-Pugh и соотношение HPro/Pro.

Если полученное значение составляет более 0,5, следовательно, у пациента имеется высокий риск развития рецидива кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода в течение 1 года после проведения эндоскопического склерозирования.

Точность полученной модели (диагностическая эффективность, ассурасу) 89,6 %. чувствительность 94,3 %, специфичность 79,2 %, прогностическая ценность положительного результата 90,9 %, прогностическая ценность отрицательного результата 86,4 %, отношение шансов 63,3, отношение правдоподобия положительного результата LR + 4,53, отношение правдоподобия отрицательного результата LR -0,07.

При проведении ROC-анализа площадь под ROC-кривой (фигура) составляет 0,9654, что свидетельствует об отличном качестве прогностической модели.

На фигуре изображена ROC-кривая.

Приводим примеры, подтверждающие возможность осуществления способа.

**Пример 1.** Пациент Л., 39 лет, история болезни № 8266. Диагноз: цирроз печени в стадии субкомпенсации (класс В). Варикозное расширение вен пищевода II степени. Поступил для планового эндоскопического склерозирования варикозно расширенных вен пищевода. Класс цирроза печени В (9 баллов). Содержание пролина в крови - 170,4 нмоль/л, гидроксипролина - 8,34 нмоль/л, соотношение HPro/Pro - 0,049,  $Y = 0,95 (>0,5)$ , прогнозируется рецидив кровотечения. Рецидив наступил через 80 дней, что соответствует прогнозу.

**Пример 2.** Пациент У., 61 год, история болезни № 2212. Диагноз: цирроз печени в стадии субкомпенсации (класс В). Варикозное расширение вен пищевода II степени. Поступил для планового эндоскопического склерозирования варикозно расширенных вен пищевода. Класс цирроза печени В (8 баллов). Содержание пролина в крови - 208,7 нмоль/л, гидроксипролина -

24,3 нмоль/л, соотношение HPro/Pro - 0,116,  $Y = 0,006 (<0,5)$ , рецидива кровотечения в течение года не прогнозируется. В течение 3 лет 9 месяцев наблюдения рецидива не было, что соответствует прогнозу.

Из приведенных примеров видно, что предлагаемый способ действительно позволяет с высокой вероятностью прогнозировать возникновение рецидива кровотечения после эндоскопической склерозации варикозно расширенных вен пищевода.

Таким образом, предлагаемый способ является высокоинформативным, эффективен, доступен и может найти широкое применение в клинической практике.

## Источники информации:

1. Irisawa A. et al. Endoscopic recurrence of esophageal varices is associated with the specific EUS abnormalities: severe periesophageal collateral veins and large perforating veins // Gastrointest Endosc. - 2001. - Vol. 53. - No. 1. - P. 77-84.

2. D'Amico G., Pagliaro L., Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach // Semin Liver Dis. - 1999. - Vol. 19. - P. 475-505.

3. D'Amico G., De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators // Hepatology. - 2003. - Vol. 38. - P. 599-612.

4. Monescillo A. et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding // Hepatology. - 2004. - Vol. 40. - P. 793-801.

5. Child C.G., Turcotte J.G. Surgery and portal hypertension. The liver and portal hypertension. - Philadelphia: W.B.Saunders Co., 1964. - P. 50.

6. Bolarin D. M., Azinge E.C. Biochemical markers, extracellular components in liver fibrosis and cirrhosis // Nig Q J Hosp Med. - 2007. - Vol. 17. - No. 1. - P. 42-52.

