



Rizik i uzroci gastroezofagusnog krvarenja kod bolesnika sa cirozom jetre

Risk and causes of gastroesophageal bleeding in patients with liver cirrhosis

Daniela Benedeto-Stojanov*, Aleksandar Nagorni*, Bojan Mladenović*,
Dragan Stojanov†, Nebojša Đenić‡

Klinički centar, *Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, †Institut za radiologiju, Niš;
‡Vojna bolnica Niš

Apstrakt

Uvod/Cilj. Krvarenje iz varikoziteta najteža je komplikacija ciroze jetre. Cilj ovog rada bio je analiza uzroka krvarenja kod bolesnika sa cirozom jetre i procena faktora rizika od krvarenja iz ezofagogastričnih varikoziteta. **Metode.** Prospektivnom studijom obuhvaćeno je 52 bolesnika sa cirozom jetre i portnom hipertenzijom. Analizirana je težina insuficijencije jetre po Child klasifikaciji, koagulacijski parametri i endoskopski nalazi. Kod bolesnika sa varikozitetima analizirani su veličina, boja i lokalizacija varikoziteta i prisustvo *red signs*. Po veličini varikoziteta klasifikovani su kao mali, srednji i veliki. **Rezultati.** Ezofagusni varikoziteti dijagnostikovani su kod 76,9% bolesnika. Izolovani varikoziteti jednjaka bili su prisutni kod 36,6%, a udruženi sa drugim promenama kod 40,3% bolesnika. Mali variksi su bili prisutni kod 10%, srednji kod 25% i veliki kod 65% bolesnika. Varikozno krvarenje nađeno je kod 55% bolesnika. Bilo je prisutno kod 50% bolesnika sa srednjim i kod 65,38% bolesnika sa velikim variksima. Bolesnici sa malim variksima nisu krvarili. Kod 85% bolesnika sa velikim varikozitetima endoskopija je pokazala *red signs*. Nađena je veća incidencija varikoznog krvarenja u grupi B po Childu. Nije bilo signifikantne razlike ($p > 0,05$) koagulacijskih parametara kod bolesnika sa i bez varikoznog krvarenja. Rekrvarenje se javilo kod 86,36% bolesnika. Većina (52,63%) imala je rekrvarenje između sedme nedelje i 12 meseci posle inicijalnog krvarenja. Period između prvog krvarenja i rekrvarenja bio je najkraći (20,8 dana) kod bolesnika sa najtežim stepenom insuficijencije jetre (Child C). **Zaključak.** Ruptura varikoziteta jednjaka najčešći je uzrok krvarenja kod bolesnika sa cirozom jetre. Akutne gastroduodenumske erozije i ulceracije odgovorne su u manjem procentu za nastanak krvarenja. Postoji udruženost između prve epizode krvarenja, veličine varikoziteta i *red signs*. Koagulacijski poremećaji i hepatička disfunkcija nisu u vezi sa inicijalnom epizodom krvarenja iz variksa. Rizik od ranog rekrvarenja veći je kod bolesnika sa teškom hepatocelularnom insuficijencijom (Child C).

Ključne reči: jednjak i želudac, variksi; krvarenje, gastrointestinalno; jetra, ciroza; hipertenzija, portalna; faktori rizika; prognoza.

Abstract

Background/Aim. Variceal bleeding is the most life-threatening complication in liver cirrhosis. The aim of this study was to analyze the sources of gastroesophageal bleeding in patients with liver cirrhosis and to ascertain the risk factors of bleeding from esophageal varices. **Methods.** This prospective study included 52 patients with liver cirrhosis and portal hypertension. Severity of liver dysfunction according to Child's classification, coagulation parameters, and endoscopic findings were analyzed. In patients with varices we analyzed the size, color, location of varices, and the presence of red signs. The varices were classified as small, medium and large. **Results.** Esophageal varices were found in 76.9% of the patients. Isolated varices were present in 36.6%, and associated with other findings in 40.3%. Small varices were present in 10%, medium in 25% and large in 65% patients. Of them 55% had variceal bleeding. Variceal bleeding was present in 50% of the patients with medium and in 65.38% of the patients with large varices. There was no bleeding in the patients with small varices. Endoscopy revealed red signs before bleeding in 85% of the patients with large varices. There was a higher incidence of variceal bleeding in the Child's group B. There were no significant differences ($p > 0.05$) in the coagulation parameters in patients with and without variceal bleeding. Rebleeding was present in 86.36% of the patients. Most of them (52.63%) were rebleeding between 7 weeks and 12 months after the first episode of variceal bleeding. In the patients with the most severe hepatocellular dysfunction (Child's group C) the period between the first bleeding and rebleeding was the shortest (mean, 20.8 days). **Conclusion.** Our study revealed that esophageal varices are the most frequent sources of bleeding in the patients with liver cirrhosis. There is the association between the first bleeding and large varices and the red signs. Coagulation disorders and hepatic dysfunction were not related to the initial episode of variceal bleeding. The risk of early rebleeding was higher in the patients with severe hepatic dysfunction (Child's class C).

Key words: esophageal and gastric varices; gastrointestinal hemorrhage; liver cirrhosis; hypertension, portal; risk factors; prognosis.

Uvod

Krvarenje iz varikoziteta jednjaka najčešća je i najteža komplikacija kod bolesnika sa cirozom jetre koja direktno ugrožava život¹⁻⁷. Ređa su krvarenja iz gastroduodenumskih erozija, ulceracija, kod kongestivne gastropatije i Mallory-Weiss sindroma. Gastroezofagusni varikoziteti nalaze se kod 50–60% bolesnika sa cirozom jetre. Kod oko 30% bolesnika dolazi do krvarenja iz varikoziteta unutar prve godine od njihovog otkrivanja⁴⁻⁸. Podaci iz literature pokazuju da je rizik od nastanka varikoznog krvarenja od 50–80%. Oko 50% krvarenja dešava se u toku prvih šest nedelja⁷. Rizik ranog recidiva krvarenja veći je kod bolesnika sa teškom hepatocelularnom insuficijencijom.

Cilj ovog rada bio je analiza uzroka gastroezofagusnog krvarenja kod bolesnika sa cirozom jetre i portnom hipertenzijom. Evaluirani su endoskopski, klinički i laboratorijski parametri u proceni rizika od nastanka inicijalnog varikoznog krvarenja i rekrvaranja.

Metode

Prospektivnom studijom bilo je obuhvaćeno 52 bolesnika (34 muškog i 18 ženskog pola) sa cirozom jetre i portnom hipertenzijom u periodu od tri godine. Prosečna starost bolesnika bila je 56,6 godina, najmlađi bolesnik je imao 39, a najstariji 86 godina. Dijagnoza bolesti postavljena je kliničkim pregledom bolesnika, laboratorijskim, ultrazvučnim i endoskopskim metodama pregleda.

Sintetska funkcija jetre procenjena je određivanjem ukupnih proteina plazme i elektroforeze plazmatskih proteina, kao i merenjem protrombinskog vremena (PT), parcijalnog tromboplastinskog vremena (PTT), trombinskog vremena (TT) i određivanjem nivoa II, V i VII faktora koagulacije. Težina hepatocelularne insuficijencije određivana je po Childovoj klasifikaciji (tabela 1)³.

Endoskopskim pregledom verifikovane su lezije u proksimalnom segmentu digestivnog trakta. Kod bolesnika sa varikozitetima analizirani su veličina, boja, lokalizacija i prisustvo *red signs*. Varikoziteti su klasifikovani po veličini na osnovu sledećih kriterijuma: mali (F1) – mogli su se zaravniti insuflacijom, srednji (F2) – nisu se mogli zaravniti insuflacijom, jasno su se izdvajali od mukoze i veliki (F3) – varikoziteti su konfluirani unutar cirkumferencije ezofagusa.

Kao prediktivni faktori za varikozno krvarenje analizirani su težina insuficijencije jetre, koagulacijski i endoskopski parametri.

Rezultati

Endoskopskim pregledom nađeni su ezofagusni varikoziteti kod 40 (76,9%) bolesnika. Izolovani varikoziteti jednjaka nađeni su kod 36,6% obolelih, kod 26,9% bolesnika varikoziteti jednjaka bili su udruženi sa kongestivnom gastropatijom, dok je udruženost varikoziteta sa drugim lezijama bila procentno manja (tabela 2). Dvanaest bolesnika (23,1%) nije imalo varikozitete jednjaka. Kod 10 bolesnika bez varikoziteta dijagnostikovane su druge lezije u proksimalnom segmentu digestivnog trakta. Kongestivna gastropatija nađena je kod dva (3,8%), gastroduodenumske erozije kod pet (9,7%) i ulceracije kod tri (5,8%) bolesnika. Endoskopske promene nisu nađene kod dva (3,8%) bolesnika.

Dijagnoza varikoznog krvarenja postavljena je kada je endoskopskim pregledom viđeno aktivno krvarenje iz varikoziteta ili kada su viđeni varikoziteti sa adherentnim krvnim koagulumom. Krvarenje iz varikoziteta dijagnostikovano je kod 22 (55%) bolesnika. Krvarenje iz gastroduodenumskih ulceracija i erozija dijagnostikovano je kod 11,5% bolesnika.

Mali variksi bili su prisutni kod četiri (10%) bolesnika, srednji kod 10 (25%) bolesnika i veliki kod 26 (65%) bolesnika. Varikozno krvarenje nađeno je kod pet (50%) bolesnika sa srednjim i kod 17 (65,38%) bolesnika sa velikim vari-

Tabela 1
Childova klasifikacija hepatocelularne disfunkcije kod bolesnika sa cirozom adaptirana po Sherlocku i Dooleyu¹⁶

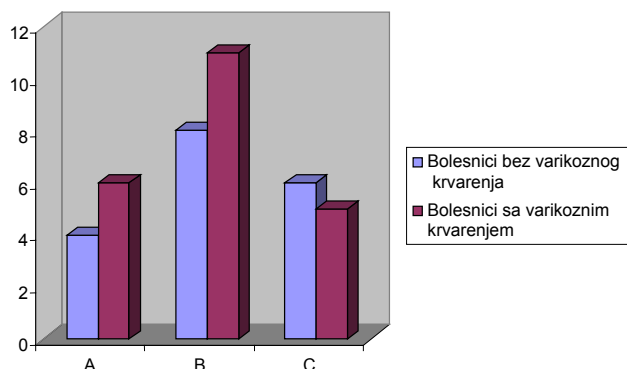
Child grupa	A	B	C
Serumski bilirubin (mg/dl)	< 2,0	2,0–3,0	> 3,0
Serumski albumin (g/dl)	> 3,5	3,0–3,5	< 3,0
Ascites	nema	lako se kontroliše	teško se kontroliše
Neurološki poremećaji	nema	minimalni	koma
Uhranjenost	odlična	dobra	loša

Tabela 2
Zasupljenost varikoziteta jednjaka i drugih lezija proksimalnog segmenta digestivnog trakta kod ciroze jetre

Lezije proksimalnog segmenta digestivnog trakta	n	%
Izolovani varikoziteti jednjaka	19	36,6
Varikoziteti jednjaka i varikoziteti forniksa	2	3,8
Varikoziteti jednjaka i kongestivna gastropatija	14	26,9
Varikoziteti jednjaka i erozije	3	5,8
Varikoziteti jednjaka i ulceracije	2	3,8
Bez varikoziteta jednjaka	12	23,1
Ukupno	52	100,0

kozitetima. Bolesnici sa malim varikozitetima nisu krvarili. Kod 85% bolesnika sa velikim varikozitetima endoskopski viđeni su *red signs* pre krvarenja.

U odnosu na stepen hepatocelularne insuficijencije, bolesnici su klasifikovani u tri grupe po Childovoj klasifikaciji. Incidencija varikoznog krvarenja bila je veća u grupi B (11 od 19; 57,89% bolesnika) i grupi A (6 od 10; 60% bolesnika) u poređenju sa grupom C (5 od 11; 45,45% bolesnika) (slika 1).



Sl. 1 – Odnos težine hepatocelularne insuficijencije po Childu i varikoznog krvarenja

Vrednosti koagulacijskih parametara kod bolesnika sa i bez krvarenja iz variksa prikazani su u tabeli 3. Nije bilo statistički signifikantne razlike ($p > 0,05$) u broju trombocita, PT, PTT, TT, FII, FV i FVII između bolesnika sa i bez krvarenja iz variksa.

rane recidive krvarenja u prvih šest nedelja. Kod dva (10,53%) bolesnika ponovno krvarenje javilo se u drugoj godini posle inicijalnog krvarenja (tabela 4).

Kod bolesnika sa najtežim stepenom hepatocelularne insuficijencije (Child grupa C) period između inicijalnog krvarenja i rekrvarenja bio je najkraći (srednje, 20,8 dana). Bolesnici iz Child grupe A imali su duži period bez ponovnog krvarenja (srednje 226,7 dana) (tabela 5).

Tabela 5
Odnos težine hepatocelularne disfunkcije i srednjeg perioda bez krvarenja

Child klasifikacija hepatocelularne disfunkcije	Srednji period bez krvarenja (dani)
A	226,7
B	106,7
C	20,8

Diskusija

Krvarenje iz varikoziteta najčešći je uzrok mortaliteta kod bolesnika sa cirozom jetre i portnom hipertenzijom¹⁻⁷. Prema podacima iz literature variksi gastroezofagusa sreću se kod 50–60% bolesnika sa cirozom jetre. Kod 30% bolesnika sa cirozom jetre dolazi do varikoznog krvarenja unutar jedne godine od postavljanja dijagnoze⁴⁻⁸. Incidencija ezofagogastričnih varikoziteta u našoj studiji je veća. Mi smo dijagnostikovali varikozitete kod 76,9% bolesnika sa cirozom jetre i portnom hipertenzijom, a 55% od njih krvarilo je iz varikoziteta. Redi uzroci krvarenja bili su gastroduodenumске ulceracije i erozije.

Tabela 3

Koagulacijski parametri kod bolesnika sa i bez varikoznog krvarenja

Koagulacijski parametri	Bolesnici sa varikoznim krvarenjem			Bolesnici bez varikoznog krvarenja			test χ^2	
	\bar{x}_1	\pm	SD ₁	\bar{x}_2	\pm	SD ₂	t	p
Broj trombocita ($10^9/l$)	89,71	\pm	50,78	106,88	\pm	55,82	1,01	> 0,05
PT (sek)	16,83	\pm	2,45	17,25	\pm	3,99	0,86	> 0,05
PTT (sek)	56,71	\pm	14,64	59,06	\pm	12,85	0,52	> 0,05
TT (sek)	18,58	\pm	1,26	20,75	\pm	8,16	1,29	> 0,05
F II (%)	56,75	\pm	16,44	50,63	\pm	11,69	1,29	> 0,05
F V (%)	58,00	\pm	22,26	63,31	\pm	21,94	0,74	> 0,05
F VII (%)	46,08	\pm	19,05	42,69	\pm	23,54	0,50	> 0,05

PT – protrombinsko vreme, PTT – parcijalno tromboplastinsko vreme, TT – trombinsko vreme, F II – faktor koagulacije II, F V – faktor koagulacije V, F VII – faktor koagulacije VII

Tabela 4

Period između inicijalnog krvarenja i rekrvarenja

Period između inicijalnog krvarenja i rekrvarenja	Bolesnici	
	n	%
Šest nedelja	7	36,84
Sedam nedelja do 12 meseci	10	52,63
U drugoj godini	2	10,53

Srednje vreme praćenja bolesnika posle inicijalnog krvarenja bilo je 17 meseci. Rekrvarenje iz variksa javilo se kod 19 (86,36%) bolesnika. Kod 10 (52,63%) bolesnika rekrvarenje se javilo između sedam nedelja i 12 meseci posle prve epizode krvarenja. Sedam (36,84%) bolesnika imalo je

Naša studija pokazala je da je krvarenje najčešće iz velikih varikoziteta. Krvarenje se javilo kod 65,8% bolesnika sa velikim variksima i 50% sa srednjim variksima. Mali varikoziteti nisu krvarili. Odnos veličine varikoziteta i krvarenja ispitivan je u mnogim studijama⁹⁻¹⁴. Većina njih doku-

mentovala je da veliki varikoziteti češće krvare od malih. Jedino je u studiji Koch i sar.¹² krvarenje bilo češće iz malih varikoziteta (35%) u odnosu na velike varikse (20%). U studiji *Northern Italian Endoscopic Club* (NIEC)¹⁰ utvrđeno je šest endoskopskih parametara koji su bili značajno u vezi sa varikoznim krvarenjem. Dva od ovih parametara bili su veličina i lokalizacija varikoziteta. Veći stepen krvarenja evidentiran je iz većih i proksimalnijih varikoziteta. Ostala četiri parametra bili su: prisustvo *red wale markings*, *cherry red spots*, *diffuse redness* i *hemocystic spots*. Naša studija pokazala je da je nalaz *red signs* u vezi sa varikoznim krvarenjem. *Red signs* smo dijagnostikovali kod 85% bolesnika sa velikim varikozitetima koji su krvarili. Znaci crvene mrlje rezultat su mikroteleangiektazija varikoziteta. Varijacije ovih znaka su *red wale marks*, *cherry red spots* 2 mm u prečniku, koje predstavljaju dilatirane subepitelne vene, *hemocystic spots* koji su okrugle crvene promene veće od 4 mm i predstavljaju izlazak krvi iz dubokih ezofagusnih vena u superfi cijalne submukozne vene i difuzno crvenilo. Osnovna boja varikoziteta je crvena ili bela. Svi znaci crvene mrlje i plava boja jednog variksa su rizični faktori za krvarenje.

Studija NIEC¹⁰ pokazala je da postoji jaka korelacija između stepena insuficijencije jetre po Childu za vreme endoskopije i stepena krvarenja za vreme praćenja. U NIEC studiji ascites, hiperbilirubinemija, hipoalbuminemija i visoko protrombinsko vreme bili su takođe faktori koji su značajno povećavali rizik varikoznog krvarenja. Većina naših bolesnika sa varikoznim krvarenjem bila je Child klase B. Naša studija nije pokazala značajnu razliku vrednosti koagulacijskih parametara između bolesnika sa i bez varikoznog krvarenja.

Analiza odnosa između kliničkih i endoskopskih parametara u NIEC studiji pokazala je da tri varijabile imaju nezavisnu prognostičku značaj za varikozno krvarenje: Child klasa, veličina varikoziteta i prisustvo znakova crvene mrlje. Ove tri varijabile nezavisne su jedna od druge, mada izgleda da su u vezi veličina varikoziteta i znaci crvene mrlje. U našoj studiji su *red signs* nađeni kod 85% bolesnika sa velikim varikozitetima koji su krvarili. Prognostički indeks za vari-

kozno krvarenje koji uključuje ove tri varijabile može da identifikuje grupu bolesnika sa jednogodišnjom incidencijom krvarenja, rangiranu od 6–76%. Vrednosti ovih prediktora varikozne ruptur zavise od uspešnosti profilaktičke terapije varikoznog krvarenja.

Rizik od nastanka varikoznog rekrvarenja je rangiran u literaturi od 50–80%^{1,7}. Naša studija pokazala je veći stepen rekrvarenja. Posle inicijalnog krvarenja, rekrvarenje se javilo kod 86,36% naših bolesnika u srednjem periodu praćenja od 17 meseci. U literaturi je objavljeno da se oko polovina svih rekrvarenja javlja unutar prvih šest nedelja. Posle šeste nedelje od inicijalne epizode krvarenja rizik od daljeg krvarenja vraća se na nivo rizika kod bolesnika koji nikada nisu krvarili (30% unutar jedne godine)⁴⁻⁸. Rezultati naše studije su drugačiji. Većina bolesnika (52,35%) imala je rekrvarenje u periodu između sedam nedelja i 12 meseci posle inicijalnog krvarenja. U prvih šest nedelja posle inicijalne hemoragije, rekrvarenje se javilo kod 36,84% naših bolesnika, a posle jedne godine kod 10,53% bolesnika.

Stepen insuficijencije jetre po Childu najznačajniji je indikator rizika od ranog rekrvarenja¹⁴⁻¹⁶. Naša studija pokazala je da bolesnici sa najtežom hepatocelularnom disfunkcijom (Child grupa C) imaju najkraći period između prve epizode krvarenja i rekrvarenja (prosečno, 20,8 dana). Bolesnici Child grupe A imali su duži period bez varikoznog krvarenja (prosečno, 226,7dana).

Zaključak

Ruptura varikoziteta jednaka najčešći je uzrok krvarenja kod bolesnika sa cirozom jetre. Akutne gastroduodenumske erozije i ulceracije odgovorne su u manjem procentu za nastanak krvarenja. Postoji udruženost između prve epizode krvarenja, veličine varikoziteta i *red signs*. Koagulacijski poremećaji i hepatička disfunkcija nisu u vezi sa inicijalnom epizodom krvarenja iz variksa. Rizik od ranog rekrvarenja veći je kod bolesnika sa teškom hepatocelularnom insuficijencijom (Child C).

L I T E R A T U R A

1. *Arguedas MR, Heudebert GR, Eloubeidi MA, Abrams GA, Fallon MB.* Cost-effectiveness of screening, surveillance, and primary prophylaxis strategies for esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(9): 2441–52.
2. *Sarin SK, Jain AK, Jain M, Gupta R.* A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(4): 1010–5.
3. *Grace ND.* Diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding secondary to portal hypertension. American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(7): 1081–91.
4. *Paunescu V, Grigorean V, Popescu C.* Risk factors for the immediate outcome of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *Chirurgia (Bucur)* 2004; 99(5): 311–22.
5. *Murachima N, Ikeda K, Kobayashi M, Saitoh S, Chayama K, Tsubota A, et al.* Incidence of the appearance of the red color sign on esophageal varices and its predictive factors: long-term observations of 359 patients with cirrhosis. *J Gastroenterol* 2001; 36(6): 368–74.
6. *Greig JD, Garden OJ, Carter DC.* Prophylactic treatment of patients with esophageal varices: is it ever indicated? *World J Surg* 1994; 18(2): 176–84.
7. *Navarro VJ, Garcia-Tsao G.* Variceal hemorrhage. *Crit Care Clin* 1995; 11(2): 391–414.
8. *Sarin SK.* Long term management of oesophageal varices. *Drugs* 1992; 44 Suppl 2: 56–69.
9. *de Franchis R, Primignani M.* Why do varices bleed? *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21(1): 85–101.
10. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. *N Engl J Med* 1988; 319(15): 983–9.
11. *Pagliari L, D'Amico G, Sorensen TI, Lebrec D, Burroughs AK, Morabito A, et al.* Prevention of first bleeding in cirrhosis. A

- meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment. *Ann Intern Med* 1992; 117(1): 59–70.
12. *Koch H, Henning H, Grimm H, Soebendra N.* Prophylactic sclerosing of esophageal varices--results of a prospective controlled study. *Endoscopy* 1986; 18(2): 40–3.
 13. *Witzel L, Wolbergs E, Merki H.* Prophylactic endoscopic sclerotherapy of oesophageal varices. A prospective controlled study. *Lancet* 1985; 1(8432): 773–5.
 14. *Burroughs AK, McCormick PA.* Prevention of variceal rebleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21(1): 119–47.
 15. *Schalm SW, van Buuren HR.* Prevention of recurrent variceal bleeding: non-surgical procedures. *Clin Gastroenterol* 1985; 14(1): 209–32.
 16. *Sherlock S, Dooley J.* Diseases of the liver and biliary system. 10th ed. Oxford: Blackwell Science Inc; 1997.

Rad je primljen 5. VI 2006.