

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»**

На правах рукописи

КОРОБКА РОМАН ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

**ПЕРВИЧНЫЕ И ПОВТОРНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ
ИЗ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА
У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ**

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН
Готье Сергей Владимирович

Москва — 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ПРЕДИКТОРЫ И ПРОФИЛАКТИКА КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВАРИКОЗНЫХ УЗЛОВ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА ПРИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1 Динамика цирроза печени и портальной гипертензии как фактор риска кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка	15
1.2 Предикторы формирования варикозно расширенных вен и кровотечений из них	21
1.3 Профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.....	39
1.4 Резюме	50
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	52
2.1 Дизайн исследования	52
2.2 Общая характеристика клинических наблюдений	53
2.3 Методы обследования.....	56
2.4 Методы лечения	61
2.5 Статистический анализ.....	67
ГЛАВА 3. СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ С АСЦИТОМ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ЛИСТ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ	70
3.1 Расширенная характеристика клинических наблюдений	70
3.1.1 Расширенная характеристика пациентов, выведенных из листа ожидания трансплантации печени вследствие стойкой рекомпенсации функции печени	70
3.1.2 Расширенная характеристика группы пациентов, продолжающих наблюдение в рамках листа ожидания трансплантации печени	72
3.1.3 Расширенная характеристика группы умерших пациентов	74

3.1.4	Расширенная характеристика группы пациентов, нуждающихся в ортотопической трансплантации печени, но не внесенных в лист ожидания трансплантации печени	76
3.1.5	Расширенная характеристика пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени.....	78
3.2	Стратификация риска первого эпизода кровотечения	82
3.2.1	Результаты проведения скринингового эндоскопического исследования с определением вероятности развития кровотечения у больных, включенных в лист ожидания трансплантации печени.....	83
3.3	Неинвазивные предикторы первого эпизода кровотечения у больных, ожидающих трансплантации печени в сроки до 12 месяцев.....	90
3.4	Неинвазивные предикторы первого эпизода кровотечения у больных, ожидающих трансплантации печени в сроки до 48 месяцев.....	96
3.5	Факторы риска и предикторы повторных кровотечений из варикозно расширенных вены пищевода и желудка после проведенной вторичной профилактики пациентам со случившимся первым эпизодом кровотечения	102
3.6	Факторы риска и предикторы развития повторных кровотечений после имплантации ПТФЭ–TIPS у больных с декомпенсированным циррозом печени.....	109
3.7	Факторы риска и предикторы развития повторных кровотечений после имплантации ПТФЭ-TIPS в сочетании с селективной эмболизацией желудочных вен у больных с декомпенсированным циррозом печени	116
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ ПЕРВОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АСЦИТОМ, ОЖИДАЮЩИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПЕЧЕНИ.....		126
4.1	Использование неселективных β -блокаторов в профилактике первого эпизода кровотечения у больных с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени.....	126

4.2	Анализ выживаемости пациентов в листе ожидания трансплантации печени, получавших и не получавших различные препараты класса неселективных β -блокаторов или карведилол в зависимости от наличия или отсутствия «терапевтического окна» для назначения этих препаратов	131
4.3	Сравнение эффективности неселективных β -блокаторов и эндоскопического лигирования вен в первичной профилактике кровотечений у больных с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени	137
4.4	Течение асцита и развитие острого повреждения почек при проведении первичной профилактики кровотечений посредством неселективных β -блокаторов или эндоскопического лигирования вен	140
ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ ПОВТОРНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С АСЦИТОМ, ОЖИДАЮЩИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПЕЧЕНИ.....		152
5.1	Исследование эффективности неселективных β -блокаторов или комбинации эндоскопического лигирования вен с неселективными β -блокаторами во вторичной профилактике кровотечений у больных с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени	152
5.2	Исследование эффективности азигопортального разобщения или комбинации эндоскопического лигирования вен с неселективными β -блокаторами во вторичной профилактике кровотечений у больных с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени	159
5.3	Исследование эффективности ПТФЭ-TIPS или комбинации эндоскопического лигирования вен с неселективными β -блокаторами во вторичной профилактике кровотечений у больных с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени	164
5.4	Исследование эффективности ПТФЭ-TIPS или эндоскопического лигирования варикозно расширенных вен пищевода и желудка во вторичной профилактике кровотечений у больных с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени.....	174

5.5 Исследование эффективности ПТФЭ-TIPS или ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен во вторичной профилактике кровотечений у больных с циррозом печени, включенных в лист ожидания трансплантации печени	179
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	184
6.1 Предикторы первичных кровотечений	184
6.2 Предикторы рецидивных (повторных) кровотечений после профилактической терапии первой линии.....	186
6.3 Первичная профилактика кровотечений.....	189
6.4 Предикторы рецидивных (повторных) кровотечений после профилактической терапии второй линии.....	192
6.5 Профилактика (вторичная) повторных кровотечений	196
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	202
ВЫВОДЫ	205
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	207
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	208
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	211

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения пациентов с терминальными заболеваниями печени. Однако, во всех трансплантационных центрах в мире, сохраняется разница между количеством пациентов, включенных в лист ожидания, и количеством проведенных трансплантаций. Это обусловлено ростом числа пациентов с декомпенсированными формами цирроза печени и, соответственно, увеличением потребности трансплантации печени [224, 69] с одной стороны, а с другой – отсутствием достаточного количества донорских органов [167, 200, 10]. Несмотря на то, что с целью увеличения числа трансплантаций применяются различные методы, такие как расширение критериев донорства, использование сплит-технологий или методов машинной перфузии для сохранения и ревитализации донорского органа, их количество все равно остается недостаточным, что требует изменения подходов ведения пациентов в период ожидания трансплантации печени. Отсутствие достаточного количества органов обуславливает увеличение сроков ожидания трансплантации, что приводит к декомпенсации цирроза печени, ухудшению состояния пациентов в листе ожидания, росту количества осложнений (кровотечений, резистентного к терапии мочегонными средствами асцита, манифестации явной печеночной энцефалопатии и др.), увеличивая летальность. Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка являются грозным и жизнеугрожающим осложнением портальной гипертензии, вносящим значительный вклад в общую летальность среди потенциальных реципиентов печени [31].

Лечебные мероприятия, направленные на профилактику и снижение рисков развития кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, сохранение жизни пациентов, включенных в лист ожидания трансплантации печени и, соответственно, предотвращение их выбывания из листа ожидания являются чрезвычайно актуальными [69, 199].

Цирроз печени является динамическим процессом, при прогрессировании которого регистрируется больше таких осложнений как кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, развитие резистентности к диуретикам при лечении асцита или значительное увеличение его тяжести, симптомы печеночной энцефалопатии [69]. Наличие прогрессирующей декомпенсации характеризуется более высокой смертностью. Средствами сдерживания прогрессирования декомпенсации цирроза печени после развития первого декомпенсирующего события, чаще всего асцита, являются неселективные β -блокаторы и карведилол [111, 107].

Наличие первого эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка является показанием для включения в лист ожидания трансплантации печени [69]. Несмотря на эффективность мер первичной профилактики, существует высокая вероятность развития повторных кровотечений после состоявшегося первого эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка в течение 2-3 дней после стабилизации состояния пациента [218]. При отсутствии профилактических мероприятий повторные кровотечения достигают частоты 60% в течение года после первого эпизода кровотечения [139, 218].

Вторичную профилактику рецидивов кровотечений у больных с прогрессирующей декомпенсацией цирроза печени проводят средствами терапии «первой линии» (комбинации неселективных β -блокаторов и эндоскопического лигирования вен), а при неэффективности – терапией «второй линии» (имплантация системы политетрафторэтилен-TIPS или имплантация данной системы в сочетании с эмболизацией желудочных вен [69, 128, 272].

Учитывая вышеизложенное, актуальным является поиск эффективных методов лечения пациентов, ожидающих трансплантацию печени с целью увеличения общей выживаемости и, соответственно, дожития до трансплантации. Представляется очевидной необходимость изучения факторов риска и предикторов первого эпизода кровотечения и повторных геморрагий, обоснование выбора профилактики этих осложнений с оценкой их эффективности

в период ожидания трансплантации печени с объединением полученных результатов в единый методологический подход.

Цель исследования: улучшение результатов лечения потенциальных реципиентов в период ожидания трансплантации печени на основе поэтапной первичной и вторичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

Задачи исследования

1. Определить независимые предикторы первого эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка для установления дополнительного приоритета при отборе больных для трансплантации в листе ожидания трансплантации печени.

2. Определить независимые предикторы повторных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у пациентов из листа ожидания трансплантации печени.

3. Оценить эффективность профилактики первого эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (частоту кровотечений, летальность) при использовании неселективных β -блокаторов или карведилола в зависимости от наличия/отсутствия резистентного асцита.

4. Сравнить эффективность первичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка с помощью неселективных β -блокаторов или карведилола с эндоскопическим лигированием вен у пациентов с асцитом и без такового.

5. Оценить эффективность комбинации эндоскопического лигирования вен с приемом неселективных β -блокаторов или карведилола для профилактики повторных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени.

6. Определить возможности операции азигопортального разобщения в качестве вторичной профилактики рецидивных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у пациентов из листа ожидания трансплантации печени.

7. Изучить эффективность вторичной профилактики повторных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка при использовании терапии «первой линии» (комбинация эндоскопического лигирования вен и неселективных β -блокаторов) в сравнении с терапией «второй линии» (имплантация системы политетрафторэтилен-TIPS или имплантация данной системы в сочетании с эмболизацией желудочных вен).

8. Обосновать выбор методов первичной и/или вторичной профилактики кровотечений у пациентов, ожидающих трансплантацию печени, с учетом предикторов, выявленных у потенциальных реципиентов, находящихся в листе ожидания.

Научная новизна исследования

Впервые выявлены предикторы первого эпизода кровотечения у потенциальных реципиентов в различные периоды ожидания трансплантации печени и доказано их клиническое значение.

Впервые доказана эффективность профилактики первого эпизода кровотечения при использовании неселективных β -блокаторов или карведилола, эндоскопического лигирования вен с учетом формы асцита.

Впервые выявлены предикторы рецидивных кровотечений у потенциальных реципиентов при ожидании трансплантации печени в течение 60 месяцев и в течение 30 месяцев после имплантации системы политетрафторэтилен-TIPS или имплантации последней в сочетании с эмболизацией желудочных вен.

Разработана оригинальная технология операции азигопортального разобщения и доказана ее эффективность во вторичной профилактике повторных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у пациентов, ожидающих трансплантацию печени.

Новыми являются данные сравнительного анализа эффективности профилактики повторных кровотечений путем комбинации эндоскопического лигирования вен и назначения неселективных β -блокаторов либо путем имплантации политетрафторэтилен-TIPS (отдельно или в сочетании с эмболизацией желудочных вен).

Разработана система поэтапной профилактики развития первичных и повторных эпизодов кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у потенциальных реципиентов печени.

Теоретическая и практическая значимость исследования

На основании проведенного исследования создана концепция выявления прогностически значимых факторов риска и предикторов развития первичных и повторных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у пациентов в различные сроки ожидания трансплантации печени для обоснованного отбора пациентов с целью профилактики кровотечений или изменения приоритета в листе ожидания для трансплантации печени.

Оценка эффективности различных методов профилактики первого эпизода и рецидивных кровотечений обеспечивает дифференцированный подход к первичной и вторичной профилактике кровотечений при длительном ожидании трансплантации печени.

В результате проведенного исследования удалось повысить выживаемость потенциальных реципиентов трансплантата печени, снизить смертность пациентов из листа ожидания, увеличить срок дожития ожидающих трансплантацию печени.

Результаты исследования могут быть использованы в практической деятельности специалистов, работающих в области трансплантации печени, врачей хирургов, гастроэнтерологов, гепатологов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов, состоящих в листе ожидания трансплантации печени, выявление предикторов первого эпизода кровотечения позволяет прогнозировать развитие первичного кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

2. У пациентов с состоявшимся первым эпизодом кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка с помощью выявленных

предикторов возможно прогнозировать развитие повторного эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

3. Концепция выявления прогностически значимых факторов риска и предикторов развития кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у пациентов, ожидающих трансплантацию печени, позволяет обоснованно формировать когорты пациентов для проведения дифференцированной первичной и вторичной профилактики.

4. Наличие или отсутствие резистентного к терапии мочегонными средствами асцита является ключевым фактором, влияющим на выбор метода первичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода.

5. Вторичная профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка осуществляется в два этапа: на первом этапе осуществляется терапия первой линии – назначение неселективных β -блокаторов или карведилола, а также эндоскопическое лигирование вен, а при её неэффективности проводится терапия второй линии – имплантация системы политетрафторэтилен-TIPS или имплантация последней в сочетании с эмболизацией желудочных вен.

Методология и методы исследования

Исследование основано на ретроспективном анализе данных 847 пациентов, находившихся в листе ожидания трансплантации печени регионального трансплантологического центра (Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», Центр хирургии и координации донорства) в период с 2015 по 2023 годы.

В работе использованы клинические, лабораторные, инструментальные методы диагностики, различные варианты первичной и вторичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени, ожидающих трансплантацию, современные статистические методы анализа полученных данных.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования обеспечена большим объемом клинических наблюдений, данными современных лабораторных и инструментальных исследований, четко сформулированными задачами. В работе использованы современные статистические методы анализа и оценки исследуемых параметров.

Апробация работы состоялась 07 февраля 2025 года на совместной конференции научных и клинических подразделений федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Материалы, основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на V Российском национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов» (с международным участием) (Москва, 2021 г.), XI Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2022 г.), VI Российском национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов» (с международным участием) (Москва, 2023 г.), XII Всероссийском съезде трансплантологов с международным участием (Москва, 2024 г.), форуме «Инновации в хирургии, онкохирургии и трансплантологии» (Москва, 2024 г.), XXXI Международном конгрессе «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» (Казань, 2024 г.).

Связь работы с научными программами, планами, темами

Диссертационная работа является частью плана научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на проведение научных исследований и разработок по теме: «Разработка и усовершенствование методов диагностики и лечения осложнений после трансплантации солидных органов (почки, печени), направленных на пролонгирование функции трансплантата и полную реабилитацию, включая репродуктивную функцию и способность к рождению здоровых детей» (2018-2020 гг.), приоритетного направления «Персонализированные способы диагностики и лечения критических состояний до и после трансплантации солидных органов» (Программа фундаментальных научных исследований в российской Федерации на долгосрочный период (2021-2030 гг.), утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 21.12.2020 № 3684-р).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в Центре хирургии и координации донорства Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», г. Ростов-на-Дону; в хирургическом отделении №2 Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; в отделении хирургии №1 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно была разработана концепция исследования, поставлена его цель и сформулированы задачи. Личное участие автора состояло в принятии решения о необходимости проведения первичной и вторичной профилактики кровотечений у больных циррозом печени, ожидающих трансплантацию печени, на основе выявленных предикторов первого эпизода кровотечения и их рецидивов; выполнении клинической и исследовательской части работы; интерпретации и анализа полученных результатов. Также автором лично выполняются оперативные вмешательства по трансплантации печени, азигопортальному разобщению; осуществляется организация и контроль ведения листа ожидания трансплантации печени с последующим принятием решения об изменении приоритета и выполнении трансплантации печени. По итогам проделанной работы автором были подготовлены научные публикации.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации автором опубликованы 17 научных работ, в том числе 12 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, в том числе 5 статей в изданиях, индексируемых Scopus и Web of Science. Получен патент РФ на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 242 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 52 отечественных и 226 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 51 таблицей и 32 рисунками.

ГЛАВА 1. ПРЕДИКТОРЫ И ПРОФИЛАКТИКА КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВАРИКОЗНЫХ УЗЛОВ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА ПРИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Динамика цирроза печени и портальной гипертензии как фактор риска кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка

Внедрение различных видов трансплантаций печени (ТП) в клиническую практику обеспечило высокую курабельность необратимых заболеваний печени, став терапией выбора для терминальных стадий заболеваний печени, острой печеночной недостаточности и некоторых онкологических заболеваний [63, 167, 7, 35, 45, 28, 51, 25]. Декомпенсированный цирроз печени является одним из основных показаний к проведению ТП [137, 183, 7, 25]. Увеличение количества ТП вследствие расширения показаний, а также значимый рост числа потенциальных реципиентов в листе ожидания трансплантации печени (ЛОТП), произошедшее во всем мире в последние годы, привели к обострению проблемы дефицита донорской печени [201, 199, 167]. Все трансплантационные центры, как в России, так и за рубежом, испытывают дефицит донорского органа (печени), что, в свою очередь увеличивает срок пребывания пациентов в ЛОТП [199, 106, 140, 8, 19, 40]. Увеличение времени пребывания пациентов в ЛОТП сопровождается прогрессированием цирроза печени, и, соответственно, связано с ростом числа пациентов, которым показана ТП [199, 106]. В связи с острым дефицитом донорских органов, пригодных для трансплантации [201, 167, 8, 9, 41], актуальной стала задача более длительного сохранения жизни и предупреждения выбывания пациентов, включенных в ЛОТП и ожидающих эту операцию.

Как известно, цирроз печени является конечной стадией развития хронических заболеваний печени и основной причиной смерти пациентов независимо от его этиологии. В настоящее время общепринятыми являются понятия компенсации и декомпенсации цирроза печени, имеющих различные патофизиологические механизмы и прогноз [108].

Компенсированный цирроз печени, как правило, протекает бессимптомно, качество жизни не страдает, средняя продолжительность жизни достигает 12 лет. Стадия декомпенсации, основой которой является клинически значимая портальная гипертензия (КЗПГ), проявляется развитием осложнений (кровотечений из варикозно расширенных вен (ВРВ), асцита, печеночной энцефалопатии (ПЭ)) со средней продолжительностью выживания пациентов от 2 до 4 лет [209, 108]. В систематическом обзоре, проведенном D'Amico и соавт. [107], рассмотрены предикторы декомпенсации цирроза печени. Авторы обзора включили в анализ 91 исследование, и пришли к заключению, что определение декомпенсации цирроза печени в 80% этих исследований было основано на различных комбинациях асцита, развития варикозно расширенных вен пищевода и желудка (ВРВПиЖ) и кровотечений из них, ПЭ, желтухи. Установлено, что последствия декомпенсации цирроза печени определяются типом и количеством клинических событий (эпизодов декомпенсации) в течении заболевания, обуславливающих развитие этой стадии [111, 107]. Считается, что асцит является наиболее частым первым декомпенсирующим событием, развивающимся у 36% пациентов с циррозом печени [111]. Развитие асцита знаменует переход к декомпенсации у 73% больных и считается характерным признаком этой стадии заболевания [111]. Комбинация асцита с наступившим кровотечением из ВРВ имеет худшие последствия для течения стадии декомпенсации цирроза печени, чем любое из этих событий, развившихся самостоятельно. Показано, что 5-летний риск смерти у больного циррозом печени равняется 20% при развитии кровотечения как самостоятельного события, 30% – при сочетании кровотечения и асцита, и 88% в случае, если комбинация событий, обуславливающих декомпенсацию представлена в 3-х и более эпизодах [100].

В связи с этой неблагоприятной для больных статистикой декомпенсация цирроза печени является показанием для включения пациентов в ЛОТП [69].

При увеличении сроков ожидания ТП у пациентов с циррозом печени наступает дальнейшая декомпенсация заболевания, увеличивается риск повторных неблагоприятных событий (кровотечений из ВРВ, развития ПЭ и др.).

Это обстоятельство предопределяет необходимость проведения мероприятий, направленных на предотвращение этих событий, и сохранение жизни пациентов, включённых в ЛОТП [133, 82]. В положениях Международного консенсуса по диагностике, лечению и профилактике развития осложнений цирроза печени (Baveno–VII) принято определение «further decompensation» (прогрессирование декомпенсации), под этим состоянием понимают прогностическую стадию, ассоциируемую с более высокой смертностью пациентов, чем при развитии первого, инициирующего этот процесс, события [69]. В качестве проявлений «дальнейшей декомпенсации» цирроза печени эксперты назвали развитие кровотечений из ВРВ, прогрессирование асцита (появление резистентности к диуретикам) или ПЭ [69].

Фаза декомпенсации цирроза печени – динамическое состояние, которое, как показывают исследования последних лет, может быть обратимым. В клиническую практику вошло понятие «рекомпенсация цирроза» означающая как минимум частичную регрессию структурных и функциональных изменений после прекращения действия (элиминации) этиологического фактора цирроза печени [111, 69, 39, 245]. В положениях консенсуса экспертов Baveno-VII дано определение рекомпенсации, как динамической фазы цирроза печени, при которой обязательным условием должно быть наличие следующих критериев: а) разрешение клинических проявлений, таких как асцит (без применения диуретиков), регресс ПЭ (без использования лекарственных средств), отсутствие рецидивов кровотечений из ВРВПиЖ как минимум в течение 12 месяцев [69]; б) удаление или супрессия первичного этиологического фактора заболевания печени (абстиненция, эффективная супрессия или элиминация вируса) [12, 24]; в) улучшение синтетической функции печени (повышение уровня альбумина, снижение билирубина и восстановление показателя международного нормализованного отношения (МНО)).

Портальная гипертензия (ПГ) является основным осложнением цирроза печени, характеризующимся увеличением давления в системе воротной вены [146]. ПГ обозначают ситуацию, когда градиент печеночного венозного давления

(ГПВД) – разница в давлении между воротной и печеночными венами (ПВ) – превышает 5 мм рт.ст. В норме ГПВД составляет 3-5 мм рт.ст. [146]. ГПВД измеряется при проведении баллонной катетеризации печеночной вены и представляет собой разницу между «заклинивающим» или «окклюзивным» давлением и свободным печеночным венозным давлением [146]. Два основных патофизиологических фактора определяют рост портального давления у пациентов с циррозом печени: увеличение внутрипеченочного (синусоидального) сосудистого сопротивления и увеличение притока крови в системе воротной вены. В процессе прогрессии цирроза печени портальное давление в конечном итоге достигает 10 мм рт.ст. и более. Терминологически это изменение в течении ПГ определяется как КЗПГ, а ее инвазивным маркером служит величина ГПВД $\geq$ 10 мм рт.ст. [162, 69]. Развитие КЗПГ знаменует собой переход цирроза печени от компенсированной к декомпенсированной стадии, характеризующейся развитием тяжелых осложнений: асцита, кровотечений из ВРВПиЖ, ПЭ [67, 111, 69, 220, 14].

ПГ обуславливает развитие портосистемной коллатеральной сосудистой сети [256, 133], которое наиболее чаще всего локализуется в нижнем отделе пищевода и проксимальной части желудка [241, 82] и приводит к образованию ВРВПиЖ [275]. ВРВ составляют реальную клиническую проблему вследствие их возможного разрыва с кровотечением [256], являющимся основной причиной смерти пациентов с циррозом печени, в том числе и ожидающих ТП [82]. ВРВ обычно образуются при ГПВД большем 10 мм рт.ст., а при его уровне более 12 мм рт.ст. повышается риск развития кровотечений [14]. Напротив, снижение ГПВД до уровня менее чем 12 мм рт.ст. или на $\geq 20\%$ от его базального уровня значительно уменьшает не только риск развития кровотечения, но и других осложнений ПГ (асцита, ПЭ) [77].

Согласно модификации Франком «закона Лапласа», напряжение стенок кровеносных сосудов зависит от диаметра кровеносного сосуда и градиента давления (разница между давлением внутри ВРВ и давлением в просвете пищевода) и определяется формулой: напряжение стенки (НС) = [трансмуральное

давление (давление в ВРВ минус давление в просвете) $\times$ радиус ВРВ/толщина стенки ВРВ] [151]. Поскольку оба эти параметра (диаметр сосудов и давление внутри ВРВ) увеличиваются вследствие ПГ, напряжение сосудистой стенки обуславливает развитие дилатации вен в нижнем отделе пищевода и проксимальной части желудка, что, в свою очередь, еще больше увеличивает напряжение стенок сосудов [151]. Этот комплекс событий подкрепляется развитием «порочного круга». Результатом патофизиологических феноменов является разрыв стенки ВРВ [241, 151], который происходит при увеличении ГПВД более 12 мм рт.ст.

Распространенность ВРВПиЖ увеличивается с нарастанием тяжести поражения печени. У больных с циррозом печени, оцененным по Child-Turcotte-Pugh (СТР) [86] класс А, они встречаются в 42,7% случаев, при классе В – в 70,7% и при классе С – 75,5% случаев [135, 110]. Развитие КЗПГ у больных с компенсированным циррозом печени сопровождается появлением ВРВ с частотой 7-8% в год [74] на фоне роста ГПВД [85]. Отмечено увеличение ВРВПиЖ от малого (<5 мм) до больших размеров (>5 мм) с частотой около 10-12% в год [156]. При впервые установленном диагнозе цирроза печени частота обнаружения ВРВПиЖ равна примерно 50% [135].

Распространенность варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) при циррозе печени, по данным различных источников, колеблется в пределах от 40 до 95% [206, 175]. Ежегодная выявляемость ВРВП у пациентов с КЗПГ варьирует от 3 до 22% [157, 156, 100]. Boregowda и соавт. [275] приводят статистику, согласно которой ВРВП обнаруживаются с приростом около 5% случаев ежегодно и около 28% по окончании трех лет существования КЗПГ. Локализация ВРВ в желудке встречается реже, чем в пищеводе, достигая 20 % при циррозе печени [209, 85].

Кровотечения из ВРВПиЖ являются распространенным и серьезным жизнеугрожающим осложнением КЗПГ, отражают степень ПГ при циррозе печени [98] и главной причиной летальности больных с декомпенсированным циррозом печени [55], в том числе, ожидающих ТП [31, 46]. Примерно у 15-20%

пациентов с циррозом печени развиваются первичные кровотечения в период от 1 до 3 лет [143, 195]. Приблизительно у 30% пациентов с циррозом печени в течение первых двух лет после установления диагноза развиваются кровотечения из ВРВП [198]. В свою очередь ВРВЖ в 10-30% случаев являются причиной кровотечений, которые рецидивируют до 90% случаев после спонтанного гемостаза [57, 185]. По другим данным частота кровотечений из ВРВЖ у пациентов без анамнеза этого осложнения составляет около 16% ежегодно [275]. Ежегодный риск кровотечений у больных с малыми и большими ВРВПиЖ составляет 5% и 15%, соответственно [198].

Частота летальности в течение 6 недель у больных с кровотечениями из ВРВПиЖ составляет примерно 20% [254]. По данным других исследователей – при краткосрочном наблюдении смертность в случае развития первого эпизода кровотечения из ВРВПиЖ варьирует от 15% до 30% [161, 144, 130, 132]. Летальность пациентов в течение 5-летнего периода у больных с циррозом печени вследствие кровотечений из ВРВ составляет более 80% [156] и обычно коррелирует с размерами ВРВПиЖ или состоянием функции печени [100, 182].

Известно, что после первого эпизода кровотечения из ВРВ существует высокая вероятность развития повторных кровотечений после стабилизации состояния пациента, которые встречаются в случае отсутствия профилактических мероприятий этого осложнения КЗПГ в течение следующих 2-3 дней и достигают 60% в течение недели [139, 218]. Установлено, что вторичная профилактика повторных кровотечений, проводимая этой категории пациентов, не исключает риск повторных кровотечений у 60% пациентов в течение 1 года [47] и у 29-57% в течение двух лет после первого эпизода кровотечения [229].

Повторные кровотечения, развившиеся после первоначального эпизода кровотечения из ВРВП, в 30% случаев ведут к развитию летального исхода [77]. К таким же выводам пришли Garcia-Tsao и соавт. [209], Garcia-Tsao и Bosch [139], показавшие, что после первого эпизода острого кровотечения из ВРВП пациенты имеют риск летального исхода в 33% случаев в течении года.

Таким образом, мероприятия по профилактике кровотечений из ВРВПиЖ и их рецидивов остаются важнейшей проблемой поддержания жизни пациентов в ЛОТП.

1.2 Предикторы формирования варикозно расширенных вен и кровотечений из них

Неинвазивные предикторы варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Предложенные неинвазивные методы скрининга ВРВ с высоким риском кровотечения для определения предикторов развития ВРВПиЖ [129, 267, 145, 211, 119, 205, 204, 68, 1, 212, 215, 216] включают клинические данные, лабораторные тесты и методы визуализации. Эти данные могут рассматриваться как предикторы КЗПГ, но они недостаточны для установки окончательного диагноза [275].

Наличие портоколлатеральной циркуляции, выявляемой при УЗИ, спиральной компьютерной томографии или магниторезонансной томографии (МРТ), характеризуется наличием дилатации систем воротной, брыжеечной и селезеночной вен, а также наличием шунтирующего кровотока и снижения скорости кровотока в воротной вене. Приведенные признаки являются патогномоничными симптомами для КЗПГ [95, 71, 72]. Спленомегалия, как самостоятельный признак, не является чувствительным методом обнаружения ПГ, но обнаружение этого синдрома в сочетании с определением количества тромбоцитов и жесткости печени (ЖП) позволяет установить КЗПГ и прогнозировать наличие ВРВ [152, 129].

Установлены значимые предикторы, ведущие к формированию ВРВ больших размеров: высокий уровень показателя ЖП, снижение количества тромбоцитов (КТ), снижение соотношения КТ/диаметр селезенки (ДС), увеличение ДС, высокое значение показателя индекса фиброза - FIB4 у больных с HCV-ассоциированным циррозом печени [267].

Несмотря на решающую роль ГПВД в определении КЗПГ и других исходов цирроза печени, его измерение требует специальных навыков, является инвазивным и малодоступным во многих центрах. В этой связи измерение ГПВД не рассматривается как стандарт диагностики для каждого пациента с циррозом

печени, поскольку во многих центрах существует возможность использования неинвазивных или суррогатных индикаторов в оценке вероятности развития кровотечения из ВРВ. Во многих исследованиях проведен поиск неинвазивных способов определения наличия ВРВ высокого риска кровотечения (нуждающихся в профилактической терапии), чтобы исключить необходимость скрининговой эндоскопии [209].

В качестве альтернативы для измерения ГПВД предложена транзистентная эластография (ТЭ) [209]. Известно, что паренхиме печени свойственна определенная эластичность (упругость), которая снижается по мере развития и прогрессирования фиброза, т.е. с увеличением ЖП или потерей эластичности печени. ТЭ – хорошо проверенный неинвазивный метод для измерения ЖП, коррелирующий с выраженностью фиброза/цирроза и ПГ [152, 203]. ТЭ позволяет устанавливать диагноз цирроза печени при обнаружении у пациентов показателя ЖП >15 кПа, и используется как метод скрининга наличия или отсутствия КЗПГ [67, 84]. Были предприняты попытки определить пороговые значения ТЭ [202] и вскоре были получены доказательства, что у пациентов с уровнями <20 кПа и тромбоцитов $>150\,000/\text{м}^3$ имеется высокая вероятность развития ВРВ [112]. Данные критерии могут быть использованы для сокращения показаний к скринирующей эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) в целях обнаружения ВРВ; последующее измерение ЖП методом ТЭ может быть проведено через год после первоначального [112].

При проведении ROC-анализа исследователи получили высокое значение области под кривой (AUROC=0,93) в пяти исследованиях с 420 пациентами, включенными в метаанализ, которым выполнялась ТЭ, что может составить основу для неинвазивного диагноза КЗПГ [268]. Однако следует отметить, что большинство данных получено при обследовании пациентов с нелечеными вирусными и алкогольными циррозами печени. Данных, содержащих сведения о циррозе печени других этиологий или у больных, у которых произошла элиминация вируса HCV, явно недостаточно, поэтому существует необходимость дальнейших исследований. Установлено, что пороговые значения ЖП, отражающие возможность обнаружения

КЗПГ, находятся в диапазоне значений $>20-25$ кПа, что дает 90%-ю диагностическую точность [84, 117]. В проспективных исследованиях ГПВД ≥ 10 мм рт.ст. и ЖП ≥ 21 кПа оказались весьма эффективны как предикторы декомпенсации [165].

Магниторезонансная эластография (МРЭ) – новый метод, позволяющий проводить определения ЖП и ЖС в значительно больших по объему отделах печени и селезенки, чем при помощи вышеуказанных методов, основанных на применении методов УЗИ [47]. Несмотря на то обстоятельство, что МРЭ позволяет точно определить стадию фиброза [174], данные по диагностической точности этого метода в определении диагноза КЗПГ весьма ограничены. Лишь в одном исследовании показано, что определение ЖП с помощью МРЭ предсказывает начало клинической декомпенсации у пациентов с компенсированным циррозом печени [239].

Недавно был предложен еще один показатель – жесткость селезенки (ЖС), измеряемый посредством ТЭ. ЖС более точно отражает связь с ПГ и использование этого показателя дало многообещающие результаты [179, 250]. Действительно, ЖС >54 кПа лучше, чем ЖП коррелировала с проявлениями ПГ, а самое главное – этот показатель имел одинаковые возможности с ГПВД в прогнозе первого эпизода декомпенсации цирроза печени [209]. Существуют ограничения для проведения определения ЖС: измерения не могут быть проведены, если увеличение селезенки является незначительным, а также для проведения этой процедуры необходимо предварительное УЗИ. Именно поэтому измерение ЖС пока не рекомендуются в рутинной клинической практике. Новые ультразвуковые методы позволяют осуществлять прямую визуализацию печени и селезенки, позволяя одновременно проводить определение ЖС. Доказательства все еще ограничены, но точечная эластография сдвиговой волны (SWE; ARFI; Siemens, Германия) [178] и двумерная эластография сдвиговой волны в реальном времени (Aixplorer; Supersonic Imagine, Франция) являются многообещающими методами с высокой точностью прогноза КЗПГ [227, 231].

Увеличение ДС и диаметра селезеночной вены (ДСВ) ассоциируются с развитием ПГ. Высокое давление в селезеночной вене приводит венозному застою в селезенке и увеличению ее размеров (спленомегалии), в том числе и ДС [156]. Исследованиями показано, что ДСВ у больных с циррозом печени и ВРВ с высоким риском развития кровотечения достоверно выше, чем у пациентов с ВРВ с низким риском кровотечений или со значениями этого показателя у здоровых людей [163].

Zhang и соавт. [93] у пациентов с компенсированным циррозом печени показали, что КТ, ЖС и ДС были независимыми предикторами ВРВ с высоким риском развития кровотечений. Авторы пришли к заключению, что в случае, если $ДС \geq 11,1$ см, то этот параметр является надежным предиктором наличия ВРВ с высоким риском кровотечений, а в сочетании с определением ЖС во многом превосходит метод скрининговой ЭГДС. КТ, диаметр портальной вены (ДПВ), ДС, показатель протромбинового времени значимо коррелировали с наличием ВРВП, а КТ, показатель билирубина и ДПВ – с размерами ВРВ. Авторы заключили, что мониторингирование этих неинвазивных параметров помогает отслеживать динамику роста ВРВ у больных с циррозом печени [104].

Liang и соавт. [191] установили, что показатели КТ и соотношения КТ/ДС были значимо снижены, а ДС – значимо повышен у больных с ВРВ с высоким риском кровотечения, в сравнении с аналогичными показателями больных циррозом печени без ВРВ. Интересно, что спленомегалия при циррозе вирусной этиологии более выражена чем при алкогольном генезе заболевания [249].

Тромбоцитопения, как и увеличение ДС и ДСВ у пациентов с циррозом печени, связана с развитием феноменов спленомегалии и гиперспленизма вследствие прогрессии ПГ [261]. В нескольких исследованиях установлено, что снижение КТ в крови является независимым предиктором наличия ВРВ у пациентов с циррозом печени [93, 104, 191] и может коррелировать с размерами ВРВ [104]. Следует отметить, что порог дискриминации пациентов с наличием ВРВ по КТ варьирует в широких пределах: от 68 000/мм³ до 160 000/мм³ [113],

чувствительность этого параметра колеблется от 62 до 100%, а специфичность – от 18 до 77% [109].

В этой связи уместно привести данные Hong и соавт. [216], показавших при проведении многофакторного регрессионного анализа, отсутствие значимых различий между тромбоцитопенией и риском развития ВРВ у больных с HBV-ассоциированным циррозом печени. Авторы полагают, что такой обескураживающий результат связан с этиологией цирроза печени, так как известен супрессивный эффект HBV на костный мозг и опосредованную антителами деструкцию тромбоцитов в сочетании со снижением тромбопоэтина и интерлейкина-11 [163].

На основании ряда исследований по поиску ВРВ с высокой вероятностью кровотечения предложены несколько индексов: ЖП в сочетании с показателем КТ, КТ/ДС, AST/КТ (APRI) и индекс LSPS (ЖП [в кПа] x ДС [см]/КТ ($10^9/\text{л}$)) [119, 205, 204, 68, 1, 212].

Жесткость печени, определяемая посредством ТЭ, в комбинации с КТ рекомендованы в положениях консенсуса Baveno VI в целях идентификации пациентов с низким риском развития ВРВ при значениях ЖП <20 кПа и КТ $>150000/\text{мм}^3$. Применение этих критериев позволяет специалистам снизить показания к ЭГДС в 15-40% случаев со специфичностью этих критериев равной 26-46% [112]. Усовершенствование этого подхода, отраженное в положениях консенсуса Baveno VII, предполагает использование уровней ЖП <12 кПа и КТ $>150000/\text{мм}^3$ у пациентов с устойчивым вирусологическим ответом на элиминацию вируса HCV или супрессию вируса HBV для исключения КЗПГ, скрининга ВРВ с высокой вероятностью кровотечения и риска декомпенсации печени [69].

Современные руководства по ПГ поддерживают неинвазивную диагностику КЗПГ при значениях ТЭ более 20–25 кПа для больных с вирус-ассоциированными циррозами печени, а риск стратификации КЗПГ при компенсированном циррозе в идеале определяется при использовании комбинации показателей КТ и ДС [125].

На основании результатов исследования ANTICIPATE [263], в которое были вовлечены 518 человек с компенсированным циррозом печени, в положениях Baveno VII consensus представлены критерии диагностики КЗПГ, характеризующиеся значением ЖП ≤ 15 кРа и КТ $\geq 150\ 000/\text{мм}^3$ [69]. Установлено, что индекс КТ/ДС был значимо снижен у больных с ВРВ с высоким риском кровотечения, в сравнении с аналогичными показателями больных циррозом печени без ВРВ [191]. Безусловно, снижение КТ с одной стороны и увеличение ДС с другой определяют снижение показателя соотношения КТ/ДС, что было показано в ряде исследований [191, 121, 64].

В других исследованиях было подтверждено важное значение индекса КТ/ДС как предиктора появления ВРВ. Также установлено, что диагностическая точность этого показателя выше, чем ДС [204, 207, 129]. Однако в исследовании, проведенном Liang и соавт. [191], показатель ДС имел большую площадь под кривой AUROC, чем показатель КТ/ДС в оценке предсказания наличия ВРВ. Hong и соавт. [216] показали, что ширина селезенки ассоциируется с лучшей прогностической точностью, чем показатель КТ/ДС в предсказании наличия ВРВ у пациентов с HBV-ассоциированным циррозом печени (AUROC: $0,736 \pm 0,049$ и $0,7095 \pm 0,0488$, соответственно).

В нескольких публикациях проведена оценка индекса APRI в целях неинвазивного скрининга ВРВ, представляющего собой соотношение уровня активности фермента АСТ и КТ [119, 263, 192, 190]. В исследовании, проведенном Liu и соавт. [263] в случае, если индекс APRI был $>1,8$, диагностическая точность в обнаружении ВРВ достигала 80–90% случаев.

Rapelly и соавт. показали высокую предиктивную способность индекса APRI в отношении ВРВ. Показатели этого индекса в диапазоне от 1,9–2,5 указывали на наличие ВРВ небольшого размера, а при показателе, превышающим значение 2,5 – на большие размеры ВРВ. По результатам проведенного анализа предиктивной способности в отношении ВРВ с помощью построения ROC-кривых, авторами показано, что индекс APRI имеет большее диагностическое значение, чем индекс КТ/ДС [190].

Оценка точности этого метода, как и других неинвазивных тестов в сравнении с ЭГДС была проведена в ретроспективном анализе, проведенном Deng и соавт., показавшим, что несмотря на то, что индексы APRI, AAR, FIB-4 коррелируют с результатами скрининга посредством ЭГДС, было бы неразумно полностью исключать проведение эндоскопии на основании результатов этих маркеров [119]. APRI, как показано в исследовании Verma и соавт., умеренно коррелирует с параметрами ГПВД [103].

В крупном исследовании использовался разработанный комбинированный индекс LSPS. В случае, если индекс LSPS был $>2,06$, его предсказательная (предиктивная) способность была $>90\%$, а специфичность – 90% [129]. Важно, что эти параметры и индексы соотносились с клиническими признаками цирроза печени. Так в одном из исследований было показано, что последовательный скрининг, основанный на измерениях ЖП, а также на наличии любых измененных параметров УЗИ и/или КТ менее $150\ 000/\text{мм}^2$, позволил идентифицировать подгруппу пациентов с компенсированным циррозом печени, у которых, тем не менее, были проявления КЗПГ [117].

FIB-4 – индекс, основанный на одновременном использовании четырех факторов (возраст, уровень активности аспартатаминотрансферазы (AST), уровень активности аланинаминотрансферазы (ALT) и КТ), был впервые предложен для оценки фиброза печени. Индекс рассчитывается по формуле: $(\text{возраст [годы]} * \text{AST [Е/л]}) / (\text{КТ} [10^9/\text{л}]) (\text{ALT [Е/л]})^{1/2}$ [65]. В дополнение к приведенным выше фактам, FIB-4 показал способность быть предиктором ВРВ с высокой степенью риска кровотечений [260, 17]. Величина индекса FIB-4, равная 2,78 стала пороговым значением для исключения ВРВ с высокой степенью риска кровотечений с чувствительностью в 100% [59]. ЖП, APRI, FIB-4 коррелировали с другими сывороточными маркерами фиброза (гиалуроновой кислотой, ламинином, проколлагеном III и IV типа), используемыми в качестве предикторов образования ВРВ [102].

Индекс AAR представляет собой соотношение активности AST/ALT. Deng и соавт. [119], показали, что индексы APRI, AAR, FIB-4 коррелируют с

результатами скрининга ВРВ с риском кровотечения посредством ЭГДС. В систематическом обзоре и мета-анализе на основании изучения ROC-кривой была установлена диагностическая точность в предикторной способности индексов APRI, AAR и FIB-4 в целях обнаружения ВРВ больших размеров. Площадь под ROC-кривой (AUC) для этих индексов оказалась равной 0,68, 0,73, и 0,78 соответственно, что позволяет утверждать о градации предиктивной способности в диапазоне от низкой до умеренной диагностической точности [116].

В исследовании, включившем 97 человек, у 81 пациента с циррозом печени были обнаружены ВРВ. Концентрация аммиака в сыворотке крови была значимо большей у пациентов с ВРВ, чем без них ($p=0,026$). У больных с большими размерами ВРВ концентрация аммиака в сыворотке крови была значимо большей, чем у больных с ВРВ малого размера или их отсутствием ($p\leq 0,001$). Авторы установили порог концентрации аммиака в сыворотке (147 мкг/дл), который является предиктором наличия ВРВ [244].

Эти данные находятся в полном соответствии с данными Montasser и соавт., показавших, что концентрация аммиака была выше у пациентов с ВРВ и портосистемными коллатералими, видимыми при проведении УЗИ, чем у больных, у которых не обнаруживались ни ВРВ, ни портосистемные коллатерали. Авторы исследования сделали заключение, что уровень концентрации аммиака равный 113 мкг/дл является предиктором наличия ВРВ, а уровень равный 113 мкг/дл предсказывает ВРВ и коллатерали портосистемной системы [186].

Исследованиями Tarantino и соавт. [76], Lashin и соавт. [75], Khondaker и соавт. [101], Darweesh и соавт. [243] определены пороговые значения концентрации аммиака, являющиеся предикторами ВРВ большого размера (42 мкмол/л, 54,84 мкмол/л, ≥ 63 мкмол/л, 82 мкмол/л, соответственно). Авторы заключили, что концентрация аммиака при указанных пороговых значениях может быть полезным в идентификации пациентов с ВРВ без проведения ЭГДС.

Elzeftawy и соавт. [136] провели измерение концентрации аммиака в сыворотке крови, параллельно провели ЭГДС и показали, что значение этого показателя было выше в группе больных с наличием ВРВ, чем в группе больных с

отсутствием ВРВ ($p < 0,001$). При проведении ROC-анализа авторами было показано, что наилучшее пороговое значение концентрации аммиака, необходимое для предсказания наличия ВРВ, превышает 123 мкг/дл с чувствительностью и специфичностью 70% и 92% соответственно и точностью – 83,4%.

Неинвазивные предикторы первого эпизода кровотечения. Сегодня предложен ряд различных неинвазивных методик или тестов, способных выявить высокий риск кровотечений из ВРВ [2]. К таковым относят индексы MELD-Na, AAR, APRI, LSPS, FIB-4, ЖП, ДС, ЖС, комбинаторный индекс (КТ и уровень ЖП), соотношение КТ/ДС [155, 129, 145, 211, 119, 205, 204, 68, 1, 212].

Несмотря на значительное количество исследований, выявляющих ВРВ как вероятный фактор для развития кровотечения вследствие их разрыва, данные о предикторах первого эпизода кровотечения малочисленны и нередко противоречивы [215, 260, 6]. Так, по мнению Cifci и Ekmen [87], FIB-4 может рассматриваться как значимый предиктор первого эпизода кровотечения, в то время как Краја и соавт. [215] установили невысокую значимость этого индекса в предсказании кровотечения из ВРВ.

Вероятно, такая разноречивость в заключениях о пригодности тех или иных неинвазивных методов или биохимических параметров для предсказания эпизода первого кровотечения связана с различным количеством пациентов в этих исследованиях, а также различной этиологией цирроза печени [145, 211, 119, 215, 87]. Так, доля вирусных циррозов печени в цитируемом выше исследовании Wong и соавт. [170] была около 85%. У больных с циррозом печени, ассоциированным с HBV-инфекцией, значимыми предикторами развития первого кровотечения стала комбинация определения ЖП и показателя шкалы Rockall (Rockall score) [120]. В другом исследовании показаны значимые предикторы, ведущие к формированию ВРВ больших размеров: высокий уровень показателя ЖП, снижение соотношения КТ/ДС, увеличение ДС, высокое значение показателя FIB-4 у больных с HCV-ассоциированным циррозом печени [267]. У больных с HBV-ассоциированным циррозом значимым предиктором развития первого эпизода кровотечения

оказался показатель LSPS в случае, если его значение превышало или было равно 5,5 [1].

Следует сказать, что значимость различных предикторов или их комбинации, скорее всего, связана с временем пребывания в ЛОТП, т.е. временем продолжающейся декомпенсации цирроза и прогрессии ПГ. Исследованием Wong и соавт. [170] установлено, что в период наблюдения $41,3 \pm 12,6$ месяцев значимым предиктором первого эпизода кровотечения оказался показатель ЖС. Близкими параметрами, связанными с ЖС, являются показатели КТ/ДС и показатель LSPS, поскольку при их расчете используется ДС, коррелирующий с ЖС. Установлена значимая корреляция между ЖС и LSPS, ЖС и КТ/ДС у больных с ВРВ большого размера и первым эпизодом кровотечения [120]. Интересно, что в этом же исследовании установлена высокая корреляция между показателем ГПВД и ЖС в предсказании ВРВ большого размера и вероятности развития кровотечения.

Kothari и соавт. [240] установили, что показатель FIB-4 более 3,91 способен быть предиктором риска развития первого эпизода кровотечения (AUROC = 0,74) при исследовании когорты, полностью состоящей из пациентов женского пола, страдающих алкогольным циррозом печени.

Elzeftawy и соавт. [136] исследовали уровень концентрации аммиака в крови параллельно с параметрами, полученными при проведении ЭГДС (наличие ВРВ большого размера, увеличение количества ВРВ, симптом “красных маркеров” на слизистой оболочке пищевода) и УЗИ. При проведении многофакторного анализа математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса определены независимые предикторы, значимо влияющие на развитие первого эпизода кровотечения, которыми оказались концентрация аммиака в крови и диаметр селезеночной вены.

Инвазивные предикторы первого эпизода кровотечения. Современные руководства по ведению больных с ПГ в целях идентификации пациентов с ВРВПиЖ и высоким риском кровотечения рекомендуют проведение скрининга посредством ЭГДС [209, 69, 164]. ЭГДС позволяет визуализировать просвет

пищевода и желудка, наличие ВРВ и их размеры, красные маркеры на слизистой пищевода [213, 198, 112, 274, 209]. ЭГДС является золотым стандартом в диагностике ВРВПиЖ. Классификационная система, возникшая на основе определений консенсуса Baveno I по ведению больных с ПГ и угрозой кровотечений из ВРВ, подразделяет ВРВП на узлы малого и большого размера. Эти критерии разграничения ВРВ на большие и малые имеют высокую вариабельность [114] и предполагают, что небольшие ВРВ, как правило, узкие и легко сглаживаются воздухом при ЭГДС по сравнению со средними/крупными ВРВ, которые обычно шире и не спадаются при инсuffляции воздуха [274, 124]. Другие критерии для ВРВ малого размера – узлы менее 5 мм в размере и менее 25% от просвета пищевода [58].

Скринирующая ЭГДС позволяет идентифицировать ВРВ с высоким риском развития кровотечения, получившие название в зарубежной литературе «узлы с необходимостью проведения терапии» (“varices needing treatment” (VNT)) [112]. VNT являются узлами большого (> 5 мм в диаметре) или малого размера (< 5 мм в диаметре), выглядящими как «красные знаки», представляющими высокий риск развития кровотечения [112]. Несмотря на то, что в отношении VNT есть полное согласие специалистов о необходимости проведения неотложных мероприятий по профилактике кровотечений, в существующих рекомендациях нет четких указаний на необходимость эндоскопического скрининга для небольших ВРВ [88, 247]. Augustin et al. [138] обнаружили, что соблюдение критериев Baveno VI [112] избавляет от большого количества скрининговых эндоскопий с минимальным риском пропуска VNT. Вместе с тем авторы отметили, что при строгом соблюдении рекомендаций небольшие ВРВ могут быть пропущены у значительного числа пациентов, т.е. решение о лечении в этих случаях должны приниматься в каждом конкретном случае до тех пор, пока не будут доступны дополнительные критерии.

Несмотря на то, что вероятность кровотечений из ВРВ в любой момент времени колеблется в пределах от 15% до 25%, у большинства пациентов скринирующая ЭГДС или не обнаруживает ВРВ, или выявляет те ВРВ, которые

не требуют проведения профилактической терапии [69]. Как показывает опыт, эффективность рутинного эндоскопического скрининга невелика, поскольку ВРВЖ, требующие профилактики кровотечений выявляются у менее 50% всех пациентов с циррозом печени [256].

Тем не менее, размер ВРВ, определяемый в процессе проведения эндоскопического скрининга, является важным предиктором возможного кровотечения из ВРВПиЖ и входит в современные рекомендации для больных с циррозом печени [209, 57]. Известно, что размер ВРВ более 5 мм, а также видимые красные маркеры при проведении ЭГДС рассматриваются как предикторы высокого риска развития кровотечения [14], хотя они обнаруживаются только у 30% пациентов с развившимся кровотечением и указанными параметрами ВРВ при проведении ЭГДС [198, 38]. При сопоставлении результатов эндоскопического скрининга и измерения ГПВД у одних и тех же больных с ПГ была показана высокая значимая корреляция между этими параметрами [96].

Таким образом, эндоскопический скрининг как самостоятельный метод не позволяет точно идентифицировать пациентов с высоким риском развития первого эпизода кровотечений из ВРВ. К недостаткам ЭГДС-скрининга относят низкую экономическую эффективность, высокую медицинскую нагрузку на эндоскопические отделения, инвазивность и дискомфорт, развивающийся у пациентов, подвергшихся этой процедуре [256]. Вместе с тем, ЭГДС — это эндоскопическая процедура с небольшим, но значимым риском осложнений, включая риск седации, аспирации и кровотечения, потребность в проведении которой может быть уменьшена [275]

В недавно проведенном мета-анализе рассмотрены возможности видеокапсульной эндоскопии в диагностике и определении размеров ВРВПиЖ. Установлено, что диагностическая точность этого метода приближается к 90%, а чувствительность и специфичность к 83% и 85% соответственно [175]. Существенным недостатком видеокапсульной эндоскопии является неспособность обнаружить ВРВЖ. Несмотря на то, что видеокапсульная

эндоскопия относительно менее инвазивна и не требует седации, как ЭГДС, диагностическая чувствительность метода недостаточна для обоснования скрининга ВРВЖ.

ГПВД является лучшим из всех существующих предикторов кровотечений из ВРВПиЖ [56]. Однако, так как ГПВД является инвазивной процедурой, его определение не пригодно для проведения рутинного клинического обследования у большинства пациентов. Риск развития кровотечения коррелирует с увеличением порогового показателя ГПВД, равного 10 мм рт.ст.: у пациентов с ГПВД ≥ 12 мм рт.ст. риск значительно выше, чем у пациентов с ГПВД ≤ 12 мм рт.ст. [77, 80, 14]. У пациентов с ВРВ на фоне КЗПГ, имеющими ГПВД > 12 мм рт.ст., снижение этого показателя до 12 мм рт.ст. или ниже ассоциируется со снижением риска кровотечения из ВРВ [77]. Величина ГПВД > 16 мм рт.ст. указывает на высокий риск смерти вследствие катастрофического кровотечения из ВРВ [255]. При прогрессировании КЗПГ и величинах ГПВД ≥ 20 мм рт.ст. этот показатель становится предиктором потери способности контролировать развитие кровотечения из ВРВ, а также предиктором повторных кровотечений и смерти во время эпизода острого кровотечения у пациентов, включенных в ЛОТП [150, 224]. Установлено, что прогрессирующее увеличение на 1 мм рт.ст. показателя ГПВД является предиктором 3% увеличения риска смерти при пребывании в ЛОТП в среднем в течение 19 месяцев [159]. У пациентов с компенсированным циррозом печени снижение показателя ГПВД более 10% от базовых уровней ассоциировалось со снижением развития ВРВ [74], первого эпизода кровотечения из ВРВ и смерти [60].

Предикторы повторных кровотечений. Существует высокий риск развития повторного варикозного кровотечения на различных сроках после первого эпизода, который существенно повышает летальность в ЛОТП [214, 238].

Точные механизмы, приводящие к повторным кровотечениям плохо изучены, тем не менее, известно, что у пациентов с ВРВ без эпизодов кровотечения градиент портального давления (ГПД) превышает 10 мм рт.ст., а разрыв вен происходит при уровне, превышающем порог в 12 мм рт. ст. [218].

Можно ли предсказать развитие повторных кровотечений и летальность на основе построения различных прогностических моделей с определением факторов риска и предикторов? Анализ научных данных показал, что сведения разноречивы, это касается как выявления факторов риска кровотечений, так и методологии определения. На наш взгляд, факторы риска и предикторы того или иного события – разные эпидемиологические характеристики. Фактор риска – это событие, обстоятельство или характеристика, присутствующая у субъекта и характерная для страдающих определенным заболеванием или характеризующая определенное состояние (фазу или этап) при развитии заболевания. Предиктор — это обстоятельство, характеристика или событие, возникающее во время действия и благоприятствующее одному конкретному результату исхода (положительному или отрицательному) [134].

По данным зарубежных авторов к факторам риска повторных кровотечений относят возраст пациента, длительность цирроза, высокий уровень поражения печени по шкале СТР и размеры ВРВ [278, 184].

Установлено, что важнейшим фактором развития повторных кровотечений является прогрессирующее нарастание значений ГПВД [223, 257] и отсутствие гемодинамического ответа на пропранолол [257].

Первыми исследованиями, в которых в качестве предиктора развития ранних повторных кровотечений и летальности, вследствие кровотечения, были исследования Moitinho и соавт. [224] и Abraldes и соавт. [150]. Авторы этих исследований, используя в качестве прогностической модели множественный логистический регрессионный анализ, установили, что независимым предиктором развития повторных кровотечений у пациентов, ожидающих ТП, является ГПВД, равный или превышающий порог в 20 мм рт.ст.. Ранее в другом исследовании было показано, что величина ГПВД равная или превышающая 20 мм рт.ст. ассоциируется с увеличением риска рецидива кровотечения и смерти [224]. На основе описания феномена снижения показателя ГПВД ниже 12 мм рт.ст. или снижения этого показателя на 10% при проведении первичной профилактики кровотечения [118] и на 20% при проведении вторичной профилактики

кровотечений из ВРВ выдвинута концепция хронического гемодинамического ответа на неселективные β -блокаторы [60], имеющая недостатки, описанные выше [149]. С целью их устранения было предложено исследование острого гемодинамического ответа на внутривенное введение пропранолола (снижение уровня ГПВД на 10 % и более), которое прогнозирует развитие или отсутствие хронического гемодинамического ответа на пероральный прием неселективных β -блокаторов [60].

Таким образом, измерение ГПВД и выявление на его основе чувствительных и, особенно, нечувствительных пациентов к терапии неселективными β -блокаторами является лучшим на сегодняшний день предиктором повторных кровотечений [223, 61]. La Muga и соавт. [223] подтвердили это, установив, что частота первичных или повторных кровотечений из ВРВ в течение 1 года составила 7% у ГПВД-чувствительных и 21% – у ГПВД-нечувствительных пациентов на использование пропранолола

Zhao и соавт. [236] показали методом множественного логистического регрессионного анализа, что риск развития ранних повторных кровотечений в течение 6 недель от случившегося первого эпизода кровотечения при значении ГПВД ≥ 20 мм рт.ст. растет при увеличении этого показателя на 1 мм в 1,534 раза (HR = 1,534, 95% ДИ (CI): 1,062-2,216, $p = 0,022$).

Ripoll и соавт. [159], используя регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса, установили, что каждое увеличение ГПВД на 1 мм рт.ст. предсказывает 3% увеличение риска смерти при наблюдении в ЛОТП в сроки до 19 месяцев.

В современное исследование, проведенное Ardevol и соавт., были включены 369 пациентов с циррозом печени, наблюдавшихся в течение 46 месяцев после эпизода первого кровотечения [123]. У 45 пациентов (12%) развились ранние повторные кровотечения (в течение 6 недель), у 74 пациентов (20%) – поздние повторные кровотечения (более 6 недель), у 250 (68%) – кровотечения не развились. Используя регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса для оценки рисков развития ранних и поздних повторных кровотечений, было

установлено, что наличие асцита, ПЭ, индекса MELD >12 и ГПВД >20 мм рт.ст. являются значимыми предикторами развития ранних повторных кровотечений. Риск смерти был значимо выше в группе с ранними повторными кровотечениями, чем с поздними (HR = 0,476, 95% ДИ = 0,318-0,712, $p < 0,001$). Проведенная корректировка исходных факторов риска [MELD и CPT], привела к выводу, что ранние повторные кровотечения являются независимыми предикторами риска смерти (HR = 1,58, 95% ДИ = 1,02-2,45; $p = 0,04$) [123].

Исследованием, проведенным Liu и соавт. [55], установлено, что ГПВД <15 мм рт.ст. не является предиктором ранних повторных кровотечений, развившихся после первого эпизода кровотечения у больных с асцитом. Wu и соавт. [62] установили, что при величине ГПВД равном 14 мм рт.ст. Повторные кровотечения отсутствовали в течение года после случившегося эпизода первого кровотечения, а при ГПВД равном 18 мм рт.ст. повторные кровотечения развились у 23,6% пациентов. При этом у большинства пациентов с повторными кровотечениями был уровень ГПВД >18 мм рт.ст. (51,3% и 31,0%, $p = 0,021$ для ГПВД >18 мм рт.ст. и ГПВД ≤ 18 мм рт.ст. соответственно).

Rosenqvist и соавт. [219] установили, что повторные кровотечения после имплантации системы TIPS связаны с тромбозом шунта с одной стороны, а с другой – величиной ГПД после имплантации. Авторы заключили, что величина ГПД ≥ 5 мм рт.ст. после имплантации TIPS ассоциируется с увеличением риска повторных кровотечений и риска развития дисфункции шунта. В другом исследовании показано, что уровень ГПД после имплантации TIPS, равный 8,5 мм рт.ст. является значимым для развития тромбоза шунта [222].

Таким образом, тромбоз шунта является независимым предиктором повторных кровотечений после проведения операции TIPS+эмболизации желудочных вен. К подобным выводам пришли Jahangiri и соавт. [271] показавшие, что увеличение ГПД после имплантации TIPS на 1 мм рт.ст. приводит к 14% риску развития тромбоза (HR = 1,14, $p = 0,023$).

Исследованием Liu и соавт. [251], показано, что прогностическая ценность ГПВД, являющегося независимым предиктором ранних повторных кровотечений в случае отсутствия асцита, снижена у больных с наличием асцита.

Еще одним значимым предиктором развития повторных кровотечений после операции TIPS+эмболизация желудочных вен является недостаточное снижение ГПД после имплантации шунта по отношению к его базальному уровню (<30%).

Biescker и соавт [222] показали, используя многофакторную модель Кокса, что ГПД после имплантации TIPS является независимым предиктором повторных кровотечений. У пациентов со снижением ГПД после процедуры имплантации системы менее 30% установлен самый высокий риск развития повторных кровотечений и, напротив, у пациентов со снижением ГПД >60% уровень повторных кровотечений минимален.

Мониторирование показателей. Пациенты без признаков КЗПГ должны наблюдаться в целях обнаружения раннего начала декомпенсации. Для этого рекомендуется использовать определение ЖП и подсчёта КТ [209]. Появление новых портосистемных коллатералей в течение периода мониторингования связано с образованием ВРВ и их роста [188], так же как и прогрессивное увеличение ДС [248].

У пациентов с компенсированным циррозом печени с определенными базовыми уровнями ГПВД и ЖП предприняли исследование продолжительностью в среднем 26 месяцев с целью обнаружения начала клинической декомпенсации [166]. Были определены оптимальные пороговые значения для параметров ЖП, которые были сравнены с показателями ГПВД и критериями Baveno VI (ЖП в комбинации с подсчетом КТ) у одних и тех же пациентов в целях принятия решения о начале использования неселективных β -блокаторов. Из 626 пациентов с циррозом печени различной этиологии (в исходе алкогольного гепатита, неалкогольного стеатогепатита, вирусов HCV и HBV) у 132 больных (21%) развилась клиническая декомпенсация. Показатели ЖП (22 кПа и выше) показали свою предиктивную способность в отношении сроков

начала развития декомпенсации цирроза печени и были сравнимы с показателями ГПВД. Авторы заключили, что показатели ЖП самостоятельно, без привлечения других методов могут использоваться как полезная альтернатива критериям Baveno VI или показателям ГПВД для предсказания начала периода декомпенсации цирроза печени и принятия решения о необходимости назначения неселективных β -блокаторов у больных с компенсированным циррозом печени.

Специалисты отмечают, что не определены показания к проведению скринирующей эндоскопии пациентам без ВРВ, поскольку иногда при воздействии на этиологический фактор болезни печени удается его элиминировать или замедлить естественное течение цирроза в направлении декомпенсации [127, 26]. По мнению экспертов, в случае продолжения действия этиологических факторов (активное употребление алкоголя или отсутствие устойчивого ответа на противовирусную терапию при лечении HCV) и/или дополнительных повреждающих факторов заболевания (ожирения, алкоголь), скрининговая эндоскопия должна повторяться с интервалом раз в два года. В то же время при отсутствии продолжающегося повреждения печени, возможно проведение этой процедуры с интервалом в 3 года [112, 3]. Эксперты считают разумным не прекращать скринирующую эндоскопию, если у некоторых пациентов ее результаты показали отсутствие развития ВРВ [209].

В случае, если на предварительном диагностическом этапе при проведении ЭГДС обнаружены ВРВ малого размера, этим пациентам должна быть рекомендована повторная эндоскопия [209, 3]. Эксперты считают, что если повреждение печени продолжается (факторы риска не устранены), то скрининговая эндоскопия должна проводиться ежегодно. В случае, если эти факторы устранены, эндоскопию допустимо проводить один раз в два года [112].

Поскольку развитие декомпенсации цирроза печени означает прогрессирование ПГ и развитие дисфункции печени, пациентам должна быть повторена эндоскопия, независимо от ее результатов на предварительном этапе наблюдения (отсутствие ВРВ или ВРВ малого размера) [209].

1.3 Профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка

Профилактика первого эпизода кровотечения (первичная профилактика). Внедрение в клиническую практику основных положений Консенсуса Baveno-VII привело к изменению подхода к лечению ПГ. Главной задачей стало не контроль течения асцита, а предупреждение «прогрессии декомпенсации цирроза печени» (т.е. воздействие на механизмы прогрессии цирроза) и снижение смертности пациентов [69]. Известно, что прогрессия асцита и развитие кровотечений являются ведущими причинами смерти пациентов в ЛОТП [82]. В целях снижения летальности и предупреждения «прогрессии декомпенсации цирроза печени» рекомендуется проведение первичной профилактики кровотечений посредством назначения неселективных β -блокаторов и/или ЭЛВ больным с асцитом и ВРВ размерами более 5 мм, имеющих класс С поражения печени по СТР [69]. В критериях Baveno VII рекомендуется использовать традиционные неселективные β -блокаторы или карведилол для профилактики первого эпизода кровотечения у этой категории больных, резервируя выполнение ЭЛВ для пациентов с непереносимостью или наличием противопоказаний для применения неселективных β -блокаторов. Несмотря на относительную эффективность мер первичной профилактики кровотечений у больных с асцитом, развитие уже первого эпизода декомпенсации цирроза печени является показанием для включения пациентов в ЛОТП [69].

ЭЛВ является физическим методом, редко приводящим к гемодинамическим изменениям [5]. В противоположность этому методу неселективные β -блокаторы могут вызывать гемодинамические изменения посредством снижения сердечного выброса (СВ) и вазодилатации [115, 18]. В этой связи неясно, действительно ли использование неселективных β -блокаторов является полезным для больных с терминальными заболеваниями печени, насколько опасно использование неселективных β -блокаторов для пациентов с асцитом и ВРВ [209, 69]?

Так, Sersté и соавт. [115] установили снижение вероятности выживания пациентов с рефрактерным асцитом в течение 1 года наблюдения в группе пациентов, получавших пропранолол. Kalambokis и соавт. [225] провели ретроспективное исследование больных со смешанной этиологией цирроза печени (96 – СТР В и 75 СТР С), включающей алкогольную, вирусную и иную этиологию, ранее не получавших неселективные β -блокаторы. У получавших данные препараты пациентов с СТР В отмечено увеличение летальности в сравнении с больными, не получавшими неселективные β -блокаторы, в течение 2 лет наблюдения. В краткосрочном наблюдении (в сроки до 6 месяцев) отмечалось значительное увеличение летальности в группе больных, леченных неселективными β -блокаторами, чем у исследуемых, не получавших эту терапию, среди пациентов с категорией СТР С или с показателем MELD равным 16.

В ряде научных публикаций вообще не удалось доказать влияния неселективных β -блокаторов на выживаемость пациентов [122, 221, 126]. Так, Snoga и соавт. [126] стратифицировали пациентов на получавших и не получавших терапию неселективными β -блокаторами с исследованием 24-месячной летальности в обеих группах больных. Группа с неселективными β -блокаторами и группа без них имели сходную летальность через 24 месяца (32,0% и 38,5%, соответственно, $p=0,51$). Не было получено значимых различий в частоте кровотечений и по числу больных, умерших вследствие прогрессирования КЗПГ. При проведении многомерной логистической регрессии терапия неселективными β -блокаторами не стала предиктором 24-месячной летальности.

Однако в значительном количестве исследований установлено повышение выживаемости пациентов при сравнении групп больных с циррозом печени, получавших и не получавших терапию неселективными β -блокаторами [193, 97, 83]. В частности, Ngwa и соавт. [193] исследовали влияние неселективных β -блокаторов на выживаемость пациентов, включенных в ЛОТП. Показано, что использование неселективных β -блокаторов способствует краткосрочной выживаемости пациентов в ЛОТП при 90-дневном ожидании ТП по сравнению с пациентами без применения этих препаратов (летальность 6% и 15%

соответственно, $p=0,03$). В то же время, у больных, получавших неселективные β -блокаторы, вдвое увеличилась частота острых повреждений почек в сравнении с пациентами, не использовавшими данные препараты (22% и 11%, соответственно, $p=0,048$). При дальнейшем наблюдении, в сроки более чем 90 дней у 27% пациентов, прекративших прием неселективных β -блокаторов по причине развившейся гипотензии и острого повреждения почек, произошло нарастание печеночной недостаточности, оцениваемой по MELD, и наступил летальный исход. А Sharma соавт. [97] показали увеличение выживаемости пациентов с большими ВРВ при проведении первичной профилактики кровотечений при использовании неселективных β -блокаторов.

Serste и соавт. [115] впервые показали риск использования неселективных β -блокаторов и предложили гипотезу о наличии «терапевтического окна» для их использования, рассматривающую оптимальное использование этого класса препаратов при прогрессировании течения цирроза печени [217]. Эти исследователи заключили, что неселективные β -блокаторы должны использоваться с осторожностью при декомпенсированном циррозе печени. Среди неразрешенных проблем, которые бы подтвердили их полезность, является использование неселективных β -блокаторов при декомпенсации функции печени или при резистентном к терапии мочегонными средствами асците (РА).

Tripathi и соавт. [230] провели сравнительное исследование эффективности карведилола и ЭЛВ в мультицентровом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ). Показано, что частота эпизодов кровотечений из ВРВ в группе, получавшей карведилол была меньшей, чем в группе больных подвергшихся ЭЛВ (10% и 28%, соответственно, $p < 0,05$).

Напротив, в РКИ, включившем пациентов с тяжелой формой асцита и ВРВ, нуждающихся в проведении первичной профилактики кровотечений, было показано, что выживаемость пациентов, получавших неселективные β -блокаторы (пропранолол), была ниже, чем в группе больных, подвергшихся ЭЛВ (76,0% и 89,7% соответственно, $p = 0,02$) [226].

В другом исследовании, проходившем с участием двух групп пациентов с компенсированным циррозом печени (получавших и не получавших неселективные β -блокаторы), при наблюдении в сроки до 3 лет был получен позитивный эффект неселективных β -блокаторов на выживаемость пациентов [194]. В частности, использование неселективных β -блокаторов привело к увеличению выживаемости в группе пациентов, ожидающих ТП, в сравнении с пациентами, не получавшими эти препараты (HR: 0,319, 95% ДИ: 0,120-0,848; $p = 0,022$). Однако, в сравнении с цитированным выше РКИ [226], в данном исследовании большинство пациентов были с компенсированной формой цирроза печени и относительно невысоким показателем MELD (51,1% СТР класс А, MELD: $12,1 \pm 3,8$).

Pérez-Ayuso и соавт. [131], показали отсутствие значимых различий в частоте кровотечений при сравнении неселективных β -блокаторов (пропранолола) и ЭЛВ, используемых в первичной профилактике их.

Важный аспект этой проблемы состоит в том, что в большинстве работ, содержащих оптимистичные результаты использования неселективных β -блокаторов, эффективность их оценивалась в краткосрочном периоде, в среднем около 6 месяцев [197, 81]. В этой связи интересны сравнительные результаты обоих методов первичной профилактики кровотечений при долгосрочном периоде их применения.

Так, Wei и соавт. [171] установили одинаковую эффективность неселективных β -блокаторов (карведилола) и ЭЛВ в первичной профилактике кровотечений в течение 6, 12, 18 и 24 месяцев наблюдения. Pfisterer и соавт. [73] не нашли значимых различий при сравнении эффективности неселективных β -блокаторов (пропранолол, карведилол) и ЭЛВ в целях первичной профилактики кровотечений из ВРВ в сроки наблюдения до 3-х лет. Авторами исследования показано, что частота кровотечений в группах пациентов, получавших неселективные β -блокаторы и ЭЛВ, через год составила 7,5% и 9,9% соответственно ($p > 0,05$); через два года – 15,5% и 16,7% соответственно ($p > 0,05$); через три года – 18% и 19,7% соответственно ($p > 0,05$).

Итак, по результатам РКИ пропранол, надолол и карведилол являются полезными средствами при их использовании у больных с асцитом и узлами VNT, являясь «терапией первой линии» при профилактике кровотечений из ВРВ [124, 69]. Однако при проведении вышеуказанных исследований пациенты с тяжелыми и рефрактерными к диуретикам формами асцита, имеющие высокий риск развития острого повреждения почек, исключались из расчетов [253]. Соответственно, даже обновленные рекомендации по ведению больных с асцитом и риском кровотечений из ВРВ [69, 253] не могут автоматически экстраполироваться на пациентов с тяжелыми формами декомпенсированного цирроза печени с выраженными нарушениями гемодинамики [189, 181].

Singh и соавт. [226] отметили значимое увеличение пропорции пациентов с ухудшением течения асцита в группе, получавшей неселективные β -блокаторы (пропранолол), увеличение доли пациентов с острым повреждением почек в сравнении с группой с выполненным ЭЛВ (15% и 5% соответственно, $p = 0,03$), а также увеличение пропорции пациентов с РА (13,7% и 3,7% соответственно, $p = 0,02$). Lai и соавт. показали, что использование неселективных β -блокаторов было связано с риском развития 2 стадии острого повреждения почек ($HR=1,8$; 95% ДИ: 1,26 - 2,57) у больных с декомпенсированным циррозом печени (класс С по СТР), находящихся в ЛОТП. Авторы сделали заключение, что у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, ожидающих ТП, использование неселективных β -блокаторов нежелательно, так как сопряжено с высоким риском развития острого повреждения почек [196].

Три патофизиологических механизма могут объяснить негативное влияние неселективных β -блокаторов на пациентов с асцитом и высоким риском кровотечений из ВРВ. Во-первых, как минимум у части пациентов с асцитом причиной высокой летальности является снижение среднего артериального давления (САД). САД является производным СВ и общего периферического сопротивления, к которому прибавляется значение показателя центрального венозного давления (ЦВД). Показано, что в большой когорте пациентов с асцитом, включенных в ЛОТП, назначение неселективных β -блокаторов привело

к значимому снижению выживаемости вследствие снижения показателя САД <80 мм рт.ст. [262, 252]. Во-вторых, неселективные β -блокаторы посредством ингибирования увеличения компенсаторного СВ в ответ на увеличение вазодилатации приводят к значимому снижению выживаемости пациентов с циррозом печени и РА [147]. В-третьих, неселективные β -блокаторы посредством β -блокады адренергических рецепторов увеличивают риск повреждения почек (развитие острого повреждения почек и гепаторенального синдрома) у больных с тяжелой формой декомпенсированного цирроза печени (класс С СТР). У больных циррозом печени с асцитом, включенных в ЛОТП, риск развития острого повреждения почек после назначения неселективных β -блокаторов увеличивался более чем в три раза по сравнению с пациентами без асцита, у которых использование этих препаратов обусловило 80%-е снижение частоты острого повреждения почек [70]. К таким же выводам пришел в собственном исследовании Kalambokis и соавт. [225] и Sersté и соавт. [262].

Установлено, что прием неселективных β -блокаторов эффективен не у всех пациентов с асцитом. Так из 452 пациентов с асцитом ответ на прием неселективных β -блокаторов (снижение ГПВД на более чем 20% от уровня) был получен только у 188 больных циррозом печени (42%), что обуславливало более низкие шансы на развитие кровотечений из ВРВ, резистентного асцита, спонтанного бактериального перитонита или гепаторенального синдрома [172]. В другом исследовании Paternostro и соавт. [258] сообщили, что ГПВД-ответ на прием неселективных β -блокаторов в течение 90 дней был получен у 55,3% с наличием ВРВ. Авторы подчеркнули, что абсолютно все случаи развития кровотечений из ВРВ были у ГПВД-нечувствительных к терапии неселективными β -блокаторами.

Как выявить среди пациентов тех, кто потенциально ответит на терапию неселективными β -блокаторами, и тех, кто не ответит? «Золотым стандартом» мониторингирования гемодинамического ответа на терапию неселективными β -блокаторами и исследования тяжести ПГ является инвазивный метод определения ГПВД [22, 69, 180]. Снижение уровня ГПВД ниже 12 мм рт.ст. или снижение

этого показателя на 10% при проведении первичной профилактики кровотечений указывает на хронический гемодинамический ответ на пероральный прием неселективных β -блокаторов [118]. Однако, для определения этого ответа требуется повторное инвазивное определение ГПВД и в некоторых случаях в промежутке между измерениями у пациентов развиваются кровотечения, что затрудняет оценку хронического гемодинамического ответа на прием неселективных β -блокаторов [149].

Альтернативно первому методу было предложено исследование острого гемодинамического ответа на внутривенное введение пропранолола (снижение уровня ГПВД на 10% и более), которое помогает устранить недостатки первого метода, потенциально предсказывая развитие хронического гемодинамического ответа на пероральный прием неселективных β -блокаторов [60, 223]. Тем самым, исследование острого гемодинамического ответа на внутривенное введение пропранолола позволяет стратифицировать риск развития кровотечений из ВРВ на раннем этапе развития ПГ при проведении единственного инвазивного исследования, снижая необходимость повторных измерений ГПВД [60, 223]. Установлено, что острый гемодинамический ответ на пропранолол при проведении первичной профилактики кровотечений из ВРВ действительно снижает не только вероятность первого кровотечения, но и уменьшает прогрессию асцита до более тяжелых форм, развитие асцита, рефрактерного к приему диуретиков, снижает развитие спонтанного бактериального перитонита и гепаторенального синдрома [223, 118]. Hofer и соавт. [154] подтвердили наличие различных категорий пациентов при оценке их ответа на терапию неселективными β -блокаторами. Так у больных с декомпенсированным циррозом острый гемодинамический эффект на пропранолол (52,8% пациентов) был связан со снижением риска развития кровотечений из ВРВ при наблюдении в течение 12 месяцев (3,6% - ответившие на терапию; 15% - не ответившие, log-rank, $p = 0,038$).

Профилактика повторных кровотечений (вторичная профилактика). В положениях Baveno VII определены две стратегии профилактики повторных кровотечений, реализующиеся «терапией первой линии», а в случае ее неудачи – «терапией второй линии» [69]. Терапия первой линии включает комбинацию интервенционной процедуры – ЭЛВ с приемом неселективных β -блокаторов, терапия второй линии – имплантацию системы TIPS [69].

Установлено, что ЭЛВ не влияет на рост ГПВД при прогрессии декомпенсации цирроза печени [48, 21, 1, 150, 224, 159]. Неселективные β -блокаторы (пропранолол и карведилол) снижают уровень ГПВД у части больных, получавших профилактическую терапию (пропранолол на 10,1% в 23,2% случаев, карведилол – на 18,6% в 27,7% случаев) [123]. Назначение неселективных β -блокаторов без предварительного определения гемодинамического ответа на его введение при высоком уровне ГПВД, предполагает неудачу терапии у пациентов, нечувствительных к приему этих препаратов [154, 237].

Сравнение эффективности имплантации TIPS и процедуры ЭЛВ в профилактике повторных кровотечений из ВРВП, чрезвычайно редки [270, 266, 94]. Исторически самое первое сравнение эффективности профилактики повторных кровотечений при использовании процедуры ЭЛВ и имплантации TIPS проведено Pomier-Layrargues и соавт. [270]. Авторы РКИ показали, что частота повторных кровотечений значительно ниже после имплантации стента, чем при проведении процедуры ЭЛВ при сроке наблюдения 48 недель. В исследовании Korsic и соавт. [266] установлено, что у больных с имплантированным PTFE-стентом в течение первого года повторные кровотечения развились в 33,3 % случаев, в течение 2-х последующих лет – в 46,6% случаев. В группе больных, подвергшихся эндоскопическому лечению (ЭЛВ или склерозирование ВРВ) в течение первого года после проведения процедуры, развитие повторных кровотечений произошло у 56,7% субъектов, после второго года последующего наблюдения – в 83,7% случаев. Авторы установили высокую статистическую значимость различий между частотой повторных кровотечений в сравниваемых группах ($p=0,001$; χ^2 -test). Причиной

повторных кровотечений в группе больных, у которых был имплантирован TIPS, покрытый PTFE, в 73,3% случаев явилось нарушение функции шунта.

Интересное РКИ проведено Zhou и соавт. [228]. Авторы сравнили эффективность имплантации TIPS с PTFE-покрытым стентом и комбинации процедуры ЭЛВ с неселективными β -блокаторами во вторичной профилактике повторных кровотечений у больных с циррозом печени, имеющих высокие факторы риска для проводимой терапии, включающие ГПВД ≥ 20 мм рт.ст. или тромбоз портальной вены, или предшествующую операцию гастроренального шунта, или внепросветные паражелудочные ВРВ. Установлено, что частота повторных кровотечений в течение 2-х лет наблюдения была выше в группе больных (В-группа), подвергшихся процедуре ЭЛВ в комбинации с приемом неселективных β -блокаторов, чем в группе больных (А-группа), которым имплантировали TIPS с PTFE-покрытым стентом (38 и 7 % соответственно, $p < 0,001$). При сравнении подгрупп пациентов с одинаковыми факторами риска, подвергшимися или процедуре имплантации TIPS с PTFE-покрытым стентом или ЭЛВ в комбинации с приемом неселективных β -блокаторов, уровень повторных кровотечений в течение 2-х лет наблюдения был значимо ниже в подгруппах А1 (с ГПВД ≥ 20 мм рт.ст.), А2 (ТПВ), А3 (гастроренальное шунтирование), А4 (паражелудочные ВРВ), нежели в подгруппах В1 (с ГПВД ≥ 20 мм рт.ст.), В2 (ТПВ), В3 (гастроренальное шунтирование), В4 (паражелудочные ВРВ). Так частота повторных кровотечений была 9% и 33 % ($p < 0,022$) при сравнении подгрупп А1 и В1; 10% и 33% ($p < 0,021$) при сравнении подгрупп А2 и В2; 6% и 41% ($p < 0,029$) при сравнении подгрупп А3 и В3; 10% и 42% ($p < 0,016$) при сравнении подгрупп А4 и В4. Авторы сделали вывод, что у больных с вышеперечисленными факторами риска при проведении терапии вторичная профилактика повторных кровотечений посредством имплантации TIPS с PTFE-покрытым стентом значимо эффективнее, чем ЭЛВ в комбинации с неселективными β -блокаторами.

Одновременно с этим исследованием опубликована работа Zhang и соавт. [242]. В исследовании проведена оценка эффективности имплантации TIPS как

терапии первой линии при проведении профилактики повторных кровотечений у пациентов с высоким уровнем ГПД ≥ 25 мм рт.ст.. Как известно, ГПД является эквивалентом ГПВД [79], его значение 20 мм рт.ст. и более предсказывает вероятность ранних повторных кровотечений и смертности [150, 20]. У больных, получавших ранее комбинацию ЭЛВ и неселективных β -блокаторов в качестве вторичной профилактики повторных кровотечений, у которых, несмотря на выбранную стратегию, развились рецидивы кровотечений также использовали имплантацию TIPS. Эту стратегию авторы называли «терапией второй линии» профилактики повторных кровотечений. Авторы установили, что частота повторных кровотечений в группе больных, получавших TIPS как терапию первой линии, кумулятивный уровень повторных кровотечений был значительно ниже, чем при терапии с использованием TIPS во второй линии (8,6% и 26,7% соответственно).

В настоящее время имплантация TIPS с покрытием политетрафторэтиленом (ПТФЭ, PTFE) является хорошо зарекомендовавшим себя интервенционным вмешательством в целях терапии осложнений ПГ [69, 273, 265, 128, 27, 13, 25, 29, 34, 36]. Современные руководства рекомендуют в этих целях дальнейшее развитие этой процедуры – комбинацию имплантации TIPS и эмболизации внепеченочных коллатералей (TIPS+E) в целях контроля случившегося кровотечения из ВРВ и снижения риска повторных кровотечений [69, 273, 128, 78, 23]. Вместе с тем, надо учитывать, что ГПД может, по мнению Wang и соавт. [11], увеличиваться после эмболизации желудочных вен, это следует учитывать в достижении целевых значений градиента.

Проведение TIPS выявило проблему поиска баланса между снижением уровня повторных кровотечений и развитием ПЭ, которые ассоциированы с гемодинамическими изменениями, вызванными этой интервенционной процедурой [4, 128, 158]. Снижение ГПД вследствие имплантации TIPS порождает две больших задачи, требующих разрешения и дальнейших исследований: как достичь эффективного предупреждения повторных

кровотечений и как избежать увеличения степени явной ПЭ, вызванной чрезмерным шунтированием портального кровотока [37, 273, 158, 89].

Предыдущими исследованиями было установлено, что целевым уровнем ГПД после имплантации TIPS является его величина 12 мм рт.ст. и ниже [153] или снижение ГПД более 50% от базового уровня до установки шунта [232]. Оба этих показателя обеспечивают эффективную профилактику повторных кровотечений и других осложнений ПГ [153, 232, 148] и отражены в критериях Baveno VII [69]. Определение пороговых значений ГПД было получено на основе исследований, показавших, что повторные кровотечения и асцит развиваются у пациентов со значением ГПД как минимум 12 мм рт.ст. после имплантации стента [158, 153, 232, 148, 246]. Следует сказать, что эти пороговые значения снижения ГПД до целевого уровня были получены до внедрения в клиническую практику стентов с покрытием ПТФЭ [153, 246], что определяет необходимость их усовершенствования [89]. В частности, риск развития тяжелых форм ПЭ достаточно высок при использовании TIPS с покрытием, даже при соблюдении современных стандартов, ограничивая их применение в клинической практике [89, 91, 277]. Поэтому, чрезвычайно важно определить порог снижения ГПД после имплантации TIPS с покрытием в целях определения рисков развития повторных кровотечений и явной ПЭ [153, 232, 148].

Снижение ГПД до уровня менее 10 мм рт.ст. обуславливает значимо большую частоту ПЭ и острого поражения печени. Опыт зарубежных исследований [78, 89] и полученные нами результаты показывают, что на практике достижение целевого уровня снижения ГПД (<12 мм рт. ст.) во многих случаях вызывает значительные трудности, с которыми сталкивается хирург, имплантирующий TIPS. В частности, это касается проведения процедуры имплантации стента с контролируемым расширением до достижения уровня эффективного снижения ГПД. Об узком «терапевтическом окне» для достижения целевого уровня ГПД свидетельствуют данные исследования Bosch и соавт. [78], показавших существующие проблемы на следующем примере: при дилатации стента до 8 мм уровень ГПД снижается до 13 мм рт.ст., а при дилатации до 10 мм

снижение ГПД может быть до 6-7 мм рт.ст. Известно, что повторные кровотечения после имплантации TIPS или TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен развиваются при недостижении целевого значения ГПД после установки стента [78, 99, 173].

1.4 Резюме

Основным и радикальным методом сохранения жизни пациентов с декомпенсированным циррозом печени является трансплантация. В настоящее время, несмотря на расширение критериев использования донорской печени и увеличение активности координационных центров донорства, имеется существенное несоответствие между увеличением числа потенциальных реципиентов и числом доноров. В силу этого, неотложной задачей является сохранение жизни пациентов из ЛОТП при прогрессии декомпенсации цирроза печени, проявляющейся развитием жизнеугрожающих осложнений: резистентного асцита, кровотечений, ПЭ.

В целях раннего скрининга пациентов с декомпенсированным циррозом печени и угрозой варикозных кровотечений, являющихся главной причиной выбывания потенциальных реципиентов из ЛОТП, предложены методы неинвазивной и инвазивной диагностики, позволяющие предвидеть вероятность первичного или повторного кровотечения. Исследованиями доказана значимость предикторов. К ним можно отнести индекс фиброза печени FIB-4, размеры варикозных узлов, наличие красных маркеров, уровень ГПВД, жесткость и плотность печени, чувствительность пациентов к неселективным β -блокаторам и другие. Однако, существует и большое число разноречивых подходов к оценке их предсказательной способности и критериев пороговых величин, что может быть обусловлено различиями в этиологии и течении цирроза печени, а также продолжительностью заболевания. В то же время, несмотря на значительное количество исследований в данной области, отсутствует единое мнение и системный подход в определении факторов риска развития кровотечений из ВРВПиЖ.

В настоящее время общепринятыми являются методы профилактики кровотечений из ВРВПиЖ терапии первой и второй линии, такие как рутинное назначение неселективных β -блокаторов и выполнение лигирования варикозно расширенных вен пищевода и желудка, а в случае их неэффективности выполнение ПТФЭ-TIPS. В то же время к методам профилактики можно отнести и различные варианты традиционных открытых вмешательств: операции Таннера-Пациоры или модификаций азигопортального разобщения. Однако, несмотря на определенную эффективность каждого из методов в отдельности, результаты остаются неудовлетворительными. Данный факт объясняется тем, что выбор метода профилактики зачастую не учитывает факторы риска и предикторы развития первичного кровотечения или его рецидива, а также сложностью и малодоступностью некоторых высокотехнологичных методов, таких как ПТФЭ-TIPS. В то же время к причинам неудач можно отнести отсутствие системного подхода в определении факторов риска развития кровотечений, чувствительности к медикаментозной терапии, а также к гемодинамическим факторам развития синдрома гипердинамического кровообращения. Таким образом, очевидна необходимость продолжения исследований в сфере профилактики осложнений при прогрессирующей декомпенсации цирроза печени, прежде всего кровотечений из ВРВ, что особенно актуально для пациентов в ЛОТП, независимо от срока наблюдения.

Анализ литературных источников позволяет констатировать наличие большого количества противоречивых результатов разрозненных исследований различных предикторов и методов профилактики первичных и повторных варикозных кровотечений при ПГ [52]. Представляется необходимым комплексное изучение предикторов, а также методов хирургической, эндоскопической или медикаментозной профилактики кровотечений из ВРВПиЖ у потенциальных реципиентов печени, находящихся в ЛОТП, в котором будут учтены все современные научные достижения в данной сфере.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование выполнено в формате ретроспективного анализа данных 847 пациентов, состоявших в ЛОТП Центра хирургии и координации донорства ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница в период с 2015 по 2023 год.

Всем пациентам проводили регулярные обследования согласно принятому локальному протоколу ГБУ РО РОКБ. Критериями включения в ЛОТП явились декомпенсация острого или хронического заболевания печени, требующая трансплантации и добровольное согласие пациента на внесение в лист ожидания. Критериями исключения из ЛОТП были: выраженная сердечно-легочная патология, отсутствие отказа от приема алкоголя, наличие хронической инфекции, распространенный тромбоз воротной вены и ее магистральных притоков (3-4 ст. по Yerdel), наличие онкологического заболевания (за исключением гепатоцеллюлярной карциномы в пределах Миланских критериев), отказ пациента от внесения в ЛОТП

Все демографические, клинические и лабораторные показатели для последующего исследования были получены после одобрения исследования локальным этическим комитетом. Наблюдение за пациентами и курация осуществлялись специалистами Центра хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы.

Исходя из поставленных цели и задач, анализ данных был проведен в несколько этапов:

- исследование демографических, клинических и лабораторных показателей у участников исследования.
- Оценка вероятности возникновения первичных кровотечений ВРВПиЖ у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, которые ожидают трансплантацию.

- Сравнение эффективности методов профилактики первичных кровотечений из ВРВПиЖ у больных циррозом печени, ожидающих трансплантацию;
- Определение факторов риска и предикторов, повышающих риск повторных кровотечений у пациентов с циррозом печени, ожидающих трансплантацию.
- Сравнение эффективности различных методов профилактики повторных кровотечений из ВРВПиЖ у пациентов с циррозом печени.
- Сравнение эффективности методов профилактики повторных кровотечений из ВРВПиЖ у больных циррозом печени, ожидающих трансплантацию;
- Анализ полученных результатов, формулирование выводов и разработка рекомендаций.

Формирование исследуемых групп пациентов под каждое отдельно взятое исследование, выполненное в нашей работе, проводилось из общего количества кандидатов из ЛОТП ($n=847$) путем введения критериев включения и исключения в зависимости от его целей и задач. Соответствующие данным критериям пациенты были импортированы из электронной базы ЛОТП в программу IBM SPSS Statistics 23 (IBM Inc., США) для проведения статистического анализа.

2.2 Общая характеристика клинических наблюдений

В исследовании приняли участие пациенты, среди которых 52,5% составили мужчины и 47,5% – женщины. Средний возраст участников исследования составил $57 \pm 10,62$ лет, а средняя продолжительность наблюдения в рамках ЛОТП (лечение и наблюдение пациентов с циррозом печени) – $22,38 \pm 26,87$ месяцев. Индекс коморбидности Charlson (CCI) в среднем составил $8,5 \pm 3,13$ [54]. Основной причиной цирроза печени стали вирусные гепатиты, которые были выявлены у 44,5% пациентов. Алкогольная жировая болезнь печени в стадии цирроза и криптогенный цирроз встречались с примерно одинаковой частотой –

19,1% и 20,9% соответственно. У 12,8% пациентов цирроз был связан с аутоиммунными заболеваниями печени.

На момент включения в ЛОТП 72,5% пациентов предъявляли жалобы на постоянную слабо выраженную боль в правом подреберье, усиливающуюся при физической нагрузке. 34,3% больных отмечали тошноту, периодическую рвоту. 86,6% пациентов отмечали желтушность кожных покровов и слизистых оболочек, в 53,1% случаев в сочетании с кожным зудом. 10,9% пациентов имели на животе выраженную сеть подкожных сосудов на животе.

Согласно клиническим данным, у 25,4% пациентов были симптомы ПЭ: нарушения сна, снижение внимания и концентрации, изменение почерка и тремор. У 58,62% пациентов отмечалась неспособность выполнить тест обратного счета, апатия и нечеткость речи. На момент внесения в ЛОТП явная ЭП диагностирована у 82% пациентов, неявная у 15,2%. ПЭ 2 степени была у 64,6% пациентов, 3 степени у 30,8%, а печеночная кома развилась у 4,6% больных.

Степень выраженности асцита, контролируемого диуретиками, оценивалась в соответствии с критериями International Ascites Club (IAC) [146]. Асцит был диагностирован у 82,25% пациентов, из которых 26,71% имели асцит 1 степени, 35,56% – 2 степени и 37,73% – 3 степени. При динамическом наблюдении в ЛОТП количество пациентов с асцитом снизилось до 72,37%, при этом распределение по степеням составило 24,64% для 1 степени, 43,88% для 2 степени и 31,48% для 3 степени. Рефрактерный асцит (РА) наблюдался у 65,64% больных, а лапароцентез был выполнен 27,27% пациентов.

Для 99% пациентов, вошедших в исследование, одним из осложнений цирроза стало наличие ВРВПиЖ, при этом 47,4% больных имели расширение вен 2-3 степени. Разрывы ВРВ стали причиной кровотечений у 71,01% пациентов, причем у 37,54% наблюдался один эпизод геморрагии, а у 62,46% – повторные эпизоды с частотой от 2 до 14 раз. ЭЛВ было выполнено 42,5% пациентов, из которых 66,07% – однократно, а 33,93% – повторно. Азигопортальное разобщение как самостоятельная методика применялось в 1,4% случаев, комбинация ЭЛВ и трансъюгулярного портосистемного шунтирования (TIPS) – в 10,98% случаев,

сочетание ЭЛВ и азигопортального разобщения – в 4,98% случаев, только TIPS – в 0,13% случаев, а комбинация ЭЛВ, TIPS и азигопортального разобщения – в 0,51% случаев.

На момент включения в ЛОТП 36,78% пациентов имели острое повреждение почек. В последствии у 49,68% пациентов острое повреждение почек было диагностировано при динамическом контроле (нужно чётко отграничить срок окончания наблюдения, с увеличением продолжительности периода наблюдения – количество осложнений будет расти).

На протяжении всего периода наблюдения в ЛОТП у всех пациентов осуществляли лабораторный контроль. На момент включения в ЛОТП средний показатель количества лейкоцитов крови составлял $3,2 \times 10^9/\text{л}$, а тромбоцитов – $73,3 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови средний уровень сывороточного альбумина составлял 32,5 г/л; билирубина – 98,6 мкмоль/л; креатинина – 124,8 мкмоль/л; щелочной фосфатазы – 365,4 Ед/л; натрия – 138 ммоль/л. Средний показатель МНО равнялся 1,8.

У 7,54% пациентов в ЛОТП развился спонтанный бактериальный перитонит. Портопульмональная гипертензия выявлена у 7,02% пациентов. Методы экстракорпоральной гемокоррекции проводили в 18,52% случаев.

При расчете индексов тяжести цирроза печени было установлено, что на момент включения больных в ЛОТП среднее значение индекса MELD-Na было равно 21 баллу, при этом у 42,27% больных индекс превышал средний показатель. Исходя из критериев Child (классификация Child-Turcotte-Pugh) средний индекс составлял 13 баллов, а в 57,09% случаев значение индекса превышало средний показатель.

Классификация ВРВП проводилась согласно рекомендациям Baveno VII: ВРВ низкого риска – небольшие (менее 5 мм), без признаков красных маркеров, цирроз ниже класса С по СТР; ВРВ высокого риска – большие (более 5 мм), наличие признаков красных маркеров, цирроз класса С по СТР.

Оценку риска смерти для больных циррозом печени осуществляли по дополнительным индексам оценки тяжести цирроза печени при разных сроках пребывания в ЛОТП - MNHE [33] и AFMLT [32].

По клиническому исходу на дату окончания исследования пациенты распределились следующим образом: больные, умершие на этапе ЛОТП – 32,0%, продолжающие наблюдение в рамках ЛОТП – 27,5%, пациенты, выведенные из ЛОТП вследствие стойкой рекомпенсации функции печени – 16,6%, пациенты, перенесшие ОТП – 13,5%, пациенты с циррозом печени под наблюдением, но вне ЛОТП по субъективным причинам – 10,4%

2.3 Методы обследования

При включении пациентов в ЛОТП проводили этапное обследование, включающее лабораторные и инструментальные исследования, кратность которых при стабильном состоянии больных (клинические и биохимические анализы крови, показатели гемостаза, расчёт индекса MELD-Na и класса поражения печени по СТР) равнялась 3 месяцам, а УЗИ органов брюшной полости – 6 месяцам. При дестабилизации состояния больных лабораторные и инструментальные исследования проводились по показаниям.

Скрининг ВРВ с высоким риском кровотечения у всех пациентов проводили посредством ЭГДС в соответствии с положениями консенсуса Baveno VI [63] и Всемирной ассоциации гастроэнтерологов (WGO) [201]. Эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки проводили по стандартной методике с использованием комплекса для гибкой эндоскопии «OLYMPUS» EVIS EXERA III CV 190 (Япония), а также видеоэндоскопа «OLYMPUS» GIF TYPE H180 (Япония). Согласно принятому в РОКБ локальному протоколу при осмотре особое внимание обращали на состояние слизистой пищевода, кардиального отдела желудка, оценивали наличие и степень выраженности варикозной трансформации подслизистых вен, а также оценивали наличие «красных маркеров» на ВРВ. Пациентам без ВРВ повторная эндоскопия проводилась раз в 2 года, наличие ВРВ малого размера было показанием для

ежегодного проведения обследования. В случае печеночной декомпенсации ЭГДС проводилась по показаниям, далее – ежегодно. После состоявшегося эпизода кровотечения ЭГДС проводилось каждые 3 месяца.

Выраженность контролируемого диуретиками асцита определяли с помощью критериев экспертов International Ascites Club (IAC) [146]. Для диагностики асцита, резистентного к терапии мочегонными средствами, использовали критерии экспертов IAC, а также шкалу CIRAS (“Cirrhotic Ascites Severity”) [256], включающую клинические (отсутствие ответа на прием мочегонных средств, увеличение количества жидкости в брюшной полости, и лабораторные (показатель концентрации Na в плазме крови <125 ммоль/л) критерии. В случае набора 5-6 баллов по этой шкале диагноз асцита, резистентного к терапии диуретиками, считался определенным.

Индекс ПЭ рассчитывали в соответствии с критериями West Haven в современной модификации, рекомендованной экспертами Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) [133].

Среднее артериальное давление (САД) определяли по формуле: $\text{САД} = (\text{ДД}) + 1/3(\text{СД} - \text{ДД})$, где СД – систолическое давление, ДД – диастолическое давление [142].

Для диагностики использовали клинико-инструментальные методы: УЗИ с доплерографией, спиральную компьютерную томографию с внутривенным контрастированием, непрямую эластометрию. При необходимости выполняли сцинтиграфию и биопсию печени. Лабораторные исследования включали в себя общий анализ крови, мочи, развернутый биохимический анализ, коагулограмму, групповую принадлежность и резус-фактор, а также полную вирусологическую диагностику.

Дуплексное УЗ-сканирование осуществляли приборами EPIQ 7 (Philips, Нидерланды) и EPIQ 5 (Philips, Нидерланды) с использованием конвексных мультисекторных датчиков C5-1 PureWave (частота сканирования – 1-5 МГц). Оценку портального кровотока и гемодинамики печени производили в режимах

доплеровского цветового картирования и энергетической доплерографии. Исследуя сосуды печени и магистральные внепеченочные вены, внимание уделяли линейным и объемным характеристикам сосудистых структур, оценивали просвет сосудов на наличие в них патологических образований - тромбов. Качественными характеристиками в оценке характера кровотока являлись форма волны и тип кровотока (ламинарный или турбулентный). Количественными критериями кровотока являлись линейная и объемная скорости кровотока.

Определение степени ЖП проводилось путем не прямой ультразвуковой эластометрии, используя вышеуказанное оборудование и датчики, с последующей оценкой стадии фиброза по шкале METAVIR (Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis). Повторные исследования проводились каждые 6 месяцев или немедленно при декомпенсации цирроза.

Для оценки терминальных стадий заболеваний печени и прогноза жизни использовали индексы MELD и MELD-Na, классификацию Child-Turcotte-Pugh (СТР) [86] и индекс коморбидности Charlson [54].

Исследование образцов крови проводили гематологическим автоматическим анализатором Medonic – M20 (Boule Medical AB, Швеция), определяя основные гематологические параметры, позволяющие, в том числе, оценивать содержание лейкоцитов.

Исследования биохимических показателей крови осуществляли на автоматическом анализаторе Olympus AU-400 (Olympus America Inc., США).

Количественное определение общего билирубина и его фракций в сыворотке крови проводили колориметрическим фотометрическим методом. Референсными значениями для общего билирубина считали показатели от 5 до 21 мкмоль/л. Количественное определение креатинина в сыворотке осуществляли некомпенсированным методом Яффе. Референсными значениями у женщин считали показатели от 58 до 96 мкмоль/л, у мужчин – от 72 до 127 мкмоль/л. Количественное определение щелочной фосфатазы осуществляли кинетическим методом. Референсными значениями щелочной фосфатазы для женщин считали показатели от 35 до 105 Ед/л, для мужчин – от 40 до 130 Ед/л. Определение

мочевины в сыворотке крови осуществляли кинетическим методом. Референсными значениями считали показатели в диапазоне от 5 до 21 мкмоль/л. Содержание альбумина в сыворотке крови проводили кинетическим колориметрическим методом. Референсными считали значения в диапазоне от 35 до 52 г/л. Определение аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови осуществляли кинетическим методом. Референсными считали значения менее 50 Е/л для мужчин и менее 35 – для женщин.

Коагулологические исследования осуществляли на автоматическом коагулометре CoaLAB 1000 (LABiTec – Labor BioMedical Technologies, Германия) с использованием коагулометрических и хромогенных методов детекции. В процессе исследования определяли протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время и тромбиновое время. Референсными считали значения для ПТИ: 80-105%, для МНО: <1,15, для протромбинового времени: 10-15сек.

У всех пациентов определяли индексы фиброза печени:

1. Индекс фиброза печени FIB-4 = $\text{age} * \text{AST} / \text{PLT} * \sqrt{\text{ALT}}$, где age - возраст в годах, PLT - количество тромбоцитов на 10^9 , AST - уровень аспартатаминотрансферазы в ед/л, ALT - уровень аланинаминотрансферазы в ед/л. Расчет FIB-4 проводили с использованием онлайн калькулятора [177].

2. Индекс фиброза печени APRI (Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index) = $(\text{AST} / (\text{UPLIMIT AST})) * 100 / [\text{Platelet count}]$, где AST - уровень аспартатаминотрансферазы в ед/л, верхняя граница нормы аспартатаминотрансферазы в ед/л, Platelet count - количество тромбоцитов на 10^9 . Расчет индекса APRI проводили с использованием онлайн калькулятора [176].

Исследование мочи осуществляли отражательным фотометром UroMeter-120 (Standard Diagnostics, Inc.», Корея).

Исследование органов брюшной полости выполняли на компьютерных томографах Magnetom Amira (Siemens, Германия) с мощностью магнитного поля 1,5 Т, Brivo MR355 (GE Healthcare, США) с мощностью магнитного поля 1,5 Т в

стандартных для этих аппаратов программах. При исследованиях с шагом томографирования в 10 мм получали 5 мм срезы в аксиальной, трансверсальной и сагиттальной проекциях.

Для более четкой визуализации сосудистых структур использовали методику болюсного контрастного усиления препаратом Оптирей-350 (Covidien). Введение неионного контрастного препарата в объеме 100-150 мл осуществляли автоматическим инжектором Medtron Injektron 82 СТ (Германия) через кубитальную вену со скоростью введения – 3-5 мл/с. По стандартному протоколу оценивали нативную, артериальную (25-я сек.), венозную (45-я сек.) и отсроченную (180-240-я сек.) фазы. Анализ полученных сканов артериальной, паренхиматозной и отсроченной фаз производили на рабочей станции AW-4.4.

С целью определения КЗПГ и стратификации риска возникновения кровотечения из ВРВПиЖ проводилось определение ГВДП методом манометрического исследования. Проводили его всем пациентам до имплантации системы ПТФЭ-TIPS, после эмболизации желудочных вен, и после имплантации системы. Также манометрическое исследование проводилось до и после установки стандартного TIPS. После трансъяремного доступа в нижней полой вене (НПВ) немного выше устьев печеночных вен размещали J-образный конец стандартного ангиографического проводника. Для проведения манометрического исследования использовали баллонный катетер с датчиком давления на конце (Edwards Lifesciences, США). Сразу же после проведения катетера в воротную вену (ВВ/PV) измеряли исходное (базальное) портальное давление (PVP – “portal vein pressure”). После размещения катетера в НПВ измерялось исходное базальное давление (“inferior vena cava pressure – IVCP”). Градиент портального давления (ГПД/PPG) рассчитывали посредством вычисления разницы значений между PVP и IVCP. Давление в правой печеночной вене (ППВ) измеряли при помощи катетера, кончик которого свободно располагался в 1–3 см от её впадения в НПВ, получая значение «свободного» печеночного венозного давления (free hepatic venous pressure — СПВД/FHVP). Если свободное давление в ППВ более чем на 2 мм рт.ст. превышало давление в НПВ, проводилось исключение наличия

обструкции оттока из ППВ путем введения небольшого количества контрастного вещества.

Далее после раздувания баллона и стабилизации кривой давления проводили измерение давления, возникающее при «заклинивании» катетера, расположенного в ППВ (wedged hepatic venous pressure – WHVP; заклинивающее печеночное венозное давление – ЗПВД). Измерения проводили троекратно с вычислением среднего арифметического значения этого показателя. Контроль окклюзии ППВ катетером проводили посредством ангиографии (синусоидограммы) после введения 2–5 мл контрастного препарата при отсутствии его рефлюкса или вымывания.

Значение показателя ГВДП/HVPG рассчитывали по формуле: $\text{ГВДП/HVPG} = \text{ЗПВД/WHVP} - \text{СПВД/FHVP}$. Значение ГВДП более 5 мм рт.ст. являлось критерием определения синусоидальной портальной гипертензии.

2.4 Методы лечения

Всем пациентам, которые вошли в проводимое исследование, проводилась этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями Российского гастроэнтерологического общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени, а также Европейской ассоциации по изучению печени [15].

В качестве этиотропного лечения потенциальных реципиентов, у которых цирроз печени развился вследствие хронического гепатита В, нами применялись препараты-аналоги нуклеотидов и нуклеозидов [42, 43]. проводилась корректировка лечения в случае выявления лекарственной резистентности согласно клиническим рекомендациям. В лечении больных с циррозом печени в исходе вирусного гепатита С применялись препараты прямого противовирусного действия (софосбувир, даклатасвир) в течение 12 недель в комбинации с рибавирином или в течение 24 недель без добавления рибавирина при наличии противопоказаний к его назначению [16]. Элиминация вируса контролировалась

путем достижения устойчивого вирусологического ответа. У единственного пациента (0,51%) с циррозом печени вследствие эхинококкоза использовали мельбендазол. У исследуемых с болезнью Вильсона-Коновалова (2,03%) применяли пеницилламин.

Глюкокортикоиды и азатиоприн применялись в различных комбинациях (15,18%) у пациентов с циррозом печени в исходах гепатитов аутоиммунной этиологии, а также гепатитов на фоне алкогольной жировой болезни печени в случаях недостижимой биохимической ремиссии [15]. Патогенетическая терапия в ЛОТП проводилась в 55,46% случаев.

Всем без исключения исследуемым назначали лактулозу и диуретики. Неселективные β -блокаторы и карведилол получали 91,92% пациентов, урсодезоксихолевую кислоту в дозе 0,75-1,5 г/сутки – 73,73%, рифаксимин в полиморфной форме альфа продолжительностью от 5 суток до 12 месяцев – 72,15%, L-орнитин и L-аспарат – 87,88% больных. По показаниям применялись антибактериальные препараты.

Препараты крови использовались в комплексном лечении 83,84% пациентов. Свежезамороженная плазма применялась у 63,42% больных, свежезамороженная плазма и эритроцитарная масса – у 20,20% и свежезамороженная плазма с отмытыми эритроцитами – у 14,69%, свежезамороженная плазма и тромбоконцентрат использовался у 1,69% пациентов. Препараты альбумина (8 г на литр эвакуированного асцита) с целью коррекции циркуляторных нарушений и/или в комплексной терапии коррекции белкового обмена назначались 84,85% больным. На фоне пищеводножелудочных геморрагий применялись адреномиметики для коррекции волемических нарушений.

Диуретическая терапия проводилась при обязательном исследовании электролитов крови. В случае необходимости проводились различные методики экстракорпоральной поддержки функции печени. Плазмаферез проводился центрифужным методом на аппарате Haemonetics MSC 3 р при стандартном протоколе PPP: скорость 7000 оборотов в минуту, продолжительность цикла 15-

20 минут, количество циклов 3-5. За один сеанс удалялось до 40% объема циркулирующей плазмы. Каждому больному выполнялось от 3 до 5 сеансов плазмафереза. Программа выполнения сеансов через 24-48 часов. По окончании курса плазмафереза удалялось до двух объемов циркулирующей плазмы. Замещение объема циркулирующей плазмы осуществлялось изотоническим раствором натрия хлорида или растворами Рингера в гиперводемическом режиме до 150% по сравнению с удаленной плазмой. Замещение кристаллоидами было возможно при проведении первых двух-трех сеансов плазмафереза. Затем, как правило, развивалась гипопроотеинемия, уровень белка в плазме крови снижался на 20-22% от исходного, что требовало введения раствора альбумина или свежезамороженной плазмы.

При печеночной недостаточности с выраженной ПЭ 3 степени проводилась селективная плазмофильтрация Evaclio EC-2C с использованием аппарата multiFiltrate (Fresenius, Германия) в режиме MPS (мембранная плазмосепарация), скорость потока при проведении процедуры 150 мл/мин, скорость удаления компонентов плазмы 33 мл/мин. в объеме 1,5-2-х объемов циркулирующей плазмы.

Селективная плазмосорбция Plasorba BR-350, скорость перфузии плазмы 50 мл/мин в объёме двух объемов циркулирующей плазмы.

В соответствие рекомендациям Baveno VII в целях предупреждения рецидивных кровотечений нами использовалась терапия первой линии в виде комбинации традиционных неселективных β -блокаторов (пропранолол и надолол) или карведилола и ЭЛВ [187]. В случае назначения неселективных β -блокаторов начальная доза пропранолола составляла 40 мг/сут, максимальная – 240 мг/сут; надолола – 40 мг/сутки и 80 мг/сут, соответственно. Начальная доза карведилола – 6,25 мг/сут, максимальная доза – 25 мг/сут. У всех больных, принимавших неселективные β -блокаторы, контролировалось количество сердцебиений и артериальное давление, снижение этих показателей служило основанием для коррекции дозы препарата.

При развитии кровотечения из ВРВПиЖ использовали как консервативные методы гемостаза, так и хирургические: эндоскопическое лигирование ВРВПиЖ, эндоваскулярные вмешательства TIPS, и TIPS дополненное селективной эмболизацией желудочных вен, а также операцию азигопортального разобщения.

Процедура ЭЛВ проводилась после внутривенной аналгезии (седации) пациентам стандартным способом с использованием эндоскопической стойки «OLYMPUS» EVIS EXERA III CV 190 (Япония), видеоэндоскопа «OLYMPUS» GIF TYPE H180 (Япония), эндоскопического лигатора Endo Stars REF ES-L007 (Россия) с семью установленными латексными кольцами, набора для перевязки варикозных узлов. ЭЛВ проводили в проксимальном направлении, начиная с зоны желудочно-пищеводного соединения. Количество используемых резиновых лигатур варьировало от 2 до 4; определялось размерами ВРВ. Процедуру ЭЛВ проводили с целью лигирования всех ВРВ, соответствующих критериями проведения неотложной терапии [201, 241]. Через 4 недели после первой процедуры проводили повторные лигирования, которые повторялись до полной ликвидации/облитерации всех узлов, требующих этого интервенционного вмешательства. В случае развития рецидива (появления нового ВРВ) проводилась повторная процедура лигирования. Проведение повторных ЭГДС с кратностью 3 месяца служило методом контроля и в случае обнаружения новых ВРВ процедура ЭЛВ повторялась до полного устранения ВРВ.

Операция азигопортального разобщения выполнялась по оригинальной, принятой в центре методике: под тотальной внутривенной анестезией выполняли верхнесрединную лапаротомию [82]. С целью адекватной визуализации кардиального отдела желудка и абдоминального отдела пищевода пищеводно-желудочный переход низводили вместе с клетчаткой. Выделяли блуждающий нерв. Выполняли суперселективную проксимальную ваготомию. Осуществляли мобилизацию дна желудка и ретроперитонеальной части кардии с пересечением сосудов желудочно-селезеночной связки и ветвей левых желудочных артерии и вены. На протяжении 6-8 см выше кардиального жома с выделением, перевязкой и пересечением всех коллатералей выделяли абдоминальный отдел пищевода,

после чего осуществляли его полное пересечение на расстоянии 2-3 см от пищеводно-желудочной выемки. Используя линейный сшивающий аппарат, выполняли резекцию части кардии, обращенной к пищеводу, отступив 4-5 см от пищеводно-желудочного угла. Вторым рядом серозно-мышечных швов укрепляли линию аппаратного шва культи желудка. Тело желудка сопоставляли с пищеводом, путем перемещения его культи в направлении печени. Далее формировали новый связочный аппарат путем фиксации пищевода к ножкам диафрагмы двумя швами-связками. На передней стенке тела желудка визуальным образом определяли наименее васкуляризованную зону, где следующим этапом формировали двухрядный эзофаго-гастроанастомоз прецизионным швом мононитью ПДС 5/0. Далее формировали арефлюксную кардию: пищевод и зону эзофаго-гастроанастомоза оборачивали дном желудка, который подшивали и фиксировали узловыми серозно-мышечными швами к переднебоковым поверхностям пищевода и к правой и левой ножкам диафрагмы, ближе к их грудной части. Далее одиночными серозно-мышечными швами дно желудка фиксировали к большой кривизне и передней стенке ниже эзофаго-гастроанастомоза, чем завершали формирование арефлюксной кардии.

Развитие повторных кровотечений во время проведения терапии первой линии (комбинация приема пропранолола или карведилола с процедурой ЭЛВ) рассматривали как неудачный исход профилактики кровотечений, служивший обоснованием для проведения процедуры TIPS.

Имплантация системы TIPS проводилась в соответствии с рекомендациями по лечению больных с декомпенсированной формой цирроза печени [210, 151, 49] под местной анестезией с внутривенной седацией анальгетиками. Для проведения имплантации использовали набор инструментов RUPS-100 (Cook Medical®, США), включая интродьюсер Flexor Check-Flo и изогнутый катетер Rösch. После пункции правой внутренней яремной вены под рентгеноскопическим контролем продвигали стандартный ангиографический проводник через верхнюю полую вену и предсердный синус НПВ, размещая его J-образный конец на уровне несколько превышающим устья печеночных вен. Интродьюсер Flexor Check-Flo с

изогнутым катетером Rösch проводили по ангиографическому проводнику, размещая их в правой ПВ ближе к её устью. Процедура оперативного вмешательства включала формирование туннеля (внутрипеченочного канала), идущего от правой ПВ к правой ветви или бифуркации ВВ посредством иглы Rösch-Uchida и баллона, проводимого по проводнику. После извлечения баллона по проводнику проводилась имплантация стент-графта (модель Hanarostent® Hepatico (M.I. Tech®), диаметром 8 или 10 мм), покрытого изнутри политетрафторэтанолом (ПТФЭ, PTFE). На следующем этапе операции размещали катетер в селезеночной вене поближе к воротам селезенки для проведения прямой флебопортографии, позволявшей визуализировать устья путей притока к ВРВПиЖ. Проводили последующую селективную катетеризацию левой, задней и коротких желудочных вен с эмболизацией каждой из них. С этой целью использовали эмболизирующие спирали модели MReye® (Cook®), имеющие высокую тромбогенность благодаря многочисленным длинным волокнам. Количество и размер использованных спиралей определялись особенностями ангиоархитектоники, диаметром и ветвлениями путей притока и варьировали от 0 до 14. После эмболизации вен сразу же проводилось исследование РVPэмбо и IVCPэмбо и рассчитывался РРGэмбо (ГПДэмбо). Оперативное вмешательство завершалось контрольной флебошунтографией.

В случае РА проводили процедуры лечебного лапароцентеза с обязательным назначением альбумина 8 г на каждый удаленный литр асцитической жидкости, морфологическим и биохимическим исследованием асцитической жидкости. Число процедур подбирали индивидуально для каждого пациента исходя из выраженности асцита и тяжести состояния больного.

Больных с острым повреждением почек 2-3 стадии (гепаторенальный с-м 1 или 2 типа) рассматривали как приоритетную группу для проведения первоочередной ТП. В период ожидания ТП больным с острым повреждением почек 2-3 стадии отменяли диуретические препараты и проводили внутривенные инфузии альбумина и терлипессина.

2.5 Статистический анализ

Статистический анализ в работе был проведен на данных, импортированных из электронной базы («Лист ожидания трансплантации печени») в программу IBM SPSS Statistics 23 (IBM Inc., США), стандартными аналитическими инструментами.

На предварительном этапе статистического анализа уточняли, к какому типу данных относится каждая анализируемая переменная. Переменные, имеющие четко определенную количественную меру (числовое значение), классифицировали как количественные (дискретные, непрерывные). Переменные, не имеющие числового измерения, относили к качественным (категориальным). В свою очередь, в категориальных переменных выделяли дихотомические (номинальные, бинарные) или порядковые (ранговые). Четкое представление вида и типа переменных позволяло выбрать правильный способ описания параметров выборки и решать, какой статистический метод окажется наиболее подходящим для конкретного случая.

С помощью критерия Колмогорова-Смирнова и уровня значимости Лиллиефорса дифференцировались переменные с нормальным распределением полученных величин показателей выборок, от переменных с отсутствием нормального распределения данных. В случае нормального распределения величины представлялись как средние арифметические значения (M) с определением стандартного отклонения (SD), а значимость различий между сравниваемыми величинами определялась по t -критерию Стьюдента. В случае распределения, отличающегося от нормального, для определения значимости различий между переменными использовали непараметрические критерии: Уилкоксона (для парных сравнений зависимых переменных), Манна-Уитни (U -критерий), Хи-квадрат Пирсона (для сравнения независимых переменных). Количественные показатели с распределением, отличавшимся от нормального, выражались посредством медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR – интервал между 25-м 75-м перцентилями). При оценке качественных данных

использовали анализ частоты и долей (%). При сравнении показателей пороговым критерием статистической значимости принято значение $p < 0,05$. Доля пациентов без кровотечений в сравниваемых группах определена методом Каплана-Майера с вычислением логарифмического Log-Rank (Mantel-Cox) критерия, определяющего значимость различий между сравниваемыми кривыми. Для определения вероятности наступления события в зависимости от значений независимых переменных (факторов риска или предикторов) мы использовали метод бинарной логистической регрессии с пошаговым удалением незначимых предикторов методом последовательного исключения Вальда (backward Wald).

При распределении данных подчиняющихся закону нормального распределения, тестирование нулевой гипотезы об отсутствии различий между средними значениями проводили с помощью t-критерия Стьюдента (непарного в двух независимых выборках и парного в двух зависимых выборках), а также с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) при числе групп более двух. В случае отсутствия нормального распределения данных тестирование нулевой гипотезы об отсутствии различий между средними значениями проводили с помощью одновыборочного Т-критерия Уилкоксона для парных связанных выборок, U-критерия Манна-Уитни для двух независимых выборок. Критический уровень статистической значимости (p) принимался равным 0,05.

При сравнении частоты встречаемости признака в одной выборке с заданным значением использовали Z-критерий. Если предполагалось сравнение двух независимых групп номинальных данных, то применяли критерий (χ^2) Пирсона, точный критерий Фишера. Критический уровень статистической значимости (p) принимался равным 0,05.

Дисперсионный анализ проводили с использованием ANOVA-теста. Для анализа качественных параметров (частот переменных и их долей в %) использовали таблицы сопряженности; при анализе выборок малых размеров в целях оценки значимости взаимосвязи между двумя переменными использовали точный тест Фишера.

Для поиска предиктивных переменных и расчета рисков прогнозируемых исходов использовали регрессионный анализ (простая линейная регрессия, бинарная логистическая регрессия, полиномиальная логистическая регрессия). Данные виды анализа позволяли получать математические модели и коэффициенты регрессии, рассчитывать коэффициент риска проверяемого события.

Для оценки качества регрессионных моделей (предсказательной способности) строили ROC-кривые (Receiver Operating Characteristic) и вычисляли площадь под кривой AUC (Area Under Curve). В качестве нулевой гипотезы принималось утверждение, что AUC ROC не отличается от величины 0,5.

Сравнительную оценку накопленных рисков и выживаемости в группах проводили регрессией Кокса с расчетом риска наступления проверяемого события (HR) и определением для показателя 95% доверительного интервала (ДИ/CI). Качество используемой модели определялось оценкой показателя максимального правдоподобия (log-likelihood, - 2LL). Критический уровень статистической значимости (p) принимался равным 0,05. Для оценки связи между проверяемым исходом и фактором риска использовали показатель – отношение шансов (ОШ/HR), позволяющий сравнивать группы исследуемых по частоте выявления. Проверку условия проведения многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса (отсутствие линейной связи между независимыми переменными, которая создает избыточность в модели), проводили посредством построения корреляционной матрицы.

ГЛАВА 3. СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ С АСЦИТОМ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ЛИСТ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

3.1 Расширенная характеристика клинических наблюдений

ЛОТП — это постоянно изменяющаяся структура, по клиническому исходу пациенты разделены на 4 группы: больные, умершие на этапе ЛОТП — 271 (32,0%), продолжающие наблюдение в рамках ЛОТП — 233 (27,5%), выведенные из ЛОТП вследствие стойкой рекомпенсации функции печени — 141 (16,6%), пациенты, перенесшие ОТП — 114 (13,5%) [30].

3.1.1 Расширенная характеристика пациентов, выведенных из листа ожидания трансплантации печени вследствие стойкой рекомпенсации функции печени

Данная группа представлена 141 пациентом — 68 мужчинами и 73 женщинами со средним возрастом $49,17 \pm 10,37$ лет. Длительность наблюдения в ЛОТП $16,84 \pm 11,96$ мес. Основным показанием для внесения в ЛОТП стал цирроз печени в исходе вирусных гепатитов (Таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1 — Распределение пациентов группы рекомпенсации по этиологии цирроза

Этиологический фактор	Абс.	%
Алкоголь	27	19,2
Аутоиммунные заболевания*	16	11,4
Вирусы гепатита	59	41,8
Наследственные заболевания	3	2,1
Неясная этиология	36	25,5
Примечание —* Первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит		

Данные о лабораторных показателях реципиентов печени, которые были получены на момент внесения в лист ожидания и на дату выведения из него, представлены в таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.2 — Сравнительная характеристика показателей пациентов группы рекомпенсации на момент внесения и выведения из листа ожидания трансплантации печени

Показатель	На момент внесения в ЛОТП	На дату выведения из ЛОТП	p
СТР	11,95±2,54	11,26±4,75	0,787
MELD-Na	19,64±2,38	20,67±10,33	0,347
F, кПа	34,20±5,75	34,62±4,95	0,249
Аммиак, мкг/дл	108,46±22,92	110,13±51,76	0,293
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	3,95±1,36	4,23±1,67	0,769
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	83,16±36,43	99,29±56,31	0,000
Альбумин, г/л	29,11±3,34	30,60±7,40	0,015
Билирубин, мкмоль/л	125,58±98,85	89,91±79,32	0,462
Натрий, ммоль/л	136,13±2,86	135,53 ±4,69	0,407
Креатинин, мкмоль/л	86,35±12,82	117,75 ±41,44	0,605
Щелочная фосфатаза, Ед/л	236,70±167,89	319,85±313,35	0,569
МНО	1,86±0,34	1,93±0,62	0,493

*ЛОТП – лист ожидания трансплантации печени

Ретроспективно были проанализированы данные пациентов, достигших рекомпенсации функции печени, характеризующие различные осложнения цирроза печени. При внесении в ЛОТП 56,0% пациентов перенесли повторные кровотечения, из них 35,5% – однократно, 14,9% – дважды, и 5,6% человек от 3-х до 8-ми рецидивных кровотечений в анамнезе. Однократное ЭЛВ выполнялось у 13,5% пациентов, дважды – 5,7%, и 1 пациент (0,7%) имел в анамнезе 3-х кратное лигирование. Азигопортальное разобщение проводилось в 2,8%, комбинация ЭЛВ и TIPS – 4,3%, сочетание ЭЛВ и операции азигопортального разобщения – 3,5%, TIPS – 0,7%. 9,2% пациентов группы имели неявную ПЭ, 55,3% пациентов имели ПЭ 2 ст. и 25,5% имели 3 ст. ПЭ соответственно. При выведении из ЛОТП по достижении стойкой рекомпенсации функции печени признаков наличия ПЭ ни у одного пациента не наблюдалось. Индекс коморбидности Charlson (CCI) – 6,87±1,5 пунктов. По степени асцита пациенты с исходом в рекомпенсацию

распределились следующим образом: 31,2% пациента имели асцит 1 степени, 27,0% – 2 степени и 39,0% – 3 степени. При выведении из ЛОТП следов жидкости в брюшной полости по данным УЗИ диагностики не наблюдалось. 11,3% пациентов группы перенесли острое почечное повреждение. Эпизодов спонтанного бактериального перитонита и трансформации в гепатоцеллюлярную карциному не наблюдалось. Портопульмональная гипертензия встречалась в 2,8% случаев. Парацентез выполнялся у 98,6% пациентов группы на различных этапах до попадания в центр. Из них 34,8% перенесли 1 процедуру, 63,8% – более 1 раза. Методы экстракорпоральной гемокоррекции в объеме плазмафереза и плазмофильтрации проводились 17,7% пациентам.

3.1.2 Расширенная характеристика группы пациентов, продолжающих наблюдение в рамках листа ожидания трансплантации печени

Данная группа представлена 233 пациентами – 110 мужчинами и 123 женщинами со средним возрастом $52,15 \pm 10,07$ лет. Длительность наблюдения в ЛОТП $37,60 \pm 24,14$ мес. Основным показанием для внесения в ЛОТП в данной группе пациентов стал цирроз печени в исходе вирусных гепатитов (Таблица 3.1.3).

Таблица 3.1.3 — Распределение потенциальных реципиентов печени по этиологии цирроза

Этиологический фактор	Абс.	%
Алкоголь	42	18,0%
Аутоиммунные заболевания*	32	13,3%
Вирусы гепатита	112	48,1%
Наследственные заболевания	1	0,4%
Неясная этиология	47	20,2%
Примечание —* Первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит		

Данные о лабораторных показателях реципиентов печени, которые были получены на момент внесения в лист ожидания и на дату делистинга, представлены в Таблице 3.1.4

Таблица 3.1.4 — Сравнительная характеристика показателей реципиентов печени на момент внесения и выведения из листа ожидания трансплантации печени

Показатель	На момент внесения в ЛОТП	На дату выведения из ЛОТП	р
СТР	11,46±2,73	11,84±4,56	0,256
MELD-Na	20,39±2,64	22,35±9,36	0,002
F, кПа	31,47±8,83	33,18±10,21	0,249
Аммиак, мкг/дл	121,24±32,69	112,51±49,72	0,023
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,1±1,76	4,23±1,84	0,487
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	106,01±67,79	99,29±56,31	0,001
Альбумин, г/л	30,06±3,29	30,18±7,31	0,822
Билирубин, мкмоль/л	84,90±57,45	88,06±67,96	0,571
Натрий, ммоль/л	134,84±4,06	134,65 ±4,56	0,632
Креатинин, мкмоль/л	105,45±17,67	115,92 ±39,95	0,000
Щелочная фосфатаза, Ед/л	260,64±257,84	334,54±333,49	0,010
МНО	1,89±0,37	2,09±0,70	0,000

*ЛОТП – лист ожидания трансплантации печени

В данной группе пациентов 70,8% перенесли повторные кровотечения, из них 1 эпизод – 34,8%, 2-3 – 30,0%, 4-5 – 5,6%, у 1 пациента (0,4%) было 12 кровотечений. ЭЛВ выполнялось 44,2% пациентов: в 27,0% ЭЛВ однократное, 16,7% – двукратно и 1 пациенту группы выполнялось 4 ЭЛВ. Азигопортальное разобщение, как самостоятельная методика выполнялась в 1,3% случаев, комбинация ЭЛВ и TIPS проводилась в 22,7% случаев, сочетание ЭЛВ и азигопортального разобщения – 4,3%, комбинации ЭЛВ, TIPS и азигопортального разобщения – 0,4%. Методы экстракорпоральной гемокоррекции проводились 17,2% пациентам. У 83,3% пациентов при введении в ЛОТП имела место явная ПЭ, у 16,7% – неявная. Из пациентов с явной ПЭ – 52,9% случаев, ПЭ 2 ст., 22,3% – ПЭ 3 ст. и у 1,7% пациентов наблюдалась печеночная кома. При динамическом наблюдении в ЛОТП на фоне проведения терапии ситуация

изменилась следующим образом: явная ПЭ диагностирована у 31,8% пациентов, у 68,2% – неявная ПЭ. Балл ССИ в группе – $9,09 \pm 1,82$. Пациенты, продолжающие наблюдение в ЛОТП, по степени выраженности асцита распределились следующим образом: 18,8% пациентов имели асцит 1 ст., 35,4% – 2 степени и 32,0% – 3 степени. При динамической оценке в ЛОТП – 31,8% пациентов с асцитом 1 степени, 22,3% – 2 степени и 13,3% – 3 степени. РА наблюдался у 82,8% больных при введении в ЛОТП и у 17,59% при динамическом контроле на фоне лечения в ЛОТП. 24,0% имели острое повреждение почек при введении в ЛОТП и 51,9% при динамическом контроле. У 6,0% пациентов – диагностирован спонтанный бактериальный перитонит. Парацентез в ЛОТП выполнялся 14,6% пациентам. Из них 10,3% перенесли процедуру однократно, 4,7% – повторно.

3.1.3 Расширенная характеристика группы умерших пациентов

Данная группа представлена 271 пациентом – 146 мужчинами и 125 женщинами со средним возрастом $51,51 \pm 10,89$ лет. Длительность наблюдения в ЛОТП $15,79 \pm 17,89$ мес. Основным показанием для внесения пациентов данной группы в ЛОТП стал также цирроз печени в исходе вирусных гепатитов (Таблица 3.1.5).

Таблица 3.1.5 — Распределение умерших пациентов по этиологии цирроза

Этиологический фактор	Абс.	%
Алкоголь	50	18,5%
Аутоиммунные заболевания*	35	12,9%
Вирусы гепатита	122	45,0%
Наследственные заболевания	3	1,1%
Неясная этиология	61	22,5%
Примечание —* Первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит		

Данные о лабораторных показателях умерших пациентов, которые были получены на момент внесения в ЛОТП и на дату смерти, представлены в Таблице 3.1.6

Таблица 3.1.6 — Сравнительная характеристика показателей реципиентов печени на момент внесения в лист ожидания трансплантации печени и на дату смерти

Показатель	На момент внесения в ЛОТП	На дату смерти	p
СТР	13,20±2,03	12,77±3,88	0,104
MELD-Na	23,98±4,23	22,97±8,51	0,080
F, кПа	35,09±11,45	39,11±3,91	0,322
Аммиак, мкг/дл	135,10±35,66	115,18±42,63	0,000
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	3,68±1,52	4,60±2,03	0,000
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	89,28±74,90	86,72±55,01	0,066
Альбумин, г/л	28,41±4,13	29,79±6,79	0,004
Билирубин, мкмоль/л	122,82±95,20	93,40±73,23	0,000
Натрий, ммоль/л	135,22±3,69	134,68 ±4,87	0,121
Креатинин, мкмоль/л	126,08±29,85	121,55 ±44,68	0,167
Щелочная фосфатаза, Ед/л	327,15±308,14	354,17±362,17	0,360
МНО	2,02±0,42	2,03±0,50	0,971

*ЛОТП – лист ожидания трансплантации печени

У 89,3% пациентов группы пациентов, умерших в ЛОТП при введении в лист имела место явная ПЭ – 45,9% пациента с ПЭ 2 ст., 36,2% – с ПЭ 3 ст. и 7,4% с печеночной комой. У 10,7% человек имела место неявная ПЭ, которая включала 3,3% больных без ПЭ и 7% с ПЭ 1 ст. На момент смерти ПЭ всех пациентов группы была явной: 2 ст. – 35,1%, 3 ст. – 46,9%, 4 ст. – 18,0%. Балл CCI – 9,32±2,31. По степени выраженности асцита пациенты распределились следующим образом: 25,2% – асцит 1 степени, 28,6% – 2 степени и 40,1% – 3 степени. 87,1% имели РА. На дату смерти наблюдалась следующая динамика: 9,9% асцит 1 степени, 50,9% – 2 степени и 39,2% – 3 степени. Острое почечное повреждение наблюдалось у 59,0% при введении в ЛОТП и у 71,6% к дате смерти. Порто-пульмональная гипертензия была диагностирована у 20,3% пациентов, спонтанный бактериальный перитонит – у 15,9%. Гепатоцеллюлярная карцинома выявлена в условиях ЛОТП у 15,1% группы.

Парацентез в ЛОТП выполнялся 12,5% пациентов, 2,6%– однократно и в 10% случаев многократно. 83,8% пациентов перенесли повторные кровотечения:

21% – однократно, 51,3% – 2-3 раза, 8,1% – 4-5 раз, 3,4% – более 5 повторных геморрагий. ЭЛВ выполнялось 43,2% пациентов: однократно – 39,5%, дважды – 12,2%, трижды – 1,5%, одному больному ЭЛВ выполнялось 5 раз (0,4%). Азигопортальное разобщение выполнено у 0,7%, комбинация ЭЛВ и TIPS – у 5,9%, сочетание ЭЛВ и азигопортального разобщения – у 4,1% больных. Методы экстракорпоральной гемокоррекции проводились в 18,5% случаев. Распределение пациентов согласно причинам смерти в данной группе представлено в Таблице 3.1.7.

Таблица 3.1.7 — Распределение пациентов согласно причине смерти в листе ожидания трансплантации печени

Причина смерти	n	%
Кровотечение из варикозно расширенных вен	130	48,0
Острая печеночно-почечная недостаточность	77	28,4
Печеночная кома	25	9,2
Спонтанный бактериальный перитонит	25	9,2
Септическая пневмония	4	1,5
Острое нарушение мозгового кровообращения	3	1,1
Гепатоцеллюлярная карцинома	7	2,6
Всего	271	100

*ЛОТП – лист ожидания трансплантации печени

3.1.4 Расширенная характеристика группы пациентов, нуждающихся в ортотопической трансплантации печени, но не внесенных в лист ожидания трансплантации печени

Данная группа представлена 88 пациентами – 48 мужчинами и 40 женщинами со средним возрастом $50,3 \pm 10,52$ лет. Длительность наблюдения $27,31 \pm 14,79$ мес. Основным показанием курации данных больных аналогично другим группам был цирроз печени в исходе вирусных гепатитов (Таблица 3.1.8). Наличие хронической инфекции, полиморбидный фон, отказ пациентов от ТП были основными причинами исключения из группы.

Таблица 3.1.8 — Распределение пациентов, нуждающихся в ортотопической трансплантации печени, но не внесенных в лист ожидания трансплантации печени по этиологии цирроза

Этиологический фактор	Абс.	%
Алкоголь	18	20,5%
Аутоиммунные заболевания*	6	6,8%
Вирусы гепатита	32	36,4%
Наследственные заболевания	3	3,4%
Неясная этиология	29	33,0%
Примечание —* Первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит		

Данные о лабораторных показателях пациентов, нуждающихся в ОТП, но не внесенных в ЛОТП, которые были получены на момент обращения и на дату окончания исследования, представлены в Таблице 3.1.9

Таблица 3.1.9 — Сравнительная характеристика показателей пациентов, нуждающихся в ортотопической трансплантации печени, но не внесенных в лист ожидания трансплантации печени на момент обращения и на дату окончания исследования

Показатель	На момент внесения в лист ожидания	На дату окончания исследования	р
СТР	12,74±2,31	10,01±3,06	0,000
MELD-Na	21,95±2,57	22,75±6,10	0,240
F, кПа	32,03±5,65	33,65±1,03	0,541
Аммиак, мкг/дл	119,86±27,95	126,90±38,12	0,172
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,4±1,78	5,16±3,93	0,108
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	104,65±53,14	119,20±76,39	0,603
Альбумин, г/л	29,81±3,72	30,09±3,64	0,000
Билирубин, мкмоль/л	92,08±68,51	97,90±93,30	0,636
Натрий, ммоль/л	135,74±3,49	134,06 ±4,62	0,008
Креатинин, мкмоль/л	117,82±13,22	116,03±47,98	0,731
Щелочная фосфатаза, Ед/л	306,76±373,49	186,11±157,36	0,009
МНО	1,89±3,4	1,94±0,44	0,476

У 93,2% пациентов группы имела место явная ПЭ: 61,4% – ПЭ 2 ст., 30,7% – ПЭ 3 ст. и у 1 пациента (1,1%) наблюдалась печеночная кома. На дату окончания исследования явная ПЭ наблюдается у 100% пациентов, из них 2 ст. – у 71,6%, 3 ст. – у 28,4%. Балл ССИ – $9,4 \pm 1,73$. По степени выраженности асцита пациенты распределились следующим образом: 20,5% пациентов – асцит 1 ст., 30,7% – 2 ст. и 29,5% – 3 ст. 78,4% имели РА. На дату окончания исследования наблюдалась следующая динамика: 45,5% – асцит 1 ст., 30,7% – 2 ст. и 23,9% – 3 ст. Острое повреждение почек наблюдалось у 30,7% при введении в ЛОТП и у 42,0% к моменту окончания исследования. Отмечено 5 случаев спонтанного бактериального перитонита (5,7%).

Парацентез выполнялся 20,5% пациентов: 11,4% – однократно, 9,1% – многократно. 84,1% перенесли повторный кровотечения: 40,9% – однократно, 35,2% – 2-3 раза, 5,7% – 4-5 раз, 2,2% – более 5 раз. ЭЛВ выполнялось в 39,8% случаев: однократно – 23,9%, дважды – 14,8%, трижды – 1,1%. Азигорпоральное разобщение выполнено у 1,1%, комбинация ЭЛВ и TIPS – у 8,0%, сочетание ЭЛВ и азигопорального разобщения – у 6,8% пациентов. Методы экстракорпоральной гемокоррекции проводились 15,9% пациентам.

3.1.5 Расширенная характеристика пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени

Трансплантацию печени перенесли 114 больных циррозом печени, из них большинство было представлено пациентами мужчинами (73 человека против 41 женщины). Средний возраст реципиентов составил $47,03 \pm 10,57$ лет. Длительность наблюдения пациентов до момента трансплантации печени в среднем составила $10,01 \pm 12,72$ месяцев. Основным показанием для трансплантации печени стал цирроз печени в исходе вирусных гепатитов (Таблица 3.1.10).

Таблица 3.1.10 — Распределение реципиентов печени по этиологии цирроза

Этиологический фактор	Абс.	%
Алкоголь	25	21,9
Аутоиммунные заболевания*	20	17,5
Вирусы гепатита	52	45,6
Наследственные заболевания	4	3,5
Неясная этиология	13	11,5
Примечание —* ПБХ, ПСХ, АИГ, АИГ+ПБХ		

Данные о лабораторных показателях реципиентов печени, которые были получены на момент внесения в ЛОТП и непосредственно перед ТП, представлены в Таблице 3.1.11.

Таблица 3.1.11 — Сравнительная характеристика показателей реципиентов печени на момент внесения в лист ожидания трансплантации печени и непосредственно перед трансплантацией печени

Показатель	На момент внесения в ЛОТП	Перед ТП	р
СТР	13,26±1,96	14,39±1,74	0,000
MELD-Na	22,14±2,73	24,81±3,64	0,210
F, кПа	34,20±5,75	34,62±4,95	0,249
Аммиак, мкг/дл	129,14±38,41	132,37±31,34	0,000
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	3,59±1,12	4,47±2,01	0,000
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	90,01±53,12	87,42±45,13	0,379
Альбумин, г/л	29,18±3,51	30,16±4,23	0,203
Билирубин, мкмоль/л	110,35±93,59	104,72±81,13	0,000
Натрий, ммоль/л	134,26±4,09	134,51 ±4,47	0,011
Креатинин, мкмоль/л	121,22±18,79	126,42±29,11	0,000
Щелочная фосфатаза, Ед/л	346,52±355,36	355,26±335,57	0,779
МНО	1,82±0,33	1,93±0,31	0,000

*ЛОТП – лист ожидания трансплантации печени; ТП – трансплантация печени

Ретроспективно были проанализированы данные реципиентов печени, характеризующие геморрагические осложнения цирроза печени. К их числу были отнесены такие данные, как: наличие ВРВПиЖ и их размеры, рецидивы кровотечений (Таблица 3.1.12). Наряду с этим анализу подверглись методики, которые были использованы с целью профилактики варикозных кровотечений (Таблица 3.1.13).

Таблица 3.1.12 — Сравнительная характеристика данных о наличии варикозно расширенных вен у реципиентов печени

Показатель	На момент внесения в ЛОТП		Перед ТП		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Наличие варикозных узлов	114	100,0	114	100,0	1,000
Варикозные узлы более 5 мм	89	78,1	25	21,9	0,025
Варикозные кровотечения (в анамнезе)	75	65,8	39	34,2	0,044
Рецидив кровотечений	78	68,4	36	31,6	0,037

*ЛОТП – лист ожидания трансплантации печени; ТП – трансплантация печени

Как видно из данных Таблицы 3.1.12, за время нахождения пациентов в листе ожидания трансплантации печени наблюдалось сокращение числа больных с выраженными ВРВ. Наряду с этим сокращалось число лиц, которые до внесения в лист ожидания отмечали варикозные кровотечения и их рецидивы.

Таблица 3.1.13 — Распределение реципиентов печени по методам профилактики варикозных кровотечений перед трансплантацией печени

Метод профилактики кровотечений	Абс.	%
Неселективные β-блокаторы	47	41,2%
Эндоскопическое лигирование вен	36	31,6%
TIPS + Эндоскопическое лигирование вен	4	3,5%
Азигопортальное разобщение + Эндоскопическое лигирование	7	6,1%
Эндоскопическое лигирование + Азигопортальное разобщение + TIPS	3	2,6%
Не проводилась	17	14,9%

Исходя из данных Таблицы 3.1.13 видно, что у подавляющего большинства реципиентов печени (97 человек – 85,1%) на этапе их нахождения в ЛОТП, мы

применяли различные методики профилактики кровотечений, при этом соотношение хирургических методик к терапевтической профилактике было практически одинаковым (50:47, $p=0,086$).

Следует отметить, что наряду с методами профилактики кровотечений из ВРВ, в 24,6% случаев (28 человек) нами использованы методы экстракорпоральной гемокоррекции, так как на момент включения в ЛОТП 96 человек (84,2%) имели ПЭ (Таблица 3.1.14).

Таблица 3.1.14 — Распределение реципиентов печени по степени печеночной энцефалопатии

Степень ПЭ	На момент внесения в ЛОТП		Перед ТП		p
	Абс.	%	Абс.	%	
0	18	15,8	6	5,3%	0,038
1	15	13,2	5	4,4%	0,041
2	46	40,4	47	41,2%	0,869
3	28	24,6	54	47,4%	0,052
4	7	6,1	2	1,8%	0,043
Балл CCI	8,63±2,27		14,39±1,34		0,135

*ЛОТП – лист ожидания трансплантации печени; ТП – трансплантация печени; ПЭ – печеночная энцефалопатия

Таким образом, как уже было отмечено, у 96 (84,2%) реципиентов печени на момент внесения в ЛОТП, имела место ПЭ различной степени выраженности. Непосредственно перед операцией явную ПЭ имели 103 (90,4%) пациента.

Кроме того, ретроспективный анализ показал, что как в ЛОТП, так и перед ТП у больных регистрировали асцит, при этом 68 реципиентов (59,6%) имели его резистентную форму (Таблица 3.1.15).

Таблица 3.1.15 — Распределение реципиентов печени по степени асцита

Степень асцита	На момент внесения в ЛОТП		Перед ТП		p
	Абс.	%	Абс.	%	
0	6	5,3	17	14,9	0,049
1	27	23,7	10	8,8	0,031
2	50	43,9	52	45,6	0,627
3	31	27,2	35	30,7	0,483

*ЛОТП – лист ожидания трансплантации печени; ТП – трансплантация печени

Как видно из данных Таблицы 3.1.15 к моменту трансплантации число больных с асцитом сократилось со 108 до 97 человек ($p=0,052$), чему способствовало проведение процедуры лапароцентеза, которая многократно проводилась 5 (4,4%) реципиентам. Следует сказать, что находясь в ЛОТП у 2 (1,8%) пациентов имел место спонтанный бактериальный перитонит.

Тяжелое состояние реципиентов печени на момент внесения в ЛОТП обуславливало острое поражение почек, имевшее место у 53 (46,5%) человек. За время ожидания трансплантации число таких пациентов возросло, и к моменту оперативного вмешательства достигло 69 (60,5%) человек ($p=0,048$).

Из 114 пациентов, перенесших ТП, у 9 (7,9%) больных была выявлена гепатоцеллюлярная карцинома. Верификация у 4 человек достигнута в период нахождения в ЛОТП, а у 5 пациентов уже после ТП в ходе патоморфологического исследования удаленной печени.

3.2 Стратификация риска первого эпизода кровотечения

В главе 1 мы указали высокую частоту развития кровотечений из ВРВПиЖ при КЗПГ и связанную с ними летальность пациентов, находящихся в ЛОТП. Необходимость стратификации риска развития кровотечений из ВРВПиЖ у потенциальных реципиентов ТП является необходимым условием дальнейшего определения предикторов первого эпизода кровотечения и последующих методов профилактики и лечения данного грозного осложнения ПГ с целью продлении жизни больных и увеличения продолжительности нахождения их в ЛО.

У 334 из 729 пациентов (45,8%) с декомпенсированным циррозом печени, включенных в ЛОТП, впервые развились кровотечения из ВРВПиЖ – первичные кровотечения в течение 48 месяцев. В целях формирования когорты пациентов, которым требуется проведение профилактики этого осложнения ПГ (первичная профилактика), было проведено исследование факторов риска и предикторов первого эпизода кровотечений.

3.2.1 Результаты проведения скринингового эндоскопического исследования с определением вероятности развития кровотечения у больных, включенных в лист ожидания трансплантации печени

При проведении скрининговой эндоскопии ВРВ большого диаметра [$>5\text{мм}$] обнаружены у 542 из 729 пациентов (74,3% случаев), ожидавших ТП.

В то же время у 254 из 542 пациентов (46,86% случаев) с ВРВ большого диаметра [$>5\text{мм}$] развились первые эпизоды кровотечения.

В целях определения возможных факторов риска первичных кровотечений было проведено сравнительное ретроспективное исследование у 729 пациентов с декомпенсированным циррозом печени, находившихся от момента включения в ЛОТП вплоть до 48 месяцев.

Первую группу составили 334 пациента с первыми эпизодами кровотечений из ВРВПиЖ (254 – с ВРВ $> 5\text{мм}$, 80 – с ВРВ $< 5\text{ мм}$), состоявшимися во время пребывания в ЛОТП, вторую – 395 больных, у которых кровотечения отсутствовали.

В Таблице 3.2.1. представлены демографические, клинические, лабораторные и инструментальные показатели, индексы (MELD-Na, CTP) в группах больных с развившимся первым эпизодом кровотечения и без него.

Таблица 3.2.1 — Сравнительная характеристика показателей пациентов с состоявшимся первым эпизодом кровотечения и отсутствием кровотечения (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)

Показатель	Первый эпизод кровотечения (n=334) M±SD	Отсутствие кровотечений (n=395) M±SD	p value
Нормальное распределение (M± SD)			
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	77,84 ± 35,49	88,81 ± 36,94	0,001
Креатинин, мкмоль/л	114,06± 26,73	112,99 ± 26,57	0,589
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
Возраст	48,0 (42,25-56,25)	53,45 (43,45-62,15)	0,011
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	3,60 (2,90-4,50)	3,7 (2,9-4,6)	0,925
Альбумин плазмы, г/л	29,0 (26,0-32,0)	29,0 (27,0-32,0)	0,422
МНО	1,9 (1,7-2,1)	1,9 (1,75-2,0)	0,537
Билирубин, мкмоль/л	80,5 (65,0-111,0)	84,0 (65,0-113,0)	0,517
Na, ммоль/л	135,0 (132,0-138,0)	136,0 (132,0-138,0)	0,083
СТР (баллы)	14,0 (11,0-15,0)	13,0 (11,0-14,0)	0,509
MELD-Na (баллы)	21,4 (19,3-24,4)	21,2 (19,3-23,9)	0,647
Степень асцита (баллы)	2,00 (2,00-3,00)	2,05 (2,0-3,0)	0,787
Степень ВРВПиЖ (баллы)	2,00 (2,00-3,00)	2,00 (2,00-3,0)	0,822
ALT (Ед/л)	64,0 (37,0-88,05)	65,0 (39,08-93,0)	0,154
AST (Ед/л)	78,0 (52,0-108,0)	88,0 (60,0-122,0)	0,006
Аммиак (мг/100 мл)	121,0 (108,0-145,0)	122,0 (112,0-145,0)	0,502

Как видно из представленной Таблицы 3.2.1, значимых различий между сравниваемыми группами достигли показатели возраста пациентов, количества тромбоцитов и активности AST.

Сравнение пациентов по частоте развития первого эпизода кровотечения в зависимости от размеров ВРВ проведено методом Каплана-Майера с учетом логарифмического Log-Rank (Mantel-Cox) критерия.

Установлено, что пропорция пациентов с развитием первого эпизода кровотечения была достоверно большей в группе больных с размерами ВРВ > 5 мм, чем в группе больных с размерами ВРВ < 5 мм при сроках наблюдения до 48 месяцев в ЛОТП (Log Rank = 0,043) (Рисунок 3.2.1).

Это позволяет сделать вывод о том, что ВРВ большого диаметра (> 5 мм) являются факторами риска развития первичных кровотечений из ВРВПиЖ при долгосрочном пребывании в ЛОТП.

Итак, факторами риска первого эпизода кровотечения при ожидании ТП в ЛОТП в срок до 48 месяцев являются: возраст пациента, активность АСТ, количество тромбоцитов и размер ВРВ.

Мы провели анализ выживаемости или «дожития» в целях прогнозирования риска наступления первого эпизода кровотечения для больных, ожидающих ТП.

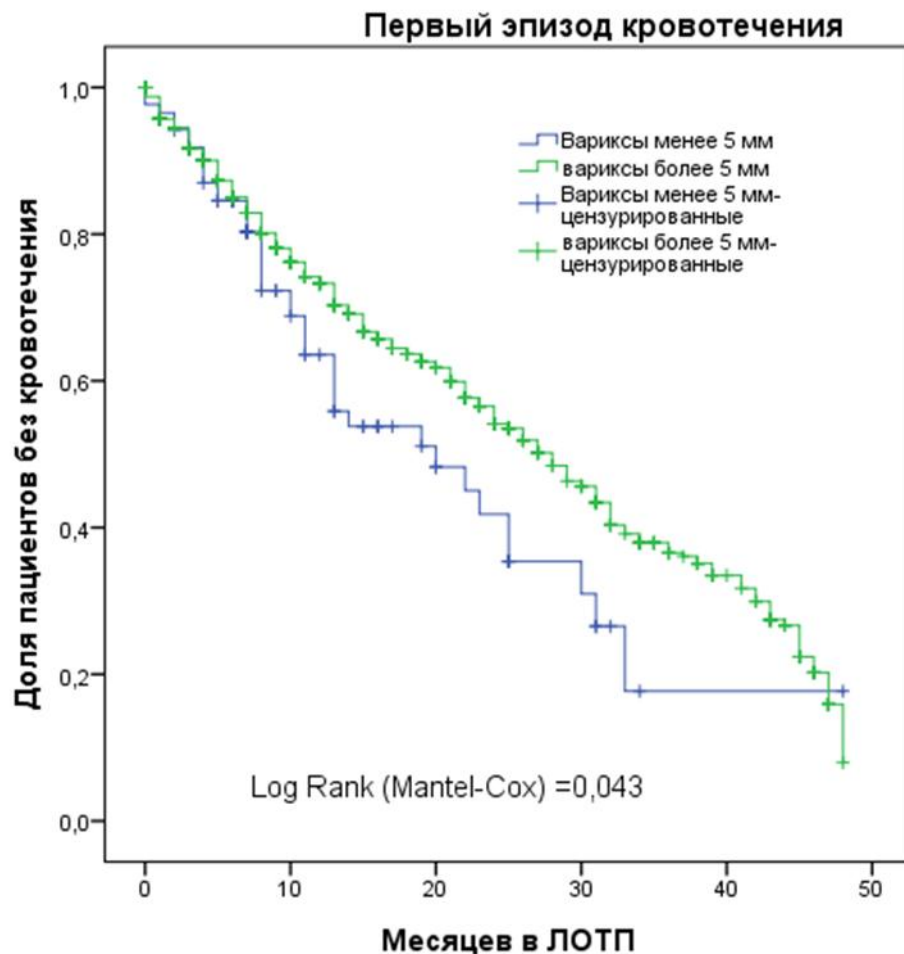


Рисунок 3.2.1 — Пропорция пациентов без кровотечений с различными размерами варикозно расширенных вен в зависимости от времени нахождения в листе ожидания трансплантации печени (ЛОТП) (метод Каплана-Майера с определением критерия Log-Rank)

Влияние независимых переменных (предикторов) на риск развития эпизода первого кровотечения исследовали посредством построения математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса с последующими расчетом HR и определением ДИ.

Нами были применены оба метода: однофакторный и многофакторный анализ математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (Таблица. 3.2.2).

Таблица 3.2.2 — Однофакторный и многофакторный анализ предикторов, ассоциированных с развитием состоявшегося первого эпизода кровотечения у пациентов, ожидающих трансплантацию печени

Переменные	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	HR (ДИ)	P-value	HR (ДИ)	P-value
Возраст	0,992 (0,981-1,002)	0,115	-	-
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,994 (0,991-0,997)	0,001	0,995 (0,992-0,998)	0,001
AST (Ед/л)	0,998 (0,996-1,000)	0,013	0,998 (0,996-1,000)	0,058
Размер BРВ	2,044 (1,684-2,482)	0,001	2,051 (1,657-2,491)	0,001

При применении однофакторного анализа была создана модель с одной независимой переменной с вычислением отношения рисков HR, ДИ и оценкой значимости влияния на развитие первого эпизода кровотечения каждого предполагаемого предиктора. Все независимые переменные (предикторы), значимо влияющие на развитие первого эпизода кровотечения в однофакторном анализе, представлены в первой части Таблицы 3.2.2.

Как видно из Таблицы 3.2.2, при однофакторном анализе математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса независимыми переменными, значимо влияющими на развитие первого эпизода кровотечения, являются количество тромбоцитов, активность AST, размер BРВ.

При проведении многофакторного анализа была создана модель, предназначенная для оценки независимого вклада нескольких предикторов одновременно с определением значимости их влияния на развитие первого эпизода кровотечения.

Во второй части Таблицы 3.2.2 показано влияние всех значимых, одновременно действующих предикторов, на развитие первого эпизода кровотечения в многофакторном анализе. Данный анализ проводили посредством методом одновременного включения всех переменных. В модель многофакторного анализа были включены все статистически значимые

предикторы, определенные однофакторным анализом (с учетом каждого предиктора по отдельности).

С использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса при проведении многофакторного анализа одновременного включения всех переменных определены независимые переменные, значимо влияющие на развитие первого эпизода кровотечения, каковыми оказались, количество тромбоцитов и размер ВРВ.

Активность АСТ, являясь независимым предиктором первого эпизода кровотечения при однофакторном анализе, потеряла свою значимость при одновременном влиянии нескольких независимых переменных (предикторов) при проведении многофакторного анализа.

Как показано в Таблице 3.2.2 отношение рисков $HR > 1,0$ для размера ВРВ, что позволяет рассматривать этот фактор, как имеющий независимое влияние на риск развития первого эпизода кровотечения.

К вероятным значимым независимым предикторам первого эпизода кровотечения можно отнести значение показателя количества тромбоцитов. У этого показателя величина HR была близка к 1 [0,995 (ДИ: 0,992–0,998)].

Качество модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса, выбранное нами для анализа данных, подтверждено оценкой $-2LL$. В сравнении с показателем базовой модели (Block 0) значение $-2LL$ составило 3794,007, при одновременном включении всех независимых переменных (предикторов) $-2LL$ уменьшилось и составило величину 3755,217 (Хи-квадрат Пирсона = 38,790 при уровне значимости 0,001). Это позволяет отвергнуть нулевую гипотезу, что на деле означает улучшение предсказательной способности модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса при включенных в нее независимых предикторах.

Для проверки условия (отсутствие линейной связи между независимыми переменными, которая создает избыточность в модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса) мы построили

корреляционную матрицу. Выявленные корреляции оказались слабыми (от 0,017 до 0,048), что не оказывает негативного влияния на применение модели. При многофакторном анализе был построен график отношения рисков HR развития первого эпизода кровотечения для различных значений категориальной переменной 5 мм > ВРВ > 5 мм (Рисунок 3.2.2).

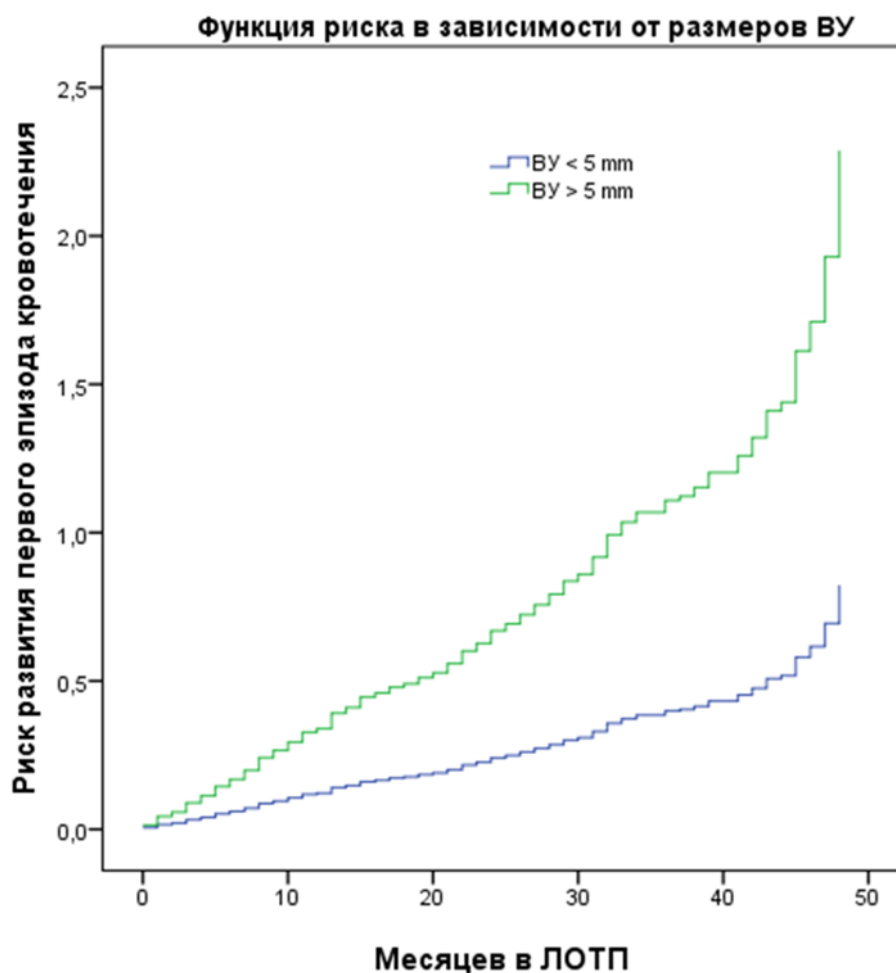


Рисунок 3.2.2 — Отношение рисков HR развития первичных кровотечений в зависимости от времени и величины категориальной переменной (варикозно расширенных вен < 5 мм; варикозно расширенных вен > 5 мм)

Как видно из Рисунка 3.2.2, риск развития первого эпизода кровотечения при ВРВ > 5 мм прогрессивно нарастает и достигает максимальных значений (HR = 2,42) у пациентов, ожидающих ТП в сроки до 48 месяцев от времени включения в ЛОТП, в то время как при ВРВ < 5 мм он существенно меньше, достигая значения HR = 0,834 в те же сроки.

Нами показано, что развитие первичных кровотечений наблюдается у пациентов с ВРВ большого диаметра [$>5\text{мм}$] примерно в половине случаев (45,79%). Это обстоятельство позволяет предположить, что этот фактор может быть предиктором развития первого эпизода кровотечения у ограниченного числа лиц.

Это побудило нас к поиску других предикторов первого эпизода кровотечения.

3.3 Неинвазивные предикторы первого эпизода кровотечения у больных, ожидающих трансплантации печени в сроки до 12 месяцев

Проведено сравнительное ретроспективное исследование у 378 пациентов с декомпенсированным циррозом печени, находившихся в ЛОТП в сроки до 12 месяцев.

Первую группу составили 170 пациентов с первым эпизодом кровотечения из ВРВПиЖ, состоявшимся во время пребывания в ЛОТП (44,97%), вторую – 208 больных, у которых кровотечение не наблюдалось (55,03%).

В Таблице 3.3.1 представлены демографические, клинические, лабораторные показатели, индексы (MELD-Na, CTP, FIB-4, APRI, AAR). Также представлены показатели ЖП, ДС, индекс КТ/ДС, индекс LSPS в группах больных с состоявшимся первым эпизодом кровотечения и без него. Как видно из представленной Таблице 3.3.1, значимых различий между сравниваемыми группами достигли показатели КТ, возраста пациентов, ЖП, AST, индекс КТ/ДС.

Таблица 3.3.1 — Сравнительная характеристика показателей пациентов с состоявшимся первым эпизодом кровотечения и отсутствием кровотечения (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)

Показатель	Первый эпизод кровотечения (n=170) M±SD	Отсутствие кровотечений (n=208) M±SD	p value
Нормальное распределение (M± SD)			
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	76,56 ± 34,20	85,11 ± 35,40	0,019
Креатинин, мкмоль/л	120,12± 31,67	115,50 ± 29,71	0,120
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
Возраст	49,0 (42,00-57,00)	53,0 (44,0-60,0)	0,021
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	3,55 (2,875-4,50)	3,5 (2,825-4,50)	0,605
Альбумин плазмы, г/л	29,0 (26,0-31,0)	29,0 (26,0-32,00)	0,304
МНО	1,9 (1,7-2,1)	1,9 (1,65-2,1)	0,720
Билирубин, мкмоль/л	87,0 (65,0-122,5)	87,0 (67,0-121,75)	0,443
Na, ммоль/л	135,0 (131,0-137,0)	136,0 (132,00-138,0)	0,110
СТР (баллы)	14,0 (12,0-15,0)	13,0 (11,0-14,00)	0,177
MELD-Na (баллы)	22,6 (19,8-25,6)	21,5 (19,1-24,98)	0,119
ЖП (кПа)	33,2 (27,53-39,03)	31,05 (24,63-35,33)	0,002
ALT (Ед/л)	62,0 (37,0-85,25)	64,5 (40,18-69,00)	0,306
AST (Ед/л)	96,0 (64,25-123,0)	79,0 (56,0-103,00)	0,005
AAR	1,27 (1,07-1,63)	1,35 (1,13-1,85)	0,084
APRI	2,47 (1,60-4,22)	2,42 (1,44-4,05)	0,433
FIB-4	6,96 (4,70-10,18)	6,55 (4,15-10,11)	0,498
ДС в см	13,4 (10,28-16,20)	11,02 (10,15-15,5)	0,002
КТ/ДС	486,5 (336,25-705,25)	633,5 (389,75-860,25)	0,001
LSPS	18,0 (10,68-30,18)	16,75 (10,4-26,05)	0,356

Итак, факторами риска первого эпизода кровотечения при ожидании ТП в ЛОТП в срок до 12 месяцев являются: возраст пациента, индекс ЖП, активность AST, ДС и КТ.

Мы провели анализ выживаемости или «дожития» в целях прогнозирования риска наступления первого эпизода кровотечения для больных, ожидающих ТП.

Влияние независимых переменных (предикторов) на риск развития эпизода первого кровотечения исследовали посредством построения математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса с последующим расчетом HR и определением ДИ.

Нами были применены оба метода: однофакторный и многофакторный анализ математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (Таблица 3.3.2.).

Таблица 3.3.2 — Однофакторный и многофакторный анализ предикторов, ассоциированных с развитием состоявшегося первого эпизода кровотечения у пациентов, ожидающих трансплантацию печени

Переменные	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	HR (ДИ)	p-value	HR (ДИ)	p-value
Возраст	0,987 (0,974-1,001)	0,077	-	-
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,996 (0,992-1,001)	0,090	-	-
23,1>ЖП $\geq$ 23,1 (кПа)	1,021 (1,002-1,024)	0,017	2,031 (1,012-4,035)	0,018
ALT (Ед/л)	0,998 (0,995-1,002)	0,326	-	-
AST (Ед/л)	0,996 (0,993-1,000)	0,031	-	-
AAR	0,862 (0,7071-1,050)	0,140	-	-
APRI	1,008 (0,961-1,058)	0,741	-	-
FIB-4	1,007 (0,984-1,030)	0,561	-	-
Диаметр селезенки в см	0,967 (0,921-1,015)	0,169	0,945 (0,897-0,996)	0,034
Количество тромбоцитов ($10^9/\text{л}$)/диаметр селезенки в см	1,001 (0,999-1,005)	0,012	1,003 (0,999-1,008)	0,003
LSPS	0,997 (0,989-1,005)	0,514	-	-

При применении однофакторного анализа была создана модель с одной независимой переменной с вычислением отношения рисков HR, ДИ и оценкой значимости влияния на развитие первого эпизода кровотечения каждого предполагаемого предиктора. Все независимые переменные (предикторы), значимо влияющие на развитие первого эпизода кровотечения в однофакторном анализе, представлены в первой части Таблицы 3.3.2.

Как видно из Таблицы 3.3.2, при однофакторном анализе математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса независимыми переменными, значимо влияющими на развитие первого эпизода кровотечения,

являются следующие: градация показателя $23,1 > \text{ЖП} \geq 23,1$ активность AST, соотношение КТ/ДС.

При проведении многофакторного анализа была создана модель, предназначенная для оценки независимого вклада нескольких предикторов одновременно с определением значимости их влияния на развитие первого эпизода кровотечения.

Во второй части Таблицы 3.3.2 показано влияние всех значимых, одновременно действующих предикторов, на развитие первого эпизода кровотечения в многофакторном анализе. Данный анализ проводили посредством последовательного (пошагового) исключения переменных. В модель многофакторного анализа были включены все статистически значимые предикторы, определенные однофакторным анализом (с учетом каждого предиктора по отдельности).

На последнем шаге регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса при проведении многофакторного анализа методом пошагового исключения переменных определены независимые переменные, значимо влияющие на развитие первого эпизода кровотечения, каковыми оказались, градация показателя $23,1 > \text{ЖП} \geq 23,1$, ДС и индекс КТ/ДС.

Как показано в Таблице 3.3.2 отношение рисков $\text{HR} > 1,0$ оказалось значимым для градации показателя $23,1 > \text{ЖП} \geq 23,1$, и соотношения КТ/ДС, что позволяет рассматривать эти факторы, как имеющие независимое влияние на риск развития первого эпизода кровотечения.

К вероятным значимым независимым предикторам первого эпизода кровотечения можно отнести значение показателя ДС. У этого показателя величина HR была близка к 1 [0,945 (ДИ: 0,897-0,995)].

Качество модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса, выбранное нами для анализа данных, подтверждено оценкой -2LL. В сравнении с показателем базовой модели (Block 0) значение -2LL составило 1697,401, на последнем шаге последовательного исключения независимых переменных (предикторов) -2LL уменьшилось и

составило величину 1678,588 (Хи-квадрат Пирсона = 16,978 при уровне значимости 0,001). Это позволяет отвергнуть нулевую гипотезу, что на деле означает улучшение предсказательной способности модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса при включении в нее независимых предикторов.

Для проверки условия (отсутствие линейной связи между независимыми переменными, которая создает избыточность в модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса) мы построили корреляционную матрицу. Выявленные корреляции оказались слабыми (от 0,033 до 0,319), что не оказывает негативного влияния на применение модели.

При многофакторном анализе был построен график отношения рисков развития первого эпизода кровотечения для различных значений категориальной переменной ЖП (Рисунок 3.3.1).

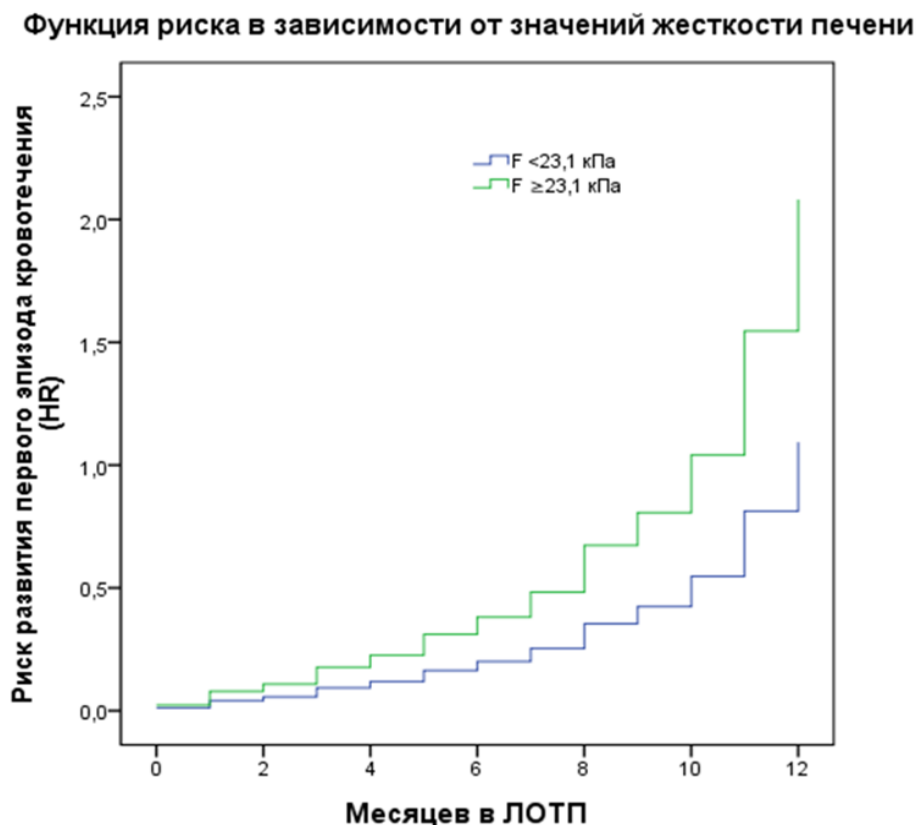


Рисунок 3.3.1 — Отношение рисков развития первого эпизода кровотечения в зависимости от времени и величины категориальной переменной жесткости печени

Как видно из Рисунка 3.3.1 риск развития первого эпизода кровотечения при ЖП $\geq 23,1$ кПа прогрессивно нарастает и достигает максимальных значений (HR = 2,031) у пациентов, ожидающих ТП в сроки до 12 месяцев от времени включения в ЛОТП, в то время как при ЖП $< 23,1$ кПа он существенно меньше, достигая значения HR = 1,002 в те же сроки.

3.4 Неинвазивные предикторы первого эпизода кровотечения у больных, ожидающих трансплантации печени в сроки до 48 месяцев

Проведено сравнительное ретроспективное исследование у 729 пациентов с декомпенсированным циррозом печени, находившихся в ЛОТП в сроки до 48 месяцев.

Первую группу составили 334 пациента, у которых во время пребывания в ЛОТП развился первый эпизод кровотечения из ВРВПиЖ (45,8%), вторую – 395 больных без развития кровотечения (54,2%).

Демографические, клинические, лабораторные показатели, индексы (MELD-Na, CTP, FIB-4, APRI, AAR), а также ЖП, ДС, индекс КТ/ДС и индекс LSPS в группах больных с первым эпизодом кровотечения и с его отсутствием представлены в Таблице 3.4.1.

Таблица 3.4.1 — Сравнительная характеристика показателей пациентов, с первым эпизодом кровотечения и отсутствием кровотечений (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)

Показатель	Первый эпизод кровотечения (n=334) M±SD	Отсутствие кровотечений (n=395) M±SD	p value
Нормальное распределение (M± SD)			
Возраст	49,71 ± 10,67	50,71 ± 10,65	0,205
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	3,93 ± 1,50	3,95 ± 1,68	0,811
Альбумин плазмы, г/л	29,06 ± 3,75	29,19 ± 3,89	0,643
Креатинин, мкмоль/л	114,06 ± 26,73	112,99 ± 26,57	0,589
МНО	1,93 ± 0,35	1,94 ± 0,41	0,778
MELD-Na (баллы)	22,06 ± 3,63	22,01 ± 3,80	0,874
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
КТ, $\times 10^9$ /л	75,0 (52,0-101,0)	87,00 (58,00-115,00)	0,001
Билирубин, мкмоль/л	68,0 (56,25-86,0)	76,0 (64,5-79,5)	0,517
Na, ммоль/л	135,0 (132,0-138,0)	136,0 (133,00-138,0)	0,083
СТР (баллы)	14,0 (11,0-15,0)	13,0 (11,0-14,00)	0,509
ЖП (кПа)	32,4 (27,6-37,6)	31,5 (26,7-36,2)	0,116
ALT (Ед/л)	64,0 (37,0-88,05)	65,0 (39,0-93,00)	0,154
AST(Ед/л)	88,0 (60,0-122,00)	78,0 (52,0-108,0)	0,006
AAR	1,33 (1,10-1,80)	1,275 (1,078-1,653)	0,127
APRI	2,37 (1,58-4,09)	2,11 (1,31-3,67)	0,034
FIB-4	6,69 (4,68-10,09)	6,11 (4,08-9,41)	0,030
ДС в см	15,15 (13,2-17,5)	14,8 (13,0-16,50)	0,256
КТ/ДС	494,0 (333,0-754,0)	674,0 (426,25-947,75)	0,001
LSPS	18,6 (11,2-29,8)	17,9 (11,2-27,40)	0,493

Как видно из представленной Таблицы 3.4.1 значимых различий между сравниваемыми группами достигли показатели КТ, AST, APRI, FIB-4, отношения КТ/ДС, что позволяет рассматривать эти показатели как возможные факторы риска развития первого эпизода кровотечения при ожидании ТП в сроки до 48 месяцев.

В целях прогнозирования риска наступления первого эпизода кровотечения для больных, ожидающих ТП, мы использовали анализ выживаемости или «дожития».

Влияние независимых переменных (предикторов) на риск развития первичные кровотечения исследовали посредством использования однофакторного и многофакторного анализа математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса с расчетом HR и определением 95% ДИ (Таблица 3.4.2).

При применении однофакторного анализа создавалась модель с одной независимой переменной с вычислением HR, ДИ и последующей оценкой значимости влияния на развитие первого эпизода кровотечения каждого предполагаемого предиктора.

Все независимые переменные (предикторы), значимо влияющие на развитие первого эпизода кровотечения в однофакторном анализе, представлены в первой части Таблицы 3.4.2.

Как видно из Таблицы 3.4.2. при однофакторном анализе математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса определены независимые переменные, значимо влияющие на развитие первого эпизода кровотечения: КТ, активность ALT, активность AST, соотношение КТ/ДС.

Таблица. 3.4.2 — Однофакторный и многофакторный анализ предикторов, ассоциированных с развитием первого эпизода кровотечения у пациентов, ожидающих трансплантацию печени

Переменные	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	HR (ДИ)	p-value	HR (ДИ)	p-value
Возраст	0,992 (0,981-1,002)	0,115	-	-
КТ, $\times 10^9$ /л	0,994 (0,991-0,997)	0,0001	-	-
23,1>ЖП $\geq$ 23,1 (кПа)	1,011 (0,998-1,024)	0,095	1,384 (0,960-1,995)	0,081
ALT (Ед/л)	0,998 (0,996-1,00)	0,026	-	-
AST (Ед/л)	0,998 (0,996-1,00)	0,013	0,997 (0,995-0,999)	0,011
AAR	0,977 (0,851-1,121)	0,740	-	-
APRI	1,014 (0,989-1,039)	0,277	-	-
FIB-4	1,091 (0,996-1,021)	0,175	1,022 (1,001-1,041)	0,020
ДС в см	0,999 (0,983-1,05)	0,881	-	-
КТ /ДС	0,999 (0,999-1,000)	0,0001	0,998 (0,996-1,000)	0,0001
3,5>LSPS $\geq$ 3,5	1,002 (0,996-1,007)	0,590	3,666 (1,065-12,62)	0,039

Во второй части Таблицы 3.4.2 показано влияние всех действующих одновременно значимых предикторов на развитие первого эпизода кровотечения в многофакторном анализе. Данный анализ проводили посредством последовательного (пошагового) исключения переменных. В модель многофакторного анализа были включены все статистически значимые предикторы, определенные однофакторным анализом (с учетом каждого предиктора по отдельности), а также известные факторы риска развития кровотечений, независимо от их влияния при проведенном однофакторном анализе, что является приемлемым приемом при построении данной регрессионной модели.

На последнем шаге регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса при проведении многофакторного анализа методом пошагового исключения переменных определены независимые переменные, значимо влияющие на развитие первого эпизода кровотечения, каковыми оказались показатели активности AST, показатели FIB-4, индекс КТ/ДС и градация показателя $3,5 > \text{LSPS} \geq 3,5$.

Как показано в Таблице 3.4.2 отношение рисков $\text{HR} > 1,0$ оказалось значимым для показателя FIB-4 и $3,5 > \text{LSPS} \geq 3,5$, что позволяет рассматривать эти факторы, как имеющие независимое влияние на риск развития первого эпизода кровотечения.

К вероятным значимым независимым предикторам первого эпизода кровотечения можно отнести также повышение активности AST и снижение соотношения КТ/ДС. У этих показателей величины HR были близки к 1 [0,997 (ДИ: 0,995-0,999) и 0,999 (ДИ: 0,999-1,000), соответственно].

Качество выбранной нами модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса подтверждено оценкой -2LL. В сравнении с показателем базовой модели (Block 0) значение -2LL составило 3748,377, на последнем шаге последовательного исключения независимых переменных (предикторов) -2LL уменьшилось (3798,709, Хи-квадрат Пирсона = 36,188) при уровне значимости 0,0001. Данный анализ позволяет отвергнуть нулевую гипотезу, что улучшает предсказательную способность модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса при включении в нее независимых предикторов.

Для проверки условия (отсутствие линейной связи между независимыми переменными, которая создает избыточность в модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса) мы построили корреляционную матрицу. Выявленные корреляции оказались очень слабыми (от 0,001 до 0,038), или слабыми (от 0,039 до 0,353) и средней силы выраженности (0,353 до 0,586), что не оказывает негативного влияния на применение модели.

При многофакторном анализе были построены график отношения рисков развития первого эпизода кровотечения для различных значений категориальной переменной LSPS (Рисунок 3.4.1).

Функция риска для категориальной переменной $3,5 < \text{LSPS} \leq 3,5$

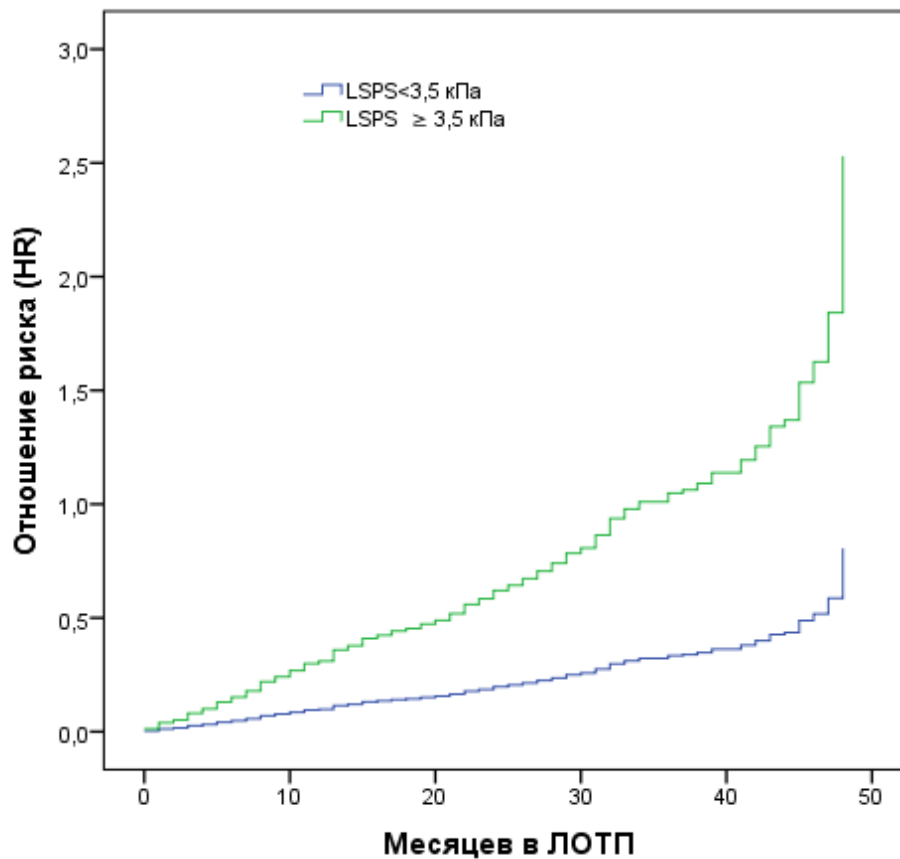


Рисунок 3.4.1 — Отношение рисков HR развития повторных кровотечений в зависимости от времени и величины категориальной переменной LSPS

Как видно из Рисунка 3.4.1 риск развития первого эпизода при $\text{LSPS} \geq 3,5$ прогрессивно нарастает и достигает максимальных значений ($\text{HR} = 2,521$) у пациентов, ожидающих ТП в сроки до 48 месяцев от времени операции, в то время как при $\text{LSPS} < 3,5$ он минимален, достигая значения $\text{HR} = 0,774$ в те же сроки.

3.5 Факторы риска и предикторы повторных кровотечений из варикозно расширенных вены пищевода и желудка после проведенной вторичной профилактики пациентам со случившимся первым эпизодом кровотечения

Проведено сравнительное ретроспективное исследование у 51 пациента с декомпенсированным циррозом печени, находившихся в ЛОТП в сроки до 60 месяцев ожидания ТП с развившимися повторными кровотечениями из ВРВПиЖ после проведенной вторичной профилактики посредством комбинации приема неселективных β -блокаторов и ЭЛВ.

Пациенты, включённые в исследование в сроки до 60 месяцев пребывания в ЛОТП, получавшие вторичную профилактику посредством комбинации ЭЛВ и приема неселективных β -блокаторов, были разделены на две группы. Первую группу составили пациенты (n=39), у которых развились повторные кровотечения, несмотря на проводимую профилактику, вторую (n = 12) – пациенты, у которых повторные кровотечения не развились.

Демографические, клинические, лабораторные показатели, индексы (MELD-Na, CTP) в группах больных с повторными кровотечениями и с отсутствием повторных кровотечений в период пребывания в ЛОТП, представлены в Таблице 3.5.1.

Таблица 3.5.1 — Сравнительная характеристика показателей пациентов, с повторными кровотечениями и отсутствием повторных кровотечений (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)

Показатель	Повторные кровотечения (n=39) M±SD	Отсутствие повторных кровотечений (n=12), M±SD	p value
Нормальное распределение (M± SD)			
Возраст	51,26 ± 10,21	46,83 ± 7,48	0,17
Гемоглобин, г/л	86,32 ± 21,07	116,23 ± 20,35	0,049
Лейкоциты x10 ⁹ /л	4,58 ± 1,72	4,30 ± 1,68	0,62
Альбумин плазмы, г/л	30,54 ± 2,96	30,75 ± 2,95	0,83
Креатинин, мкмоль/л	131,54 ± 10,96	102,33 ± 11,02	0,042
МНО	1,96 ± 0,45	1,78 ± 0,39	0,19
MELD-Na (баллы)	25,56 ± 4,57	15,49 ± 5,21	0,031
Степень ПЭ (баллы)	1,97 ± 0,99	1,25 ± 1,14	0,034
САД, мм рт.ст.	89,26 ± 11,32	86,08 ± 7,79	0,37
ГПВД мм рт.ст.	16,54 ± 2,86	13,25 ± 1,14	0,001
ГПВД≤14 мм рт.ст.	10,02 ± 1,24	13,65 ± 1,17	0,35
ГПВД>14 мм рт.ст.	18,61 ± 1,12	13,13 ± 1,14	0,04
Количество последовательных лигирований ВРВ	4,46 ± 0,60	1,33 ± 0,35	0,04
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
Тромбоциты, x10 ⁹ /л	91,0 (67,0-111,0)	117,00 (65,6-168,25)	0,45
Билирубин, мкмоль/л	76,0 (65,0-85,0)	78,0 (74,75-148,00)	0,17
Na, ммоль/л	131,0 (130,0-134,0)	131,5 (129,250-134,25)	0,84
СТР (баллы)	14,0 (8,0-16,2)	8,0 (8,0-12,5)	0,04
Степень асцита	2,0 (1,0-3,0)	2,5 (2,00-4,0)	0,19
Степень ВРВ	3,0 (3,0-3,0)	3,0 (2,25-3,0)	0,39

Как видно из представленной таблицы, значимых различий между сравниваемыми группами достигли показатели концентраций гемоглобина, креатинина, индексов MELD-Na и СТР, степени ПЭ, количества последовательных ЭЛВ, среднего значения уровня ГПВД и среднего значения уровня ГПВД > 14 мм рт.ст., которые были выше в группе с развившимися повторными кровотечениями, чем в группе с отсутствием их.

В первой группе больных с повторными кровотечениями до начала профилактики оказалось 14 человек с единственным эпизодом кровотечения (27,5%), у 25 человек до инициации профилактической терапии было более одного эпизода кровотечения (72,5%). В результате проведения профилактики у 2 пациентов из 39 (5,1%) развилось 2 эпизода повторного кровотечения, у 37 из 39 больных (94,9%) развилось три и более эпизодов.

Повторные кровотечения развились в сроки до 1 недели после первого эпизода кровотечения у 3 пациентов из 39 (7,7%), в сроки до 4 недель – у 7 из 39 пациентов (17,9%), а в сроки до 6 недель – у 10 из 39 больных (25,6%), ожидающих ТП.

Мы провели сравнение частоты повторных кровотечений в двух группах пациентов, различавшихся по величине ГПВД.

Первую группу составили больные, у которых ГПВД (HPVG) был ≤ 14 мм рт.ст. ($n = 8$), вторую – с ГПВД (HPVG) > 14 мм рт.ст. ($n = 31$). В первой группе повторные кровотечения развились у 4 пациентов (50%), во второй – у 26 пациентов (83,9%), различие между группами ($p = 0,046$).

Установлено посредством метода Каплана-Майера, что пропорция пациентов без развития повторных кровотечений была достоверно большей в группе больных с величиной ГПВД (HPVG) ≤ 14 мм рт.ст., чем в группе больных с величиной ГПВД (HPVG) > 14 мм рт.ст. (Log Rank=0,027) (Рисунок 3.5.1).

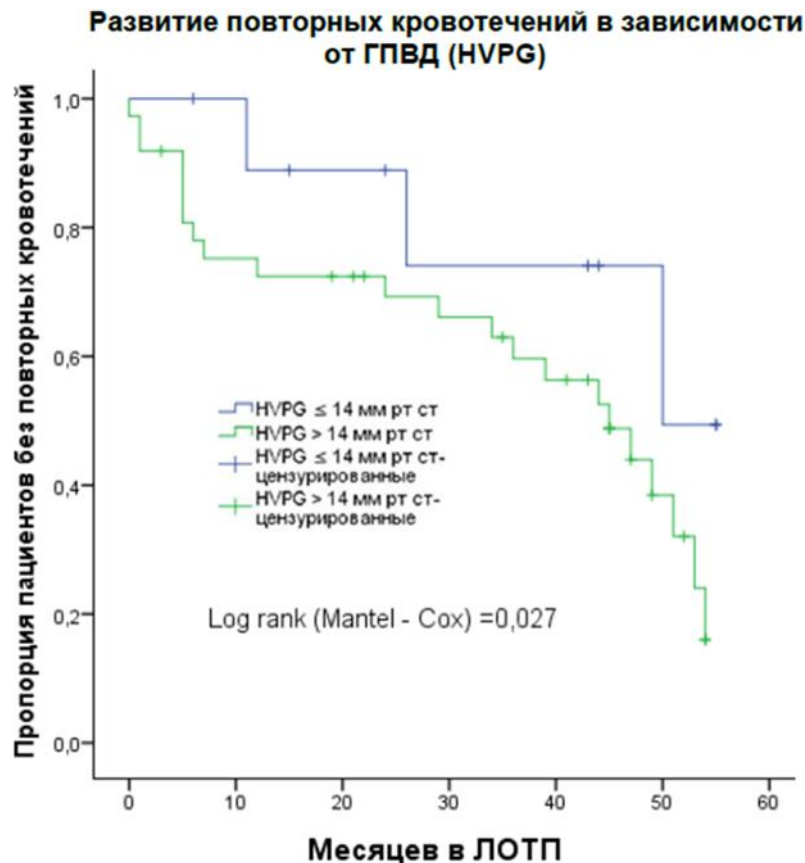


Рисунок 3.5.1 — Пропорция пациентов без кровотечений и с развитием повторных кровотечений после проведения профилактики посредством процедуры эндоскопического лигирования и прием неселективных β -блокаторов в зависимости от величины градиента печеночного венозного давления (ГПВД) (метод Каплана-Майера с критерием Log-Rank)

В целях прогнозирования риска наступления повторных кровотечений для больных, ожидающих ТП, мы использовали анализ выживаемости («дожития»). Оценку влияния независимых переменных (предикторов) на риск развития повторных кровотечений провели посредством использования математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса с расчетом показателя HR и определением 95% ДИ.

Нами использовался однофакторный и многофакторный анализ математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (Таблица 3.5.2).

Таблица 3.5.2 — Однофакторный и многофакторный анализ предикторов, ассоциированных с развитием повторных кровотечений после проведения вторичной профилактики посредством комбинации эндоскопического лигирования вен и приема неселективных β -блокаторов

Переменные	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	HR (ДИ)	p-value	HR (ДИ)	P-value
Возраст	1,005 (0,966-1,044)	0,82	-	-
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	1,002 (0,998-1,007)	0,34	-	-
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	1,086 (0,970-1,300)	0,37	-	-
Альбумин плазмы, г/л	1,012 (0,900-1,138)	0,85	-	-
МНО	2,045 (0,957-4,369)	0,06	-	-
Билирубин, мкмоль/л	1,002 (0,996-1,007)	0,53	-	-
Креатинин, мкмоль/л	1,002 (0,996-1,007)	0,03	0,924 (0,929- 1,063)	0,85
Na, ммоль/л	1,091 (0,988-1,205)	0,08	-	-
Гемоглобин, г/л	1,014 (0,921-1,143)	0,79	-	-
MELD-Na (баллы)	1,236 (1,096-1,394)	0,01	1,172 (0,597- 2,301)	0,64
СТР (баллы)	1,312 (1,070-1,234)	0,003	1,027 (0,852- 1,238)	0,78
Степень асцита (баллы)	0,651 (0,462-0,919)	0,23	0,591 (0,412- 0,848)	0,004
Степень ВРВ	0,780 (0,373-1,631)	0,51	1,362 (0,317- 5,847)	0,68
Количество последовательных лигирований	0,881 (0,526-1,473)	0,04	0,512 (0,224- 1,173)	0,11
Степень ПЭ (баллы)	1,698 (1,192-2,420)	0,003	1,800 (1,141- 2,841)	0,012
САД, мм рт.ст.	0,989 (0,860-1,019)	0,46	-	-
ГПВД мм рт.ст. (кат.) *	1,237 (1,015- 1,522)	0,012	1,324 (1,050- 1,675)	0,007
ГПВД $\leq$ 14 мм рт.ст.	0,563 (0,312- 0,789)	0,007	0,613 (0,436-0,863)	0,005
ГПВД $>$ 14 мм рт.ст.	3,563 (3,131- 4,075)	0,009	3,837 (2,995- 4,235)	0,002
Примечание: * – переменная, включающая две категории ГПВД: $\leq$ 14 и $>$ 14 мм.рт.ст.				

При применении однофакторного анализа создавалась модель с одной независимой переменной с показателями HR, ДИ и последующей оценкой значимости влияния на развитие неблагоприятного события (повторного кровотечения) для каждого предполагаемого предиктора. Все независимые переменные (предикторы), значимо влияющие на развитие повторных кровотечений в однофакторном анализе, представлены в первой части Таблицы 3.5.2.

Как видно из Таблицы 3.5.2 при однофакторном анализе математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса определены независимые переменные, значимо влияющие на развитие повторных кровотечений: показатель концентрации креатинина, величина индекса MELD-Na, количество последовательных ЭЛВ, выраженность (степень) ПЭ, категориальный показатель ГПВД (ГПВД $\leq$ 14 мм рт.ст. и ГПВД $>$ 14 мм рт.ст.) показатель ГПВД $\leq$ 14 мм рт.ст., показатель ГПВД $>$ 14 мм рт.ст.

При применении многофакторного анализа создавали модель для оценки независимого вклада нескольких предикторов одновременно с определением значимости их влияние на развитие повторных кровотечений. Вклад всех значимых предикторов, действующих одновременно, на развитие повторных кровотечений в многофакторном анализе показан во второй части Таблицы 3.5.2. При этом виде анализа использовали метод форсированного ввода (Enter), при котором все переменные одновременно вводятся в модель. Для включения в модель многофакторного анализа были отобраны статистически значимые предикторы, определенные однофакторным анализом (с учетом каждого предиктора по отдельности), а также известные факторы риска развития повторных кровотечений, независимо от их влияния при проведенном однофакторном анализе, что допустимо при построении данной регрессионной модели.

Как показано в Таблице 3.5.2 отношение рисков HR $>$ 1,0 оказалось значимым для показателя выраженности (степени) ПЭ, ГПВД (кат.) и ГПВД $>$ 14 мм рт.ст., что позволяет рассматривать эти факторы как имеющие независимое

влияние на риск развития повторных кровотечений. Таким образом, при повышении степени ПЭ на единицу, риск повторных кровотечений увеличивается в 1,8 раза, при увеличении ГПВД на 1 мм, риск повторных кровотечений, увеличивается в 1,324 раза, а при значениях ГПВД > 14 мм рт.ст. риск их увеличивается в 3,837 раза.

HR < 1 оказалось значимым для независимых переменных: степени асцита и ГПВД ≤ 14 мм рт.ст. (0,591 и 0,613, соответственно). В случае, если значение HR < 1 , то влияние этих факторов ассоциируется с увеличением времени дожития, т.е. фактором, снижающим риск повторных кровотечений.

Качество выбранной нами модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса подтверждено оценкой показателя -2LL. В программе SPSS данный показатель модели с предикторами сравнивается с показателем базовой модели (без предикторов) - Block 0. В нашем исследовании в базовой модели (Block 0) значение -2LL составило 283,940, после введения в модель независимых переменных (предикторов) -2LL уменьшилось (237, 457, Хи-квадрат Пирсона =57,385) при уровне значимости 0,0001. Это не позволило принять нулевую гипотезу, что на деле означает улучшение предсказательной способности модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса при включении в нее независимых предикторов.

Для проверки условия проведения многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса (отсутствие линейной связи между независимыми переменными, которая создает избыточность в модели), мы построили корреляционную матрицу. Выявленные корреляции оказались очень слабыми (от -0,024 до 0,196), или слабыми (от 0,196 до 0,435) и средней силы выраженности (0,435 до 0,548), что не оказывает негативного влияния на применение модели.

При многофакторном анализе были построены график отношения рисков HR для различных значений категориальной переменной ГПВД (≤ 14 мм рт.ст.; > 14 мм рт.ст.) в сроки ожидания ТП до 60 недель (Рисунок 3.5.2).

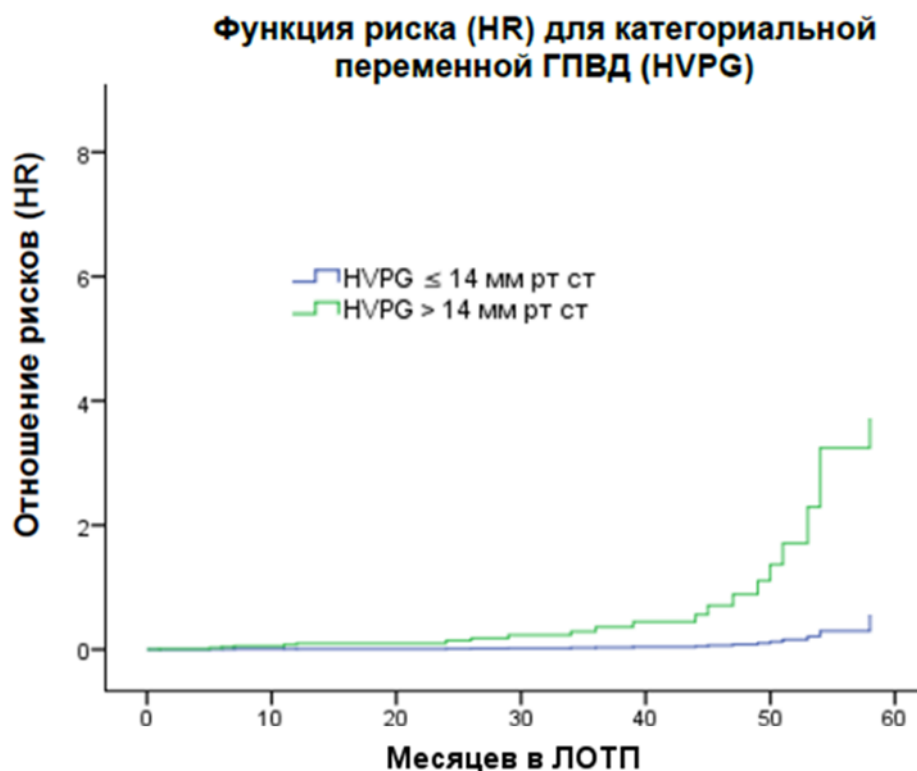


Рисунок 3.5.2 — Отношение рисков HR развития повторных кровотечений в зависимости от времени и величины категориальной переменной (HVPG ≤ 14 мм рт.ст.; HVPG > 14 мм рт.ст.)

Как видно из Рисунка 3.5.2, риск развития повторных кровотечений при ГПВД > 14 мм рт.ст. прогрессивно нарастает у пациентов после 25 недель пребывания в ЛОТП, в то время как при ГПВД ≤ 14 мм рт.ст. он отсутствует, достигая значения HR = 0,613 в сроки от 55 до 60 недель ожидания ТП.

3.6 Факторы риска и предикторы развития повторных кровотечений после имплантации ПТФЭ –TIPS у больных с декомпенсированным циррозом печени

Проведено сравнительное ретроспективное исследование эффективности и безопасности имплантации ПТФЭ – TIPS у 51 пациента с декомпенсированным циррозом печени, включенных в ЛОТП в период с 2017 по 2023 гг. После включения в ЛОТП пациентам этой группы проводилась вторичная профилактика повторных кровотечений посредством комбинации приема неселективных β-

блокаторов и ЭЛВ. У всех пациентов этой группы в различные сроки развились повторные кровотечения из ВРВПиЖ.

Критерии включения пациентов в исследование: любой пол в возрасте от 18 до 75 лет, цирроз печени любой этиологии (вирус-ассоциированный [HBV– или HCV–], алкогольный или смешанной этиологии), повторные кровотечения после проведения комбинированной терапии (ЭЛВ и неселективные β -блокаторы), полная абстиненция у больных с алкогольной этиологией цирроза печени как минимум в течение 3 месяцев до включения в исследование (заключение нарколога), наличие В и С классов поражений печени по классификации СТР, наличие показаний для имплантации TIPS.

Критерии исключения пациентов из исследования: гепатоцеллюлярный рак или любые другие опухоли, выраженная печеночная недостаточность, сердечная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность, явная ПЭ несмотря на проведение адекватной терапии, инфекционные заболевания, сепсис; наличие противопоказаний для проведения процедуры TIPS.

Пациенты, включённые в исследование в сроки от даты имплантации TIPS в сочетании с желудочных вен в сроки до 30 месяцев последующего наблюдения (n=51), были разделены на две группы. Первую группу составили пациенты (n=20), у которых развились повторные кровотечения после имплантации ПТЭФ-TIPS (39,2%), вторую (n=31) – пациенты, у которых повторные кровотечения после этого комбинированного хирургического вмешательства не развились (60,8%).

Демографические, клинические, лабораторные показатели, индексы (MELD-Na, СТР) в группах больных с повторными кровотечениями и с отсутствием их после имплантации ПТЭФ-TIPS представлены в Таблице 3.6.1.

Таблица 3.6.1 — Сравнительная характеристика показателей пациентов, с повторными кровотечениями и отсутствием повторных кровотечений после имплантации ПТФЭ-TIPS (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)

Показатель	Повторные кровотечения (n=20), M±SD	Отсутствие повторных кровотечений (n=31) M±SD	p-value
Нормальное распределение (M± SD)			
Возраст	53,42 ± 7,26	52,27 ± 10,22	0,53
Гемоглобин, г/л	84,21 ± 17,31	116,35 ± 15,67	0,035
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	3,78 ± 1,84	3,95 ± 1,79	0,49
Альбумин плазмы, г/л	29,78 ± 3,45	30,64 ± 3,34	0,46
Креатинин, мкмоль/л	107,45 ± 14,56	105,42 ± 11,02	0,61
МНО	1,90 ± 0,23	1,91 ± 0,42	0,89
MELD-Na (баллы)	21,45 ± 3,24	20,79 ± 2,95	0,46
САД, мм рт.ст.	89,45 ± 9,48	90,51 ± 10,67	0,58
ГПД базальный (мм рт.ст.)	23,67 ± 4,54	24,01 ± 3,37	0,59
ГПД после TIPS (мм рт.ст.)	11,56 ± 0,73	7,12 ± 0,63	0,038
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	74,5 (53,0-96,0)	105,25 (72,15-145,25)	0,022
Билирубин, мкмоль/л	72,0 (54,25-88,0)	76,25 (62,5-79,75)	0,42
Na, ммоль/л	132,5 (128,0-139,0)	131,5 (128,75-132,5)	0,57
СТР (баллы)	11,5 (7,0-14,5)	10,5 (8,0-15,25)	0,73
Степень асцита	2,0 (1,25-2,85)	3,0 (2,00-4,25)	0,035
Степень ПЭ (баллы)	2,0 (1,25-3,5)	2,0 (1,45-2,75)	0,69

Как видно из представленной Таблицы 3.6.1 значимых различий между сравниваемыми группами достигли показатели концентрации гемоглобина, тромбоцитов, степени выраженности асцита, среднего значения уровня ГПД после имплантации TIPS, которые были выше в группе с развившимися повторными кровотечениями, чем в группе с их отсутствием.

Мы также провели оценку снижения уровня ГПД после имплантации TIPS в процентном выражении от его базального значения (до установки шунта). Снижение ГПД $< 30\%$ от базального значения его уровня произошло у 12 из 20 пациентов (60,0%) в группе больных с развившимися повторными кровотечениями и у 10 из 31 пациента (32,3%) в группе больных без их развития ($p=0,037$).

Дисфункция шунта (тромбоз шунта) произошла у 14 из 20 пациентов (70,0%) в группе больных с развившимися повторными кровотечениями, и у 5 из 31 пациента (16,1%) без их развития ($p = 0,022$).

Установлено посредством метода Каплана-Майера, что пропорция пациентов без развития повторных кровотечений была достоверно большей в группе больных с величиной ГПД (PPG) ≤ 10 мм рт.ст., чем в группе больных с величиной ГПД (PPG) > 10 мм рт.ст. (Log Rank=0,034) (Рисунок 3.6.1).

Для прогнозирования риска наступления повторных кровотечений для больных, подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS в период ожидания ТП, мы использовали анализ выживаемости, используемый для прогнозирования развития летального исхода, рецидива заболевания, или выздоровления, или любых других исходов относительно времени их возникновения.

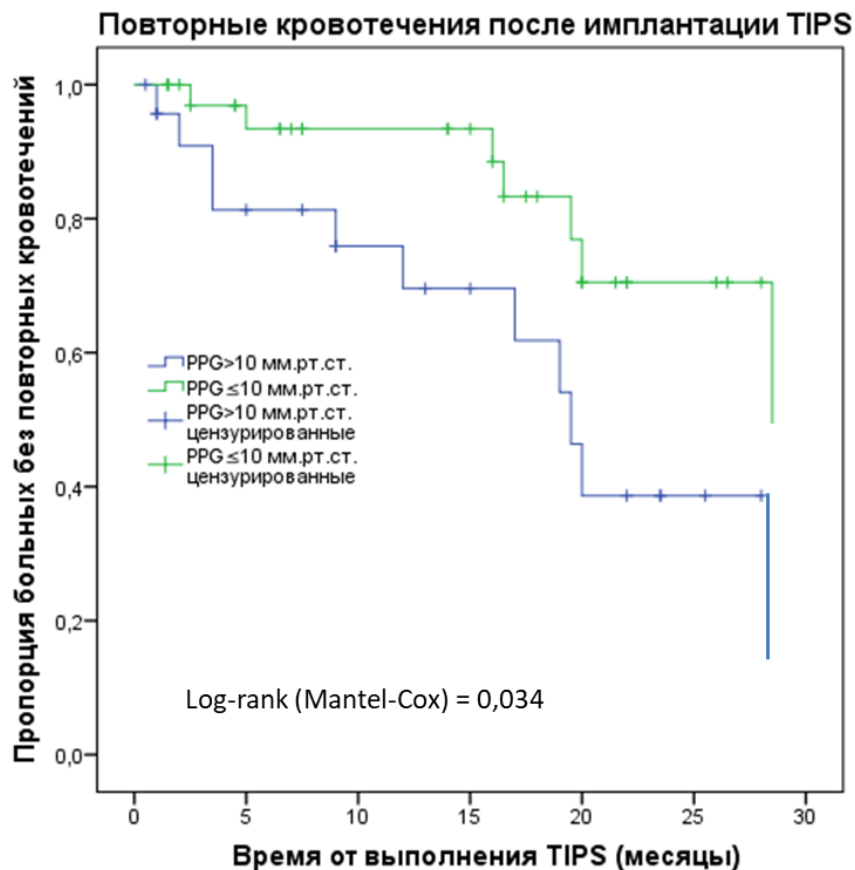


Рисунок 3.6.1 — Пропорция пациентов без кровотечений после проведения имплантации ПТФЭ-TIPS в зависимости от величины градиента портального давления (метод Каплана-Майера с критерием Log-Rank)

Влияние независимых переменных (предикторов) на риск развития повторных кровотечений исследовали посредством использования однофакторного и многофакторного анализа математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса анализ с расчетом HR и определением 95% ДИ.

Применение однофакторного анализа (Таблица 3.6.2) позволило создать модель с одной независимой переменной с вычислением HR и ДИ с последующей оценкой значимости влияния на развитие повторных кровотечений для каждого предполагаемого предиктора. В данную модель внесли все определенные ранее значимые факторы риска развития повторных кровотечений. Все независимые переменные (предикторы), значимо влияющие на развитие повторных кровотечений в однофакторном анализе, представлены в первой части Таблицы 3.6.2.

Таблица 3.6.2 — Однофакторный и многофакторный анализ предикторов, ассоциированных с развитием повторных кровотечений после имплантации ПТФЭ-TIPS

Переменные	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	HR (ДИ)	P-value	HR (ДИ)	P-value
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,732 (0,234-0,967)	0,112	-	-
Гемоглобин, г/л	0,908 (0,623-1,108)	0,344	-	-
Степень асцита (баллы)	0,523 (0,267-0,832)	0,235	-	-
Тромбоз шунта	1,643 (1,002-3,213)	0,043	1,723 (1,003-1,442)	0,023
ГПД после ПТФЭ-TIPS мм рт. ст. (кат*)	1,012 (0,862- 1,224)	0,024	1,009 (0,835-1,231)	0,031
ГПД после ПТФЭ-TIPS <30% от базального уровня (мм рт. ст.)	2,056 (0,998- 3,345)	0,027	2,012 (0,756- 3,123)	0,041
Примечание: * – переменная, включающая две категории ГПД: ≤ 10 мм рт.ст. и >10 мм рт.ст.				

Во второй части Таблицы 3.6.2. показано влияние всех действующих одновременно значимых предикторов на развитие повторных кровотечений в многофакторном анализе посредством метода форсированного ввода, при котором все переменные одновременно вводятся в модель. В модель многофакторного анализа были включены все статистически значимые предикторы, определенные однофакторным анализом.

Как показано в Таблице 3.6.2 $HR > 1,0$ оказалось значимым для показателя наличия тромбоза шунта, ГПД после ПТФЭ-TIPS (кат.) и ГПД после ПТФЭ-TIPS $< 30\%$ от базального уровня (мм рт.ст.), что позволяет рассматривать эти факторы как имеющие независимое влияние на риск развития повторных кровотечений.

Качество выбранной нами модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса подтверждено динамикой показателя -2LL. В сравнении с показателем базовой модели значение -2LL составило 234,345, после введения в модель независимых переменных (предикторов) -2LL уменьшилось (227, 654, Хи-квадрат Пирсона =25,457) при уровне значимости 0,004. Данный анализ означает улучшение предсказательной способности модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса при включении в нее независимых предикторов, поскольку позволяет отвергнуть нулевую гипотезу.

Для проверки отсутствия линейной связи между независимыми переменными, создающей избыточность в модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса, была построена корреляционная матрица. Выявленные корреляции оказались очень слабыми (от 0,013 до 0,199), слабыми (от 0,202 до 0,399) и средней силы выраженности (0,401 до 0,524), что не оказывает негативного влияния на применение модели.

При многофакторном анализе были построены графики отношения рисков развития повторных кровотечений для различных значений категориальной переменной ГПД (≤ 10 мм рт.ст.; > 10 мм рт.ст.) (Рисунок 3.6.2).

Как видно из Рисунка 3.6.2 риск развития повторных кровотечений при ГПД > 10 мм рт. ст. нарастает во времени, достигая максимальных значений ($HR = 1,009$) у пациентов, подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS в сроки до 30 недель от времени операции, в то время как при ГПД ≤ 10 мм рт. ст. он отсутствует, достигая значения $HR = 0,457$ в те же сроки от времени операции.

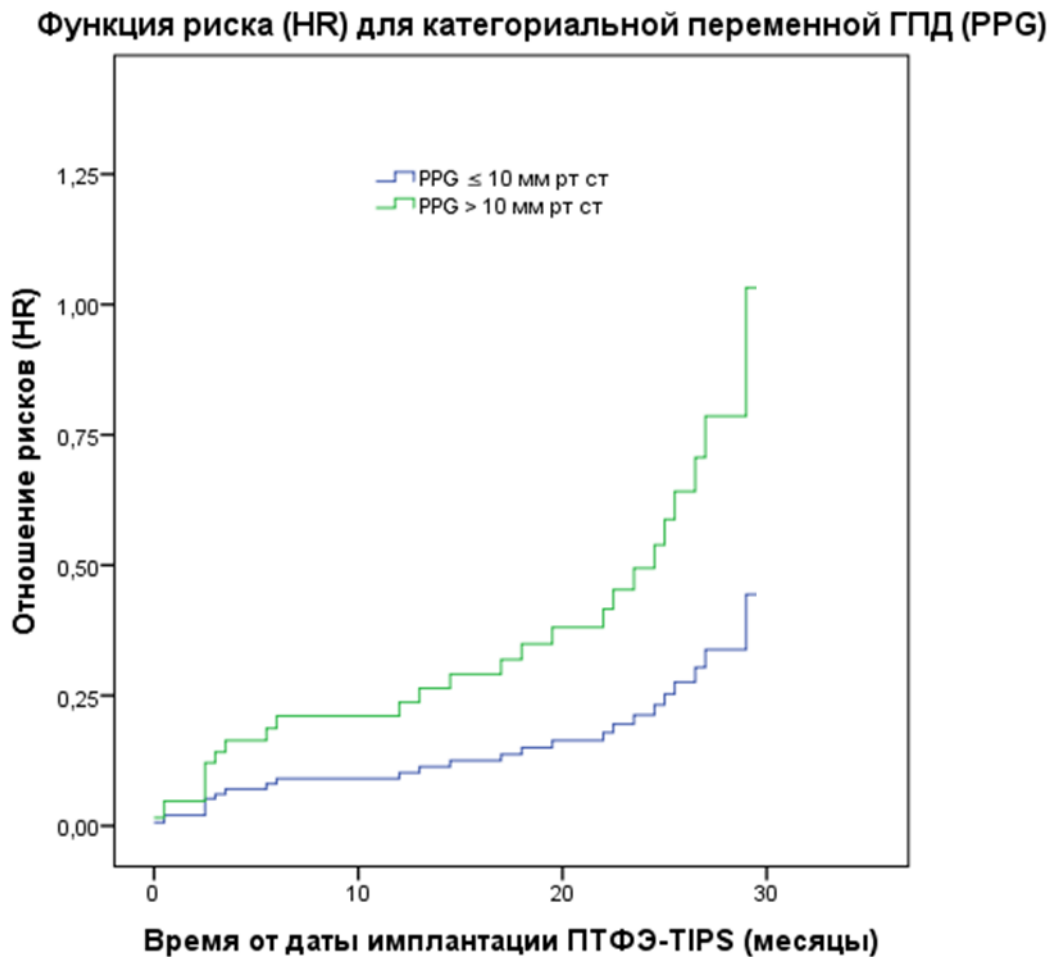


Рисунок 3.6.2 — Отношение рисков HR развития повторных кровотечений в зависимости от времени и величины категориальной переменной градиента портального давления (PPG) после имплантации ПТФЭ-TIPS (≤ 10 мм рт.ст.; > 10 мм рт.ст.)

3.7 Факторы риска и предикторы развития повторных кровотечений после имплантации ПТФЭ-TIPS в сочетании с селективной эмболизацией желудочных вен у больных с декомпенсированным циррозом печени

Проведено сравнительное ретроспективное исследование эффективности и безопасности имплантации ПТФЭ – TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен у 54 пациентов с декомпенсированным циррозом печени, находившихся в ЛОТП в период с 2017 по 2023 гг. До включения в исследование у всех пациентов этой группы развились повторные кровотечения из ВРВПиЖ после проведения вторичной профилактики кровотечений посредством комбинации приема неселективных β -блокаторов и ЭЛВ.

Критерии включения: пациенты любого пола в возрасте от 18 до 75 лет, цирроз печени любой этиологии: вирус-ассоциированный (HBV–или HCV–), алкогольный или смешанной этиологии (алкогольно-вирусный), повторные кровотечения после проведения комбинированной терапии (ЭЛВ и неселективных β -блокаторов), полная абстиненция у больных с алкогольной этиологией цирроза печени как минимум в течение 3 месяцев до включения в исследование (заключение нарколога), наличие В и С классов поражений печени по классификации СТР, наличие показаний для имплантации TIPS, наличие полноценной электронной базы с демографическими, клиническими, лабораторными параметрами и инструментальными исследованиями, наличие полноценных параметров гемодинамики до и после имплантации ПТФЭ – TIPS и эмболизации желудочных вен.

Критерии исключения: гепатоцеллюлярная карцинома или любые другие опухоли, выраженная печеночная недостаточность, сердечная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность, рецидивирующая или персистирующая явная ПЭ несмотря на проведение адекватной терапии, инфекционные заболевания, сепсис; наличие противопоказаний для проведения процедуры TIPS, наличие более 15 баллов по шкале СТР, наличие более 27 баллов по шкале MELD-Na, ранее выполненные операции хирургических шунтов или ТП, нецирротическая (идиопатическая) ПГ, синдром печеночной синусоидальной обструкции или синдром Budd-Chiari, тромбоз портальной вены или кавернозная трансформация, беременность или лактация.

Пациенты, включённые в исследование в сроки от даты имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен в сроки до 30 месяцев последующего наблюдения (n=54), были разделены на две группы. Первую группу составили пациенты (n=16), у которых развились повторные кровотечения после имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен (29,6%), вторую (n=38) – пациенты, у которых они после этого комбинированного хирургического вмешательства не развились (70,4%).

Демографические, клинические, лабораторные показатели, индексы (MELD-Na, CTP) в группах больных с повторными кровотечениями и с их отсутствием после имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен представлены в Таблице 3.7.1.

Таблица 3.7.1 — Сравнительная характеристика показателей пациентов, с повторными кровотечениями и отсутствием повторных кровотечений после имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)

Показатель	Повторные кровотечения (n=16) M±SD	Отсутствие повторных кровотечений (n=38), M±SD	p-value
Нормальное распределение (M± SD)			
Возраст	55,31 ± 7,26	50,13 ± 10,8	0,046
Гемоглобин, г/л	83,11 ± 19,21	115,78 ± 17,21	0,038
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	3,53 ± 1,35	4,75 ± 1,83	0,021
Альбумин плазмы, г/л	29,94 ± 3,28	30,66 ± 3,08	0,46
Креатинин, мкмоль/л	117,13 ± 20,04	105,42 ± 11,02	0,042
МНО	1,91 ± 0,25	1,92 ± 0,46	0,91
MELD-Na (баллы)	21,59 ± 3,13	20,71 ± 2,67	0,31
САД, мм рт.ст.	90,13 ± 9,98	88,32 ± 10,41	0,57
ГПД базальный (мм рт.ст.)	25,94 ± 4,14	24,87 ± 2,97	0,64
ГПД после эмбол. (мм рт.ст.)	26,11 ± 3,86	26,07 ± 1,14	0,57
ГПД после TIPS (мм рт.ст.)	11,93 ± 0,76	7,02 ± 0,69	0,04
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	75,0 (54,0-95,0)	105,00 (74,75-141,75)	0,02
Билирубин, мкмоль/л	68,0 (56,25-86,0)	76,0 (64,5-79,5)	0,36
Na, ммоль/л	130,5 (130,0-137,0)	131,0 (129,75-132,0)	0,56
СТР (баллы)	10,5 (7,0-14,0)	10,5 (8,0-13,25)	0,70
Степень асцита	2,0 (1,0-2,75)	3,0 (2,00-4,0)	0,02
Степень ПЭ (баллы)	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,75-2,0)	0,71

Как видно из представленной Таблицы 3.7.1 значимых различий между сравниваемыми группами достигли показатели возраста пациентов, концентраций гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, креатинина, степени выраженности асцита, среднего значения уровня ГПД после имплантации TIPS, которые были выше в группе с развившимися повторными кровотечениями, чем в группе с отсутствием их.

Мы также провели оценку снижения уровня ГПД после имплантации TIPS в процентном выражении от его базального значения (до установки шунта). Снижение ГПД $< 30\%$ от базального значения его уровня произошло у 13 из 16 пациентов (81,25%) в группе больных с развившимися повторными кровотечениями и у 21 из 38 пациентов (55,3%) в группе больных без их развития ($p = 0,04$). Дисфункция шунта (тромбоз шунта) произошла у 11 из 16 пациентов (68,75%) в группе больных с развившимися повторными кровотечениями и у 3 из 38 пациентов (7,89%) без их развития ($p = 0,02$).

Установлено посредством метода Каплана-Майера, что пропорция пациентов без развития повторных кровотечений была достоверно большей в группе больных с величиной ГПД (PPG) ≤ 10 мм рт.ст., чем в группе больных с величиной ГПД (PPG) > 10 мм рт.ст. (Log Rank = 0,029) (Рисунок 3.7.1).

В целях прогнозирования риска наступления повторных кровотечений для больных, подвергшихся имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен в период ожидания ТП, мы использовали анализ выживаемости («дожития»). Этот анализ в биомедицинских исследованиях используется для прогнозирования развития летального исхода, рецидива заболевания, выздоровления или любых других исходов относительно времени их возникновения. Влияние независимых переменных (предикторов) на риск развития повторных кровотечений исследовали посредством использования математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса с расчетом HR и определением 95% ДИ.

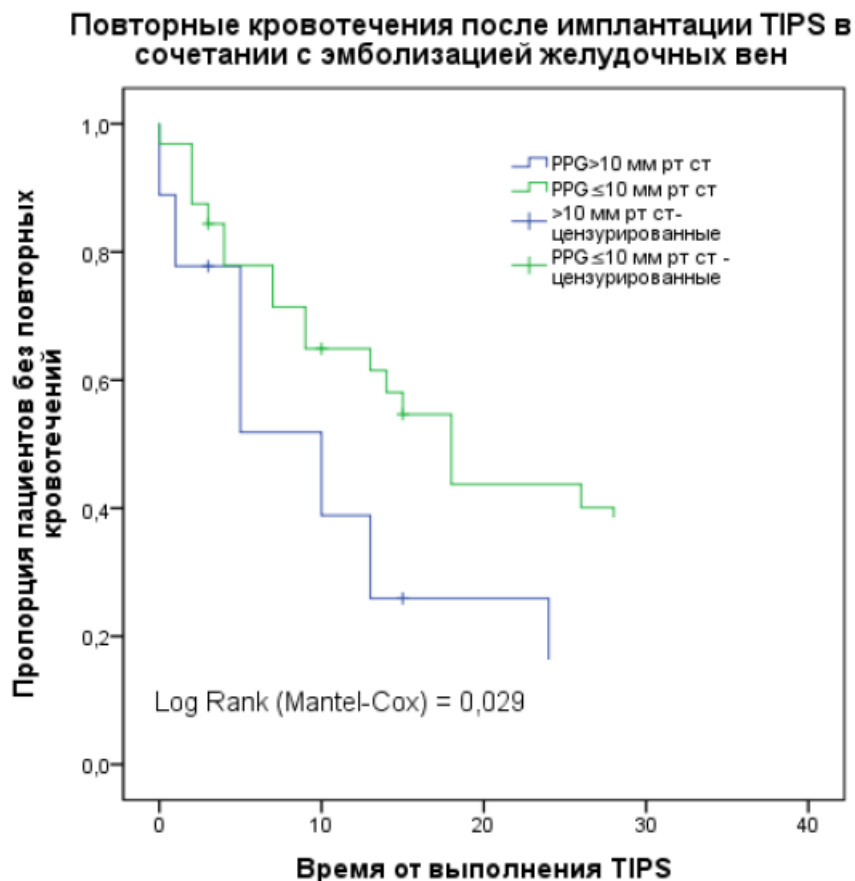


Рисунок 3.7.1 — Пропорция пациентов без кровотечений после проведения имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен в зависимости от величины градиента портального давления (метод Каплана-Майера с критерием Log-Rank)

С этой целью нами применен однофакторный и многофакторный анализ математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (Таблица 3.7.2).

При применении однофакторного анализа создавалась модель с одной независимой переменной с вычислением отношения рисков HR, ДИ с оценкой значимости влияния на развитие неблагоприятного события (повторного кровотечения) для каждого предполагаемого предиктора. Все независимые переменные (предикторы), значимо влияющие на развитие повторных кровотечений в однофакторном анализе, представлены в первой части таблицы 3.7.2.

Таблица 3.7.2 — Однофакторный и многофакторный анализ предикторов, ассоциированных с развитием повторных кровотечений после имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен

Переменные	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	HR (CI; ДИ)	p-value	HR (CI; ДИ)	p-value
Возраст	1,034 (0,972–1,099)	0,293	-	-
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,985 (0,970–1,00)	0,054	-	-
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	0,696 (0,480–1,010)	0,057	-	-
Альбумин плазмы, г/л	0,858 (0,724–1,016)	0,076	-	-
МНО	1,214 (0,393–3,749)	0,736	-	-
Билирубин, мкмоль/л	0,999 (0,986–1,011)	0,830	-	-
Креатинин, мкмоль/л	1,021 (0,992–1,050)	0,151		
Na, ммоль/л	1,091 (0,988–1,205)	0,363	-	-
Гемоглобин, г/л	1,011 (0,954–1,151)	0,352	-	-
MELD-Na (баллы)	1,072 (0,899–1,279)	0,439	-	-
СТР (баллы)	0,964 (0,812–1,144)	0,673	-	-
Степень асцита (баллы)	0,479 (0,284–0,807)	0,006	0,591 (0,412–0,848)	0,004
Степень ПЭ (баллы)	1,137 (0,654–1,974)	0,650	-	-
САД, мм рт.ст.	1,005 (0,958–1,055)	0,829	-	-
Тромбоз шунта	1,239 (0,945–1,350)	0,035	1,003 (0,967–1,367)	0,041
ГПД базальный (мм рт.ст.)	1,129 (1,015–1,522)	0,181	1,638 (0,645–4,163)	0,299
ГПД после эмбол. (мм рт.ст.)	0,563 (0,312–0,789)	0,129	0,811 (0,391–1,684)	0,575
ГПД после TIPS мм рт. ст. (кат*)	1,153 (0,997–1,452)	0,011	1,168 (0,989–1,435)	0,023
ГПД после TIPS <30% от базального уровня (мм рт. ст.)	1,012 (0,961–1,097)	0,035	1,009 (0,834–1,069)	0,043
Примечание: * – переменная, включающая две категории ГПД: ≤ 10 мм рт.ст. и >10 мм рт.ст.				

Как видно из Таблицы 3.7.2. при однофакторном анализе математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса определены независимые переменные, значимо влияющие на развитие повторных кровотечений: выраженность (степень) асцита, наличие тромбоза шунта, показатель ГПД (кат.) после TIPS, показатель ГПД после TIPS < 30% от базального уровня (мм рт.ст.).

Многофакторный анализ включал создание модели, предназначенной для оценки независимого вклада нескольких предикторов одновременно с определением значимости их влияния на развитие повторных кровотечений. Во второй части Таблицы 3.7.2 показано влияние всех действующих одновременно значимых предикторов на развитие повторных кровотечений в многофакторном анализе. Данный анализ проводили посредством метода форсированного ввода, при котором все переменные одновременно вводятся в модель. В модель многофакторного анализа были включены все статистически значимые предикторы, определенные однофакторным анализом (с учетом каждого предиктора по отдельности), а также известные факторы риска развития повторных кровотечений, независимо от их влияния при проведенном однофакторном анализе, что является приемлемым приемом при построении данной регрессионной модели.

Как показано в Таблице 3.7.2 отношение рисков $HR > 1,0$ оказалось значимым для показателя наличия тромбоза шунта, ГПД после TIPS (кат.) и ГПД после TIPS < 30% от базального уровня (мм рт.ст.), что позволяет рассматривать эти факторы как имеющие независимое влияние на риск развития повторных кровотечений.

$HR < 1$ оказалось значимым для независимой переменной – выраженности (степени) асцита. В случае, если значение $HR < 1$, то влияние этих факторов ассоциируется с увеличением времени дожития, т.е. фактором, снижающим риск повторных кровотечений.

Качество выбранной нами модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса подтверждено оценкой показателя -2LL. В сравнении с показателем базовой модели (Block 0) значение -2LL составило 99,924, после введения в модель независимых переменных (предикторов) -2LL уменьшилось (76, 657, Хи-квадрат Пирсона =23,454) при уровне значимости 0,005. Данный анализ позволяет отвергнуть нулевую гипотезу, что на деле означает улучшение предсказательной способности модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса при включении в нее независимых предикторов.

Для проверки условия (отсутствие линейной связи между независимыми переменными, которая создает избыточность в модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса) мы построили корреляционную матрицу. Выявленные корреляции оказались очень слабыми (от 0,002 до 0,197), слабыми (от 0,198 до 0,395) и средней силы выраженности (0,396 до 0,510), что не оказывает негативного влияния на применение модели.

При многофакторном анализе были построены график отношения рисков HR развития повторных кровотечений для различных значений категориальной переменной ГПД (≤ 10 мм рт.ст.; > 10 мм рт.ст.) (Рисунок 3.7.2).

Функция риска (HR) для категориальной переменной ГПД (PPG)

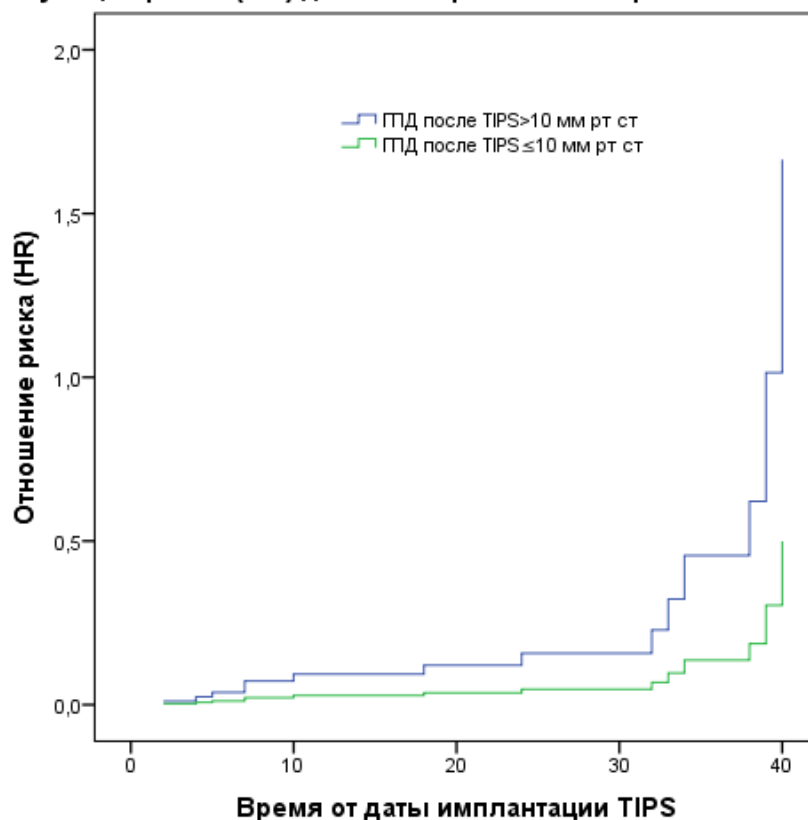


Рисунок 3.7.2 — Отношение рисков HR развития повторных кровотечений в зависимости от времени и величины категориальной переменной градиента портального давления после имплантации TIPS (≤ 10 мм рт.ст.; > 10 мм рт.ст.)

Как видно из Рисунка 3.7.2 риск развития повторных кровотечений при ГПД > 10 мм рт. ст. прогрессивно нарастает и достигает максимальных значений ($HR = 1,713$) у пациентов, подвергшихся имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен в сроки от 32 до 40 недели от времени операции, в то время как при ГПД ≤ 10 мм рт. ст. он отсутствует, достигая значения $HR = 0,517$ в те же сроки от времени операции.

Таким образом, мы установили, что независимыми предикторами первого эпизода кровотечения из ВРВПиЖ в сроки ожидания ТП до 12 месяцев являются: диаметр ВРВ > 5 мм, ЖП $\geq 23,1$ кПа, ДС, снижение КТ и индекса КТ/ДС; в свою очередь, при ожидании ТП в сроки до 48 месяцев предикторами являются увеличение показателей АСТ, FIB-4, LSPS $\geq 3,5$, снижение индекса КТ/ДС.

При развитии повторных кровотечений независимыми предикторами в сроки до 60 месяцев являются увеличение степени выраженности асцита и ПЭ, ГПВД > 14 мм рт.ст.. При имплантации ПТФЭ-TIPS: тромбоз ПТФЭ-TIPS, уровень ГПД > 10 мм рт.ст., снижение ГПД менее 30% от базального уровня (в сроки до 30 недель от времени операции); после имплантации ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен: тромбоз ПТФЭ-TIPS, уровень ГПД > 10 мм рт.ст., снижение ГПД менее 30% от базального уровня (в сроки до 40 недель от времени операции).

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ ПЕРВОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АСЦИТОМ, ОЖИДАЮЩИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПЕЧЕНИ

В соответствии с основными положениями консенсуса Baveno VII, с целью предупреждения «прогрессии декомпенсации» ПГ и, соответственно, снижению летальности пациентам с асцитом и ВРВ среднего и большого размера (более 5 мм) с классом С поражения печени по СТР рекомендуется проведение профилактики первого эпизода кровотечения (неселективные β -блокаторы, карведилол и ЭЛВ, а так же их комбинация) [69]. Поскольку результаты применения указанных методов первичной профилактики кровотечений (подглава 1.12), зависящие от наличия «ответа на терапию неселективными β -блокаторами», «терапевтического окна», РА, острого повреждения почек, противоречивы, то потребовался анализ эффективности способов первичной профилактики кровотечений у больных исследуемых групп с целью определения показаний и противопоказаний к их применению.

4.1 Использование неселективных β -блокаторов в профилактике первого эпизода кровотечения у больных с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени

В ретроспективное сравнительное исследование были включены 188 пациентов с декомпенсированной формой цирроза печени вирусной и алкогольной этиологии.

Критериями включения пациентов в исследование стали: отсутствие кровотечений из ВРВПиЖ до включения в ЛОТП, наличие асцита различной степени выраженности, абстиненция, подтвержденная заключениями наркологов как минимум в течение 3 месяцев до включения в ЛОТП у пациентов с алкогольной этиологией цирроза печени.

Критерии исключения: пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой или другими злокачественными заболеваниями, сопровождающиеся развитием асцита.

Первую группу больных составили 97 пациентов, которым проводилась первичная профилактика кровотечений из ВРВПиЖ посредством назначения неселективных β -блокаторов или карведилола, вторую – 91 пациент, у которых по различным причинам (непереносимость, противопоказания) эти препараты не назначались.

Первичной конечной точкой исследования стало определение эффективности неселективных β -блокаторов в первичной профилактике пищеводных кровотечений в сравниваемых группах.

Вторичной конечной точкой исследования стало исследование выживаемости пациентов в сравниваемых группах.

Больные первой группы получали карведилол (n=46), пропранолол (n=36), надолол (n=15). Начальная доза карведилола – 6,25 мг/сут, максимальная доза составила 25 мг/сут; пропранолола 40 мг/сут и 240 мг/сут, соответственно. Иницирующая доза надолола – 40 мг/сутки, максимальная доза – 80 мг/сут. Прием неселективных β -блокаторов сопровождался контролем количества сердцебиений и артериального давления, при снижении этих показателей доза препарата подвергалась коррекции.

Как видно из Таблиц 4.1.1–4.1.2, где представлены демографические, клинические, лабораторные показатели, индексы (MELD-Na, CTP) в группах больных с асцитом, получавших неселективные β -блокаторы (n=97) и не принимавших эти препараты (n=91) во время ожидания ТП, группы пациентов не отличались по демографическим, клиническим, лабораторным показателям и структуре этиологии цирроза печени. Не получено значимых различий в величинах индекса MELD-Na и частоты классов В и С при определении тяжести поражения печени по CTP. Частота асцита 2 и 3 степени тяжести не отличалась у пациентов обеих групп, также не было отличий в частоте ВРВПиЖ среднего (2-й степени) и большого (3-й степени) размера.

Таким образом, до начала терапии сравниваемые группы были сопоставимы по демографическим, клиническим, лабораторным показателям, этиологии цирроза печени, выраженности тяжести поражений печени, выраженности асцита и частоте обнаружения ВРВПиЖ среднего и большого размера.

Таблица 4.1.1 — Сравнительная характеристика показателей пациентов, получавших терапию неселективными β -блокаторами и не получавших эти препараты (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)

Показатель	С неселективными β -блокаторами (n=97), M $\pm$ SD	Без неселективных β -блокаторов (n=91), M $\pm$ SD	p
Нормальное распределение (M $\pm$ SD)			
Возраст	49,78 $\pm$ 12,19	46,41 $\pm$ 12,89	NS
Гемоглобин, г/л	117,45 $\pm$ 24,11	114,59 $\pm$ 24,87	NS
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	3,21 $\pm$ 0,81	3,24 $\pm$ 0,75	NS
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	78,57 $\pm$ 34,91	72,45 $\pm$ 36,89	NS
Альбумин плазмы, г/л	35,19 $\pm$ 4,84	32,81 $\pm$ 4,92	NS
MELD-Na	22,01 $\pm$ 4,35	20,35 $\pm$ 5,67	NS
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
МНО	2,01 (1,57-2,52)	1,99 (1,64-2,47)	NS
Билирубин, мкмоль/л	71,5 (58,00-92,1)	68,1 (52,24-89,03)	NS
Креатинин, мкмоль/л	91,2 (64,51-123,1)	89,6 (60,8-122,5)	NS
Na, ммоль/л	132,7 (117,1-154,0)	137,7 (103,9-176,1)	NS
Примечание: NS – отсутствие статистически значимого различия (p>0,05) между сравниваемыми параметрами			

Таблица 4.1.2 — Сравнительная характеристика параметров пациентов, получивших терапию неселективными β -блокаторами и не получавших эти препараты

Показатель	С неселективными β -блокаторами (n=97) (%)	Без неселективных β -блокаторов (n=91) (%)	p
Мужской пол	57 (58,8%)	52(57,1%)	NS
Вирусная этиология цирроза печени	57 (58,8%)	53 (58,2%)	NS
Алкогольная этиология цирроза печени	40 (41,2%)	38 (41,8%)	NS
Асцит, степень 2	67(69,1%)	65 (71,4%)	NS
Асцит, степень 3	30(30,9%)	26 (28,6%)	NS
ВРВПиЖ, степень 2	62 (68,1%)	63 (69,2%)	NS
ВРВПиЖ, степень 3	35 (31,9%)	28 (30,8%)	NS
СТР, класс В	7 (7,2%)	8 (8,8%)	NS
СТР, класс С	90 (92,8%)	83 (91,2%)	NS
Примечание: NS – отсутствие статистически значимого различия ($p>0,05$) между сравниваемыми параметрами			

Во время ожидания ТП в ЛОТП в сроки от 1,5 месяцев до 36 месяцев в сравниваемых группах кровотечения из ВРВПиЖ развились у 138 пациентов. В группе больных, принимавших в течение этого периода неселективные β -блокаторы, кровотечения из ВРВПиЖ развились у 51 человека, а в группе без проведения терапии этими препаратами – у 87 человек (52,6% и 95,6%, соответственно, $p=0,0001$). Указанные различия при сравнении групп с терапией неселективными β -блокаторами и без нее демонстрирует сравнительный анализ пропорции пациентов без развития кровотечений из ВРВПиЖ, полученный при использовании метода Каплана-Майера с определением Log-Rank критерия ($p=0,0001$) (Рисунок 4.1.1).

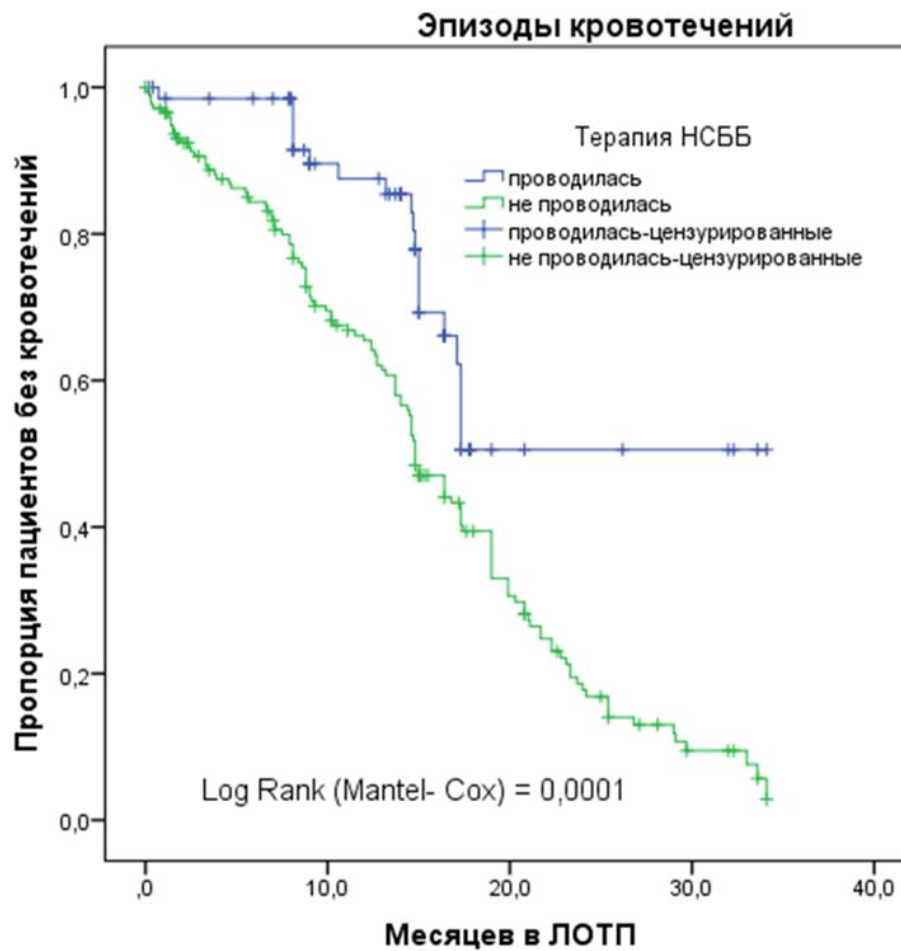


Рисунок 4.1.1 — Пропорция пациентов без развития кровотечений на фоне проведения терапии неселективными β -блокаторами и в отсутствии терапии этими препаратами. (Метод Каплана-Майера с Log-Rank критерием)

За указанный период ожидания ТП умерло 145 пациентов (58 из группы, получавших неселективные β -блокаторы и 87 – без приема этих препаратов). Выживаемость пациентов (Рисунок 4.1.2) была достоверно выше в группе больных, получавших неселективные β -блокаторы, чем в группе больных без применения этих препаратов (40,2% и 4,4%, соответственно, $p=0,0001$).

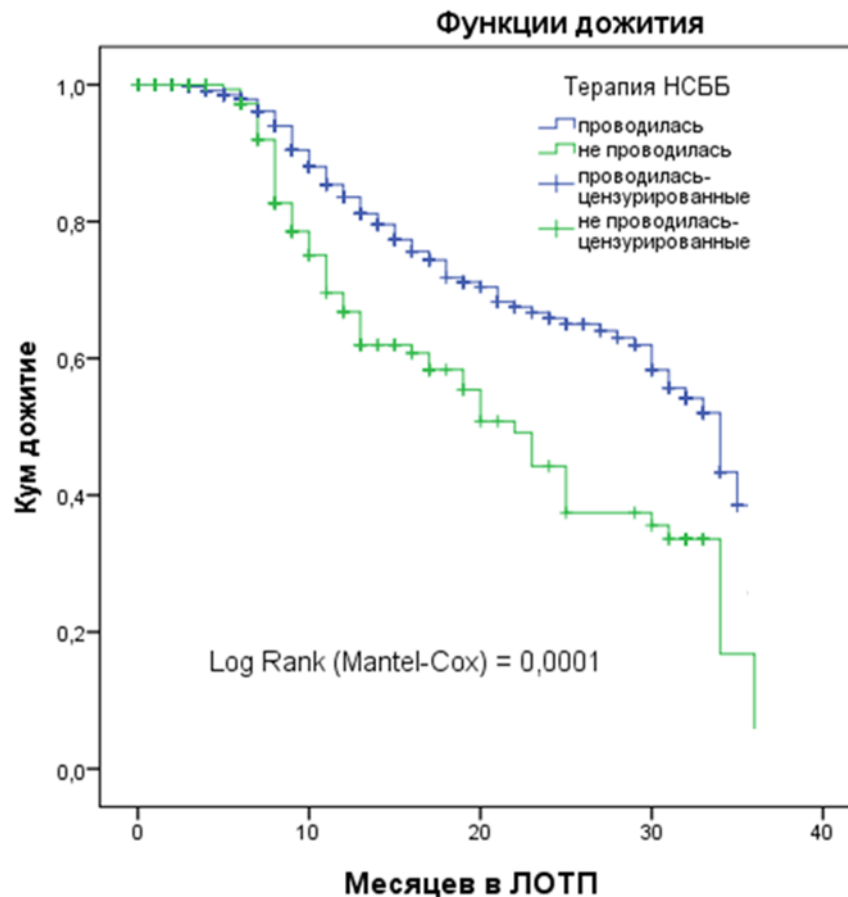


Рисунок 4.1.2 — Выживаемость пациентов в группах больных с проведением терапии неселективными β -блокаторами и без проведения терапии этими препаратами (метод Каплана-Майера с Log-Rank критерием)

4.2 Анализ выживаемости пациентов в листе ожидания трансплантации печени, получавших и не получавших различные препараты класса неселективных β -блокаторов или карведилол в зависимости от наличия или отсутствия «терапевтического окна» для назначения этих препаратов

Нами проведен ретроспективный анализ результатов лечения 350 пациентов с декомпенсированным циррозом печени различной этиологии, включенных в ЛОТП в период с 2015 по 2019 гг. В первую группу включены 278 взрослых пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени различной этиологии, которым во время ожидания ТП проводилась терапия неселективными β -блокаторами или карведилолом. Во вторую группу включены 72 пациента с

декомпенсированными заболеваниями печени различной этиологии, включённых в ЛОТП, которым во время ожидания ТП не проводилась терапия этими препаратами.

В таблицах 4.2.1–4.2.2 представлены показатели демографических, клинических, лабораторных исследований, индексов ИМТ, MELD-Na, СТР в группе больных, не получавших неселективные β -блокаторы или карведилол при ожидании ТП (n=72) и получавших эти препараты при ожидании ТП (n=278).

Таблица 4.2.1 — Сравнительная характеристика показателей пациентов исследуемых группах (при нормальном распределении выборки данных)

Показатели на момент включения в ЛОТП	Группы больных	
	1 (n=72) M $\pm$ SD	2 (n=278) M $\pm$ SD
Возраст, годы	50,25 $\pm$ 9,87	49,90 $\pm$ 10,88
ИМТ, кг/м ²	27,48 $\pm$ 4,26*	25,83 $\pm$ 4,39
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	3,59 $\pm$ 0,72*	3,12 $\pm$ 0,74
Альбумин плазмы, г/л	33,17 $\pm$ 6,83	32,26 $\pm$ 7,21
MELD-Na (баллы)	20,13 $\pm$ 4,91	21,72 $\pm$ 6,45
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	85,50 $\pm$ 38,42*	70,13 $\pm$ 36,55
Na, ммоль/л	138,40 $\pm$ 2,02	137,85 $\pm$ 2,26
Примечание: 1 — не получавшие неселективные β -блокаторы; 2 — получавшие неселективные β -блокаторы; * – p < 0,05 при сравнении групп 1 и 2		

Таблица 4.2.2 — Сравнительная характеристика показателей пациентов исследуемых групп (при отсутствии нормального распределения выборки данных)

Показатели на момент включения в ЛОТП	Группы больных	
	1 (n=72) Медиана (IQR) или %	2 (n=278) Медиана (IQR) или %
Мужской пол, %	63,9	52,5
Креатинин, мкмоль/л	100,00 (77,0-121,0)*	119,00 (98,00-143,00)
Билирубин, мкмоль/л	82,50 (62,00-108,25)	75,50 (52,75-106,00)
МНО	1,70 (1,425-2,00)	1,70 (1,40-2,00)
СТР (баллы)	13,00 (12,00 -14,00)	14,00 (13,00-14,00)
Примечание: 1 – не получавшие неселективные β -блокаторы; 2 — получавшие неселективные β -блокаторы; * – p < 0,05 при сравнении групп 1 и 2		

Таким образом, сравниваемые группы не имели значимых различий по индексам MELD-Na, СТР, показателям альбумина, билирубина, Na и МНО, а также по возрасту и полу. В группе больных, не получавших неселективные β -блокаторы, показатели ИМТ, количества тромбоцитов были значимо выше, а концентрации билирубина – значимо ниже, чем в группе пациентов, получавших неселективные β -блокаторы в период ожидания ТП в ЛОТП.

Выживаемость пациентов в сравниваемых группах определена методом Каплана-Майера, сравнение выживаемости проведено с учетом логарифмического log-Rank (Mantel-Cox) критерия (Рисунок 4.2.1).

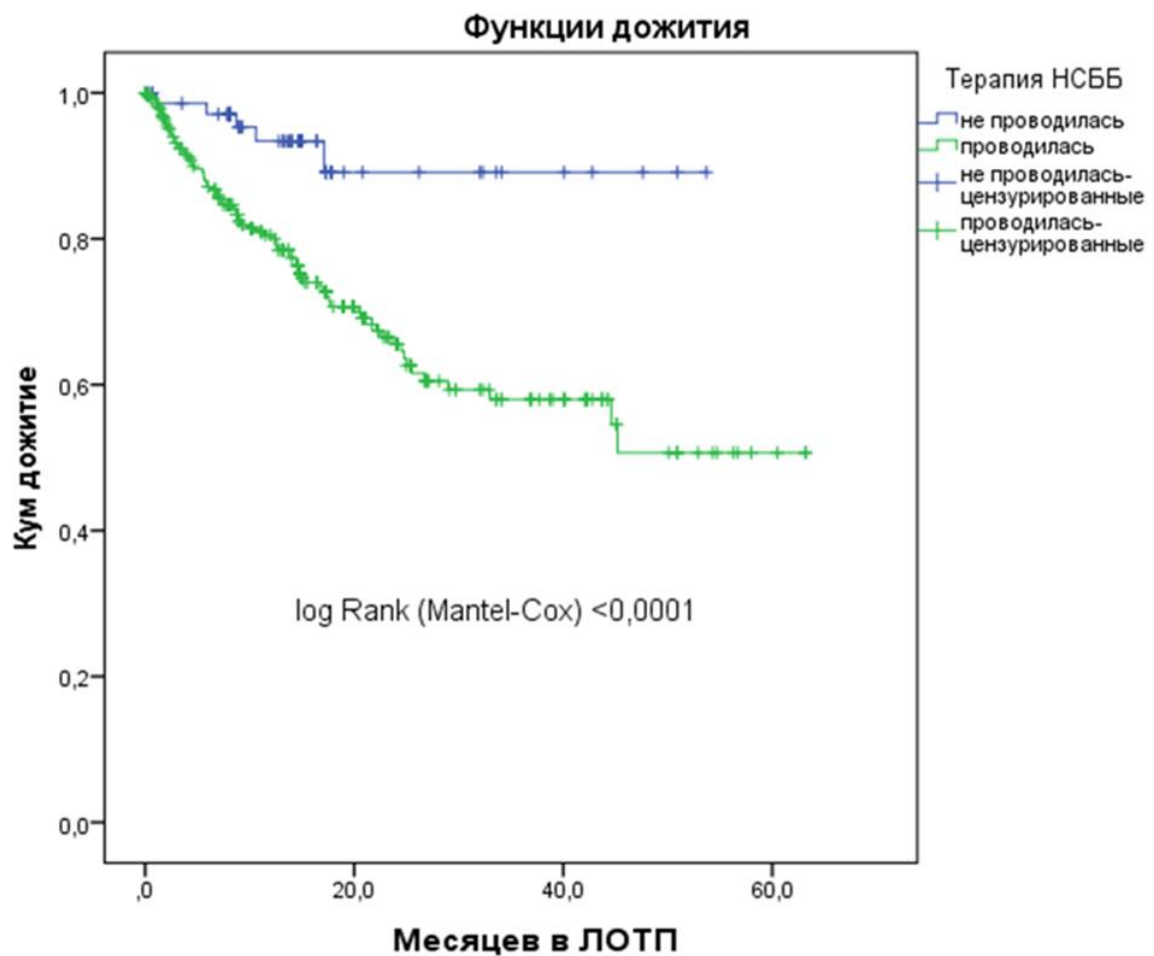


Рисунок 4.2.1 — Выживаемость пациентов получавших и не получавших неселективные β -блокаторы или карведилол в листе ожидания трансплантации печени во время ожидания трансплантации печени. Метод Каплана-Мейера с log Rank (Mantel-Cox) критерием

Выживаемость пациентов, не получавших неселективные β -блокаторы или карведилол, оказалась значимо выше, чем в группе больных, получавших эти препараты в ЛОТП при ожидании ТП (log Rank <0,0001) (Рисунок 4.2.1).

Для последующего анализа мы разделили группу пациентов, получавших неселективные β -блокаторы ($n=278$) на две подгруппы: с наличием «терапевтического окна» ($n=178$), и без него ($n=100$). Выживаемость пациентов в сравниваемых подгруппах (получавших неселективные β -блокаторы или карведилол при ожидании ТП в ЛОТП при наличии или отсутствии «терапевтического окна» для назначения препаратов) определена методом Каплана-Майера, сравнение выживаемости проведено с учетом логарифмического log-Rank (Mantel-Cox) критерия (Рисунок 4.2.2).

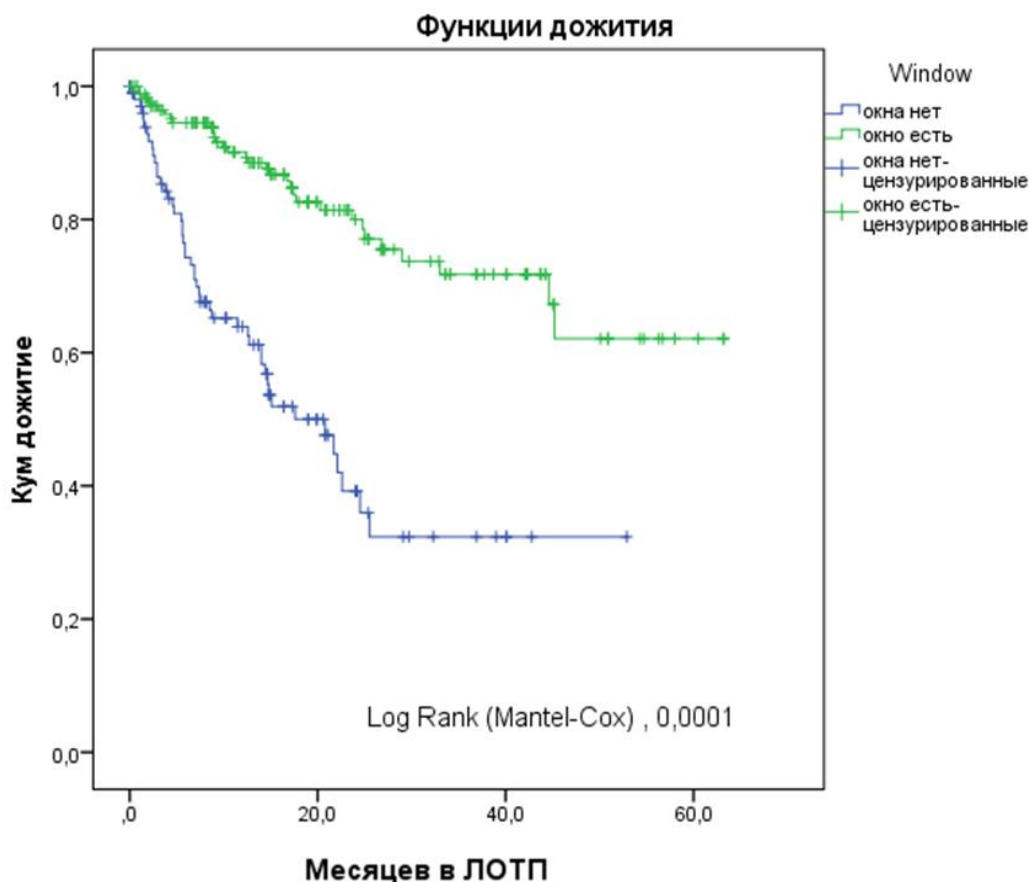


Рисунок 4.2.2 — Выживаемость пациентов, получавших неселективные β -блокаторы или карведилол в листе ожидания трансплантации печени во время ожидания трансплантации печени при наличии или отсутствии «терапевтического окна» для данных препаратов. Метод Каплана-Мейера с log Rank (Mantel-Cox) критерием

Выживаемость пациентов, получавших неселективные β -блокаторы или карведилол при наличии «терапевтического окна» для данных препаратов, оказалась значимо выше, чем в группе больных, получавших неселективные β -

блокаторы в ЛОТП при ожидании ТП в отсутствие «терапевтического окна» для данных препаратов ($\log \text{Rank} < 0,0001$) (Рисунок 4.2.2).

Предикторы смертности пациентов, получавших неселективные β -блокаторы или карведилол при отсутствии «терапевтического окна» для данных препаратов выявляли с помощью модели пропорциональных рисков Кокса с вычислением отношения риска смерти HR в группах пациентов с РА ($n=103$) и не РА ($n=175$) (Рисунок 4.2.3). Риск развития смерти у больных с РА был достоверно выше, чем у больных с отсутствием РА ($\text{HR}=2,285$; ДИ (1,237-4,220); $p=0,008$).

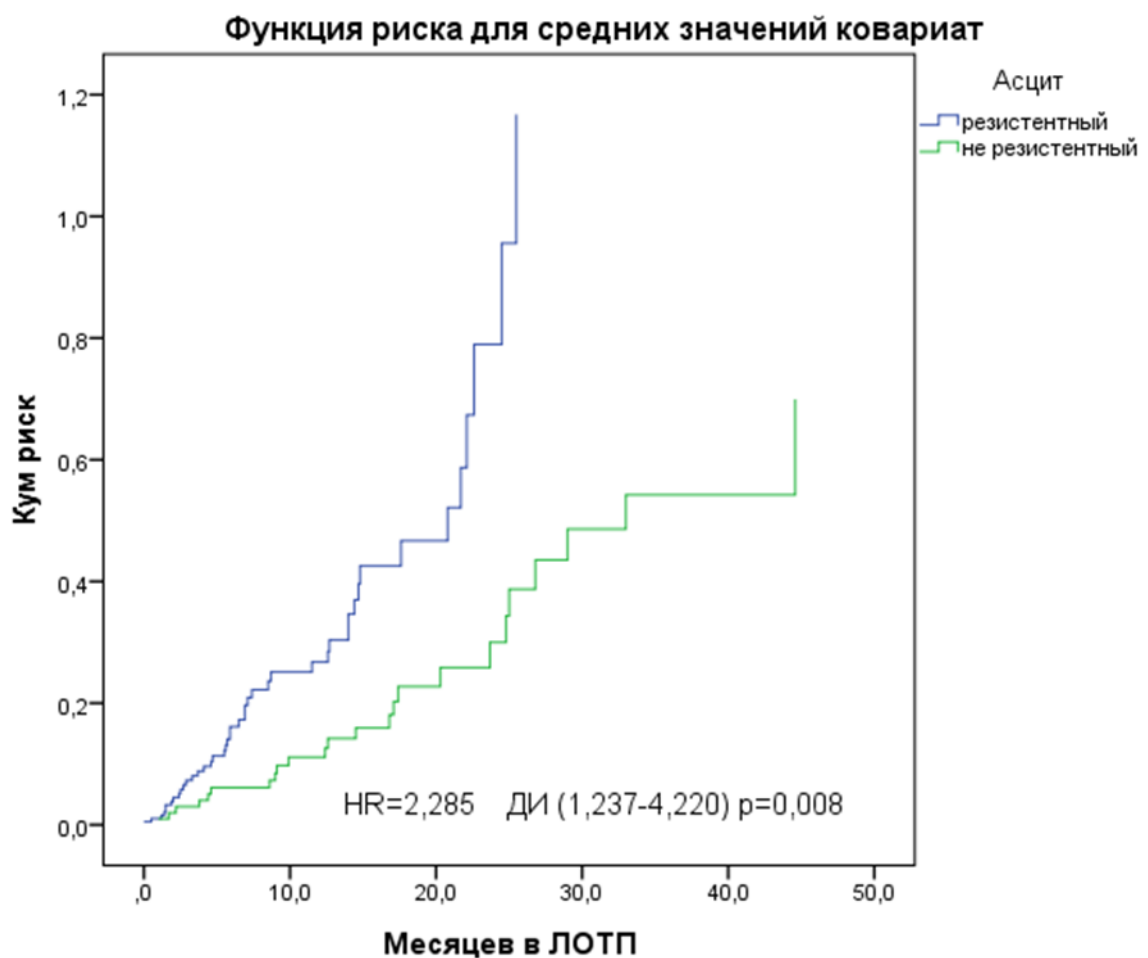


Рисунок 4.2.3 — Риск развития смерти у пациентов, получавших неселективные β -блокаторы или карведилол в листе ожидания трансплантации печени во время ожидания трансплантации печени при отсутствии «терапевтического окна» для этих препаратов (наличие или отсутствие РА). Модель пропорциональных рисков Кокса с вычислением отношения риска смерти – HR

Определение предикторов смертности пациентов, получавших различные препараты класса неселективных β -блокаторов или карведилол при отсутствии «терапевтического окна» для данных препаратов, проводили с помощью модели пропорциональных рисков Кокса с вычислением отношения риска смерти HR в группе с РА (n=103) пациентов (Рисунок 4.2.4). Риск летального исхода для больных, получавших пропранолол, оказался существенно выше, чем у принимавших карведилол (HR=2,152 и HR=0,765, p=0,042, соответственно).

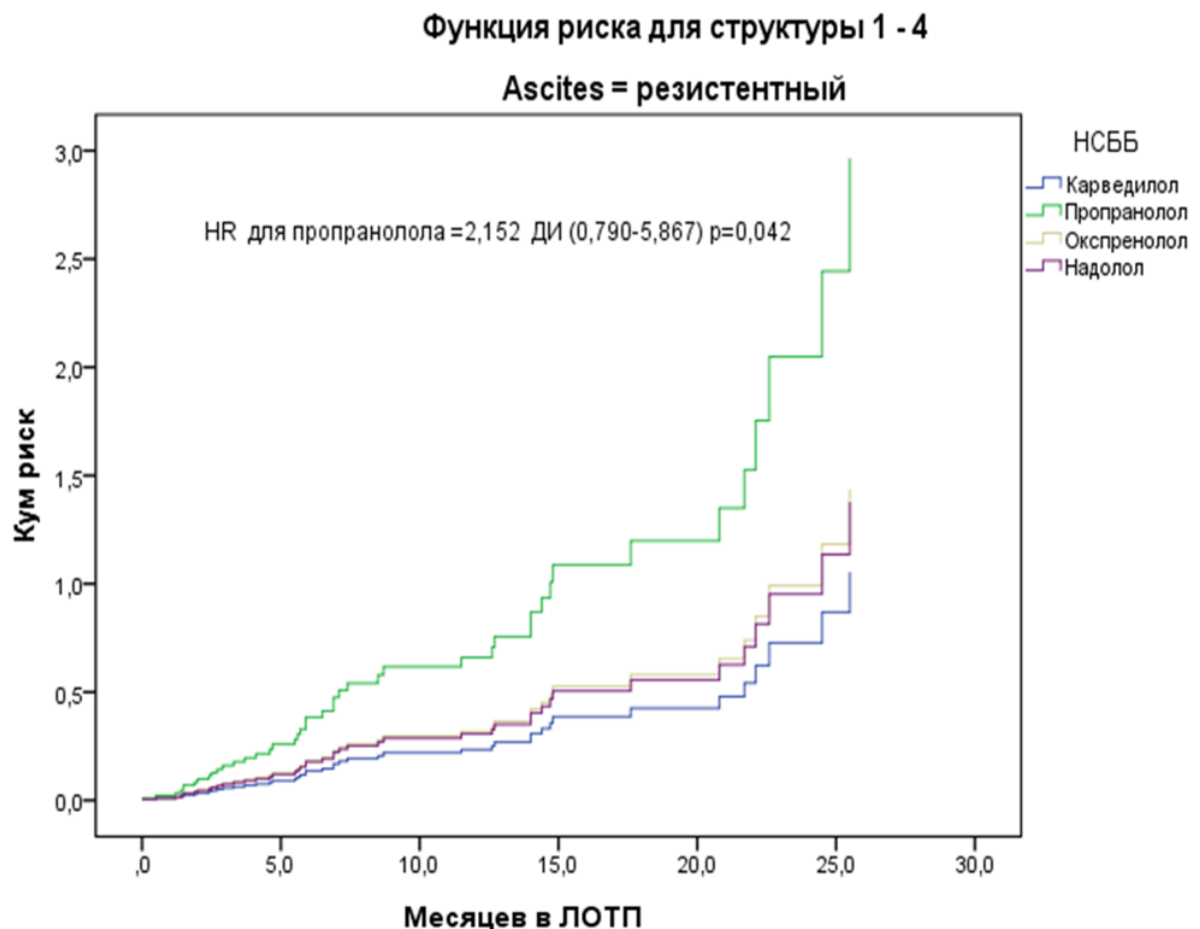


Рисунок 4.2.4 — Риск развития смерти у пациентов, получавших различные препараты класса неселективных β -блокаторов в листе ожидания трансплантации печени во время ожидания трансплантации печени при отсутствии «терапевтического окна» для данных препаратов (наличие резистентного асцита). Модель пропорциональных рисков Кокса с вычислением отношения риска смерти – HR

4.3 Сравнение эффективности неселективных β -блокаторов и эндоскопического лигирования вен в первичной профилактике кровотечений у больных с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени

В Таблицах 4.3.1–4.3.2 представлены данные демографических, клинических, лабораторных показателей, индексов (MELD-Na, CTP) в группах больных с асцитом, получавших неселективные β -блокаторы (n=104) и у пациентов, которым выполнено ЭЛВ (n=82) во время ожидания ТП.

Таблица 4.3.1 — Сравнительная характеристика показателей пациентов, получавших терапию неселективными β -блокаторами, и подвергшихся эндоскопическому лигированию вен (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)

Показатель	Неселективные β -блокаторы (n=104) M $\pm$ SD	ЭЛВ (n=82) M $\pm$ SD	p
Нормальное распределение (M $\pm$ SD)			
Возраст	50,01 $\pm$ 10,59	49,06 $\pm$ 11,60	0,562
Гемоглобин, г/л	116,49 $\pm$ 25,21	113,36 $\pm$ 24,45	0,467
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	3,06 $\pm$ 0,82	3,08 $\pm$ 0,71	0,855
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	65,54 $\pm$ 34,77	64,46 $\pm$ 34,49	0,834
Альбумин плазмы, г/л	29,90 $\pm$ 6,45	31,49 $\pm$ 6,76	0,105
MELD-Na	23,56 $\pm$ 6,94	22,31 $\pm$ 6,55	0,211
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
МНО	1,900 (1,625-2,200)	1,800 (1,500-2,100)	0,217
Билирубин, мкмоль/л	82,0 (60,25-117,50)	74,5 (50,75-102,0)	0,057
Креатинин, мкмоль/л	121,0 (99,0-153,75)	131,0 (99,8-151,75)	0,937
Na, ммоль/л	137,0 (136,0-139,0)	138,0 (136,0-140,0)	0,289

*ЭЛВ – эндоскопическое лигирование вен

Как видно из данных, представленных в таблицах, сравниваемые группы пациентов не имели значимых различий при сравнении демографических, клинических, лабораторных показателей, а также этиологии цирроза печени. Пациенты обеих групп не имели значимых различий при сравнении величин индекса MELD-Na, частоты классов В и С по СТР, частоты асцита 2-й степени и 3-й степени тяжести, частоты ВРВПиЖ среднего (2-й степени) и большого (3-й степени) размера.

Таблица 4.3.2 — Сравнительная характеристика клинических и гендерных показателей пациентов, получивших терапию неселективными β -блокаторами (n=104), и подвергшихся эндоскопическому лигированию вен (n=82)

Показатель	Неселективные β -блокаторы (n=104), (%)	ЭЛВ (n=82) (%)	p
Мужской пол	59 (56,7%)	50 (61,0%)	0,435
Вирусная этиология цирроза печени	61 (58,7%)	54 (65,6%)	0,554
Алкогольная этиология цирроза печени	47 (45,2%)	44 (53,7%)	0,177
Асцит, степень 2	69 (66,3%)	58 (70,7%)	0,356
Асцит, степень 3	35 (33,7%)	24 (29,3%)	0,265
ВРВПиЖ, степень 2	72 (69,2%)	63 (76,8%)	0,623
ВРВПиЖ, степень 3	32 (30,8%)	19 (33,2%)	0,243
СТР, класс В	11 (10,6%)	13 (15,9%)	0,523
СТР, класс С	93 (89,4%)	69 (84,1%)	0,165

Во время ожидания ТП в ЛОТП в сроки от 1,5 до 36 месяцев в сравниваемых группах кровотечения из ВРВ развились у 136 пациентов. При использовании метода Каплана-Майера с определением Log-Rank критерия не было отмечено значимых различий ($p=0,158$) между долями пациентов без развития кровотечений из ВРВ при сравнении групп пациентов: с терапией неселективными β -блокаторами и подвергшихся ЭЛВ (Рисунок 4.3.1).

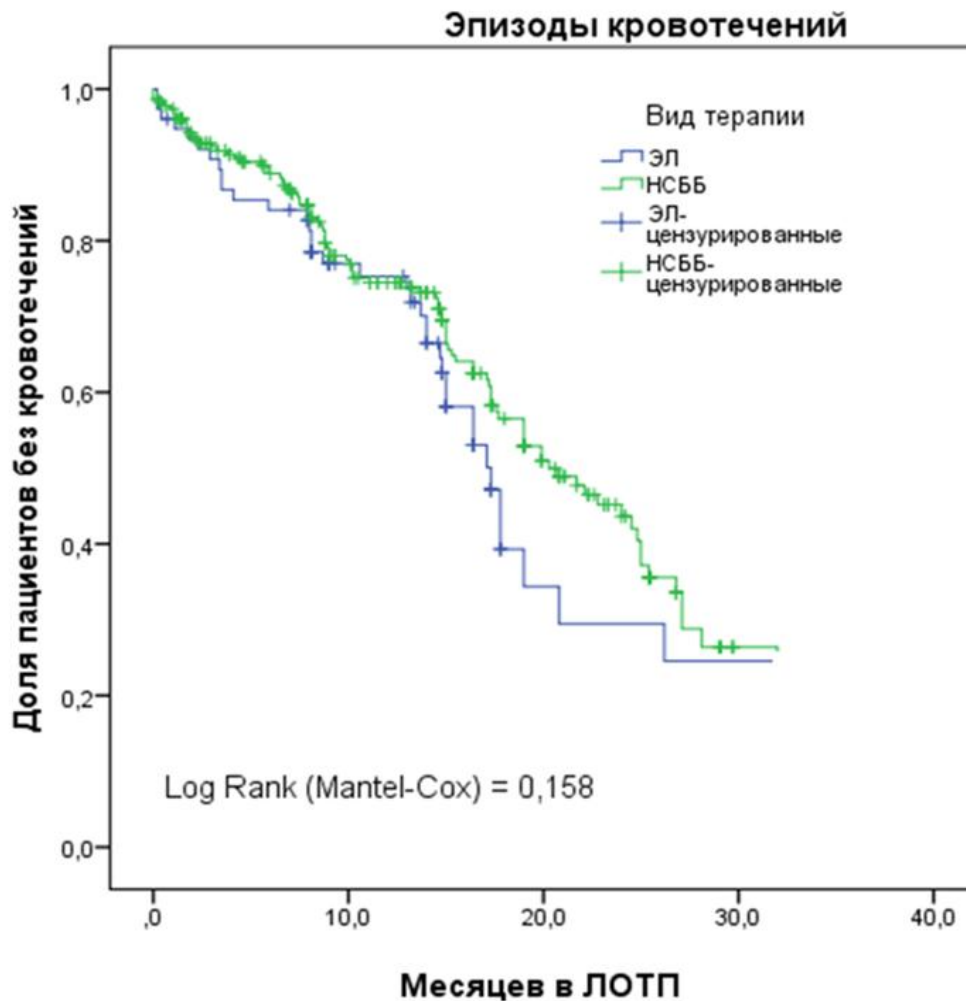


Рисунок 4.3.1 — Пропорция пациентов без развития кровотечений у больных, получавших неселективные β -блокаторы и подвергшихся эндоскопическому лигированию вен. (Метод Каплана-Майера с Log-Rank критерием)

За указанный период наблюдения умерло 92 пациента, наблюдавшихся в ЛОТП. Выживаемость пациентов (Рисунок 4.3.2), не имела значимых различий при сравнении групп больных, получавших неселективные β -блокаторы и подвергшихся ЭЛВ (метод Каплана-Майера, Log-Rank критерий, $p=0,170$).

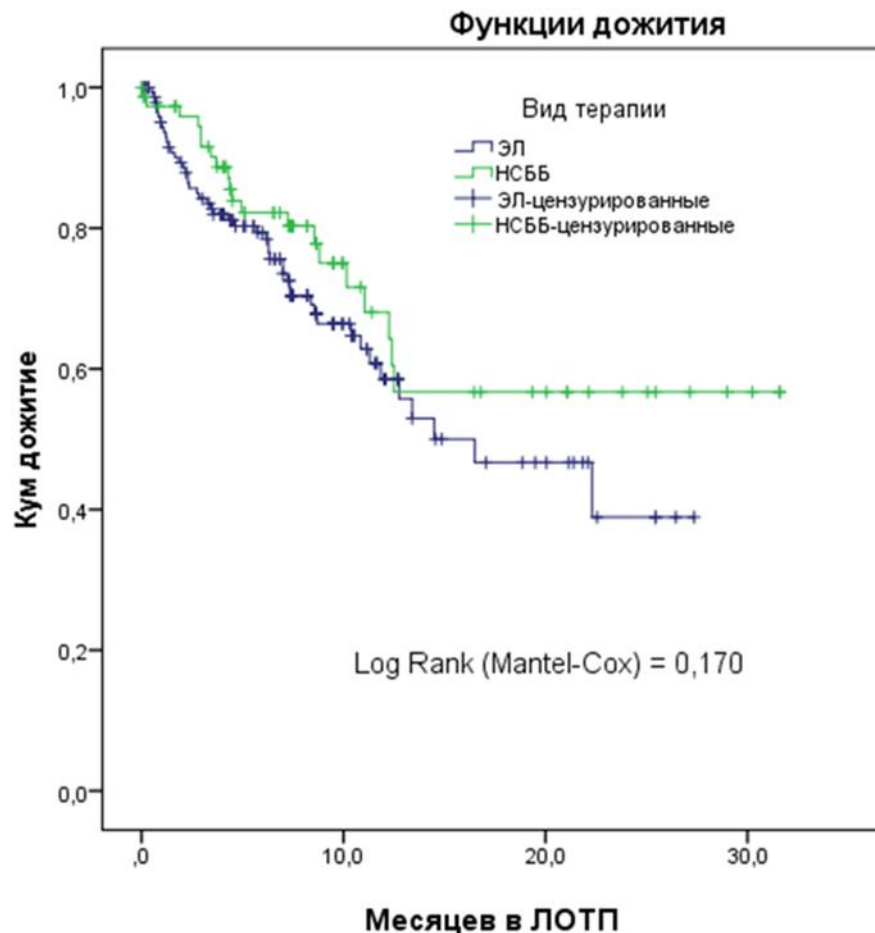


Рисунок 4.3.2 — Выживаемость пациентов в группах больных с проведением эндоскопического лигирования вен и терапией неселективными β -блокаторами (метод Каплана-Майера с Log-Rank критерием)

4.4 Течение асцита и развитие острого повреждения почек при проведении первичной профилактики кровотечений посредством неселективных β -блокаторов или эндоскопического лигирования вен

В сравнительное ретроспективное исследование вошли 166 пациентов с декомпенсированным циррозом печени, включенных в ЛОТП.

Критерии включения: наличие у пациентов асцита различной степени тяжести, отсутствие кровотечений из ВРВПиЖ до включения в ЛОТП, абстиненция у больных с алкогольной этиологией цирроза печени, подтвержденная заключениями наркологов как минимум в течение 3 месяцев до включения, наличие вирусного цирроза печени (HBV – или HCV –

ассоциированной этиологии), цирроза печени смешанной этиологии, классы В и С по классификации СТР.

Критерии исключения: пациенты с любыми опухолями, включая гепатоцеллюлярный рак печени, сопровождающиеся развитием асцита, ПЭ второй и выше стадии, любые инфекции, тромбоз портальной вены, дисфункция почек на момент включения в исследование, рефрактерный асцит, сахарный диабет.

В первую группу вошли 84 пациента, вторую группу составили 82 пациента. Обе группы пациентов с асцитом, как первым клиническим признаком декомпенсации цирроза печени были включены в ЛОТП. Больным первой группы с высоким риском развития первого кровотечения из ВРВПиЖ в целях их первичной профилактики были назначены традиционные неселективные β -блокаторы или карведилол. Больным второй группы в тех же целях в связи с непереносимостью и/или наличием противопоказаний к приему неселективных β -блокаторов или карведилола было проведено ЭЛВ.

Первичной конечной точкой исследования стало исследование выживаемости пациентов, получавших неселективные β -блокаторы или подвергшихся ЭЛВ при проведении первичной профилактики кровотечений у больных с декомпенсированной формой цирроза печени, включенных в ЛОТП.

Вторичной конечной точкой исследования стало определение влияния неселективных β -блокаторов и ЭЛВ на динамику асцита и острого повреждения почек при проведении первичной профилактики кровотечений у больных с декомпенсированной формой цирроза печени, включенных в ЛОТП.

Данные демографических, клинических, лабораторных показателей, индексов (MELD-Na, СТР) в группах больных, получавших неселективные β -блокаторы (n=84) или подвергшихся ЭЛВ (n=82) в период пребывания в ЛОТП, представлены в Таблицах 4.4.1–4.4.2.

Таблица 4.4.1 — Сравнительная характеристика показателей пациентов, получавших неселективные β -блокаторы и подвергшихся эндоскопическому лигированию вен (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)

Показатель	Неселективные β -блокаторы (n=84), M $\pm$ SD	ЭЛВ (n=82) M $\pm$ SD	p
Нормальное распределение (M $\pm$ SD)			
Возраст	51,36 $\pm$ 11,43	49,57 $\pm$ 11,98	p>0,05
Гемоглобин, г/л	110,57 $\pm$ 24,18	114,57 $\pm$ 25,83	p>0,05
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	3,25 $\pm$ 0,67	3,19 $\pm$ 0,79	p>0,05
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	79,87 $\pm$ 32,75	75,67 $\pm$ 35,39	p>0,05
Альбумин плазмы, г/л	38,78 $\pm$ 4,67	36,23 $\pm$ 4,25	p>0,05
MELD-Na	22,12 $\pm$ 4,57	21,49 $\pm$ 5,21	p>0,05
САД, мм рт.ст.	76,35 $\pm$ 21,54	77,54 $\pm$ 24,35	p>0,05
СД, мм рт.ст.	111,15 $\pm$ 29,34	109,56 $\pm$ 31,05	p>0,05
ДД, мм рт.ст.	62,21 $\pm$ 19,31	67,54 $\pm$ 18,57	p>0,05
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
МНО	2,02 (1,59-2,43)	1,90 (1,81-2,18)	p>0,05
Билирубин, мкмоль/л	69,0 (57,5-108,5)	65,0 (53,00-105,00)	p>0,05
Креатинин, мкмоль/л	92,0 (68,55-120,5)	88,0 (63,5-119,5)	p>0,05
Na, ммоль/л	137,5 (118,5-149,5)	134,5 (104,5-170,5)	p>0,05

Таблица 4.4.2 — Сравнительная характеристика показателей (пол, этиология цирроза печени, выраженность асцита, степень выраженности варикозного расширения вен пищевода и желудка, класс по классификации Child-Turcotte-Pugh) у пациентов получавших неселективные β -блокаторы или подвергшихся эндоскопическому лигированию вен

Показатель	Неселективные β -блокаторы (n=84), (%)	ЭЛВ (n=82) (%)	p
Мужской пол	62 (73,81 %)	63 (76,83 %)	p>0,05
Вирусная этиология цирроза печени	49 (58,33 %)	47 (57,32 %)	p>0,05
Алкогольная этиология цирроза печени	25 (29,77 %)	27 (32,92 %)	p>0,05
Смешанная этиология цирроза печени	10 (11,90 %)	8 (9,76 %)	p>0,05
Асцит, степень 2	62 (73,81 %)	63 (76,83 %)	p>0,05
Асцит, степень 3	22 (26,19 %)	19 (23,17 %)	p>0,05
Варикозные узлы, степень 2	59 (70,24 %)	57 (69,51%)	p>0,05
Варикозные узлы, степень 3	25 (29,76 %)	25 (30,49 %)	p>0,05
СТР, класс В	5 (5,95 %)	7 (8,54 %)	p>0,05
СТР, класс С	79 (94,05 %)	75 (91,46 %)	p>0,05

Как видно из представленных таблиц, демографические, лабораторные и инструментальные показатели пациентов с декомпенсированным циррозом печени в сравниваемых группах не имели значимых различий. В обеих группах пациентов, включенных в ЛОТП, не имелось значимых различий между показателями тяжести поражения печени, представленных индексом MELD-Na и классами цирроза печени по классификации СТР.

В сравниваемых группах пациентов с декомпенсированным циррозом печени не было отмечено значимых различий в структуре этиологии (вирусная, алкогольная, смешанная). У пациентов, включенных в ЛОТП, превалировал асцит 2-й степени тяжести без значимых различий между группами; частота асцита 3-й степени тяжести была также сопоставимой в сравниваемых группах (p>0,05). В обеих группах превалировали ВРВПиЖ 2-й степени выраженности без значимых

различий между группами ($p>0,05$). Варикозные узлы 3-й степени выраженности встречались одинаково часто в обеих анализируемых группах ($p>0,05$).

В период наблюдения вплоть до 18 месяцев пребывания в ЛОТП кровотечения из ВРВПиЖ развились у 22 пациентов (13,25%), из них в группе, получавших неселективные β -блокаторы – у 13 человек, а в группе, подвергшихся ЭЛВ – у 9 человек (15,47% и 10,97%, соответственно, $p>0,05$).

В период ожидания ТП в обеих группах умерло 53 пациента (31,92%): в группе, получавших неселективные β -блокаторы – 36 человек, в группе, подвергшихся ЭЛВ – 17 человек (42,85% и 20,73%, соответственно, $p<0,05$). Таким образом, выживаемость пациентов была достоверно выше в группе больных, подвергшихся ЭЛВ, чем в группе больных, получавших неселективные β -блокаторы, что установлено с помощью метода Каплана-Майера (Log Rank=0,004) (Рисунок 4.4.1).

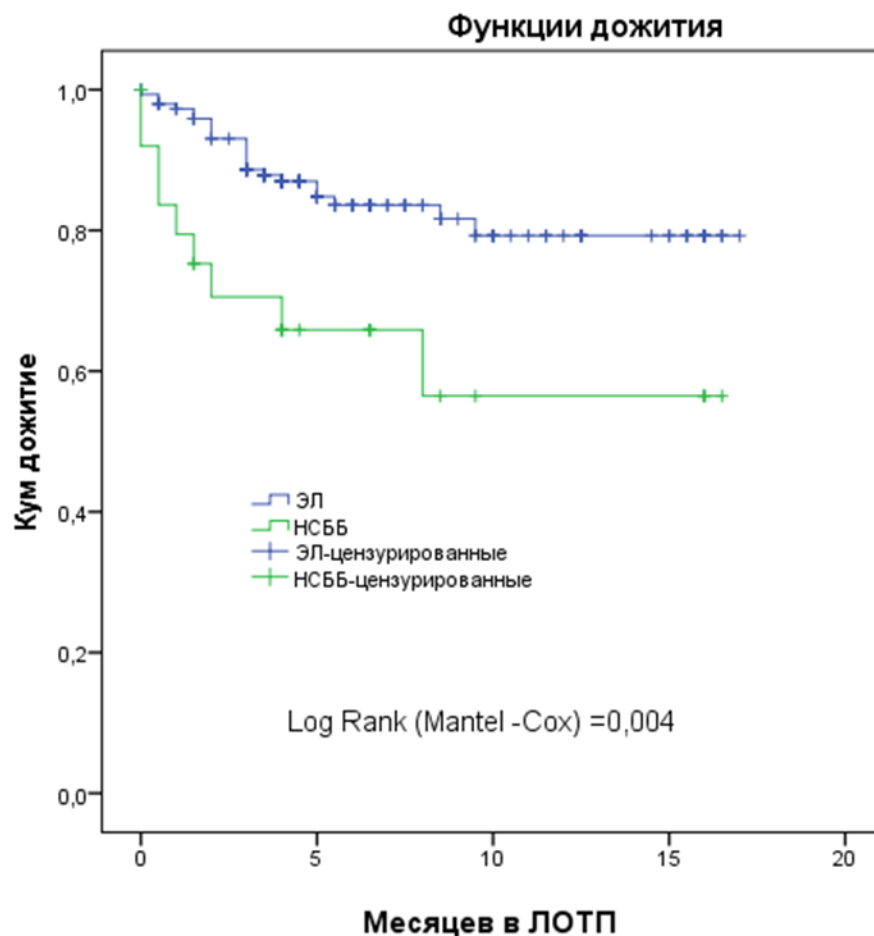


Рисунок 4.4.1 — Выживаемость пациентов в группах больных, получавших эндоскопическое лигирование вен или неселективные β -блокаторы (метод Каплана-Майера с критерием Log-Rank)

В период ожидания ТП в течение 18 месяцев наблюдения в обеих группах больных был выявлен асцит, рефрактерный к проводимой терапии (20 человек, 10,75%), однако, он чаще встречался в группе больных получавших неселективные β -блокаторы ($p < 0,05$), чем в группе больных, подвергшихся ЭЛВ (Таблица 4.3.3). За указанный период пребывания в ЛОТП увеличилось количество пациентов с 3-й степенью асцита и с острым повреждением почек 2–3-й стадий у лиц, получавших неселективные β -блокаторы в сравнение с пациентами группы ЭЛВ (Таблица 4.4.3).

Таблица 4.4.3 — Сравнительная характеристика параметров пациентов, получавших неселективные β -блокаторы и подвергшихся эндоскопическому лигированию вен через 18 месяцев от начала исследования

Показатель	Неселективные β -блокаторы (n=84), (%)	ЭЛВ (n=82) (%)	p
Рефрактерный асцит	16 (19,05 %)	4 (4,88 %)	$p < 0,05$
Асцит, степень 2	24 (28,57 %)	56 (68,29 %)	$p < 0,05$
Асцит, степень 3	44 (52,38 %)	22 (26,83 %)	$p < 0,05$
Острое повреждение почек, 1 стадия	6 (7,14 %)	4 (4,88 %)	$p > 0,05$
2 стадия	13 (15,48 %)	2 (2,44 %)	$p < 0,05$
3 стадия	11 (13,10 %)	3 (3,66 %)	$p < 0,05$

Для поиска возможных факторов риска смерти и предикторов, оказывающих влияние на летальный исход, был проведен сравнительный анализ в группах умерших и оставшихся в живых на момент наблюдения, получавших в ЛОТП неселективные β -блокаторы или подвергшихся ЭЛВ.

Использование метода бинарной логистической регрессии с пошаговым удалением незначимых предикторов методом последовательного исключения Вальда (backward Wald) позволило выявить значимые предикторы развития летального исхода в группе больных, подвергшихся ЭЛВ (Таблица 4.4.4).

Таблица 4.4.4 — Переменные в уравнении бинарной логистической регрессии

Переменная	В	Ср. квадр. ошибка	Вальд	p-value	Exp (В)	95% ДИ для Exp (В)	
						Нижняя	Верхняя
MELD-Na	0,080	0,041	3,874	0,049	1,083	1,000	1,173
Тромбоциты	-0,012	0,006	3,952	0,047	0,988	0,976	1,000
Лейкоциты	-1,130	0,280	16,261	0,001	0,323	0,187	0,560
Класс СТР	1,723	0,767	5,051	0,025	5,601	1,247	25,163
Константа	1,374	1,563	0,773	0,379	3,950		
Примечание — В таблице не приведены независимые переменные (концентрации креатинина и альбумина), значения которых оказались не значимыми ($p>0,05$)							

Из Таблицы 4.4.4 следует, что значимыми предикторами летального исхода в группе больных подвергшихся ЭЛВ, оказались показатели MELD-Na, класс СТР, число тромбоцитов и лейкоцитов. Для проверки пригодности регрессионной модели для прогнозирования риска развития летального исхода в ЛОТП был проведен ROC-анализ выявленных предикторов, позволивший получить ROC-кривые и рассчитать площадь под ними (AUC) (Таблица 4.4.5 и Рисунок 4.4.2).

Таблица 4.4.5 — Характеристика прогностической ценности полученной модели

Переменные	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
MELD-Na	0,737	0,042	<0,001	0,655	0,818
Класс СТР	0,476	0,040	0,569	0,398	0,555
Тромбоциты	0,288	0,037	<0,001	0,214	0,361
Лейкоциты	0,225	0,033	<0,001	0,160	0,289

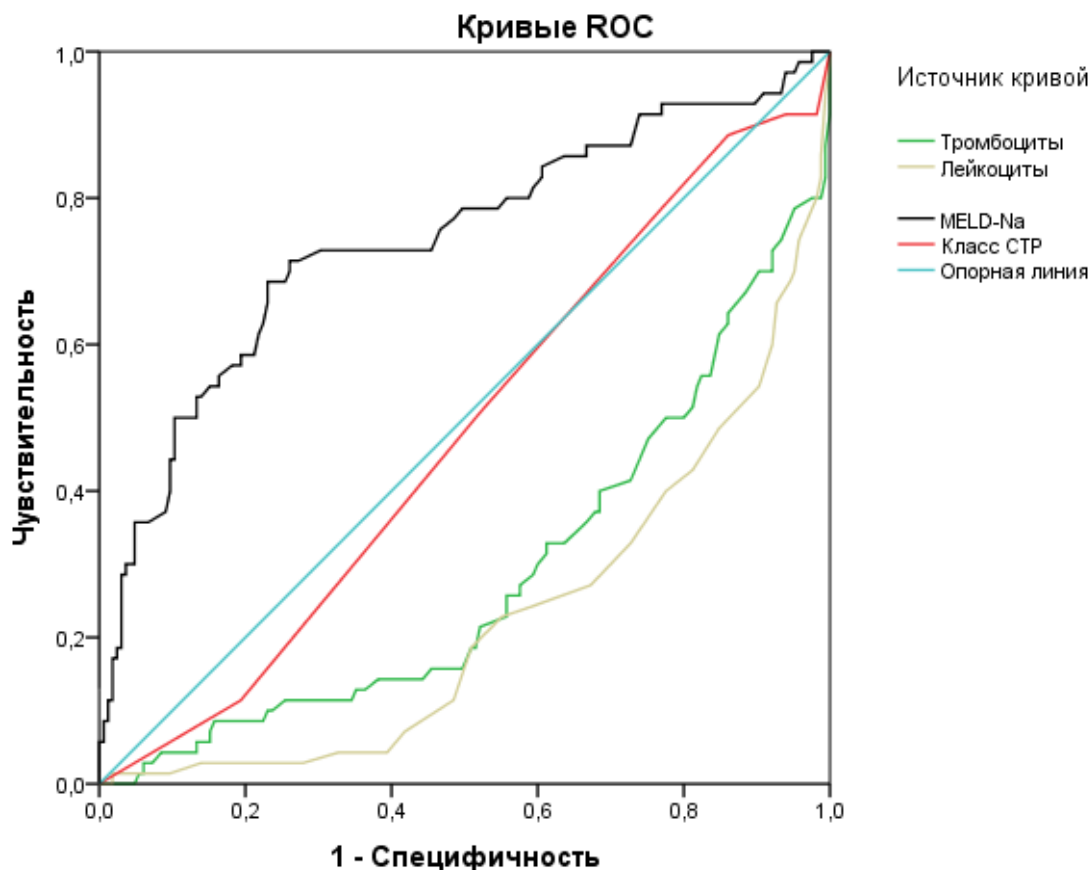


Рисунок 4.4.2 — ROC-кривые предикторов летального исхода при пребывании в листе ожидания трансплантации печени в срок до 18 месяцев у лиц, подвергшихся эндоскопическому лигированию вен

Из данных Таблицы 4.4.5 и Рисунка 4.4.2 можно заключить, что вошедшие в регрессионную модель предикторы (MELD-Na, количество тромбоцитов и лейкоцитов) значимо влияют на частоту летального исхода у пациентов, находящихся в ЛОТП в сроки 18 месяцев. При этом показатель MELD-Na является самостоятельным (независимым) предиктором развития летального исхода.

Поскольку величины AUC ROC для количества лейкоцитов и тромбоцитов, а также класса СТР оказались ниже 0,5, это позволило исключить эти показатели из анализа в связи с их непригодностью для использования в качестве самостоятельных (независимых) предикторов в математической модели.

ОШ Мантаель-Хенцеля для развития летального исхода в группе больных, подвергшихся ЭЛВ, при условии, если показатель MELD-Na при включении в ЛОТП более 25 баллов оказалось равным 2,077 (95%ДИ 1,562-2,92); в случае,

если MELD-Na ≤ 25 – ОШ оказалось равным 0,238 (95%ДИ 0,155-0,365); $p < 0,0001$.

Мы провели анализ выживаемости или «дожития» в целях определения риска летальности в группе пациентов, принимавших неселективные β -блокаторы в период ожидания ТП.

Влияние независимых переменных (предикторов) на риск развития летального исхода при использовании неселективных β -блокаторов исследовали посредством построения математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (однофакторный и многофакторный анализ) с расчетом риска наступления летального исхода HR и определением 95% ДИ.

Таблица 4.4.6 — Однофакторный и многофакторный анализ предикторов, ассоциированных с развитием летальности при приеме неселективных β -блокаторов

Переменные	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	HR (ДИ)	p-value	HR (ДИ)	p-value
Лейкоциты	0,667 (0,481-1,002)	0,113	0,533 (0,253-0,753)	0,063
Креатинин	1,002 (0,671-1,457)	0,001	1,005 (0,997-1,012)	0,202
САД	1,238 (0,796-1,632)	0,003	2,220 (0,890-5,534)	0,001
MELD-Na	1,023 (0,623-1,342)	0,234	1,037 (0,360-1,790)	0,438
Острое повреждение почек	2,044 (1,684-2,491)	0,001	4,601 (1,657-6,491)	0,005

При применении однофакторного анализа была создана модель с одной независимой переменной с вычислением отношения рисков HR, ДИ и оценкой значимости влияния на развитие летальности при использовании неселективных β -блокаторов каждого предполагаемого предиктора. Все независимые переменные (предикторы), значимо влияющие на развитие летальности при использовании неселективных β -блокаторов в однофакторном анализе, представлены в первой части таблицы 4.3.6.

Как видно из Таблицы 4.4.6 при однофакторном анализе математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса независимые переменные, значимо влияющие на развитие летальности, связанной с приемом неселективных β -блокаторов, являются креатинин, САД, острое повреждение почек.

При проведении многофакторного анализа была создана модель, предназначенная для оценки независимого вклада нескольких предикторов одновременно с определением значимости их влияния на развитие летальности при приеме неселективных β -блокаторов.

Многофакторный анализ, проведенный с использованием метода одновременного включения всех переменных, позволил установить влияние всех значимых, одновременно действующих предикторов, на частоту летальных исходов при приеме неселективных β -блокаторов (Таблица 4.4.6). В модель многофакторного анализа были включены все статистически значимые предикторы, определенные однофакторным анализом (с учетом каждого предиктора по отдельности).

С использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса при проведении многофакторного анализа одновременного включения всех переменных определены независимые переменные, значимо влияющие на развитие летальности, каковыми оказались, САД, острое повреждение почек.

Отношение рисков HR оказалось более 1,0 для показателей САД и острого повреждения почек, что позволяет рассматривать эти факторы, как имеющие независимое влияние на риск развития летальности при приеме неселективных β -блокаторов (Таблица 4.4.6).

Качество модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса, выбранное нами для анализа данных, подтверждено оценкой -2LL. В сравнении с показателем базовой модели (Block 0) значение -2LL составило 4567,003, при одновременном включении всех независимых переменных (предикторов) -2LL уменьшилось и составило величину 4113,201 (Хи-квадрат Пирсона =39,345 при уровне значимости 0,001). Это

позволяет отвергнуть нулевую гипотезу и означает улучшение предсказательной способности модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса при включении в нее независимых предикторов.

Для проверки условия (отсутствие линейной связи между независимыми переменными, которая создает избыточность в модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса) мы построили корреляционную матрицу. Выявленные корреляции оказались слабыми (от 0,027 до 0,053), что не оказывает негативного влияния на применение модели.

При многофакторном анализе был построен график отношения рисков HR развития летальности категориальной переменной острого повреждения почек (Рисунок 4.4.2).

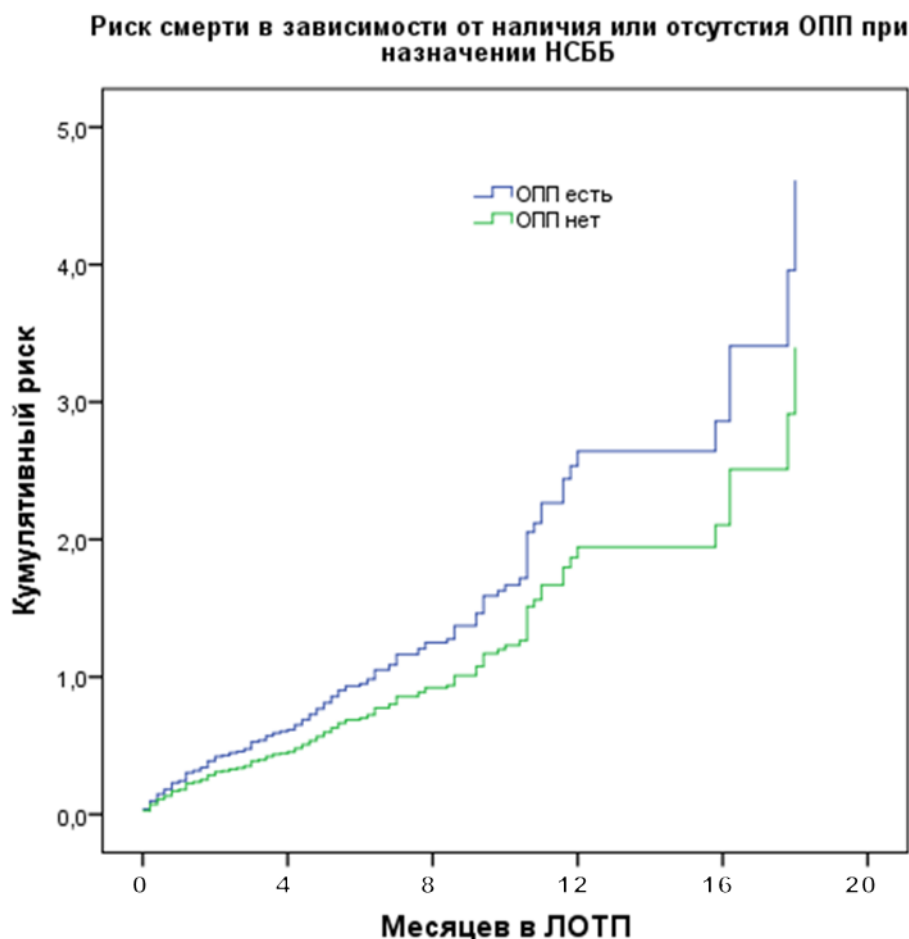


Рисунок 4.4.2 — Отношение рисков HR развития летальности в зависимости от времени и наличия/отсутствия острого повреждения почек при назначении неселективных β -блокаторов

Как видно из Рисунка 4.4.2 риск развития летальности при наличии острого повреждения почек прогрессивно нарастает и достигает максимальных значений ($HR=4,6$) у пациентов, ожидающих ТП в сроки до 18 месяцев от времени включения в ЛОТП.

При проведении первичной профилактики неселективными β -блокаторами или карведилолом снижается частота кровотечений из ВРВПиЖ с пациентами, не получавшими данные препараты; летальность в группе пациентов, получавших неселективные β -блокаторы или карведилол была ниже при наличии «терапевтического окна»; наличие РА повышает летальность при применении неселективных β -блокаторов или карведилола при отсутствии «терапевтического окна». При сравнении эффективности неселективных β -блокаторов или карведилола в сочетании ЭЛВ при проведении *первичной профилактики* не отмечено значимых различий в частоте кровотечений и выживаемости пациентов в сравниваемых группах в отсутствие РА, в то время как при развитии РА выживаемость пациентов в группе пациентов, подвергшихся ЭЛВ была выше. Также было нами установлено, что независимым предиктором развития летального исхода пациентов после ЭЛВ, является величина показателя MELD-Na, в то же время при приеме неселективных β -блокаторов независимое влияние оказывают величина САД и развитие острого повреждения почек.

ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ ПОВТОРНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С АСЦИТОМ, ОЖИДАЮЩИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПЕЧЕНИ

Повторные кровотечения из ВРВ являются грозным осложнением цирроза печени и ведущим проявлением КЗПГ, обуславливающим резкое повышение летальности в ЛОТП. Эксперты международного консенсуса Baveno VII рекомендуют стратегию профилактики повторных кровотечений применением «терапии первой линии» (ЭЛВ+ неселективные β -блокаторы), при отсутствии результата – «терапии второй линии» (TIPS) [69]. Сложность определения показаний к применению указанных методик, неудовлетворенность результатами их применения описаны нами в подглаве 1.14 определяют актуальность продолжающихся исследований, привели к использованию методов «pre-emptive TIPS» и TIPS+E. Нами выполнен анализ эффективности вышеуказанных способов, а также результатов оригинальной методики азигопортального разобщения во вторичной профилактике кровотечений в исследуемой группе больных.

5.1 Исследование эффективности неселективных β -блокаторов или комбинации эндоскопического лигирования вен с неселективными β -блокаторами во вторичной профилактике кровотечений у больных с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени

Нами проведено сравнительное ретроспективное исследование, включившее 566 пациентов цирроза печени вирусной и алкогольной этиологии в стадии декомпенсации, ожидавшими ТП в течение от 1 до 18 месяцев.

Первую группу составили 232 пациента с кровотечениями, развившимися в период ожидания ТП или ранее в анамнезе, и асцитом, контролировавшимся назначением диуретиков. Пациентам этой группы проводилась вторичная профилактика кровотечений из ВРВ посредством назначения традиционных неселективных β -блокаторов или карведилола в комбинации с ЭЛВ (107

пациентов) или проведением монотерапии неселективными β -блокаторами (125 пациентов).

Во вторую группу включили 334 пациента с кровотечениями, развившимися при пребывании в ЛОТП или ранее в анамнезе, и асцитом, резистентным к проведению терапии диуретиками, которым проводилась вторичная профилактика кровотечений из ВРВ посредством назначения традиционных неселективных β -блокаторов или карведилола в комбинации с ЭЛВ (180 пациентов) или проведением монотерапии неселективными β -блокаторами (154 пациента).

Целью исследования стало сравнение эффективности комбинации неселективных β -блокаторов и ЭЛВ или монотерапии неселективными β -блокаторами в профилактике рецидивных (повторных) пищеводных кровотечений (вторичная профилактика) в сравниваемых группах.

В Таблице 5.1.1–5.1.2 представлены данные демографических, клинических, лабораторных показателей, индекса MELD-Na в группах больных с асцитом, резистентным и нерезистентным к терапии диуретиками, получавших неселективные β -блокаторы в комбинации с ЭЛВ или неселективные β -блокаторы в качестве монотерапии в период ожидания ТП.

Таблица 5.1.1 — Сравнительная характеристика показателей пациентов с нерезистентным асцитом, получавших терапию неселективными β -блокаторами в комбинации с эндоскопическим лигированием вен и неселективные β -блокаторы в качестве монотерапии (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)

Показатель	Неселективные β -блокаторы + ЭЛВ (n=107) M $\pm$ SD	Неселективные β -блокаторы (n=125) M $\pm$ SD	p
Нормальное распределение (M $\pm$ SD)			
Возраст	51,78 $\pm$ 10,34	48,87 $\pm$ 10,87	0,545
Гемоглобин, г/л	116,49 $\pm$ 25,21	114,23 $\pm$ 27,46	0,498
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	3,59 $\pm$ 0,99	4,09 $\pm$ 1,44	0,101
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	115,9 $\pm$ 65,84	136,93 $\pm$ 79,98	0,169
Альбумин плазмы, г/л	29,80 $\pm$ 2,84	29,04 $\pm$ 3,62	0,513
MELD-Na	19,60 $\pm$ 2,26	19,86 $\pm$ 2,53	0,814
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
МНО	1,920 (1,575-2,100)	1,850 (1,550-2,225)	0,223
Билирубин, мкмоль/л	84,0 (62,75-119,50)	78,5 (52,75-106,25)	0,213
Креатинин, мкмоль/л	124,0 (100,2-123,75)	128,0 (96,8-158,75)	0,658
Na, ммоль/л	136,2 (134,0-138,20)	138,4 (136,2-140,4)	0,452

Таблица 5.1.2 — Сравнительная характеристика показателей пациентов с асцитом, резистентным к диуретикам, получавших терапию неселективными β -блокаторами в комбинации с эндоскопическим лигированием вен и неселективные β -блокаторы в качестве монотерапии (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)

Показатель	Неселективные β -блокаторы + ЭЛВ (n=180) M $\pm$ SD	Неселективные β -блокаторы (n=154) M $\pm$ SD	p
Нормальное распределение (M $\pm$ SD)			
Возраст	50,87 $\pm$ 10,47	49,56 $\pm$ 10,57	0,478
Гемоглобин, г/л	115,91 $\pm$ 25,68	114,89 $\pm$ 24,87	0,467
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	3,72 $\pm$ 1,55	4,02 $\pm$ 1,78	0,152
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	83,05 $\pm$ 57,77	105,06 $\pm$ 87,71	0,016
Альбумин плазмы, г/л	28,55 $\pm$ 4,08	28,56 $\pm$ 3,98	0,849
MELD-Na	23,04 $\pm$ 4,07	23,78 $\pm$ 4,04	0,065
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
МНО	1,840 (1,525-2,225)	1,780 (1,540-2,125)	0,221
Билирубин, мкмоль/л	78,0 (62,25-114,50)	74,6 (56,75-108,2)	0,137
Креатинин, мкмоль/л	122,4 (104,2-152,75)	126,0 (99,6-145,75)	0,423
Na, ммоль/л	135,5 (130,0-132,4)	134,0 (128,2-130,0)	0,345

Как видно из данных, представленных в Таблицах 5.1.1–5.1.2, не имелось значимых различий при сравнении демографических, клинических, лабораторных показателей, а также величин индекса MELD-Na. Исключением явился показатель количества тромбоцитов у больных резистентным асцитом, который оказался значимо выше в группе, получавшей неселективные β -блокаторы как

монотерапию, в сравнении с группой, получавшей комбинированное лечение неселективными β -блокаторами и ЭЛВ.

В Таблицах 5.1.3–5.1.4 представлены данные гендерного состава, а также этиологии цирроза печени, индекса СТР и степени выраженности ВРВПиЖ.

Как видно из представленных данных в Таблице 5.1.3. сравниваемые группы пациентов были сопоставимы по демографическим, гендерным, клиническим, лабораторным показателям, этиологии цирроза печени, выраженности поражений печени, частоте обнаружения ВРВ среднего и большого размера.

Таблица 5.1.3 — Сравнительная характеристика клинических и гендерных показателей пациентов с нерезистентным асцитом, получавших терапию неселективными β -блокаторами в комбинации с эндоскопическим лигированием вен и неселективные β -блокаторы в качестве монотерапии

Показатель	Неселективные β-блокаторы + ЭЛВ (n=107) M$\pm$SD (%)	Неселективные β-блокаторы (n=125) (%)	p
Мужской пол	61 (57,0%)	71 (56,8%)	0,624
Вирусная этиология циррозом печени	62 (57,9%)	70 (56,0%)	0,612
Алкогольная этиология циррозом печени	45 (42,1%)	55 (44,0%)	0,523
ВРВПиЖ, степень 2	73 (68,2%)	83 (66,4%)	0,623
ВРВПиЖ, степень 3	34 (31,8%)	42 (33,6%)	0,457
СТР, класс В	8 (7,48%)	11 (8,8%)	0,523
СТР, класс С	99 (92,52%)	114 (91,2%)	0,498

Во время ожидания ТП у больных с асцитом, контролируемым диуретиками, в течение 18 месяцев пребывания в ЛОТП, рецидивные кровотечения развились у 21,5% (n=23) больных, получавших комбинированную терапию (неселективные β -блокаторы + ЭЛВ), в то время как у больных,

получавших монотерапию неселективными β -блокаторами, кровотечения случились в 100% (n=125).

При использовании метода Каплана-Майера с определением Log-Rank критерия выявлено, что доля пациентов без кровотечений была выше в группе пациентов, получавших комбинацию неселективных β -блокаторы + ЭЛВ (p=0,0001) (Рисунок 5.1.1).

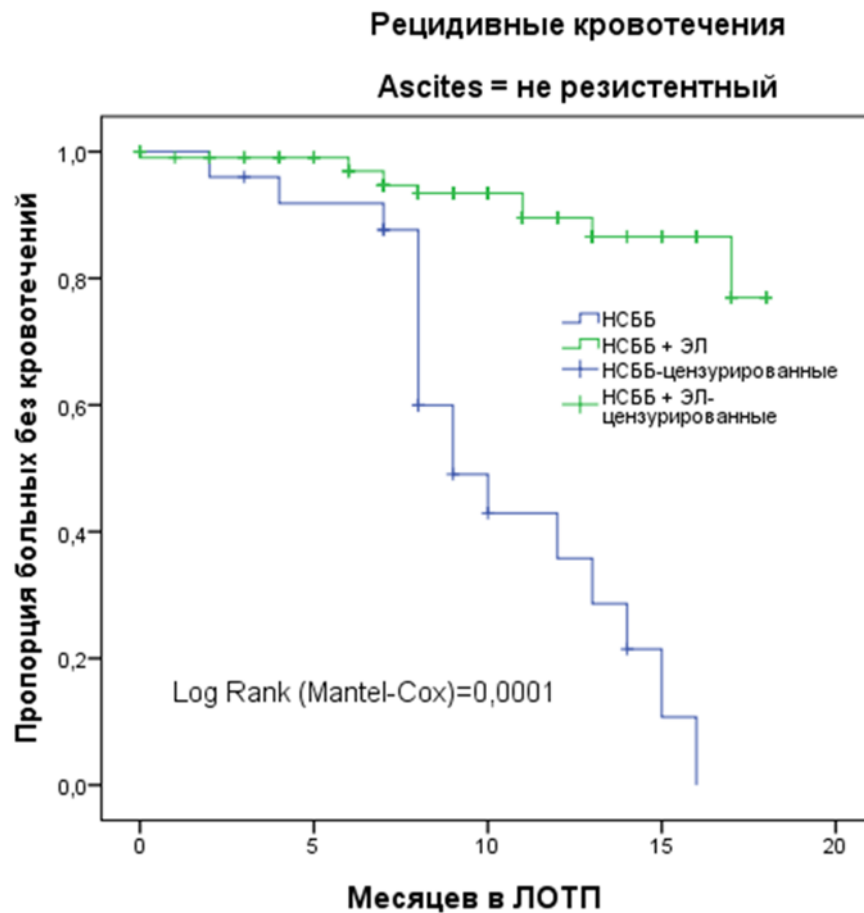


Рисунок 5.1.1 — Доля пациентов нерезистентным асцитом без развития повторных кровотечений у больных, получавших комбинацию неселективных β -блокаторов + эндоскопическое лигирование вен и неселективные β -блокаторы как монотерапию. (Метод Каплана-Майера с Log-Rank критерием)

У больных с асцитом, резистентным к терапии диуретиками, во время ожидания ТП в течение 18 месяцев пребывания в ЛОТП, рецидивные кровотечения развились у 52% (n=95) больных, получавших комбинированную терапию (неселективные β -блокаторы + ЭЛВ), в то время как у больных,

получавших монотерапию неселективными β -блокаторами, кровотечения отмечены в 99% (n=153). При использовании метода Каплана-Майера с определением Log-Rank критерия также, как и предыдущем анализе, доля пациентов с повторным кровотечением оказалась выше при применении монотерапии неселективными β -блокаторами по сравнению с комбинацией неселективных β -блокаторов + ЭЛВ ($p=0,0001$) (Рисунок 5.1.2).

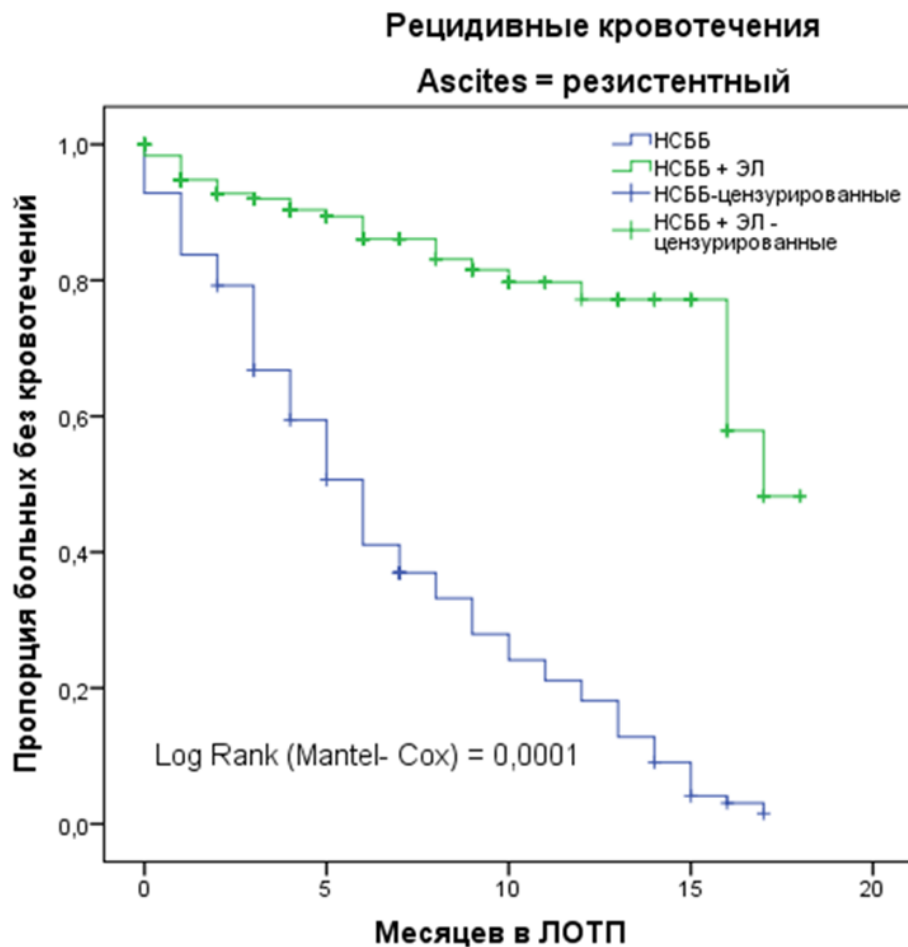


Рисунок 5.1.2 — Доля пациентов с резистентным асцитом без развития повторных кровотечений получавших комбинацию неселективных β -блокаторов и эндоскопического лигирования вен и неселективные β -блокаторы как монотерапию. (Метод Каплана-Майера с Log-Rank критерием)

5.2 Исследование эффективности азигопортального разобщения или комбинации эндоскопического лигирования вен с неселективными β -блокаторами во вторичной профилактике кровотечений у больных с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени

В сравнительное ретроспективное исследование нами включено 177 пациентов с декомпенсированным циррозом печени, находившихся в ЛОТП, имевших в анамнезе от одного и более эпизодов кровотечения из ВРВПиЖ.

Первую группу пациентов, включенных в исследование, составили 150 пациентов с развившимся первым эпизодом кровотечения, которым в качестве профилактики выполнено ЭЛВ в комбинации с назначением неселективных β -блокаторов.

Во вторую группу вошли 27 пациентов, у которых состоялся рецидив кровотечения из ВРВПиЖ на фоне выполненного ЭЛВ в комбинации с приемом неселективных β -блокаторов. В плановом порядке, по стабилизации состояния после кровотечения из ВРВ, данной группе пациентов была выполнена операция азигопортального разобщения.

В Таблице 5.2.1 представлены демографические, клинические, лабораторные показатели, величины показателя индекса MELD-Na в группах больных, прошедших процедуру ЭЛВ в комбинации с приемом неселективных β -блокаторов или подвергшихся операции азигопортального разобщения в период ожидания ТП.

Таблица 5.2.1 — Сравнительная характеристика показателей пациентов, прошедших процедуру эндоскопического лигирования вен в комбинации с приемом неселективных β -блокаторов или подвергшихся операции азигопортального разобщения (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)

Показатель	ЭЛВ + неселективные β -блокаторы (n=150), M $\pm$ SD	Азигопортальное разобщение (n=27), M $\pm$ SD	p
Нормальное распределение (M $\pm$ SD)			
Возраст	49,76 $\pm$ 11,02	52,34 $\pm$ 10,89	p>0,05
Гемоглобин, г/л	89,96 $\pm$ 12,04	87,67 $\pm$ 11,99	p>0,05
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	3,46 $\pm$ 1,13	3,79 $\pm$ 1,75	p>0,05
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	89,35 $\pm$ 34,45	93,56 $\pm$ 42,23	p>0,05
Альбумин плазмы, г/л	31,12 $\pm$ 3,21	30,45 $\pm$ 2,89	p>0,05
MELD-Na	22,01 $\pm$ 3,11	21,92 $\pm$ 3,14	p>0,05
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
МНО	1,92 (1,65-2,10)	1,90 (1,62-2,12)	p>0,05
Билирубин, мкмоль/л	86,5 (66,50-115,00)	84,0 (62,50-112,50)	p>0,05
Креатинин, мкмоль/л	110,2 (97,5-128,20)	109,4 (98,5-122,25)	p>0,05
Na, ммоль/л	136,8 (132,0-140,5)	135,2 (128,5-142,5)	p>0,05
СТР (баллы)	12,00 (8,00-14,50)	11,00 (8,50-14,00)	p>0,05

В Таблице 5.2.2 представлены данные гендерного состава, а также этиологии цирроза печени, класса СТР и степени выраженности ВРВ у пациентов, прошедших ЭЛВ в комбинации с приемом неселективных β -блокаторов или подвергшихся операции азигопортального разобщения.

Таблица 5.2.2 — Сравнительная характеристика клинических и гендерных показателей пациентов, прошедших процедуру эндоскопического лигирования вен в комбинации с приемом неселективных β -блокаторов или подвергшихся операции азигопортального разобщения

Показатель	ЭЛВ + неселективные β -блокаторы (n=150), (%)	Азигопортальное разобщение (n=27), (%)	p
Мужской пол	85(56,6%)	15 (55,6%)	p>0,05
Вирусная этиология цирроза печени	72 (48,0%)	13 (48,1%)	p>0,05
Алкогольная этиология цирроза печени	39 (26,0%)	8 (29,6 %)	p>0,05
Другая этиология цирроза печени	39 (26,0%)	6 (22,3%)	p>0,05
ВРВП, степень 2	40 (26,6%)	7 (25,9%)	p>0,05
ВРВП, степень 3	110 (73,4%)	20 (74,1%)	p>0,05
СТР, класс А	4 (2,7%)	1 (3,7%)	p>0,05
СТР, класс В	37 (24,7%)	7 (25,9%)	p>0,05
СТР, класс С	109 (72,6%)	19 (70,4%)	p>0,05

Сравниваемые группы (Таблицы 5.2.1–5.2.2) были однородны по демографическим, клиническим и лабораторным показателям, а также по величинам индексов MELD-Na, классам В и С по СТР, частоте ВРВП среднего (2-й степени) и большого (3-й степени) размера.

В период ожидания ТП в течение 2-х лет от начала проведения профилактики кровотечений у больных, подвергшихся процедуре ЭЛВ в комбинации с приемом неселективных β -блокаторов, повторные кровотечения развились у всех пациентов (100%). В период ожидания ТП в течение 2 лет от начала проведения профилактики кровотечений не было отмечено ни одного эпизода повторного кровотечения из ВРВП у больных с декомпенсированным циррозом печени, подвергшихся операции азигопортального разобщения.

Методом Каплана-Майера с определением Log-Rank критерия была установлена эффективность выполнения операции азиго-портального разобщения, поскольку получили достоверные различия в долях пациентов с повторными кровотечениями из ВРВПиЖ ($p=0,0001$) (Рисунок 5.2.1).

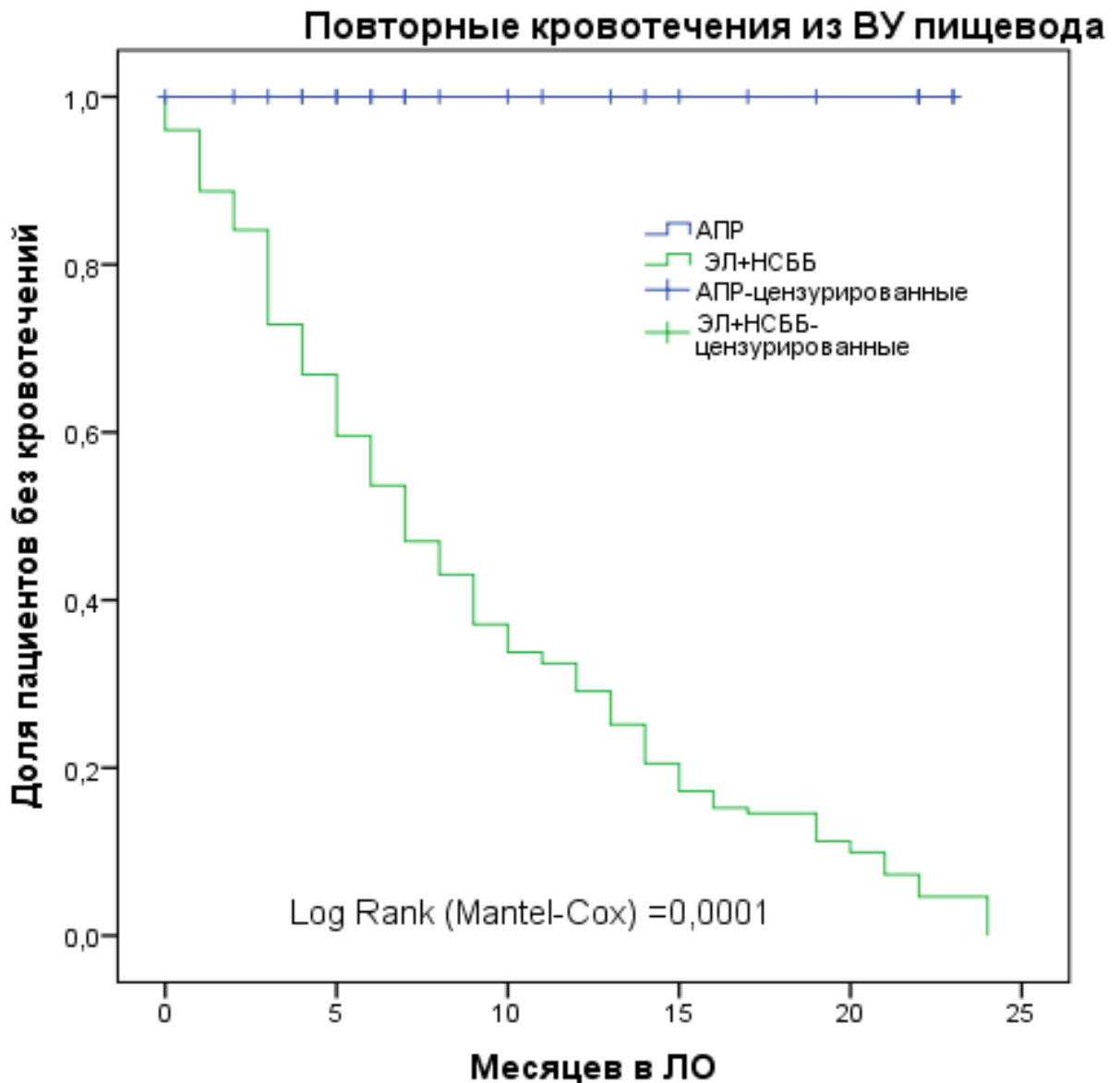


Рисунок 5.2.1 — Пропорции пациентов без развития повторных кровотечений, подвергшихся операции азигопортального разобщения или эндоскопического лигирования вен в комбинации с неселективными β -блокаторами. (Метод Каплана-Майера с Log-Rank критерием)

В то же время у больных, после операции азигопортального разобщения, в 48,1% случаев, развились кровотечения из ВРВ желудка, которые отсутствовали в 100% случаев у больных, после ЭЛВ в комбинации с приемом неселективных β -блокаторов. Методом Каплана-Майера с определением Log-Rank критерия подтвердили, что кровотечения из ВРВЖ встречались достоверно чаще ($p=0,0001$), чем в группе, подвергшихся процедуре ЭЛВ в комбинации с приемом неселективных β -блокаторов (Рисунок 5.2.2).

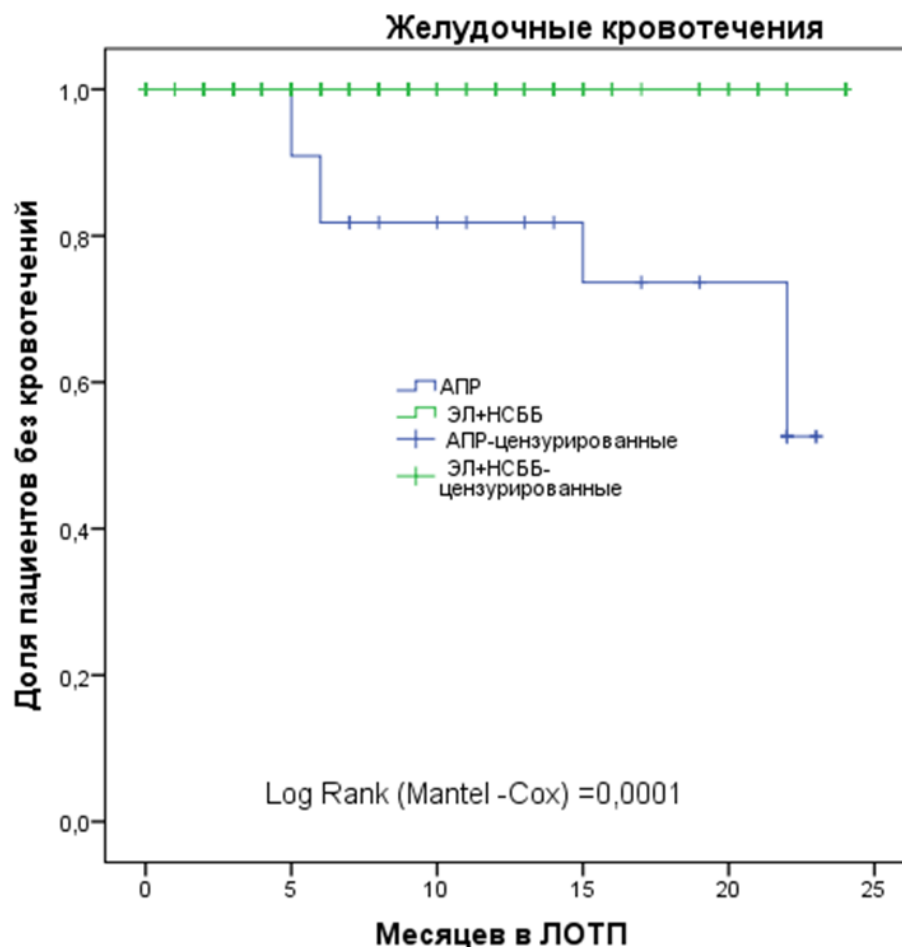


Рисунок 5.2.2 — Пропорции пациентов без развития кровотечений из варикозно расширенных вен желудка, подвергшихся операции азигопортального разобщения или эндоскопического лигирования вен в комбинации с неселективными β -блокаторами (метод Каплана-Майера с Log-Rank критерием)

5.3 Исследование эффективности ПТФЭ-TIPS или комбинации эндоскопического лигирования вен с неселективными β -блокаторами во вторичной профилактике кровотечений у больных с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени

В сравнительное ретроспективное исследование вошли 144 наблюдения пациентов с состоявшимися кровотечениями из ВРВ, ожидавших ТП в ЛОТП в период от 24 до 48 недель.

Пациенты, вошедшие в исследование, были разделены на две группы: первую группу составили 110 пациентов с асцитом, резистентным к проведению терапии диуретиками, вторую – 34 пациента с асцитом, контролируемым терапией диуретиками. В обеих группах были выделены подгруппы. В первой группе: 1а – пациенты, получавшие комбинацию ЭЛВ и неселективные β -блокаторы (n=73), 1б – пациенты с имплантацией ПТФЭ-TIPS (n=37). Во второй группе: 2а – пациенты, получавшие комбинацию ЭЛВ и неселективных β -блокаторов (n=16), 2б – пациенты с имплантацией ПТФЭ-TIPS (n=18).

В Таблицах 5.3.1–5.3.2 представлены демографические, клинические, лабораторные показатели, величины показателя индекса MELD-Na в группах больных с асцитом, резистентным и нерезистентным к терапии диуретиками, получавших неселективные β -блокаторы в комбинации с процедурой ЭЛВ или подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS в период ожидания ТП.

Таблица 5.3.1 — Сравнительная характеристика показателей пациентов с асцитом, резистентным к диуретикам (1-я группа), получавших терапию неселективными β -блокаторами в комбинации с эндоскопическим лигированием вен или подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)

Показатель	Подгруппа 1а ЭЛВ + неселективные β -блокаторы (n=73), M $\pm$ SD	Подгруппа 1б ПТФЭ-TIPS (n=37), M $\pm$ SD	p
Нормальное распределение (M $\pm$ SD)			
Возраст	48,82 $\pm$ 10,59	51,46 $\pm$ 10,67	0,22
Гемоглобин, г/л	87,91 $\pm$ 11,68	87,00 $\pm$ 11,39	0,32
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	3,38 $\pm$ 1,20	4,31 $\pm$ 1,68	0,01
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	84,41 $\pm$ 44,15	109,73 $\pm$ 78,65	0,03
Альбумин плазмы, г/л	29,85 $\pm$ 3,06	30,38 $\pm$ 2,76	0,38
MELD-Na	21,92 $\pm$ 3,09	20,76 $\pm$ 3,06	0,06
САД, мм рт.ст.	78,22 $\pm$ 20,65	79,35 $\pm$ 21,12	0,23
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
МНО	1,90 (1,70-2,05)	1,900 (1,60-2,10)	0,45
Билирубин, мкмоль/л	81,0 (64,50-105,00)	74,0 (64,50-77,50)	0,07
Креатинин, мкмоль/л	112,0 (97,0-127,00)	109,0 (101,5-121,00)	0,59
Na, ммоль/л	136,6 (135,0-138,5)	132,0 (129,5-135,5)	0,001
СТР (баллы)	2,00 (2,00-2,00)	11,00 (8,50-14,00)	0,001

Таблица 5.3.2 — Сравнительная характеристика показателей пациентов с нерезистентным асцитом (группа 2), получавших терапию неселективными β -блокаторами в комбинации с эндоскопическим лигированием вен или подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)

Показатель	Подгруппа 2а ЭЛВ + неселективные β -блокаторы (n=16), M $\pm$ SD	Подгруппа 2б ПТФЭ-TIPS (n=18) M $\pm$ SD	p
Нормальное распределение (M $\pm$ SD)			
Возраст	46,45 $\pm$ 7,98	48,50 $\pm$ 10,18	0,12
Гемоглобин, г/л	88,91 $\pm$ 10,32	87,38 $\pm$ 9,63	0,17
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	4,76 $\pm$ 1,51	4,96 $\pm$ 1,86	0,10
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	80,17 $\pm$ 44,05	131,11 $\pm$ 52,15	0,04
Альбумин плазмы, г/л	26,33 $\pm$ 5,20	31,61 $\pm$ 2,48	0,03
MELD-Na	21,30 $\pm$ 3,49	19,38 $\pm$ 2,28	0,13
САД, мм рт.ст.	79,67 $\pm$ 22,43	81,44 $\pm$ 23,42	0,19
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
МНО	1,750 (1,475-2,00)	1,700 (1,375-1,950)	0,50
Билирубин, мкмоль/л	107,5 (42,50-652,50)	79,5 (57,0-161,25)	0,55
Креатинин, мкмоль/л	99,0 (77,25-104,25)	98,0 (82,25-117,25)	0,64
Na, ммоль/л	136,0 (136,0-137,25)	132,0 (130,0-132,0)	0,001
СТР (баллы)	2,00 (2,00-2,00)	8,00 (7,00-9,00)	0,003

Как видно из представленных Таблиц 5.3.1–5.3.2, демографические и большая часть лабораторных и инструментальных показателей пациентов, получавших терапию неселективными β -блокаторами в комбинации с ЭЛВ или имплантированным ПТФЭ-TIPS в сравниваемых группах больных не имели значимых различий.

Однако, у больных с резистентным асцитом количество лейкоцитов в периферической крови было выше в подгруппе 1б, концентрация натрия была ниже в подгруппе 1б и в подгруппе 1 б оказалось достоверно больше пациентов с более тяжелым по степени тяжести циррозом печени. Аналогично, при сравнении показателей в подгруппах больных 2а и 2б у пациентов с асцитом, контролируемым диуретиками, значимые различия были получены для количества тромбоцитов крови, концентраций альбумина и Na в крови, степени тяжести цирроза печени по классификации СТР.

В Таблицах 5.3.3–5.3.4 представлены данные гендерного состава, а также этиологии цирроза печени, класса СТР и степени выраженности ВРВ у пациентов, получавших терапию неселективными β -блокаторами в комбинации с ЭЛВ или подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS в группах больных асцитом, резистентным к терапии диуретиками, и асцитом, контролируемым терапией диуретиками.

Таблица 5.3.3 — Сравнительная характеристика клинических и гендерных показателей пациентов с асцитом, резистентным к терапии диуретиками, получавших неселективные β -блокаторы в комбинации с эндоскопическим лигированием вен или подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS

Показатель	Подгруппа 1а неселективные β-блокаторы + ЭЛВ (n=73), (%)	Подгруппа 1б ПТФЭ-TIPS (n=37) (%)	p
Мужской пол	41 (56,2%)	21 (56,8%)	0,11
Вирусная этиология цирроза печени	35 (48,0%)	19 (32,4%)	0,001
Алкогольная этиология цирроза печени	19 (26,0%)	9 (24,3%)	0,13
Другая этиология цирроза печени	19 (26,0%)	9 (24,3%)	0,14
ВРВ, степень 2	19 (26,0%)	4 (10,8%)	0,001
ВРВ, степень 3	54 (74,0%)	33 (89,2%)	0,001
СТР, класс А	0	1 (2,7%)	-
СТР, класс В	6 (8,2%)	9 (24,3%)	0,001
СТР, класс С	67 (91,8%)	27 (73,0%)	0,04

Таблица 5.3.4 — Сравнительная характеристика клинических и гендерных показателей пациентов с асцитом, контролируемым назначением диуретиков, получавших неселективные β -блокаторы в комбинации с эндоскопическим лигированием вен или подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS

Показатель	Подгруппа 2а ЭЛВ + неселективные β -блокаторы (n=16), (%)	Подгруппа 2б ПТФЭ-TIPS (n=18) (%)	p
Мужской пол	12 (75,01%)	14 (77,7%)	0,16
Вирусная этиология цирроза печени	12 (75,0%)	12 (66,7%)	0,03
Алкогольная этиология цирроза печени	4 (25,0%)	4 (22,2%)	0,22
Другая этиология цирроза печени	0	2 (11,1%)	-
ВРВ, степень 2	2 (12,5%)	2 (11,1%)	0,23
ВРВ, степень 3	14 (87,5%)	16 (88,9%)	0,24
СТР, класс А	0	1 (13,5%)	-
СТР, класс В	5 (8,2%)	14 (18,9%)	0,001
СТР, класс С	11 (91,8%)	3 (67,6%)	0,008

Как видно из Таблиц 5.3.3–5.3.4 в сравниваемых подгруппах пациентов с циррозом печени вирусной этиологии было больше. У больных, ожидающих ТП с асцитом, резистентным к терапии диуретиками, частота ВРВ 2-й степени в подгруппе 1а была значимо выше, чем в подгруппе 1б. В то же время более выраженная ПГ с ВРВ 3 ст. преобладала у пациентов в группе после имплантации ПТФЭ-TIPS. У больных с контролируемым асцитом (Таблица 5.3.4) подгруппы были сопоставимы по степени ВРВ. При сравнении тяжести цирроза печени по классификации СТР класса А провести анализ не представилось возможным по причине отсутствия таковых пациентов в подгруппах 1а и 2а. Доля пациентов с классом В по классификации СТР была значимо выше в группах больных после

ПТФЭ-TIPS, как среди больных с асцитом, резистентным к терапии диуретиками, так и у пациентов с контролируемым асцитом (подгруппы 1б и 2б, соответственно). Пациентов с циррозом печени классом С было значительно больше в подгруппах пациентов 1а и 2а, получавших терапию комбинацией ЭЛВ и неселективных β -блокаторов, в сравнении с подгруппами 1б и 2б после имплантации ПТФЭ-TIPS.

В период от 24 до 48 недель наблюдения в ЛОТП (2-х летний период от начала проведения профилактики кровотечений) у больных с асцитом, резистентным к терапии диуретиками, повторные кровотечения развились у 29 из 37 пациентов (78,4%), подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS. В то же время у больных, получивших комбинацию ЭЛВ и неселективных β -блокаторов, в те же сроки повторные кровотечения развились у всех пациентов (100%).

При использовании метода Каплана-Майера с определением Log-Rank критерия было установлено частота развития кровотечений из ВРВПиЖ была значимо выше в группе пациентов с резистентным асцитом при применении в качестве профилактики комбинации ЭЛВ и неселективных β -блокаторов нежели после имплантации ПТФЭ-TIPS ($p=0,023$) (Рисунок 5.3.1).

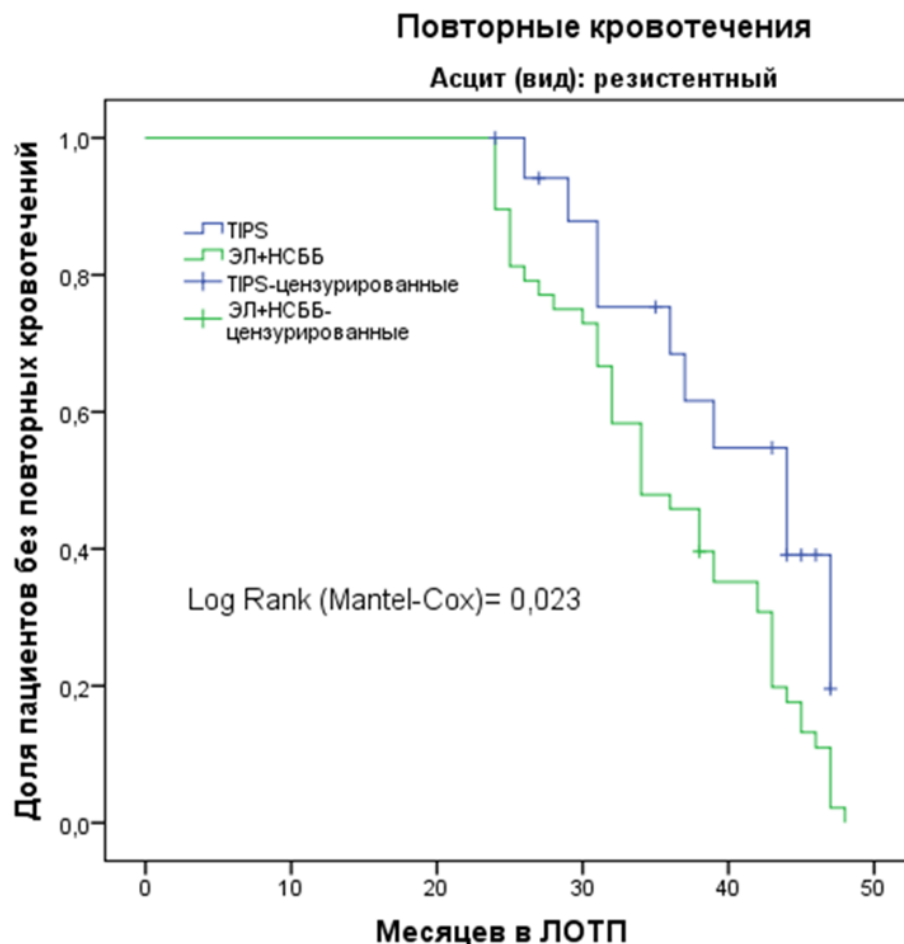


Рисунок 5.3.1 — Доля пациентов с асцитом, резистентным к диуретикам, у которых развились повторные кровотечения, подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS или получивших терапию в виде комбинации неселективных β -блокаторов и эндоскопического лигирования вен. (Метод Каплана-Майера с Log-Rank критерием)

Кумулятивный риск развития повторных кровотечений в подгруппе больных, получивших комбинацию ЭЛВ и неселективных β -блокаторов, в два и более раза превышает аналогичный показатель в подгруппе больных, подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS (значимое различие с использованием критерия Log-Rank=0,023). (Рисунок 5.3.2)

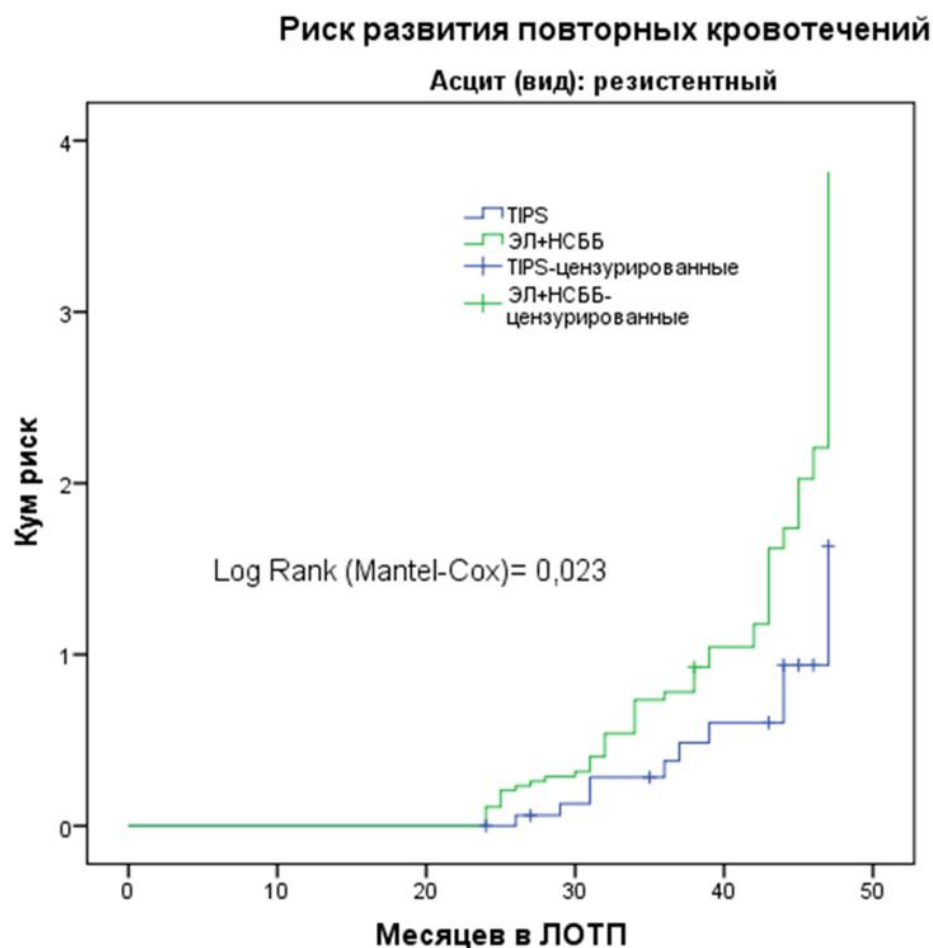


Рисунок 5.3.2 — Кумулятивный риск развития повторных кровотечений у больных с резистентной формой асцита, подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS или комбинации эндоскопического лигирования вен и неселективных β -блокаторов

В период от 24 до 48 недель наблюдения в ЛОТП (2 года от начала проведения профилактики кровотечений) у больных с асцитом, чувствительным к терапии диуретиками, повторные кровотечения развились у 8 из 18 пациентов (44,4%), после имплантации ПТФЭ-TIPS.

В подгруппе больных, получавших комбинированную терапию, на протяжении того же периода повторные кровотечения развились у всех пациентов (100%), что убедительно доказано методом Каплана-Майера ($p=0,049$) (Рисунок 5.3.3).

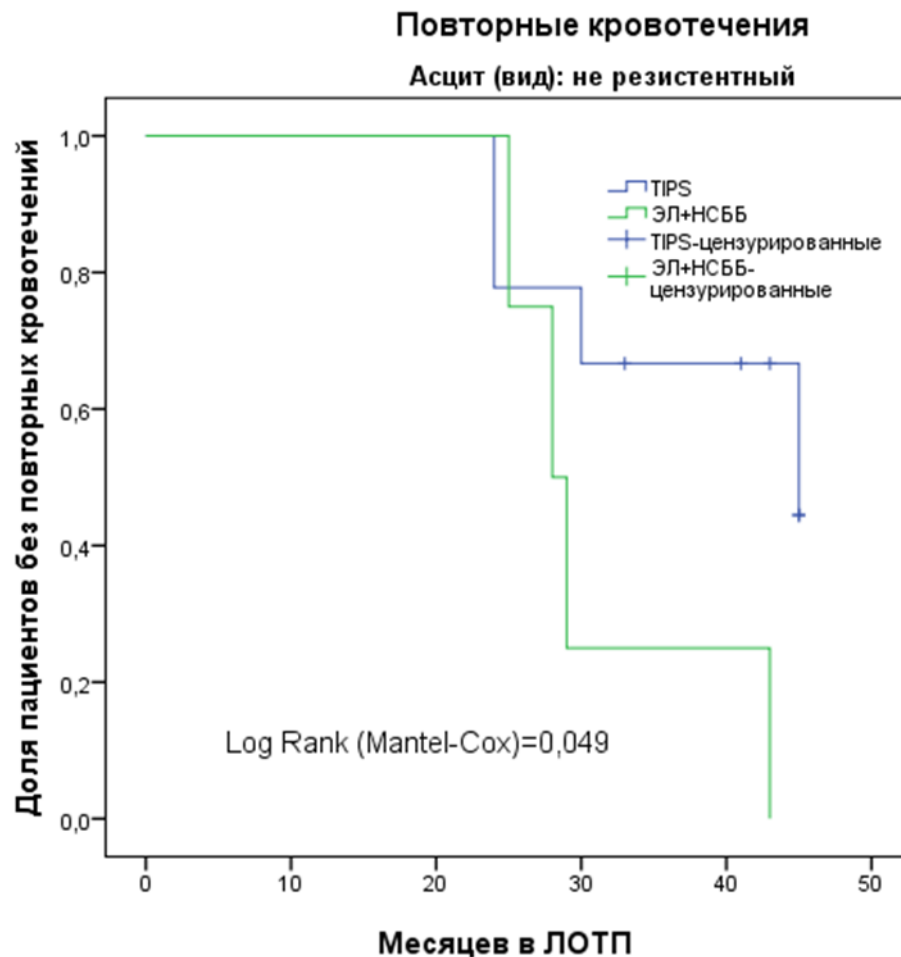


Рисунок 5.3.3 — Доля пациентов с асцитом, нерезистентным к терапии диуретиками, подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS или получивших терапию в виде комбинации неселективных β -блокаторов и эндоскопического лигирования вен, у которых развились повторные кровотечения. (Метод Каплана-Майера с Log-Rank критерием)

Кумулятивный риск развития повторных кровотечений в подгруппе больных, получивших комбинацию ЭЛВ и неселективных β -блокаторов, в полтора раза превышает аналогичный показатель в подгруппе больных, подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS (значимое различие с использованием критерия Log-Rank=0,023). (Рисунок 5.3.4)

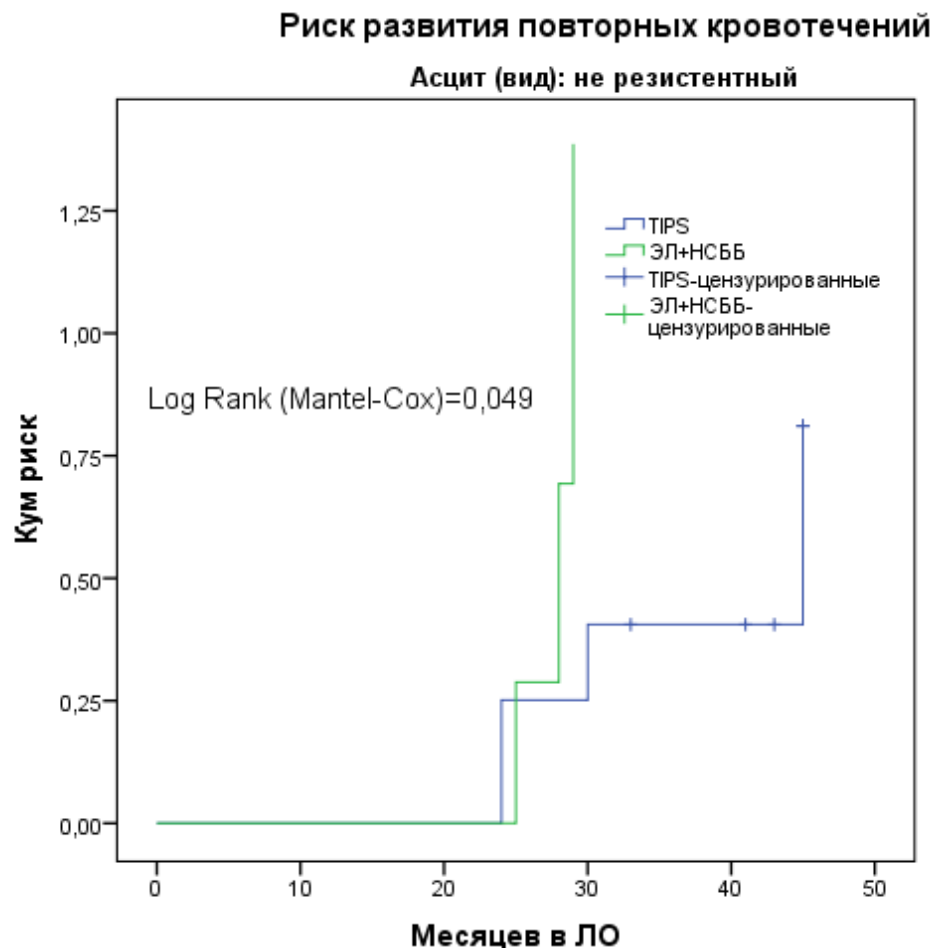


Рисунок 5.3.4 — Кумулятивный риск развития повторных кровотечений у больных с асцитом, контролируемым назначением диуретиков, подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS или комбинации эндоскопического лигирования вен и неселективных β -блокаторов

5.4 Исследование эффективности ПТФЭ-TIPS или эндоскопического лигирования варикозно расширенных вен пищевода и желудка во вторичной профилактике кровотечений у больных с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени

В сравнительное ретроспективное исследование вошли 122 наблюдения пациентов с декомпенсированным циррозом печени, ожидавших ТП в ЛОТП в период от 24 до 48 недель.

Первую группу пациентов, включенных в исследование, составили 96 пациентов с асцитом, резистентным к терапии диуретиками, вторую – 26 лиц с контролируемым асцитом. В первой группе подгруппу 1а составили больные,

которым выполнено ЭЛВ (n=75), подгруппу 1б – после имплантации ПТФЭ-TIPS (n=21). Во второй группе подгруппу 2а составили больные, подвергшиеся ЭЛВ (n=12), подгруппу 2б – подвергшиеся имплантации ПТФЭ-TIPS (n=14). ЭЛВ проводилось больным, у которых имелись противопоказания к назначению неселективных β -блокаторов.

Таблица 5.4.1 — Сравнительная характеристика показателей пациентов с асцитом, резистентным к диуретикам (1-я группа), подвергшихся процедуре эндоскопического лигирования вен или имплантации ПТФЭ-TIPS (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)

Показатель	Подгруппа 1а ЭЛВ (n=75) M $\pm$ SD	Подгруппа 1б ПТФЭ-TIPS (n=21) M $\pm$ SD	p
Нормальное распределение (M $\pm$ SD)			
Возраст	49,33 $\pm$ 10,09	48,90 $\pm$ 11,11	0,87
Гемоглобин, г/л	86,93 $\pm$ 11,23	87,12 $\pm$ 11,43	0,32
Na, ммоль/л	135,99 $\pm$ 3,42	134,86 $\pm$ 4,05	0,22
MELD-Na	21,81 $\pm$ 3,01	21,88 $\pm$ 3,34	0,93
САД, мм рт.ст.	84,89 $\pm$ 11,83	83,67 $\pm$ 8,21	0,66
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	3,2 (2,70-4,10)	3,30 (2,50-5,90)	0,12
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	77,0 (47,0-120,0)	83,0 (64,0-129,5)	0,29
МНО	1,9 (1,7-2,0)	1,90 (1,70-2,25)	0,63
Альбумин плазмы, г/л	30,0 (28,0-33,0)	31,0 (28,0-33,0)	0,52
Билирубин, мкмоль/л	79,0 (63,0-98,0)	76,0 (61,00-77,50)	0,27
Креатинин, мкмоль/л	113,0 (97,0-125,0)	113,0 (103,0-124,5)	0,52
СТР (баллы)	14,0 (12,0-15,0)	14,0 (9,0-14,0)	0,12

Таблица 5.4.2 — Сравнительная характеристика показателей пациентов с асцитом, нерезистентным к терапии диуретиками (2-я группа), подвергшихся эндоскопическому лигированию вен или имплантации TIPS (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)

Показатель	Подгруппа 2а ЭЛВ (n=12) M±SD	Подгруппа 2б ПТФЭ-TIPS (n=14) M±SD	p
Нормальное распределение (M± SD)			
Возраст	44, 50 ± 9,99	45,50 ± 11,64	0,85
Гемоглобин, г/л	85,91 ± 11,23	86,32 ± 11,56	0,43
Na, ммоль/л	137,63 ± 31,77	130,60 ± 31,43	0,14
MELD-Na	21,28± 3,09	19,07 ± 2,17	0,09
САД, мм рт.ст.	80,50 ± 9,02	83,10 ± 11,98	0,62
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	3,7 (3,05-3,80)	3,5 (2,75-4,25)	0,12
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	66,5 (35,75-125,25)	65,0 (37,85-112,25)	0,14
МНО	1,800 (1,55-1,975)	1,700 (1,375-1,825)	0,45
Альбумин плазмы, г/л	28,0 (18,75-30,0)	26,0 (22,25-31,5)	0,34
Билирубин, мкмоль/л	94,0 (69,50-142,75)	85,0 (64,5-136,5)	0,48
Креатинин, мкмоль/л	99,0 (80,25-108,75)	99,2 (82,25-120,25)	0,89
СТР (баллы)	12,20 (10,25-13,75)	12,00 (10,55-13,25)	0,23

Также не было достоверных различий в гендерном составе, этиологии и степени тяжести цирроза печени, выраженности ВРВП у пациентов с асцитом, ожидающих ТП и подвергшихся ЭЛВ или имплантации ПТФЭ-TIPS. (Таблица 5.4.3–5.4.4.).

Таблица 5.4.3 — Сравнительная характеристика клинических и гендерных показателей пациентов с асцитом, резистентным к терапии диуретиками, подвергшихся эндоскопическому лигированию вен или имплантации ПТФЭ-TIPS

Показатель	Подгруппа 1а ЭЛВ (n=75) (%)	Подгруппа 1б ПТФЭ-TIPS (n=21) (%)	p
Мужской пол	36 (51,4%)	11 (52,3%)	0,36
Вирусная этиология цирроза печени	40 (53,3%)	12 (57,1%)	0,23
Алкогольная этиология цирроза печени	23 (30,7%)	6 (28,5%)	0,21
Смешанная этиология цирроза печени	12 (16,0%)	3(14,4%)	0,17
ВРВ, степень 2	22 (29,3%)	7 (33,3%)	0,11
ВРВ, степень 3	55 (70,7%)	14 (66,7%)	0,25
СТР, класс В	5(6,7%)	2 (9,5%)	0,14
СТР, класс С	70 (93,3%)	35 (90,5%)	0,19

Таблица 5.4.4 — Сравнительная характеристика клинических и гендерных показателей пациентов с асцитом, нерезистентным к терапии диуретиками, подвергшихся эндоскопическому лигированию вен или имплантации TIPS

Показатель	Подгруппа 2а ЭЛВ (n=12) (%)	Подгруппа 2б ПТФЭ-TIPS (n=14) (%)	p
Мужской пол	7 (58,3%)	8 (57,1%)	0,16
Вирусная этиология цирроза печени	8 (66,7%)	9 (64,3%)	0,18
Алкогольная этиология цирроза печени	4 (33,3%)	5 (35,7%)	0,16
Смешанная этиология цирроза печени	0 (0 %)	0 (0%)	-
ВРВ, степень 1	1 (8,3%)	1 (7,1%)	0,14
ВРВ, степень 2	11 (91,7%)	13 (92,9%)	0,17
СТР, класс В	1 (8,3%)	1 (7,1%)	0,15
СТР, класс С	11 (91,7%)	13 (92,9%)	0,24

В период от 24 до 48 недель ожидания ТП в ЛОТП у больных с асцитом, резистентным к терапии диуретиками, повторные кровотечения развились у 17 из 21 пациентов (81%), после имплантации ПТФЭ-TIPS, и у 75 больных после ЭЛВ

(100%). Методом Каплана-Майера с определением Log-Rank критерия было установлено, что доля пациентов без повторных кровотечений в группе после имплантации ПТФЭ-TIPS балы достоверно выше ($p=0,006$), чем в группе после ЭЛВ (Рисунок 5.4.1).

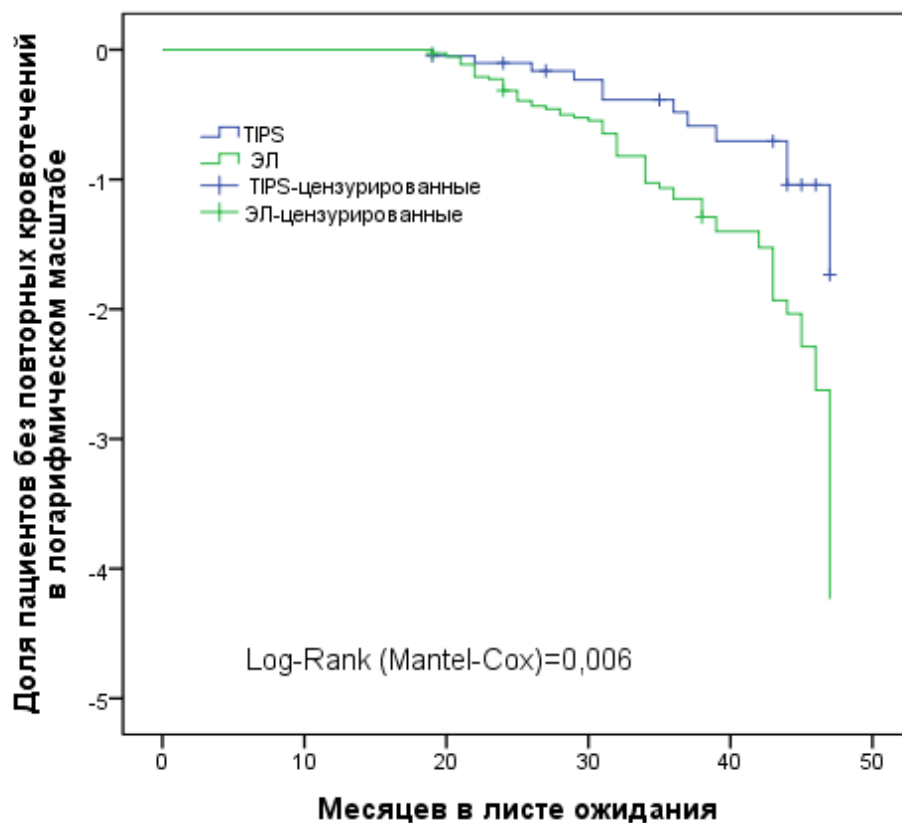


Рисунок 5.4.1 — Доля пациентов без развития повторных кровотечений с асцитом, резистентным к терапии диуретиками, подвергшихся эндоскопическому лигированию вен или имплантации ПТФЭ-TIPS. (Метод Каплана-Майера с Log-Rank критерием)

У больных с контролируемым асцитом (нерезистентным к терапии диуретиками) повторные кровотечения развились у 8 из 14 пациентов (57,1%), подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS, и у 12 пациентов, подвергшихся процедуре ЭЛВ (100%).

При использовании метода Каплана-Майера с определением Log-Rank критерия установлено (Рисунок 5.4.2), что доля пациентов с повторными кровотечениями была значимо выше у лиц, подвергшихся процедуре ЭЛВ, чем имплантации TIPS ($p=0,012$).

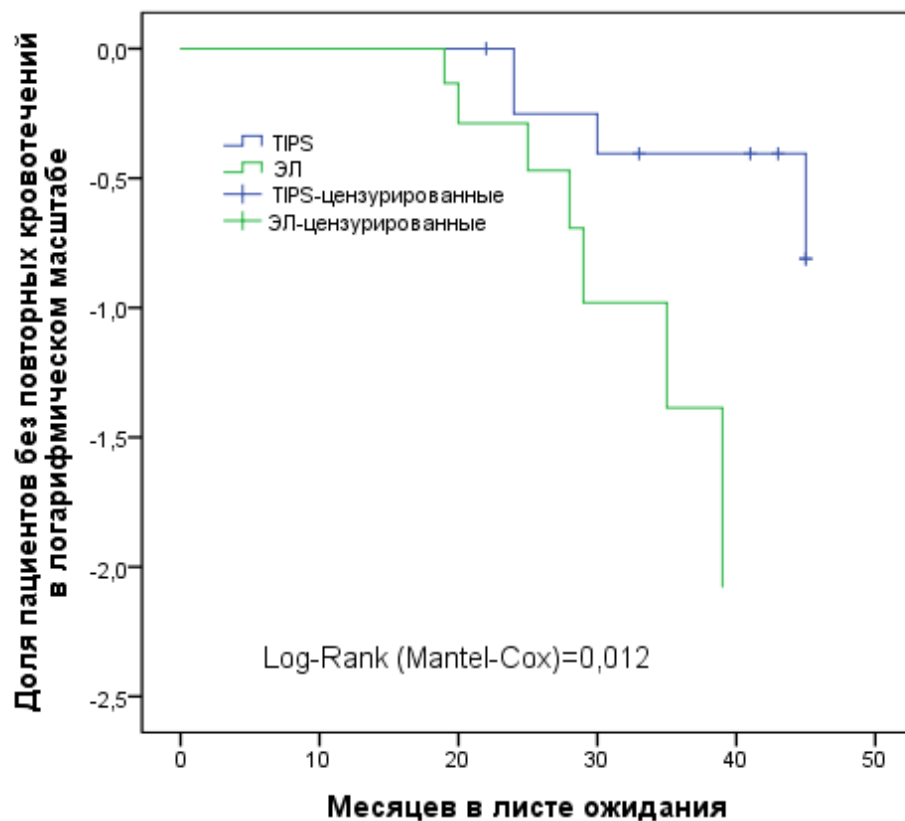


Рисунок 5.4.2 — Доля пациентов без развития повторных кровотечений с асцитом, нерезистентным к терапии диуретиками, подвергшихся эндоскопическому лигированию вен или имплантации TIPS. (Метод Каплана-Майера с Log-Rank критерием)

5.5 Исследование эффективности ПТФЭ-TIPS или ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен во вторичной профилактике кровотечений у больных с циррозом печени, включенных в лист ожидания трансплантации печени

В сравнительное ретроспективное исследование вошли 109 наблюдений пациентов с декомпенсированным циррозом печени, ожидавших ТП в ЛОТП в период от 24 до 48 недель.

Первую группу пациентов, включенных в исследование, составили 55 пациентов, подвергшимся имплантации ПТФЭ- TIPS, вторую – 54 пациента с имплантацией ПТФЭ- TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен.

В Таблице 5.5.1 представлены демографические, клинические, лабораторные показатели, величины показателя индекса MELD-Na, подвергшихся

имплантации ПТФЭ-TIPS или имплантации ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен в период ожидания ТП.

Таблица 5.5.1 — Сравнительная характеристика показателей пациентов, подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS или имплантации ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен в период ожидания трансплантации печени (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)

Показатель	ПТФЭ-TIPS (n=55) M±SD	ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией (n=54) M±SD	p
Нормальное распределение (M± SD)			
Возраст	49,57 ± 10,23	48,34 ± 10,45	0,89
Гемоглобин, г/л	84,96 ± 11,56	86,02 ± 11,78	0,37
Na, ммоль/л	133,56 ± 3,57	134,45 ± 3,95	0,27
MELD-Na	21,87± 3,43	22,02 ± 3,67	0,97
САД, мм рт.ст.	82,65 ± 11,56	83,12 ± 9,34	0,76
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	3,2 (2,55-4,25)	3,3 (2,25-4,75)	0,17
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	79,25 (47,45-120,5)	81,25 (64,25-127,5)	0,32
МНО	1,9 (1,65-2,0)	1,9 (1,7-2,75)	0,61
Альбумин плазмы, г/л	32,2 (28,25-34,0)	31,75 (28,0-34,25)	0,51
Билирубин, мкмоль/л	78,5 (61,25-97,25)	77,35 (66,25-79,50)	0,26
Креатинин, мкмоль/л	115,23 (98,2-125,2)	114,5 (102,0-123,5)	0,47
СТР (баллы)	14,25 (12,25-15,75)	14,0 (9,75-14,25)	0,14
Аммиак мг/100 мл	63,35 ± 8,12	64,53 ± 7,95	0,15

Как видно из Таблицы 5.5.1, показатели обеих групп не имели значимых различий перед процедурой имплантации ПТФЭ-TIPS или имплантации ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен.

В период от 24 до 48 недель ожидания ТП в ЛОТП повторные кровотечения из ВРВПиЖ развились у 37 из 55 пациентов (67,3%), подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS, и у 29 из 54 больных, подвергшихся процедуре ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен (53,7%).

При использовании метода Каплана-Майера с определением Log-Rank критерия было установлено значимое различие ($p=0,044$) между долями пациентов с развитием повторных кровотечений из ВРВПиЖ у лиц, подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS или имплантации ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен (Рисунок 5.5.1).

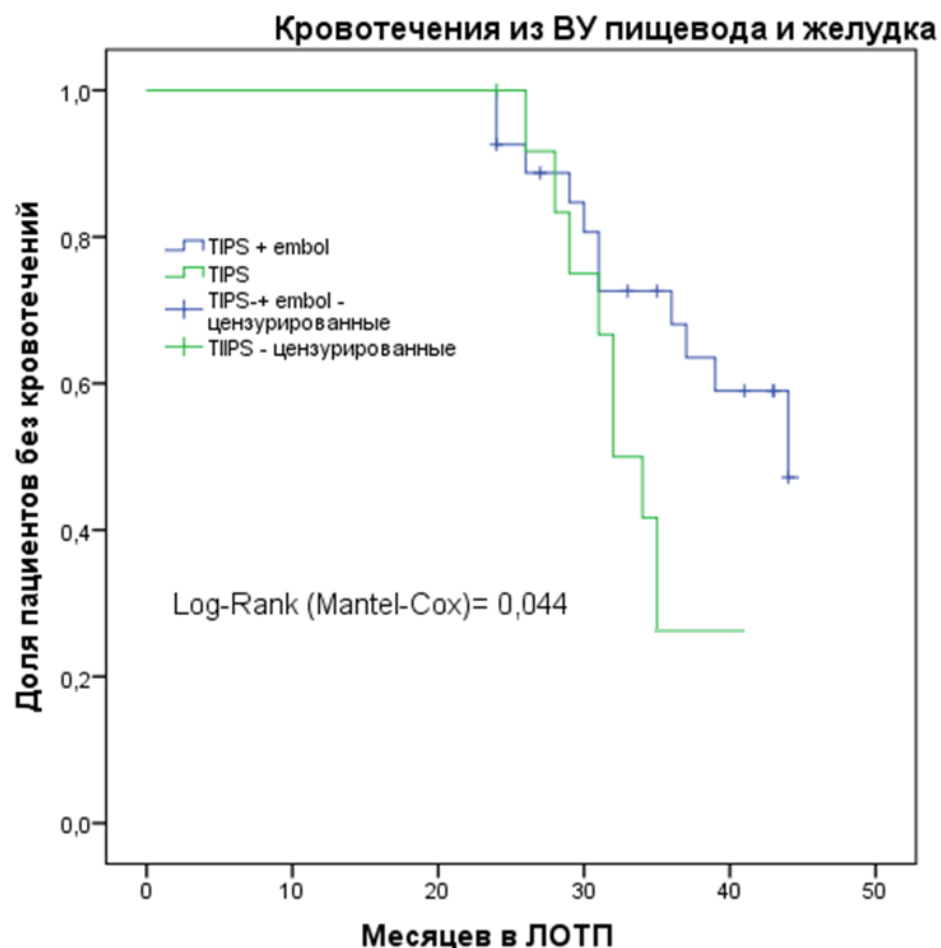


Рисунок 5.5.1 — Доля пациентов без развития повторных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS или имплантации ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен. (Метод Каплана-Майера с Log-Rank критерием)

Мы провели исследование частоты повторных кровотечений из ВРВЖ в сравниваемых группах. За указанный период времени ни у одного пациента, подвергнувшегося имплантации ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен, не развились повторные кровотечения из ВРВЖ (0%). В то же время у 29 из 55 пациентов больных, подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS, они развились из ВРВЖ (52,7%).

При использовании метода Каплана-Майера с определением Log-Rank критерия было установлено значимое различие ($p=0,0001$) между долями пациентов с развитием повторных кровотечений из ВРВЖ у лиц, подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS или имплантации ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен (Рисунок 5.5.2).

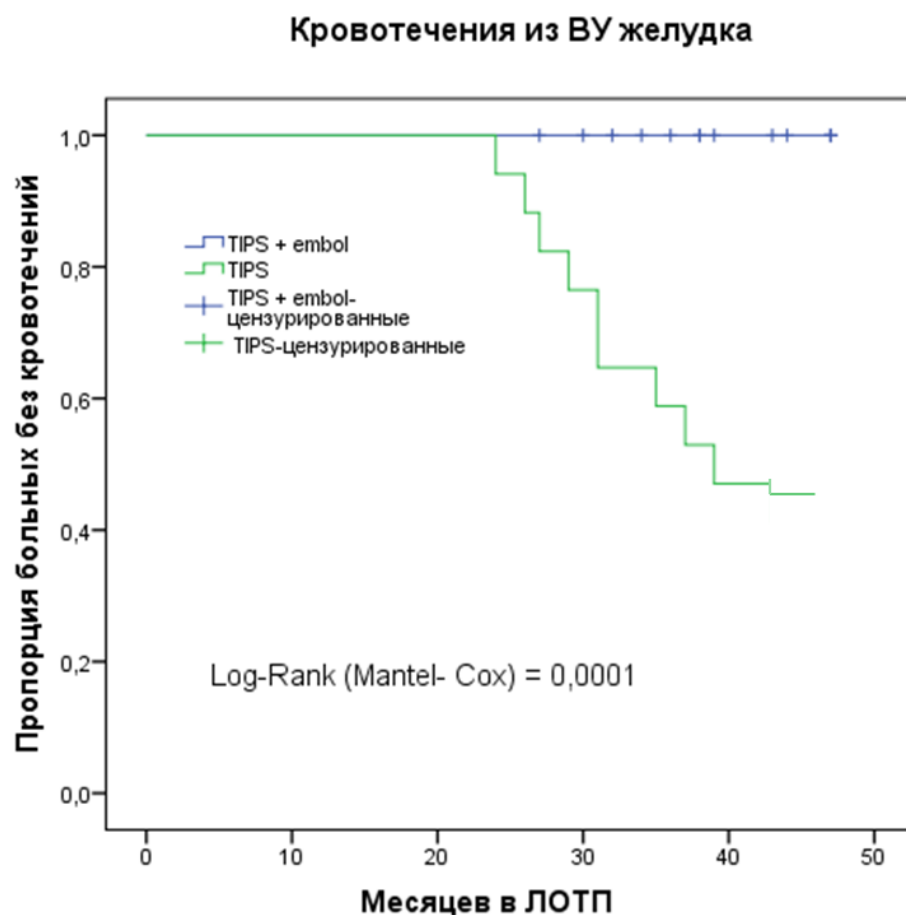


Рисунок 5.5.2 — Доля пациентов без развития повторных кровотечений из варикозно расширенных вен желудка, подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS или имплантации ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен. (Метод Каплана-Майера с Log-Rank критерием)

Таким образом, при проведении вторичной профилактики у больных с асцитом, частота рецидивов кровотечений была выше в группе больных, получавших неселективные β -блокаторы в качестве монотерапии, чем в группе пациентов, получавших их в сочетании с ЭЛВ. Операция азигопортального разобщения продемонстрировала высокую эффективность в профилактике рецидивных кровотечений из ВРВП в сравнении с комбинацией неселективных β -блокаторов и ЭЛВ, и малую эффективность в профилактике повторных кровотечений из ВРВЖ. При развитии РА вторичная профилактика ПТФЭ-TIPS эффективнее, чем комбинация неселективных β -блокаторов и ЭЛВ, частота повторных кровотечений из ВРВПиЖ в группе больных, подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен была ниже, чем в группе пациентов с ПТФЭ-TIPS, за счет отсутствия повторных кровотечений из ВРВЖ в течение ожидания ТП.

У больных с РА и контролируемым диуретиками асцитом вторичная профилактика повторных кровотечений была более эффективной в группе больных, подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS, чем у больных, получавших комбинированное лечение неселективными β -блокаторами и ЭЛВ.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

6.1 Предикторы первичных кровотечений

Декомпенсация цирроза печени происходит в 5-7% случаев, и сопровождается высоким риском смерти, который обуславливается декомпенсирующими событиями: асцитом, кровотечениями из ВРВПиЖ, ПЭ и др [111, 269]. Комбинация асцита и кровотечений приводит к летальному исходу в 50 % случаев [233]. Поэтому необходим скрининг пациентов с высоким риском разрыва ВРВПиЖ для последующей профилактики первичных кровотечений посредством использования неселективных β -блокаторов или ЭЛВ [69].

Согласно полученным в нашем исследовании результатам, у 334 (45,8 из 729 пациентов без первичного кровотечения в анамнезе на момент включения в ЛОТП впервые развились первичные кровотечения из ВРВПиЖ. При ЭГДС у 542 из 729 пациентов из были выявлены ВРВ превышающие 5 мм. Однако, кровотечения развились у 254 (46,86%) из 542 больных, что демонстрирует недостаточную эффективность эндоскопического скрининга. Анализируя результаты проведенного исследования, достоверно установлено, что кровотечения развились у пациентов с диаметром ВРВ более 5 мм и снижением уровня тромбоцитов от исходного на момент включения (подглава 3.2.). Полученные данные были подтверждены позже нас Xie и соавт [235], которые установили, что значимыми предикторами первых кровотечений из ВРВПиЖ являются диаметр варикозных узлов в сочетании с площадью поперечного сечения. Однако, предсказательные возможности такого подхода, тем не менее, ограничены. Так, у значительной части пациентов при ЭГДС или не обнаруживается ВРВ, или же выявляются те ВРВ, которые не требуют проведения профилактической терапии [256, 69].

В проведенном нами исследовании (раздел 3.2) определены независимые переменные (предикторы), значимо влияющие на развитие первого эпизода кровотечения. Отношение рисков $HR > 1,0$ оказалось значимым для индекса FIB-4,

LSPS, ЖП и КТ/ДС, что позволило рассматривать эти факторы, как независимо влияющие на риск развития первого эпизода кровотечения. Другими исследователями неинвазивные маркеры первичных кровотечений из ВРВПиЖ такие как, индексы AAR, FIB-4, ЖП, APRI, LSPS, а также измерение ДС, ЖС определены в качестве предикторов развития кровотечения с высокой прогностической ценностью [129, 145, 211, 119, 205, 204, 68, 1, 212]. В других исследованиях установлено, что снижение уровня тромбоцитов достоверно влияет на развитие кровотечений [93, 104, 191].

Нами установлено, что риск развития первого эпизода кровотечения при ЖП $\geq 23,1$ кПа прогрессивно нарастает и достигает максимальных значений (HR=2,031) у пациентов, ожидающих ТП в сроки до 12 месяцев от момента включения в ЛОТП. В то же время при ЖП $< 23,1$ кПа указанный риск существенно меньше, достигая значения HR=1,002 в те же сроки. Также риск развития первого эпизода кровотечения прогрессивно нарастает при LSPS $\geq 3,5$ и достигает максимальных значений (HR=2,521) у пациентов, ожидающих ТП в сроки до 48 месяцев от времени операции, в то время как при LSPS $< 3,5$ он минимален, достигая значения HR= 0,774 в аналогичные сроки. В результате статистического анализа (раздел 3.4) мы установили, что независимым предиктором первого эпизода кровотечения из ВРВ может быть повышение активности АСТ более 88 ед/л.

Ряд исследований, демонстрировали разрозненные данные по отдельным предикторам. Так, опубликованное исследование Lin и соавт. [66] полностью подтверждает результаты нашей работы. Авторы установили, что индекс FIB-4 является значимым предиктором первого эпизода кровотечения, а у больных с HBV-ассоциированным циррозом печени значимым предиктором развития первого эпизода кровотечения оказался показатель LSPS в случае, если его значение превышало или было равно 5,5 [1]. Аналогично в некоторых работах в качестве предиктора первого эпизода кровотечений определена ЖП [55, 123]. В исследовании Liang и соавт. [191], установлено, что при меньшем соотношении КТ/ДС, тромбоцитопении, а также увеличении ДС риск кровотечения из ВРВ был

выше [191, 121, 64], что доказано в настоящей работе, и подтверждается и другими исследователями [267, 120]. Наши выводы подтверждаются также и исследованием El Sheref и соавт. [234], установившими в качестве независимых предикторов кровотечений из ВРВП наличие асцита и высокую активность АСТ. В этой связи уместно привести недавнее исследование, показавшее, что высокий уровень активности АСТ коррелирует с высокими показателями ЖП [111].

Таким образом, необходимо констатировать, что на данный момент имеются международные публикации исследований отдельно взятых предикторов первого кровотечения из ВРВ. Нами выполнен комплексный анализ неинвазивных и инвазивных предикторов кровотечений у пациентов, находящихся в ЛОТП на различных сроках), в результате которого значимыми предикторами развития первого эпизода кровотечения определены ВРВ превышающие 5 мм, увеличение FIB-4, $LSPS \geq 3,5$, $ЖП \geq 23,1$ кПа, снижение КТ/ДС, АСТ более 88 ед/л.

6.2 Предикторы рецидивных (повторных) кровотечений после профилактической терапии первой линии

В нашем исследовании повторное кровотечение из ВРВ состоялось у 39 (76,5%) из 51 пациентов, принимавших комбинацию ЭЛВ с приемом неселективных β -блокаторов в период ожидания ТП до 60 мес (раздел 3.5).

Высокая частота развития повторных кровотечений связана с отсутствием влияния ЭЛВ на патогенетическое звено развития ПГ и ВРВ, соответственно отсутствием влияния на уровень ГПВД [150, 224, 159], а также влиянием неселективных β -блокаторов лишь на часть пациентов: пропранолол на 10,1% – в 23,2% случаев, карведилол – на 18,6% – в 27,7% случаев [61]. Без предварительного определения гемодинамического ответа при высоком уровне ГПВД, назначение неселективных β -блокаторов предполагает неудачу лечения нечувствительных к приему данных препаратов пациентов [149, 251], что приводит к снижению эффективности комбинированной терапии ЭЛВ и неселективных β -блокаторов.

Результаты нашего исследования были подтверждены Ardevol и соавт. [123], показавших, что, несмотря на удовлетворительную эффективность вторичной профилактики повторных кровотечений комбинацией ЭЛВ с приемом неселективных β -блокаторов в сроки до 46 месяцев, у части пациентов развиваются повторные кровотечения в ранние сроки (до 6 недель). Однако в нашем исследовании частота повторных кровотечений в эти сроки, превышала вдвое аналогичный показатель в цитируемом исследовании, что обусловлено большей выборкой включенных пациентов (51 и 369 пациентов).

Декомпенсация цирроза печени сопровождается повышением индекса MELD, нарастанием выраженности ПЭ и асцита, появлением РА, развитием повторных кровотечений и увеличением выраженности клинически значимой портальной гипертензии [69, 73, 154, 214, 168, 208].

При сравнении пациентов с состоявшимся кровотечением и без такового нами установлены достоверные различия в показателях гемоглобина, креатинина, индексов MELD-Na и СТР, количества последовательных ЭЛВ, уровне среднего значения ГПВД. Данные показатели мы представили как вероятные факторы риска развития кровотечения из ВРВ. По данным зарубежных авторов к факторам риска повторных кровотечений относят диаметр ВРВ, возраст пациента, длительность цирроза печени, высокий уровень градации поражения печени по шкале СТР [218, 134, 278].

При сравнении пациентов с ГПВД ≤ 14 мм рт.ст. и ГПВД > 14 мм рт. ст. нами показано, что доля пациентов с повторными кровотечениями была достоверно выше при ГПВД > 14 мм рт. ст. Это согласуется с результатами множества исследований, показавших, что важнейшим фактором развития кровотечений из ВРВПиЖ [150, 224, 159, 208, 259] и их рецидивов [223, 184] является прогрессирующее нарастание значений ГПВД и отсутствие гемодинамического ответа на неселективные β -блокаторы [223].

Нами в однофакторном и в многофакторном статистическом анализе установлено, что значимыми независимыми предикторами развития повторных

кровотечений оказались показатели выраженности (степени) ПЭ, ГПВД (кат.) и ГПВД >14 мм рт.ст..

Значимые независимые предикторы (показатели MELD-Na, СТР и концентрация креатинина) при однофакторном анализе, показали отсутствие значимого влияния на риск развития повторных кровотечений при проведении многофакторного анализа. Известно, что при значениях ГПВД ≥ 10 мм рт.ст. появляются признаки КЗПГ, прогрессирующее течение которой коррелирует с прогрессирующим развитием декомпенсации (увеличение размеров ВРВ с угрозой их разрыва, развитие кровотечений, асцита, ПЭ) [208]. ГПВД является прогностическим фактором для пациентов с циррозом [209, 224, 208] и широко используется в качестве предиктора наличия асцита, ПЭ, первого эпизода кровотечения и повторных кровотечений [151, 208].

Нами установлено, что при увеличении ГПВД на 1 мм рт.ст. риск повторных кровотечений увеличивается в 1,324 раза, а при значениях ГПВД >14 мм рт.ст. риск повторных кровотечений увеличивается 3,837 раза. Также в нашем исследовании установлено, что значения ГПВД ≤ 14 мм рт.ст., как и выраженность асцита, не имеют прогностического значения при определении риска развития повторных кровотечений, т.к. отношение рисков этих значимых предикторов при многофакторном анализе регрессионной модели Кокса – HR <1 (0,591 и 0,613, соответственно). В подтверждение полученных данных приведем параллельно проведенное исследование Liu и соавт. [55], показавшее, что ГПВД <15 мм рт.ст. не является предиктором ранних повторных кровотечений, развившихся после первого эпизода кровотечения у больных с асцитом.

Таким образом, нами установлено, предикторами повторных кровотечений после проведения «профилактической терапии первой линии» являются степень асцита, ПЭ, значение показателя 14 мм рт.ст. > ГПВД ≤ 14 мм рт.ст..

6.3 Первичная профилактика кровотечений

Первичная профилактика пациентам с асцитом и ВРВ большого диаметра в нашем исследовании проводилась в соответствии с международными критериями по лечению КЗПГ [112, 69].

Мы проанализировали результаты лечения 188 пациентов с асцитом декомпенсированным циррозом печени. В результате нами установлено, что в сроки от 1,5 месяцев до 36 месяцев в сравниваемых группах кровотечения из ВРВПиЖ в группе больных, принимавших в течение этого периода неселективные β -блокаторы, кровотечения из ВРВПиЖ развились у достоверно реже. Однако, было установлено, что прием неселективных β -блокаторов эффективен не у всех пациентов с асцитом. К подобным выводам пришли и в ряде других исследований. Так из 452 пациентов с асцитом хронический ответ на прием неселективных β -блокаторов (снижение ГПВД на более чем 20% от исходного уровня) был получен только у 188 больных циррозом печени (42%) [172]. Установлено, что развитие кровотечений из ВРВ были у пациентов нечувствительных к неселективным β -блокаторам. Однако несмотря на то, что по нашим данным выживаемость пациентов с асцитом, получавших неселективные β -блокаторы во время пребывания в ЛОТП, была значимо выше, влияние неселективных β -блокаторов на выживаемость пациентов с декомпенсированным циррозом печени неоднозначно. Выводы авторов, исследовавших эту проблему, различны и порой прямо противоположны. В нашем ретроспективном исследовании (раздел 4.2) результатов профилактики первичных кровотечений у 350 пациентов с асцитом и без него (278 из них проводилась профилактика неселективными β -блокаторами, и 72 из них без таковой) были получены данные о лучшей выживаемости в группе без назначения профилактики неселективными β -блокаторами. Подобные результаты были получены в исследовании Sersté и соавт. [115], в котором выживание пациентов с резистентным асцитом при приеме пропранолола было ниже. В ряде научных публикаций вообще не удалось доказать влияния неселективных β -блокаторов на выживаемость пациентов [122,

221, 126]. В связи с тем, что в нашем исследовании, выживаемость пациентов из ЛОТП, не получавших неселективные β -блокаторы или карведилол, была значительно выше, мы связали с наличием у пациентов «терапевтического окна». Для объяснения этого феномена мы обратились к исследованиям А. Krag и соавт. [264, 169], впервые сформулировавших гипотезу «открытого или закрытого терапевтического окна» для неселективных β -блокаторов в случае их использования у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и РА. В целях проверки этой гипотезы мы разделили группу пациентов, получавших неселективные β -блокаторы на две подгруппы: с наличием «терапевтического окна» и без него. Впервые удалось доказать на большом материале, что выживаемость пациентов, получавших неселективные β -блокаторы при наличии «терапевтического окна» и отсутствии РА, значительно выше, чем в группе больных, получавших эти препараты в ЛОТП при отсутствии «терапевтического окна» и наличии РА. Нами было установлено, что при наличии РА в течение длительного периода (от 1 до 36 мес), риск развития кровотечения выше при применении пропранолола, чем при использовании окспренолола, надолола и карведилола.

С целью дальнейшего изучения возможностей первичной профилактики кровотечений из ВРВПиЖ мы провели сравнение результатов применения неселективных β -блокаторов или карведилола (104) и ЭЛВ (82). Мы не получили значимых различий в частоте развития кровотечений и выживаемости в сравниваемых группах при сроках наблюдения до 36 месяцев. К подобным выводам пришли Wei и соавт. [171], сравнившие эффективность карведилола и ЭЛВ и не установившие значимых различий в частоте кровотечений. Для нас очевидно, что для повышения выживаемости пациентов в ЛОТП и снижения дальнейшей декомпенсации пациентов с циррозом печени, необходимо выделять когорты пациентов, отвечающих и не отвечающих на терапию стандартными неселективными β -блокаторами и карведилолом на основе мониторингирования гемодинамического ответа (определение ГПВД) [112, 180]. Однако, в ходе нашего исследования мы установили, что в обеих сравниваемых группах развилась рефрактерность к проводимой терапии асцита, частота которой была значимо

выше в группе больных, получавших неселективные β -блокаторы, чем в группе больных, подвергшихся ЭЛВ. Помимо этого, в группе больных, получавших препараты, увеличилась пропорция пациентов с 3-й степенью асцита. Мы также установили, что за 18-месячный период пребывания пациентов в ЛОТП значительно увеличилась пропорция пациентов с острым повреждением почек 2–3-й стадий у лиц, получавших неселективные β -блокаторы. Мы показали, что развитие летального исхода при приеме неселективных β -блокаторов определяют два независимых фактора риска: показатель САД и наличие острого повреждения почек. Наши данные нашли отражение в исследовании Sersté и соавт. [262], в котором использование неселективных β -блокаторов сопровождалось снижением САД, а также развитием острого повреждения почек при длительном приеме.

В результате проведенного комплексного исследования пациентов, ожидающих трансплантацию печени и не имевших в анамнезе кровотечений из ВРВПиЖ, доказана необходимость первичной профилактики кровотечений с использованием неселективных β -блокаторов у больных с «открытым терапевтическим окном» и контролируемым асцитом. У лиц, нечувствительных к действию неселективных β -блокаторов и/или с резистентным асцитом доказана эффективность ЭЛВ в первичной профилактике кровотечений. Важным в развитии этой темы представляется проведение пробы острого гемодинамического ответа для выявления пациентов, чувствительных к неселективным β -блокаторам. К недостаткам нашего исследования следует отнести ограничение технических возможностей центра в определении ГПВД и, следовательно, отсутствие возможности определения острого и хронического гемодинамического ответа на данные препараты. В процессе дальнейшего наблюдения за пациентами ключевое значение имеет выявление предикторов первого эпизода кровотечения, таких как диаметр ВРВ более 5 мм, увеличение индекса FIB-4, $LSPS \geq 3,5$, жесткость печени (ЖП) $\geq 23,1$ кПа, снижение соотношения КТ/ДС, уровень АСТ выше 88 ед/л или увеличение диаметра селезенки более 13,4 см. Наличие этих факторов обосновывает изменение тактики ведения пациента в ЛОТП. Если пациент чувствителен к неселективным β -

блокаторам и выявлены предикторы первого эпизода кровотечения, продолжение терапии и наблюдение в ЛОТП остается оправданным. Однако при отсутствии чувствительности к β -блокаторам, закрытии «терапевтического окна», выявлении предикторов на разных этапах ожидания трансплантации или развитии резистентного асцита предпочтение следует отдавать ЭЛВ с последующим повышением приоритета трансплантации печени, чтобы избежать декомпенсации состояния пациента и предотвратить первый эпизод кровотечения.

6.4 Предикторы рецидивных (повторных) кровотечений после профилактической терапии второй линии

В нашем исследовании (раздел 3.6) выявлено, что у 20 из 51 пациента, которым была выполнена имплантация ПТФЭ-TIPS после неудачи вторичной профилактики кровотечений комбинацией неселективных β -блокаторов и ЭЛВ, в сроки до 30 месяцев развились повторные кровотечения. Независимыми факторами развития рецидивных кровотечений у данных больных нами определены снижение ГПД $< 30\%$ от базального значения его уровня (наблюдалось у 12 из 20 пациентов (60,0%)), тромбоз шунта (выявлен у 14 из 20 пациентов (70,0%)) и уровень ГПД (PPG) > 10 мм рт.ст. (риск развития повторных кровотечений нарастает во времени, достигая максимальных значений (HR = 1,009)).

Наши выводы подтверждаются Rosenqvist и соавт. [271] установившими, что предикторами повторных кровотечений после имплантации системы TIPS являются тромбоз шунта и величина ГПД ≥ 5 мм рт.ст. после имплантации TIPS. В другом исследовании показано, что уровень ГПД после имплантации TIPS, равный 8,5 мм рт.ст. является значимым для развития тромбоза шунта [219]. Biecker и соавт [222] показали, что у пациентов со снижением ГПД после процедуры имплантации системы менее 30% установлен самый высокий риск развития повторных кровотечений.

В нашем исследовании (раздел 3.7) показано, что у больных, подвергшихся имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен (терапия второй линии) вследствие неудачи предшествующей терапии первой линии (комбинация ЭЛВ с приемом неселективных β -блокаторов), в 16 из 54 наблюдений (29,6%) произошло, развитие повторных кровотечений в сроки до 30 недель после операции. Доля рецидивных кровотечений после имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен в нашем исследовании превышает данные других исследователей. Zhao и соавт. [128] показали, что повторные кровотечения развились в течение среднего значения 32,5-месячного периода у 17,6% пациентов. В группе же пациентов, подвергшихся только имплантации TIPS, частота повторных кровотечений была выше и составила 23,2% за то же время наблюдения. К аналогичным данным пришли авторы мета-анализа [97], установившие, что в сравнении с имплантацией шунта, комбинация TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен обусловила значимо более низкий уровень частоты повторных кровотечений.

Большая частота повторных кровотечений после операции TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен в нашем исследовании при сравнении с данными других авторов может быть объяснена несколькими обстоятельствами.

Во-первых, успех профилактики повторных кровотечений после имплантации TIPS или TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен связан уровнем ГПД после установления шунта. В нашем исследовании установлено, что ГПД > 10 мм рт.ст. после операции TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен увеличивает частоту повторных кровотечений и, являясь значимым независимым предиктором, увеличивает риск их развития. Bosch [78] подтвердил, что для предупреждения повторных кровотечений после имплантации стента уровень ГПД должен снизиться до уровня менее 12 мм рт.ст. (или на 50% и более от уровня ГПД до имплантации стента). Другие исследователи также показали, что ГПД после операции TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен является независимым предиктором развития повторных кровотечений [99, 173]. Увеличение величины ГПД на 1 мм рт.ст. увеличивает риск развития повторных

кровотечений на 9% [173]. В нашем исследовании при проведении многофакторного анализа регрессии Кокса риск развития повторных кровотечений был еще выше, чем в цитируемом исследовании в случае, если ГПД после операции TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен был более 10 мм рт.ст.. Так увеличение величины этого градиента на 1 мм рт.ст. ассоциируется с увеличением риска повторных кровотечений на 16,8%.

Во-вторых, увеличение частоты повторных кровотечений после операции TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен может быть обусловлено развитием более частой дисфункции шунта (тромбозом) в нашем исследовании. Так дисфункция шунта произошла у 14 (25,9%) пациентов из 54 больных, подвергшихся операции имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен в течение 30 мес. У Jahangiri и соавт. первичный тромбоз TIPS возник в 17 случаях (9,8%) в период до 24 месяцев наблюдения после проведения шунтирования, а через 5 лет дисфункция шунта определялась на уровне 21,8% [238].

В нашем исследовании из 16 больных с развившимися повторными кровотечениями после операции TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен дисфункция шунта произошла у 11 (68,75%), а у пациентов без развития повторных кровотечений у 3 из 38, что составило 7,89% случаев и было значимо ниже аналогичного показателя в сравниваемой группе. В этой связи уместно привести результаты исследования Rosenqvist и соавт., показавших, что повторные кровотечения после имплантации TIPS связаны с тромбозом шунта с одной стороны, а с другой – с величиной ГПД после установки TIPS. Авторы заключили, что величина ГПД ≥ 5 мм рт.ст. после имплантации TIPS ассоциируется с увеличением риска повторных кровотечений, и риска развития дисфункции шунта [271]. В другом исследовании показано, что уровень ГПД после имплантации TIPS, равный 8,5 мм рт.ст., является значимым для развития тромбоза шунта [219].

В проведенном нами исследовании впервые доказано, что тромбоз шунта является независимым предиктором повторных кровотечений после проведения операции TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен. К подобным выводам пришли Jahangiri и соавт. [238]. Вторым независимым предиктором риска повторных кровотечений после операции TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен, установленным нами как в однофакторном, так и в многофакторном исследовании, стала выраженность асцита. Мы считаем, что прогрессия асцита является следствием изменений портальной гемодинамики и поэтому может снижать вероятность развития повторных кровотечений, поскольку отношение рисков для этой независимой переменной оказалась $HR < 1$. В подтверждение нашего вывода приводим исследование Liu и соавт. [257], установивших, что прогностическая ценность ГПВД, являющегося независимым предиктором ранних повторных кровотечений в случае отсутствия асцита, ниже у больных с его наличием. Третьим значимым предиктором развития повторных кровотечений после операции TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен в многофакторном анализе, проведенном нами, стало недостаточное снижение ГПД после имплантации шунта по отношению к его базальному уровню ($< 30\%$). Biesker и соавт. показали, что величина снижения ГПД менее 30% после имплантации TIPS является независимым предиктором повторных кровотечений [222].

Таким образом, нами впервые проведено комплексное исследование, выявившее предикторы повторных кровотечений, развившихся несмотря на проводимые профилактические мероприятия вследствие прогрессирования портальной гипертензии, что позволило определить группы риска рецидивных геморрагий из ВРВПиЖ и обосновать необходимость перехода от методов «терапии первой линии» к более радикальным подходам, включая повышение приоритета трансплантации печени у пациентов из группы высокого риска.

6.5 Профилактика (вторичная) повторных кровотечений

Вторичная профилактика служит целям предупреждения повторных кровотечений из ВРВ, вероятность которых в течение первого года после первого эпизода составляет 60%, а риск летального исхода – 33% по данным нескольких авторов [77, 209, 139]. В настоящее время рекомендованные способы вторичной профилактики кровотечений включают фармакотерапию, интервенционные эндоскопические процедуры, установление TIPS и комбинации этих методов [98].

В нашем исследовании в целях вторичной профилактики кровотечений из ВРВ (глава 5) мы использовали комбинацию неселективных β -блокаторов и ЭЛВ, являющуюся терапией «первой линии» в соответствии с рекомендациями Baveno VI и Baveno VII [112, 69], которая эффективна в сроки до 2 лет после ее первоначального применения [112, 139]. После 2 лет ее использования риск повторных кровотечений увеличивается с 29 % до 57 %, а риск развития смерти – с 16 % до 26 % [98]. По данным Garcia-Tsao и соавт. [209] риск развития повторных кровотечений в течение года составляет 60%, несмотря на проводимую профилактику кровотечений.

В нашем исследовании показана высокая частота повторных кровотечений у пациентов, которым проводилась вторичная профилактика посредством комбинации ЭЛВ с неселективными β -блокаторами, которая достигла 100 % в течение 24 месяцев.

С полученными нами результатами соотносятся результаты исследования Liu и соавт. [276], в котором установлено что ни ЭЛВ, ни прием неселективных β -блокаторов, ни комбинация ЭЛВ с приемом данных препаратов не обеспечили надежную профилактику повторных кровотечений из ВРВП. Это объясняется, тем что ЭЛВ не влияет на уровень ГПВД при прогрессии КЗПГ [228], а прием неселективных β -блокаторов не обеспечивает желаемого снижения уровня этого показателя [251]. В свою очередь_Незначительный уровень снижения ГПВД при использовании пропранолола (10,1% – 23,2%) и карведилола (18,6% – 27,7%)

[100], возможно, связан с отсутствием ответа на прием этих препаратов у части пациентов [251, 61].

Мы полагаем, что наличие чувствительных и нечувствительных к неселективным β -блокаторов среди пациентов с КЗПГ обуславливает снижение эффективности вторичной профилактики повторных кровотечений комбинацией ЭЛВ в сочетании с приемом β -блокаторов. Установлено, что частота повторных кровотечений у ГПВД-нечувствительных значительно превышает аналогичный показатель у ГПВД-чувствительных пациентов на использование пропранолола [223].

Так же в качестве вторичной профилактики повторных кровотечений из ВРВП нами впервые была применена методика операции азигопортального разобщения, которая выполнялась пациентам с состоявшимся кровотечением после консервативного гемостаза при стабилизации общего состояния по оригинальной, разработанной в нашем центре методике [44]. В результате мы получили отсутствие рецидивов кровотечений в течение 2-х лет в период ожидания ТП. В проведенных нами ранее исследованиях нами было показано успешное использование данной в профилактике повторных кровотечений из ВРВП с отсутствием рецидивов кровотечений в течение 3-х лет [50]. Однако, данный метод имеет ограничения - в настоящем исследовании показано развитие кровотечений из ВРВЖ, которое составило 48,1% случаев в указанные сроки наблюдения. В то время как, использование процедуры ЭЛВ в комбинации с приемом неселективных β -блокаторов не привело к развитию кровотечений из ВРВЖ ни в одном случае (раздел 5.2).

Различие в частоте кровотечений из ВРВЖ при использовании ЭЛВ в комбинации с приемом неселективных β -блокаторов и при выполнении азигопортального разобщения, на наш взгляд, объясняется динамикой ГПВД после этих инвазивных вмешательств. Abrahams и соавт. установлено, что выполнение ЭЛВ не влияет на рост ГПВД [150], а Sinagra и соавт. установили незначительное снижение ГПВД после терапии пропранололом или карведилолом [251]. В то же время, операция азигопортального разобщения, обуславливая

разобщение портокавальных связей и уменьшая приток крови к ВРВ кардиоэзофагеальной области, не обеспечивает снижение ГПВД и может осложняться развитием кровотечений из ВРВЖ.

Нами проведен сравнительный анализ профилактики повторных кровотечений из ВРВПиЖ у пациентов с резистентным и контролируемым асцитом комбинацией ЭЛВ и неселективных β -блокаторов и имплантацией ПТФЭ-TIPS в период 24-48 недель месяцев, в котором мы установили высокий уровень повторных кровотечений. Отметим, что первые рецидивы кровотечений произошли в первые 8-10 недель от начала проведения вторичной профилактики повторных кровотечений при обеих формах асцита и обоих методах профилактики. При увеличении срока ожидания ТП (более 10 недель от начала профилактических мероприятий) пропорция больных с повторными кровотечениями достигла 100% у больных с обеими формами асцита в случае использования комбинации ЭЛВ и неселективных β -блокаторов, в то время как использование ПТФЭ-TIPS дало достоверно меньшую частоту повторных кровотечений к окончанию срока наблюдения. Отметим, что в нашем исследовании развитие повторных кровотечений происходило у больных с асцитом, резистентным и нерезистентным к терапии диуретиками, с высоким показателем индекса MELD-Na, а также со значимой пропорцией пациентов с ВРВ 2-й и 3-й степени выраженности.

К подобным результатам, пришли в других исследованиях, которые показали, что доля пациентов без повторных кровотечений была выше в группе пациентов с имплантацией TIPS, чем в группе, получивших профилактику комбинацией ЭЛВ и неселективных β -блокаторов (93% и 62% соответственно, $p < 0,001$), а риск развития кровотечения ниже в после имплантации ПТФЭ-TIPS [229, 242, 228, 105, 141].

Miao и соавт. [98] провели мета-анализ РКИ в целях сравнительной оценки эффективности всех предложенных методов профилактики повторных кровотечений у больных с декомпенсированным циррозом печени. Проанализированы 48 РКИ с общим количеством 4415 пациентов с циррозом

печени и ПГ, имевших в анамнезе эпизод недавно происшедшего кровотечения из ВРВП. Авторы мета-анализа заключили, что комбинация неселективных β -блокаторов и изосорбида мононитрата значительно выше снижает летальность пациентов, чем комбинация ЭЛВ и неселективных β -блокаторов (63,9% и 49,6%, соответственно). Имплантация TIPS более эффективна в профилактике повторных кровотечений (98,8%), но не оказывает существенного влияния на выживаемость пациентов

В течение 2-х лет декомпенсация цирроза печени и рост ГПВД при обеих формах асцита приводит к росту частоты развития кровотечений у пациентов получающих комбинацию ЭЛВ и неселективных β -блокаторов чаще, чем после имплантации TIPS.

Как установлено Liu и соавт. [276] при росте ГПВД или ГПД ≥ 25 мм рт.ст. ни ЭЛВ, ни терапия неселективными β -блокаторами, ни их совместное применение не обеспечивают надежную профилактику повторных кровотечений из ВРВПиЖ

Нами показано, что частота повторных кровотечений при пребывании в ЛОТП в течение 2-х лет колеблется от 57 до 100% в зависимости от метода профилактики и формы асцита. Это частично согласуется с данными Lv. и соавт. [229], показавших, что частота повторных кровотечений в течение 2-х лет после первого эпизода кровотечения колеблется в интервале от 29 до 57%.

В нашем исследовании установлено, что в период от 24 до 48 недель ожидания ТП, повторные кровотечения из ВРВПиЖ развились у 37 из 55 пациентов (67,3%), подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS и у 29 из 54 больных, подвергшихся процедуре ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен (53,7%). Нами показано посредством метода Каплана-Майера с определением Log-Rank критерия, что пропорция повторных кровотечений из ВРВПиЖ у лиц, подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией значительно ниже, чем у больных с имплантацией ПТФЭ-TIPS.

Наши данные подтверждаются исследованием Jaber и соавт. [272]. Авторы этого исследования включили анализ данных, полученных из баз данных PubMed, EMBASE, Scopus и Cochrane, касающихся осложнений при использовании ПТФЭ-TIPS и ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен у больных с циррозом печени. В исследование вошли данные 11 РКИ, включившие 1075 пациентов (597 с имплантацией ПТФЭ-TIPS и 478 с имплантацией ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен). Частота повторных кровотечений из ВРВПиЖ у пациентов при имплантации ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен была достоверно ниже, чем при имплантации ПТФЭ-TIPS (RR 0,59; 95%ДИ 0,43–0,81; $p=0,001$).

Наше исследование подтверждается также мета-анализом, проведенным Zhao и соавт. [128]. Авторы включили в это исследование 1136 пациентов с циррозом печени (568 с имплантацией ПТФЭ-TIPS и 568 с имплантацией ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен). Частота повторных кровотечений из ВРВПиЖ оказалась значимо ниже у больных с имплантацией ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен, чем у больных с имплантацией ПТФЭ-TIPS (RR 0,77; 95%ДИ 0,59–0,99; $p=0,04$).

Нами показано, что повторные кровотечения из ВРВЖ в течение 48 недель после имплантации ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен отсутствовали, в то время как в группе пациентов, подвергшихся имплантацией ПТФЭ-TIPS, они составили 52,7%. При использовании метода Каплана-Майера с определением Log-Rank критерия было установлено значимое различие ($p=0,0001$) между долями пациентов с развитием повторных кровотечений из ВРВЖ у лиц, подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS или имплантации ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен.

Наше исследование подтверждается РКИ, проведенным Shah и соавт. [92]. Авторы установили, что после имплантации ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен повторные кровотечения из ВРВЖ составили 0% (срок наблюдения 22,9 месяцев), в то время как у больных, подвергшихся имплантации ПТФЭ-TIPS, они составили 23% ($p=0,05$).

В нашем исследовании показана высокая частота повторных кровотечений у пациентов, ожидавших ТП в течение 24 месяцев, которым проводилась вторичная профилактика посредством использования терапии первой линии (ЭЛВ в комбинации с приемом неселективных β -блокаторов). Развитие повторных кровотечений на фоне этой стратегии профилактики началось уже с первых недель от проведения процедуры ЭЛВ в комбинации с приемом неселективных β -блокаторов и продолжилось вплоть до 24 месяцев (100% случаев).

В результате проведенного исследования нами была разработана оригинальная стратегия вторичной профилактики повторных кровотечений из ВРВПиЖ. При неэффективности первичной профилактики рекомендуется терапия первой линии, включающая комбинацию неселективных β -блокаторов и ЭЛВ, которая доказала свою эффективность, превосходящую монотерапию β -блокаторами, независимо от наличия асцита. В случае неудачи терапии первой линии методом выбора становится имплантация ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен, что значительно снижает риск рецидивов по сравнению с использованием TIPS без эмболизации. Однако применение этих методов может быть ограничено из-за непереносимости препаратов, недоступности или технических сложностей. В таких случаях допустимо использование одного из компонентов терапии (β -блокаторы или ЭЛВ), а у пациентов с резистентным асцитом рекомендуется выполнение TIPS. При невозможности выполнения TIPS или ЭЛВ рекомендуется азигопортальное разобщение, которое также эффективно в качестве экстренного метода при раннем рецидиве кровотечения. Важным элементом оригинальной стратегии является регулярный мониторинг предикторов повторных кровотечений для оценки эффективности применяемых методов и своевременного пересмотра тактики, включая рассмотрение вопроса о приоритетности трансплантации печени. Таким образом, предложенный подход подчеркивает необходимость индивидуализации лечения с учетом доступности методов, клинического состояния пациента и динамического контроля за его состоянием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного нами исследования выявлены значимые предикторы первого эпизода кровотечения из ВРВПиЖ у пациентов с циррозом печени, находящихся в ЛОТП:

- диаметр ВРВ более 5 мм,
- увеличение индекса FIB-4,
- показатель LSPS $\geq 3,5$,
- жесткость печени $\geq 23,1$ кПа,
- снижение соотношения КТ/ДС,
- уровень АСТ более 88 ед/л,
- увеличение диаметра селезенки $> 13,4$ см.

Выявление данных предикторов позволяет определить риск возникновения варикозного кровотечения и обосновать необходимость первичной профилактики. На основании полученных данных нами доказана эффективность применения неселективных β -блокаторов у пациентов с контролируемым асцитом и наличием "терапевтического окна". В случае «закрытого терапевтического окна» или наличия резистентного асцита нами доказана эффективность ЭЛВ в первичной профилактике кровотечений.

На следующем этапе мы выделили предикторы повторных кровотечений, которые развились несмотря на проведение первичной профилактики на фоне прогрессирования портальной гипертензии:

- степень асцита,
- наличие печеночной энцефалопатии,
- ГПВД > 14 мм рт.ст.

Эти предикторы позволяют сформировать группы риска развития рецидива кровотечения и обосновать переход к более инвазивным методам профилактики или повышению приоритета трансплантации печени.

На основании полученных результатов нами предложена оригинальная стратегия вторичной профилактики повторных кровотечений. На первом этапе

рекомендуется комбинированная терапия, включающая неселективные β -блокаторы и ЭЛВ. Данный подход показал более высокую эффективность по сравнению с монотерапией неселективными β -блокаторами. В случае неэффективности терапии первой линии нами доказано, что методом выбора становится имплантация TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен. В случаях, когда применение неселективных β -блокаторов, TIPS или ЭЛВ невозможно из-за противопоказаний или технических ограничений, рекомендуется использование отдельных компонентов терапии (только неселективные β -блокаторы или только ЭЛВ) или выполнение азигопортального разобщения. При отсутствии технической возможности выполнения TIPS или ЭЛВ, рекомендуется выполнить азигопортальное разобщение.

Регулярное обследование пациентов на предмет выявления предикторов повторных кровотечений играет ключевую роль в оценке эффективности применяемых методов профилактики. При неэффективности консервативных мер или ухудшении состояния пациента рекомендуется пересмотр приоритетности трансплантации печени. Это позволяет своевременно предотвратить декомпенсацию состояния потенциальных реципиентов и улучшить прогноз дожития до трансплантации.

Проведенные исследования подчеркивают важность индивидуального подхода к профилактике и лечению кровотечений из ВРВПиЖ у пациентов с циррозом печени, состоящих в листе ожидания трансплантации печени. Комплексный анализ предикторов, своевременное применение профилактических мер и регулярный скрининг состояния пациентов позволяют снизить риск кровотечений и улучшить прогноз дожития до трансплантации. В случае своевременного выявления неэффективности методов профилактики кровотечений на основании мониторинга предикторов кровотечения, позволяет повысить приоритет трансплантации печени у данной категории пациентов, что также является ключевым фактором в улучшении прогноза дожития до трансплантации потенциальных реципиентов.

Перспективой дальнейших разработок темы нашего исследования нами видится следующее. Важнейшим условием повышения эффективности профилактики кровотечений является проведение пробы острого гемодинамического ответа, которая позволяет выявить пациентов, чувствительных к приему неселективных β -блокаторов, что позволит повысить эффективность данного вида профилактики кровотечений. У лиц, нечувствительных к неселективным β -блокаторам, т.е. с отрицательной пробой гемодинамического ответа, или же в зависимости от градации ГПВД, имеет смысл определять показания к выполнению ранней имплантации TIPS для профилактики повторных варикозных кровотечений.

ВЫВОДЫ

1. Независимыми предикторами первого эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у пациентов при длительности ожидания трансплантации печени до 12 мес являются: увеличение диаметра варикозно расширенных вен >5 мм, показатель жесткости печени $\geq 23,1$ кПа, увеличение диаметра селезенки, снижение количества тромбоцитов в крови и индекса КТ/ДС; у пациентов при ожидании трансплантации печени до 48 мес: увеличение показателей активности АСТ, индекса фиброза печени FIB-4, соотношение LSPS $\geq 3,5$, снижение индекса КТ/ДС.

2. Независимыми предикторами рецидивов кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка являются: прогрессирование асцита и печеночной энцефалопатии, величина градиента печеночного венозного давления >14 мм рт.ст.; после имплантации системы политетрафторэтилен-TIPS предикторами являются: тромбоз шунтирующей системы, уровень градиента портального давления >10 мм рт.ст., снижение последнего до уровня менее 30% от базального в сроки до 30 недель от времени операции, а после имплантации ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен - в течение 40 недель.

3. У пациентов, принимающих неселективные β -блокаторы или карведилол достоверно ниже частота кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка и летальность (52,6% и 95,6% состоявшихся кровотечений, соответственно, $p=0,0001$; выживаемость пациентов - 40,2% и 4,4%, соответственно, $p=0,0001$). Выживаемость пациентов, получавших неселективные β -блокаторы при наличии «терапевтического окна» значимо выше, чем в группе больных без такового; при отсутствии «терапевтического окна» независимым предиктором летальности является резистентный асцит.

4. У пациентов без асцита частота развития первичных кровотечений и показатели выживаемости достоверно не различаются при первичной профилактике неселективными β -блокаторами и эндоскопическим лигированием вен; у пациентов с асцитом выживаемость достоверно выше после эндоскопического лигирования вен.

5. У пациентов с резистентным асцитом и контролируемым мочегонными средствами асцитом, получавших неселективные β -блокаторами или карведилол в комбинации с эндоскопическим лигированием, частота развития рецидивов кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка ниже, чем при монотерапии неселективными β -блокаторами или карведилолом (52 и 21,5% соответственно, $p < 0,05$).

6. Операция азигопортального разобщения эффективна в профилактике повторных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и малоэффективна в профилактике повторных кровотечений из варикозно расширенных вен желудка.

7. При имплантации шунтирующей системы политетрафторэтилен-TIPS (ПТФЭ-TIPS) риск развития повторных кровотечений у пациентов с резистентным и контролируемым диуретиками асцитом ниже, чем у пациентов, получавших неселективные β -блокаторов в комбинации с эндоскопическим лигированием вен. Профилактика повторных кровотечений у больных с имплантацией ПТФЭ-TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен эффективнее, чем у пациентов без эмболизации.

8. Выявленные предикторы позволили обосновать выбор метода первичной и вторичной профилактики кровотечений, тем самым обеспечивая увеличение выживаемости пациентов в листе ожидания трансплантации печени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При ожидании трансплантации печени в сроки до 12 месяцев отбор пациентов для проведения первичной профилактики следует проводить соответственно следующим предикторам первого эпизода кровотечения: диаметру варикозно расширенных вен >5 мм, жесткости печени $\geq 23,1$ кПа, увеличению диаметра селезенки, снижению КТ и индекса КТ/ДС

2. При ожидании трансплантации печени в сроки до 48 месяцев отбор пациентов для проведения первичной профилактики следует проводить соответственно следующим предикторам первого эпизода кровотечения: АСТ, индекс FIB-4, LSPS $\geq 3,5$, снижение индекса КТ/ДС

3. При ожидании трансплантации печени в сроки до 60 месяцев отбор пациентов для проведения вторичной профилактики следует проводить соответственно предикторам повторных кровотечений: увеличению выраженности асцита и печеночной энцефалопатии, ГПВД >14 мм рт.ст.

4. В отсутствие резистентного асцита первичную профилактику следует проводить неселективными β -блокаторами или карведилолом; при наличии резистентного асцита использовать эндоскопическое лигирование вен.

5. При ожидании трансплантации печени в сроки до 12 месяцев. При проведении терапии «второй линии» следует отдавать предпочтение имплантации шунтирующей системы ПТФЭ-TIPS, которая наиболее эффективна в сочетании с эмболизацией желудочных вен, а при отсутствии такой возможности – операция азигопортального разобщения.

6. При неэффективности терапии «второй линии» следует рассматривать приоритетное по отношению к другим пациентам в листе ожидания выполнение ТП у данной категории больных.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AAR	-	индекс, отражающий соотношение AST/ALT
AASLD	-	Американская ассоциация по изучению заболеваний печени
AFMLT	-	(Age – Failure of liver – MELD-Na – Leukocytes – Thrombosis of Portal Vein Index) индекс тяжести цирроза печени, учитывающий: возраст; острую печеночную недостаточность, развившуюся на фоне хронической; значение индекса MELD-Na; количество лейкоцитов; наличие тромбоза воротной вены
APRI	-	индекс, отражающий соотношение AST к КТ
CIRAS	-	Cirrhotic Ascites Severity
CTP	-	Child-Turcotte-Pugh
EASL	-	Европейская ассоциация по изучению печени
FIB-4	-	индекс фиброза-4
HR	-	hazard ratio, отношение риска события
IAC	-	International Ascites Club
IVCP	-	inferior vena cava pressure
LS	-	liver stiffness
LSPS	-	индекс, отражающий соотношение ЖП, ДС и КТ
MELD	–	(Model for End Stage Liver Diseases) модель оценки тяжести конечной стадии заболеваний печени
MELD-Na	–	то же, что и MELD, но с учетом сывороточного натрия

PTFE	-	polytetrafluoroethylene
PVP	-	portal vein pressure
SS	-	spleen stiffness
TIPS	-	transjugular intrahepatic portosystemic shunt
TIPS+E	-	transjugular intrahepatic portosystemic shunt and embolization of extrahepatic collaterals
VNT	-	varices needing treatment
WHVP	-	wedged hepatic venous pressure
BPB	-	варикозно расширенные вены
BPBP	-	варикозно расширенные вены пищевода
BPBJ	-	варикозно расширенные вены желудка
BPBПЖ	-	варикозно расширенные вены пищевода и желудка
ГПВД	-	градиент печеночного венозного давления
ГПД	-	градиент портального давления
ДД	-	диастолическое давление
ДИ	-	доверительный интервал
ДС	-	диаметр селезенки
ДСВ	-	диаметр селезеночной вены
ЖП	-	жесткость печени
ЖС	-	жѐсткость селезенки
ЗПВД	-	заклинивающее печеночное венозное давление
КЗПГ	-	клинически значимая портальная гипертензия
КТ	-	количество тромбоцитов

ЛОТП	-	лист ожидания трансплантации печени
МНО	-	международное нормализованное отношение
МРТ	-	Магниторезонансная томография
НПВ	-	нижняя полая вена
ОТП	-	ортотопическая трансплантация печени
ПВ	-	печеночные вены
ПГ	-	портальная гипертензия
ППВ	-	правая печеночная вена
ПТФЭ	-	политетрафторэтилен
ПЭ	-	печеночная энцефалопатия
РА	-	резистентный асцит
РКИ	-	рандомизированное контролируемое исследование
СД	-	систолическое давление
САД	-	среднее артериальное давление
СВ	-	сердечный выброс
СПВД	-	свободное печеночное венозное давление
ТП	-	трансплантация печени
ТЭ	-	транзиентная эластография
УЗИ	-	ультразвуковое исследование
ЦВД	-	центральное венозное давление
ЭГДС	-	эзофагогастродуоденоскопия
ЭЛВ	-	эндоскопическое лигирование вен

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анисимов, А.Ю. Сравнительная оценка эффективности диагностики хирургического лечения больных портальной гипертензией / А.Ю. Анисимов, А.Ф. Якупов, С.Б. Сангаджиев // Вестник современной клинической медицины – 2013. — Т.6. — №5.
2. Боечко, Н.А. К вопросу о сотрудничестве государств в области донорства органов и трансплантологии / Н.А. Боечко, М.Г. Минина // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 107-111.
3. Варикозное расширение вен пищевода и желудка при портальной гипертензии. Эндоскопические методы остановки и профилактики кровотечений / М.М. Винокуров, З.А. Яковлева, Л.В. Булдакова, М.С. Тимофеева // Фундаментальные исследования. – 2013. - №7. – С.281-285.
4. Выбор метода хирургического лечения больных портальной гипертензией / В.М. Лебезев, Ю.Р. Камалов, Е.Д. Любимый [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. — 2015. — №20(1). — С. 37-44.
5. Гарбузенко, Д.В. Принципы первичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени / Д.В. Гарбузенко // Клиническая медицина. — 2016. — Т. 94. — № 7. — С. 503-509.
6. Герасимова, О.А. Применимость расчетных индексов фиброза у реципиентов трансплантата печени / О.А. Герасимова, Н.В. Марченко, И.И. Тилеубергенов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. 25, № 5. – С. 81.
7. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году. XV сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. 25. – № 3. – С. 8-30.
8. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2020 году XIII сообщение регистра Российского

трансплантологического общества / С.В. Готье, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23. – № 3. – С. 8-34.

9. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № 2. – С. 8-34.

10. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2023 году. XVI сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2024. — 26(3). — Р. 8-31.

11. Готье, С.В. Трансплантация печени: Руководство для врачей / С.В. Готье, Б.А. Константинов, О.М. Цирульникова. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 248 с.

12. Донова, Л.В. Оценка нарушений внутрипочечной гемодинамики у пациентов с портальной гипертензией методом комплексной эхографии / Л.В. Донова, М.С. Новрузбеков, В.Е. Сюткин // Трансплантология. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 25-32.

13. Ильинский, И.М. Исторические аспекты и современное представление об аутоиммунном гепатите. Когда показана трансплантация печени? (Обзор литературы) / И.М. Ильинский, О.М. Цирульникова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24, № 2. – С. 39-50.

14. Использование эндоскопического лигирования варикозных узлов в первичной профилактике кровотечений у пациентов с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени / В.Л. Коробка, В.Д. Пасечников, Р.В. Коробка [и др.] // Трансплантология. – 2023. – Т. 15, № 2. – С. 158-167.

15. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, М.С. Жаркова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2021. — №31(6). — С. 56–102.

16. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Национального научного общества инфекционистов по диагностике и лечению хронического вирусного гепатита / В.Т. Ивашкин, В.П. Чуланов, Н.А. Мамонова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2023. — №33(1). — С. 84-124.

17. Кокина, К.Ю. Результаты трансплантации печени в эпоху современной противовирусной терапии гепатита С / К.Ю. Кокина, Ю.О. Малиновская, Я.Г. Мойсюк // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2021. — Т. 23, № 1. — С. 15-23.

18. Кочеткова, Е.А. Медикаментозная коррекция портальной гипертензии у больных циррозом печени // Е.А. Кочеткова, М.А. Визе-Хрипунова, И.Г. Пащенко [и др.] // Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки. — 2015. — №1 (33). — С. 133–153.

19. Курабекова, Р.М. Перспективы применения искусственных нейронных сетей для решения задач клинической трансплантологии / Р.М. Курабекова, А.А. Бельченков, О.П. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2021. — Т. 23, № 2. — С. 177-182.

20. Лечение осложненной портальной гипертензии цирротического генеза: современный подход, нерешенные проблемы и пути их преодоления (обзор литературы) / Ю. В. Хоронько, В. Л. Коробка, В. М. Дурлештер [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — 2021. — № 1. — С. 31-40.

21. Лигирование варикозно расширенных вен пищевода как метод профилактики кровотечений портального генеза / К.В. Шишин, И.Г. Бакулин, И.Ю. Недолужко [и др.] // Фарматека. — 2016. — № 2. — С. 31-35.

22. Манукьян Г.В. Хирургические технологии в лечении портальной гипертензии // Хирургия печени: Оперативная техника и миниинвазивные технологии. Руководство для врачей / Манукьян Г.В. — МИА, 2016.

23. Методы лучевой диагностики в изучении анатомии печени потенциального донора при планировании трансплантации : Учебное пособие для

врачей-рентгенологов и врачей-трансплантологов / А. Н. Башков, Е. А. ИONOва, С. Э. Восканян [и др.]. – Москва : Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, 2022. – 66 с.

24. Мини-инвазивные способы лечения и профилактики пищеводно-желудочных кровотечений портального генеза / Б.Н. Котив, И.И. Дзидзава, С.А. Бугаев [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2022. – Т. 27, № 2. – С. 48-57.

25. Модуляция портального кровотока в качестве моста к трансплантации печени у пациентов с синдромом портальной гипертензии / О.О. Руммо, А.Е. Щерба, А.М. Федорук [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22, № 5. – С. 66.

26. Мошарова, А.А. Лечение и профилактика кровотечения из варикознорасширенных вен пищевода / А.А. Мошарова, А.Л. Верткин // Неотложная терапия. — 2012. — № 1. — С.12—19.

27. Обоснование необходимости симультанного применения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования и частичной эмболизации селезенки у больных портальной гипертензией на фоне цирроза печени / А.В. Шабунин, В.В. Бедин, П.А. Дроздов, [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. — 2022. — Т. 27. — № 2. — С. 13-19.

28. Операция трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (tips) у пациентов с портальной гипертензией в листе ожидания ортотопической трансплантации печени (ОТП) / А.В. Моисеенко, Д.А. Гранов, А.А. Поликарпов, И.И. Тилеубергенов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24, № 5. – С. 89.

29. Опыт наблюдения и ведения пациента с циррозом печени в условиях многопрофильного гепатологического центра / В.Е. Загайнов [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № 5. – С. 81-81.

30. Оценка десятилетнего опыта ведения пациентов с печёночной энцефалопатией в листе ожидания трансплантации печени Ростовской области /

Е.С. Пак, Р.В. Коробка, В.Д. Пасечников [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2024. – Т. 15, № 2. – С. 44-53.

31. Оценка четырехлетнего ведения листа ожидания трансплантации печени Ростовской области: перспективы снижения смертности в листе / В.Л. Коробка, Е.С. Пак, А.М. Шаповалов [и др.]// Медицинский вестник Юга России. — 2019. — №10(3). — С. 32–39.

32. Патент № 2737582 Российская Федерация, А61В 5/00 (2006.01) : G01N 33/49 (2006.01) : G01N 33/50 (2006.01), Способ оценки риска неблагоприятного исхода для больного циррозом, находящегося в листе ожидания трансплантации печени : № 2020113772: заявл. 03.04.2020: опубл. 01.12.2020 / Шаповалов А.М., Коробка В.Л., Кострыкин М.Ю., Пак Е.С.; заявитель Шаповалов А.М. – 19 с.: ил.

33. Патент №2761729 Российская Федерация, G01N 33.49 (2006.01) : G01N 33.50 (2006.01) : A61В 5/00 (2006.01) : A61В 8/00 (2006.01), Способ оценки риска смерти при циррозе печени : №2021111952: заявл. 26.04.2021: опубл. 13.12.2021 / Коробка В.Л., Шаповалов А.М., Пасечников В.Д., Кострыкин М.Ю., Хоронько Р.Ю., Коробка А.В.

34. Патогенез и клиническое значение синдрома гипердинамического кровообращения при циррозе печени. Обзор литературы / Катин М.Л., Гурова М.Ю., Прилуцкий П. С. [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2021. №1.

35. Первый опыт применения трансъюгулярного внутripеченочного портосистемного шунтирования в многопрофильном стационаре с программой трансплантации печени / А.В. Шабунин, В.В. Бедин, П.А. Дроздов, [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. — 2022. — Т. 27. — № 1.— С. 48-55.

36. Порто-системные шунтирующие операции в хирургии портальной гипертензии: от фистулы Экка до процедуры TIPS/ТИПС (посвящается 100-летнему юбилею операции мезентерико-кавального шунтирования, предложенной проф. Н.А. Богоразом) / Ю.В. Хоронько, А.В. Дмитриев, А.Э. Саркисов [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – №1. – С.28-34.

37. Портосистемные шунтирующие операции при осложненной портальной гипертензии: современные возможности мини-инвазивных технологий / Ю.В. Хоронько, Е.В. Косовцев, М.А. Козыревский [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2021. — №26(3). — С. 34-45.

38. Прогностические критерии кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных портальной гипертензией / С.Б. Жигалова, Манукьян Г.В., Шерцингер А.Г. и [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2018. — №23(4). — С. 76-85.

39. Развитие рекомпенсации у больных HCV-ассоциированным декомпенсированным циррозом печени после терапии современными препаратами прямого противовирусного действия / Коробка В.Л., Пак Е.С., Пасечников В.Д., Кострыкин М.Ю. // *Доказательная гастроэнтерология*. — 2019. — №8(4). — С. 1121. Korobka VL, Pak ES, Pasechnikov VD, Kostrykin MYu. Compensation of HCV-associated decompensated cirrhosis treated with modern direct-acting antiviral agents. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. — 2019. — №8(4). — P. 1121.

40. Различные варианты портосистемного шунтирования в лечении диуретикорезистентного асцита у больных циррозом печени / С. Я. Ивануса, С. А. Алентьев, И. Е. Онницев [и др.] // *Клиническая больница*. — 2021. — № 2(30). — С. 36-39.

41. Результаты трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке: опыт одного центра / Готье С.В., Монахов А.Р., Цирульникова О.М. [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2020. — Т. 25. — № 2. — С. 67-76.

42. Рекомендации по профилактике и лечению инфекций вирусами гепатита В и С у больных, находящихся в Листе ожидания трансплантации печени, и реципиентов печени / М. Ш. Хубутя, С. Э. Восканян, В. Е. Сюткин [и др.] // *Трансплантология*. — 2020. — Т. 12. — № 3. — С. 231-244.

43. Российское общество по изучению печени, Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В. И.

Покровского (НАСИБ). Клинические рекомендации: Хронический вирусный гепатит В. — 2024.

44. Способ хирургического лечения и профилактики рецидива кровотечений при варикозном расширении вен пищевода и кардиального отдела желудка. Патент на изобретение RU2412657C1. В.Л. Коробка, А.М. Шаповалов, О.Я. Данильчук, Р. В. Коробка.

45. Трансплантация печени при метастазах нейроэндокринных опухолей. Обзор литературы и клиническое наблюдение / С. Э. Восканян, А. И. Артемьев, Е.В. Найденов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 33-45.

46. Трансплантация печени при нерезектабельной опухоли Клацкина: первые отдаленные результаты - опыт одного центра / Д.А. Гранов, И.И. Тилеубергенов, А. Р. Шералиев [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2024. – Т. 26, № 1. – С. 8-19. – DOI 10.15825/1995-1191-2024-1-8-19.

47. Трансплантация печени при циррозе, осложненном неопухолевым тромбозом мезентерикоportalной системы / С. Э. Восканян, А. И. Артемьев, Е. В. Найденов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2022. – Т. 27, № 4. – С. 71-83. – DOI 10.16931/1995-5464.2022-4-71-83. (точки применения 06)

48. Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование или комбинация неселективных β -блокаторов с эндоскопическим лигированием варикозных вен пищевода в целях профилактики кровотечений у больных циррозом печени, ожидающих трансплантацию / Р.В. Коробка, С.В. Готье, Ю.В. Хоронько [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2024. — №26(2). — С. 16-27.

49. Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование как миниинвазивный метод коррекции portalной гипертензии в условиях многопрофильной клиники / Дурлештер В.М., Габриэль С.А., Корочанская Н.В. [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. — 2020. — №25(4). — С. 95-106.

50. Шаповалов, А.М. Способ хирургического лечения и профилактики кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка / Шаповалов А.М., Коробка В. Л., Черкасов М. Ф. // Медицинский вестник Юга России. — 2015. — №(3). — С. 112–115.
51. Эволюция подходов к синдрому портальной гипертензии и принципы персонализации лечения / Д. Ю. Ефимов, Д. А. Федорук, А. В. Носик [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. — 2022. — Т. 27, № 2. — С. 39-47. — DOI 10.16931/1995-5464.2022-2-39-47.
52. Эттингер, О. А. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома портальной гипертензии / О. А. Эттингер // Эффективная фармакотерапия. — 2012. — № 26. — С. 30-37.
53. A liver stiffness measurement-based, noninvasive prediction model for high-risk esophageal varices in B-viral liver cirrhosis / B.K. Kim, K.H. Han, J.Y. Park [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2010. — №105(6). — P. 1382-90.
54. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. // J. Chronic. Dis. — 1987. — 40(5). — P. 373-83.
55. A Practical Model for Predicting Esophageal Variceal Rebleeding in Patients with Hepatitis B-Associated Cirrhosis / Liu L., Nie Y., Liu Q., Zhu X. // Int. J. Clin. Pract. — 2023. — №3; 2023:9701841.
56. A Prognostic Strategy Based on Stage of Cirrhosis and HVPG to Improve Risk Stratification After Variceal Bleeding / V. La Mura, M. Garcia-Guix, A. Berzigotti [et al.] // Hepatology. — 2020. — №72(4). — P. 1353-1365.
57. AASLD Practice Guidance on risk stratification and management of portal hypertension and varices in cirrhosis / Kaplan D.E., Ripoll C., Thiele M. [et al.] // Hepatology. — 2024. — №79(5). — P. 1180-1211.
58. Abby Philips, C. Oesophageal and gastric varices: historical aspects, classification and grading: everything in one place / Abby Philips C., Sahney A. // Gastroenterology Report. — 2016. — №4(3). — P. 186-195.

59. Accuracy of Fibrosis-4 Index in Identification of Patients with Cirrhosis Who Could Potentially Avoid Variceal Screening Endoscopy / K. Ishida, T. Namisaki, K. Murata [et al.] // J. Clin. Med. — 2020. — №9(11). — P. 3510.
60. Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding / Villanueva C., Aracil C., Colomo A. [et al.] // Gastroenterology. — 2009. — №137. — P. 119-128.
61. Acute hemodynamic response to propranolol predicts bleeding and nonbleeding decompensation in patients with cirrhosis / Hofer B.S., Simbrunner B., Bauer D.J.M., [et al.] // Hepatol. Commun. — 2022. — №6(9). — P. 2569-2580.
62. Advancing Liver Therapeutic Approaches (ALTA) Consortium. North American Practice-Based Recommendations for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts in Portal Hypertension / J.R. Boike, B.G. Thornburg, S.K. Asrani [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2022. — №20(8). — P. 1636-1662.e36.
63. Advisory Committee on Improving Liver Allocation. Development of a Korean Liver Allocation System using Model for End Stage Liver Disease Scores: A Nationwide, Multicenter study / Lee J., Lee J.G., Jung I. [et al.] // Sci Rep. — 2019. — №9(1). — P. 7495.
64. Age, Sex, and Body Mass Index Should Be Considered When Assessing Spleen Length in Patients with Compensated Advanced Chronic Liver Disease / H.A. Lee, S.U. Kim, J. Lim // Gut. Liver. — 2023. — №17(2). — P. 299-307.
65. APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection / R.K. Sterling, E. Lissen, N. [et al.] // Clumeck Hepatology. — 2006. — №43(6). — P. 1317-1325.
66. Assessing the predictive efficacy of noninvasive liver fibrosis indices and portal vein diameter in predicting esophageal variceal bleeding in patients with cirrhosis / Lin X., Lan Q., Liu Y. [et al.] // J. Cardiothorac. Surg. — 2024. — №19(1). — P. 532.
67. Austrian consensus guidelines on the management and treatment of portal hypertension (Billroth III) / Reiberger T., Püspök A., Schoder M. [et al.] // Wien Klin Wochenschr. — 2017. — № 129. — P. 135-158.

68. Baveno VI criteria and spleen stiffness measurement rule out high-risk varices in virally suppressed HBV-related cirrhosis / H. Wang, B. Wen, X. Chang [et al.] // J. Hepatol. — 2021. — №74(3). — P. 584-592.

69. Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension / De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G. [et al.] // J. Hepatol. — 2022. — №76(4). — P. 959-974.

70. Beneficial and harmful effects of nonselective beta blockade on acute kidney injury in liver transplant candidates / S.G. Kim, J.J. Larson, J.S. Lee [et al.] // Liver Transpl. — 2017. — №23(6). — P. 733-740.

71. Berzigotti, A. Ultrasound in portal hypertension— part 1 / Berzigotti A., Piscaglia F. // Ultraschall Med. — 2011. — №32. — P. 548-568.

72. Berzigotti, A. Ultrasound in portal hypertension— part 2—and EFSUMB recommendations for the performance and reporting of ultrasound examinations in portal hypertension / Berzigotti A., Piscaglia F. / Ultraschall Med. — 2012. — № 33. — P. 8-32.

73. Betablockers do not increase efficacy of band ligation in primary prophylaxis but they improve survival in secondary prophylaxis of variceal bleeding / N. Pfisterer, C. Dexheimer, E.M. Fuchs [et al.] // Aliment Pharmacol. Ther. — 2018. — №47(7). — P. 966-979.

74. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis / Groszmann R.J., Garcia-Tsao G., Bosch J. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2005. — №353. — P. 2254-2261.

75. Blood ammonia level: Is it a clue for the presence of oesophageal varices in cirrhotic patients? / A. Lashin, H. El Feky, M. Elbehisy, M. Nada // Afro-Egyptian Journal of Infectious and Endemic Diseases. — 2017. — №7. — P. 169-176.

76. Blood ammonia levels in liver cirrhosis: a clue for the presence of portosystemic collateral veins / G. Tarantino, V. Citro, P. Esposito, [et al.] // BMC Gastroenterol. — 2009. — №9. — P. 21.

77. Bosch, J. Prevention of variceal rebleeding / Bosch J., García-Pagán J.C. // Lancet. — 2003. — №361. — P. 952-954.

78. Bosch, J. Small diameter shunts should lead to safe expansion of the use of TIPS / Bosch J. // J. Hepatol. — 2021. — №74(1). — P. 230-234.
79. Bosch, J. The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models / Bosch J., Iwakiri Y. // Hepatol. Int. — 2018. — 12(Suppl 1). — P.1-10.
80. Brunner, F. Prevention and treatment of variceal haemorrhage in 2017 / Brunner F., Berzigotti A., Bosch J. // Liver Int. — 2017. — №37. — S. 1. — P. 104-115.
81. CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Treatment with non-selective beta blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure / R.P. Mookerjee, M. Pavesi, K.L. Thomsen [et al.] // J. Hepatol. — 2016. — №64(3). — P. 574-82.
82. Carrion, A.F. Keeping Patients with End-Stage Liver Disease Alive While Awaiting Transplant: Management of Complications of Portal Hypertension / Carrion A.F., Martin P. // Clin. Liver Dis. — 2021. — №25(1). — P. 103-120.
83. Carvedilol Combined With Ivabradine Improves Left Ventricular Diastolic Dysfunction, Clinical Progression, and Survival in Cirrhosis / Premkumar M., Rangegowda D., Vyas T. [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. — 2020. — №54(6). — P. 561-568.
84. Castera, L. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography / Castera L., Pinzani M., Bosch J. // J. Hepatol. — 2012. — №56. — P. 696-703.
85. Catheter US probe EUS evaluation of gastric cardia and perigastric vascular structures to predict esophageal variceal recurrence / Konishi Y., Nakamura T., Kida H. [et al.] // Gastrointest. Endosc. — 2002. — №55(2). — P. 197-203.
86. Child, C.G. Surgery and portal hypertension / Child C.G., Turcotte J.G. // Major Probl Clin Surg. — 1964. — Vol. 1. — P. 1-85.

87. Cifci, S. Evaluation of Non-invasive Fibrosis Markers in Predicting Esophageal Variceal Bleeding / S. Cifci, N. Ekmen // Clin. Endosc. — 2021. — №54(6). — P. 857-863.
88. Clinical algorithms for the prevention of variceal bleeding and rebleeding in patients with liver cirrhosis / Pfisterer N., Unger L.W., Reiberger T. // World J. Hepatol. — 2021. — №13(7). — P. 731-746.
89. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings / M. Casado, J. Bosch, J.C. García-Pagán [et al.] // Gastroenterology. — 1998. — №114(6). — P. 1296-1303.
90. Clinical stages of cirrhosis a multicenter study of 1858 patients / D'Amico G., Villanueva C., Burroughs A.K. [et al.] // Hepatology. — 2010. — №52(S1). — P. 329.
91. Clinical value of hemodynamic changes in diagnosis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt / Li W., Duan Y., Liu Z. [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 2022. — №29. — P. 1-6.
92. Combined Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Plus Variceal Obliteration versus Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Alone for the Management of Gastric Varices: Comparative Single-Center Clinical Outcomes / Shah K.Y., Ren A., Simpson R.O. [et al.] // J. Vasc. Interv. Radiol. — 2021. — 32(2). — P. 282-291.e1.
93. Combining Spleen Diameter and the Baveno VI Criteria Assessed by 2-Dimensional Shear Wave Elastography to Rule Out High-Risk Varices / Z. Zhang, H. Zhou, K. Duan [et al.] // Ultrasound Q. — 2024. — №40(2). — P. 104-110.
94. Comparative efficacy of early TIPS, Non-early TIPS, and Standard treatment in patients with cirrhosis and acute variceal bleeding: a network meta-analysis / Huang Y., Wang X., Li X. [et al.] // Int. J. Surg. — 2024. — 110(2). — P.1149-1158.
95. Comparison between ultrasonographic signs and the degree of portal hypertension in patients with cirrhosis / Vilgrain V., Lebrech D., Menu Y. [et al.] // Gastrointest Radiol. — 1990. — №15. — P. 218-222.

96. Comparison of hepatic venous pressure gradient and endoscopic grading of esophageal varices / E. Lee, Y.J. Kim, D.E. Goo [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2016. — №22(11). — P. 3212-3219.

97. Comparison of Therapies for Primary Prevention of Esophageal Variceal Bleeding: A Systematic Review and Network Meta-analysis / Sharma M., Singh S., Desai V. [et al.] // *Hepatology.* — 2019. — №69(4). — P. 1657-1675.

98. Comparison of Therapies for Secondary Prophylaxis of Esophageal Variceal Bleeding in Cirrhosis: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials / Miao Z., Lu J., Yan J. [et al.] // *Clin. Ther.* — 2020. — №42(7). — P. 1246-1275.

99. Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) alone versus TIPS combined with embolotherapy in advanced cirrhosis: a retrospective study / Xiao T., Chen L., Chen W. [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2011. — №45(7). — P. 643-650.

100. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients / D'Amico G., Pasta L., Morabito A. [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* — 2014. — №39(10). — P. 1180-1193.

101. Correlation between blood ammonia Levlasand esophageal varices in patients with cirrhosis of liver / M.F.A. Khonader, N. Ahmad, M. Al-Mahtab, S.A. Sumi // *Euroasian J Hepatogastroenterol.* — 2013. — №3. — P. 10-14.

102. Correlation between serum liver fibrosis markers and early gastroesophageal varices among patients with compensated liver cirrhosis: a cross-sectional analysis. *BMC Gastroenterol.* 2022 Dec 12;22(1):515. doi: 10.1186/s12876-022-02546-w / L. Mei, Y. Ma, L. Zhao [et al.] // Erratum in: *BMC Gastroenterol.* — 2023. — №23(1). — P. 99.

103. Correlation of aspartate aminotransferase/platelet ratio index with hepatic venous pressure gradient in cirrhosis / V. Verma, S.K. Sarin, P. Sharma, A. Kumar // *United European Gastroenterol J.* — 2014. — №2(3). — P. 226-231.

104. Correlation of non-invasive parameters with upper gastrointestinal endoscopy findings for presence and grading of gastroesophageal varices in liver

cirrhosis patients / N. Mathur, H. Patel, R. Mangalia [et al.] // J. Family Med. Prim. Care. — 2024. — №13(4). — P. 1347-1353.

105. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy + β -blocker for prevention of variceal rebleeding / Holster I.L., Tjwa E.T., Moelker A. [et al.] // Hepatology. — 2016. — №63(2). — P. 581-589.

106. Current challenges and future directions for liver transplantation / Toniutto P., Zanetto A., Ferrarese A., Burra P. // Liver Int. — 2017. — №37(3). — P.317-327.

107. D'Amico, G. Prediction of Decompensation in Patients with Compensated Cirrhosis: Does Etiology Matter? / D'Amico, G., Perricone, G. // Curr. Hepatology Rep. — 2019. — №18. — P. 144–156.

108. D'Amico, G. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies / D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. // J. Hepatol. — 2006. — №44(1). — P. 217-231.

109. D'Amico, G. Noninvasive markers of esophageal varices: another round, not the last / G. D'Amico, A. Morabito // Hepatology. — 2004. — №39(1). — P. 30-34.

110. D'Amico, G. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review / D'Amico G., Pagliaro L., Bosch J. // Hepatology. — 1995. — №22(1). — P. 332-354.

111. D'Amico, G. Towards a new definition of decompensated cirrhosis / D'Amico G., Bernardi M., Angeli P. // J. Hepatol. — 2022. — №76(1). — P. 202-207.

112. de Franchis, R. Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension / de Franchis R. // J. Hepatol. — 2015. — №63. — P. 743-752.

113. de Franchis, R. Noninvasive diagnosis of esophageal varices: is it feasible? / R. de Franchis // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — №101(11). — P. 2520-2522.

114. Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A consensus development workshop, Baveno, Lake Maggiore, Italy, April 5 and 6,

1990 / de Franchis R., Pascal J.P., Ancona E., [et al.] // Journal of Hepatology. — 1992. — №15(1-2). — P. 256-261.

115. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites / T. Sersté, C. Melot, C. Francoz [et al.] // Hepatology. — 2010. — №52. — P. 1017-1022.

116. Deng, H. Diagnostic Accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, King, Lok, Forns, and FibroIndex Scores in Predicting the Presence of Esophageal Varices in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Deng, X. Qi, X. Guo // Medicine (Baltimore). — 2015. — №94(42):e1795.

117. Detection of early portal hypertension with routine data and liver stiffness in patients with asymptomatic liver disease: a prospective study / Augustin S., Millan L., Gonzalez A. [et al.] // J. Hepatol. — 2014. — № 60. — P. 561-569.

118. Development of ascites in compensated cirrhosis with severe portal hypertension treated with β -blockers / V. Hernández-Gea, C. Aracil, A. Colomo [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2012. — №107(3). — P. 418-427.

119. Diagnostic Accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, and King Scores for Diagnosis of Esophageal Varices in Liver Cirrhosis: A Retrospective Study / H. Deng, X. Qi, Y. Peng [et al.] // Med. Sci. Monit. — 2015. — №20;21. — P. 3961-3977.

120. Diagnostic value of liver stiffness measurement combined with risk scores for esophagogastric variceal bleeding in patients with hepatitis B cirrhosis / L.Y. Lin, D.W. Zeng, Y.R. Liu [et al.] // Eur. J. Radiol. — 2024. — №173. — P. 111385.

121. Du, Y.C. Predicting the Severity of Esophageal Varices in Patients with Hepatic Cirrhosis Using Non-Invasive Markers / Y.C. Du, D. Jiang, J. Wu // Risk Manag Healthc Policy. — 2023. — №15;16. — P. 1555-1566.

122. Early primary prophylaxis with beta-blockers does not prevent the growth of small esophageal varices in cirrhosis: a randomized controlled trial / Sarin S.K., Mishra S.R., Sharma P. [et al.] // Hepatol Int. — 2013. — №7(1). — P. 248-256.

123. Early rebleeding increases mortality of variceal bleeders on secondary prophylaxis with β -blockers and ligation / E Alvarado-Tapias, M Garcia-Guix, A. Brujats [et al.] // Dig. Liver Dis. — 2020. — №52(9). — P. 1017-1025.

124. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*. — 2018. — №69(2). — P. 406-460.
125. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis 2021 update. / *J Hepatol*. — 2021. — №75(3). — P. 659-689.
126. Effect of Nonselective β -Blockers on Mortality in Patients With End-Stage Cirrhosis / Snoga J.L., Lusk K.A., Attridge R.T., Attridge R.L. // *Ann Pharmacother*. — 2020. — №54(4). — P. 322-330.
127. Effects of eradicating hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis differ with stage of portal hypertension / Di Marco V., Calvaruso V., Ferraro D., [et al.] // *Gastroenterology*. — 2016. — №151. — P. 130-139.
128. Efficacy of TIPS plus extrahepatic collateral embolisation in real-world data: a validation study / L. Zhao, J. Tie, G. Wang, [et al.] // *BMJ Open Gastroenterol*. — 2024. — №11(1):e001310.
129. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis / Berzigotti A., Seijo S., Arena U. [et al.] // *Gastroenterology*. — 2013. — №144. — P. 102-111.
130. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for bleeding oesophageal varices in cirrhotic patients / D'Amico G., Pagliaro L., Pietrosi G., Tarantino I. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2010. — I. 3. — Art. No: CD002233.
131. Endoscopic band ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with high-risk esophageal varices / R.M. Pérez-Ayuso, S. Valderrama, M. Espinoza, [et al.] // *Ann. Hepatol*. — 2010. — № 9(1). — P. 15-22.
132. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue versus other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension / Ríos C.E., Seron P., Gisbert J.P., Bonfill C.X. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2015. — I. 5. Art. No: CD010180.

133. Endoscopic management of esophageal varices / Cordon J.P., Torres C.F., Garcia A.B. [et al.] // World Journal of Gastrointestinal Endoscopy. — 2012. — №4(7). — P. 312-322.

134. Endoscopic recurrence of esophageal varices is associated with the specific EUS abnormalities: severe periesophageal collateral veins and large perforating veins / A Irisawa, A Saito, K Obara [et al.] // Gastrointest Endosc. — 2001. — №53(1). — P. 77-84.

135. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database / Kovalak M., Lake J., Mattek N. [et al.] // Gastrointest Endosc. — 2007. — №65(1). — P. 82-88.

136. Evaluation of the blood ammonia level as a noninvasive predictor for the presence of esophageal varices and the risk of bleeding / A. Elzeftawy, L. Mansour, A. Kobtan [et al.] // Turk J. Gastroenterol. — 2019. — № 30. — P. 59-65.

137. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR) / Adam R., Karam V., Delvart V. [et al.] // Journal of Hepatology. — 2012. — №57(3). — P. 675-688.

138. Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease / Augustin S., Pons M., Maurice J.B. [et al.] // Hepatology. — 2017. — №66. — P. 1980-1988.

139. Garcia-Tsao, G. Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem / Garcia-Tsao G., Bosch J. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2015. — №13. — P. 2109-2117.

140. Gautier, S.V. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2021. 14th Report from the Registry of the Russian Transplant Society / Gautier S.V., Khomyakov S.M. // Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. — 2022. — №24(3). — P. 8-31.

141. German Study Group for Prophylaxis of Variceal Rebleeding. Prevention of Rebleeding From Esophageal Varices in Patients With Cirrhosis Receiving Small-Diameter Stents Versus Hemodynamically Controlled Medical Therapy / Sauerbruch T.,

Mengel M., Dollinger M. [et al.] // *Gastroenterology*. — 2015. — №149(3). — P. 660-668.e1.

142. Gines, P. Renal failure in cirrhosis / Gines P., Schrier R.W. // *New England Journal of Medicine*. — 2009. — №361(13). — P. 1279-1290.

143. Gluud, L.L. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults / Gluud L.L., Krag A. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2012. — I.8. Art. No: CD004544.

144. Gøtzsche, P.C. Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices / Gøtzsche P.C., Hróbjartsson A. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2008. — I.3. — Art. No: CD000193.

145. Griffiths, W.J. Non-invasive prediction of oesophageal varices in cirrhosis / W.J. Griffiths, S. Sen. // *World J. Gastroenterol*. — 2008. — №21;14(15). — P. 2454-2455.

146. Groszmann, R.J. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right / Groszmann R.J., Wongcharatrawee S. // *Hepatology*. — 2004. — №39. — P. 280-283.

147. Hemodynamic Evaluation of Nonselective β -Blockers in Patients with Cirrhosis and Refractory Ascites / A. Ferrarese, V. Tikhonoff, E. Casiglia [et al.] // *Gastroenterol. Res. Pract.* — 2018. — №9. — P. 4098210.

148. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage / R.J. Groszmann, J. Bosch, N.D. Grace, [et al.] // *Gastroenterology*. — 1990. — №99(5). — 1401-1407.

149. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review / G. D'Amico, J.C. Garcia-Pagan, A. Luca, Bosch J. [et al.] // *Gastroenterology*. — 2006. — №131(5). — P. 1611-1624.

150. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy / Abraldes J.G., Villanueva C., Banares R. [et al.] // *J. Hepatol*. — 2008. — №48. — P. 229-236.

151. Herman, J. Blood and volume resuscitation for variceal hemorrhage // Herman J., Baram M. // *Annals of the American Thoracic Society*. — 2015. — №12(7). — P. 1100-1102.

152. Histological subclassification of cirrhosis using the Laennec fibrosis scoring system correlates with clinical stage and grade of portal hypertension / Kim M.Y., Cho M.Y., Baik S.K. [et al.] // *J. Hepatol.* — 2011. — №55. — P. 1004-1009.

153. How much reduction in portal pressure is necessary to prevent variceal rebleeding? A longitudinal study in 225 patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunts / M. Rössle, V. Siegerstetter, M. Olschewski [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — №96(12). — P. 3379-3383.

154. Hunter, S.S. Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage / S.S. Hunter, S. Hamdy // *Arab. J. Gastroenterol.* — 2013. — №14(2). — P. 63-67.

155. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list / Kim W.R., Biggins S.W., Kremers WK. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 359(10). — P. 1018-1026.

156. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients / Merli M., Nicolini G., Angeloni S. [et al.] // *Journal of Hepatology*. — 2003. — №38(3). — P. 266-272.

157. Incidence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding / Cales P., Desmorat H., Vinel J.P. [et al.] // *Gut*. — 1990. — №31(11). — P. 1298-1302.

158. Individualized portal pressure gradient threshold based on liver function categories in preventing rebleeding after TIPS / Y. Xia, J. Tie, G. Wang [et al.] // *Hepatol. Int.* — 2023. — №17(4). — P. 967-978.

159. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD era / Ripoll C., Banares R., Rincon D. [et al.] // *HEPATOLOGY*. — 2005. — №42. — P. 793-801.

160. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding / Monescillo A., Martínez-Lagares F., Ruiz-del-Arbol L. [et al.] // *Hepatology*. — 2004. — №40(4). — P. 793-801.
161. Ioannou, G.N. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage / Ioannou G.N., Doust J., Rockey D.C. // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No: CD002147.
162. Iwakiri, Y. Pathophysiology of portal hypertension / Iwakiri Y. // *Clin. Liver Dis.* — 2014. — №18. — P. 281-291.
163. Jamil, Z. Platelet Count to Splenic Diameter Ratio and Other Noninvasive Markers as Predictors of Esophageal Varices in Patients with Liver Cirrhosis / Z. Jamil, M. Malik, A. Aurangzeb Durrani // *Turk J. Gastroenterol.* — 2017. — №28 (5). — P. 347–352.
164. Lesmana, C.R.A. Managing liver cirrhotic complications: Overview of esophageal and gastric varices / C.R.A Lesmana, M. Raharjo, R.A. Gani. // *Clin. Mol. Hepatol.* — 2020. — №26(4). — P. 444-460.
165. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study / Robic M.A., Procopet B., Metivier S. [et al.] // *J. Hepatol.* — 2011. — №55. — P. 1017-1024.
166. Liver stiffness can predict decompensation and need for beta-blockers in compensated cirrhosis: a step beyond Baveno-VI criteria / Jindal A., Sharma S., Agarwal S. [et al.] // *Hepatol. Int.* — 2022. — №16(1). — P. 89-98.
167. Liver Transplantation 2023: Status Report, Current and Future Challenges / Terrault N.A., Francoz C., Berenguer M. [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2023. — №21(8). — P. 2150-2166.
168. Long-term clinical outcomes in patients with viral hepatitis related liver cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt treatment / Teng D., Zuo H., Liu L. [et al.] // *Virol. J.* — 2018. — №15(1). — P. 151.
169. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites / Krag A., Bendtsen F., Henriksen J.H., Møller S. // *Gut*. — 2010. — Vol. 59. — № 1. P. — P. 105–110.

170. Low Risk of Variceal Bleeding in Patients With Cirrhosis After Variceal Screening Stratified by Liver/Spleen Stiffness / GL Wong, LY Liang, R. Kwok [et al.] // *Hepatology*. — 2019. — №70(3). — P. 971-981.

171. Lowering hepatic venous pressure agent carvedilol versus variceal banding ligation for clinical outcomes of cirrhotic portal hypertension / Wei Z.G., Wei F.X., Shao Z.W. [et al.] // *Ther. Clin. Risk Manag.* — 2018. — №15. — P. 45-57.

172. Lowering Portal Pressure Improves Outcomes of Patients With Cirrhosis, With or Without Ascites: A Meta-Analysis / L. Turco, C. Villanueva, V. La Mura [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2020. — №18(2). — P. 313-327.e6.

173. LVGE-TIPS Group. Left gastric vein embolization during TIPS placement for acute variceal bleeding has no effect on bleeding recurrence: Results of a multicenter study / Calame P., Rostam M., d'Alteroche L. [et al.] // *Diagn. Interv. Imaging*. — 2023. — №104(5). — P. 248-257.

174. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a diagnostic accuracy systematic review and individual participant data pooled analysis / Singh S., Venkatesh S.K., Loomba R. [et al.] // *Eur. Radiol.* — 2016. — №26. — P. 1431-1440.

175. McCarty, T.R. Use of wireless capsule endoscopy for the diagnosis and grading of esophageal varices in patients with portal hypertension: a systematic review and meta-analysis / McCarty T.R., Afinogenova Y., Njei B. // *Journal of Clinical Gastroenterology*. — 2017. — №51(2). — P. 174-182.

176. MDCalc. AST to Platelet Ratio Index [электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.mdcalc.com/calc/3094/ast-platelet-ratio-index-apri>.

177. MDCalc. Fibrosis-4 (FIB-4) Index for Liver Fibrosis [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.mdcalc.com/calc/2200/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis>.

178. Measurement of spleen stiffness by acoustic radiation force impulse imaging identifies cirrhotic patients with esophageal varices / Takuma Y., Nouse K., Morimoto Y. [et al.] // *Gastroenterology*. — 2013. — №144. — P.92-101.

179. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis / Colecchia A., Montrone L., Scaioli E. [et al.] // *Gastroenterology*. — 2012. — №143. — P. 646-654.

180. Measurement of the Hepatic Venous Pressure Gradient and Transjugular Liver Biopsy / T. Reiberger, P. Schwabl, M. Trauner [et al.] // *J. Vis. Exp.* — 2020. — №18. — P. 160.

181. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis / M. Bernardi, R. Moreau, P. Angeli [et al.] // *J. Hepatol.* 2015. — № 63(5). — P. 1272-1284.

182. Medical expenses in treating acute esophageal variceal bleeding: a 15-year nationwide population-based cohort study / Liu C.L., Wu C.K., Shi H.Y. [et al.] // *Medicine*. — 2016. — №95(28). — P. 4215.

183. Merion, R.M. Current status and future of liver transplantation / *Seminars in Liver Disease*. — 2010. — №30(4). — P. 411-421.

184. Merkel, C. Should we routinely measure portal pressure in patients with cirrhosis, using hepatic venous pressure gradient (HVPG) as guidance for prophylaxis and treatment of bleeding and re-bleeding? Yes! / C. Merkel, S. Montagnese // *Eur. J. Intern. Med.* — 2011. — №22(1). — P. 1-4.

185. Moctezuma Velázquez, C. Non-invasive diagnosis of esophageal varices after Baveno VI / Moctezuma Velázquez C., Abraldes J.G. // *Turk. J. Gastroenterol.* — 2017. — №28(3). — P. 159-165.

186. Montasser, M. Evaluation of Venous Ammonia Level, Splenic Longitudinal Diameter, Portal Vein and Splenic Vein Diameters as Non-Invasive Indicators for the Presence of Portosystemic Collaterals in Egyptian Cirrhotic Patients / M. Montasser, H. Abdella, A. Samy // *Open Journal of Gastroenterology*. — 2014. — №4. — P. 265-274.

187. Moore, C.M. Cirrhotic ascites review: pathophysiology, diagnosis and management / Moore C.M., Van Thiel D.H. // *World Journal of Hepatology*. — 2013. — №5(5). — P. 251-263.

188. New abdominal collaterals at ultrasound: a clue of progression of portal hypertension / Berzigotti A., Merkel C., Magalotti D. [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2008. — №40. — P. 62-67.

189. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document / P. Angeli, G. Garcia-Tsao, M.K. Nadim, C.R. Parikh // *J. Hepatol.* — 2019. — №71(4). — P. 811-822.

190. Non-Invasive Diagnostic Tests for Portal Hypertension in Patients with HBV- and HCV-Related Cirrhosis: A Comprehensive Review / C. Celsa, M. Veneziano, F.M. Di Giorgio [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. — 2024. — № 60(5). — P. 690.

191. Non-Invasive Prediction Models for Esophageal Varices and Red Signs in Patients With Hepatitis B Virus-Related Liver Cirrhosis / H. Liang, H. Si, M. Liu [et al.] // *Front. Mol. Biosci.* — 2022. — №9. — P. 930762.

192. Non-invasive predictors to grade esophageal varices in liver cirrhosis patients / S.S. Rapelly, S. Singh, N. Verma [et al.] // *J. Family Med. Prim. Care.* — 2024. — №13(4). — P. 1232-1237.

193. Non-selective beta blocker use is associated with improved short-term survival in patients with cirrhosis referred for liver transplantation / Ngwa T., Orman E., Gomez E.V. [et al.] // *BMC Gastroenterol.* — 2020. — Vol. 20. — № 1. — P. 4.

194. Non-selective beta-blocker treatment does not impact on kidney function in cirrhotic patients with varices / B. Scheiner, D. Parada-Rodriguez, T. Bucsics [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2017. — №52(9). — P. 1008-1015.

195. Nonselective betablockers in cirrhotic patients with no or small varices: a metaanalysis / Qi X.S., Bao Y.X., Bai M. [et al.] // *World Journal of Gastroenterology.* — 2015. — №21(10). — P. 3100-3108.

196. Nonselective beta-blockers may lead to stage 2 acute kidney injury and waitlist mortality in child class C cirrhosis / M. Lai, C. Fenton, J. Ge [et al.] // *Hepatol. Commun.* — 2023. — №7(10): e0255.

197. Non-selective β -blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation / J.A. Leithhead, N. Rajoriya, N. Tehami [et al.] // Gut. — 2015. — №64(7). — P. 1111-1119.

198. North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices / New England Journal of Medicine. — 1988. — №319(15). — P. 983-989.

199. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Liver / Kwong A.J., Ebel N.H., Kim W.R. [et al.] // Am. J. Transplant. — 2022. — №22. — S. 2. — P. 204-309.

200. OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Liver / Kwong A.J., Kim W.R., Lake J.R. [et al.] // Am. J. Transplant. — 2024. — 24(2S1). — P. 176-265.

201. Organ Donation and Transplantation Activities. Executive Summary. 2018. International Report [Электронный ресурс] / Режим доступа: — <https://www.transplant-observatory.org/wp-content/uploads/2020/10/glorep2018-2.pdf>.

202. Paternostro, R. Elastography-based screening for esophageal varices in patients with advanced chronic liver disease / Paternostro R., Reiberger T., Bucsics T. // World J. Gastroenterol. — 2019. — № 25. — P. 308-329.

203. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis / Friedrich-Rust M., Ong M.F., Martens S. [et al.] // Gastroenterology. — 2008. — №134. — P. 960-974.

204. Platelet count/spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices: results of a multicenter, prospective, validation study / E.G. Giannini, A. Zaman, A. Kreil [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — №101(11). — P. 2511-2519.

205. Platelet count/spleen diameter ratio to predict esophageal varices in Mexican patients with hepatic cirrhosis / A. González-Ojeda, G. Cervantes-Guevara, M. Chávez-Sánchez [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2014. — №20(8). — P. 2079-2084.

206. Platelet count/spleen diameter ratio to predict the presence of esophageal varices in patients with cirrhosis: a systematic review / Chawla S., Katz A., Attar B.M.

[et al.] // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. — 2012. — №24(4). — P. 431-436.

207. Platelet Count/spleen Diameter Ratio: Proposal and Validation of a Noninvasive Parameter to Predict the Presence of Oesophageal Varices in Patients with Liver Cirrhosis / E. Giannini, F. Botta, P. Borro, [et al.] // Gut. — 2003. — №52 (8). — P. 1200–1205.

208. Portal Hypertension Collaborative Group. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis / Ripoll C., Groszmann R., Garcia-Tsao G. [et al.] // Gastroenterology. — 2007. — №133(2). — P. 481-488.

209. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases / Garcia-Tsao G., Abraldes J.G., Berzigotti A., Bosch J. // Hepatology. — 2017. — Vol. 65(1). — P. 310-335.

210. Portosystemic shunts versus endoscopic intervention with or without medical treatment for prevention of rebleeding in people with cirrhosis / Simonetti R.G., Perricone G., Robbins H.L. // Cochrane Database Syst. Rev. — 2020. — №22;10(10):CD000553.

211. Prediction of oesophageal varices in hepatic cirrhosis by simple serum non-invasive markers: Results of a multicenter, large-scale study / G. Sebastiani, D. Tempesta, G. Fattovich [et al.] // J. Hepatol. — 2010. — №53(4). — P. 630-638.

212. Prediction of the varices needing treatment with non-invasive tests in patients with compensated advanced chronic liver disease / H.A. Lee, S.U. Kim, Y.S. Seo [et al.] // Liver Int. — 2019. — №39(6). — P. 1071-1079.

213. Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy / Beppu K., Inokuchi K., Koyanagi N. [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. — 1981. — №27(4). — P. 213-218.

214. Predictive factors for re-bleeding of esophageal varices in hospitalized patients / H. Yaru, Z. Mei, L. Kaixin [et al.] // Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand). — 2022. — №68(2). — P. 183-188.

215. Predictors of esophageal varices and first variceal bleeding in liver cirrhosis patients / B. Kraja, I. Mone, I. Akshija [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2017. — №14;23(26). — P. 4806-4814.

216. Predictors of esophageal varices in patients with HBV-related cirrhosis: a retrospective study / W.D. Hong, Q.H. Zhu, Z.M. Huang [et al.] // *BMC Gastroenterol.* — 2009. — №9. — P. 11

217. Predictors of in-hospital mortality in a cohort of elderly Egyptian patients with acute upper gastrointestinal bleeding / M.A. Elsebaey, H. Elashry, T.A. Elbedewy [et al.] // *Medicine (Baltimore).* — 2018. — №97(16). — e0403.

218. Predictors Of Re-Bleeding After Oesophageal Variceal Banding In Cirrhotic Patients At 4 Weeks / Asghar S., Mustafa J., Rehman H.U. [et al.] // *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* — 2023. — №35(1). — P. 99-103.

219. Predictors of Shunt Dysfunction and Overall Survival in Patients with Variceal Bleeding Treated with Transjugular Portosystemic Shunt Creation Using the Fluency Stent Graft / Y.M. Wan, Y.H. Li, Y. Xu. [et al.] // *Acad. Radiol.* — 2018. — №25(7). — P. 925-934.

220. Premkumar, M. Overview of Complications in Cirrhosis / Premkumar M., Anand A.C. // *J. Clin. Exp. Hepatol.* — 2022. — №12(4). — P. 1150-1174.

221. Prognosis of acute variceal bleeding: Is being on beta-blockers an aggravating factor? A short-term survival analysis / de Souza A.R., La Mura V., Berzigotti A. [et al.] // *Hepatology.* — 2015. — № 62(6). — P. 1840-1846.

222. Prognostic role of the initial portal pressure gradient reduction after TIPS in patients with cirrhosis / E. Biecker, F. Roth, J. Heller [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — №19(10). — P. 846-852.

223. Prognostic value of acute hemodynamic response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension / La Mura V., Abraldes J.G., Raffa S. [et al.] // *J. Hepatol.* — 2009. — № 51. — P. 279-287.

224. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding / Moitinho E., Escorsell A., Bandi J.C. [et al.] // *Gastroenterology.* — 1999. — №117. — P. 626-631.

225. Propranolol use beyond 6 months increases mortality in patients with Child-Pugh C cirrhosis and ascites / G.N. Kalambokis, D. Christodoulou, G. Baltayiannis, L. Christou // *Hepatology*. — 2016. — №64(5). — P. 1806-1808.

226. Propranolol vs. band ligation for primary prophylaxis of variceal hemorrhage in cirrhotic patients with ascites: a randomized controlled trial / V. Singh, P. Kumar, N. Verma [et al.] // *Hepatol. Int.* — 2022. — №16(4). — P. 944-953.

227. Prospective comparison of spleen and liver stiffness by using shear-wave and transient elastography for detection of portal hypertension in cirrhosis / Elkrief L., Rautou P.E., Ronot M. [et al.] // *Radiology*. — 2015. — №275. — P. 589-598.

228. PTFE-covered TIPS is an effective treatment for secondary preventing variceal rebleeding in cirrhotic patients with high risks / Zhou Y., Zhang W., Zhang Z. [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2020. — №32(9). — P. 1235-1243.

229. PVT-TIPS Study Group. Covered TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: a randomised controlled trial / Lv Y., Qi X., He C. [et al.] // *Gut*. 2018. — №67(12). — P. 2156-2168.

230. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed / D. Tripathi, J.W. Ferguson, N. Kochar [et al.] // *Hepatology*. — 2009. — №50(3). — P. 825-833.

231. Real-time shear-wave elastography: applicability, reliability and accuracy for clinically significant portal hypertension / Procopet B., Berzigotti A., Abraldes J.G. [et al.] // *J. Hepatol.* — 2015. — №62. — P. 1068-1075.

232. Right atrial pressure is not adequate to calculate portal pressure gradient in cirrhosis: a clinical-hemodynamic correlation study / V. La Mura, J.G. Abraldes, A. Berzigotti [et al.] // *Hepatology*. — 2010. — №51(6). — P. 2108-2116.

233. Risk and Predictors of Variceal Bleeding in Cirrhosis Patients Receiving Primary Prophylaxis With Non-Selective Beta-Blockers / Shukla R., Kramer J., Cao Y. [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2016. — № 111(12). — P. 1778-1787.

234. Risk assessment of esophageal variceal bleeding in B-viral liver cirrhosis by a liver stiffness measurement-based model / Kim B.K., Kim D.Y., Han K.H. [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — №106(9). — P. 1654-1662, 1730.

235. Risk assessment of first upper gastrointestinal bleeding using computerized tomoscanning in esophageal varices patients with cirrhosis and portal hypertension / Xie W., Chen F.X., Zhu L.Y. [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2020. — №99(5):e18923.

236. Risk factors associated with failure of endoscopic combined treatment to prevent varices rebleeding in patients with liver cirrhosis / L. Wu, Q.Q. Fang, X.Q. Huang [et al.] // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2023. — №17(3). — P. 301-308.

237. Risk factors for early rebleeding and mortality in acute variceal hemorrhage / J.R. Zhao, G.C. Wang, J.H. Hu, C.Q. Zhang. // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — №20(47). — P. 17941-17948.

238. Risk factors for stent graft thrombosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation / Y. Jahangiri, T. Kerrigan, L. Li [et al.] // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* — 2017. — №7(Suppl 3). — P. 150-158.

239. Role of magnetic resonance elastography in compensated and decompensated liver disease / Asrani S.K., Talwalkar J.A., Kamath P.S. [et al.] // *J. Hepatol.* — 2014. — №60. — P. 934-939.

240. Role of non-invasive markers in prediction of esophageal varices and variceal bleeding in patients of alcoholic liver cirrhosis from central India / H.G. Kothari, S.J. Gupta, N.R. Gaikwad [et al.] // *Turk J. Gastroenterol.* — 2019. — №30(12). — P. 1036-1043.

241. Sass, D.A. Portal hypertension and variceal hemorrhage / Sass D.A., Chopra K.B. // *Medical Clinics of North America*. — 2009. — №93(4). — P. 837-853.

242. Second prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with a high HVPG / Zhang M, Wang G, Zhao L, [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2016. — №51(12). — P. 1502-1506.

243. Serum ammonia as a non-invasive marker for early prediction of esophageal varices / S.K. Darweesh, M.A. Elsabaawy, M.A. Eltahawy [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol Hepatol.* — 2021. — №32. — P. 230-236.

244. Serum Ammonia Levels as a Non-invasive Predictor of the Presence and Severity of Esophageal Varices in Chronic Liver Disease Patients / V. Kumar, D. Jr Kansal, S.C. Chaudhary [et al.] // *Cureus.* — 2023. — №15(5):e39792.

245. Sharma, S. Recompensation in Cirrhosis: Current Evidence and Future Directions / Sharma S., Roy A. // *J. Clin. Exp. Hepatol.* — 2023. — №13(2). — P. 329-334.

246. Shunt-Induced Hepatic Encephalopathy in TIPS: Current Approaches and Clinical Challenges / Schindler P, Heinzow H, Trebicka J, Wildgruber M. // *J. Clin Med.* — 2020. — №9(11). — P. 3784.

247. Small Esophageal Varices in Patients with Cirrhosis-Should We Treat Them? / Reiberger T., Bucsics T., Paternostro R. [et al.] // *Curr. Hepatol. Rep.* — 2018. — №17. — P. 301-315.

248. Spleen enlargement on follow-up evaluation: a noninvasive predictor of complications of portal hypertension in cirrhosis / Berzigotti A., Zappoli P., Magalotti D. [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — №6. — P. 1129-1134.

249. Spleen Size in Cirrhosis of Different Etiologies / A. Kashani, B. Salehi, D. Anghesom // *J. Ultrasound Med.* — 2015. — № 34 (2). — P. 233–238.

250. Spleen stiffness measurement can predict clinical complications in compensated HCV-related cirrhosis: a prospective study / Colecchia A., Colli A., Casazza G. [et al.] // *J. Hepatol.* — 2014. — №60. — P. 1158-1164.

251. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis / E. Sinagra, G. Perricone, M. D'Amico [et al.] // *Aliment Pharmacol. Ther.* — 2014. — №39(6). — P. 557-568.

252. Systemic arterial blood pressure determines the therapeutic window of non-selective beta blockers in decompensated cirrhosis / T.L. Tergast, M. Kimmann, H. Laser [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2019. — №50(6). — P. 696-706.

253. Téllez, L. Non-selective beta-blockers in patients with ascites: The complex interplay among the liver, kidney and heart / L. Téllez, A. Albillos. // *Liver Int.* — 2022. — №42(4). — P. 749-761.

254. The effectiveness of current acute variceal bleed treatments in unselected cirrhotic patients: refining short-term prognosis and risk factors / Amitrano L., Guardascione M.A., Manguso F. [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — №107(12). — P. 1872-1878.

255. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis / Merkel C., Bolognesi M., Sacerdoti D. [et al.] // *Hepatology.* — 2000. — №32. — P. 930-934.

256. The Practice Guidelines Committee of the American Association of the Study of Liver Diseases, The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis / Garcia-Tsao G., Sanyal A.J., Grace N.D., Carey W.D. // *Hepatology (Baltimore, Md.).* — 2007. — №46(3). — P.922-938.

257. The Presence of Ascites Affects the Predictive Value of HVPG on Early Rebleeding in Patients with Cirrhosis / C. Liu, R. Shao, S. Wang [et al.] // *Gastroenterol. Res. Pract.* — 2020. — №24. — 1329857.

258. The prognostic value of HVPG-response to non-selective beta-blockers in patients with NASH cirrhosis and varices / R. Paternostro, J. Becker, B.S. Hofer [et al.] // *Dig Liver Dis.* — 2022. — №54(4). — P. 500-508.

259. The role of computed tomography for the prediction of esophageal variceal bleeding: Current status and future perspectives / Martino A., Amitrano L., Guardascione M. [et al.] // *World J. Gastrointest. Endosc.* — 2023. — №15(12). — P. 681-689.

260. The role of fibrosis index FIB-4 in predicting liver fibrosis stage and clinical prognosis: A diagnostic or screening tool? / X.L. Xu, L.S. Jiang, C.S. Wu [et al.] // *J. Formos Med. Assoc.* — 2022. — №121(2). — P. 454-466.

261. The Role of the Spleen in Portal Hypertension / H. Yoshida, T. Shimizu, M. Yoshioka [et al.] // J. Nippon Med. Sch. — 2023. — № 90(1). — P. 20-25.

262. The use of beta-blockers is associated with the occurrence of acute kidney injury in severe alcoholic hepatitis / T. Sersté, H. Njimi, D. Degré [et al.] // Liver Int. — 2015. — №35(8). — P. 1974-1982.

263. The value of platelet parameters and related scoring system in predicting esophageal varices and collateral veins in patients with liver cirrhosis / H. Liu, P. Chen, B. Jiang [et al.] // J. Clin. Lab. Anal. — 2021. — №35. — e23694.

264. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of β -blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease / Krag A., Wiest R., Albillos A., Gluud LL. // Gut. — 2012. — № 61. — P. 967-969.

265. TIPS for management of portal-hypertension-related complications in patients with cirrhosis / M. Allaire, A. Walter, O. Sutter [et al.] // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. — 2020. — №44(3). — P. 249-263.

266. TIPS vs. endoscopic treatment for prevention of recurrent variceal bleeding: a long-term follow-up of 126 patients / Korsic S., Stabuc B., Skok P., Popovic P. // Radiol. Oncol. — 2021. — 55(2). — P. 164-171.

267. Transient elastography and platelet count as noninvasive predictors of gastroesophageal varices in patients with compensated hepatitis C virus-related liver cirrhosis / M. Elbasiony, H. Abed, H.M. Alaskalany, A. Saleh // Med. J. Armed. Forces India. — 2023. — №79(6). — P. 710-717.

268. Transient elastography: a meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease / Shi K.Q., Fan Y.C., Pan Z.Z. [et al.] // Liver Int. — 2013. — №33. — P. 62-71.

269. Transition to decompensation and acute-on-chronic liver failure: Role of predisposing factors and precipitating events / Gustot T., Stadlbauer V., Laleman W. [et al.] // J. Hepatol. — 2021. — №75. — S. 1. — P. 36-48.

270. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) versus endoscopic variceal ligation in the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis: a

randomised trial / Pomier-Layrargues G., Villeneuve J.P., Deschênes M. [et al.] // Gut. — 2001. — 48(3). — P. 390-396.

271. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt treatment of variceal bleeding in an unselected patient population / K. Rosenqvist, R. Sheikhi, R. Nyman [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 2018. — № 53(1). — P. 70-75.

272. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt With or Without Gastroesophageal Variceal Embolization for the Prevention of Variceal Rebleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis / Jaber F., Beran A., Alsakarneh S. [et al.] // Gastroenterology Res. — 2023. — №16(2). — P. 68-78.

273. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in the management of portal hypertension / D. Tripathi, A.J. Stanley, P.C. Hayes [et al.] // Gut. — 2020. — №69(7). — P. 1173-1192.

274. U.K. Guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients / Tripathi D., Stanley A.J., Hayes P.C. [et al.] // Gut. — 2015. — №64(11). — P. 1680-1704.

275. Update on the management of gastrointestinal varices / Boregowda U., Umamathy C., Halim N. [et al.] // World J Gastrointest Pharmacol Ther. — 2019. — №10(1). — P. 1-21.

276. Using transjugular intrahepatic portosystemic shunt as the first-line therapy in secondary prophylaxis of variceal hemorrhage / Liu J., Shi Q., Xiao S. [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2020. — №35(2). — P. 278-283.

277. Wang, X. Achieving an effective pressure reduction after TIPS: The need for a new target / Wang X., Luo X., Yang L. // J. Hepatol. — 2021. — №75(1). — P. 246-248.

278. Zhang, Y.H. Future directions of noninvasive prediction of esophageal variceal bleeding: No worry about the present computed tomography inefficiency / Y.H. Zhang, B. Hu // World J. Gastrointest Endosc. — 2024. — №16(3). — P. 108-111.