

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-2-16-27

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^{1, 2}, С.В. Готье^{3, 4}, Ю.В. Хоронько², В.Д. Пасечников^{1, 5}, Н.Г. Сапронова², И.А. Поршенников^{6, 7}, М.В. Малеванный^{1, 2}, Е.С. Пак^{1, 2}, Д.В. Пасечников⁵

¹ ГБУ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Российская Федерация

⁶ ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

Цель: обоснование выбора оптимального метода профилактики и снижения риска кровотечений из варикозных вен пищевода (ВВП) и кардии у больных с декомпенсированным циррозом печени, включенных в лист ожидания трансплантации печени (ТП). **Материалы и методы.** Пациентам с резистентным и не резистентным к терапии диуретиками асцитом проведена профилактика повторных кровотечений посредством TIPS или комбинации ЭЛ + НСББ. **Результаты.** Количество лейкоцитов, уровень концентрации Na и выраженности поражений печени по классификации Child–Turcotte–Pugh (СТР) у больных с резистентным асцитом (РА) имели значимые различия при сравнении лиц, получавших комбинацию ЭЛ + НСББ или подвергшихся TIPS. У больных с не РА значимые различия были получены для количества тромбоцитов крови, концентраций альбумина и Na в крови, выраженности поражений печени по СТР при сравнении в группах ЭЛ + НСББ и TIPS. У больных с РА частота варикозных узлов (ВУ) 2-й степени, получавших ЭЛ + НСББ, была значимо выше, чем при TIPS. Частота ВУ 3-й степени была достоверно выше у больных с TIPS, чем в группе ЭЛ + НСББ. У больных с не РА частота ВУ 2-й и 3-й степени не имела значимых различий при сравнении этих показателей у пациентов обеих групп. Пропорция пациентов с классом В по СТР была значимо выше как у больных с РА, так и у отвечающих на диуретики при различных методах профилактики повторных кровотечений. Пропорции пациентов класса С по СТР при обеих формах асцита были значимо выше у пациентов группы ЭЛ + НСББ в сравнении с группой TIPS. В период ожидания ТП в течение 2 лет от начала проведения профилактики кровотечений у больных с РА повторные кровотечения развились у 78,4%, подвергшихся имплантации TIPS, а у больных группы ЭЛ + НСББ в те же сроки повторные кровотечения развились в 100% случаев. Методом Каплана–Майера с определением

Для корреспонденции: Пасечников Виктор Дмитриевич. Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Авиационная, 21. Тел. (962) 447-75-13. E-mail: passetchnikov@mail.ru

Corresponding author: Victor Pasechnikov. Address: 21, Aviationsnaya str., Stavropol, 355017, Russian Federation. Phone: (962) 447-75-13. E-mail: passetchnikov@mail.ru

Log-Rank-критерия было установлено значимое различие между долями пациентов с развитием повторных кровотечений из ВУ в группах ЭЛ + НСББ или TIPS при обеих формах асцита.

Ключевые слова: лист ожидания трансплантации печени, асцит, повторные кровотечения из варикозов, эндоскопическое лигирование варикозных узлов, неселективные β -блокаторы, имплантация TIPS.

TRANSJUGULAR INTRAHEPATIC PORTOSYSTEMIC SHUNT OR A COMBINATION OF NONSELECTIVE BETA BLOCKERS AND ENDOSCOPIC VARICEAL LIGATION FOR PROPHYLAXIS OF BLEEDING IN WAITLISTED CIRRHOTIC PATIENTS

R.V. Korobka^{1, 2}, S.V. Gautier^{3, 4}, Yu.V. Khoronko², V.D. Pasechnikov^{1, 5}, N.G. Sapronova², I.A. Porshennikov^{6, 7}, M.V. Malevanny^{1, 2}, E.S. Pak^{1, 2}, D.V. Pasechnikov⁵

¹ Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

³ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

⁴ Sechenov University, Moscow, Russian Federation

⁵ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

⁶ Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russian Federation

⁷ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Objective: to substantiate the choice of an optimal method of preventing and reducing the risk of variceal bleeding (VB) and cardia in patients with decompensated cirrhosis who have been enlisted for liver transplantation (LT). **Materials and methods.** Patients with diuretic-resistant and diuretic-responsive ascites underwent prophylaxis for recurrent bleeding via transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) or a combination of endoscopic variceal ligation (EVL) and nonselective beta-blockers (NSBB). **Results.** Leukocyte counts, Na levels, and Child–Turcotte–Pugh (CTP) liver disease class in patients with diuretic-resistant ascites had significant differences when comparing individuals who received EVL + NSBB or underwent TIPS. In diuretic-responsive patients, there were significant differences for blood platelet count, albumin and Na levels, and CTP class when comparing EVL + NSBB and TIPS groups. In diuretic-resistant patients, incidence of grade 2 varices in EVL + NSBB group was significantly higher than in TIPS. Incidence of grade 3 varices was significantly higher in TIPS patients than in EVL + NSBB cohort. In diuretic-responsive patients, incidence of grade 2 and 3 varices had no significant differences when comparing these indicators in both groups. The proportion of patients with CTP class B was significantly higher both in diuretic-resistant and diuretic-responsive patients with various methods of rebleeding prophylaxis. The proportions of CTP class C patients with both forms of ascites were significantly higher in EVL + NSBB group than in TIPS. During the LT wait period within 2 years from the start of bleeding prophylaxis in diuretic-resistant patients, 78.4% of patients who underwent TIPS implantation developed recurrent bleeding, 100% of EVL + NSBB group within the same time frame, developed recurrent bleeding. Using the Kaplan–Meier estimate with the Log-Rank test, we were able to establish that there is a significant difference between the proportions of patients with recurrent VB in EVL + NSBB or TIPS groups with both forms of ascites.

Keywords: liver transplant waiting list, ascites, recurrent VB, endoscopic variceal ligation, nonselective beta blockers, TIPS implantation.

ВВЕДЕНИЕ

Кровотечения из варикозных вен пищевода (ВВП) – это распространенные, серьезные осложнения портальной гипертензии (ПГ), являющейся маркером декомпенсации цирроза печени (ЦП) [1, 2] и высокой летальности [3]. Первый эпизод кровотечения из варикозных узлов (ВУ) случается с частотой, превышающей 85% у больных декомпенсирован-

ной формой ЦП [4]. У пациентов, восстановившихся после первого эпизода кровотечения, риск повторных кровотечений составляет 60% в первый год с летальностью до 33% [2]. В других публикациях сообщается о 30% пациентов с первым эпизодом кровотечений из ВВП в течение первых двух лет [5]. Авторы исследования установили, что после первого эпизода кровотечения из ВВП как минимум 60% из

них предрасположены к развитию повторных кровотечений с риском летальности, составляющим 30% в случае, если им не проводится вторичная профилактика [6, 9]. Но даже в случае проведения вторичной профилактики кровотечений комбинацией неселективных β -блокаторов (НСББ) и эндоскопического лигирования (ЭЛ) ВВП в соответствии с руководством American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [2] и Рекомендациями по ведению больных с ПГ – Baveno VI и Baveno VII [7, 8] риск повторных кровотечений в течение 2 лет после первого эпизода нарастает с 29 до 57%, а риск развития летального исхода увеличивается с 16 до 26% [10].

Главным предиктором ранних повторных кровотечений и высокой летальности во время острого повторного кровотечения у больных с ЦП, ожидающих трансплантацию печени (ТП), является рост градиента внутрипеченочного давления (ГВПД), достигающего величины 20 мм рт. ст. и более [11, 12]. Показано, что у пациентов, ожидающих ТП, каждое увеличение ГВПД на 1 мм рт. ст. предсказывает увеличение риска летального исхода на 3% в течение 19 месяцев пребывания в листе ожидания (ЛО) [13].

Как установлено исследованиями, ЭЛ не является мерой сдерживания роста ГВПД в процессе прогрессии ЦП [11–13], а НСББ снижает уровень этого показателя в незначительной мере (пропранолол – на 10,1–23,2%, карведилол – на 18,6–27,7%) [14]. К тому же ответная реакция на применение пропранолола или карведилола при высоком ГВПД выявила две категории лиц: респондеров и нон-респондеров [14–16], что снижает эффективность комбинированной терапии НСББ и ЭЛ, которая хорошо себя зарекомендовала при первичной профилактике кровотечений из ВВП [17]. La Mura et al. [16] установили, что частота первичных или повторных кровотечений из ВУ в течение 1 года составила 7% у респондеров острого гемодинамического ответа на использование пропранолола и 21% – у нон-респондеров.

Таким образом, при величине ГВПД или его аналога – градиента портального давления (ГПД) ≥ 25 мм рт. ст. ни ЭЛ, ни терапия НСББ, ни их совместное применение не являются эффективными методами профилактики кровотечений из ВВП при ожидании ТП в течение 2 и более лет [18].

Фактически ЭЛ в комбинации с НСББ, хотя и считается стандартом при проведении профилактики повторных кровотечений из ВВП, никогда не рассматривались как единственная и неоспоримая стратегия [19].

В последние годы широкое распространение получила инвазивная процедура трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (TIPS), и многие рандомизированные клинические исследования (РКИ) подтвердили, что эта методика превосходит другие методы лечения, в целях про-

филактики повторных кровотечений. Тем не менее следует признать, что использование TIPS не привело к значимому повышению показателей выживаемости пациентов [10, 20].

Имплантация TIPS, снижая уровень показателя ГПВД или ГПД, является, таким образом, методом выбора в том случае, когда терапия первой линии (комбинация ЭЛ и НСББ) является неэффективной [21, 22]. Проведение имплантации TIPS после второго или третьего (и/или более) эпизодов рецидивов кровотечения из ВВП (в особенности, если они повторяются через короткие промежутки времени) показано пациентам с гемодинамической и клинической стабильностью с оптимальными и регулируемые факторами риска осложнений этой процедуры [23].

В большинстве РКИ пациенты включались в исследование в течение от 24 до 96 часов после случившегося кровотечения [24].

Исследования, в которых бы проводились сравнения эффективности TIPS и комбинации ЭЛ и НСББ в профилактике повторных кровотечений из ВВП, чрезвычайно редки [20, 23].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В сравнительное ретроспективное исследование вошли 163 наблюдения пациентов с состоявшимися кровотечениями из ВВП, ожидавших ТП в период с 2016-го по 2023 г.

Критерии включения: наличие у пациентов не резистентного и резистентного к диуретикам асцита, наличие одного или более эпизодов кровотечения из ВВП во время пребывания в ЛОТП, полная абстиненция, подтвержденная заключениями наркологов как минимум в течение 3 месяцев до включения в ЛОТП, у больных с алкогольной этиологией ЦП, вирусные ЦП (HBV- или HCV-ассоциированной этиологии), смешанная (алкогольно-вирусная) этиология ЦП, В и С классы ЦП по классификации Child–Turcotte–Pugh (СТР).

Критерии исключения: пациенты с гепатоцеллюлярным раком и с другими опухолями, сопровождающимися развитием асцита, печеночная энцефалопатия (ПЭ) второй и выше стадии, инфекционные заболевания, тромбоз портальной вены, противопоказания к применению НСББ (брадиаритмия, бронхиальная астма, обструктивная болезнь легких), сахарный диабет.

Пациенты, вошедшие в исследование, были разделены на две группы: первую группу составили 130 пациентов с асцитом, резистентным к диуретикам, вторую – 33 пациента с асцитом, не резистентным к диуретикам. В обеих группах были выделены подгруппы. В первой группе: 1а – пациенты, получавшие комбинацию ЭЛ и НСББ ($n = 77$), 1б – пациенты с имплантацией TIPS ($n = 53$). Соответственно, во второй группе были также созданы подгруппы:

2а – пациенты, получавшие комбинацию ЭЛ и НСББ (n = 9), 2б – пациенты с имплантацией TIPS (n = 24).

Демографические, клинические и лабораторные показатели были получены из постоянной непрерывно обновляющейся электронной базы данных пациентов, находившихся под наблюдением специалистов после их включения в ЛОТП, после одобрения исследования локальным этическим комитетом при Центре хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы. При стабильном состоянии пациентов кратность повторных исследований (клинические и биохимические анализы крови, показатели гемостаза, расчет индекса MELD-Na и класса поражения печени по СТР) составила три месяца.

При стабильном состоянии пациентов ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось через каждые 6 месяцев после первичного обследования пациентов.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) проводилась для скрининга ВУ с высоким риском кровотечения из ВВП у всех пациентов.

Рекомендации комитета экспертов Baveno VI [7] и Всемирной ассоциации гастроэнтерологов (WGO) [24] послужили основой для выделения пациентов с ВУ, требующих проведения неотложной терапии (ВУ среднего и большого размера).

Критериями диагностики резистентного асцита являлись: отсутствие ответа на мочегонные средства, снижение уровня Na в плазме крови (<125 ммоль/л), увеличение жидкости в брюшной полости (5–6 баллов по шкале CIRAS) [25]. Выраженность асцита, не резистентного к проводимой терапии мочегонными средствами, определялась по критериям экспертов International Ascites Club [26]. Среднее артериальное давление (САД) определяли по формуле: $САД = (ДД) + \frac{1}{3}(СД - ДД)$, где СД – систолическое давление, ДД – диастолическое давление [27].

Для проведения терапии первой линии, рекомендованной экспертами для профилактики повторных кровотечений из ВВП пищевода [2, 7, 8], использовали β^1 -адреноблокаторы (пропранолол, надолол) и β^1 -, β^2 - и α^1 -адреноблокатор (карведилол). Стартовая доза пропранолола составила 40 мг/сут, максимальная – 240 мг/сут. Стартовая доза надолола составила 40 мг/сут, максимальная – 80 мг/сут. Стартовая доза карведилола составляла 6,25 мг/сут, максимальная доза – 25 мг/сут.

Дозы всех препаратов подвергались коррекции в случае изменения показателей артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и САД.

Пациенты получали мочегонные средства, а у больных с асцитом, резистентных к терапии мочегонными препаратами, проводился парацентез.

У больных с вирусными ЦП проводилась противовирусная терапия нуклеозидными аналогами (HBV) и комбинацией препаратов с прямым антивирусным воздействием (HCV), согласно рекомендациям по лечению пациентов, находящихся в ЛОТП [28].

ЭЛ проводили с помощью ЭГДС и набора для перевязки ВВП, начиная с желудочно-пищеводного соединения и продолжая эту процедуру в проксимальном направлении. Количество резиновых лигатур (от 2 до 4) определялось размерами ВУ. В соответствии с рекомендациями добивались облитерации всех ВУ, соответствующих критериям неотложной терапии [7, 24], посредством повторных ЭЛ. Контроль облитерации осуществляли с помощью ЭГДС с кратностью 3 месяца. В случае обнаружения рецидивов (появления новых ВУ) проводились повторные ЭЛ.

Имплантация TIPS проводилась в соответствии с рекомендациями по лечению больных с декомпенсированной формой ЦП [29, 30] 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 (ПВЯВ) под рентгеноскопическим контролем продвигали стандартный ангиографический проводник через верхнюю полую вену (ВПВ) и предсердный синус в нижнюю полую вену (НПВ), размещая его J-образный конец на уровне, несколько превышающем устья печеночных вен (ПВ). По проводнику проводили интродьюсер Flexor Check-Flo с изогнутым катетером Rösch и помещали их в правой печеночной вене (ППВ) ближе к ее устью. Во время оперативного вмешательства формировали внутрипеченочный канал (туннель), идущий от ППВ к правой ветви или бифуркации воротной вены (ВВ), используя иглу Rösch-Uchida и баллон, проводимый по проводнику. После извлечения баллона по проводнику имплантировали стент-графт, представляющий собой трубчатую металлическую сетку, покрытую внутри специальным герметичным пластиком – политетрафторэтиленом (PTFE).

Для анализа полученных данных использовали статистическую программу IBM SPSS Statistics (версия 23). Анализ параметров с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с уровнем значимости Лиллиефорса для проверки на нормальность позволил определить тип распределения полученных переменных величин показателей выборок (нормальное распределение или его отсутствие). При нормальном распределении переменные величины анализировались с вычислением средних арифметических значений (M) с определением стандартного отклонения (SD), значимость различий между сравниваемыми величинами определялась по t-критерию Стьюдента. При отсутствии нормального распределения пере-

менные величины представлялись медианой (Me) и интерквартильным размахом (IQR – интервал между 25-м и 75-м процентилями). Для определения значимости различий между переменными использовали непараметрические критерии: Уилкоксона для парных сравнений зависимых переменных, а Хи-квадрат Пирсона – для сравнения независимых переменных. Для сравнения выборок с малым количеством переменных использовали критерий Манна–Уитни (U-критерий). Использовался также дисперсионный анализ (ANOVA-тест). Анализ частот переменных и их долей (%) применяли в случае сравнения качественных параметров. Значение $p < 0,05$ принято в качестве критерия статистической значимости между сравниваемыми показателями. Пропорцию пациентов с наступившими повторными кровотечениями в сравниваемых группах, а также риск наступления проверяемого события (кровотечения) определяли методом Каплана–Майера. Значимость различий между сравниваемыми кривыми определяли посредством вычисления логарифмического критерия [Log-Rank (Mantel-Cox)].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 и 2 представлены демографические, клинические, лабораторные показатели, величины показателя индекса MELD-Na в группах больных с асцитом, резистентным и не резистентным к терапии диуретиками, получавших НСББ в комбинации с процедурой ЭЛ или подвергшихся имплантации TIPS в период ожидания ТП.

Как видно из представленных таблиц, демографические и большая часть лабораторных и инструментальных показателей пациентов, получавших терапию НСББ в комбинации с ЭЛ или подвергшихся имплантации TIPS в группах больных с резистентным и не резистентным к диуретикам асцитом, не имели значимых различий.

Исключение составили показатели количества лейкоцитов крови, концентрации Na в крови и выраженности поражений печени по классификации СТР у больных с асцитом, резистентным к терапии диуретиками, имевших значимые различия при сравнении подгрупп 1а и 1б. Также при сравнении показателей в подгруппах больных 2а и 2б у больных с не резистентным асцитом значимые различия были получены для количества тромбоцитов крови, концентраций альбумина и Na в крови, выраженности поражений печени по классификации СТР.

В табл. 3 и 4 представлены данные гендерного состава, а также этиологии ЦП, класса СТР и степени выраженности ВУ у пациентов, получавших терапию НСББ в комбинации с ЭЛ или подвергшихся имплантации TIPS в группах больных с резистентным и не резистентным к диуретикам асцитом. В сравниваемых подгруппах пациентов преобладала вирусная этиология декомпенсированного ЦП. В табл. 3 показано, что у больных, ожидающих ТП, с асцитом, резистентным к терапии диуретиками, частота ВУ 2-й степени в подгруппе 1а (получавших комбинацию ЭЛ и НСББ) была значимо выше, чем в подгруппе 1б (подвергшихся имплантации TIPS). В то же время частота обнаружения ВУ 3-й степени

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей пациентов с асцитом, резистентным к диуретикам (1-я группа), получавших терапию НСББ в комбинации с ЭЛ или подвергшихся имплантации TIPS (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)

Comparative characteristics of patients with diuretic-resistant ascites (group 1), who received NSBB therapy plus EVL or underwent TIPS implantation (normal and non-normal distribution)

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

была достоверно выше в подгруппе 1б, чем в подгруппе 1а. У больных с асцитом, отвечающих на терапию диуретиками (табл. 4), частота ВУ 2-й и 3-й степени не имела значимых различий при сравнении этих показателей в подгруппах 2а и 2б (получавших ЭЛ в комбинации с НСББ и подвергшихся процедуре имплантации TIPS соответственно). При сравнении тяжести поражения печени по классификации СТР класса А провести анализ не представилось возможным по причине отсутствия таковых пациентов в подгруппах 1а и 2а (с резистентными и не резистентными формами асцита). Пропорция пациентов с классом В по классификации СТР была значимо

выше, как у больных с асцитом, резистентным к терапии диуретиками, так и у отвечающих на диуретики пациентов (подгруппы 1а и 1б соответственно). Пропорции пациентов с классом С по классификации СТР при обеих формах асцита были значимо выше в подгруппах пациентов 1а и 2а, получавших терапию комбинацией ЭЛ и НСББ, в сравнении с подгруппами 2а и 2б, подвергшихся имплантации TIPS.

Во время ожидания ТП в период от 24 до 48 недель наблюдения в ЛО (2-летний период от начала проведения профилактики кровотечений) у больных с асцитом, резистентных к терапии диуретиками, повторные кровотечения развились у 29 из 37 па-

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей пациентов с нерезистентным асцитом (группа 2), получавших терапию НСББ в комбинации с ЭЛ или подвергшихся имплантации TIPS (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)

Comparative characteristics of patients with non-resistant ascites (group 2), who received NSBB therapy plus EVL or underwent TIPS implantation (normal and non-normal distribution)

Показатель	Подгруппа 2а ЭЛ + НСББ (n = 16)	Подгруппа 2б TIPS (n = 18)	Достоверность различий
Нормальное распределение (M ± SD)			
Возраст	46,45 ± 7,98	48,50 ± 10,18	0,12
Гемоглобин, г/л	88,91 ± 10,32	87,38 ± 9,63	0,17
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	4,76 ± 1,51	4,96 ± 1,86	0,10
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	80,17 ± 44,05	131,11 ± 52,15	0,04
Альбумин плазмы, г/л	26,33 ± 5,20	31,61 ± 2,48	0,03
MELD-Na	21,30 ± 3,49	19,38 ± 2,28	0,13
САД, мм рт. ст.	79,67 ± 22,43	81,44 ± 23,42	0,19
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
МНО	1,75 (1,48–2,00)	1,70 (1,38–1,95)	0,50
Билирубин, мкмоль/л	107,50 (42,50–652,50)	79,50 (57,00–161,25)	0,55
Креатинин, мкмоль/л	99,00 (77,25–104,25)	98,00 (82,25–117,25)	0,64
Na, ммоль/л	136,00 (136,00–137,25)	132,00 (130,00–132,00)	0,001
СТР (баллы)	2,00 (2,00–2,00)	8,00 (7,00–9,00)	0,003

Таблица 3

Сравнительная характеристика клинических и гендерных показателей пациентов с резистентным асцитом, получавших терапию НСББ в комбинации с ЭЛ или подвергшихся имплантации TIPS

Comparative characteristics of clinical and gender parameters of patients with resistant ascites, who received NSBB therapy plus EVL or underwent TIPS implantation

Показатель	Подгруппа 1а НСББ + ЭЛ (n = 73)	Подгруппа 1б TIPS (n = 37)	Достоверность различий
Мужской пол	41 (56,2%)	21 (56,8%)	0,11
Вирусная этиология ЦП	35 (48,0%)	19 (32,4%)	0,001
Алкогольная этиология ЦП	19 (26,0%)	9 (24,3%)	0,13
Другая этиология ЦП	19 (26,0%)	9 (24,3%)	0,14
ВУ, степень 2	19 (26,0%)	4 (10,8%)	0,001
ВУ, 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

циентов (78,4%), подвергшихся имплантации TIPS. В то же время повторные кровотечения в те же сроки развились у всех пациентов, получивших комбинацию ЭЛ и НСББ (100%).

При использовании метода Каплана–Майера с определением Log-Rank-критерия было установлено значимое различие ($p = 0,023$) между долями пациентов с развитием повторных кровотечений из ВУ в сравниваемых группах (рис. 1).

На рис. 2 представлена диаграмма кумулятивного риска развития повторных кровотечений в сравниваемых группах пациентов. Кумулятивный риск развития повторных кровотечений в подгруппе больных, получивших комбинацию ЭЛ и НСББ, в два и более раза превышает аналогичный показатель в подгруппе больных, подвергшихся имплантации TIPS (значимое различие с использованием критерия Log-Rank = 0,023).

В период ожидания ТП (от 24 до 48 недель наблюдения в ЛО – 2 года от начала проведения профилактики кровотечений) у больных с асцитом, не резистентным к терапии диуретиками, повторные кровотечения развились у 8 из 18 пациентов (44,4%), подвергшихся имплантации TIPS.

В подгруппе больных, получивших терапию посредством комбинации ЭЛ и НСББ, в те же сроки повторные кровотечения развились у всех пациентов (100%).

При использовании метода Каплана–Майера с определением Log-Rank-критерия было установлено значимое различие ($p = 0,049$) между долями пациентов с развитием повторных кровотечений из ВУ в сравниваемых группах (рис. 3).

На рис. 4 представлена диаграмма кумулятивного риска развития повторных кровотечений в сравниваемых группах пациентов. Кумулятивный риск развития повторных кровотечений в подгруппе

больных, получивших комбинацию ЭЛ и НСББ, в полтора раза превышает аналогичный показатель в подгруппе больных, подвергшихся имплантации TIPS (значимое различие с использованием критерия Log-Rank = 0,023).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании показан высокий уровень повторных кровотечений при резистентном и не резистентном к терапии диуретиками асците у пациентов, ожидающих ТП в течение 24–48 недель, получавших профилактическую терапию комбинацией инвазивной процедуры – ЭЛ с приемом НСББ (терапия первой линии) или подвергшихся имплантации TIPS, рассматривающейся в современных руководствах как терапия второй линии [8]. 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. Однако при увеличении срока ожидания ТП (>10 недель от начала профилактических мероприятий) пропорция больных с повторными кровотечениями стала значительно выше и достигла 100% у больных с обеими формами асцита в случае использования терапии первой линии, в то время как использование терапии второй линии дало достоверно меньшую частоту повторных кровотечений к окончанию срока наблюдения за пациентами с обеими формами асцита.

Мы нашли всего пять опубликованных исследований и один метаанализ (при анализе базы данных PubMed вплоть до января 2024 г.), целью которых был сравнительный анализ влияния имплантации TIPS или комбинации ЭЛ и НСББ на частоту повторных кровотечений у больных с декомпенсированной формой ЦП.

Таблица 4

Сравнительная характеристика клинических и гендерных показателей пациентов с асцитом, не резистентным к терапии диуретиками, получавших НСББ в комбинации с ЭЛ или подвергшихся имплантации TIPS

Comparative characteristics of clinical and gender parameters of patients with diuretic-responsive ascites, who received NSBB plus EVL or underwent TIPS implantation

Показатель	Подгруппа 2а ЭЛ + НСББ (n = 16)	Подгруппа 2б TIPS (n = 18)	Достоверность различий
Мужской пол	12 (75,01%)	14 (77,7%)	0,16
Вирусная этиология ЦП	12 (75,0%)	12 (66,7%)	0,03
Алкогольная этиология ЦП	6 (25,0%)	4 (22,2%)	0,22
Другая этиология ЦП	0	2 (11,1%)	–
ВУ, степень 2	2 (12,5%)	2 (11,1%)	0,23
ВУ, 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

К таким же результатам, как и в нашем исследовании, пришли Zhou et al. [31], сравнившие эффективность и безопасность имплантации TIPS или комби-

нации ЭЛ и НСББ (пропранолола) в целях вторичной профилактики кровотечений из ВВП. Исследование показало, что доля пациентов без повторных крово-

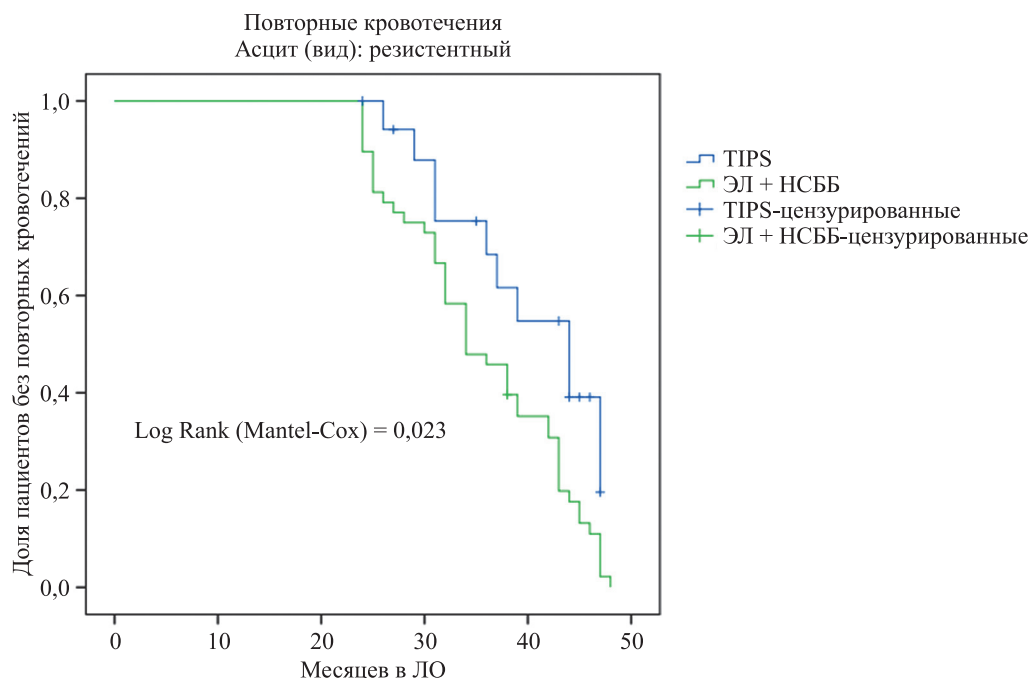


Рис. 1. Доля пациентов с асцитом, резистентным к диуретикам, у которых развились повторные кровотечения, подвергшихся имплантации TIPS или получивших терапию в виде комбинации НСББ и ЭЛ (метод Каплана–Мейера с Log-Rank-критерием)

Fig. 1. Proportion of rebleeding patients with diuretic-resistant ascites, who underwent TIPS implantation or received NSBB + EVL (Kaplan–Meier method with Log-Rank test)

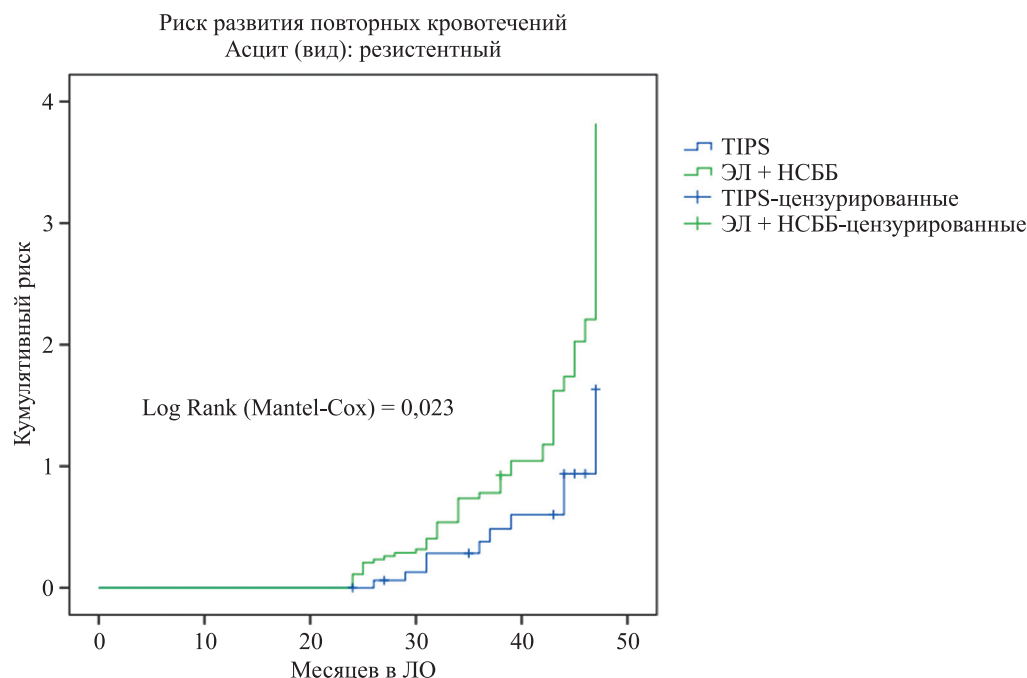


Рис. 2. Кумулятивный риск развития повторных кровотечений у больных с резистентной формой асцита, подвергшихся имплантации TIPS или комбинации ЭЛ и НСББ

Fig. 2. Cumulative risk of recurrent bleeding in patients with resistant ascites who underwent TIPS implantation or received EVL + NSBB

течений была выше в группе пациентов с имплантацией TIPS, чем в группе получивших профилактику в форме комбинации ЭЛ и НСББ (93 и 62% соответ-

ственно, $p < 0,001$). Авторы заключили, что в сравнении с комбинацией ЭЛ и НСББ TIPS, покрытый PTFE, значительно уменьшает уровень повторных

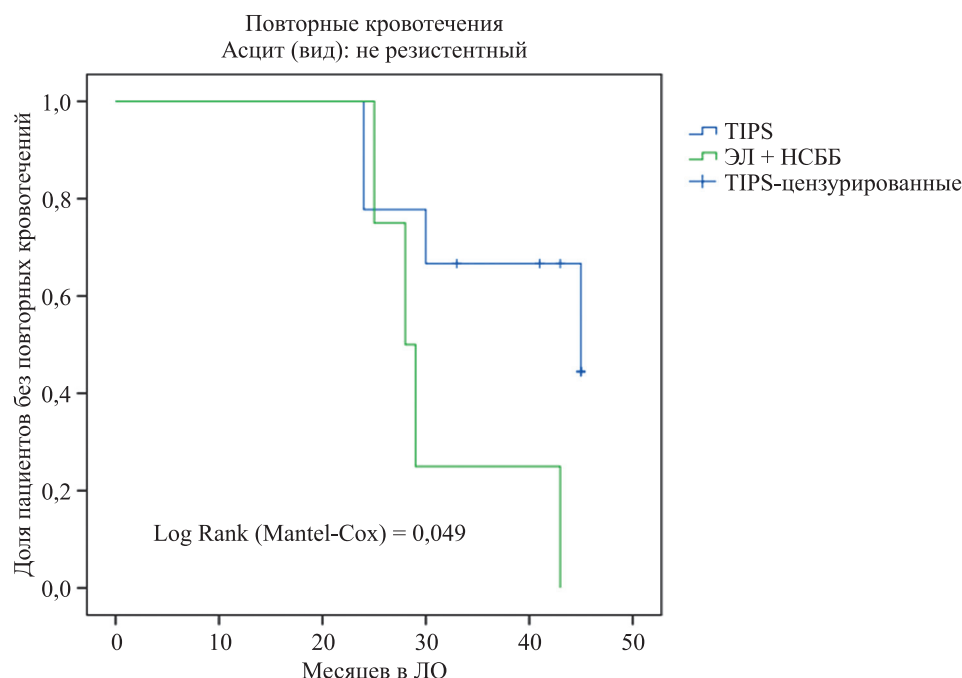


Рис. 3. Доля пациентов с асцитом, не резистентным к диуретикам, подвергшихся имплантации TIPS или получивших терапию в виде комбинации НСББ и ЭЛ, у которых развились повторные кровотечения (метод Каплана–Майера с Log-Rank-критерием)

Fig. 3. Proportion of rebleeding patients with diuretic-responsive, who underwent TIPS implantation or received NSBB + EVL (Kaplan–Meier method with Log-Rank test)

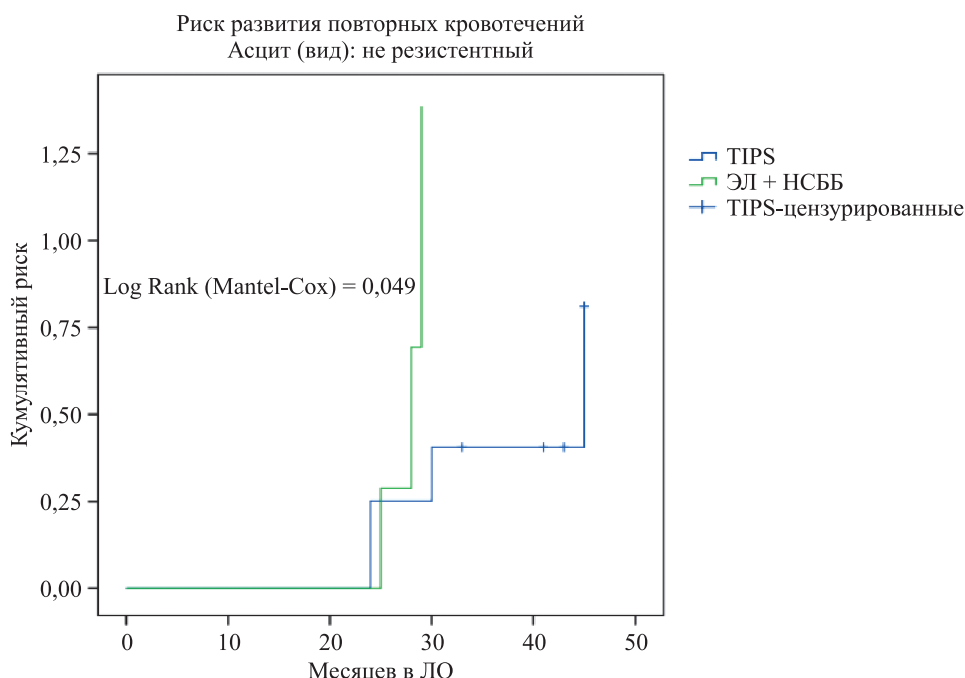


Рис. 4. Кумулятивный риск развития повторных кровотечений у больных с нерезистентной формой асцита, подвергшихся имплантации TIPS или комбинации ЭЛ и НСББ

Fig. 4. Cumulative risk of recurrent bleeding in patients with diuretic-responsive ascites who underwent TIPS implantation or EVL + NSBB

кровотечений у больных с декомпенсированным ЦП и КЗПГ с уровнем ГПВД ≥ 20 мм рт. ст.

Ранее в исследованиях, сравнивавших эффективность имплантации покрытого PTFE TIPS с комбинацией ЭЛ и НСББ [10, 20, 32, 33], было показано значимое различие первого метода над вторым при проведении профилактики повторных кровотечений. Немаловажно, что использование TIPS, покрытого PTFE, не увеличило риск развития летальности пациентов или риск развития ПЭ.

Miao et al. [19] провели метаанализ РКИ в целях сравнительной оценки эффективности всех предложенных методов профилактики повторной терапии у больных с декомпенсированным ЦП. Авторы включили в метаанализ 48 РКИ с общим количеством 4415 пациентов с ЦП и ПГ, имевших в анамнезе эпизод недавно происшедшего кровотечения из ВВП. Анализ был проведен посредством изучения международных баз данных, включая EMBASE, PubMed и Cochrane Database of Controlled Trials вплоть до декабря 2019 г.

Авторы метаанализа заключили, что комбинация НСББ и изосорбида моонитрата значимо больше снижает летальность пациентов, чем комбинация ЭЛ и НСББ (63,9 и 49,6% соответственно). Имплантация TIPS более эффективна в профилактике повторных кровотечений (98,8%), но не оказывает существенного влияния на выживаемость пациентов.

Риск развития повторных кровотечений в нашем исследовании был значимо выше в подгруппе больных, получавших комбинацию ЭЛ и НСББ, чем в подгруппе больных ЦП, подвергшихся имплантации TIPS. Отметим, что в нашем исследовании развитие повторных кровотечений происходило у больных с асцитом, резистентным и не резистентным к терапии диуретиками, с высоким показателем индекса MELD-Na, а также со значимой пропорцией пациентов с ВУ 2-й и 3-й степени выраженности.

Известно, что главным фактором риска развития повторных кровотечений из ВВП является рост ГПВД, достигающего высоких цифр (≥ 20 мм рт. ст.) [11, 12, 33]. Увеличение пропорции пациентов с повторными кровотечениями при обеих формах асцита у лиц, получавших комбинацию ЭЛ и НСББ в нашем исследовании, в сравнении с пациентами, подвергшимися имплантации TIPS, определенно связано с ростом ГПВД при ожидании ТП в течение 2 и более лет. Как установлено Liu et al. [18], при росте ГПВД или ГПД ≥ 25 мм рт. ст. ни ЭЛ, ни НСББ-терапия, ни их совместное применение не обеспечивают надежной профилактики повторных кровотечений из ВВП. К подобному заключению пришли Zhang et al. [33], показавшие, что TIPS более эффективны, чем пропранолол в комбинации с ЭЛ у больных с ЦП, имеющим высокий уровень ГПВД (≥ 20 мм рт. ст.).

Кроме ГПВД ≥ 20 мм рт. ст. к другим факторам риска повторных кровотечений у больных, получавших комбинацию НСББ и ЭЛ, относят асцит, ПЭ, индекс MELD > 12 [34], что согласуется с нашим исследованием. Несомненно, к факторам риска развития повторных кровотечений из ВВП следует отнести выявленные нами ВУ пищевода средней и высокой степени градации при обеих формах асцита. В исследовании, проведенном Irisawa et al. [35], показано, что фактором риска повторных кровотечений является именно размер (диаметр) околопищеводных ВУ.

Как снизить риск развития повторных кровотечений? Оптимальной стратегией предупреждения повторных кровотечений является раннее использование имплантации TIPS. Концепция «pre-emptive TIPS» (ранняя имплантация стента, упреждающая риск повторных кровотечений) была впервые внедрена Monescillo et al. [36], которые показали, что у пациентов с ГПВД ≥ 20 мм рт. ст. имплантация стента в первые 24 часа после стабилизации состояния пациента на фоне случившегося первого эпизода кровотечения обеспечивает большую выживаемость и меньший уровень развития повторных кровотечений из ВВП, чем применение стандартной профилактической терапии.

Ardevol et al. [34] подтвердили эту концепцию, показав, что раннее использование TIPS после развития эпизода первого кровотечения значимо снижает риск развития повторных кровотечений.

К ограничениям этого подхода относится необходимость измерения ГПВД для принятия решения о выборе метода профилактики повторных кровотечений из ВВП. Эта методика доступна далеко не всем медицинским центрам, и ее внедрение может рассматриваться как перспектива улучшения диагностики ПГ и выбора метода профилактики повторных кровотечений из ВВП при длительном сроке ожидания ТП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлен высокий уровень повторных кровотечений при обеих формах асцита у пациентов, ожидающих ТП в течение 24–48 недель после включения в ЛО.

Вероятными индикаторами риска повторных кровотечений у пациентов, включенных в исследование, являются наличие асцита, высокий показатель индекса MELD-Na (≥ 19), высокая степень размера (диаметра) ВУ.

Профилактика повторных кровотечений в указанные сроки пребывания в ЛО при ожидании ТП

более эффективна при имплантации TIPS, нежели использование комбинации ЭЛ и НСББ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Liu L, Nie Y, Liu Q, Zhu X. A Practical Model for Predicting Esophageal Variceal Rebleeding in Patients with Hepatitis B-Associated Cirrhosis. *Int J Clin Pract*. 2023 Aug 3; 2023: 9701841. doi: 10.1155/2023/9701841.
2. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017; 65: 310–335. doi: 10.1002/hep.28906.
3. Коробка ВЛ, Пак ЕС, Шаповалов АМ, Кострыкин МЮ, Ткачев АВ. Оценка четырехлетнего ведения листа ожидания трансплантации печени Ростовской области: перспективы снижения смертности в листе. *Медицинский вестник Юга России*. 2019; 10 (3): 32–39. Korobka VL, Pak ES, Shapovalov AM, Kostrykin MYu, Tkachev AV. Analysis of four-year management of the waiting list for liver transplantation in Rostov region: prospects for reducing mortality of candidates listed for liver transplantation. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019; 10 (3): 32–39. (In Russ.). doi: 10.21886/2219-8075-2019-10-3-32-39.
4. Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc*. 2007 Jan; 65 (1): 82–88. PMID: 17185084. doi: 10.1016/j.gie.2006.08.023.
5. 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. A prospective multicenter study. *N Engl J Med*. 1988 Oct 13; 319 (15): 983–989. doi: 10.1056/NEJM198810133191505.
6. Bosch J, García-Pagán JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet*. 2003 Mar 15; 361 (9361): 952–954. doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12778-X.
7. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743–752. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
8. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII Faculty. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022; 76 (4): 959–974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022.
9. Garcia-Tsao G, Bosch J. Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2109–2117. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.012.
10. Lv Y, Qi X, He C, Wang Z, Yin Z, Niu J et al. 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. *Gut*. 2018 Dec; 67 (12): 2156–2168. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314634.
11. Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, Aracil C, Catalina MV, Garcí A-Pagán JC, Bosch J. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol*. 2008 Feb; 48 (2): 229–236. doi: 10.1016/j.jhep.2007.10.008.
12. Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmerón JM, García-Pagán JC, Rodés J, Bosch J. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 1999 Sep; 117 (3): 626–631. PMID: 10464138. doi: 10.1016/s0016-5085(99)70455-5.
13. Ripoll C, Bañares R, Rincón D, Catalina MV, Lo Iacono O, Salcedo M et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. *Hepatology*. 2005 Oct; 42 (4): 793–801. doi: 10.1002/hep.20871.
14. Sinagra E, Perricone G, D'Amico M, Tinè F, D'Amico G. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Mar; 39 (6): 557–568. doi: 10.1111/apt.12634.
15. Hofer BS, Simbrunner B, Bauer DJM, Paternostro R, Schwabl P, Scheiner B et al. Acute hemodynamic response to propranolol predicts bleeding and nonbleeding decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology Commun*. 2022 Sep; 6 (9): 2569–2580. doi: 10.1002/hep4.2021.
16. La Mura V, Abraldes JG, Raffa S, Retto O, Berzigotti A, García-Pagán JC, Bosch J. Prognostic value of acute hemodynamic response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol*. 2009 Aug; 51 (2): 279–287. Epub 2009 May 24. PMID: 19501930. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.015.
17. Коробка ВЛ, Пасечников ВД, Коробка РВ, Пак ЕС, Шаповалов АМ. Использование эндоскопического лигирования варикозных узлов в комбинации с неселективными β-блокаторами, или самостоятельно, в профилактике кровотечений у больных с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (3): 42–50. Korobka VL, Pasechnikov VD, Korobka RV, Pak ES, Shapovalov AM. Use of endoscopic band ligation alone and in combination with nonselective beta blockers for prevention of variceal bleeding in ascites patients on the liver transplant waiting list. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022; 24 (3): 42–50. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2022-3-42-50.
18. Liu J, Shi Q, Xiao S, Zhou C, Zhou B, Yuan F et al. Using transjugular intrahepatic portosystemic shunt as the first-line therapy in secondary prophylaxis of variceal hemorrhage. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Feb; 35 (2): 278–283. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31222830; PMCID: PMC7027763. doi: 10.1111/jgh.14761.
19. Miao Z, Lu J, Yan J, Lu L, Ye B, Gu M. Comparison of Therapies for Secondary Prophylaxis of Esophageal Va-

- riceal Bleeding in Cirrhosis: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ther*. 2020 Jul; 42 (7): 1246–1275.e3. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.04.014.
20. Holster IL, Tjwa ET, Moelker A, Wils A, Hansen BE, Vermeijden JR et al. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy + β -blocker for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology*. 2016 Feb; 63 (2): 581–589. Epub 2015 Dec 28. PMID: 26517576. doi: 10.1002/hep.28318.
 21. Rössle M. TIPS: 25 years later. *J Hepatol*. 2013 Nov; 59 (5): 1081–1093. Epub 2013 Jun 25. PMID: 23811307. doi: 10.1016/j.jhep.2013.06.014.
 22. Boregowda U, Umapathy C, Halim N, Desai M, Nanjappa A, Arekapudi S et al. Update on the management of gastrointestinal varices. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2019 Jan 21; 10 (1): 1–21. doi: 10.4292/wjgpt.v10.i1.1.
 23. Korsic S, Stabuc B, Skok P, Popovic P. TIPS vs. endoscopic treatment for prevention of recurrent variceal bleeding: a long-term follow-up of 126 patients. *Radiol Oncol*. 2021 Jan 26; 55 (2): 164–171. doi: 10.2478/raon-2021-0006.
 24. Варикозное расширение вен пищевода. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Esophageal Varices. Practice Guideline of World Gastroenterology Organisation. Available from: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/esophageal-varices-russian-2014.pdf>.
 25. Gantzel RH, Aagaard NK, Vilstrup H, Watson H, Grønbaek H, Jepsen P. Development and validation of the Cirrhotic Ascites Severity model-A patient-reported outcome-based model to predict 1-year mortality. *Hepatol Commun*. 2022 Nov; 6 (11): 3175–3185. doi: 10.1002/hep4.2065.
 26. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003; 38 (1): 258–266. doi: 10.1053/jhep.2003.50315.
 27. DeMers D, Wachs D. Physiology, Mean Arterial Pressure. [Updated 2023 Apr 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538226>.
 28. Хубутия МШ, Восканян СЭ, Сюткин ВЕ, Чуланов ВП, Новрузбеков МС, Пасечников ВД и др. Рекомендации по профилактике и лечению инфекций вирусами гепатита В и С у больных, находящихся в Листе ожидания трансплантации печени, и реципиентов печени. *Трансплантология*. 2020; 12 (3): 231–244. Khubutiya MSh, Voskanyan SE, Syutkin VE, Chulanov VP, Novruzbekov MS, Pasechnikov VD et al. Recommendations for the prevention and treatment of hepatitis B and C infection in patients on the waiting list for liver transplantation and in liver transplant recipients. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2020; 12 (3): 231–244. [In Russ, English abstract]. doi: 10.23873/2074-0506-2020-12-3-231-244.
 29. Boike JR, Thomburg BG, Asrani SK, Fallon MB, Fortune BE, Izzy MJ et al. North American Practice-Based Recommendations for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts in Portal Hypertension. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022; 20 (8): 1636–1662.e36. PMID: 34274511 doi: 10.1016/j.cgh.2021.07.018.
 30. Büttner L, Aigner A, Pick L, Brittinger J, Stelb CJ, Böning G, Steitparth F. 25 years of experience with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): changes in patient selection and procedural aspects. *Insights Imaging*. 2022; 13 (1): 73. PMID: 35416547. doi: 10.1186/s13244-022-01216-5.
 31. Zhou Y, Zhang W, Zhang Z, Luo J, Gu J, Liu Q et al. PTFE-covered TIPS is an effective treatment for secondary preventing variceal rebleeding in cirrhotic patients with high risks. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep; 32 (9): 1235–1243. PMID: 32744824; PMCID: PMC7423526. doi: 10.1097/MEG.0000000000001686.
 32. Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, Zipprich A, Rössle M, Panther E et al. Prevention of Rebleeding From Esophageal Varices in Patients With Cirrhosis Receiving Small-Diameter Stents Versus Hemodynamically Controlled Medical Therapy. *Gastroenterology*. 2015 Sep; 149 (3): 660–668.e1. Epub 2015 May 16. PMID: 25989386. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.011.
 33. Zhang M, Wang G, Zhao L, Wu Z, Zhang W, Zhang C. Second prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with a high HVP. *Scand J Gastroenterol*. 2016 Dec; 51 (12): 1502–1506. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27379704. doi: 10.1080/00365521.2016.1193218.
 34. Ardevol A, Alvarado-Tapias E, Garcia-Guix M, Brujats A, Gonzalez L, Hernández-Gea V et al. Early rebleeding increases mortality of variceal bleeders on secondary prophylaxis with β -blockers and ligation. *Dig Liver Dis*. 2020 Sep; 52 (9): 1017–1025. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32653417. doi: 10.1016/j.dld.2020.06.005.
 35. Irisawa A, Saito A, Obara K, Shibukawa G, Takagi T, Shishido H et al. Endoscopic recurrence of esophageal varices is associated with the specific EUS abnormalities: severe periesophageal collateral veins and large perforating veins. *Gastrointest Endosc*. 2001 Jan; 53 (1): 77–84. PMID: 11154493. doi: 10.1067/mge.2001.108479.
 36. Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jiménez E et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology*. 2004 Oct; 40 (4): 793–801. PMID: 15382120. doi: 10.1002/hep.20386.

Статья поступила в редакцию 09.02.2024 г.
The article was submitted to the journal on 09.02.2024