

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-3-32-42

# ФАКТОРЫ РИСКА И ПРЕДИКТОРЫ ПОВТОРНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВАРИКОЗНЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ, ОЖИДАЮЩИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ

В.Л. Коробка<sup>1, 2</sup>, В.Д. Пасечников<sup>1, 3</sup>, Ю.В. Хоронько<sup>2</sup>, Р.В. Коробка<sup>1, 2</sup>, Е.С. Пак<sup>1, 2</sup>, М.В. Малеванный<sup>1, 2</sup>, Д.В. Пасечников<sup>3</sup>

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

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

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Российская Федерация

**Цель:** установить факторы риска и предикторы развития повторных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом, ожидающих трансплантацию печени. **Материалы и методы.** Проведено сравнительное ретроспективное исследование пациентов с декомпенсированным циррозом ( $n = 51$ ), находившихся в листе ожидания трансплантации печени. Проведен анализ демографических, клинических и лабораторных показателей, индексов MELD-Na, Child–Turcotte–Pugh, печеночной энцефалопатии, выраженности асцита, степени варикозных узлов, количества последовательных лигирований варикозных узлов, а также манометрического исследования с расчетом показателя градиента внутрипеченочного венозного давления в группах пациентов с развившимися повторными кровотечениями ( $n = 39$ ) и без них ( $n = 12$ ). Методом Каплана–Майера с определением логарифмического критерия (Log-Rank) проведено сравнение пропорций пациентов в различных группах. Оценку накопленных рисков в сравниваемых группах проводили с помощью математической модели пропорциональных рисков (регрессии Кокса) в одновариантном и многовариантном анализе. **Результаты.** В течение 60 месяцев от начала наблюдения и одновременного начала профилактики посредством комбинации приема неселективных  $\beta$ -блокаторов и эндоскопического лигирования варикозных узлов у 39 из 51 больного (75,6%) развились повторные кровотечения. На основе проведенного анализа выявлены значимые различия (факторы риска развития повторных кровотечений): показатели концентраций креатинина, MELD-Na, степени печеночной энцефалопатии, среднего уровня градиента печеночного венозного давления (ГПВД) и его уровня  $>14$  мм рт. ст. Методом Каплана–Майера с определением Log-Rank-критерия установлено, что пропорция пациентов без развития повторных кровотечений была достоверно большей в группе больных с величиной ГПВД  $\leq 14$  мм рт. ст., чем в группе больных с величиной ГПВД  $>14$  мм рт. ст. ( $p = 0,027$ ). **Заключение.** Показано, что основным независимым предиктором развития повторных кровотечений является величина ГПВД  $>14$  мм рт. ст., которая при изменении значения градиента на 1 мм увеличивает риск в 3,837 раза. Вторым независимым предиктором является увеличение выраженности печеночной энцефалопатии: при увеличении показателя ее степени на единицу риск повторных кровотечений увеличивается в 1,8 раза.

*Ключевые слова:* трансплантация печени, асцит, повторные кровотечения из варикозов, эндоскопическое лигирование варикозных узлов, неселективные  $\beta$ -блокаторы, факторы риска, независимые предикторы.

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

**Corresponding author:** Victor Pasetchnikov. Address: 21, Aviatzionnaya str., Stavropol, 355017, Russian Federation. Phone: (962) 447-75-13. E-mail: pasetchnikov@mail.ru

# RISK FACTORS AND PREDICTORS OF RECURRENT VARICEAL BLEEDING IN CIRRHOTIC PATIENTS AWAITING TRANSPLANTATION

V.L. Korobka<sup>1, 2</sup>, V.D. Pasechnikov<sup>1, 3</sup>, Yu.V. Khoronko<sup>2</sup>, R.V. Korobka<sup>1, 2</sup>, E.S. Pak<sup>1, 2</sup>, M.V. Malevanny<sup>1, 2</sup>, D.V. Pasechnikov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>2</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>3</sup> Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

**Objective:** to identify the risk factors and predictors of recurrent variceal hemorrhage in cirrhotic patients awaiting liver transplantation (LT). **Materials and methods.** A comparative retrospective study was conducted in 51 patients with decompensated cirrhosis, who were on the waiting list for LT. Demographic, clinical and laboratory parameters, MELD-Na score, Child–Turcotte–Pugh score, hepatic encephalopathy grade, ascites grade, class of varicose veins, number of consecutive variceal ligations, as well as manometric study with calculation of intrahepatic venous pressure gradient index in groups of patients with (n = 39) and without recurrent bleeding (n = 12) were analyzed. The proportions of patients in different groups were compared by the Kaplan–Meier method with determination of the logarithmic test (Log-Rank). The accumulated risks in the compared groups were estimated using the mathematical model of proportional hazards (Cox regression) in univariate and multivariate analysis. **Results.** Within 60 months from the beginning of follow-up and simultaneous prophylaxis by combination of non-selective beta-blockers and endoscopic variceal ligation (EVL), 39 out of 51 patients (75.6%) developed recurrent bleeding. Analysis revealed significant differences (risk factors for recurrent bleeding): creatinine levels, MELD-Na score, hepatic encephalopathy grade, mean hepatic venous pressure gradient (HVPG) and its level >14 mmHg. By the Kaplan–Meier method with the Log-Rank test, it was established that the proportion of patients without recurrent bleeding was significantly higher in the group of patients with HVPG ≤14 mmHg than in the group with HVPG >14 mmHg (p = 0.027). **Conclusion.** The main independent predictor of variceal rebleeding is HVPG >14 mm Hg, which increases the risk by 3.837 times if the gradient value is changed by 1 mm. The second independent predictor is higher hepatic encephalopathy grade: if the grade increases by one, the risk of recurrent hemorrhage increases 1.8 times.

*Keywords:* liver transplantation, ascites, recurrent variceal bleeding, endoscopic variceal ligation, nonselective beta-blockers, risk factors, independent predictors.

## ВВЕДЕНИЕ

Повторные кровотечения (ПК) из варикозных вен пищевода (ВВП) являются серьезным и потенциально опасным для жизни осложнением цирроза печени (ЦП) [1]. Garcia-Tsao et al. [2] установили, что после периода стабилизации, последовавшего после развития эпизода первого кровотечения из ВВП, у значительной части пациентов сохранялся риск развития ПК. При отсутствии экстренных мероприятий по профилактике кровотечений из ВВП в течение последующих 2–3 дней после первого эпизода развиваются ранние ПК, частота которых достигает 60% [3]. В сроки до 1 года риск развития ПК составляет 60% [4], а в течение 2 лет после первого эпизода кровотечения – 29–57%, несмотря на проводимые профилактические мероприятия [5].

Точные механизмы, приводящие к разрыву ВВП, плохо изучены. Установлено, что портальное давление (ПД) является основным фактором, определяющим развитие кровотечения из ВВП. Известно, что у пациентов с варикозными узлами (ВУ) без эпизодов кровотечения ПД превышает 10 мм рт. ст., а разрыв

ВВП происходит при уровне, превышающем порог в 12 мм рт. ст. [3].

Можно ли предсказать развитие ПК и летальности на основе построения различных прогностических моделей с определением факторов риска и предикторов? При анализе литературных источников мы встретили большую разноречивость как в фактологическом определении этих факторов, так и в самой 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) [6].

При анализе публикаций первыми исследованиями, в которых в качестве предиктора развития ран-

них ПК из ВВП и летальности вследствие кровотечения были исследования Moitinho et al. [7] и Abraldes et al. [8]. Авторы этих исследований, используя в качестве прогностической модели множественный логистический регрессионный анализ, установили, что независимым предиктором развития ПК у пациентов, ожидающих трансплантацию печени (ТП), является градиент печеночного венозного давления (ГПВД; HVPG), равный или превышающий порог в 20 мм рт. ст. Ripoll et al. [9], используя регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса, установили, что каждое увеличение ГПВД на 1 мм рт. ст. предсказывает 3% увеличение риска смерти при наблюдении в листе ожидания (ЛО) в сроки до 19 месяцев.

В современное исследование, проведенное Ardevol et al. [10], были включены 369 пациентов с ЦП, наблюдавшихся в течение 46 месяцев после эпизода первого кровотечения. У 45 пациентов (12%) развились ранние ПК (в течение 6 недель), у 74 пациентов (20%) – поздние ПК (более 6 недель), у 250 (68%) кровотечения не развились. Используя регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса для оценки рисков развития ранних и поздних ПК, было установлено, что наличие асцита, печеночной энцефалопатии (ПЭ), индекса MELD >12 и ГПВД >20 мм рт. ст. является значимым предиктором развития ранних ПК. Риск смерти был значимо выше в группе с ранними ПК, чем с поздними ПК (HR = 0,476, 95% ДИ = 0,318–0,712,  $p < 0,001$ ). Проведенная корректировка исходных факторов риска [MELD и Child–Turcotte–Pugh (CPT)] привела к выводу, что ранние ПК являются **независимыми предикторами** риска смерти (HR = 1,58, 95% ДИ = 1,02–2,45;  $p = 0,04$ ). Авторы в заключении обосновали раннюю имплантацию трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта (pre-emptive TIPS) в сроки до 72 часов после развития первого эпизода кровотечения в целях профилактики ранних ПК и снижения летальности пациентов.

**Цель:** установить факторы риска и предикторы развития ПК из ВВП у больных ЦП, ожидающих ТП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное ретроспективное исследование пациентов с декомпенсированным ЦП ( $n = 51$ ), находившихся в листе ожидания ТП (ЛОТП) в период с 2018-го по 2023 г., с развившимися ПК из ВВП после проведенной вторичной профилактики посредством комбинации приема неселективных  $\beta$ -блокаторов (НСББ) и эндоскопического лигирования (ЭЛ) варикозных узлов.

Критерии включения: наличие первого эпизода кровотечения из ВВП во время пребывания в ЛОТП у больных декомпенсированным ЦП, ЦП любой этиологии: вирус-ассоциированный (HBV или HCV), алкогольный или смешанной этиологии (алкогольно-

вирусный), полная абстиненция у больных с алкогольной этиологией ЦП, подтвержденная заключением наркологов как минимум в течение 3 месяцев до включения в ЛОТП, наличие В- и С-классов поражения печени по классификации СТР.

Критерии исключения: печеночноклеточный рак или любые другие опухоли, любые инфекционные заболевания, тромбоз портальной вены, непереносимость или противопоказания к применению НСББ (брадиаритмия, бронхиальная астма, обструктивная болезнь легких, низкий уровень среднего артериального давления – САД), сахарный диабет.

Непрерывно обновляемая электронная база данных пациентов, включенных в ЛОТП Центра хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы, явилась основой для последующего анализа демографических, клинических и лабораторных показателей после одобрения исследования локальным этическим комитетом. Последующее ведение пациентов осуществлялось специалистами Центра хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы. При включении пациентов в ЛОТП проводилось обследование, включающее лабораторные и инструментальные исследования, кратность которых зависела от состояния больных. При стабильном состоянии пациентов проводились клинические и биохимические анализы крови, анализировались показатели гемостаза, индекса MELD-Na и класса поражения печени по СТР. Повторные исследования лабораторных показателей проводились один раз в три месяца, а УЗИ органов брюшной полости – один раз в 6 месяцев. При нестабильном состоянии больных, ожидающих ТП, лабораторные и инструментальные исследования проводились при наличии показаний.

У всех пациентов в соответствии с Рекомендациями комитета экспертов Baveno VI [11] и Всемирной ассоциации гастроэнтерологов (WGO) [12] посредством ЭГДС проводили скрининг ВУ с высоким риском кровотечения из ВВП (узлы среднего и большого размера, нуждающиеся в проведении профилактики кровотечений).

Градиацию асцита, контролируемого диуретиками и резистентного к терапии диуретиками, определяли с помощью критериев экспертов International Ascites Club [13]. Дополнительно к критериям International Ascites Club [13] для характеристики асцита, резистентного к проведению терапии диуретиками, использовали шкалу CIRAS [14], включающую клинические и лабораторные критерии. В случае наличия у пациента 5–6 баллов по шкале CIRAS («Cirrhosis Ascites Severity») диагноз асцита, резистентного к терапии диуретиками, считали вполне определенным [14].

Индекс ПЭ рассчитывали в соответствии с критериями West Haven [15].

Среднее артериальное давление (САД) определяли по формуле:  $САД = ДД + \frac{1}{3}(СД - ДД)$ , где СД – систолическое давление, ДД – диастолическое давление [16].

Пациенты получали мочегонные средства; больным с асцитом, резистентным к терапии мочегонными препаратами, проводили парацентезы, количество которых варьировало от 1 до 5. В случае диагностики НВУ- и НСУ-ассоциированного ЦП проводили противовирусную терапию нуклеозидными аналогами или комбинацией средств прямого антивирусного действия в соответствии с принятыми рекомендациями экспертов [17].

В соответствии с рекомендациями Baveno VII в целях профилактики ПК всем пациентам проводилась терапия первой линии посредством комбинации приема пропранолола или карведилола и ЭЛ [18].

Пропранолол получали 17 пациентов, начальная доза составляла 40 мг/сут, максимальная – 240 мг/сут. Карведилол был назначен 34 больным, начальная доза карведилола – 6,25 мг/сут, максимальная доза – 25 мг/сут. Всем больным проводили мониторинг количества сердечбиений (ЧСС), артериального давления (АД) и среднего АД (САД). Снижение этих показателей служило основанием для корректировки дозировки.

Процедуру ЭЛ проводили под седацией посредством ЭГДС, используя набор для проведения лигирования ВУ. ЭЛ начиналось с желудочно-пищеводного соединения и продолжалось в проксимальном направлении с использованием множественных резиновых лигатур (от 2 до 4 и более), количество которых определялось размерами ВУ. Повторные лигирования проводили через 1 месяц после первой процедуры, повторяя эту манипуляцию вплоть до полной облитерации всех ВУ, соответствующих критериям проведения неотложной терапии [11, 12]. Контроль достижения облитерации ВУ проводился посредством повторных ЭГДС с кратностью 3 месяца. Повторные процедуры лигирования проводились в случае развития рецидива (появления нового ВУ).

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

Для выяснения связи между развитием ПК во время профилактики терапией первой линии и величиной градиента ГПВД/НВПГ всем пациентам проводили манометрическое исследование (МИ).

После трансъаремного доступа в нижней полой вене немного выше устьев печеночных вен размещали J-образный конец стандартного ангиографического проводника. Для проведения МИ использовали баллонный катетер с датчиком давления на конце

(Edwards Lifesciences, США). Давление в правой печеночной вене (ППВ) измеряли при помощи катетера, кончик которого свободно располагался в 1–3 см от ее впадения в нижнюю полую вену (НПВ), получая значение «свободного» печеночного венозного давления (free hepatic venous pressure – СПВД/ФНВП).

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 трехкратно 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 ГПВД/НВПГ рассчитывали по формуле:  $ГПВД/НВПГ = ЗПВД/WHVP - СПВД/ФНВП$ .

Пакет программ IBM SPSS Statistics (версия 23) использовали для анализа полученных данных при проведении статистических исследований. На первом этапе определялся тип распределения полученных переменных величин исследуемых выборок с помощью критерия Колмогорова–Смирнова и уровня значимости Лиллиефорса. При наличии нормального типа распределения переменных величин проводили вычисление средних арифметических значений (M) и определение стандартного отклонения (SD). Значимость различий между сравниваемыми величинами определяли по t-критерию Стьюдента, используя порог значимости  $p < 0,05$ . При типе распределения, отличного от нормального, анализ переменных величин включал определение медианы (Me) с интерквартильным размахом (IQR – интервал между 25-м и 75-м процентилями). При проведении парных сравнений зависимых переменных для определения значимости различий между ними использовали критерий Уилкоксона, применяемый в непараметрическом анализе. При проведении сравнения независимых переменных использовали расчет хи-квадрата Пирсона. При выборке малого размера сравнения переменных проводили посредством расчета критерия Манна–Уитни (U-критерий). 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.

Метод Каплана–Майера использовали в целях сравнения пропорций пациентов в различных группах. Значимость различий между сравниваемыми кривыми (пропорциями пациентов) определяли по-

средством вычисления логарифмического критерия [Log-Rank (Mantel-Cox)].

Сравнительную оценку накопленных рисков в группах проводили с помощью математической модели пропорциональных рисков (регрессии Кокса) в одновариантном и многовариантном анализе. Рассчитывался риск наступления проверяемого события (HR) с определением 95% доверительного интервала (ДИ/CI) для этого показателя. Качество используемой модели определялось оценкой показателя максимального правдоподобия (log-likelihood, -2LL). 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.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты, включенные в исследование в сроки до 60 месяцев пребывания в ЛОТП, получавшие вторичную профилактику посредством комбинации ЭЛ и приема НСББ, были разделены на две группы. Первую группу составили пациенты (n = 39), у которых развились ПК, несмотря на проводимую

профилактику, вторую (n = 12) – пациенты, у которых ПК не развились.

Демографические, клинические, лабораторные показатели, индексы (MELD-Na, СТР) в группах больных с ПК и с отсутствием ПК в период пребывания в ЛОТП представлены в табл. 1.

Значимых различий между сравниваемыми группами достигли показатели концентраций гемоглобина, креатинина, индексов MELD-Na и СТР, степени ПЭ, количества последовательных лигирований ВУ, среднего значения уровня ГПВД и среднего значения уровня ГПВД >14 мм рт. ст., которые были выше в группе с развившимися ПК, чем в группе с отсутствием ПК.

В первой группе больных с ПК до начала профилактики оказалось 14 человек с единственным эпизодом кровотечения (27,5%), у 25 человек до инициации профилактической терапии было >1 эпизода кровотечения (72,5%). В результате проведения профилактики у 2 пациентов из 39 (5,1%) развилось 2 эпизода ПК, у 37 из 39 больных (94,9%) развилось ≥3 эпизодов ПК.

ПК 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

Таблица 1

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

#### Comparative characteristics of patients with and without recurrent bleeding (normal and non-normal distribution)

Показатель	ПК (n = 39), M ± SD	Отсутствие ПК (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	<b>0,049</b>
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /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	<b>0,042</b>
МНО	1,96 ± 0,45	1,78 ± 0,39	0,19
MELD-Na (баллы)	25,56 ± 4,57	15,49 ± 5,21	<b>0,031</b>
Степень ПЭ (баллы)	1,97 ± 0,99	1,25 ± 1,14	<b>0,034</b>
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	<b>0,001</b>
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	<b>0,04</b>
Количество последовательных лигирований ВУ	4,46 ± 0,60	1,33 ± 0,35	<b>0,04</b>
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /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)	<b>0,04</b>
Степень асцита	2,0 (1,0–3,0)	2,5 (2,00–4,0)	0,19
Степень ВУ	3,0 (3,0–3,0)	3,0 (2,25–3,0)	0,39

в сроки до 6 недель – у 10 из 39 больных (25,6%), ожидающих ТП.

Мы провели сравнение частоты ПК в двух группах пациентов, различавшихся по величине ГПВД (HVPG).

Первую группу составили больные, у которых ГПВД был  $\leq 14$  мм рт. ст. ( $n = 8$ ), вторую – с ГПВД  $> 14$  мм рт. ст. ( $n = 31$ ). В первой группе ПК 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 ПК была достоверно большей в группе больных с величиной ГПВД  $\leq 14$  мм рт. ст., чем в группе больных с величиной ГПВД  $> 14$  мм рт. ст. (Log Rank = 0,027) (рис. 1).

В целях прогнозирования риска наступления ПК для больных, ожидающих ТП, мы использовали анализ выживаемости («дожития»), который в биомедицинских исследованиях подразумевает не только возможность развития летального исхода, но и рецидива заболевания, или выздоровления, или любых других исходов относительно времени их возникновения [19]. Оценку влияния независимых переменных (предикторов) на риск развития ПК провели посредством использования математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса с расчетом риска наступления неблагоприятного события (Hazard Risk; HR) и определением 95% доверительного интервала (ДИ/CI).

Нами использовался одновариантный и многовариантный анализ математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (табл. 2).

При применении **одновариантного анализа (univariate analysis)** создавалась модель с одной независимой переменной с вычислением отношения рисков (HR), доверительного интервала (ДИ) с оценкой значимости влияния на развитие неблагоприятного события (повторного кровотечения) для каждого предполагаемого предиктора. Все независимые переменные (предикторы), значимо влияющие на развитие ПК в одновариантном анализе, представлены в первой части табл. 2.

При одновариантном анализе математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса определены независимые переменные, значимо влияющие на развитие неблагоприятного исхода (развитие ПК): показатель концентрации креатинина, величина индекса MELD-Na, количество последовательных лигирований ВУ, 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 **многовариантного анализа (multivariate analysis)** создавали модель для оценки независимого вклада нескольких предикторов одновременно с определением значимости их влияния на развитие ПК. Вклад всех значимых предикторов, действующих одновременно, на развитие

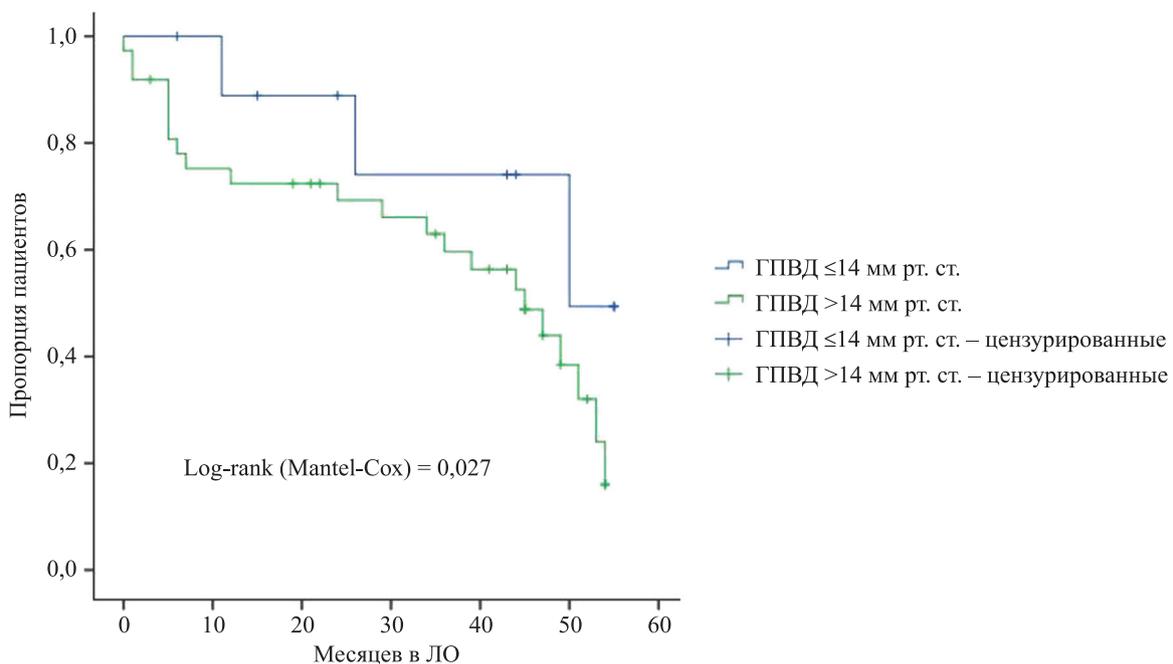


Рис. 1. Пропорция пациентов без кровотечений и с развитием повторных кровотечений после проведения профилактики посредством процедуры эндоскопического лигирования и прием неселективных бета-блокаторов в зависимости от величины ГПВД (метод Каплана–Майера с критерием Log-Rank)

Fig. 1. Proportion of patients without bleeding and with recurrent bleeding after prophylaxis by endoscopic ligation and non-selective beta-blockers, depending on HVPG (Kaplan–Meier method with Log-Rank test)

ПК в многовариантном анализе показан во второй части табл. 2. При этом виде анализа использовали метод форсированного ввода (Enter), при котором все переменные одновременно вводятся в модель. Для включения в модель многовариантного анализа были отобраны статистически значимые предикторы, определенные одновариантным анализом (с учетом каждого предиктора по отдельности), а также известные факторы риска развития ПК, независимо от их влияния при проведенном одновариантном анализе, что допускается при построении данной регрессионной модели [19, 20].

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 ПК. HR показывает, во сколько раз изменяется риск возникновения исхода, если значение предиктора изменяется на единицу, поэтому, применяя его к полученным результатам, можно утверждать, что при повышении степени ПЭ на единицу риск ПК увеличивается в 1,8 раза, при увеличении ГПВД на 1 мм риск ПК увеличивается в

1,324 раза, а при значениях ГПВД >14 мм рт. ст. риск ПК 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, влияние этих факторов ассоциируется с увеличением времени дожития, т. е. фактором, снижающим риск ПК.

Качество выбранной нами модели многовариантного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса подтверждено оценкой показателя максимального правдоподобия («log-likelihood» или -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 многовариантного регрессионного анализа пропорциональных

Таблица 2

**Одновариантный и многовариантный анализ предикторов, ассоциированных с развитием повторных кровотечений после проведения вторичной профилактики посредством комбинации процедуры эндоскопического лигирования варикозных узлов и приема неселективных бета-блокаторов**

**Univariate and multivariate analysis of predictors associated with recurrent bleeding after secondary prophylaxis by a combination of endoscopic variceal ligation and nonselective beta-blockers**

Переменные	Одновариантный анализ		Многовариантный анализ	
	HR (CI; ДИ)	p-value	HR (CI; ДИ)	p-value
Возраст	1,005 (0,966–1,044)	0,82	–	–
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	1,002 (0,998–1,007)	0,34	–	–
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /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)	<b>0,03</b>	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)	<b>0,01</b>	1,172 (0,597–2,301)	0,64
СТР (баллы)	1,312 (1,070–1,234)	<b>0,003</b>	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)	<b>0,004</b>
Степень ВУ	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)	<b>0,04</b>	0,512 (0,224–1,173)	0,11
Степень ПЭ (баллы)	1,698 (1,192–2,420)	<b>0,003</b>	1,800 (1,141–2,841)	<b>0,012</b>
САД, мм рт. ст.	0,989 (0,860–1,019)	0,46	–	–
ГПВД (кат.)*, мм рт. ст.	1,237 (1,015–1,522)	<b>0,012</b>	1,324 (1,050–1,675)	<b>0,007</b>
ГПВД ≤14 мм рт. ст.	0,563 (0,312–0,789)	<b>0,007</b>	0,613 (0,436–0,863)	<b>0,005</b>
ГПВД >14 мм рт. ст.	3,563 (3,131–4,075)	<b>0,009</b>	3,837 (2,995–4,235)	<b>0,002</b>

Примечание. \* – переменная, включающая две категории ГПВД: ≤14 и >14 мм рт. ст.

Note. \* – variable including two HVPG categories: ≤14 and >14 mmHg.

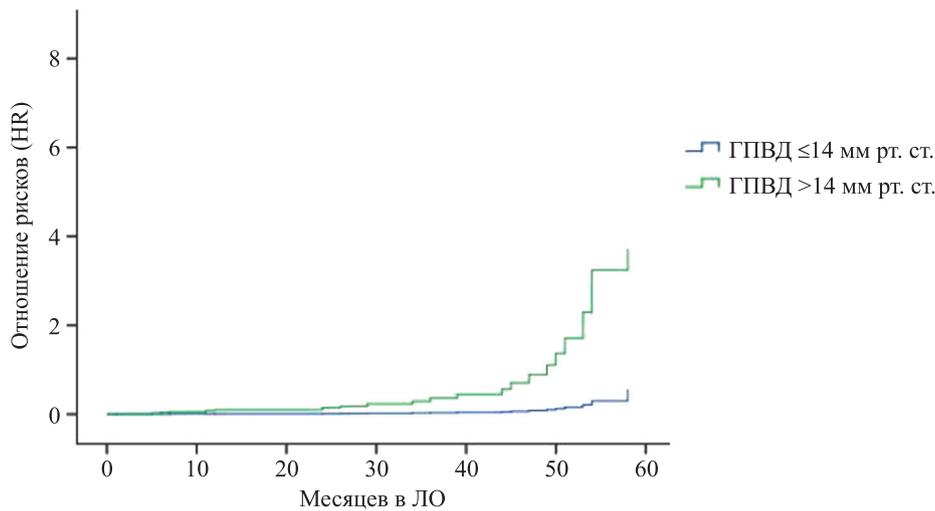


Рис. 2. Отношение рисков (HR) развития повторных кровотечений в зависимости от времени и величины категориальной переменной ( $\leq 14$  мм рт. ст.;  $> 14$  мм рт. ст.)

Fig. 2. Hazard ratio (HR) for recurrent bleeding as a function of time and magnitude of the categorical variable ( $\leq 14$  mmHg;  $> 14$  mmHg)

рисков Кокса при включенных в нее независимых предикторах.

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 [20].

При многовариантном анализе были построены график отношения рисков (HR) для различных значений категориальной переменной ГПВД ( $\leq 14$  мм рт. ст.;  $> 14$  мм рт. ст.) в сроки ожидания ТП до 60 недель (рис. 2).

Риск развития ПК при ГПВД  $> 14$  мм рт. ст. прогрессивно нарастает у пациентов при сроках ожидания ТП после 25 недель пребывания в ЛО, в то время как при ГПВД  $\leq 14$  мм рт. ст. он отсутствует, достигая значения HR =  $0,613$  в сроки от 55 до 60 недель ожидания ТП.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Мы показали, что у больных, ожидавших ТП в сроки до 60 месяцев, получавших профилактическую терапию первой линии (комбинация ЭЛ с приемом НСББ), развитие ПК произошло у 39 из 51 пациента (76,5%). Примерно у четверти пациентов развитие ПК произошло в ранние сроки – до 6 недель, а в самые ранние сроки (до 1 недели) – в 7,7% случаев.

Полагаем, что высокая частота ПК в нашем исследовании обусловлена несколькими факторами.

Во-первых, как установлено в проведенных исследованиях, ЭЛ не влияет на рост ГПВД при прогрессии декомпенсации ЦП [7–9]. Во-вторых, НСББ (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) [10]. В-третьих, назначение НСББ без предварительного определения гемодинамического ответа на его введение при высоком уровне ГПВД предполагает неудачу терапии в случае приема этих препаратов нон-респондерами [21, 22] и снижение эффективности комбинированной терапии ЭЛ и НСББ [23].

Наше исследование подтвердило выводы Ardevol et al. [10], показавших, что несмотря на удовлетворительную эффективность вторичной профилактики ПК терапией первой линии (комбинация ЭЛ с приемом НСББ), у части пациентов развиваются ПК в ранние сроки (до 6 недель). Однако частота ПК в эти сроки в нашем исследовании практически вдвое превышала аналогичный показатель в цитируемом исследовании. Возможно, это различие в частоте ранних ПК между нашим исследованием и исследованием Ardevol et al. [10] обусловлено большей выборкой включенных пациентов (51 и 369 пациентов соответственно). Этим коллективом исследователей показана высокая летальность пациентов при проведении профилактики ПК посредством использования комбинации ЭЛ и приема НСББ, что согласуется с исследованием, опубликованным нами ранее [23].

Высокая частота ПК при проведении вторичной профилактики обусловлена прогрессией ЦП с увеличением продолжительности заболевания (увеличение индекса MELD, нарастание выраженности ПЭ

и асцита, появление РА, развитие кровотечений) и увеличением выраженности клинически значимой портальной гипертензии (КЗПГ) [18, 24–28].

Нами установлены различия в показателях при сравнении пациентов с ПК и без таковых, включающие показатели гемоглобина, креатинина, индексов MELD-Na и СТР, количества последовательных лигирований ВУ, уровень среднего значения ГПВД и среднего значения показателя ГПВД  $>14$  мм рт. ст. Поскольку значимое изменение данных показателей характеризует группу пациентов с развившимися ПК в сравнении с пациентами с отсутствием ПК, мы представили их как вероятные факторы риска этого неблагоприятного клинического исхода. По данным зарубежных авторов, к факторам риска ПК относят диаметр (размер) ВУ [29], возраст пациента, длительность заболевания (ЦП), высокий уровень градации поражения печени по шкале СТР и размеры ВУ [3, 30].

При сравнении пациентов с ГПВД  $\leq 14$  мм рт. ст. и ГПВД  $>14$  мм рт. ст. нами показано, что более высокий уровень ГПВД значительно увеличивает пропорцию пациентов с ПК, получавших профилактику терапией первой линии. Это согласуется с результатами множества исследований, показавших, что важнейшим фактором развития кровотечений из ВВП [7–9, 28, 31] и их рецидивов (ПК) [32, 33] является прогрессирующее нарастание значений ГПВД и отсутствие гемодинамического ответа на пропранолол [33].

Нами установлено, что и в одновариантном, и в многовариантном анализе значимыми независимыми предикторами развития ПК оказались показатели выраженности (степени) ПЭ, ГПВД (кат.) и ГПВД  $>14$  мм рт. ст. Значимые независимые предикторы (показатели MELD-Na, СТР и концентрация креатинина) при одновариантном анализе показали отсутствие значимого влияния на риск развития ПК при проведении многовариантного анализа. Известно, что при значениях ГПВД  $\geq 10$  мм рт. ст. появляются признаки КЗПГ, прогрессирующее течение которой коррелирует с прогрессирующим развитием декомпенсации (увеличение размеров ВУ с угрозой их разрыва, кровотечений, асцита, ПЭ) [28]. ГПВД является прогностическим фактором для пациентов с ЦП [4, 7, 28] и широко используется в качестве предиктора наличия асцита, ПЭ, первого эпизода кровотечения и ПК [11, 28].

Наши результаты частично совпадают с выводами исследования Yagu et al. [25], показавших, что предикторами ПК являются: размер ВУ, ПЭ, асцит и градация тяжести поражения печени по классификации СТР.

Нами установлено, что при увеличении ГПВД на 1 мм риск ПК увеличивается в 1,324 раза, а при значениях ГПВД  $>14$  мм рт. ст. риск ПК увеличивается в

3,837 раза, что согласуется с данными других исследователей. Так, Zhao et al. [34] показали методом множественного логистического регрессионного анализа, что риск развития ранних ПК в течение 6 недель от случившегося первого эпизода кровотечения при значении ГПВД  $\geq 20$  мм рт. ст. растет при увеличении этого показателя на 1 мм в 1,534 раза [OR (отношение рисков) = 1,534, 95% ДИ (CI): 1,062–2,216,  $p = 0,022$ ].

Нами показано, что порог ГПВД  $\leq 14$  мм рт. ст., как и выраженность асцита, не имеют прогностического значения при определении риска развития ПК, т. к. отношение рисков этих значимых предикторов при многовариантном анализе регрессионной модели Кокса – HR  $<1$  (0,591 и 0,613 соответственно). Известно, что при проведении анализа выживаемости, проводимом с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса, значение HR  $<1$  свидетельствует о влиянии этих факторов, реализующемся снижением риска наступления неблагоприятного события (развитие ПК в нашем случае). В подтверждение полученных фактов приведем исследование Liu et al. [1], показавших, что ГПВД  $<15$  мм рт. ст. не является предиктором ранних ПК, развившихся после первого эпизода кровотечения у больных с асцитом. Wu et al. [35] установили, что при величине ГПВД 14 мм рт. ст. ПК отсутствовали в течение года после случившегося эпизода первого кровотечения, а при ГПВД 18 мм рт. ст. ПК развились у 23,6% пациентов. При этом у большинства пациентов с ПК уровень ГПВД был  $>18$  мм рт. ст. (51,3 и 31,0%,  $p = 0,021$ , для ГПВД  $>18$  и  $\leq 18$  мм рт. ст. соответственно).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов, ожидающих ТП в течение нескольких лет при отсутствии донорского органа, в сроки до 60 месяцев наблюдения в 76,5% случаев развиваются ПК, несмотря на проводимую профилактику терапией первой линии (ЭЛ в комбинации с приемом НСББ), назначаемой после случившегося первого эпизода кровотечения. Примерно у четверти пациентов развились ранние ПК в сроки до 6 недель от эпизода первого кровотечения.

Причиной ПК при продолжительном ожидании ТП (около 60 месяцев) является прогрессирующая декомпенсация ЦП, развитие КЗПГ, проявляющейся развитием асцита, ПЭ, прогрессирующим увеличением размера ВУ и их разрывом, кровотечениями из ВВП.

Факторами риска ПК являются изменения показателей гемоглобина, креатинина, индексов MELD-Na и СТР, количества последовательных лигирований ВУ, уровня среднего значения ГПВД и среднего значения показателя ГПВД  $>14$  мм рт. ст. Основным предиктором развития ПК являются величина ГПВД  $>14$  мм рт. ст., которая увеличивает риск при изме-

нении значения градиента на 1 мм в 3,837 раза. Вторым независимым предиктором является увеличение выраженности ПЭ. При увеличении степени ПЭ на единицу риск ПК увеличивается в 1,8 раза.

Значимая пропорция пациентов с ранними ПК в сроки до 6 недель диктует необходимость ранней имплантации TIPS (pre-emptive TIPS) в целях снижения риска развития рецидивов кровотечений и связанной с ними летальности.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 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.
- 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.
- Asghar S, Mustafa J, Rehman HU, Farooq MK, Waheed MU, Shahid S. Predictors Of Re-Bleeding After Oesophageal Variceal Banding In Cirrhotic Patients At 4 Weeks. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2023 Feb-Mar; 35 (1): 99–103. PMID: 36849386.
- 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.
- Lu Y, Qi X, He C, Wang Z, Yin Z, Niu J et al. 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. *Gut*. 2018 Dec; 67 (12): 2156–2168. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314634.
- Islam M. What is the difference between predictor and risk factor in Epidemiological Study? Retrieved from: <https://www.researchgate.net/post/What-is-the-difference-between-predictor-and-risk-factor-in-Epidemiological-Study/582199ab96b7e45bff5c4489/citation/download>.
- 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. doi: 10.1016/s0016-5085(99)70455-5.
- Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, Aracil C, Catalina MV, Garci A-Pagán JC, Bosch J. Spanish Cooperative Group for Portal Hypertension and Variceal Bleeding. 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.
- Ripoll C, Bañares R, Rincón D, Catalina MV, Lo Iacomo 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.
- 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  $\beta$ -blockers and ligation. *Dig Liver Dis*. 2020 Sep; 52 (9): 1017–1025. doi: 10.1016/j.dld.2020.06.005.
- 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. *J Hepatol*. 2015; 63: 743–752. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
- 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>.
- 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.
- 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. *Hepatology Commun*. 2022 Nov; 6 (11): 3175–3185. doi: 10.1002/hep4.2065.
- Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014; 60 (2): 715–735. doi: 10.1002/hep.27210.
- 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>.
- Хубуття 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.
- 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.
19. Hosmer DW Jr, Lemeshow S, May S. Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time-to-Event Data, Second Edition. New York: John Wiley & Sons, 2008; 416. doi: 10.1002/9780470258019.fmatter.
  20. Шарашова ЕЕ, Холматова КК, Горбатова МА, Гржибовский АМ. Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и здравоохранение.* 2017; (6): 5–27. Sharashova EE, Kholmatova KK, Gorbatoва MA, Grjibovski AM. Cox regression in health sciences using SPSS software. *Nauka i zdravoohranenie [Science & Healthcare].* 2017; (6): 5–27.
  21. 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.
  22. 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. *Hepatol Commun.* 2022 Sep; 6 (9): 2569–2580. doi: 10.1002/hep4.2021.
  23. Коробка ВЛ, Пасечников ВД, Коробка РВ, Пак ЕС, Шаповалов АМ. Использование эндоскопического лигирования варикозных узлов в комбинации с не селективными  $\beta$ -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, Pasetchnikov 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. doi: 10.15825/1995-1191-2022-3-42-50.
  24. Hunter SS, Hamdy S. Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage. *Arab J Gastroenterol.* 2013 Jun; 14 (2): 63–67. doi: 10.1016/j.ajg.2013.05.001.
  25. Yaru H, Mei Z, Kaixin L, Ruyue C, Mingshu L. Predictive factors for re-bleeding of esophageal varices in hospitalized patients. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2022 Feb 28; 68 (2): 183–188. doi: 10.14715/cmb/2022.68.2.26.
  26. Pfisterer N, Dexheimer C, Fuchs EM, Bucsecs T, Schwabl P, Mandorfer M et al. Betablockers do not increase efficacy of band ligation in primary prophylaxis but they improve survival in secondary prophylaxis of variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Apr; 47 (7): 966–979. doi: 10.1111/apt.14485.
  27. Teng D, Zuo H, Liu L, Dong J, Ding L. Long-term clinical outcomes in patients with viral hepatitis related liver cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt treatment. *Viral J.* 2018 Oct 1; 15 (1): 151. doi: 10.1186/s12985-018-1067-7.
  28. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R et al. Portal Hypertension Collaborative Group. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007 Aug; 133 (2): 481–488. doi: 10.1053/j.gastro.2007.05.024.
  29. 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. doi: 10.1067/mge.2001.108479.
  30. Zhang YH, Hu B. Future directions of noninvasive prediction of esophageal variceal bleeding: No worry about the present computed tomography inefficiency. *World J Gastrointest Endosc.* 2024 Mar 16; 16 (3): 108–111. doi: 10.4253/wjge.v16.i3.108.
  31. Martino A, Amitrano L, Guardascione M, Di Serafino M, Bennato R, Martino R et al. The role of computed tomography for the prediction of esophageal variceal bleeding: Current status and future perspectives. *World J Gastrointest Endosc.* 2023 Dec 16; 15 (12): 681–689. doi: 10.4253/wjge.v15.i12.681.
  32. Merkel C, Montagnese S. 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! *Eur J Intern Med.* 2011 Feb; 22 (1): 1–4. doi: 10.1016/j.ejim.2010.08.009.
  33. 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. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.015.
  34. Zhao JR, Wang GC, Hu JH, Zhang CQ. Risk factors for early rebleeding and mortality in acute variceal hemorrhage. *World J Gastroenterol.* 2014 Dec 21; 20 (47): 17941–17948. doi: 10.3748/wjg.v20.i47.17941.
  35. Wu L, Fang QQ, Huang XQ, Xue CY, Rao CY, Luo JJ et al. Risk factors associated with failure of endoscopic combined treatment to prevent varices rebleeding in patients with liver cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023 Mar; 17 (3): 301–308. doi: 10.1080/17474124.2023.2181787.

Статья поступила в редакцию 18.04.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 18.04.2024