

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ

Тодор Асенов Ангелов

ЕНДОСОНОГРАФСКИ ПРОГНОСТИЧНИ
СЪДОВИ ПАРАМЕТРИ ЗА РЕЦИДИВ И
КЪРВЕНЕ НА ЕЗОФАГЕАЛНИ ВАРИЦИ
ПРЕДИ И СЛЕД ЛЕЧЕНИЕ

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН
“ДОКТОР”

Научни ръководители:

проф. д-р Борислав Владимиров, дм

доц. д-р Бранимир Големанов, дм

СОФИЯ, 2024

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ В ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

АЕ – абдоминална ехография

Вирусологични маркери за хепатит В – HbsAg, HbsAg – количествен, HBeAg, Anti-HBs, Anti-HBc total, HBV DNA PCR

Вирусологични маркери за хепатит С – Anti-HCV, HCV RNA PCR

Вирусологични маркери за хепатит D – Anti-HDV IgM, Anti-HDV IgG, HDV RNA PCR

Вирусологични маркери за хепатит А – Anti-HAV IgM, Anti-HAV IgG

Вирусологични маркери за хепатит Е – Anti-HEV IgM, Anti-HEV IgG

ГЕВ – гастроезофагеална връзка

ГИТ – гастроинтестинален тракт

ЕГДС – езофагогастродуоденоскопия

ЕКГ – електрокардиограма

ИТМ – индекс на телесна маса

КТ – компютърна томография

МР – магнитен резонанс

СБП – спонтанен бактериален перитонит

УЗ – ултразвук, ултразвуков

ЧЦ – чернодробна цироза

AASLD – Американска асоциация за изследване на чернодробни заболявания

AAR – съотношение на ASAT към ALAT

ACLD – advanced chronic liver disease, напреднало хронично чернодробно заболяване

ACLF – acute-on-chronic liver failure, остра върху хронична чернодробна недостатъчност

ADAMS – дезинтегрин и металопротеинази; адамлизини

ADAPT – $ADAPT = \exp(\log_{10}((\text{възраст} \times \text{PRO-C3})/\sqrt{(\text{брой тромбоцити})))) + T2DM$

ALT, ALAT – аланин аминотрансфераза

AKI – acute kidney injury, остро бъбречно увреждане

AMA – anti-mitochondrial antibodies, антимитохондриални антитела

ANA – anti-nuclear antibodies, антинуклеарни антитела

ANCA – anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies, антинеутрофилоцито-плазмени антитела

Anti-gp 210 – anti-glycoprotein-210 antibodies, антитела срещу гликопротеин 210

Anti-LC1 – anti-liver cytosolic antigen type 1 antibodies, антитела срещу чернодробен цитозолен антиген 1

Anti-LKM-1 – anti-liver-kidney microsomal-1 antibodies, антитела срещу чернодробно/бъбречни микрозомални антигени

Anti-SLA – anti-soluble liver antigen antibodies, антитела срещу разтворим чернодробен антиген

Anti-Sp 100 – Sp100 nuclear antigen antibodies, антитела срещу ядрен антиген sp100

APRI – AST to Platelet Ratio Index, индекс на съотношение АСАТ към тромбоцити

AST, АСАТ – аспартат аминотрансфераза

ASMA – anti-smooth muscle antibodies, антитела срещу гладката мускулатура

A2M – alpha-2-macroglobulin, алфа-2-макроглобулин

AUROC – площ под ROC кривата

BARD score – комбиниращ ААР с ИТМ и T2DM скор

BATO – balloon-occluded antegrade transvenous obliteration, балон-оклудираща антеградна трансвенозна облитерация

BRTO – balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, балон-оклудираща ретроградна трансвенозна облитерация

cACLD – compensated advanced chronic liver disease, компенсирано напреднало хронично чернодробно заболяване

CI – confidence interval, доверителен интервал

CD-EUS – Color Doppler-EUS, цветен Доплер при ендоскопски ултразвук

CLD – chronic liver disease, хронична чернодробна болест

cm – сантиметър

cm² – квадратен сантиметър

CSPH – clinically significant portal hypertension, клинично значима портална хипертония

СТР – стадиране на чернодробна цироза по Child-Turcotte-Pugh

D-EUS – Doppler-EUS, Доплер при ендоскопски ултразвук

EBL – endoscopic band ligation, ендоскопско връзково лигиране

EIS – endoscopic injection sclerotherapy, ендоскопска инжекционна склеротерапия

ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay, ензимно-свързан имуносорбентен анализ

ELF – enhanced liver fibrosis, тест за повишена чернодробна фиброза

END-glue – инжектиране на лепило под ендоскопски контрол

ERCP – endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография

EUM – endoscopic ultrasonography with a mini-probe, ендоскопски ултразвук с mini-probe (минисонда)

EUS – endoscopic ultrasound, ендоскопски ултразвук, ендоскопска ехография
EV – esophageal varices, варици на хранопровода, езофагеални варици
FHVP – free hepatic vein pressure, свободно чернодробно венозно налягане
FIB-4 – fibrosis-4 score, фиброза-4 скор
FIBС3 – $FIBС3 = -5.939 + (0.053 \times \text{възраст}) + (0.076 \times \text{ИТМ}) + (1.614 \times \text{T2DM}) - (0.009 \times \text{брой тромбоцити}) + (0.071 \times \text{PRO-C3})$
FNA – fine-needle aspiration, тънкоиглена аспирация
g – грам
G – guage, гейдж
GAVE – gastric antral vascular ectasia, стомашна антрална васкуларна ектазия
GGT – γ -глутамилтрансфераза
GOV – gastrooesophageal varices, гастроезофагеални варици
GV – gastric varices, стомашни варици
HA – hyaluronic acid, хиалуронова киселина
HBV – хепатит В вирус
HCC – hepatocellular carcinoma, хепатоцелуларен карцином
HCV – хепатит С вирус
HE – hepatic encephalopathy, чернодробна енцефалопатия
HEV – хепатит Е вирус
HRS – hepatorenal syndrome, хепаторенален синдром
HRP – horseradish peroxidase
HVPG – hepatic venous pressure gradient, градиент на чернодробното венозно налягане
HV – hepatic vein, чернодробна вена
IGV – isolated gastric varices, изолирани стомашни варици
ILCP – Италианска проектна класификация на чернодробна цироза
IPS – intrahepatic portosystemic shunt, интрахепатален портосистемен шънт
IVC – inferior vena cava, долна куха вена
kPa – килопаскал
l – литър
LEV – large esophageal varices, големи варици на хранопровода
LGEV – лява гастроепиплоична вена
LGV – left gastric vein, лява стомашна вена
LS – liver stiffness, чернодробна плътност
LSM – liver stiffness measure, измерване на чернодробната плътност

LSPS – Liver Stiffness Platelets score, модел на скорова система за изследване на портална хипертония, комбинираща чернодробна плътност и брой на тромбоцитите

MCH – средна концентрацията на хемоглобин в един еритроцит

MCV – среден обем на еритроцитите

MELD score – Model for End-Stage Liver Disease score, модел на скорова система за оценка на крайната фаза на чернодробно заболяване

METAVIR score – Meta-analysis of histological data in viral hepatitis score, модел на скорова система за оценка на чернодробна фиброза

min – минута

ml – милилитър

mmHg – милиметри живачен стълб

NAFLD – nonalcoholic fatty liver disease, неалкохолна стеатозна чернодробна болест

NASH – nonalcoholic steatohepatitis, неалкохолен стеатохепатит

ng – нанограм

NFS – NAFLD fibrosis score, скор на фиброза при неалкохолна стеатозна чернодробна болест

NSBB – nonselective beta blockers, неселективни бета-блокери

NPV – negative predictive value, негативна предсказваща стойност

OD – Optical Density, оптична плътност

OR – odds ratio, коефициент на вероятност

para-ECV – para-esophageal collateral veins, параезофагеални колатерални вени

peri-ECV – peri-esophageal collateral veins, периезофагеални колатерални вени

PH – portal hypertension, портална хипертония

PHG – portal hypertensive gastropathy, портална хипертензивна гастропатия

PI – pulse index, пулсов индекс

PPV – positive predictive value, позитивна предсказваща стойност

pSWE – point shear-wave еластография

PV – portal vein, портална вена

PVV – portal vein velocity, скорост на кръвния поток на порталната вена

RGEV – дясна гастроепиплоична вена

PGV – задна стомашна вена

RI – resistive index, резистивен индекс

PRO-C3 – N-terminal pro-peptide of type III collagen, N-краен про-пептид на колаген тип III

s – секунда

SCr – серумен креатинин

SEMS – self-expandable metallic stent, саморазтварящ се метален стент

SGV – short gastric veins, къси стомашни вени

SSM – splenic stiffness measure, измерване на спленална плътност

SVC – superior vena cava, горна куха вена

SV – splenic vein, спленална вена

T2DM – захарен диабет тип 2

TD-EUS – Triplex Doppler-EUS, триплекс Доплер при ендоскопски ултразвук

TE – транзиентна еластография

TIMP1 – tissue inhibitor metalloproteinase 1, тъканен инхибитор на металлопротеиназа 1

TIPS – transjugular intrahepatic portosystemic shunt, трансюгуларен интрахепатален портосистемен шънт

TMB – 3, 3', 5, 5' – Tetramethylbenzidine субстрат

2DSWE – two dimensional shear-wave еластография

Varices Risk Score – модел на скорова система за оценка на риска от варикозно кървене

WHVP – wedged hepatic vein pressure, вклинено чернодробно венозно налягане

СЪДЪРЖАНИЕ

I. ВЪВЕДЕНИЕ	9
II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	10
1. Исторически аспекти на порталната хипертония и варикозната болест.....	10
2. Чернодробна цироза.....	11
2.1. Патифизиология на усложненията на чернодробната цироза.....	13
2.2. Компенсиран стадий на чернодробна цироза.....	15
2.2.1. Компенсирана чернодробна цироза с лека портална хипертония.....	17
2.2.2. Компенсирана чернодробна цироза с клинично значима портална хипертония.....	18
2.3. Декомпенсиран стадий на чернодробна цироза.....	19
2.3.1. Декомпенсирана чернодробна цироза с едно спрямо две или повече декомпенсиращи събития.....	20
2.3.2. Декомпенсирана чернодробна цироза с ранна и късна декомпенсация.....	22
2.3.3. Остра върху хронична чернодробна недостатъчност.....	24
3. Портална хипертония и гастроезофагеални варици.....	25
3.1. Венозна съдова анатомия на дистален хранопровод и проксимален стомах при портална хипертония.....	28
3.1.1. Варици на хранопровода и венозен дренаж на хранопровода.....	31
3.1.2. Стомашни варици и венозен дренаж на стомаха.....	33
4. Диагностика на порталната хипертония и гастроезофагеални варици.....	36
4.1. Директно и индиректно измерване на порталното налягане.....	36
4.2. Градиент на порталното венозно налягане.....	37
4.3. Конвенционална горна ендоскопия.....	38
4.4. Ултразвуково изследване (ехография).....	44

4.4.1. Конвенционална B-mode абдоминална ехография.....	44
4.4.2. Доплерови ехографски параметри при портална хипертония.....	45
4.4.3. Еластография.....	50
5. Ендоскопски ултразвук и портална хипертония.....	55
5.1. Ендоскопска ултразвукова визуализация на съдови нарушения при пациенти с портална хипертония.....	56
5.2. Оценка на гастроезофагеални варици.....	58
5.3. Прогнозиране на риска от варикозно кървене и рецидив.....	61
5.4. Терапия на езофагеални варици под ендосонографски контрол.....	66
5.5. Интервенции на порталната система под ендосонографски контрол..	69
5.5.1. Измерване на порталното налягане.....	69
5.5.2. Интрахепатален портосистемен шънт.....	71
6. Серумни маркери на фиброза.....	71
6.1. Индиректни серумни маркери.....	72
6.2. Директни серумни маркери.....	74
7. Заключение.....	76
III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	78
1. ЦЕЛ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	78
2. ЗАДАЧИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	78
IV. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ.....	79
V. МЕТОДИ, ИЗПОЛЗВАНИ В ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	81
1. Основни образни методи.....	81
1.1. Абдоминална конвенционална B-mode ехография.....	81
1.2. Абдоминална Доплер ехография.....	82
1.3. Езофагогастродуоденоскопия.....	83
1.4. Ендоскопска ехография.....	85
2. ELISA метод за изследване на директни серумни маркери на фиброза.....	88
3. Други методи, използвани в дисертационния труд.....	90

4. Статистически методи.....	91
VI. РЕЗУЛТАТИ.....	93
1. I група: Пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода, подложени на първична профилактика.....	93
2. II група: Пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода, подложени на вторична профилактика.....	104
3. Сравняване на получените резултати в първите две групи.....	114
4. III група: Пациенти с варици на хранопровода и варици на стомаха...	128
5. IV група: Пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода изследвани директни серумни маркери на фиброза.....	139
VII. ОБСЪЖДАНЕ.....	152
VIII. ИЗВОДИ.....	166
IX. КЛИНИЧЕН АЛГОРИТЪМ.....	167
X. ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	168
XI. ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....	175
XI. БИБЛИОГРАФИЯ.....	192
XIII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	227
XIV. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	228
XV. УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	228

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Кървенето от езофагеални и стомашни варици е сред най-честите причини за смъртност при пациенти с чернодробна цироза. Варикозният рецидив след ендоскопско лечение е често срещано явление, като е свързан с увеличаване на риска от изява на първи епизод на кървене или рецидивно такова. Диагностично-терапевтичният подход при тези пациенти следва да бъде насочен към редуциране на риска от рецидив на вариците и кървенето от тях.

От 80-те години на миналия век, ендоскопската ехография (EUS) намира приложение в диагностичен и терапевтичен аспект при пациенти с заболявания на гастроинтестиналния тракт (ГИТ) и чернодробна цироза. Вариците в стената на хранопровода, както и съседните колатерални вени при пациенти с портална хипертония, е възможно да бъдат изследвани чрез EUS. По този начин методиката позволява оценка и на дълбокия венозен плексус, представен от колатералните вени извън стената на хранопровода, както и наличието на перфорантни вени. Тези съдове не могат да бъдат оценени по време на конвенционална гастроскопия, като информацията от EUS изследването потенциално може да разшири терапевтичния подход при пациентите с чернодробна цироза с цел подобряване на постигнатите клинични резултати.

Използването на серумни маркери за фиброза, които колерират с наличието на чернодробна цироза, порталната хипертония и определянето на съотношението им спрямо наличието и степента на езофагеални варици, осигурява неинвазивна информация при пациенти с хронично чернодробно заболяване. Допълнително откриване на такива маркери, които да корелират с изявата на кървене от вариците или възможността за постигане на ендоскопска ерадикация може да индивидуализира клиничното поведение при тези пациенти.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Исторически аспекти на порталната хипертония и варикозната болест

Историята на езофагеалните варици започва с Vesalius през 1543 г., който пръв прави описание на порталната венозна система [1]. Две столетия по-късно Morgagni JB през 1719 г. описва явлението „кървене от портална хипертония“ [2]. През 1841 г. Raciborski A пръв открива, че колатералите се образуват между системната и порталната циркулации през коремната стена, късите стомашни и хемороидалните вени [3]. Десетилетие по-късно Sarrey P описва варици на хранопровода [4]. Преди да се разбере ролята на порталната хипертония (PH) за развитието на вариците, Eck NV през 1877 г. вече е създал порто-кавални шънтове при животни, за да се опита да лекува „механичен асцит“ – „фистула на Еск“ [5]. През 1903 г. Vidal ME успешно осъществява „фистула на Еск“ при човек с асцит, 26 години след като процедурата е описана за първи път при животни [6]. Разбирането на PH, водещо до развитие на варикозна болест, се развива бавно до 1928 г., когато Wolf G за първи път демонстрира появата на езофагеални варици на бариев рентгенограми като малки разширени луминални структури [7]. Това е последвано от доклади и клинични серии от Berg H (1931), Hjelm R (1931), Kirklin BR (1931), Beutel A (1932) и Oppenheimer A (1937), демонстриращи наличието на езофагеални варици при контрастни рентгенови изследвания с бариева каша. През 1931 г. Schatzki R публикува своите наблюдения (първото при стомашни варици) върху рентгеновите изследвания на петима пациенти, последвани от такива при още 45 пациенти с езофагеални и стомашни варици през 1933 г. Първото описание в литературата на варикозните колони е „разширени вени, които изпъкват в лумена, произвеждайки неравномерна червейо-подобна повърхност от вътрешната страна на хранопровода“ [8]. През 1906 г. Gilbert A и Villaret M

въвеждат термина „портална хипертония“ [9]. Проучвания на Rousselot LM през 1936 г. на пациенти със „синдром на Банти“ хвърлят светлина върху повишеното портално налягане [10]. През 1937 г. Thompson WB, и съавт. потвърждават тези открития чрез измерване на порталното налягане по време на процедурите за целиотомия, изяснявайки ролята на РН в процеса на развитие на езофагеални варици [11].

През 1805 г. Bozzini P създава специална „тръба“, като я нарича „lichtleiter“ или „светлинен уред“ за изследване на пикочните пътища. По-късно устройството се преименува на „ендоскоп“ от френския хирург Antoine Jean Desormeaux. За първи път Kussmaul A през 1868 г. използва ендоскоп, за да изследва вътрешността на стомаха на жив човек. През 1881 г. Mikulicz Jv, полско-австрийски хирург, създава и използва „гастроскоп“ специално за изследване на хранопровода, стомаха и тънкото черво. Гъвкавият гастроскоп е въведен от Schindler R през 1932 г. с подобрената „гастрокамера“, появяваща се през 50-те години на миналия век [12-16]. През 1936 г. Crafoord C и Freckner P, двама шведски хирурзи, съобщават за първи път използването на твърди гастроскопи за визуално изследване на варикозен кръвоизлив и спиране на кръвенето, като използват инжекционна склеротерапия с хинин-уретанов разтвор [17].

Кървенето от гастроезофагеални варици е едно от най-честите спешни състояния и се счита за най-смъртоносното усложнение при пациенти с РН [18].

2. Чернодробна цироза

Чернодробната цироза (ЧЦ) се счита за краен стадий на хронично чернодробно заболяване, причинено от различни етиологични агенти, с широк спектър от клинични прояви, от изцяло асимптоматичен стадий до стадий, характеризиращ се с мултиорганна недостатъчност. Клиничните

прояви на цироза се дължат най-вече на РН и нейните хемодинамични последици, и/или на чернодробна недостатъчност. [19, I]

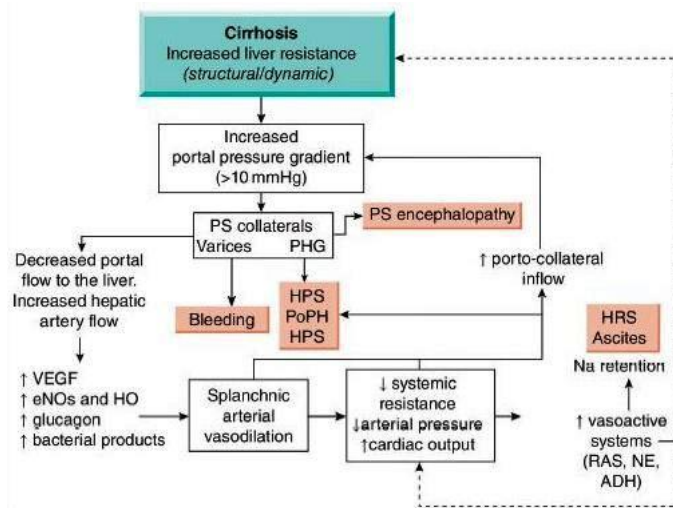
Многобройни проучвания през годините показват, че естествената еволюция на цирозата преминава през различни етапи, всеки един от които с различна прогноза. Систематичен мета-анализ на 116 прогностични проучвания при пациенти с чернодробна цироза демонстрира, че тя представлява хетерогенно заболяване със средно време на преживяемост, вариращо в широки граници между 1-186 месеца [20]. Болните могат да се класифицират в два клинични стадия, в зависимост от наличието или отсъствието на асцит, варикозен кръвоизлив, чернодробна енцефалопатия (HE) и/или жълтеница, като 1-годишната преживяемост при пациенти без тези събития (компенсирани пациенти) е 95% (91-98%), докато при тези с наличие на някое от тези събития (декомпенсирани пациенти) е 61% (56-70%) [20]. Предикторите за настъпване на фатален изход са различни при пациенти с компенсирана, в сравнение с тези с декомпенсирана цироза [20]. Средната преживяемост при пациенти с компенсирана цироза е над 12 години, докато при декомпенсираните такива е 1.8 години [20]. Тези резултати са потвърдени в скорошно проспективно проучване, което анализира едновременна кохорта от пациенти с цироза (както компенсирана, така и декомпенсирана) и показва, че декомпенсацията е най-силният предиктор на смърт при тези пациенти. Двата клинични стадия на цирозата имат различни предиктори за фатален изход – възраст при компенсирания; MELD скор резултат при декомпенсирания стадий, а предикторите, които са общи и за двата стадия са ниски нива на албумина и брой на тромбоцитите [21]. Приема се, че компенсираната и декомпенсираната цироза трябва да се разглеждат като две различни болестни състояния с различна прогноза и поведение [19, II].

2.1. Патофизиология на усложненията на чернодробната цироза

Основният патофизиологичен процес, който води до развитие на цироза при пациенти с хронично чернодробно заболяване е прогресиращата фиброгенеза. Поне първоначално, различната етиология на хроничното чернодробно увреждане води до различни модели на фиброза, с възможни различни клинични прояви [22, III]. Например, при първичен билиарен холангит процесът на фиброза е предимно портален и тя е главно порто-портална, което от своя страна е предпоставка първоначалните клинични усложнения да бъдат вследствие от развитие на пресинуоидална РН (сформиране на варици и кървене от тях, без чернодробна недостатъчност или асцит), докато при алкохолна цироза и неалкохолния стеатохепатит (NASH), при които фиброзата е синусоидална, първоначалните усложнения ще бъдат вследствие на развитие на синусоидална РН и чернодробна недостатъчност (асцит, в допълнение на варици и кървене). Прогресирането на цирозата, независимо от етиологията, води до ангажиране на синусоидите и влошаване на чернодробната функция [22, IV].

Чернодробната цироза се характеризира с нарушена структура на черния дроб, главно вследствие на образуването на фиброзна тъкан, която обгражда регенераторни възли (структурни аномалии). Това води до повишена вътресъдова резистентност. Тази повишена интрахепатална резистентност се усложнява от активната интрахепатална вазоконстрикция поради контракция на активираните стелатни клетки и ендотелната дисфункция (функционални аномалии). Всички тези аномалии рефлексират в повишаване на порталното налягане [23]. РН води до образуването на порто-системни колатерали и до спланхникова вазодилатация, което увеличава притока на кръв в порталната система и поддържа състоянието на повишено портално налягане. Увеличеният поток през гастроезофагеалните колатерали обуславя тяхното нарастване по размери и потенциална руптура (варикозен кръвоизлив), както и шънтиране на

невротоксини (амоняк и др.) в системната циркулация и мозъка с прояви на HE [23, V]. Вазодилатацията намалява ефективния артериален обем, което стимулира барорецепторите и активира симпатиковата нервна система. Това от своя страна води до задържане на натрий и вода, увеличаване на кръвния обем и състояние на хипердинамично кръвообращение. Вазоактивните субстанции причиняват допълнителна интрахепатална вазоконстрикция и влошават РН. Повишеното чернодробно синусоидално налягане води до натрупване на течност в перитонеума, а задържането на натрий и вода, чрез попълване на интраваскуларния обем, осигурява образуването на асцит. На по-късен етап, относителната сърдечна дисфункция води до влошаване на вазодилатацията (клинично проявена като артериална хипотония) и по-нататъшно активиране на неврохуморалните системи, което може да рефлектира в хипонатриемия и бъбречна дисфункция. В по-напредналите стадии на заболяването се наблюдават жълтеница, коагулопатия, влошаване на HE и състояние на чернодробна и мултиорганна недостатъчност (Фиг. 1). Възпалението вследствие на инфекции, също играе важна роля в циркулаторната/сърдечната дисфункция при цироза [24].



Фиг. 1. Патофизиология на порталната хипертония и механизмите водещи до спланхникова дилатация и хиперкинетичен синдром, както и ролята им в усложненията на порталната хипертония. Съкращения: PS, портосистемен; PHG, портална хипертензивна гастропатия; HPS, хепатопулмонален синдром; PoPH, портопулмонална хипертония; HRS, хепаторенален синдром; VEGF, васкуларен ендотелен растежен фактор; eNOs, ендотелна азотен оксид синтаза; HO, хемоксигеназа; RAS, ренин-ангиотензин система; NE, норадrenalин; ADH, антидиуретичен хормон; Na, натрий [Адаптирано по James S. Dooley, et al. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System* (Wiley-Blackwell, 2018)] [25].

2.2. Компенсиран стадий на чернодробна цироза

Компенсираната цироза се дефинира като такава при липса на асцит, варикозен кръвоизлив, HE или жълтеница [19]. Пациентът е клинично безсимптомен. Всъщност, едно от предизвикателствата на този етап е да се установи самата диагноза. Пациенти, при които асцитът се контролира от диуретици или такива, при който HE се контролира чрез терапия, не се приемат като компенсирани, въпреки че тази симптоматична терапия може първоначално да разреши някои от клиничните усложнения. Патофизиологичните механизми, довели до тяхното развитие, остават в сила и прогнозата не се подобрява. Компенсираните пациенти имат много ниска вероятност от смърт (10% за 20 години), преди да станат

декомпенсирани [26]. Това е и причината основната цел на терапията в тези случаи е да се предотврати развитието на декомпенсация [27].

При пациенти с компенсирана цироза чернодробната недостатъчност е минимална или липсва, като РН е преобладаващият патогенетичен механизъм, водещ до декомпенсация. Всички проучвания, разглеждащи прогностичната значимост на тежестта на РН при цироза, измерват порталното налягане чрез катетеризация на чернодробните вени с изчисляване на градиента на чернодробното венозно налягане (HVPG). РН се приема при HVPG ≥ 6 mmHg, което означава наличие на цирозирание. Това е вярно при заболявания, при които резистентността към порталния кръвоток е синусоидална, като алкохолна и/или вирусна, и вследствие на NASH цироза [28]. При холестатични чернодробни заболявания съществува важен пресинусоидален компонент на РН, който не се отразява от HVPG, съответно, поне първоначално, на отчитането на действителното портално налягане. Поради това пациентите с холестатично чернодробно заболяване са били рутинно изключвани от изследвания, използващи HVPG [19]. HVPG ≥ 10 mmHg определя т.н. клинично значима портална хипертония (CSPH), тъй като пациентите с такава имат значително по-висок риск от развитие на гастроезофагеални варици (GOV) [29], по-висок риск от декомпенсация [30] и развитие на хепатоцелуларен карцином (HCC) [31]. Вероятността от развитие на декомпенсация на втората и петата години при пациенти с HVPG ≥ 10 mmHg е съответно 13% и 29%, докато при пациенти с HVPG < 10 mmHg тя е съответно само 6% и 15% [30]. Поради това се препоръчва пациентите с компенсирана цироза да бъдат класифицирани в две основни категории – такива с лека РН и с CSPH [32].

При пациенти с NASH цироза, въпреки че HVPG ≥ 10 mmHg също е силно свързан с наличието на CSPH, такава може да присъства и при малка част от пациентите със стойности на HVPG < 10 mmHg [33]. Счита се, че хистологично цирозата е феномен на „всичко или нищо“, въпреки че според

последните проучвания дебелината на фиброзните септи и делът на чернодробната биопсия, съставена от фиброзна тъкан, корелират с тежестта на РН. Проучвания, проведени при пациенти с предимно вирусна цирроза, които анализират връзката между хистологичните характеристики и измерванията на HVPG, показват, че пациентите с лека РН са по-склонни да имат тънка фиброзна септа, докато пациентите с CSPH е по-вероятно да имат дебела фиброзна септа [34, 35]. Количествената оценка на чернодробната биопсия показва също, че 90% от пациентите с фиброзна площ <15% имат лека РН [35, 36]. Двата подетапа на компенсирана цирроза се различават не само по своята вероятност от развитие на варици/декомпенсация и количеството на фиброзна тъкан при биопсия, но също и по различните патофизиологични механизми, като целите на терапията съответно трябва да бъдат различни [32].

2.2.1. Компенсирана чернодробна цирроза с лека портална хипертония

Пациентите с лека РН се определят с HVPG >5, но <10 mmHg. Преобладаващият механизъм на този етап е увеличаването на интрахепаталната резистентност. Доказателство за това е, че отговорът към лечението с неселективни бета-блокери (NSBB), които осъществяват спланхникова вазоконстрикция и намаляват кръвотока, следователно понижават порталното налягане, е значително по-нисък при пациенти с лека РН, отколкото при тези със CSPH [37]. NSBB ще намалят порталното налягане, само когато е налице хипердинамично циркулаторно състояние, каквото се наблюдава при пациенти със CSPH [37]. Терапията в този стадий трябва да бъде насочена към интрахепаталните механизми, съответно до отстраняване на фиброзна тъкан и/или до подобряване на интрахепаталната вазоконстрикция, включително подобряване на ендотелната дисфункция. Основната цел при пациенти с лека РН е да се предотврати развитието на

CSPH и тъй като при тях има по-малко фиброзна тъкан, теоретично възможна цел е регресия до нециротичен стадий. Към момента лечението на етиологията е основната терапия на този етап на заболяването, като е доказано, че при част от пациентите HVPG може да намалее до нормални нива (т.е. под 6 mmHg) [38]. Все пак, дали това показва регресия до нециротичен стадий и/или дали прогресията към CSPH е предотвратена, за сега остава неуточнено [19].

2.2.2. Компенсирана чернодробна цироза с клинично значима портална хипертония

Пациентите с компенсирана цироза и CSPH имат HVPG ≥ 10 mmHg. При тях, като допълнителен механизъм към повишената интрахепатална резистентност, е увеличаването на порталния венозен кръвоток. На този етап хипердинамичната циркулация вече се е развила [37] и затова NSBB ще бъдат полезни за намаляване на порталното налягане. Влиянието върху интрахепаталната резистентност вероятно ще доведе до синергичен ефект за понижаване на налягането. При пациенти с CSPH целта на терапията е предотвратяване на клиничната декомпенсация [32].

Около една трета до половината от пациентите с компенсирана цироза имат варици при първата им диагноза [26, 29]. Пациентите с варици (без асцит, HE или жълтеница), които не са кървели, все още са в компенсиран стадий, но декомпенсацията и смъртността при тях са по-високи [26, 39, 40]. Пациентите с варици по дефиниция имат CSPH, тъй като е доказано, че всички пациенти с GOV имат HVPG най-малко 11-12 mmHg [41, 42]. Това най-вероятно се отнася и за пациенти с портосистемни колатерали, верифицирани чрез образна диагностика. Тези пациенти също трябва да се считат, че имат CSPH [27]. Следователно CSPH може да бъде подразделена на такава с и без варици. И при двата вида, основната цел на терапията е все още да се предотврати клиничната декомпенсация, но при пациенти със

средни/големи варици, основната цел е също да се предотврати първия епизод на варикозен кръвоизлив. Резултатите от наскоро проведено плацебо-контролирано проучване, което за първи път използва тази стратегия за стратификация и включва пациенти с CSPH без наличие на варици и с малки такива показва, че използването на NSBB е свързано със значително по-ниска степен на декомпенсация (предимно асцит) [43]. При пациенти с CSPH и средни/големи варици редица рандомизирани проучвания показват, че NSBB (в сравнение с липсата на терапия) предотвратяват първия варикозен кръвоизлив [44, 45] с по-ниска степен на декомпенсация и по-ниска смъртност при пациентите, които демонстрират намаляване на порталното налягане [46-48].

2.3. Декомпенсиран стадий на чернодробна цироза

Това е симптоматичният стадий на цироза, който се определя от наличието на асцит, варикозен кръвоизлив, HE или жълтеница. Развитието на жълтеница е ясно доказателство за чернодробна недостатъчност и за декомпенсиран стадий, изключително рядко е дебют на заболяването, като по-често се установява в хода на по-нататъшна декомпенсация и при остра върху хронична чернодробна недостатъчност (ACLF). Основните патогенни механизми за настъпване на декомпенсация са хипердинамичното циркулаторно състояние и PH [49]. От декомпенсиращите събития най-често в около 60-80% от случаите се наблюдава асцит, последван от варикозно кървене, докато HE и жълтеница се срещат в хода на първото клинично събитие само при малка част от пациентите [26, 50]. Асцитът е единственото усложнение, което може да се счита за постоянно (диуретиците могат да го контролират, но като цяло той ще рецидивира, когато техният прием бъде преустановен). За разлика от него варикозното кървене и енцефалопатията са епизодични (поне първоначално) и ако се появят при компенсирани пациенти и острият епизод

бъде овладян, пациентът може да се върне към „компенсиран“ стадий на заболяването (въпреки че и в двата случая, особено при варикозно кървене, специфичната терапия за предотвратяване на рецидив може да повлияе на „естествената“ еволюция на заболяването) [40].

Всяко отделно усложнение на цирозата оказва различно влияние върху преживяемостта. Декомпенсираните пациенти с асцит имат значително по-лоша прогноза от тези, които имат варикозен кръвоизлив като единствено декомпенсиращо събитие [40]. Това е потвърдено в италианско проспективно кохортно проучване, проведено на 464 пациенти, при което декомпенсираните пациенти са били разделени в три групи: (1) кървене без други усложнения; (2) първа декомпенсация без кървене (главно асцит); (3) наличие на две декомпенсиращи събития. Петгодишната смъртност за всяка от тези три групи е била съответно 20%, 30% и 88% [26]. Разликата в смъртността между пациентите, които са били с варикозен кръвоизлив (без друго усложнение) и тези, които са били с едно усложнение без кървене, не е голяма, подобно на резултатите в друго проучване, според което смърт или чернодробна трансплантация са констатирани при 20% от пациентите с варикозен кръвоизлив и при 36% от тези с асцит [50].

2.3.1. Декомпенсирана чернодробна цироза с едно спрямо две или повече декомпенсиращи събития

Един от начините за подразделяне на пациентите с декомпенсирана цироза е класифицирането им спрямо наличие на едно или на две или повече декомпенсиращи събития. За разлика от компенсираната цироза, при която патогенетичните механизми са общи, тези, съответно терапевтичният подход, при декомпенсирана цироза се различават в зависимост от вида на конкретното декомпенсиращо събитие. При пациенти с варикозен кръвоизлив основният патогенетичен механизъм е РН, като HVPG >20 mmHg е най-важният предиктор за рецидив на кървенето и смърт [51, 52].

Следователно, основната цел на терапията е повлияване на увеличения спланхников кръвоток (вазоконстриктори) и кървенето от варикозния съд – осъществяване на ендоскопско връзково лигиране (EBL), като въздействието върху повишената интрахепатална резистентност (вазоконстриктори) също е важно и би имало адитивен ефект [53]. Целите на терапията при пациенти с варикозен кръвоизлив са спиране на кървенето и предотвратяване на повторното такова, както и същевременно предотвратяване на другите усложнения (асцит, HE). Терапия като комбинация от NSBB, EBL и Simvastatin (подобряване на ендотелната дисфункция), или поставяне на трансюгуларен интрахепатален портосистемен шънт (TIPS), които разрешават PH чрез заобикаляне на мястото на увеличена съдова резистентност (т.е. черния дроб), подобряват преживяемостта при тези пациенти [54, 55]. При пациенти с асцит основните патогенетични механизми са синусоидалната PH и натриевата задръжка в резултат на вазодилатацията и хипердинамичното циркулаторно състояние. Съответно, основната цел при лечението е въздействие върху вазодилатацията (или механизми, водещи до вазодилатация като бактериална транслокация), премахване на асцита (тъй като ще подобри качеството на живот), но най-вече предотвратяване развитието на усложнения като рефрактерен асцит, хипонатриемия и хепаторенален синдром (HRS), както и на останалите усложнения (варикозно кървене, HE). Лечението на асцита на този етап е насочено към механизми, които участват по-надолу в патофизиологичната каскада (премахване на течности, увеличаване на екскрецията на натрий), което обаче не води до подобрение в преживяемостта или предотвратяване на други усложнения. При пациенти с HE, основните патогенетични механизми са портосистемното шънтиране (в резултат на PH) и чернодробната недостатъчност. При принципно компенсирани пациенти, основна цел на терапията е откриването на шънта, който може да бъде облитериран, като е доказано че това подобрява HE, но

е без ефект върху другите усложнения или върху преживяемостта [56]. Основната цел на терапията при пациенти с две или повече декомпенсиращи събития е предотваряването на настъпване на смърт. В тези случаи използването на комбинирана терапия от NSBB и EBL превъзхожда монотерапията и увеличава преживяемостта при пациенти с цироза в стадий В/С по Child-Turcotte-Pugh (СТР) [57]. Пациентите с повече от едно декомпенсиращо събитие (варикозен кръвоизлив и асцит), които са на терапия с NSBB, имат по-ниска степен на декомпенсация и смърт [48].

2.3.2. Декомпенсирана чернодробна цироза с ранна и късна декомпенсация

Друг начин за подразделяне на пациентите с декомпенсирана цироза е класифицирането им като ранно декомпенсирани по повод асцит (контролиран с диуретици), първи варикозен кръвоизлив или HE и такива с по-напреднало чернодробно заболяване, т.е. в по-късен стадий на декомпенсация – рефрактерен асцит, хипонатриемия, HRS, пореден епизод на варикозен кръвоизлив, рецидивираща/персистираща HE и жълтеница. Пациентите с рефрактерен асцит имат по-висока смъртност от тези с асцит, реагиращ на диуретично лечение [58]. Наличието на хипонатриемия е свързано със значително по-ниска преживяемост при пациенти, включени в листата на чакащи за чернодробна трансплантация, независимо от MELD скората [59]. HRS тип 1 (хепаторенален синдром тип 1 – бързо прогресираща бъбречна недостатъчност на фона на ЧЦ) има по-висока смъртност от HRS тип 2 (хепаторенален синдром тип 2 – бавна прогресия и най-вече свързан с рефрактерен асцит), който от своя страна е свързан с по-висока смъртност спрямо тази при рефрактерен асцит [60]. Средната преживяемост при пациенти с декомпенсирана цироза е 2 години, при рефрактерен асцит – 7 месеца и при нелекуван HRS – 1 месец. Това означава, че при пациентите, които умират от декомпенсирана цироза, смъртта често настъпва след

развитие на по-късен стадий на декомпенсация в резултат от влошаване на патофизиологичните механизми (РН, хипердинамично циркулаторно състояние и/или чернодробна недостатъчност). Пациентите с асцит ще развият рефрактерен асцит, хипонатриемия или HRS в резултат на влошаване на вазодилатацията (и намаляване на средното артериално налягане), активиране на неврохуморалните системи и относително намаляване на сърдечния дебит [61]. Пациентите с варикозен кръвоизлив ще имат нови епизоди на кървене в резултат на влошаване на порталното налягане и/или влошаване на състоянието на хипердинамичното циркулаторно състояние [51, 62]. Пациентите с HE ще развият рецидивираща/постоянна коагулопатия и жълтеница в резултат на продължаващо увреждане на чернодробната функция. Възпалението в резултат на инфекция като спонтанен бактериален перитонит (СБП) или такава, възникваща в резултат от бактериална транслокация, може да бъде водеща причина в развитието на късна декомпенсация [63, 64]. Терапевтичното поведение в стадий на ранна декомпенсация е насочено към предотвратяване на развитие на по-късен стадий на декомпенсация, съответно летален изход. Проучвания по отношение на използването на Norfloxacin [65] или Enoxaparin [66] с цел възпрепятстване на бактериална транслокация/ възпаление са показали, че лечението с тези медикаменти предотвратява/ забавя развитието на HRS [65] и други усложнения [66], като в резултат на това се подобрява преживяемостта. Целта на терапията в стадий на късна декомпенсация е да се предотврати летален изход. На този етап терапиите, които повлияват вазодилатацията (Terlipressin) при HRS [67], заобикалят мястото на повишена резистентност и увеличават ефективния обем на артериалната кръв (TIPS) при рефрактерен асцит [68], или заместват увредения черен дроб (чернодробна трансплантация), подобряват преживяемостта.

2.3.3. Остра върху хронична чернодробна недостатъчност

Острото влошаване на чернодробната функция на фона на съществуваща цироза с мултиорганна недостатъчност е известно като „остра върху хронична чернодробна недостатъчност” (ACLF). Повечето от усложненията на по-късния стадий на декомпенсация представляват „органна недостатъчност“, изразяваща се с възможни: HRS (бъбреци), хипотония в резултат на екстремна вазодилатация (кръвоносна система), чернодробна енцефалопатия (нервна система), коагулопатия (коагулация) и жълтеница (чернодробна недостатъчност). Заедно с хипоксемията (която може да бъде свързана с хепатопулмонален синдром), това са шестте органни недостатъчности, които са използват за приемане на ACLF [69]. ACLF може да се развие при пациенти във всеки отделен стадий на цирозирание, независимо дали те са били предварително компенсирани или декомпенсирани. Обикновено се наблюдава след провокиращо събитие, най-често инфекция или алкохолен хепатит, като в до 40% от случаите провокиращото събитие не може да бъде установено. Наличието на недостатъчност на два или повече органа е свързано с много висока смъртност в рамките на 28 дни (>30%) [69, 70]. От патофизиологична гледна точка, системният възпалителен отговор е основния движещ фактор за развитие на ACLF. Маркерите на възпаление, като например брой на левкоцитите, са значително по-завишени при пациенти с ACLF и се явяват независим предиктор за настъпване на смърт. Налице е вродена имунна дисфункция, засягаща неутрофилите и циркулиращите моноцити, като се счита че тежестта на възпалителния отговор предразполага към имунна недостатъчност и повишен риск от инфекция [71]. Следователно, основната цел на терапията следва да бъде лечение на възпалителното състояние. Има данни, че пациентите на терапия с NSBB имат по-ниска смъртност [72].

3. Портална хипертония и гастроезофагеални варици

РН е прогресиращо усложнение, най-често вследствие на чернодробна цироза. Увеличаването притока на кръв и запълването на колатералните съдове около дисталния хранопровод и проксималния стомах, води до образуването на GOV при приблизително 50% от пациентите с цироза. GOV са най-значимите портосистемни колатерали при РН [73].

Варикозното кървене е най-тежкото усложнение на цирозата и е свързано с висока смъртност [73]. Кървенето от GOV представлява 70% от всички кръвоизливи на горния гастроинтестинален тракт (ГИТ) при пациенти с РН и е второто най-често декомпенсиращо събитие след появата на асцит [74, 75]. Декомпенсираните пациенти по дефиниция имат CSPH и следователно висок риск от поява на GOV. В действителност, 42% от пациентите в стадий А и съответно 72% от пациентите в стадий В/С по СТР имат GOV [76]. Въпреки напредъка в терапията, общата смъртност при всеки епизод на варикозно кървене остава около 15% до 25% на шест седмици. Такъв риск е много по-висок при пациенти, които развиват кървене в допълнение към друга декомпенсация (над 80% за пет години), отколкото при тези с изолирано кървене (20% за пет години) [26, 77]. Рискът от настъпване на смърт е особено висок, когато кървенето е свързано с остра бъбречна увреда (АКІ) и/или съпътстващи бактериални инфекции [78]. Без вторична профилактика, рецидив на кървенето се наблюдава при приблизително 60% до 70% от пациентите, обикновено в рамките на една до две години [79]. Това от своя страна показва, че лечението на GOV трябва да бъде насочено към предотвратяване на варикозни рецидиви и повторно кървене [80].

Ендоскопско изследване трябва да се извършва на всеки 2 до 3 години при пациенти с компенсирана цироза и на всеки 1 до 2 години при пациенти с декомпенсирана такава [27]. При наличие на средни или големи варици, за предотвратяване на първо варикозно кървене се препоръчва терапия с

NSBB или извършване на EBL. Комбинацията им е предпочитаното терапевтично поведение, тъй като води до по-нисък риск за рецидив от кървене в сравнение с двете терапии, провеждани самостоятелно [27].

При декомпенсирани пациенти според насоките на Baveno VII (2022) консенсуса [33] и тези на Американската асоциация за изследване на чернодробни заболявания (AASLD) [73] препоръчват NSBB за първична профилактика при пациенти с цироза, които са с високорискови варици, и комбинирането им с EBL за вторична профилактика. Както NSBB, така и EBL са показали еднаква ефективност за предотвратяване на първи епизод на кървене при пациенти с тежка степен варици. Изборът между тях зависи от различни фактори, като предпочитания на пациента, противопоказания или нежелани събития. Въпреки че EBL предизвиква по-малко странични ефекти, процедурата може да бъде свързана с по-тежки и потенциално животозастрашаващи усложнения, като кървящи постпроцедурни язви. Освен това EBL не оказва влияние върху PH, като това не намалява или не предотвратява други нейни усложнения, и съответно е необходимо ендоскопско проследяване за рецидив след успешна ерадикация на вариците. Всичко това е в подкрепа на цялостното основно предпочитане на NSBB като първична профилактика [47, 81]. За осъществяване на вторична профилактика се препоръчва комбинирана терапия с NSBB и EBL, тъй като тя значително намалява вероятността от повторно кървене в сравнение с монотерапията. NSBB са ключови в комбинираната терапия – мета-анализ отчита подобряване на оцеляването с добавянето на NSBB (\pm нитрати) към EBL, докато добавянето на EBL към NSBB (\pm нитрати) няма ефект върху смъртността [82]. Съвременни проучвания показват, че измерването и оценката на намаляването на HVPG на фона на терапия с NSBB, като оценка на отговора от терапията може да бъде ценен подход при високорискови групи пациенти [83, 84]. Терапията, базирана на промените в HVPG, може да подобри резултатите, постигнати с настоящата

такава от първа линия, комбинираща NSBB и EBL [83]. По този начин може да се постигне преживяемост, подобна на тази при извършване на TIPS, който от своя страна се счита за най-ефективната терапия по отношение на предотвратяване на кървенето [84].

NSBB, като Propranolol и Nadolol, действат на PH като намаляват сърдечния дебит и спланхниковия кръвоток. Според публикувани в литературата метаанализи хемодинамичен отговор при терапия с NSBB се постига при приблизително 46% от случаите [45, 85]. Carvedilol, който допълнително има анти-алфа-1 рецепторна активност, е свързан с по-голямо намаляване на порталното налягане от традиционните NSBB [86]. Действието му върху алфа-1 рецепторите намалява както портокалатералната, така и интрахепаталната резистентност, но това е за сметка на сериозни ефекти върху системното артериално налягане, особено при декомпенсирани пациенти. Според препоръките от Baveno VII (2022) Carvedilol вече е предпочитаният NSBB при пациенти с компенсирана цироза, тъй като по-ефективно намалява HVPG, има тенденция за по-голяма полза при предотвратяване на декомпенсация и към по-добра толерантност в сравнение с традиционните NSBB, и показва подобрене на преживяемостта в сравнение с липсата на активна терапия при компенсирани пациенти с CSPH [33].

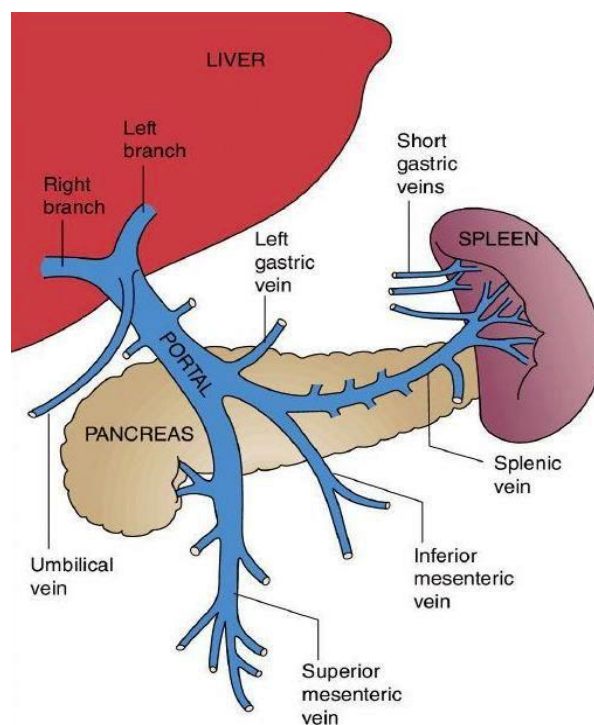
Проблемът с всички споменати досега препоръки е, че те се основават на висококачествени проучвания, които обикновено изключват пациенти с по-напреднала цироза, докато през последните години възникват големи спорове относно употребата и безопасността на NSBB при пациенти с напреднало заболяване, особено при тези с рефрактерен асцит, СБП и HRS. Според датско проучване, ниските дози Propranolol (<160 mg/ден) са свързани с намалена смъртност след епизод на СБП в сравнение с по-високи дози [87, 88]. Carvedilol, който проявява допълнителна вазодилаторна анти-алфа-1-адренергична активност, може да бъде вреден при

декомпенсирани пациенти, тъй като е по-вероятно да предизвика системен хемодинамичен депресивен ефект и е най-добре да се избягва, или внимателно да се мониторира [86]. Концепцията за титриране на дозата на NSBB до целева сърдечна честота от 50-55/min може да бъде предизвикателство при декомпенсирани пациенти, като се има предвид че паралелно с прогресирането на чернодробното заболяване се развива и хипердинамичното състояние, което може да доведе до лечение с парадоксално по-високи, дори опасни дози. Следователно, използването на NSBB трябва да се основава на критична оценка на съотношението риск/полза при пациенти с рефрактерен асцит и признаци на системна циркулаторна дисфункция [27, 89]. Параметри като тежка хипонатриемия [89], ниско средно артериално налягане [90] или сърдечен дебит [91], и увеличаване на серумния креатинин (SCr) [90] идентифицират по-уязвими пациенти сред тези с декомпенсирана цироза, при които трябва да се обмисли намаляване на дозата или временно преустановяване на лечението с NSBB. Според Baveno VII консенсуса (2022) при пациенти с рефрактерен асцит и систолно кръвно налягане <90 mmHg, или SCr>1.5 mg/dl, или хипонатриемия <130 mmol/l, терапията с NSBB трябва да бъде временно преустановена [92]. Установено е, че рязкото спиране на бета-блокери за средно три до шест дни не е свързано с увеличение на риска от варикозно кървене [93]. При възникване на непоносимост към NSBB, като алтернативна първична профилактика трябва да се обмисли EBL [27]. В условията на рефрактерен асцит и вторична профилактика може да се помисли за TIPS, ако пациентът е подходящ кандидат [27, 68].

3.1. Венозна съдова анатомия на дистален хранопровод и проксимален стомах при портална хипертония

Порталната вена (PV) се образува зад главата на панкреаса на нивото на втория лумбален прешлен чрез сливането на горната мезентериална вена и

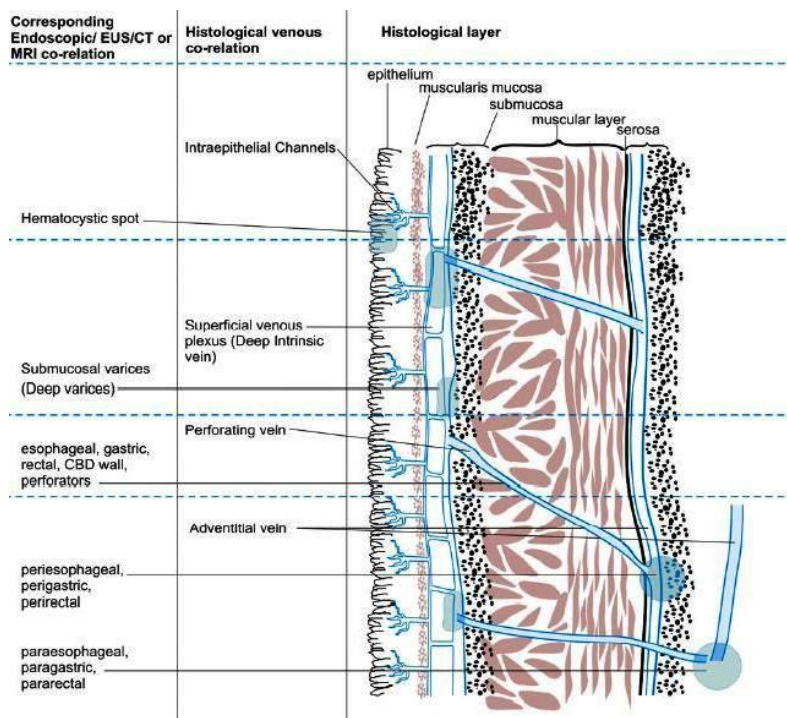
спленалната вена. Дължината на PV е приблизително 6-8 cm със среден диаметър от 1.09 cm. Диаметърът може значително да се увеличи при пациенти с РН (Фиг. 2) [94, VI].



Фиг. 2 Схематично представяне на порталната система [Адаптирано по James S. Dooley, et al. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System* (Wiley-Blackwell, 2018)] [SS].

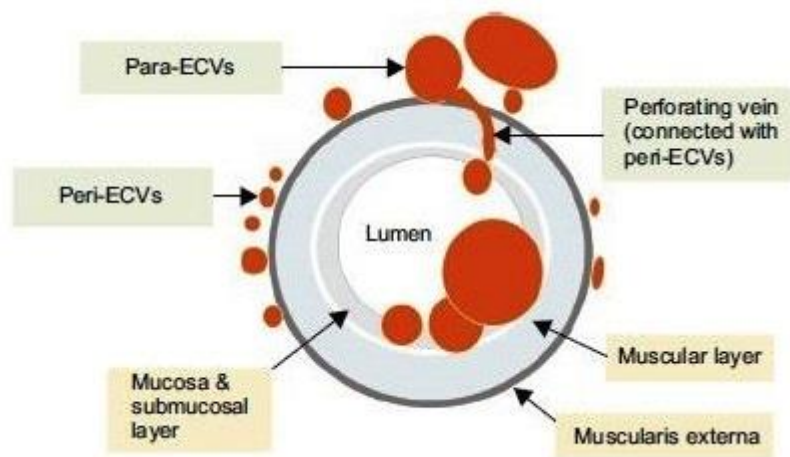
Венозната съдова анатомия на долната част на хранопровода и проксималната част на стомаха се описва в четири слоя: интраепителиални канали, повърхностен венозен плексус, дълбок венозен плексус и адвентициални вени. Повърхностният венозен плексус комуницира с дълбокия венозен плексус на периезофагеалните колатерални вени (peri-ECV) и параезофагеалните колатерални вени (para-ECV) чрез перфорантните вени. Peri-ECV се намират в съседство с muscularis externa на хранопровода, а para-ECV са външни за стената на хранопровода, без

контакт с muscularis externa. Перфорантните вени са разположени в субмукозния слой на стената на хранопровода (**Фиг. 3**) [95, 96, VII].



Фиг. 3 Венозна съдова анатомия на хранопровода при пациенти с портална хипертония (надлъжен срез) [Адаптирано по Malay Sharma, et al. Journal of clinical and experimental hepatology, 2012] [97].

При пациенти с РН всички тези вени са значително разширени. Дилатираните субмукозни вени (вариците) могат лесно да се визуализират при горна ендоскопия като колони от разширени вени. Peri-ECV и para-ECV не могат да се наблюдават при конвенционална ендоскопия, а само чрез ендоскопски ултразвук (EUS) (**Фиг. 4**) [94, VII].



Фиг. 4 Венозна съдова анатомия на хранопровода при пациенти с портална хипертония (напречен срез) [Адаптирано по Soung Won Jeong, et al. Gut and Liver, 2017] [98].

3.1.1. Варици на хранопровода и венозен дренаж на хранопровода

Венозният дренаж на гръдната част на хранопровода към системното кръвообръщение се осъществява главно чрез азигосната и хемиазигосната вени [99, VIII]. Дренажът към азигосната вена каудално към нейната арка се осъществява от осем до десет вени, които дренират дясната част на хранопровода и се присъединяват към медиалния аспект на азигосната вена. Вените от лявата страна на хранопровода се оттичат в хемиазигосната вена. Частичен дренаж на хранопровода се осъществява и към бронхиалните и белодробните вени, като бронхиалните такива се дренират в азигосната вена или белодробните вени [100]. Венозният дренаж на абдоминалната част на хранопровода се осъществява предимно от лявата стомашна вена (LGV), част през портална венозна система и отчасти към долната куха вена (IVC) чрез горните и долни френични вени. Физиологично LGV дренира по-голямата част от хранопровода, кардията и част от фундуса на стомаха преди да се присъедини към PV. LGV има два клона. Предният клон на LGV дренира кардията, а задният клон се присъединява към азигосната вена,

дясната задна бронхиална вена или венозния плексус на повърхността на десния бронх [101]. Para-ECV се разполагат в съседство на хранопровода и са свързани със задния клон на LGV [96, 100, 102].

Аферентни клонове на хранопроводните варици:

При повечето циротици LGV е аферентният клон, участващ в образуването на езофагеални варици (EV).

Еферентни клонове на хранопроводните варици (Фиг. 5):

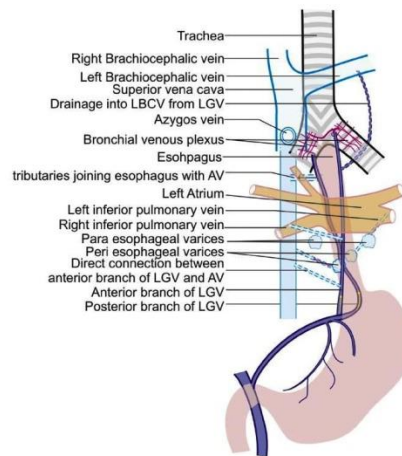
1. В 78% от случаите LGV се свързва към азигосната вена и горната куха вена (SVC) чрез езофагеалните варикозни съдове и para-ECV;

2. В 12% от случаите те се дренират в IVC. По изключение LGV може да анастомозира директно с IVC [103];

3. LGV може да се дренира в азигосната вена и лявата брахиоцефална вена в почти равен процент. В серия от 324 случаи азигосната вена е била дренажна вена в 228 от тях, а субклавичната-брахиоцефална вена – в 166 от случаите, като някои от пациентите са били с двоен дренаж [104];

4. LGV и азигосната вени могат да имат директни комуникации, като при такива случаи се образуват само para-ECV, без развиване на EV;

5. Вариците могат да се дренират директно в белодробните вени, често от лявата страна. Бронхиалните и белодробните вени са свързани чрез бронхиални венозни плексуси. Съществуват мнения в литературата, че трахеални и бронхиални варици могат да се развият поради комуникацията, която съществува между венозните системи на хранопровода и трахеята [105-107].



Фиг. 5 Еферентни клонове на вариците на хранопровода [Адаптирано по Malay Sharma, et al, Journal of clinical and experimental hepatology, 2012] [97].

3.1.2. Стомашни варици и венозен дренаж на стомаха

Стомашните варици (GV) се разделят според тяхното местоположение като такива на кардията или на фундуса. Това местоположение се определя от граничната линия на портосистемното шънтиране [108]. Шънтирането е главно в задната стена на кардията или фундуса, и най-близко през ретроперитонеума към системната циркулация. Изолираните стомашни варици (IGV) са свързани с гастроепиплоичните вени и са разположени в тялото/фундуса на стомаха [109, 110]. При преминаването на хранопровода през диафрагмата, няколко малки езофагеални вени се присъединяват към горните и долни френични вени, които дренират диафрагмата и коремната част на хранопровода в IVC [VIII].

Стомахът се дренира директно или индиректно в PV, както следва:

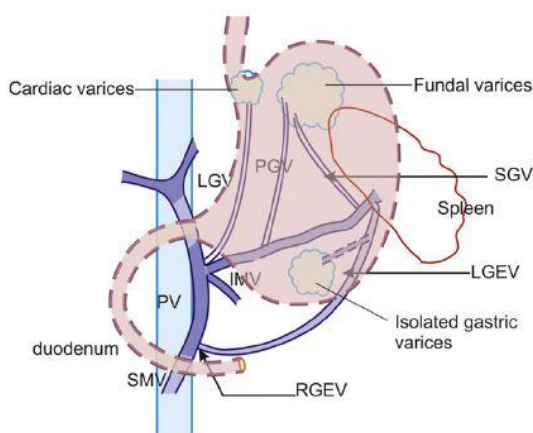
1. Късите стомашни вени (SGV) дренират фундуса към спленалната вена (SV);
2. Лявата гастроепиплоична вена (LGEV) е разположена по голямата кривина към SV;
3. Дясната гастроепиплоична вена (RGEV) е разположена по десния край на голямата кривина към горната мезентериална вена;

4. Лявата стомашна вена (LGV) е разположена по малката кривина към PV;

5. Задната стомашна вена (PGV) е разположена по малката кривина към PV [VIII].

Аферентни клонове на стомашните варици

Аферентните клонове на GV идват от LGV, SGV и PGV. Вариците в зоната на кардията се образуват от три до четири субмукозни клончета на предния клон на LGV, които проникват в стомашната стена на нивото на кардията. Тези GV комуникират с EV [96, 111]. SGV (няколко на брой) са разположени по голямата кривина на нивото на медиалната страна на слезката и се дренират в SV [103]. PGV е локализирана между LGV и SGV, разположена е ретроперитонеално и се присъединява към GV (Фиг. 6) [104].



Фиг. 6 Аферентни клонове на стомашните варици [Адаптирано по Malay Sharma, et al, Journal of clinical and experimental hepatology, 2012] [97].

Еферентни клонове на стомашните варици

GV могат да се дренират към системното кръвообращение по няколко пътя (Фиг. 7):

1. В 84% от случаите те комуникират с SVC чрез EV;

2. По-голямата част от GV образуват гастро-ренален шънт (80-85% от случаите), докато 10-15% – гастро-кавален такъв [108]. Гастро-реналният шънт се формира главно от долния клон на долната френична вена, която може да комуникира директно с бъбречната вена (сплено-гастро-френо-бъбречен шънт) или през лявата надбъбречна вена. Гастро-кавалният шънт се дренира през горния клон на долната френична вена в IVC и често комуникира с перикардиофреничните вени [110, 112-117], като комуникацията им се дренира в брахиоцефалната вена [117-119];

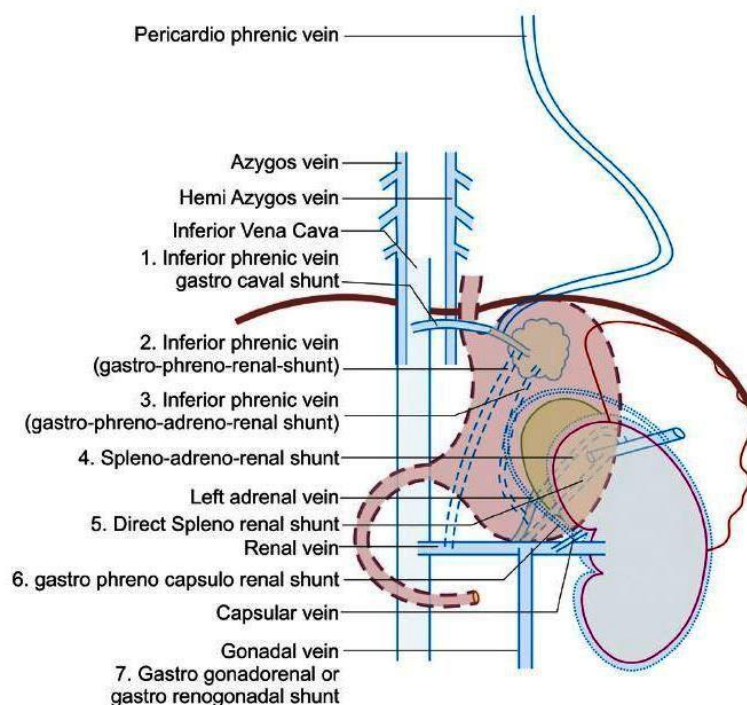
3. Рядко GV могат да се дренират във венозната система на азигосната вена чрез възходящата лумбална вена и гръбначния плексус;

4. Гастро-реналният шънт може да участва в образуването на гастро-гонадни колатерали, тъй като лявата гонадна вена комуникира с лявата бъбречна вена [112];

5. Директните сплено-ренални шънтове представляват директна комуникация между SV и лявата бъбречна вена, понякога през капсулата на слезката. Този тип директно портосистемно шънтиране може да се смята като аналогично на директното шънтиране на кръвта от задния клон на LGV към рага-ECV и азигосната вена, без образуване на EV [112]. Понякога може да има директен шънт между спленалната и надбъбречната вени, заобикалящ стомашната област (сплено-адренало-бъбречен шънт);

6. Спонтанни, индиректни сплено-ренални шънтове при наличието на пълен невровакуларен педикул, преминаващ по гастротреничния лигамент. В такива случаи стомашната колатерална вена е свързана с лявата бъбречна вена чрез долната френична вена и средната капсулна вена (гастро-френо-капсуло-бъбречен шънт) [120];

7. GV, разположени във фундуса, понякога могат да комуникират и да се дренират в хемиазигосната вена, но те рядко комуникират с венозната система на азигосната вена [97].



Фиг. 7 Еферентни клонове на стомашните варици [Адаптирано по Malay Sharma, et al, Journal of clinical and experimental hepatology, 2012] [97].

При пациенти с изолирани GV, основният аферентен венозен дренаж става самостоятелно през PGV или SGV, а еферентният венозен дренаж се осъществява главно чрез стомашен/спленоренален шънт и долната френична вена към IVC [121]. В изключително редки случаи сплено-гонадо-бъбречни колатерални съдове могат да се дренират от SV до лявата бъбречна вена чрез гонадната вена [122].

4. Диагностика на порталната хипертония и гастроезофагеални варици

4.1. Директно и индиректно измерване на порталното налягане

Директното измерване на порталното налягане се основава на въвеждането на катетър или игла в PV. Това изисква директното и катетеризиране под ултразвуков или радиологичен контрол (директно,

транс-чернодробно или транс-венозно), или чрез транс-езофагеална или транс-гастрална пункция под ендосонографски контрол [19, IX]. Всички тези методи са инвазивни и включват известен риск за пациентите, така че използването им е запазено за конкретни или специални случаи, например при оценката на прехепатална портална хипертония или при пациенти без цироза. Недостатък на тези техники е, че те изискват отделна процедура за измерване на налягането в IVC или чернодробна вена (HV), за да може да се изчисли градиента на налягането [19].

4.2. Градиент на порталното венозно налягане

Индиректното измерване на порталното налягане (HVPG) е инвазивно, но прецизно измерване, което се извършва извън порталната система, но отразява налягането в PV. Измерването на HVPG чрез катетеризация на чернодробните вени е най-широко използваната техника за определяне на порталното налягане в клиничната практика [19]. Това е процедура, която изисква рутинно катетеризиране на HV през вътрешната югуларна вена или феморалната вена. HVPG се изчислява чрез изваждане на свободното чернодробно венозно налягане (FHVP) от вклиненото чернодробно венозно налягане (WHVP) – $HVPG = WHVP - FHVP$. WHVP се измерва чрез придвижване на катетър в HV и надуване на балон на върха на катетъра до пълното запушване на лумена на съда [X]. WHVP отразява адекватно порталното налягане при алкохолно чернодробно заболяване, цироза, свързана с HBV и HCV инфекция, NASH – най-честите етиологии на хронично чернодробно заболяване в развитите страни [123]. Други чернодробни заболявания могат да причинят PH без увеличаване на WHVP. Това са главно заболявания, включващи порталните трактове и ангажиращи порталните вени – чернодробна шистозомиаза, първичен билиарен холангит и т.нар. „идиопатична интрахепатална портална хипертония“ и свързаните с нея патологични промени [124]. Нормалната стойност на

HVPG е до 5 mmHg. При пациенти с хронично чернодробно заболяване стойност на HVPG над 6 mmHg силно предполага наличие на цироза. Стойности, равни на или над 10 mmHg, показват CSPH. HVPG е изключително точен прогностичен маркер при пациенти с хронично чернодробно заболяване и е широко валидиран [125]. Пациентите с HVPG <10 mmHg имат незначителен риск от развитие на усложненията, характерни за цироза, докато пациентите с CSPH могат да проявят всички усложнения на заболяването, включително развитие на варици [29], клинична декомпенсация [30] и повишен риск от развитие на НСС [31]. За поява на варикозно кървене са необходими стойности на HVPG ≥ 12 mmHg [42, 126, XI]. По-високите стойности, т.е. HVPG ≥ 16 mmHg според някои проучвания са свързани с повишен риск от смъртен изход [127-129]. При пациенти с варикозно кървене, HVPG ≥ 20 mmHg, измерен в рамките на 48 часа от хоспитализацията, е силно свързан с неуспех на контролиране на кървенето (ранно повторно кървене, изискване за хемотрансфузия, интензивно лечение и смърт при проследяване) [51], което създава предпоставка за поставяне на ранен TIPS при тези пациенти [130, 131].

4.3. Конвенционална горна ендоскопия

Езофагогастродуоденоскопията (ЕГДС) е златният стандарт за диагностика на патологични промени, свързани с РН, а именно EV, GV, портална хипертензивна гастропатия (PHG), за визуализация на червени „петна“ върху вариците и за оценка наличието на стомашна антрална васкуларна ектазия (GAVE), чиято етиология е все още неясна [19]. ЕГДС може да се извърши под лека седация, ако състоянието на пациента го позволява (напр. портосистемната енцефалопатия е относително противопоказание) и включва внимателното изследване на целия горен ГИТ (орофарингеален регион, хранопровод, стомах и дванадесетопръстник). С цел стандартизиране на процедурата и намаляване на грешките (погрешно

тълкуване на лигавични гънки като варици и обратно) и оеднаквяване на диагнозата и класификация на EV, трябва да се спазват определени основни правила. Оценката трябва да се извърши в края на горната ендоскопия, по време на изтегляне на ендоскопа и след аспириране на възможно най-много въздух от стомаха. Това е важно, тъй като наличието на въздух в стомаха намалява притока на кръв към хранопровода, и по този начин намалява размера на варикса. Хранопроводът трябва да бъде максимално раздут с въздух, преди да се направи оценка на размера на вариците. Това води до изглаждане на стената и съответно на хранопроводните гънки, което намалява риска от грешна интерпретация. Други критерии за отдиференциране на лигавичните гънки от варици са цветът (бял или розов за лигавичните гънки, по-често синкав за EV), както и формата (в първия случай линейна, във втория често нагъната) [19]. Вариците трябва да бъдат класифицирани според пространството, което заемат в лумена на хранопровода: първа степен – малки варици, които заемат по-малко от 1/3 от лумена; втора степен – средни варици, заемащи 1/3 до 2/3 от лумена и трета степен – големи варици, заемащи повече от 2/3 от лумена [132]. При описанието на EV трябва да бъдат включени следните характеристики: местоположение – по-често в средата и дисталната трета на хранопровода, но понякога с разпростиране по цялата му дължина; брой варикозни колони; цвят – син или бял; размер; както и наличието на „червени петна” [133]. Описани са четири вида „червени петна”: red streaks – червени ивици по варикозната повърхност, които представляват разширени венули, покриващи варикозната стена; cherry red spots – малки кръгли точки с диаметър, по-малък от 2 mm; hematocystic spots – единични, големи, надигнати червени лезии, подобни на блистер, пълен с кръв, и дифузно зачервяване – червена зона над една или повече варикозни колони [133]. Необходима е единна валидирана система за класификация. Към момента, най-често използваните класификации са тези на Японското

изследователско дружество за портална хипертония [133] (**Фиг. 8**), на Италианската проектна класификация на чернодробна цироза (ILCP) [132] и класификацията по Soehendra, която класифицира EV в четири степени спрямо размера – I-ва степен – малки прави варици, напълно колабиращи при инсуфлация и диаметър под 2 mm, II-ра степен – диаметър 3-4 mm с нагънат ход и не напълно колабиращи при инсуфлация на въздух, III-та степен – диаметър над 4 mm и частично обтуриращи лумена на хранопровода, IV-та степен – тежкотепенни, напрегнати варикозни колони, заемащи целия езофагеален лумен и обтуриращи хранопровода [134].

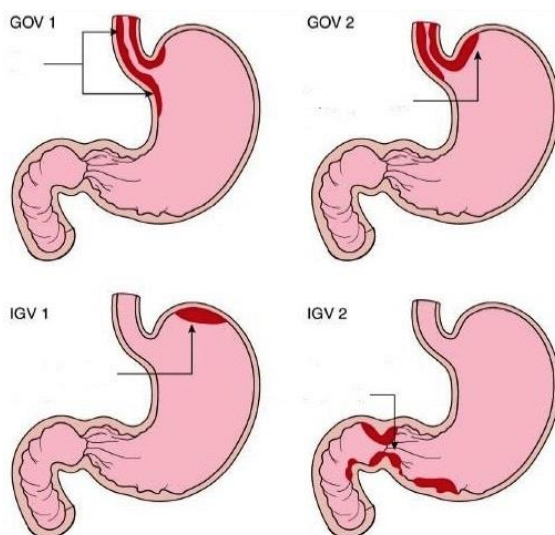
Endoscopic findings on esophageal varices			
Categories	Subcategories	Codes	Score
Fundamental color	White varices	Cw	+ 0.2085
	Blue varices	Cb	-0.7188
Red color sign	Red wale markings (Dilated venules oriented longitudinally on the variceal surface)	RWM	
		(-)	+ 0.4046
		(+)	-0.2136
		(++)	-0.2136
	Cherry-red spot (Small, red, spotty dilated venules usually about 2 mm in diameter on the variceal surface)	CRS	
		(-)	+ 0.4468
		(+)	+ 0.4468
		(++)	-0.2429
	Hematocystic spot (A large, round, crimson red projection, > 3 mm that looks like a blood blister on the variceal surface)	HCS	
		(-)	+ 0.0516
Diffuse redness	(+)	-0.6875	
	DR		
	(-)	+ 0.0072	
	(+)	-0.0550	
Form	Small and straight varices	F-1	+ 0.2622
	Enlarged tortuous varices, occupying less than one-third of lumen	F-2	+ 0.1312
	Largest size varices, coil shaped, occupying more than one-third of the lumen	F-3	-0.1020
Location	Locus inferior (within abdominal and lower thoracic esophagus)	Li	+ 0.1675
	Locus medialis (at/near tracheal bifurcation)	Lm	-0.0045
	Locus superior (above level of tracheal bifurcation)	Ls	-0.0319
Esophagitis		E (+)	+ 0.0723
			-1.3090

Фиг 8. Класификация на Японското изследователско дружество за портална хипертония разделена по категории и субкатегории и отразен риск от кървене на базата на ендоскопската находка [Адаптирано по Verru K, et al. Gastrointest Endosc., 1981] [135].

GV трябва да се търсят чрез щателен оглед на стомаха при пълното му раздуване, като внимателно се визуализират фундуса и кардията чрез ретроверзио позиция на ендоскопа. Местоположението, размерът и присъствието на „червени петна” върху GV трябва да бъдат оценени и регистрирани, тъй като всички тези признаци оказват влияние върху риска от кървене [136, 137]. Местоположението на GV и връзката им с хранопроводните такива има значение за риска за кървене от тях, както и при избора на лечение в случай на кървене [136].

Внимателното изследване на дванадесетопръстника е необходимо, за да се идентифицират възможни налични ектопични варици. ЕГДС може също така да идентифицира PHG, GAVE и портална хипертензивна ентеропатия на дванадесетопръстника [136].

GV се класифицират според класификацията на Sarin SK (1992) като гастроезофагеални (GOV) или изолирани стомашни варици (IGV) (Фиг. 9) [136].



Фиг. 9 Схематично представяне на класификацията на Sarin [Адаптирано по Sarin SK, et al. Hepatology, 1992] [136].

GV са налице при около 20% от пациентите с цироза. Типичните гастроезофагеални варици тип 1 (GOV1) (варици по малката кривина) са най-честите (75%) и обикновено се третират, като се следват препоръките за лечение на EV. Гастроезофагеалните варици тип 2 (GOV2) и IGV1 кървят по-рядко [136]. Въпреки това, кръвоизливът от тях в повечето случаи протича по-тежко, по-трудно се контролира, и е с по-висок риск от рецидив на кървенето и с по-висока смъртност (до 45%) в сравнение с EV [3]. GOV2 и IGV1 се срещат по-често при пациенти с тромбоза на SV, която трябва допълнително да се уточни чрез съответните образни изследвания [138]. Доказателствата в подкрепа на препоръките за лечение на стомашен варикозен кръвоизлив са много по-малко в сравнение с тези при EV. По отношение на първичната профилактика на кървене от GV, едно единствено рандомизирано проучване предполага, че инжектирането на цианоакрилат може да бъде по-ефективно от терапия с NSBB за предотвратяване на първи епизод на кървене при пациенти с големи GOV2 и IGV1, въпреки че преживяемостта е подобна и при двата подхода [139]. Последният консенсус Baveno VII (2022) приема, че за момента при тези пациенти е индицирана терапия с NSBB поради намаляване на риска от декомпенсация, като са необходими допълнителни проучвания за да се оцени съотношението риск/полза от използването на цианоакрилат като допълнителна терапия [33]. Острият стомашен варикозен кръвоизлив се лекува медикаментозно като езофагеален кръвоизлив. За сметка на това, инжекционната терапия с цианоакрилат („лепило“) е предпочитаният вариант за ендоскопска хемостаза [140], еднакво ефективен спрямо EBL, но повторното кървене при него е значително по-рядко [141]. TIPS, с или без допълнителна емболизация на колатералите, е еднакво ефективен при стомашен и езофагеален кръвоизлив, както и за предотвратяване на повторно кървене [142]. В случай на масивно кървене, балонната тампонада със сонда на Linton-Nachlas може да служи като мост към последващо

провеждане на друго лечение [138]. При вторичната профилактика на GV според едно проучване, повторната процедура с цианоакрилат е по-добра от NSBB за да се предотврати повторно кървене от кардиофундусни варици [141], докато според друго проучване добавянето на NSBB към цианоакрилат не подобрява резултатите [143]. Проучване сравняващо TIPS с инжектирането на лепило показва, че TIPS се оказва по-ефективен за предотвратяване на повторно кървене от GV с подобна преживяемост и честота на усложнения [144]. Поставянето на ранен TIPS трябва да бъде сериозно обмислено, особено при кардиофундусни варици, като се има предвид високата честота на повторно кървене, при условие че пациентът е подходящ кандидат за извършването на такава процедура [138]. Като алтернатива може да се обмисли балон-оклудираща ретроградна трансвенозна облитерация (BRTO). Тази интервенционална рентгенологична процедура дава възможност за лечение на фундусни варици, свързани с големи стомашно-сплено-ренални колатерали, което има теоретично предимство пред TIPS да не отклонява порталния приток на кръв от черния дроб. Липсват обаче рандомизирани проучвания, сравняващи BRTO с другите терапевтични опции. Налични са няколко варианта на тази техника, като например антеградна трансвенозна облитерация (BATO) [145]. Според последните препоръки от Baveno VII (2022) превантивното поставяне на TIPS с политетрафлуороетилен покрити стентове в рамките на 72 часа (в идеалния случай <24 часа) е показано при пациенти с кървене от EV, GOV1 и GOV2, които отговарят на някой от следните критерии: CTP стадий C < 14 точки или CTP стадий B > 7 с активно кървене при първоначална ендоскопия, или HVPG > 20 mmHg по време на кръвоизлив. В допълнение, при рефрактерно варикозно кървене, балонна тампонада или саморазтварящи се метални стентове (SEMS) могат да бъдат използвани като мостова терапия към последващо лечение (като TIPS).

SEMS са толкова ефикасни, колкото балонната тампонада и се приемат за по-безопасния терапевтичен вариант [33].

4.4. Ултразвуково изследване (ехография)

4.4.1. Конвенционална B-mode абдоминална ехография

Конвенционалната B-mode абдоминална ехография е неинвазивен, широко достъпен и относително евтин метод, който се използва за изследване и проследяване на пациенти с напреднало хронично чернодробно заболяване или цироза [XII, XIII]. Различни фактори като: размери на черния дроб, съотношението на чернодробните дялове, гладкост на контурите на чернодробния ръб, структура и ехогенност на чернодробния паренхим, нодуларност на чернодробната повърхност, еластичност, диаметър на PV и SV и размер на слезката са предложени като полезни параметри за ултразвукова (УЗ) оценка на напреднало хронично чернодробно заболяване [XII, XIII, 146-149]. Нодуларността на чернодробната повърхност е най-добрият единичен параметър, свързан с наличието на цироза [146-149]. В допълнение, УЗ изследване показва, че дебелината на чернодробната капсула, максималният диаметър на десния чернодробен дял, диаметърът на SV и размерът на слезката корелират със стадирането на степента на чернодробна фиброза. Aube C, и съавт. (1999) докладват, че използването на множество УЗ параметри (размер на черния дроб, нодуларност на повърхността на черния дроб, размер на слезката, размер на SV и дихателната промяна в нейния размер) и един Доплеров УЗ параметър (скорост на кръвния поток на порталната вена – PVV) показва диагностична точност, варираща от 73% за диагнозата на значима фиброза (оценка METAVIR от $\geq F2$) до 84% за тежка фиброза (оценка METAVIR от $\geq F3$) [150]. В проучване на Moon KM, и съавт. (2013) комбинацията от шест УЗ параметри, а именно нодуларност на чернодробната повърхност и ръб,

ехогенност на паренхима, наличие на атрофия на десния лоб, размер на слезката, SV диаметър и промени в Доплеровия спектър на чернодробната артерия, също успешно диагностицира цироза с чувствителност 89.2% и 69.4% специфичност [151].

4.4.2. Доплерови ехографски параметри при портална хипертония

По отношение на хроничните чернодробни увреждания, Доплеровият ултразвук дава възможност за определяне посоката на кръвотока, измерване на скоростта и обема на кръвния поток в порталната система и SV, характеристика и изчисляване на определени параметри на артериалния спектър на чернодробната и спленалната артерии, както и тези на венозната чернодробна хемодинамика, верифициране на тромбоза в съдовия лумен, колатерална мрежа и пр. [XIV-XXIII].

За извършване на прецизно Доплерово изследване е необходимо да се следват установените международни препоръки [152, 153, XIII]. Доплеровите измервания могат да бъдат повлияни от много фактори, свързани с пациента, като дишане, прием на храна, вазоактивни лекарства, възраст, опита на изследващия и апаратурата, която се използва, както и наличието на портосистемни колатерали, чернодробна стеатоза и възпаление [146, 154-157, XIII, XV, XVII-XX].

Порталният венозен кръвоток (ml/min) се определя по следната формула: площ на напречното сечение (cm²) x средна скорост (cm/s) x 60 [146, 154, 158]. Средната скорост на кръвотока в PV (cm/s) е по-ниска при пациенти с цироза, отколкото при здрави индивиди поради повишено интрахепатално съдово съпротивление (резистентност) [154, 158, XIII]. Григоров Н (2010) задълбочено анализира теорията за забавения и хипердинамичния портален кръвоток. При забавеният портален кръвоток в основата на забавената скорост на кръвотока стои повишената резистентност на нивото на синусоидите свързано с колагенния депозит, който стеснява и компресира.

Перфузията се осъществява чрез терминални портални венули и перинодуларни плексуси при съхранена микроциркулация, а при сформирана фиброзна тъкан – чрез капиляризация и перинодуларни плексуси от колатерална мрежа. От друга страна за хипердинамичен портален кръвоток се приема такъв със скорост над 26-30 cm/s. Скоростта на порталния кръвоток е повишена независимо от настъпилите паренхимни промени в черния дроб. Причините не са напълно изяснени, като включват: превалиране на спланхниковата вазодилатация; компенсаторни механизми за преодоляване на повишената периферна резистентност и осигуряване на перфузия; участие на цялата сърдечно-съдова система, която влиза в друг спланхников режим на работа – повишен сърдечен дебит, периферна съдова дилатация; създаване на артерио-венозни анастомози във фиброзната структура. Също така, хипердинамичният кръвоток може да бъде изява на физиологични закономерности – в норма скоростта на кръвотока може да бъде и над тези стойности [XIII]. Zironi G, и съавт. (1992) съобщават, че средните стойности на скоростта на кръвотока в PV при пациенти с цироза и здрави индивиди са съответно 13.0 ± 3.2 cm/s срещу 19.6 ± 2.6 cm/s. Пределна стойност от 15 cm/s показва чувствителност и специфичност съответно 88% и 96% за диагностициране на цироза [155]. Скоростта на PV е по-ниска при пациенти с по-тежка РН (съответно вероятно наличие на големи GOV). Клиничната стойност на скоростта на кръвотока в PV може да се различава при пациенти със съизмерими стойности на порталното налягане поради разликата в начина на шънтиране и образуваните портосистемни колатерали [146, 154, 159]. Променливостта в измерването на скоростта на кръвотока в PV се влияе от факторите, свързани с ехографската апаратура и опита на изледващия [155, XIII]. В проучване на Григоров Н, и съавт. (1995) за референтна граница на скоростта на порталния кръвоток може да се приеме 16 cm/s с положително отклонение 7-10 cm/s и отрицателно такова 2 cm/s. Този голям диапазон на

референтност прави параметъра в известен смисъл нестабилен за оценка кръвотока в норма и патология [XIII].

Увеличението на скоростта и обема на кръвотока на SV са свързани с увеличения размер на SV и слезката при пациенти с РН. По-високият спленален венозен кръвоток спрямо порталния такъв, може да предвиди образуването на портосистемни колатерали, GOV и риск от варикозно кървене [16]. Резултатите относно полезността на Доплеровото изследване на скоростта на кръвотока в SV и PV, конкретно по отношение на оценка на тежестта на РН при пациенти с цироза, остават обаче неубедителни [154, 155, 159, 160].

Резистентността в чернодробната, спленалната и бъбречните артерии може да бъде оценена чрез измерване на резистивния индекс (RI) и пулсовия индекс (PI) [146, 154, 161, XIII, XV-XVII, XXI]. RI [(пикова систолна скорост - крайна диастолна скорост) / пикова систолна скорост] и PI [(пикова систолна скорост - крайна диастолна скорост) / средна скорост] могат да бъдат определени чрез измерване на пиковата систолна скорост, крайната диастолна скорост и средната скорост [146, 154, 161, XIII, XVI, XVII]. При по-високо артериално съпротивление пиковата систолна скорост се увеличава, а пиковата диастолна скорост намалява, следователно RI и PI се увеличават. PI се различава от RI по това, че при изчислението му се използва средната скорост като знаменател вместо пиковата, което го определя като по-добър показател от RI, когато артериалната резистентност е толкова висока, че крайната диастолна скорост е близка до 0 [146, XIII, XVI, XVII]. Спленалният RI и чернодробният PI нарастват заедно с увеличаването на HVPG. Измерването на бъбречните RI и PI може да бъде полезно за диагностициране на РН и цироза. Те се повишават при пациенти с РН и цироза, особено в напредналите стадии, тъй като бъбречната вазоконстрикция се задвижва от намаляването на ефективния обем на циркулацията, което от своя страна предизвиква повишаване на

симпатиковия тонус при цироза [146, 154, 161, XIII, XX-XXIII]. Бъбречният RI може да прогнозира появата на HRS при пациенти с декомпенсирана цироза и отразява подобряването на бъбречната функция при лекуваните пациенти. Въпреки това, подобно на други Доплерови индекси, RI и PI също имат ограничения по отношение на тяхната клинична възпроизводимост (трудно е да се оценят RI и PI при еднакви условия при различни пациенти) и точността на тези параметри продължава да бъде обект на дискусия [146, 154, XXIII, XV-XVIII, XX-XXII]. В проспективно проучване на Григоров Н, и съавт. (2010) при 76 болни в различни стадии на цирозирание, респективно PH, се отчитат следните резултати от измерване на Доплеровите параметри – най-стабилен показател е ширината на порталната вена; хипердинамиката е сигнификантно по-честа в компенсираните стадии, а забавената скорост – в състояние на декомпенсация; дилатация на порталната вена се наблюдава в компенсирани стадий – 80%, а в декомпенсиран стадий – 65%; двата показателя се позитивират в около 30% от случаите, а един от двата – в 90%; конгестивният индекс допълва информацията и стабилизира базисните показатели – скорост на потока, диаметър на съда, респ. напречно сечение [XIII].

Доплеровият спектър на чернодробните вени (HV) при здрави индивиди е трифазен (една положителна и две отрицателни вълни) поради вариации в централното венозно налягане в съответствие със сърдечния цикъл. При пациенти с цироза се наблюдава наличието на двуфазен или монофазен спектър на HV [146, 147, 156, 162, 163, XIII]. Baik SK, и съавт. (2003) проучват връзката между Доплеровия спектър на HV и тежестта на PH, измерена чрез HVPG, и съобщават за наличие на корелация между тях. С увеличаване на HVPG, спектрът на HV е с тенденция към плоска форма на вълновата крива. Освен това, монофазност на вълната се асоциира с тежка PH (HVPG >15 mmHg) със сравнително висока чувствителност и специфичност при изследваната популация [162]. Също така се съобщава за

корелация на промените в Доплеровия спектър на HV и HVPG след прилагане на вазоактивен медикамент (което намалява порталното налягане) [162]. Когато измерването на HVPG не е осъществимо или не е възможно, Доплеровата характеристика на HV хемодинамика може да бъде ценен допълнителен инструмент за оценка на терапевтичния отговор към вазоактивните медикаменти. Тези резултати обаче изискват допълнително валидиране, като трябва да бъде доказано, че е възможно да се определи точно понижаването на HVPG от >10% и >20% от базовите стойности, както и критериите за достигане на стойности под 12 mmHg [162]. Някои Доплерови параметри са предложени като сурогатни кандидати за измерване на HVPG [156, 162]. При валидиращи проучвания обаче, никой от тях не се оказва достатъчно точен, особено по отношение изменението на HVPG след медикаментозна терапия [162]. При систематичен преглед на 14 проучвания, при които се оценява диагностичната ефективност на УЗ изследване за оценка на PH при пациенти с цироза, е наблюдавана статистически значима зависимост между HVPG и Доплеровия спектър на HV с чувствителност и специфичност при използването на HVPG като еталон съответно 75.9-77.8% и 81.8-100% [163]. Точната причина за промените в Доплеровия спектър на HV остава неясна. Структурните промени и повишената плътност на чернодробния паренхим може да са в основата на тези промени [156, 162]. Предишни проучвания показват, че вазоактивните медикаменти подобряват промените в спектъра на HV, което предполага, че хемодинамичните ефекти, свързани с високото портално налягане, могат също да бъдат основен фактор за тези промени при PH [156, 162]. В други проучвания се съобщава, че „сплескването” на формата на чернодробната венозна вълна се дължи на увеличаване на притока на кръв към HV от интрахепатални шънтове при PH, което води до хемодинамично намаляване на ефекта от промените в централното венозно налягане по време на сърдечния цикъл [146].

4.4.3. Еластография

Широкото навлизане и използване на еластографията в клиничната практика позволи ранното идентифициране на пациентите с нелекувана/активна хронична чернодробна болест (CLD) с риск от CSPH и следователно риск от развитие на декомпенсация и смърт. Това е и причината за появата на терминът „компенсирано напреднало хронично чернодробно заболяване (сACLD)“, който отразява тежка фиброза и цироза при пациенти със CLD. Практичната дефиниция на сACLD, базирана на измерване на чернодробната плътност (LSM) цели стратифициране на риска от CSPH и декомпенсация, независимо от хистологичния стадий на болестта. Стойности между 10 и 15 kPa от транзитна еластография (TE) са предполагащи за наличието на сACLD, като >15 kPa са силно суспектни за сACLD [XXIV-XXXI]. Пациентите с CLD и LSM<10 kPa от TE имат незначителен 3-годишен риск ($\leq 1\%$) от декомпенсация и смърт, свързана с черния дроб. Понастоящем и двата термина „сACLD“ и „компенсирана цироза“ са всеобщо приети, но не са равнозначни [33].

Диагностичната точност на чернодробната плътност (LS), измерена с TE за прогнозиране на наличието и размера на EV е обект на повече от 50 проучвания [164, XXVI]. Стойностите на LS са по-високи при пациенти с EV с тенденция да бъдат по-завишени при пациенти с големи варици на храноповода (LEV). Важно е да се отбележи, че LS е по-малко чувствителна за прогнозиране на EV, отколкото за CSPH [165, XXIII, XXV, XXX]. Мета-анализ (базиран на 18 проучвания и 3644 пациенти), изследващ диагностичните показатели на TE за прогнозиране на наличието на EV и LEV, установява по-ниска чувствителност за такива, отколкото за доказване на CSPH, с AUROC съответно 0.84 и 0.78. Въпреки че сумарната чувствителност на TE за прогнозиране на наличието на EV и LEV е висока – 0.87 (95% CI: 0.80-0.92), съответно 0.86 (95% CI: 0.71-0.94), специфичността е много по-ниска – 0.53 (95% CI: 0.36-0.69), съответно 0.59

(95% CI: 0.45-0.72) [166]. Както при изследване за CSPH, така и при EV са предложени скорови системи, комбиниращи LS с броя на тромбоцитите и диаметъра на слезката, измерен чрез УЗ изследване, като LSPS или Varices Risk Score [167, 168]. При 401 корейски пациенти с HBV цироза, LSPS има значително по-добра AUROC от TE само за прогнозиране на високорискови EV (0.95 спрямо 0.88, съответно $p < 0.001$) [64]. При граница < 3.5 LSPS има 94.0% отрицателна прогностична стойност (NPV) и 94.2% положителна прогностична стойност (PPV) при граница > 5.5 за липса или наличие на високорискови варици. Berzigotti A, и съавт. (2017) в проучване при 173 пациенти с компенсирана цироза, чрез използването на Varices Risk Score докладват, че само 3 от 70 пациенти с варици (4%, всичките от тях с малки варици) биха били пропуснати, ако горната ендоскопия се отложи във времето [167]. Други автори предлагат комбинацията от LS и броя на тромбоцитите [169, 170], с добри резултати за изключване на варици, нуждаещи се от лечение (ниски, фалшиво отрицателни стойности при използване на прагове от LS $< 20-25$ kPa плюс брой на тромбоцитите $> 120-150$ g/l). Abrales JG, и съавт. (2016) в голямо, мултицентрично, ретроспективно, кохортно проучване при пациенти с ACLD потвърждават, че както LSPS, така и моделът, комбиниращ TE и броя на тромбоцитите, идентифицират пациенти с много нисък риск ($< 5\%$) за наличие на варици, нуждаещи се от лечение [171]. Baveno VI консенсусът (2015) предлага да се използва комбинацията от LS и броя на тромбоцитите (LS < 20 kPa и брой на тромбоцитите > 150 g/l) за идентифициране на пациенти с ACLD, които биха могли безопасно да избегнат скринингова ендоскопия [27]. Изпълнението на тези критерии е независимо потвърдено от различни проучвания, които приемат че около 20% от горните ендоскопии могат да бъдат безопасно избегнати, пропускайки по-малко от 4% от пациентите с варици, нуждаещи се от лечение [171-175]. Тези препоръки представляват значителен напредък в лечението на пациенти с ACLD и могат да се

прилагат в ежедневната практика. Важно е да се отбележи, че повечето пациенти в проучванията, върху които са разработени тези препоръки, са имали компенсирано ACLD, свързано с вирусна етиология. По този начин, предлаганите прагови стойности за LS и броя на тромбоцитите може да не са приложими за пациенти с друга етиология като холестатични чернодробни заболявания. Някои автори предлагат да се разширят критериите брой на тромбоцитите >110 g/L и LS <25 kPa, което потенциално би спестило извършването на по-голям брой ендоскопии (40% вместо 21% с критериите от Baveno VI) с риск от пропускане на варици, нуждаещи се от лечение от 1.6% (95% CI: 0.7-3.5%) при пациенти в рамките на критериите, и 0.6% (95% CI: 0.3-1.4%) в общата популация (n=925 пациенти) [176]. Тези разширени критерии изискват допълнително валидиране преди прилагането им в клиничната практика [33].

Има много ограничен брой проучвания (n=5), отчитащи ефективността на point shear-wave еластографията (pSWE) и two dimensional shear-wave еластография (2DSWE) за откриване на EV и LEV. Подобно на TE, стойностите на LS, като се използват pSWE и 2D SWE, са по-високи при пациенти с варици, за разлика от тези без такива, и се увеличават при пациенти с големи варици. Все още обаче не са налични валидирани гранични стойности, като са необходими повече данни, преди да могат да се направят конкретни изводи [177-181].

В заключение, наличието на EV зависи и от много други фактори, различни от плътността на черния дроб. Пациенти с големи или дори малки портосистемни колатерали имат по-висока честота на EV, и въпреки че степента на портосистемните колатерали е свързана с чернодробна дисфункция, вариците в тези случаи могат да бъдат пропуснати от TE [78]. Пациентите със запазена чернодробна функция (дефинирана като MELD 6-9 или стадий A по CTP) и портосистемни колатерали показват по-високи стойности на HVPG и значително повече усложнения, свързани с РН като

кървене или асцит. Това допълнително подчертава, че езофагеалните варици могат да бъдат пропуснати при пациенти с ниски стойности на LS [182].

Няколко проучвания са изследвали диагностичната/прогностичната роля на измерването на спленалната плътност (SSM) като неинвазивен инструмент за оценка на наличието и степента на EV. Според Coleschia A, и съавт. (2012) SSM, измерена чрез TE е точен неинвазивен тест, способен да предскаже отсъствие или наличие на EV, с изключващи и включващи cut-off стойности съответно 41.3 и 55 kPa [183]. Множество проучвания потвърждават тези резултати [184-190]. Извършени са и много проучвания за pSWE оценка на ролята на SSM при откриването на EV [191-199]. В най-голямото, включващо 340 пациенти със смесена етиология и ACLD и 16 здрави контроли, Takuma Y, и съавт. (2013) съобщават, че cut-off стойности от 3.18 m/s и 3.3 m/s са били в състояние съответно да открият EV и големи такива във висока степен (AUROC >0.93) [192]. Hirooka M, и съавт. (2011) чрез използването на 2D-SWE показват, че SSM е в състояние да предскаже EV с AUROC от 0.91 [200]. Cassinotto C, и съавт. (2015) в свое голямо проучване, включващо 401 пациенти с ACLD докладват, че 25.6 kPa е SSM cut-off стойност, способна да предсказва големи EV, с висока чувствителност и специфичност [201]. Ma X, и съавт. (2016) оценяват 16 публикувани проучвания и установяват, че SSM има по-висока точност от LS при прогнозиране наличието на EV при пациенти с ACLD. Оценката на SSM по време на същата сесия LS може да бъде полезен инструмент за прогнозиране на потенциалното наличие на EV [202]. Прогнозната роля на SSM по отношение на варикозното кървене все още не е добре дефинирана, въпреки че две проучвания показват, че SSM определена чрез TE (прекъсване 42.6 kPa) или чрез pSWE (прекъсване 3.64 m/s), е била в състояние да предскаже варикозно кървене с чувствителност съответно 89% и 79% [188, 198]. Според последните препоръки от Baveno VII (2022)

SSM, измерена чрез TE, може да се използва при пациенти с ACLD с вирусна етиология (нелекуван HCV; нелекуван и на лечение HBV) за изключване и потвърждаване на CSPH (SSM <21 kPa и SSM >50 kPa, съответно), като е необходимо допълнително валидиране на най-добрите cut off стойности с помощта на 100 Hz специфична TE-сонда, както и с помощта на pSWE и 2D-SWE [33]. В допълнение при пациенти, които не са кандидати за започване на NSBB (противопоказание/непоносимост), а е необходимо провеждане на ендоскопия, според критериите от Baveno VI (2015), приети и в Baveno VII (2022) (LSM от TE ≥ 20 kPa или брой тромбоцити $\leq 150 \times 10^9/L$), заедно с SSM ≤ 40 kPa от TE може да се използва за идентифициране на пациенти с ниска вероятност от високостепенни варици [33].

Комитова Т, и съавт. (2020) в своето проучване с 2DSWE за оценка на фиброзата при пациенти с хроничен С вирусен хепатит, съобщават, че чернодробната еластография, освен за неинвазивна оценка на фиброзата, се обсъжда и като метод за изключване на варици на хранопровода, нуждаещи се от лечение. Според Baveno VI (2015) при LS <20 kPa (TE) и тромбоцити >150 G/L има много малък риск вариците да са високорискови (високостепенни варици или с червени петна). Тези критерии имат чувствителност 87% и NPV 0.98, като точно идентифицират 98% от пациентите, които могат да избегнат горна ендоскопия. Добавяйки към Baveno VI критериите и плътността на слезката (SS) <46 kPa, се установява, че шансът за пропускане на високорискови варици клони към 0% [26, 27]. Въпреки това, авторите съобщават, че разумният клиничен подход към пациентите с цироза следва да се основава на комплексна оценка на РН, съществена част от която е провеждане на ендоскопско изследване [XXVI].

5. Ендоскопски ултразвук и портална хипертония

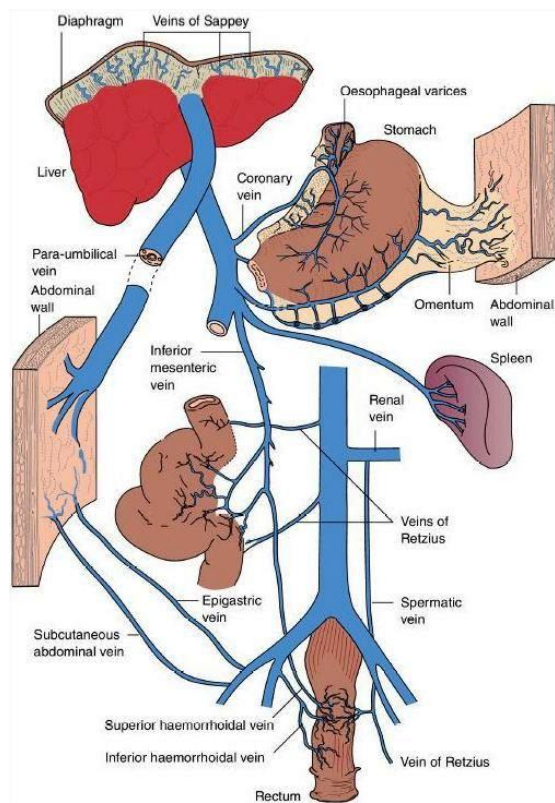
Първият прототип на ендоскопски ултразвук (EUS) е проектиран и произведен в началото на 80-те години на XX век [19]. От този първи прототип, към настоящия момент EUS навлиза в нова ера като ценна, все по-достъпна в практиката, ендоскопска, интервенционална, диагностична и терапевтична образна методика при много различни заболявания [19].

Модалността е надежден инструмент за оценка на съдови нарушения в и извън стената на ГИТ при пациенти с РН, като добавя информация към тази, получена при стандартно ендоскопско изследване. EUS е описан и като метод за извършване на инвазивни процедури под ендосонографски контрол за поставяне на „намотки“ (coils), инжектиране на лепило и катетеризация на портални вени, както и при животински модели за създаване на интрахепатален портосистемен шънт [19].

Изследването има голяма полза при интерпретацията на сложните съдови структурни промени, свързани с РН. Възможността която EUS предоставя за определяне на вътрешната анатомия и лигавичните васкуларни промени, свързани с РН, е несравнима, тъй като тези промени могат да не се наблюдават лесно при ендоскопски оглед в ранните стадии на напреднало чернодробно заболяване. EUS изследване съчетава едновременно две различни методики – ендоскопия и ултразвук. Полученият ендосонографски образ предоставя подробна информация за стената на ГИТ в зоната на сканиране, както и за заобикалящите го тъкани и органи. Doppler-EUS (D-EUS) подобрява изследването на венозната анатомия на дисталния хранопровод. Това включва откриване на т.нар. „дълбоки варици“, оценка на дебелината на стената в зоната на сканиране, разграничаване на задебелени гънки от варици, както и откриване наличие на минимално количество недоказана до момента асцитна течност [203, XXXI, XXXII].

5.1. Енодскопска ултразвукова визуализация на съдови нарушения при пациенти с портална хипертония

При EUS изследване PV най-добре се изобразява при сканиране през дуоденалния булб, въпреки че може да се визуализира и чрез сканиране през стомаха. PV и SV лесно могат да бъдат проследени ендосонографски от хилуса на черния дроб и слезката до порто-сплено-мезентериалното сливане. Дължината на PV е приблизително 6-8 cm със среден диаметър 1.09 cm. SV дренира долната част на хранопровода (езофагеални вени), стомаха (къси стомашни и леви стомашно-еиплоични вени), панкреаса (панкреасни вени) и началната част на дванадесетопръстника. SV нормално е с диаметър, по-малък от 0.45 cm, и може да бъде дилатирана и извита при пациенти с РН. Тя се визуализира най-добре чрез сканиране през стомашните корпус/фундус и може да бъде проследена от спленалния хилус до конфлуенса на PV. Азигосната вена, която играе важна роля в портосистемното шънтиране, дренира гастроезофагеалните варици до SVC и се сканира в централния медиастинум отдясно на гръбнака между него и десцендентната аорта. Ендосонографски вариците се визуализират като анехогенни структури, разположени в субмукозния слой на хранопроводната стена, с наличие на сигнали на кръвоток при Доплерово изследване. Варикозните съдове се представят като конгломерат от кръгли, овални или тубуларни вени, с или без съседни para-ECV и peri-ECV. [203] Ductus thoracicus също може да бъде идентифициран при EUS изследване, разположен в задния медиастинум, в съседство с азигосната вена при по-голямата част от пациентите с РН [204]. Някои проучвания показват, че EUS е полезен инструмент за откриване на гастро-ренални или портосистемни шънтове (**Фиг. 10**) [205,206].



Фиг. 10 Възможни пътища за сформирание на колатерали при пациенти с портална хипертония [Адаптирано по James S. Dooley, et all. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System* (Wiley-Blackwell, 2018)] [25].

GV ендосонографски се представят като анехогенни структури, разположени в стомашната стена, най-често във фундуса или в кардията, под гастроезофагеалната връзка [203]. Повърхностните стомашни слоеве могат да показват някои аномалии, характерни за РН. РНГ се проявява под формата на многобройни анехогенни субмукозни структури в стената на стомаха. Също така, стомашната лигавица и субмукозните слоеве често изглеждат задебелени при пациенти с РН, най-вероятно поради относителната обструкция на венозения и лимфен отток [207]. Въпреки че EUS не е рутинна процедура в клиничната практика при пациенти с РН, той позволява неинвазивна оценка на хемодинамичните промени, свързани с това състояние. Kassem AM, и съавт. (2000) демонстрират, че EUS и D-EUS са полезни за откриване на хемодинамичните промени в азигосната вена

след варикозна облитерация чрез ендоскопска инжекционна склеротерапия (EIS). Те изследват 40 пациенти с РН и варикозно кървене, подложени на EIS, като оценяват диаметърът на азигозната вена, максималната скорост на кръвотока и обема на кръвотока в нея чрез използването на D-EUS преди и 1 седмица след варикозната облитерация, и съобщават за значително увеличение на диаметъра на азигозната вена и обема на кръвотока [208]. Тази техника е утвърдена по отношение на стандартни инвазивни техники за установяване на хемодинамичните промени при пациенти с цироза и РН, след прилагане на медикаментозни средства като Somatostatin или Octreotide [209]. В цитираното по-горе проучване е използван D-EUS за оценка на промените в кръвотока на азигозната вена след прилагане на плацебо, Somatostatin или Octreotide, като изследването потвърждава преходните ефекти на тези лекарства върху кръвотока на азигозната вена и стомашната лигавична перфузия [8]. В друго проучване при 18 пациенти с РН, избрани на случаен принцип, е изследван ефектът от приложението на болусна терапия с Terlipressin, Somatostatin или физиологичен разтвор, чрез измерване на кръвотока в азигозната вена преди, на 5та и на 10та минута след прилагането на вазоактивните средства или плацебо, като авторите приемат, че D-EUS е полезна техника за мониториране на ефектите от терапията [210]. Faigel DO, и съавт. (2000) съобщават, че para-ECV са открити при 97% от пациентите с цироза (n=66) и при 3% от контролните пациенти (n=32) ($P<0.001$) и считат, че para-ECV са по-чувствителен предиктор за цироза в сравнение с вариците, верифицирани при ендоскопия (74%, $P<0.0001$) [211].

5.2. Оценка на гастроезофагеални варици

На този етап конвенционалната ендоскопия е по-добра от ендосонографията при откриване и степенуване на EV, но EUS е по-добър метод по отношение на откриване на GV [212]. Технологичното развитие

на ендосонографската апаратура във времето, нейната наличност и специализираното обучение в областта обаче разширяват диагностичния и терапевтичен подход при пациенти с РН. Caletti G, и съавт. (1990) сравняват съдовите находки при 40 пациенти с РН и 48 контроли. Според данните от проучването, EUS не демонстрира наличието на EV или GV, para-ECV и PHG при контролната група. Авторите считат че EUS е значително по-ниско чувствителен метод от ЕГДС при откриване и степенуване на EV, но е по-добър за установяване наличието на GV. Откриването на peri-ECV нараства със степента на вариците (съответно 57%, 89% и 100% при 1, 2 и 3 степен), както и диаметъра на AV [213]. В друго проучване, включващо 58 пациенти с РН и контролна група, резултатите от EUS изследване са сравнени с тези от горната ендоскопия. Наличието на EV, GV, peri-ECV, перигастрални варици, перфорантни вени и увеличен размер на PV, SV, SMV, азигосната вена и ductus thoracicus са наблюдавани при висок процент от пациентите с РН, но нито една от тези промени не е наблюдавана при контролите. В това проучване откриването и оценката на GV са по-добри с EUS, отколкото с ЕГДС. Горната ендоскопия обаче е докладвана като по-чувствителна от EUS по отношение откриване и градиране на EV [212]. Компресирането на стената на хранопровода с балона на ехоендоскопа или непосредствената близост на върха на ехоендоскопа до стената на хранопровода, която не е във фокусната зона на трансдюсера, може да обясни тези наблюдения [212]. Подобни такива са извършени и от други изследователи [214]. Визуализацията на EV може да се подобри чрез използване на високочестотни mini probe микротрансдюсери [215, 216]. Choudhuri G, и съавт. (1996) съобщават, че само 45% от малките варици се наблюдават при EUS изследване, както и всички високостепенни варици, установени при конвенционална ендоскопия. GV отново се откриват значително по-често с EUS (66%) в сравнение с горна ендоскопия (34%, $P < 0.005$) [216, 217]. Lee YТ, и съавт. (2002) сравняват 52 пациенти с цироза и 166 с диспепсия, за да

оценят ендосонографски GOV и екстралуменни венозни аномалии. EUS идентифицира EV при 53.8% с добра корелация спрямо горната ендоскопия ($r=0.855$, $P<0.001$), като също така EUS установява наличието на GV в 30.8%, в сравнение със 17.3%, при ЕГДС. Екстралуменна венозна находка е открита при 92% от пациентите с цироза [218].

GV са разположени в субмукозния слой на стомаха, което е предпоставка трудно да се разграничат от изразени стомашни гънки или субмукозни лезии при конвенционална ендоскопия. Счита се, че това е най-вероятната причина, поради която EUS превъзхожда горната ендоскопия при идентифицирането на GV [212, 213, 218-221]. Според проучване на Boustiere C, и съавт. (1991) използването на EUS увеличава откриването на фундусни варици шест пъти [214]. Скорошно проучване показва, че диаметърът на GV, който е независим от варикозната форма, стадия по СТР и наличието на НСС, е тясно свързан с обема на кръвотока на GV [213]. В ректума EUS е в състояние да идентифицира колоректални варици и конгестивна ректопатия при пациенти с РН [222]. EUS може да бъде полезен и за оценка на интрамурални съдове на необичайни места, като дуоденални варици [223, 224]. В проучване на Митова Р, и съавт. (2009) чрез триплекс Доплер EUS е оценена промяната на варикозният кръвоток след осъществяване на алкохолна аблация на НСС. Авторите установяват, че алкохолната аблация може да повиши скоростта на варикозния кръвоток, като индуцираните ендосонографски установени хемодинамични промени могат да отразяват повишаване на интраварикозното налягане. Необходими са допълнителни проучвания за оценка на необходимостта от профилактична терапия за намаляване на налягането по време на периода на локална аблация на тумора, като радиофреквентната аблация се предпочита пред алкохолната такава при пациенти с големи варици на хранопровода [XXIV].

5.3. Прогнозиране на риска от варикозно кървене и рецидив

Варикозният рецидив след ендоскопско лечение е до голяма степен неизбежен, което означава че определянето на рисковите фактори, допринасящи за него има клинично значение. Наличните данни предполагат, че типът и степента на колатералните вени, изледвани чрез EUS, предразполагат към рецидив на EV след ендоскопско лечение [225]. Систематичен анализ включващ 13 проучвания анализиращи гастроезофагеални колатерални вени като рискови фактори за варикозен рецидив след ендоскопско лечение показва, че перфорантните вени и regi-ECV са свързани с по-висок риск от варикозен рецидив (OR=3.93, 95%, CI 1.06-14.51, I2=96%; OR=2.29, 95%, CI 1.58-3.33, I2=55%) [225]. Тези констатации трябва да се интерпретират внимателно поради хетерогенността на изследванията по отношение на метода за лечение на варици, времевия индекс при извършване на EUS, регистрираните параметри на EUS, дефинирането на колатералните вени и продължителността на проследяването [225].

Методът на лечение също е важен, защото ефектите на EIS и EBL върху EV са различни, поради което проучванията показват различни резултати за разпространението и прогнозната стойност на колатералните вени. EBL е предпочитан метод за лечение на EV, тъй като е свързан с по-малко сериозни усложнения, изисква по-малко брой сеанси за постигане на ерадикацията, но е с по-висока честота на рецидив на вариците в сравнение със склеротерапията [226, 227]. Konishi Y, и съавт. (2002) изследват 30 пациенти с EV и висок риск от кървене, като ЕГДС и EUS са извършени преди провеждане на ендоскопска терапия. Проучването показва, че EUS установява субмукозни кардиални варици при всички пациенти, докато ЕГДС само при 70% от тях. Пациентите с рецидивиращи EV са по-склонни да имат тежкостепенни перфорантни вени преди лечението (71.4%) в сравнение с пациенти без рецидив (12.5%), а пациентите с тежкостепенни

перфорантни вени преди лечението имат значително по-висока честота на рецидив след лечение (90.9% срещу 21.0%). Дълбоките колатерални вени, изследвани с високочестотен (20 MHz) трансдюсер, са свързани с рецидив на вариците, докато наличието на вени на гастроезофагеалната връзка не показва такава корелация [219]. Irisawa A, и съавт. (2001) използват EUS за изследване на 38 пациенти, подложени на EIS. EUS констатира значително по-голяма честота на тежкостепенни regi-ESV, както и значително по-големи и по-голям брой перфорантни вени при пациентите с ендоскопски рецидиви на EV, в сравнение с тези без рецидив [228]. Sato T, и съавт. (2009) използват D-EUS за изследване на 306 пациенти, при които EV са били лекувани с EIS, като EUS е осъществен преди ендоскопската терапия и 3-5 месеца след нея. Като предиктори за ранен рецидив на EV в рамките на една година са отчетени наличието на перфорантни вени преди терапия, повече кардиачни интрамурални вени и перфорантни вени, както и „вливащ” тип на перфорантните вени след EIS [229]. Lo GH, и съавт. (1999) приемат, че EUS е надежден метод за оценка на para-ESV след склеротерапия или лигиране. Те изследват две групи пациенти с варикозно кървене от хранопровода, лекувани с EBL (n=44) или EIS (n=35). Para-ESV са открити при 86% от пациентите в лигираната група и при 51% в групата на склеротерапия. Рецидив на EV е наблюдаван при 70% и 43% от пациентите съответно в лигираната и инжекционната групи. Също така, пациентите с по-тежки para-ESV в двете групи имат значително по-висок риск за нова поява на EV. При пациенти с para-ESV рецидивът на кървене също е значително по-висок. Възможното обяснение на тези резултати би могло да бъде, че лигирането третира само вариците в стената, докато перфорантните вени остават незасегнати [220]. Въз основа на тези проучвания се предполага, че при пациенти с изявени para-ESV може да е необходимо по-тясно проследяване и провеждане на повторно лечение [220]. С EUS е възможно да се оцени успешна EIS чрез демонстриране на намаляване на

броя и размера на para-ESV, и изчезването на перфорантните вени [230]. Leung VK, и съавт. (1997) проучват дали проследяването с EUS след EBL би било полезно за прогнозиране на повторното кървене от варици и установяват, че пациентите с големи para-ESV са с по-висок риск от варикозен рецидив и кървене след лечение. EUS може точно да идентифицира подгрупа пациенти с големи para-ESV, които са изложени на висок риск от повторно кървене, поради което при тези пациенти авторите препоръчват внимателно ендоскопско наблюдение [231]. Masalaite L, и съавт. (2015) в свое проучване съобщават, че 30% от пациентите след EBL са имали ранен варикозен рецидив в рамките на шест месеца, а 47.5% от тях са имали варикозен рецидив в рамките на дванадесет месеца след EBL. Размерът на peri-ESV е бил статистически сигнификантно свързан с по-висок риск от варикозен рецидив в рамките на шест месеца ($p=0.041$), докато размерът на para-ESV не е бил статистически значим за ранния варикозен рецидив ($p=0.149$). Авторите демонстрират положителна връзка между ранния варикозен рецидив след лигиране и находката при EUS изследване, като според тях наличието на тежка степен peri-ESV прогнозира ранен рецидив след EBL [232].

Hino S, и съавт. (2001) изследват с D-EUS хемодинамиката и морфологията на LGV, която е основният хранващ EV съд, за да идентифицират фактори, допринасящи за рецидив и кървене на вариците след ендоскопско лечение. Авторите разделят пациентите в групи според това кой клон на LGV е доминантен (преден или заден такъв, както и липса на доминантност). Доминирането се определя като липса на визуализиране на единия клон или съотношение на по-малкия диаметър на клона към по-големия диаметър на клона от <0.75 . Те съобщават, че ниската скорост на кръвотока в LGV е единственият фактор, свързан с ефикасността на ендоскопската терапия, както и че честотата на доминантен преден клон на LGV е значително по-малка при пациентите, отговарящи на терапията

[233]. Kuramochi A, и съавт. (2007) изследват 68 пациенти, лекувани за средно големи или големи EV, чрез осъществяване на D-EUS след EBL и EIS. Пациентите с висока скорост на кръвотока в LGV (>12 cm/s) или доминантен преден клон на LGV са класифицирани в група с висок риск. Половината от тези пациенти показват ранен рецидив на EV в рамките на 6 месеца, докато при половината пациенти от другата група (с нисък риск) времето за поява на рецидив е почти 2 години [234]. Lee YT, и съавт. (2000) демонстрират, че извършването на EUS за оценка ефективността на лечението на GV след инжектиране на лепило, и извършването на повторни сеанси с инжектиране на цианокрилат при непълно облитериране редуцира риска от кървене с възможно намаляване на смъртността [235]. По подобен начин по-рано Iwase H, и съавт. (1995) показват, че остатъчната проходимост на вариците, която може да бъде визуализирана само с помощта на D-EUS, корелира с риска от повторно кървене след инжектиране на лепило [236].

Carneiro FO, и съавт. (2016) изследат ролята на EUS след ерадикация на вариците с EBL при 30 пациенти, проследени в рамките на една година, като осъществяват EUS преди и един месец след ендоскопското лечение. Седемнайсет (57%) от пациентите развиват варикозен рецидив по време на проследяването, като авторите съобщават, че по-големите para-ECV предсказват такъв и в двата периода на оценка. Диаметрите на para-ECV, които най-добре корелират с варикозния рецидив, са съответно 6.3 mm преди EBL (52.9% чувствителност, 92.3% специфичност и 0.749 AUROC) и 4 mm след EBL (70.6% чувствителност, 84.6% специфичност и 0.801 AUROC). Важно е да се отбележи, че за разлика от повечето предишни проучвания, в това са включени пациенти, подложени на терапия с NSBB, което е в съответствие с последните препоръки на EASL (2018) и Baveno VII (2022) за вторична профилактика [33, 138, 237].

Jeong SW, и съавт. (2017) в свое проучване докладват полезността на ендоскопската ехография с mini-probe микротрансдюсер (EUM) за оценка на рецидив и кървене след EBL. Варикозен рецидив е наблюдаван при 42 пациенти (29.2%), 10 от които са имали варикозно кървене. По-големият диаметър на параезофагеалната вена (OR 1.51; 95% CI, 1.17 до 1.96; p=0.002) и наличието на перфорантна вена (OR 3.27; 95% CI, 1.11 до 9.65; p=0.032) са приети като сигнификантни предсказващи фактори за варикозен рецидив. Диаметърът на паразофагеалната вена обаче е единственият значим рисков фактор за кървене (коригирано OR 1.51, 95% CI, 1.06 до 2.16; p=0.022). Районите под кривите на предиктивния модел за варикозни рецидив и кървене са съответно 0.872 (95% CI, 0.811 до 0.934) и 0.811 (95% CI, 0.630 до 0.992). Според авторите големият диаметър на para-ESV и PV играе роля чрез образуването на нови колатерални съдове, хранещи EV след пълното им заличаване [238].

В друго проучване Tseng Y, и съавт. (2018) изледват ефекта от ендоскопското лечение на вариците, базиран на ендосонографската находка при 170 пациенти, разделени в две групи според това дали са имали епизод на кървене по време на проследяване (poor responders) или не са имали такъв (good responders). Авторите докладват, че наличието на пара-стомашни колатерални вени и перфорантни вени (стомашни или хранопроводни) са ендосонографски показатели, които предвиждат лош отговор към приложеното ендоскопско лечение, наблюдаван при 106 от пациентите (p<0.001), и че ранното идентифициране на тази подгрупа налага промяна в терапевтичния подход за постигане на по-добри резултати [239].

Zheng J, и съавт. (2019) извършват EUM при 206 пациенти, при които е осъществена ендоскопска ерадикация на хранопроводните варици, за откриване на ендосонографски белези за рецидив. Те съобщават, че 93.5% от пациентите са развили рецидив на хранопроводните варици при 3-годишно проследяване. Времето на рецидив след ерадикация е 13.4 месеца

(13.4 ± 9.2 месеца). Средното време на рецидив при пациенти, които са били подложени на EBL, EIS и EBL плюс EIS, е съответно 10, 13 и 12 месеца. Рисковите фактори за рецидив включват големи *regi*-ECV (OR 4.56, 95% CI 2.17-9.58, $p < 0.0001$) и наличието на перфорантни вени (OR 2.14, 95% CI 1.44-3.16, $p < 0.001$). При граничната стойност на *regi*-ECV диаметър от 3.5 mm, специфичността на прогнозиране на варикозен рецидив в рамките на една година е 86%, а чувствителността е 45% [240].

5.4. Терапия на езофагеални варици под ендосонографски контрол

EUS дава възможност за визуализация на перфорантните вени и колатерали за осъществяване на целенасочена склеротерапия. Lahoti S, и съавт. (2000) година първи съобщават за използването на EUS при склеротерапия за постигане на варикозна облитерация. Инжектирането на склерозант под ендосонографски контрол в перфорантните съдове продължава до липса на кръвоток в тях. При всичките пет лекувани пациенти е постигната варикозна облитерация след средно провеждане на 2.2 сеанса. Не се съобщава за рецидив на кървене след среден период на проследяване от 15 месеца [241]. De Paulo GA, и съавт. (2006) докладват рандомизирано проучване, проведено при 50 пациенти, което сравнява EIS и склеротерапия под EUS контрол на колатерални вени на хранопровода. Те съобщават за сходни проценти на повторно кървене след сходен брой проведени сеанси, за да се постигне ерадикация на вариците, но също така установяват, че рецидивът на кървене е свързан значително с наличието на колатерални съдове около хранопровода [242]. Към момента, склеротерапията под EUS контрол на EV може да бъде използвана като алтернативна терапия при пациенти с кървене, рефрактерно на EBL и конвенционална склеротерапия [19].

Въз основа на сегашните препоръки за лечение на GV, EBL е първа линия за GOV1, а инжекционната терапия за GOV2 и IGV1 [33].

EUS има концептуални предимства за насочване на инжектирането на лепило в GV. Насоченото под EUS контрол инжектиране на лепилото е привлекателно, тъй като дава възможност за ендосонографско визуализиране и контрол на изпълването на лумена на варикса от лепилото, като по този начин се избягва параварикозно инжектиране. Също така EUS позволява визуализация на дълбоки варици, както и на хранещите съдове. Друго предимство на провежданото под EUS контрол лечение е, че варикозният лумен може да бъде ендосонографски точно инжектиран с лепило дори при наличие на задържана храна или кръв, която може да възпрепятства ендоскопския оглед [19]. В клинична серия от петима пациенти, на които е извършено EUS-насочено инжектиране на 1:1 смес от N-бутил-2-цианоакрилат и липиодол в перфорантните вени, хранещи GV, е установено, че тази техника е от полза за ерадикиране на GV при всички пациенти без усложнения след средно 1.6 сеанса, като не е наблюдаван рецидив на кървенето по време на 10-месечно проследяване [243]. Според някои автори основното ограничение на тази техника се смята идентифицирането на хранящия съд, тъй като понякога то може да бъде трудно осъществимо и отнема много време [19].

За да се избегнат усложнения, свързани с използването на лепило, най-вече системна емболизация, Levy M, и съавт. (2008) съобщават първия случай на инсталиране на „намотка“ (coil) под EUS контрол при остро кървене от GV. Те поставят общо три емболизиращи микронамотки през 22G EUS-FNA игла за варикозна облитерация. Настъпилият рецидив на кървенето е успешно третиран с две допълнителни намотки, поставени в необработените варици [244]. Bhat YM, и съавт. (2016) оценяват дългосрочните резултати от инжектирането на намотки и лепило под EUS контрол за терапия на GV в ретроспективно проучване, проведено при 152 пациенти. Седем (5%) от тях са имали активен кръвоизлив, 105 (69%) скорошно кървене, а 40 (26%) пациенти са лекувани за първична

профилактика. Лечението е било технически успешно при 151 пациенти (>99%). Средният брой използвани намотки е бил 1.4, а използваният среден обем цианокрилат 2 ml. Средното проследяване е било 436 дни. При 100 пациенти, от проведено контролно EUS изследване, пълно заличаване на GV е потвърдено при 93 от тях (93%). Кървене след лечение от облитериран стомашен варикс е наблюдавано при трима от 93 пациенти (3%). Двадесет и пет пациенти, които са проследявани клинично и/или чрез горна ендоскопия, са имали три епизода на кървене след лечение след средно проследяване от 324 дни. От 40 пациенти, лекувани за първична профилактика, при 28 е осъществено контролно EUS изследване, като при 27 от тях (96%) е потвърдена пълната облитерация. Клинични признаци на белодробна емболия са наблюдавани при един пациент (1%). Други четирима пациенти (3%) са имали незначително кървене от намотката и лепилото [245]. Mohan BP, и съавт. (2020) представят наскоро публикуван метаанализ, включващ 23 проучвания и 851 пациенти, при които е осъществено лечение на GV под EUS контрол – EUS-coil/glue, EUS-glue, EUS-coil, EUS-thrombin, EUS-coil/thrombin, и EUS-coil/gelatin foam. Те сравняват ефективността на метода спрямо инжектиране на лепило под ендоскопски контрол – END-glue (28 проучвания, 3467 пациенти). Въз основа на анализа при двете основни групи под EUS контрол и END-glue съответно, ефикасността на лечението (94% и 91%, P=0.4), поява на ранно кървене (7% и 5%, P=0.7) и на късно кървене (12% и 17%, P=0.1) са съпоставими, но лечението под EUS контрол превъзхожда по отношение на облитерацията на варикса (84% срещу 63%, P=0.02) и почти достига превъзходство по отношение на честотата на рецидив (9% срещу 18%, P=0.06). При по-подробен анализ на подгрупата EUS-coil/glue ефикасността на лечението достига 97%, облитерация на варикса – 86%, варикозен рецидив – 5%, ранно кървене – 8% и късно такова – 9%, като честотата на рецидив на GV и на епизод на късно кървене от тях са най-ниски при тази

подгрупа [246]. Необходими са сравнителни проучвания, за да се определи ползата от ендосонографския контрол при лечение на GV, съответно дали да бъде препоръчван като метод на избор [246].

Терапията под EUS контрол, е описана също и в доклади, касаещи случаи на варикозно кървене на други места. So H, и съавт. (2016) година описват поставянето на намотка под EUS контрол за лечение на масивно дуоденално варикозно кървене [247]. Използването на цианоакрилат при такъв сценарий е също описано [247]. Ректалните варици са често срещани, но имат по-малък риск от кървене от вариците, локализирани в горния ГИТ [248]. Докладвано е извършването както на инжектиране на цианоакрилат под EUS контрол, така и комбинирана терапия с лепило и поставяне на намотка под EUS контрол за лечение на ректални варици [248, 249]. EUS е използван и за инжектиране на лепило към парастомашни варици [250]. Въпреки че в момента няма достатъчно доказателства, които да препоръчват терапията под EUS контрол като първа линия в тези случаи, тя се очертава като възможен вариант на спасителна терапия [250].

5.5. Интервенции на порталната система под ендосонографски контрол

Ендосонографският достъп до PV потенциално дава възможност за извършване на широк спектър от диагностични, стадиращи и терапевтични интервенции.

5.5.1. Измерване на порталното налягане

EUS осигурява достъп до PV, с възможност за контрастно инжектиране и мониториране на налягането на PV. Lai L, и съавт. (2004) катетеризират екстрахепаталната част на PV при 14 животински модели (прасета) с PH и седем контроли под EUS контрол с игла 22G, като порталното налягане е измерено успешно в 18 от 21 (86%) от случаите. Отчетена е добра корелация

спрямо резултатите, получени чрез извършване на трансхепатална катетеризация, но при един от животинските модели е наблюдавано силно интраперитонеално кървене. Малкият калибър на иглата и затрудненията в поддържането на стабилно ѝ положение са основните докладвани предизвикателства по отношение техническите аспекти на методиката [251]. Giday S, и съавт. (2008) извършват трансхепатална катетеризация на PV под EUS контрол при три животински модели (прасета) с модифициран катетър за ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ERCP), което им позволява да осъществят портална ангиография и да получат непрекъснато отчитане на порталното налягане в продължение на 1 час. Докладваните резултати са с минимална вариабилност в рамките на всяко животно, като не са наблюдавани усложнения [252]. Успешно и възпроизводимо измерване на порталното налягане под EUS контрол, чрез използване на цифров датчик, позициониран през 22G игла, е проведено при пет животински модели (прасета) [253]. Друго докладвано измерване под EUS контрол на порталния градиент на налягането е чрез използване на 25G игла и малък манометър. Осъществено е измерване в левия и десния клонове на PV, както и на интрахепаталната част на IVC при три животински модели (прасета) [254]. Fujii-Lau LL, и съавт. (2014) публикуват първото измерване на порталното налягане под EUS контрол при хора, демонстриращ възможността за безопасното му осъществяване в PV и HV, което позволява диагностициране на артериовенозни малформации при пациенти със синдром на Noonan [255]. Huang YT, и съавт. (2016) година провеждат пилотно проучване при 28 пациенти с анамнеза за чернодробно заболяване или предполагаема цироза. Осъществено е измерване под EUS контрол на градиента на налягането чрез използване на 25G игла и манометър. Измерванията се осъществяват в интрахепаталната част на PV близо до нейната бифуркация, и в HV или директно в интрахепаталната част на IVC, когато е невъзможен достъпа до

чернодробна вена. Авторите съобщават за добра корелация между измерените стойности и клиничните параметри на РН, като не са наблюдавани нежелани събития [256]. Като основен недостатък при прякото измерване на налягането в PV под EUS контрол е липсата на едновременно измерване на системното венозно налягане (не се изчислява градиент на чернодробното налягане) [256]. Измерването на порталното налягане под EUS контрол е сравнително нова техника, която набира все по-голяма популярност, като в скорошно проучване Choi AY, и съавт. (2022) докладват, че измерванията на порталният пресорен градиент под EUS контрол не е свързано със сериозни нежелани реакции и осигурява отлична корелация с хистологични резултати за чернодробната фиброза при пациентите, както и с клинични, лабораторни, ендоскопски и образни характеристики, свързани с напредналото чернодробно заболяване [257].

5.5.2. Интрахепатален портосистемен шънт

Buscaglia JM, и съавт. (2009) първи описват създаване на интрахепатален портосистемен шънт (IPS) под EUS контрол при общо десет животински модели (прасета). При четири от тях се е наложило поставяне на втори стент. Не се съобщава възникване на нежелани събития [50]. Създаването на IPS под EUS контрол е възможно и би могло в бъдеще да бъде вариант на алтернативен подход на поведение, но за това е необходимо допълнително технологично усъвършенстване, преди методиката да бъде приложена при хора [258].

6. Серумни маркери на фиброза

Серумните маркери на фиброза могат да бъдат разделени на „индиректни“ маркери, които отразяват чернодробно увреждане, възпаление или промени в чернодробната функция и РН (напр. протромбиново време, брой на тромбоцитите и AAR), и „директни“ такива,

които разчитат на измерване на компоненти отделени в кръвообращението по време на фиброгенеза или ремоделиране на екстрацелуларния матрикс [259]. Наличието на „напреднала фиброза“, хистологично характеризирана с портално-портална мостова фиброза (модифициран стадий по Ishak F4+, METAVIR/NASH-CRN F3+), се счита за клинично значим момент в естественото развитие на заболяването при пациенти със CLD [260, 261]. Следователно една от основните цели е разграничаването на това състояние от предходните стадии на заболяването. Много биомаркери за фиброза, които се използват днес, са разработени за първи път при хепатит С, но оттогава са адаптирани за използване и при други чернодробни заболявания [259]. Като цяло, неинвазивните биомаркери са много ефективни при изключване на наличието на напреднала фиброза или цироза, в много случаи с докладвана NPV>90%, но като техни недостатъци се отчитат често по-ниската PPV и непредоставянето на възможност за разграничаване на отделните стадии на фиброза [262, 263]

6.1. Индиректни серумни маркери

С напредването на чернодробната фиброза, серумната ALT обикновено намалява, докато AST остава стабилна или дори се покачва, като резултат AAR се увеличава и може да осигури прост, макар и несъвършен метод за идентифициране на пациенти с напреднала фиброза [264]. Ранни проучвания съобщават, че AAR>1 може да се използва за идентифициране на цироза при пациенти с хронична HCV инфекция [265]. Въпреки че последващи по-големи проучвания при HCV и NAFLD демонстрират по-ниска точност, AAR<0.8 може да осигури висока отрицателна прогностична стойност за изключване на напреднала фиброза [266, 267]. По подобен начин APRI е разработен за откриване на напреднала фиброза/цироза при пациенти с HCV [259, 268], но е допълнително изпробван и при NAFLD [267, 269, 270]. BARD score, комбиниращ AAR с наличието на повишен

ИТМ и захарен диабет тип 2 (T2DM) е един от първите, специално разработени за хоспитализирани пациенти с хистологично доказана NAFLD, като резултат <2 има висока NPV>96% [267, 271]. Въпреки това, по-голямата част от пациентите с NAFLD надвишават този праг поради високото разпространение на обезитет и T2DM при тях, което води до ниска PPV и ограничава полезността на този скор в практиката [271]. За да се подобри диагностичната ефективност с оптимизирани положителни и отрицателни прогнозни стойности, са разработени индиректни биомаркерни панели. Такъв панел е fibrosis-4 (FIB-4) [272], който прилага два прага: един с висока чувствителност (отрицателна прогностична стойност), използван за изключване на напреднала фиброза, и друг с висока специфичност (положителна прогностична стойност) за приемане на напреднало заболяване, макар и с цената на „неопределена“ зона, в която случаите не могат да бъдат точно класифицирани. В практиката е установено, че FIB-4 е един от най-ефективните „прости“ индиректни биомаркерни панели с AUROC от 0.86 (0.78 - 0.94) [267]. Стойности <1.3 ефективно изключват напреднала фиброза при NAFLD, докато тези >2.67 (или >3.25 в някои проучвания) идентифицират пациенти с напреднала фиброза. На практика използването само на долния праг (с висока чувствителност) обикновено се препоръчва за рутинно приложение с други неинвазивни тестове като част от 2- или 3-стъпков процес, като се има предвид, че отрицателната прогностична стойност е най-точна [273]. Повечето „прости“ индиректни биомаркерни панели включват AST, ALT и брой на тромбоцитите заедно с други лесно достъпни компоненти. Необходимо е да се отбележи, че нивата на ALT спадат с възрастта, което води до физиологично увеличение на AAR, което не е свързано с наличието на чернодробна фиброза [274]. Това се отразява неблагоприятно на ефективността на FIB-4 с неприемливо ниска специфичност, наблюдавана при пациенти на възраст >65 години, освен ако не е приет коригиран за

възрастта праг съответно $<2.0/ <0.12$ за поправяне на високите фалшиво положителни нива [274].

6.2. Директни серумни маркери

Като се има предвид несъвършеното представяне на обикновените индиректни биомаркерни панели, интересът се фокусира върху директни биомаркери като хиалуронова киселина (HA) [275 - 277], про-колаген III [278], TIMP1 (тъканен инхибитор на металопротеиназа 1) [279, 280], PRO-C3 колагенов нео-епитоп, генериран от ADAMS-медираното разцепване на колаген по време на образуването на колаген тип III [281-284]. Използването на комбинирани панели, се докладва в литературата като точно, отколкото когато отделните биомаркери се използват самостоятелно. Тестът за подобрена чернодробна фиброза (ELF) е панел от маркери, фокусирани върху реорганизацията на екстрацелуларния матрикс, като включва HA, про-колаген III и TIMP1 и първоначално е разработен за употреба при пациенти с HCV, но вече се прилага и при други пациенти с CLD [285]. Подробен мета-анализ на 11 проучвания включващи 2665 пациенти с NAFLD изследва ефективността при диапазон от прагове за откриване на напреднала фиброза с праг от 7.7, демонстрираща висока чувствителност при 0.93 (0.82 - 0.98), но ниска специфичност от 0.34 (0.13 - 0.65). За разлика от това, специфичност от 0.86 (0.77 - 0.92) и чувствителност от 0.65 (0.49 - 0.77) се наблюдава при ELF >9.8 , съответно специфичност от 0.93 (0.85 - 0.96) и чувствителност от 0.51 (0.31 - 0.70) при ELF праг от >10.51 [264]. Подобно на ELF, FibroTest също е първоначално разработен при HCV, но впоследствие валидиран при NAFLD [286, 287]. Мета-анализ на 5 проучвания включващи 2103 пациенти показва AUROC за напреднала фиброза 0.77 (0.64 - 0.86), отново с ограничена PPV [264]. Съвсем наскоро са предложени панели включващи биомаркери, комбиниращи измерване на PRO-C3 и индиректни биомаркери като

възраст, T2DM, тромбоцитен брой с или без ИТМ (съответно FIBС3 и ADAPT) [259]. Скорошен мета-анализ на 35 проучвания включващи 2058 пациенти с NAFLD съобщава, че само PRO-C3 може да открие напреднала фиброза с AUROC от 0.79 (0.73 - 0.82), като комбинираните скорове ADAPT и FIBС3 превъзхождат FIB-4 и самостоятелният PRO-C3 [284]. Липсват публикувани директни сравнения на биомаркерите, но резултатите до момента показват, че в най-добрия случай наличните на този етап директни биомаркери само незначително превъзхождат FIB-4, когато са насочени към доказване наличието на напреднала фиброза. Ограничената наличност и цената им също могат да възпрепятстват по-широкото им приложение [259].

Директните серумни маркери на фиброза са проучвани и с цел предвиждане наличие на езофагеални варици и откриването на тежкостепенни такива. Сред най-добре проучените маркери в литературата в този контекст е НА. Увреждането на черния дроб увеличава производството на НА от стелатните клетки и намалява нейния клирънс от синусоидалните ендотелни клетки [288]. Серумните нива на НА са повишени при пациенти с алкохолно чернодробно заболяване и особено при тези с тежка фиброза [289]. Vanbiervliet G, и съавт. (2005) съобщават, че чрез стойностите на НА заедно с тези на протромбиновия индекс и алкалната фосфатаза може да предвиди наличието на варици на хранопровода със среден и голям размер при 86% от пациентите с алкохолно чернодробно заболяване [290]. НА може да предскаже развитието на *de novo* гастроезофагеални варици при пациенти с хронична С вирусна инфекция (HCV) и напреднала фиброза [291]. При пациенти с компенсирана HCV цироза, Guechot J, и съавт. (2000) съобщават, че серумните нива на НА могат да предскажат клинични усложнения като кървене от гастроезофагеални варици, асцит или смърт [292]. Ghada M, и съавт. (2011) докладват, че серумните нива НА са значително по-високи при пациенти с варици на хранопровода със среден и голям размер, отколкото

при такива с малък размер или без варици [293]. Същите автори допълнително установяват, че серумна НА $>$ 207 микрограма на децилитър е предиктор за наличието на средни и големи по размер варици [293].

A2M е протеазен инхибитор, чиято концентрация се увеличава с активирането на стелатните клетки. При възпаление или увреда на черния дроб, повишените нива на A2M инхибират катаболизма на матриксните протеини и по този начин допринасят за сформирването на чернодробната фиброза [294]. A2M е добре познат биомаркер [295] и важен компонент за измерване на чернодробната фиброза в различни скорови системи като: FibroTest, FIBROSpect II, Fibrometer или Hepascore [296, 297]. Серумното ниво на A2M е значително повишено при пациенти с напреднала чернодробна фиброза и при пациенти с хронично чернодробно заболяване [298]. Ghada M, и съавт. (2011) установяват, че A2M е значително по-висок при пациенти с хронично чернодробно увреждане и наличие на тежка степен варици, отколкото при пациенти без варици или с наличие на малки такива [293]. Провеждането на допълнителни проспективни проучвания ще доведе до определяне на допълнителни серумни маркери на фиброза с цел прогнозиране наличието, степента на езофагеални варици, риск от кървене и потенциално предвиждане на възможността за постигане на ендоскопска ерадикация или рецидив след постигната такава.

7. Заключение

EUS е инвазивна образна техника за изследване на съдовите промени при пациенти с РН, като на този етап все още няма ясно установена роля в клиничната практика. Няколко проучвания показват, че EUS превъзхожда горната ендоскопия при идентифициране на GV и може да осъществи оценка на колатералните съдове, което е полезно за прогнозиране на риска от кървене и отговора към проведената ендоскопска терапия.

Лечението на EV и GV под EUS контрол все повече навлиза в клиничната практика. Необходими са допълнителни проучвания за установяване на ефективността и безопасността на метода, както и предимствата на EUS пред конвенционалната ендоскопия при тази патология.

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. ЦЕЛ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Да се изследват ендосонографски прогностични съдови параметри за постигане на ендоскопска ерадикация, рецидив и кървене на езофагеални варици при пациенти с чернодробна цироза.

2. ЗАДАЧИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

2.1. Да се анализира възможността за визуализиране и оценка на ендосонографските съдови параметри в различните групи и подгрупи изследвани пациенти.

2.2. Да се съпоставят ендосонографските съдови параметри в различните групи и подгрупи изследвани пациенти.

2.3. Да се анализират ендосонографските съдови параметри с цел предвиждане на първо варикозно кървене или рецидивно кървене.

2.4. Да се анализират ендосонографските съдови параметри при постигане на ендоскопска варикозна ерадикация с оглед изграждане на прогностична стойност.

2.5. Да се сравнят находките от проведени EUS и конвенционална гастроскопия при оценка наличието и класификацията на стомашни варици.

2.6. Да се оцени корелацията между стойностите на директните серумни маркери на фиброза (HA и A2M) и ендосонографските параметри.

2.7. Да се оцени прогностичната стойност на неинвазивните маркери на фиброза за предвиждане постигане на ендоскопска ерадикация или кървене от езофагеални варици.

IV. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ

Клиничното проучване е проспективно обхваща **четири годишен период** (Февруари 2018 г. – Февруари 2022 г.). Обсъждат се резултатите при **97 пациенти** с чернодробна цироза, хоспитализирани, изследвани и лекувани в Клиниката по гастроентерология, Катедра по гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ”, София, Медицински Университет – София.

1. Критерии за включване на пациенти в проучването:

- Информирано съгласие от страна на пациента за включване в проучването

- Възраст над 18 години
- Наличие на тежкостепенни гастрозофагелани варици

2. Изключващи критерии:

- Липса на съгласие от страна на пациента
- Непроходимост на хранопровода
- Активно кървене от варици на хранопровода
- Кървене в рамките на един месец преди хоспитализацията
- Наличие на доказана прехепатална портална хипертония (тромбоза на PV или SV)
- Наличие на доказана постхепатална портална хипертония
- НСС

3. Групиране на изследваните пациенти

Включените в проучването пациенти бяха групирани в следните основни групи и подгрупи, както следва:

- **I група:** Пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода,

подложени на първична профилактика – 38;

- **II група:** Пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода, подложени на вторична профилактика – 42;

- **III група:** Пациенти с доказани ендосонографски стомашни варици – 17.

- **IV група:** Пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода изследвани директни серумни маркери на фиброза HA и A2M – 36.

V. МЕТОДИ, ИЗПОЛЗВАНИ В ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Основни образни методи

1.1. Абдоминална конвенционална B-mode ехография

Използвани са следните апарати за динамично скениране: “Aloka” ProSound $\alpha 7$ Premier, Токуо, Япония; GE LOGIQ S7 Expert, USA, и двата с конвексен 3.5 МНз трансдюсер. Ултразвуковите снимки, приложени като илюстрации след сканиране и компютърна обработка са получени от термопринтер “Sony Digital graphic printer UP-D897”, Токуо, Япония или директно чрез вграден в самия УЗ апарат софтуер за архивиране, обработка и прехвърляне на различни електронни носители на информация.

Абдоминалната ехография (АЕ) се провежда в специализираните кабинети по УЗ диагностика към Клиниката по гастроентерология при УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ”, София. Извършва се по стандартния рутинен начин, сутрин на гладно без предварителна подготовка. Изследваният е в легнало положение на гръб или ляво, или дясно странично положение. Сканирането се извършва по най-дългите оси на изследвания орган чрез сагитални, транзверзални или коси срези. Провежда се многоосево сканиране с оценка на множество срезни повърхности (коси, включително интеркостални, транзверзални и сагитални) и сумиране на информацията. Описват се големина, структурна ехогенност, контурираност, подвижност, еластичност, състояние на съдовата мрежа на изследвания орган, взаимоотношенията му със съседни органи и структури. По отношение на черния дроб се оценяват: размери на черния дроб, съотношението на чернодробните дялове, гладкост на контурите на чернодробния ръб, структура и ехогенност на чернодробния паренхим, нодуларност на чернодробната повърхност, наличие, респ. УЗ характеристика

на налични отграниченими огнищни чернодробни лезии, еластичност, диаметър на PV и SV. Допълнително се измерва надлъжния и напречен размер на слезката. Интерпретират се белези за дифузно чернодробно увреждане – нодулираност на чернодробната повърхност, неравен контур, нарушено дялово съотношение, хипертрофия на lobus caudatus, грубовата „зърниста“ ехоструктура, съответно ехографски критерии за сформирана чернодробна цироза, портална хипертония, оценява се наличието на асцит.

АЕ се извършва с конвексен 3,5 MHz трансдюсер чрез динамично сканиране в реално време (real time) и B-mode – двуразмерен образ на изследваната област. При него всяка точка на екрана съответства на отразен сигнал от срезната повърхност, чиято яркост зависи от степента ѝ на ехогенност. Според интензитета на отразения сигнал образът се изгражда в различни нюанси на сивия цвят чрез т. н. сива скала на изображение. При описание на находката при УЗ изследване се използва стандартната ултразвукова терминология по отношение на ехоструктура (анехогенна, хипоехогенна, изоехогенна, хиперехогенна, респективно нормоехогенна) и ехогенност (хомогенна, хетерогенна, смесена).

1.2. Абдоминална Доплер ехография

По време на изследването, чрез B-mode АЕ допълнително се осъществява и Доплер ехография, като се използва D-mode (Доплер) в различните му разновидности, както и комбинации от B-mode и D-mode (дуплекс сканиране), B-mode, цветен и спектрален пулсов Доплер (триплекс сканиране). Методът се използва за допълнително изключване на прехепатална портална хипертония, верификация на колатерално шънтиране, най-вече през v. coronaria gastrica sinistra, наличие на реканализиране умбиликална вена и спленоренално шънтиране. Изследването се извършва на гладно съобразно установените

международни препоръки, като по отношение на по-точната интерпретация на параметрите на кръвотока се правят няколко измервания.

1.3. Езофагогастродуоденоскопия

Конвенционалната горна ендоскопия или езофагогастродуоденоскопия (ЕГДС) е процедура, при която флексибилен видеоендоскоп се въвежда през устата на пациента и постепенно напредва през фаринкса, хранопровода, стомаха и дуоденума (до нивото на lig. Treiz). Всички изследвани лица са ендоскопирани с конвенционален ендоскоп Olympus EVIS EXERA II (GIF-N180), EVIS EXERA III (GIF-N190) и EVIS X1 (GIF-EZ1500) (Olympus Europa, Hamburg, Germany) с предна оптика. Изследването се извършва с локална анестезия /Lidocaine спрей/, или с интравенозна краткотрайна анестезия с Propofol, след съответна подготовка /консултация с кардиолог, рентгенография на бели дробове и сърце, консултация с анестезиолог/ и подписване на информирано съгласие от пациента. Контраиндикации за провеждане на изследването са възможна перфорация на кух кореман орган, хемодинамично нестабилни пациенти, неподписано информирано съгласие, а релативно контраиндицирани са пациенти на антикоагулантна терапия /при инвазивни манипулации/, фарингеален дивертикул или скорошни оперативни интервенции в областта на главата и шията. Такива пациенти са изключени от изследваните лица. ЕГДС се провежда в специализираните ендоскопски кабинети на Клиника по гастроентерология към УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ” в легнало положение, стандартно в лява латерална позиция на пациента. След поставяне на пластмасов протектор върху зъбите на изследвания (за предпазване на пациента, апарата и по-лесно въвеждане и маневриране с него), ендоскопът се въвежда през фаринкса в хранопровода. Оглеждат се всички достъпни отдели на хранопровода, стомаха и дуоденума

след инсуфлация на въздух, прави се оценка на лумена, лигавицата, перисталтиката, наличието на PHG или GAVE syndrome, след което апаратът бавно се изтегля за повторен оглед и се оценява наличие на ектопични варици или GV, като чрез ретровезио позиция се оглеждат внимателно фундуса и кардията на стомаха и се оценява наличието на преминаващи през ГЕВ варикозни колони или изолирани стомашни такива. Стомашните варици се класифицират по тип според класификацията на Sarin. Допълнително с цел стандартизиране на процедурата и намаляване на грешките (погрешно тълкуване на лигавични гънки като варици и обратно) и уеднаквяване на диагнозата и класификация на EV, се прие стандартизиран протокол при оценката им от всички ендоскописти, чрез спазване на определени основни правила. Оценката се извършва в края на горната ендоскопия, по време на изтегляне на ендоскопа и след аспириране на възможно най-много въздух от стомаха. Това е важно, тъй като наличието на въздух в стомаха намалява притока на кръв към хранопровода, и по този начин намалява размера на варикса. Хранопроводът трябва да бъде максимално раздут с въздух, преди да се направи оценка на размера на вариците. Това води до изглаждане на стената и съответно на хранопроводните гънки, което намалява риска от грешна интерпретация. Други критерии за отдиференциране на лигавичните гънки от варици са цветът (бял или розов за лигавичните гънки, по-често синкав за EV), както и формата (в първия случай линейна, във втория често нагъната). При описанието на EV се включват и следните характеристики: местоположение – по-често в средата и дисталната трета на хранопровода, но понякога с разпростиране по цялата му дължина; брой варикозни колони; цвят – син или бял; размер; както и наличието на „червени петна”, и се класифицират по класификацията на Японското изследователско дружество за портална хипертония – JRSPH (Фиг. 8), както и по класификацията на Soehendra.

Резултатът от ендоскопското изследване се отразява подробно в протокол, като се използва възприетата в практиката Minimum Standard Terminology for Gastrointestinal Endoscopy.

1.4. Ендоскопска ехография

Основният използван метод в изложениия дисертационен труд е радиална горно-ендоскопска ехография. Извършва се с апарат Olympus GF-UE160-AL5 Radial Array Ultrasound Gastrovideoscope (Olympus Europa, Hamburg, Germany) and Aloka ProSound α 7 Premier, Токуо, Япон в специализираните ендоскопски кабинети на Клиника по гастроентерология към УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ”. Ендосонографските образи от изследванията на различните пациенти се съхраняват под уникален идентификационен номер в системата за архивиране на УЗ апарат и могат да бъдат прехвърляни на различни електронни носители. Радиалното (напречно) сканиране означава, че трансдюсерът е монтиран на върха на ехоендоскопа дистално от оптичния сензор и осигурява 360° на сканиране, т.е. полученият секторен образ е напречен на дългата ос на ехоендоскопа – по този начин получените образните наподобяват тези като при компютърна томография при позициониране на аортата на 5 или 6 часа на екрана. Ендосонографската (ехоендоскопската, EUS) анатомия на хранопровода е сравнително последователна и лесна за научаване, поради факта, че органът граничи със съдови структури, които служат за ендосонографски ориентери. Ендосонографистът трябва да е запознат с топографската анатомия на аортата, клоновете на аортната дъга, азигосната вена, сърцето, както и други регионални структури – щитовидна жлеза, медиастиnum, гръбначен стълб, аорто-пулмонален прозорен и карина. Като допълнителни ориентери при сканиране на горен ГИТ могат да се използват и следните околни органи и структури: хоризонтален дуоденум (аорта, вена кава

инфериор), дуоденален булб (глава на панкреаса, жлъчни канали, жлъчен мехур, портална вена, чернодробна артерия, спленална вена), стомашен антрум (вена кава инфериор, портален конfluенс, SMA, глава на панкреаса), стомашен корпус (трункус целиакус и чернодробна артерия, аорта, спленална артерия и вена, слезка, черен дроб, тяло и опашка на панкреаса), фундус (опашка на панкреаса, ляв бъбрек и съдове, спленална артерия и вена, диафрагма, аорта).

При EUS оценка на стената на хранопровода и стомаха могат да се разграничат пет слоя (т.н. стратификация), отговарящи приблизително на хистологичните такива: първи слой (хиперехогенен) – мукозен интерфейс между повърхностната мукоза и лумена на кухия орган, втори слой (хипоеогенен) – дълбока мукоза, *muscularis mucosae*, трети слой (хиперехогенен) – субмукоза, четвърти слой (хипоеохогенен) – основен мускулен слой, пети слой (хиперехогенен) – адвентиция (сероза при стомашната стена). Тази разграничителна възможност на методиката е от изключителна важност при оценка на пациенти с РН поради особеността на венозната съдова анатомия на дисталния хранопровод и проксималната част на стомаха, която се описва в четири слоя: интраепителиални канали, повърхностен венозен плексус, дълбок венозен плексус и адвентициални вени. Ендосонографски варикозните съдове се визуализират като анехогенни съдови структури, разположени в субмукозния слой на стената. Дълбокият венозен плексус е представен от *peri-ESV*, които се намират в съседство с *muscularis externa* на хранопровода и *para-ESVs* – външни за стената на хранопровода, без контакт с *muscularis externa*. Перфорантните вени осъществяват комуникацията между варикозните колони и дълбокият венозен прексус, и могат също да бъдат оценени чрез EUS.

Самото ендосонографско изследване се провежда на гладно, в ляво странично положение на пациента, с краткотрайна венозна анестезия с Propofol.

Контраиндикациите и усложненията при ендоскопското ултразвуково изследване до голяма степен се припокриват с тези при конвенционалното ендоскопско такова, като допълнителни контраиндикации за провеждане на изследването са наличието на активно кървене от варици на хранопровода или предхождащо такова в рамките на един месец преди провеждане на изследването, както и наличие на непреодолим с апарата стенотичен участък в хранопровода.

Ендосонографският екип е „заслепен“ за информацията за наличието и степента на EV, наличието на GV и тяхното класифициране от предварително проведена конвенционална езофагогастродуоденоскопия. По този начин се цели независима ендоскопска и ендосонографска оценка. Апаратът се въвежда под директен визуален ендосонографски контрол. Интралуминалният газ се аспирира за подобряване контакта на трансдюсера със стената на кухия кореман орган, което максимализира наличния акустичен прозорец. Зоната, подлежаща на изследване, може допълнително да се фокусира с изпълване на балона около трансдюдера с вода (около 15 ml), като по този начин се създава оптимална акустична среда между трансдюсера и стената на органа.

По аналогичен начин на ЕГДС, ендосонографското изследване започва след поставяне на пластмасов протектор върху зъбите на изследвания (за предпазване на пациента, апарата и по-лесно въвеждане и маневриране с него), като ендоскопът се въвежда през фаринкса в хранопровода по директен EUS контрол. След достигане постбулбарно в дуоденума се оценява от дистално към проксимално, първо дуоденалната стена за наличие на ектопични варици, след това стомашната стена, отстъпателно и в максимален обем. При

локализацията на GOV, допълнително на това ниво се оценява и фундуса на стомаха за наличие на изолирани стомашни варици, както и за наличие на преминаващи варикозни колони през ГЕВ. При установяването на такива се оценява дали преминават по малка или голяма кривина, както и наличие на ендосонографски данни за комуникация с EV, като находката се класифицира по Sarin. При отстъпателен оглед над ГЕВ в палисадната зона (до 5 cm проксимално от ГЕВ) на хранопровода се оценява наличието на EV в стената с измерване на максимален размер на колоните в mm, оценява се наличието и размера в mm на regi-ECV, para-ECVs и наличието на ендосонографски доловими перфоранти вени. Допълнително се провежда CD-EUS и TD-EUS за по-пълна оценка на вариците и колатералните съдове, като за по-точната интерпретация на параметрите на кръвотока се правят поне три измервания и за краен резултат се приема средната стойност от измерванията. Всички резултати подробно се отразяват в ендосонографски протокол.

2. ELISA метод за изследване на директни серумни маркери на фиброза

Осъществи се количественото определяне на директните серумни маркери на фиброза HA и A2M базирано на enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) изследване. Използваните търговски продукти (китове) са: Human Hyaluronic Acid (HA) ELISA Kit Abexxa UK и Human Alpha-2 Macroglobulin ELISA Kit Abexxa UK. Изработването на ELISA изследванията е осъществено при стриктно придържане към ръководствата за употреба на производителя и е проведено в Лаборатория по микробиология и вирусология, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ“.

Основните принципи в количественото определяне на HA се базира на конкурентна ELISA. Антитялото е предварително покрито върху 96-ямкова плака. Стандарти, тестови проби (серум от пациентите) и биотин-конюгиран

реагент се добавят към ямките и се инкубират. Реакция на конкурентно инхибиране протича между белязаната с биотин НА и немаркираната НА върху предварително покритото анти тяло. След това се добавя конюгираният с HRP реагент и цялата плака се инкубира. Несвързаните конюгати се отстраняват с помощта на промивен буфер на всеки етап. ТМВ субстратът се използва за количествено определяне на HRP ензимната реакция. След като се добави ТМВ субстрат, само ямки, които съдържат достатъчно хиалуронова киселина, ще произведат продукт със син цвят, който след това се променя в жълт след добавяне на киселинния стоп разтвор. Интензитетът на жълтия цвят е обратно пропорционален на количеството хиалуронова киселина, свързано върху плочата. Оптичната плътност (OD) се измерва спектрофотометрично при 450 nm в четец на микроплаки, от което може да се изчисли концентрацията на НА и се представя в ng/ml.

Количественото определяне на А2М се базира на сандвич ELISA. Анти тялото е предварително покрито върху 96-ямкова плака. Стандарти, тестови проби (серум от пациентите) и биотин-конюгиран реагент се добавят към ямките и се инкубират. След това се добавя конюгираният с HRP реагент и цялата плака се инкубира. Несвързаните конюгати се отстраняват с помощта на промивен буфер на всеки етап. ТМВ субстратът се използва за количествено определяне на HRP ензимната реакция. След като се добави ТМВ субстрат, само ямки, които съдържат достатъчно А2М, ще произведат синьо оцветен продукт, който след това се променя в жълт след добавяне на киселинния стоп разтвор. Интензитетът на жълтия цвят в този случай е пропорционален на количеството А2М, свързано върху плаката. OD отново се измерва спектрофотометрично при 450 nm в четец за микроплаки, от който може да се изчисли концентрацията на А2М в ng/ml.

3. Други методи, използвани в дисертационния труд

3.1. Анамнеза и клиничен статус;

3.2. Клинично-лабораторни изследвания на кръв (пълна кръвна картина с диференциално броене, СУЕ, коагулационен статус, биохимия, имуноглобулини, при необходимост допълнителни лабораторни показатели) и урина – провеждани по общоприетите методики в Клиничната лаборатория на УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ”, София; За всички пациенти спрямо лабораторните показатели се изчислява СТР и MELD скорове;

3.3. Микробиологични изследвания – провеждани по общоприетите методики в Микробиологичната лаборатория на УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ”, София;

3.4. Вирусологични изследвания за вирусен хепатит – HbsAg, Anti-HBs, HBc-total, HBeAg, HbsAg – количествен, HBV DNA PCR, Anti-HCV, HCV RNA PCR, Anti-HDV IgM, Anti-HDV IgG, HDV RNA PCR, , Anti-HAV IgM, Anti-HAV IgG, Anti-HEV IgM, Anti-HEV IgG – провеждани по общоприетите методики във Вирусологичната лаборатория на УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ”, София;

3.5. Имунологични изследвания при суспекции за автоимунно чернодробно увреждане – anti-mitochondrial antibodies (AMA), antinuclear antibodies (ANA), antineutrophilic cytoplasmic antibodies (ANCA), anti-glycoprotein-210 antibodies (anti-gp 210), anti-liver cytosolic antigen type 1 (anti-LC1), anti-liver-kidney microsomal-1 antibodies (Anti-LKM-1), anti-soluble liver antigen (anti-SLA) antibodies, anti-Sp100 nuclear antigen antibodies (anti-Sp 100), anti-smooth muscle antibodies (ASMA) – провеждани по общоприетите методики в Имунологичната лаборатория на УМБАЛ „Св. Иван Рилски”, София;

3.6. Метод за определяне на А, В, О кръвни групи и Rh фактор – провеждани в Клиниката по гастроентерология и Кръвен център на УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ”, София;

3.7. Извършване на ЕКГ;

3.8. Образни методи: Рентгенография (при суспекции за патологична находка – фас, профил, томография) на сърце, бели дробове и медиастиnum; при необходимост КТ и МР – провеждани в Отделението по образна диагностика към УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ”, София.

4. Статистически методи

4.1. Дескриптивна статистика

- Количествените променливи са представени чрез обобщаващите статистически характеристики – средна аритметична (Mean), медиана (Median), стандартно отклонение (SD), минимална и максимална стойност;

- Категорийните променливи са обобщени чрез абсолютни (n) и относителни (%) честоти;

4.2. Тест на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) за проверка на формата на честотните разпределения при количествените променливи;

4.3. Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – при изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории;

4.4. Т-тест при сравняване на две независими групи (Independent-Samples t-test) – при нормално разпределение на изследваната променлива в сравняваните групи;

4.5. Непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test) при сравняване на две независими групи когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение;

4.6. Еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA) при изследване на връзката между една категорийна променлива и една количествена. Прилага се при нормално разпределение на количествената променлива в отделните групи и равни дисперсии;

4.7. Post Hoc Tests (сравнение по двойки). При равни дисперсии – Tukey HSD, при различни дисперсии – Dunnett T3;

4.8. AUROC анализ – за определяне на прагови стойности (cut-offs) с техните чувствителност (%) и специфичност (%). При изчисляването на превалирането на заболяването (%) в изследваните групи, се определиха и позитивната предиктивна стойност (PPV), негативната предиктивна стойност (NPV), както и общата точност на метода (Acc).

4.9. Корелационен анализ

Приетото ниво на значимост е $\alpha=0.05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато р стойността е по-малка от α .

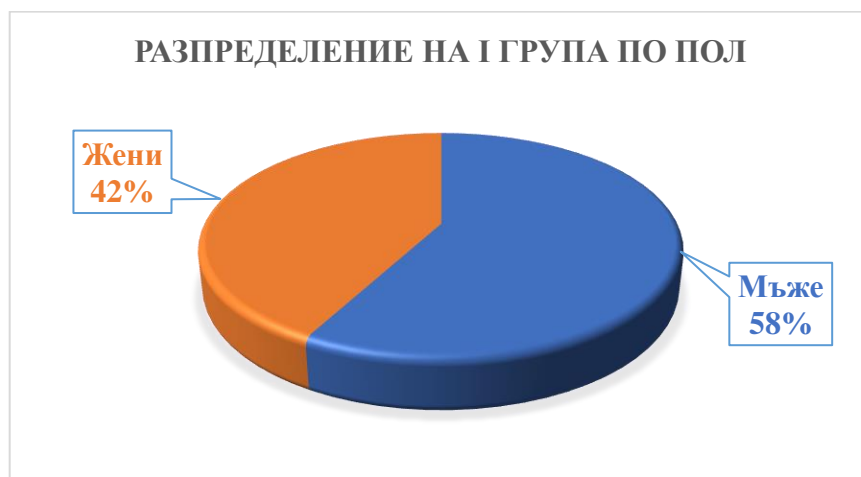
За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0.

VI. РЕЗУЛТАТИ

1. I група: Пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода, подложени на първична профилактика

1.1. Разпределение по пол и възраст

В групата на изследваните лица са включени 38 пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода, подложени на първична ендоскопска профилактика, съответно 22 (57.9%) мъже и 16 (42.1%) жени, на средна възраст 57.29 г. (SD ±12.24 г.) (Фиг. 11).

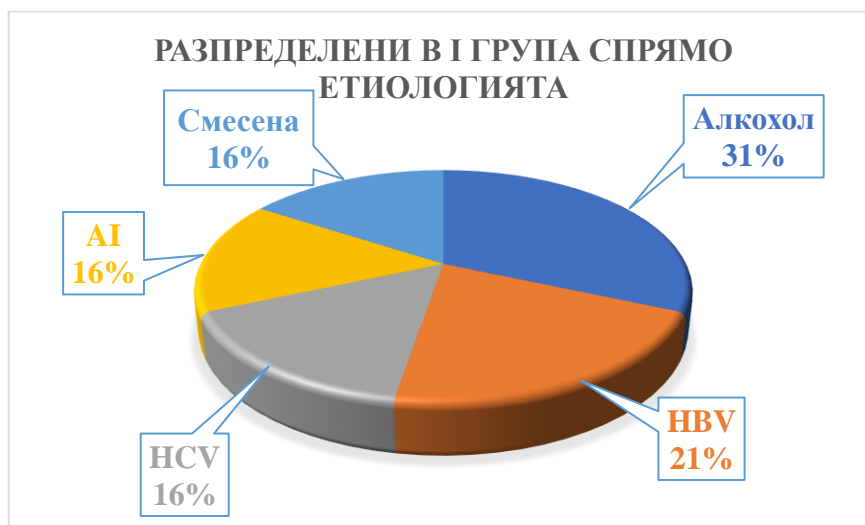


Фиг. 11 Разпределение по пол на пациентите с тежкостепенни варици на хранопровода, подложени на първична профилактика

1.2. Разпределение по етиология на ЧЦ

В групата преобладават алкохолната етиология на ЧЦ при 12 (31.6%) пациенти и вирусната такава общо в 36.8%, представена от HBV при 8 (21%) и HCV при 6 пациенти (15.8%). Следват автоимунна етиология, в която са обединени АИН, РВС и overlap синдромите при 6 пациенти (15.8%) и смесената етиология, при която има едновременно действие на

два етиологични фактора (най-често активен вирусен хепатит и системна алкохолна употреба) при 6 пациенти (15.8%) (Фиг. 12).



Фиг. 12 Разпределение в групата спрямо етиологията на ЧЦ

1.3. Разпределение спрямо данните от лабораторните показатели

На **Таблица 1** са отразени лабораторните резултати от ПКК на групата като средни стойности (Mean) и стандартни отклонения (SD).

Таблица 1 Лабораторни резултати от ПКК

	Хемоглобин	Еритроцити	Левкоцити	MCV	MCH	Хематокрит	Тромбоцити
Mean	125.89	4.51	6.30	87.71	28.67	0.39	144.67
SD	23.79	0.71	2.96	9.98	4.11	0.07	142.83

От **Таблица 1** следва да се отбележат високите нива на хемоглобина и нормални стойности на левкоцитите. Тромбоцитите са със средна стойност 144.7 g/l, но и с голямо стандартно отклонение от 142.8.

На **Таблица 2** са отразени лабораторните резултати от биохимичните показатели на групата като средни стойности (Mean) и стандартни отклонения (SD).

Таблица 2 Лабораторни резултати от биохимичните показатели

	Общ билирубин	Директен билирубин	Общ белтък	Албумин	ASAT	ALAT	Алкална фосфатаза	GGT	Креатинин
Mean	42.39	19.35	76.75	36.21	59.58	40.25	131.96	178.33	70.71
SD	28.90	17.12	8.34	5.00	42.46	29.99	57.53	211.44	14.82

Спрямо стойностите от лабораторните резултати се изчислява СТР скор, като 76.3% от пациентите са СТР А, съответно 15.8% СТР В и 7.9% СТР С. Средният MELD скор в групата е 13.39 точки със SD±2.89. Тези резултати показват, че по-голямата част от пациентите в групата по отношение на лабораторните показатели и скоровите системи са в компенсирания стадий на заболяването.

1.4. Разпределение спрямо данните от проведената конвенционална абдоминална ехография

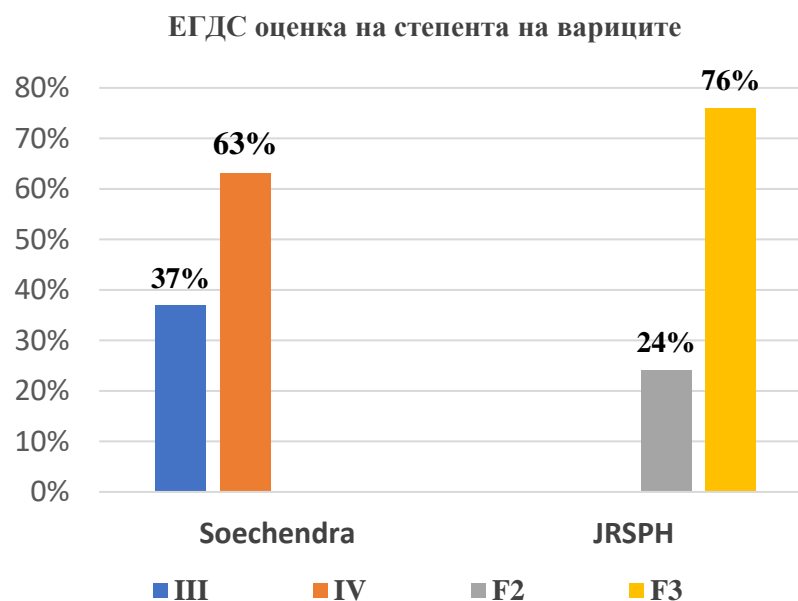
Резултатите от проведената конвенционална абдоминална ехография са представени в **Таблица 3**. При тях са оценени средният размер на PV, средният размер на SV, наличието на спленомегалия, както и средният напречен и надлъжен размер на слезката. Един от пациентите в групата е спленектомиран и съответно е изключен от статистиката по този показател.

Таблица 3 Показатели от проведената конвенционална абдоминална ехография

Показател	Средна стойност (Mean + SD±)
Среден размер на PV в mm	15.61 SD ± 1.55
Среден размер на SV в mm	9.72 SD ± 2.46
Среден напречен размер на слезка в cm	5.8 SD ± 0.85
Среден надлъжен размер на слезка в cm	16.19 SD ± 2.84
	Брой пациенти (%)
Наличие на спленомегалия	33 (89.18%)
Наличие на асцит	11 (28.94%)

1.5. Разпределение спрямо данните от проведената ЕГДС

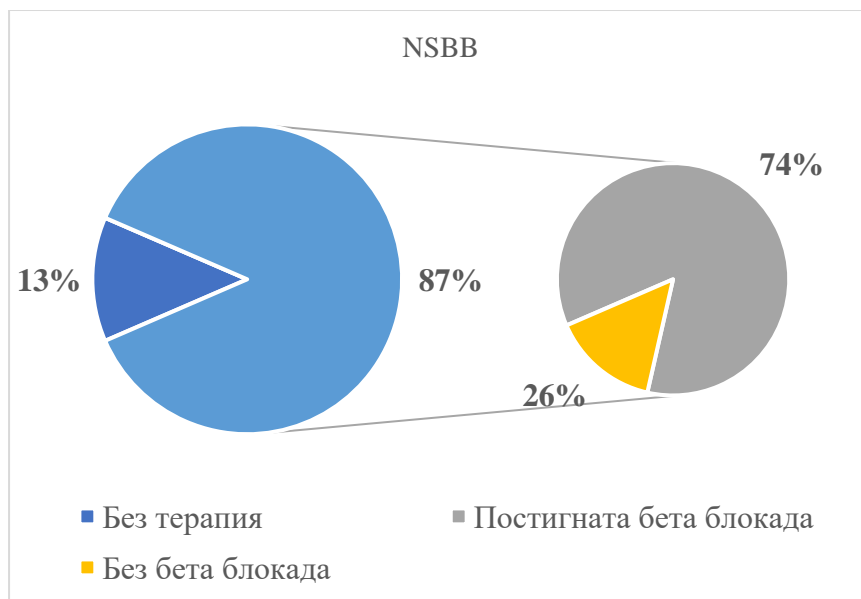
От извършената ЕГДС всички пациенти са класифицирани по класификациите на Sochendra и JRSPH, както се оценява и наличието на ендоскопски промени в стомаха по типа на PHG (**Фиг. 13**). При класифициране на пациентите спрямо класификацията на Sochendra 14 пациенти (37%) са III-та степен и 24 (63%) са IV-та степен. При класифициране на пациентите по Японската класификация 9 пациенти (24%) са F2 и съответно 29 (76%) са F3, което доказва, че когато класификацията е в три, а не в четири степени, може да се постигне по-високо ниво на съгласие от страна на оценяващите ендоскописти и особено в центрове, където активно работят няколко ендоскописти. Наличие на промени в стомаха по типа на PHG се наблюдават при 27 пациенти от групата (71%).



Фиг. 13 Ендоскопско разпределение на пациентите от групата спрямо размера на вариците според двете използвани класификации

1.6. Разпределение спрямо данните от приема на NSBB

По отношение на приема на неселективни бета-блокери (NSBB) пациентите са оценени според това дали провеждат такава терапия и дали при тях е постигната бета-блокада (пулсът да е в интервала между 50-60 уд/мин, при положение че систолното артериално налягане не е по-ниско от 90 mmHg). В групата 33 (87%) пациенти са на терапия с бета-блокери, като всички приемат Propranolol, от които при 27 е постигната бета-блокада (82% от лекуваните и 74% от цялата група), съответно при тази група пациенти по време на проучването е приложена успешно първична профилактика с комбинирана терапия (NSBB и EBL) (**Фиг. 14**). Средна доза Propranolol за постигане на бета-блокада е 48.5 mg (SD±19.8).



Фиг. 14 Разпределение на пациентите от групата спрямо проведена терапия с NSBB и постигната бета-блокада

1.7. Разпределение спрямо данните от проведената ендоскопска ехография, ендоскопско връзково лигиране и постигната варикозна ерадикация

При всички пациенти се проведе ендоскопска ехография (EUS) за измерване на ендосонографските прогностични съдови параметри, което е основна цел на настоящия дисертационен труд. Оценени са размерът на вариците, наличие и размер на peri-ECV, наличието и размер на para-ECV, като по тези показатели се постигна 100% диагностичен и технически успех. Резултатите за средните размери на вариците, на peri-ECV и para-ECV са представени в **Таблица 4**. Оцени се наличието на ендосонографски доловими перфорантни вени, като такива се наблюдават при 33 пациенти (87%). Допълнително се проведе TD-EUS, като се оцени кръвотока във вариците и колатералните вени (peri-ECV и para-ECV) (**Таблица 5**).

Таблица 4 Среден абсолютен размер на вариците, peri-ECV и para-ECV като ендосонографски прогностични съдови параметри, отразени в средна стойност (Mean) в mm и стандартно отклонение (SD)

n=38	Варикозен размер (mm)	Para-ECV (mm)	Peri-ECV (mm)
Mean	9.3	4.4	3.3
SD	3.17	2.04	1.89

Таблица 5 Среден кръвоток във вариците, peri-ECV и para-ECV като ендосонографски прогностични съдови параметри от TD-EUS, отразени в средна стойност (Mean) в cm/s и стандартно отклонение (SD)

n=30	Варикозен кръвоток (cm/sec)	Кръвоток в Para-ECV (cm/sec)	Кръвоток в Peri-ECV (cm/sec)
Mean	12.25	10.68	10.3
SD	2.29	1.60	1.14

При всички пациенти в групата след ендосонографската оценка се проведе ендоскопско връзково лигиране (EBL). Пациентите са оценени и проследени по отношение наличието на кървене по време на манипулацията, нуждата от постпроцедурно провеждане на терапия с вазоактивни медикаменти (Octreotide или Terlipressin), кървене в рамките на 14 дни и кървене в рамките на една година след манипулацията. Оцени се и броят пациенти с успешна ерадикация на вариците (като ерадикирани варици се приеха тези, които не могат да бъдат подложени на нов сеанс EBL), брой сеанси за нейното постигане, както и наличието на рецидив на вариците в рамките на една година след успешна ерадикация, като получените резултати са представени в **Таблицы 6 и 7**.

Таблица 6 Резултати по отношение на кървене по време на EBL, постпроцедурно или по време на проследяване

Показател	Брой пациенти (%)
Кървене по време на EBL	0 (0%)
Необходимост от вазоактивно лечение	0 (0%)
Кървене в рамките на 14 дни	0 (0%)
Кървене в рамките на 1 година	2 (5.2%)

Таблица 7 Резултати по отношение на успешна ерадикация на вариците, брой сеанси за нейното постигане, както и рецидив в рамките на една година

Показател	Брой пациенти (%)
Успешно ерадикирани варици	13 (34%)
Брой сеанси за постигане на ерадикация	3 при 3 пациенти (23%) 4 при 10 пациенти (77%)
Рецидив след успешна ерадикация в рамките на една година	0 (0%)

В **Таблицы 8** и **9** са представени резултатите при вътрегрупово сравняване на различните ендосонографски параметри (среден варикозен размер, para-ECV, peri-ECV, ендосонографски доловими перфорантни вени и кръвоток във вариците, para-ECV и peri-ECV) с цел предвиждане на пациенти, които са рискови за изява на първи епизод на кървене (n=2) спрямо тези без изява на кървене (n=36) по време на проследяване.

Таблица 8 Сравняване на размера на ендосонографските параметри при пациенти изявили първи епизод на кървене, спрямо пациенти без такъв епизод

	Варикозен Размер (mm) Mean + SD±	Para-ECV (mm) Mean + SD±	Peri-ECV (mm) Mean + SD±	Наличие на перфо- рантни вени
Пациенти с първи епизод на кървене (n=2)	11.2 ± 1.2	9.1 ± 2.1	9.5 ± 3.1	100%
Пациенти без епизод на кървене (n=36)	9.2 ± 3.2	4.2 ± 1.8	3.5 ± 1.4	88.9%

Таблица 9 Сравняване на кръвотока на ендосонографските параметри при пациенти изявили първи епизод на кървене, спрямо пациенти без такъв епизод

	Варикозен кръвоток (cm/sec) Mean + SD±	Para-ECV (cm/sec) Mean + SD±	Peri-ECV (cm/sec) Mean + SD±
Пациенти с първи епизод на кървене (n=2)	10.0 ± 0.5	11.5 ± 1.0	11.0 ± 0.8
Пациенти без епизод на кървене (n=28)	12.5 ± 2.23	10.41 ± 1.54	10.08 ± 1.04

В **Таблицы 10** и **11** са представени резултатите при вътрегрупово сравняване на ендосонографските параметри (среден варикозен размер, para-ECV, peri-ECV и кръвоток в съдовете) с цел определяне предвиждане на успешна ендоскопска ерадикация. По отношение на наличието на ендосонографски доловими перфоратни вени, такива се наблюдават при 8

от пациентите с постигната ерадикация (61.5%), както и при всички пациенти, при които не се постига ерадикация (100%) (Фиг. 15).

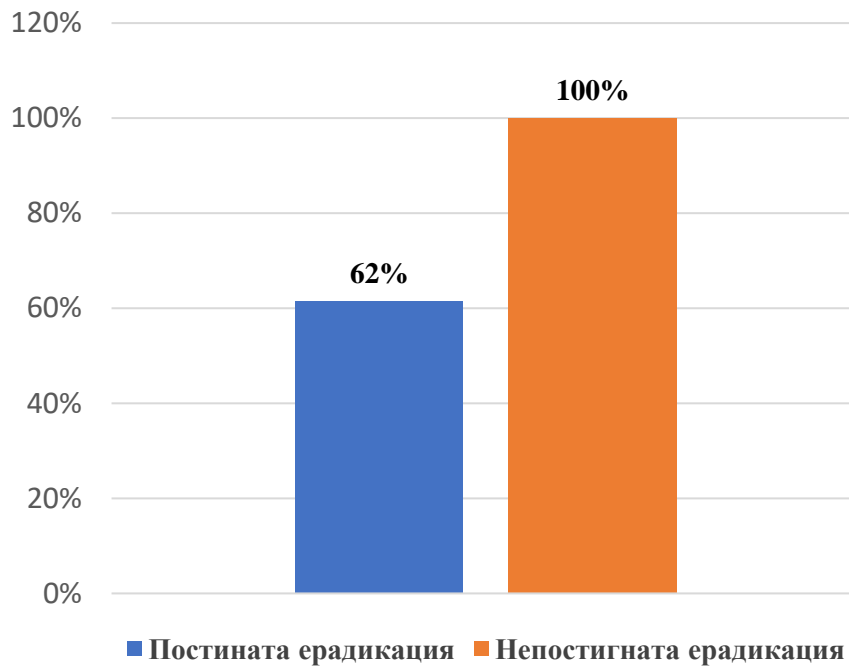
Таблица 10 Сравняване на размера на ендосонографските параметри при пациенти с постигната ендоскопска ерадикация спрямо тези, при които липсва такава

Постигната ерадикация		N	Mean	SD±	p-value
Варикозен размер (mm)	да	13	6.45	0.87	p=0.059
	не	25	10.76	2.90	
Para-ECV (mm)	да	13	3.05	1.26	p=0.190
	не	25	5.09	2.04	
Peri-ECV (mm)	да	13	2.34	1.13	p=0.189
	не	25	3.79	2.04	

Таблица 11 Сравняване на кръвотока на ендосонографските параметри при пациенти с постигната ендоскопска ерадикация спрямо тези, при които липсва такава

Постигната ерадикация		N	Mean	SD±	p-value
Варикозен кръвоток (cm/sec)	да	10	12.82	1.78	p=0.751
	не	20	11.77	2.72	
Para-ECV (cm/sec)	да	10	10.13	1.45	p=0.276
	не	20	11.0	1.76	
Peri-ECV (cm/sec)	да	10	9.95	0.72	p=0.09
	не	20	10.65	1.48	

Наличие на ендосонографски доловими перфорантни вени



Фиг. 15 Разпределение на пациентите от групата спрямо наличие на ендосонографски доловими перфорантни вени при наличие и липса на постигната ендоскопска ерадикация

При сравняване на резултатите чрез използване на Independent samples T test не се установява статистически значима разлика спрямо размера и кръвотока на ендосонографските параметри с цел предвиждане на такива, показващи по-лесно постигане на ендоскопска ерадикация. Прави впечатление изходен по-малък абсолютен размер на ендосонографските параметри при пациентите с постигната ерадикация спрямо тези с липса на такава. Не се наблюдава такава закономерност по отношение на кръвотока. Постига се статистически значима разлика по отношение на ендосонографски доловими перфорантни вени при пациентите с постиганта ендоскопска ерадикация, като липсата на ендосонографски доловими перфорантни вени при пациенти подложени на първична профилактика се

явява прогностичен фактор за постигане на ендоскопска ерадикация (Таблица 12).

Таблица 12 Сравняване на наличието на ендосонографски доловими перфоратни вени при пациенти с постигната ендоскопска ерадикация спрямо тези, при които липса такава (Fisher's Exact Test)

Наличие на перфоратни вени		Постигната ерадикация		Общо	p
		Да	Не		
Да	N	8	25	33	0.007
	%	61.5%	100.0%	86.8%	
Не	N	5	0	5	
	%	38.5%	0.0%	13.2%	
Общо	N	13	25	38	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

2. II група: Пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода, подложени на вторична профилактика

2.1. Разпределение по пол и възраст

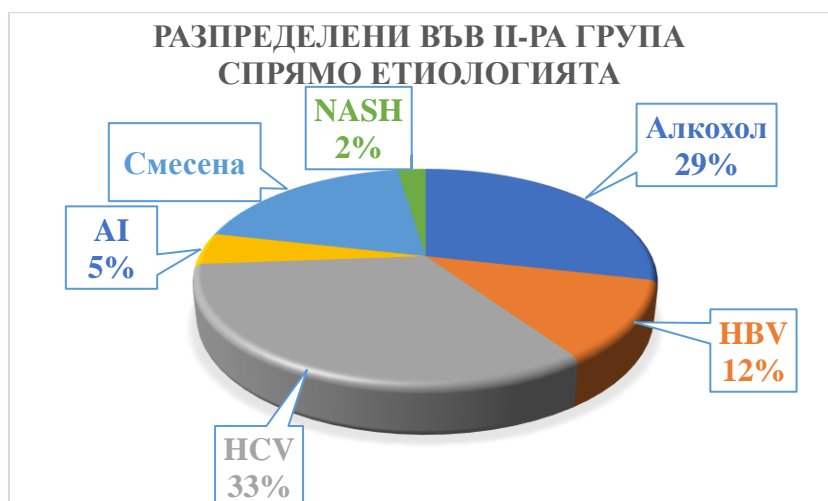
В групата на изследваните лица са включени 42 пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода, подложени на вторична ендоскопска профилактика, с доказан поне един епизод на кървене от варици на хранопровода в миналото, съответно 28 (66.67%) мъже и 14 (33.3%) жени, на средна възраст 55.85 г. (SD±10.68 г.) (Фиг. 16).



Фиг. 16 Разпределение по пол на пациентите с тежко степенни варици на хранопровода, подложени на вторична профилактика

2.2. Разпределение по етиология на ЧЦ

В групата преобладават алкохолната етиология на ЧЦ при 12 (28.57%) пациенти и вирусната такава общо при 19 (45.23%) пациенти, представена от HBV при 5 (11.9%) и HCV при 14 (33.33%) пациенти. Автоимунна етиология, в която са обединени AIH, PBC и overlap синдромите е наблюдавана при 2 пациенти (4.8%), NASH при 1 пациент (2,4%), и смесена етиология при 8 пациенти (19.9%) (**Фиг. 17**).



Фиг. 17 Разпределение в групата спрямо етиологията на ЧЦ

2.3. Разпределение спрямо данните от лабораторните показатели

На Таблица 13 са отразени лабораторните резултати от ПКК в групата като средни стойности (Mean) и стандартни отклонения (SD).

Таблица 13 Лабораторни резултати от ПКК

	Хемоглобин	Еритроцити	Левкоцити	MCV	MCH	Хемато-крит	Тромбо-цити
Mean	115.62	4.27	4.56	87.56	27.37	0.37	88.31
SD	26.72	0.8	1.65	11.45	4.63	0.07	46.31

На Таблица 14 са отразени лабораторните резултати от биохимичните показатели на групата като средни стойности (Mean) и стандартни отклонения (SD).

Таблица 14 Лабораторни резултати от биохимичните показатели

	Общ билирубин	Директен билирубин	Общ белтък	Албумин	ASAT	ALAT	Алкална фосфатаза	GGT	Креатинин
Mean	38.96	16.75	80.4	36.26	44.93	28.37	115.41	98.85	76.89
SD	20.89	8.4	7.1	5.01	22.37	11.45	48.9	103.69	41.23

Спрямо стойностите от лабораторните резултати се изчислява СТР скор, който е доказан в своята прогностична стойност, като 54.76% от пациентите са СТР А, съответно 40.48% СТР В и 4.76% СТР С. Средният MELD скор в групата е 12.33 точки със $SD \pm 2.96$. Половината от пациентите по отношение на скорвите системи са в декомпенсиран стадий на заболяването.

2.4. Разпределение спрямо данните от проведената конвенционална абдоминална ехография

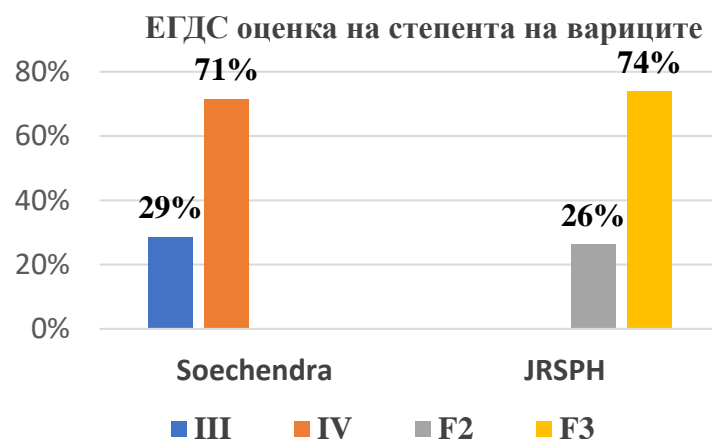
При провеждане на конвенционална абдоминална ехография и в тази група са оценени средният размер на PV, средният размер на SV, наличието на спленомегалия, както и средният напречен и надлъжен размер на слезката. Двама от пациентите в групата са спленектомирани, съответно са изключени от статистиката по този показател. Резултатите са представени в Таблица 15 като средни стойности със стандартно отклонение или брой пациенти и проценти.

Таблица 15 Показатели от конвенционалната абдоминална ехография

Показател	Средна стойност (Mean + SD±)
Среден размер на PV в mm	14.03 SD ± 2.00
Среден размер на SV в mm	9.1 SD ± 1.88
Среден напречен размер на слезка в cm	6.76 SD ± 2.48
Среден надлъжен размер на слезка в cm	15.08 SD ± 3.27
	Брой пациенти (%)
Наличие на спленомегалия n=40	40 (100%)
Наличие на асцит	6 (14.29%)

2.5. Разпределение спрямо данните от проведената ЕГДС

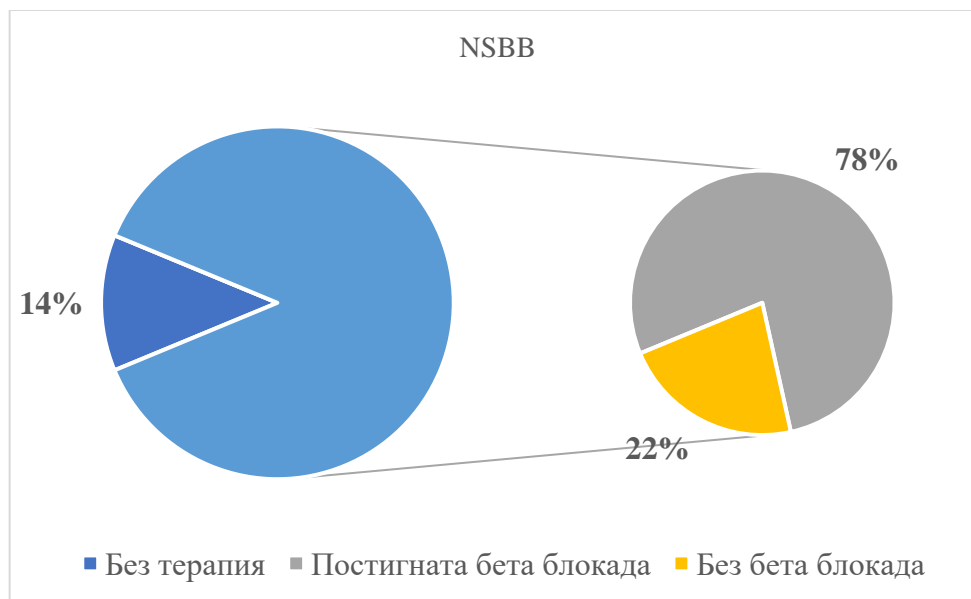
От проведена ЕГДС всички пациенти са класифицирани по класификацията на Sochendra и JRSPH, като се оценява и наличието на ендоскопски промени в стомаха по типа на PHG (Фиг. 18). Наличие на промени в стомаха по типа на PHG са наблюдавани при 36 пациенти от групата (85%).



Фиг. 18 Ендоскопско разпределение на пациентите от групата спрямо размера на вариците спрямо двете използвани класификации

2.6. Разпределение спрямо данните от приема на NSBB

По отношение на приема на неселективни бета-блокери (NSBB) пациентите отново са оценени според това дали провеждат терапия и дали е постигната бета-блокада. В групата 36 (85.71%) пациенти са на терапия с бета-блоккер – Propranolol, от които 28 са с постигната бета-блокада (77.78% от лекуваните и 66.67% от цялата група), съответно при тази пациенти се прилага успешно вторична профилактика с комбинирана терапия (NSBB и EBL) (**Фиг. 19**). Средната доза Propranolol за постигане на бета-блокада е 47.4 mg SD \pm 25.6.



Фиг. 19 Разпределение на пациентите от групата спрямо проведена терапия с NSBB и постигната бета-блокада

2.7. Разпределение спрямо данните от проведената ендоскопска ехография, ендоскопско връзково лигиране и постигната варикозна ерадикация

При всички пациенти в групата се проведе EUS за оценка на ендосонографските прогностични съдови параметри. Отново при всички пациенти се оцени размер на вариците, наличието и размер на peri-ECV, наличието и размер на para-ECV, като по тези показатели в групата се постига 100% технически и диагностичен успех. Резултатите са представени в **Таблица 16**. Оцени се наличието на ендосонографски доловими перфорантни вени, като такива се наблюдават при 40 пациенти (95%). Допълнително се проведе TD-EUS като се оцени кръвотока във вариците, peri-ECV и para-ECV (**Таблица 17**).

Таблица 16 Среден абсолютен размер на вариците, peri-ECV и para-ECV като ендосонографски прогностични съдови параметри, отразени в средна стойност (Mean) в mm и стандартно отклонение (SD)

n=42	Варикозен размер (mm)	Para-ECV (mm)	Peri-ECV (mm)
Mean	10.23	6.35	4.6
SD	2.47	3.64	3.02

Таблица 17 Среден кръвоток във вариците, peri-ECV и para-ECV като ендосонографски прогностични съдови параметри от TD-EUS, отразени в средна стойност (Mean) в cm/s и стандартно отклонение (SD)

n=31	Варикозен кръвоток (cm/sec)	Кръвоток в Para-ECV (cm/sec)	Кръвоток в Peri-ECV (cm/sec)
Mean	12.16	12.52	10.21
SD	2.83	3.29	2.44

И в тази група след ендосонографската оценка се проведе EBL. Аналогично на първата група, пациентите са оценени и проследени по отношение наличието на кървене по време на манипулацията, нуждата от постпроцедурно провеждане на терапия с вазоактивни медикаменти (Octreotide или Terlipressin), кървене в рамките на 14 дни и кървене в рамките на една година след манипулацията, брой пациенти, при които се постига успешна ерадикация на вариците (като ерадикирани варици се приеха тези, които не могат да бъдат подложени на нов сеанс EBL), брой сеанси за нейното постигане, както и наличието на рецидив на вариците в рамките на една година след успешна ерадикация, като получените резултати са представени в **Таблицы 18 и 19**.

Таблица 18 Резултати по отношение наличието на кървене по време на EBL, постпроцедурно или по време на проследяване

Показател	Брой пациенти (%)
Кървене по време на EBL	5 (11.9%)
Необходимост от медикаментозно лечение	5 (11.9%)
Кървене в рамките на 14 дни	0 (0%)
Кървене в рамките на 1 година	3 (7.14%)

Таблица 19 Резултати по отношение на успешна ерадикация на вариците, брой сеанси за нейното постигане, както и наличие на рецидив в рамките на една година след манипулацията

Показател	Брой пациенти (%)
Успешно ерадикирани варици	5 (11.9%)
Брой сеанси за постигане на ерадикация	3 при един пациент (20%)
	4 при двама пациенти (40%)
	5 при двама пациенти (40%)
Рецидив след успешна ерадикация в рамките на една година	0 (0%)

В **Таблицы 20** и **21** са представени резултатите при вътрегрупово сравняване на ендосонографските параметри (среден варикозен размер, para-ECV, peri-ECV и ендосонографски доловими перфорантни вени) с цел предвиждане на пациенти, който са рискови за изява на рецидив на кървенето (n=3) спрямо тези без изява на рецидивно кървене (n=39) по време на проследяване.

Таблица 20 Сравняване на размера на ендосонографските параметри при пациенти изявили рецидив на кървенето, спрямо пациенти без рецидив

	Варикозен размер (mm) Mean + SD±	Para-ECV (mm) Mean + SD±	Peri-ECV (mm) Mean + SD±	Наличие на перфоратни вени
Пациенти с рецидивно кървене (n=3)	9.05 ± 1.34	4.12 ± 1.1	2.7 ± 0.42	100%
Пациенти без рецидив на кървенето (n=39)	10.32 ± 2.53	6.53 ± 3.72	4.76 ± 3.09	94.87%

Таблица 21 Сравняване на кръвотока на ендосонографските параметри при пациенти изявили първи епизод на кървене, спрямо пациенти без такъв епизод

	Варикозен кръвоток (cm/sec) Mean + SD±	Para-ECV (cm/sec) Mean + SD±	Peri-ECV (cm/sec) Mean + SD±
Пациенти с рецидивно кървене (n=2)	12.0 ± 0.6	12.5 ± 1.0	10 ± 0.8
Пациенти без рецидив на кървенето (n=29)	12.12 ± 2.8	12.48 ± 3.2	10.1 ± 2.2

В **Таблицы 22** и **23** са представени резултатите при вътрегрупово сравняване на ендосонографските параметри (среден варикозен размер, para-ECV, peri-ECV и кръвоток в съдовете) с цел определяне предвиждане на успешна ендоскопска ерадикация. По отношение на наличието на ендосонографски доловими перфоратни вени при пациентите с постигната

ерадикация, такива се наблюдават при всички от тях (100%), съответно при 95% от пациентите, при които не се постига ерадикация.

Таблица 22 Сравняване на размера на ендосонографските параметри при пациенти с постигната ендоскопска ерадикация спрямо тези, при които липса такава

		Постигната ерадикация	N	Mean	SD±
Варикозен размер (mm)	да		5	7.17	1.76
	не		37	10.61	2.30
Para-ECV (mm)	да		5	3.87	0.81
	не		37	6.66	3.74
Peri-ECV (mm)	да		5	2.33	0.57
	не		37	4.89	3.09

Таблица 23 Сравняване на кръвотока на ендосонографските параметри при пациенти с постигната ендоскопска ерадикация спрямо тези, при които липса такава

		Постигната ерадикация	N	Mean	SD±
Варикозен кръвоток (cm/sec)	да		4	13.2	2.2
	не		27	11.81	1.94
Para-ECV (cm/sec)	да		4	12.8	1.14
	не		27	11.97	2.86
Peri-ECV (cm/sec)	да		4	9.8	0.82
	не		27	10.42	2.28

Както в групата подложена на първична профилактика, така и в тази (подложена на вторична такава) група се установява по-малък изходен размер на варикозни колони, като и почти двойно по-малък размер на колатералните вени в групата на пациентите с постигната ерадикация спрямо тези без постигната такава, без да може да се коментира статистически значима разлика. По отношение на кръвотока в колатералите отново не се установява разлика. Ендосонографски долови перфорантни вени в тази група се наблюдават при всички пациенти с постигната ерадикация.

3. Сравняване на получените резултати в първите две групи

3.1. Сравняване на получените резултати спрямо разпределението по пол и възраст

По отношение на пола и средната възраст на пациентите (Таблицы 24 и 25) и при двете групи няма статистически значима разлика между тях, като преобладава мъжкия пол и пациентите без изява на кървене в миналото са с 1.5 години по-възрастни.

Таблица 24 Сравняване по отношение на пола (Chi square test)

Пол		Кървене в миналото		Общо	X ²	df	p
		Да	Не				
Мъже	N	28	22	50	0.377	1	0.539
	%	66.7%	57.9%	62.5%			
Жени	N	14	16	30			
	%	33.3%	42.1%	37.5%			
Общо	N	42	38	80			
	%	100.0%	100.0%	100.0%			

Таблица 25 Сравняване по отношение на възрастта (Indipendant samples T test)

Показател	Кървене в миналото	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Възраст	да	42	55.85	59.00	10.68	31.00	67.00	0.656
	не	38	57.29	57.00	12.24	36.00	78.00	

3.2. Сравняване на получените резултати спрямо разпределението по етиологията на ЧЦ

По отношение на етиологията на заболяването и при двете групи сумарно преобладава вирусната такава, следвана от етиличната и смесената. Не се установява статистически значима разлика между групите, като по отношение на вирусната етиология, както и в групата с епизод на минало кървене, процентното съотношение на пациентите с HCV е по-голямо, а в групата без такова е HBV инфекция (Таблица 26).

Таблица 26. Сравняване по отношение на етиологията на ЧЦ (Fisher's Exact Test)

Етиология на ЧЦ		Кървене в миналото		Общо		p
		Да	Не			
Етилична	N	12	12	24		0.340
	%	28.6%	31.6%	30%		
HCV	N	14	6	20		
	%	33.3%	15.8%	25%		
HBV	N	5	8	13		
	%	11.9%	21%	16.25%		
Автоимунна	N	2	6	8		
	%	4.8%	12.5%	10%		
Смесена	N	8	6	14		
	%	19.9%	15.8%	17.5%		
NASH	N	1	0	1		
	%	2.4%	0.0%	1.25%		
Общо	N	42	38	80		
	%	100.0%	100.0%	100.0%		

3.3. Сравняване на получените резултати спрямо разпределението по данните от лабораторните показатели

При сравняване на лабораторните показатели от ПКК и биохимия (Таблица 27) се установява статистически значима разлика между двете групи само по отношение на левкоцитите, като в групата с минало кървене те са по-ниски в сравнение с групата без изява на кървене, което може потенциално да бъде обяснено с по-напредналото заболяване при тях и възможна изява на хиперспленизъм. По отношение на броя на тромбоцитите разликата е гранично сигнификантна, като в групата на пациентите с епизод на предходно кървене средната стойност е 88.3 в сравнение с 144.6 при другата група.

Таблица 27 Сравняване по отношение на лабораторните показатели (Indipendant samples T test)

Показател	Кървене в миналото	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Хемоглобин	да	42	115.62	116.9	26.72	69.00	165.00	0.156
	не	38	125.89	129.00	23.79	83.52	185.70	
Еритроцити	да	42	4.27	4.31	0.8	2.67	5.83	0.264
	не	38	4.51	4.75	0.71	2.8	5.84	
Левкоцити	да	42	5.56	4.30	1.65	1.84	7.90	0.011
	не	38	6.3	5.9	2.96	2.4	13.2	
MCV	да	42	87.56	91.00	11.45	67.00	113.00	0.960
	не	38	87.71	89.00	9.98	64.00	105.00	
MCH	да	42	27.37	29.00	4.63	16.00	34.00	0.299
	не	38	28.67	28.00	4.11	20.00	37.00	
Хематокрит	да	42	0.37	0.37	0.07	0.23	0.53	0.242
	не	38	0.39	0.41	0.07	0.25	0.53	
Тромбоцити	да	42	88.31	82.00	46.31	32.00	230.00	0.058
	не	38	144.67	94.09	142.83	48.00	541.00	
Общ билирубин	да	42	38.96	35.00	20.89	10.50	107.2	0.626
	не	38	42.39	37.2	28.9	10.50	160.40	
Директен	да	42	16.75	14.40	8.4	4.10	36.40	0.487

билирубин	не	38	19.35	14.45	17.12	5.3	93.5	
Общ белък	да	42	80.4	80.00	7.1	70.00	94.00	0.094
	не	38	76.75	78.00	8.34	61.00	94.00	
Албумин	да	42	36.26	37.00	5.01	27.00	45.00	0.971
	не	38	36.21	36.00	5.00	25.00	44.00	
ASAT	да	42	44.93	39.00	22.37	16.00	117.00	0.124
	не	38	59.58	41.00	42.46	20.00	169.00	
ALAT	да	42	28.37	29.00	11.45	12.00	54.00	0.062
	не	38	40.25	33.00	29.99	14.00	143.00	
Алкална фосфатаза	да	42	115.41	106.00	48.9	65.00	302.00	0.272
	не	38	131.96	121.5	57.53	70.00	258.00	
GGT	да	42	98.85	62.00	103.69	20.00	400.00	0.089
	не	38	178.33	122.00	211.44	24.00	871.00	
Креатинин	да	42	76.89	66.00	41.23	53.00	276.00	0.490
	не	38	70.71	67.50	14.82	44.00	121.00	

При изчисляване на скоровите системи (**Таблицы 28 и 29**) и сравняване на двете групи, въпреки че не се постига статистически значима разлика между тях следва да се отбележи, че в групата без кървене в миналото преобладават пациенти в компенсиран СТР А стадий, докато в другата група процентно се увеличават пациентите в декомпенсиран СТР В стадий. Това обаче не се потвърждава при изчисляване на MELD скоря, като разликата е само в 1 точка и то в полза на групата без изява на кървене в миналото.

Таблица 28 Сравняване по отношение на СТР скор (Fisher's Exact Test)

СТР		Кървене в миналото		Общо	p
		Да	Не		
А	N	23	29	52	0,077
	%	54.8%	76.3%	65.0%	
В	N	17	6	23	
	%	40.5%	15.8%	28.75%	
С	N	2	3	5	
	%	4.7%	7.9%	6.25%	
Общо	N	42	38	80	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

Таблица 29 Сравняване по отношение на MELD скор (Indipendant samples T test)

Показател	Кървене в миналото	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
MELD	да	27	12.33	12.00	2.96	8.00	22.00	0.209
	не	23	13.39	13.00	2.89	8.00	21.00	

3.4. Сравняване на получените резултати спрямо разпределението по данните от проведена конвенционална абдоминална ехография

При сравняване на резултатите от проведена конвенционална абдоминална ехография при пациентите от двете групи не се установява статистически значима разлика по отношение на измерените показатели (Таблицы 30, 31 и 32). И при двете групи преобладават пациентите със спленомегалия, като по-голямата част нямат ехографски данни за асцит.

Таблица 30 Сравняване по отношение на показателите от конвенционалната абдоминална ехография – диаметър на порталната вена (mm), диаметър на спленалната вена (mm), напречен размер на слезката (cm), надлъжен размер на слезката (cm) (Indipendant samples T test)

Показател	Кървене в миналото	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Диаметър на порталната вена	да	42	14	14	2	10.2	17	0.07
	не	38	15.6	16	1.6	12	18	
Диаметър на спленалната вена	да	42	9.1	8.85	1.9	7	15	0.359
	не	38	9.1	9.1	2.5	7.9	18	
Напречен размер на слезката	да	40	6.8	6.4	2.5	4.3	8.1	0.150
	не	37	5.8	5.8	0.86	4	7.5	
Надлъжен размер на слезката	да	40	15.1	14.8	3.3	6.4	21.6	0.270
	не	37	16.2	16	2.8	11	19.6	

Таблица 31 Сравняване на данните от конвенционалната абдоминална ехография по отношение на увеличен размер на слезката (Fisher's Exact Test)

Спленомегалия		Кървене в миналото		Общо	p
		Да	Не		
Да	N	40	33	73	0.224
	%	100.0%	89.2%	94.8%	
Не	N	0	4	4	
	%	0.0%	10.8%	5.2%	
Общо	N	40	37	77	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

Таблица 32 Сравняване на данните от конвенционалната абдоминална ехография по отношение на наличие на асцит (Chi-Square Tests)

Наличие на асцит		Кървене в миналото		Общо	X ²	df	p
		Да	Не				
Да	N	6	11	17	1.547	1	0.214
	%	14.3%	28.9%	21.25%			
Не	N	36	27	63			
	%	85.7%	71.1%	78.75%			
Общо	N	42	38	80			
	%	100.0%	100.0%	100.0%			

3.5. Сравняване на получените резултати спрямо разпределението по данните от проведената ЕГДС

При сравняване на ендоскопската оценка на вариците по двете заложи класификации (Таблицы 33 и 34) не се установява статистически значима разлика между групите. Наблюдава се почти пълно припокриване на пациентите, особено при тристепенната система за класификация на JRSPH.

Таблица 33 Сравняване по отношение на ендоскопската класификация на вариците по класификацията на Sochendra (Chi-Square Tests)

Sochendra		Кървене в миналото		Общо	X ²	df	p
		Да	Не				
III	N	12	14	26	0.354	1	0.552
	%	28.6%	36.8%	32.5%			
IV	N	30	24	34			
	%	71.4%	63.2%	67.5%			
Общо	N	42	38	80			
	%	100.0%	100.0%	100.0%			

Таблица 34 Сравняване по отношение на ендоскопската класификация на вариците по класификацията на JRSPH (Fisher's Exact Test)

JRSPH		Кървене в миналото		Общо	p
		Да	Не		
F2	N	11	9	20	0.743
	%	26.2%	23.7%	25%	
F3	N	31	29	60	
	%	73.8%	76.3%	75%	
Общо	N	42	38	80	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

3.6. Сравняване на получените резултати спрямо разпределението по данните от проведената терапия с NSBB

По отношение на терапията с NSBB и в двете групи е висок процентът на лекуваните пациенти, както и на успешно постигнатата бета-блокада (Таблицы 35 и 36), като не се установява статистически значима разлика при двете групи по тези два показателя, както и по средно необходимата доза Propranolol за постигането на успешна бета-блокада при пациентите (Таблица 37).

Таблица 35 Сравняване по отношение на провеждана терапия с NSBB (Fisher's Exact Test)

Тетрапия с NSBB		Кървене в миналото		Общо	p
		Да	Не		
Да	N	36	33	69	1.000
	%	85.7%	86.8%	86.25%	
Не	N	6	5	11	
	%	14.3%	13.2%	13.75%	
Общо	N	42	38	80	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

Таблица 36 Сравняване по отношение на успешно постиганата бета-блокада при пациенти на терапия с NSBB (Chi-Square Tests)

Постигната бета-блокада		Кървене в миналото		Общо	X ²	df	p
		Да	Не				
Да	N	28	27	55	0.629	1	0.428
	%	77.8%	81.8%	79.7%			
Не	N	8	6	11			
	%	22.2%	18.2%	20.3%			
Общо	N	36	33	69			
	%	100.0%	100.0%	100.0%			

Таблица 37 Необходима доза Propranolol за постигане на бета-блокада при пациентите (Independent Samples t-test)

Показател	Кървене в миналото	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Необходима доза Propranolol за постигане на бета-блокада	да	28	47.39	40.00	25.62	10.00	120.00	0.876
	не	27	48.50	50.00	19.81	20.00	80.00	

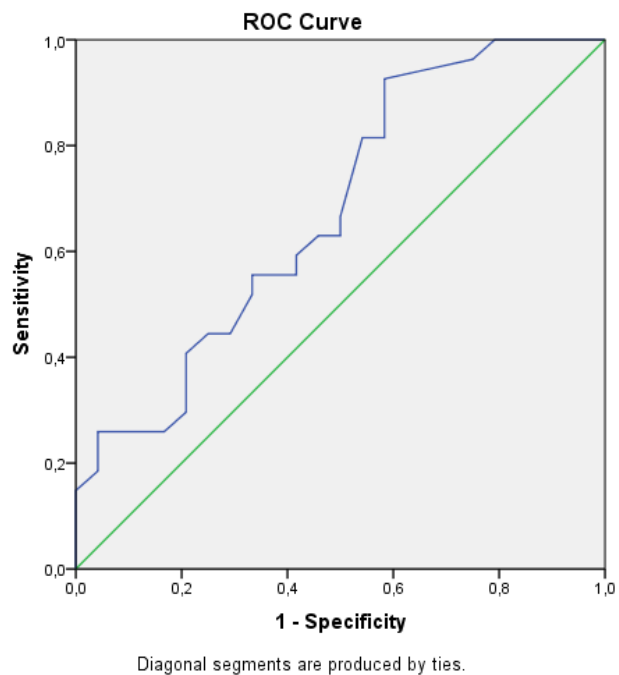
3.7. Сравняване на получените резултати спрямо разпределението по данните от проведената ендоскопска ехография, ендоскопско връзково лигиране и постигната варикозна ерадикация

Както вече се акцентира, EUS позволява оценка не само на вариците в стената, но и на колатералните вени около хранопровода – para-ESV и peri-ESV. В нашето проучване и в двете групи се постигна 100% технически и диагностичен успех по отношение възможността за оценка на тези ендосонографски параметри. При сравняване на получените резултати

(Таблица 38) по отношение на варикозния размер не се установява статистически значима разлика при по-голям такъв при пациентите с предходен епизод на кървене. По отношение на peri-ECV не се установява статистически значима разлика, като размерът им е по-голям при пациентите с предходен епизод на кървене при $p=0.077$, така че при по-голям брой пациенти потенциално може да се установи статистически значима разлика по този показател. Такава се установява за para-ECV ($p=0.026$), като размерът им е по-голям при пациентите с предходно кървене и при cut-off от 4.5 mm се получава площ под кривата 0.677 (Фиг. 20) при чувствителност от 62.96% и специфичност от 58.33 % спрямо този показател (Таблица 39). При увеличаване на cut-off стойността се увеличава специфичността при понижаване на чувствителността по отношение на показателя, като различните cut-off стойности са представени (Таблица 39). По отношение на ендосонографски доловими перфорантни вени и кръвотока в ендосонографските параметри също не се установява статистически значима разлика между двете групи (Таблицы 40 и 41).

Таблица 38 Сравняване на ендосонографските съдови параметри – варикозен размер (mm), para-ECV (mm) и peri-ECV (mm) (Independent Samples t-test)

Показател	Кървене в миналото	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Варикозен размер	да	42	10.23	10.00	2.47	5.50	14.60	0.258
	не	38	9.32	9.00	3.17	5.30	17.00	
Para-ECV	да	42	6.35	5.20	3.64	2.80	17.10	0.026
	не	38	4.41	4.20	2.04	1.70	9.10	
Peri-ECV	да	42	4.60	3.60	3.02	1.70	12.50	0.077
	не	38	3.31	3.00	1.89	0.00	9.50	



Фиг. 20 ROC крива при cut-off за para-ECV 4.5 mm

Таблица 39 AUCROC анализ при при cut-off за para-ECV – Mann Witney test

Показател	AUC	SE	p	95% CI	
Para-ECV	0.677	0.076	0.031	0.29	0.825
Показател	cut-off	Чувствителност (%)		Специфичност (%)	
Para-ECV	4.50	62.96		58.33	
	5.25	44.40		70.80	
	6.10	33.30		79.20	
	7.75	25.90		91.70	

Таблица 40 Сравняване на ендосонографски доловими перфорантни вени (Fisher's Exact Test)

Перфорантни вени		Кървене в миналото		Общо	p
		Да	Не		
Да	N	40	33	73	0.331
	%	95.2%	86.8%	91.25%	
Не	N	2	5	7	
	%	4.8%	13.2%	8.75%	
Общо	N	42	38	80	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

Таблица 41 Сравняване на кръвоток в ендосонографските съдови параметри при двете групи (Independent Samples t-test)

Показател	Кървене в миналото	N	Mean	SD	p
Варикозен Кръвоток (cm/sec)	да	31	12.16	2.83	0.934
	не	30	12.25	2.29	
Кръвоток Para-ECV (cm/sec)	да	31	12.52	3.29	0.102
	не	30	10.68	1.60	
Кръвоток Peri-ECV (cm/sec)	да	31	10.21	2.44	0.432
	не	30	10.30	1.14	

В Таблицы 42 и 43 са представени резултатите по отношение на ендосонографските параметри при пациенти, изявили първи епизод на кървене в групата подложена на първична профилактика, и такива изявили рецидивно кървене в групата подложена на вторична профилактика по време на проследяване в рамките на една година. Прави впечатление, че para-ECV и peri-ECV в групата на първичната профилактика с изява на

кървене са с по-голям диаметър спрямо тези на вторична профилактика и изява на кървене. Не се наблюдава отчетлива разлика по отношение на TD-EUS резултатите.

Таблица 42 Сравняване на размера на ендосонографските параметри при пациенти изявили първи епизод на кървене или рецидив на кървенето в рамките на едногодишно проследяване

	Варикозен размер (mm) Mean + SD±	Para-ECV (mm) Mean + SD±	Peri-ECV (mm) Mean + SD±	Наличие на перфорантни вени
Пациенти с първи епизод на кървене (n=2)	11.2 ± 1.2	9.1 ± 2.1	9.5 ± 3.1	100%
Пациенти с рецидивно кървене (n=3)	9.05 ± 1.34	4.12 ± 1.1	2.7 ± 0.42	100%

Таблица 43 Сравняване на кръвотока в ендосонографските параметри при пациенти изявили първи епизод на кървене или рецидив на кървенето в рамките на едногодишно проследяване

	Варикозен кръвоток (cm/sec) Mean + SD±	Para-ECV (cm/sec) Mean + SD±	Peri-ECV (cm/sec) Mean + SD±
Пациенти с първи епизод на кървене (n=2)	10.0 ± 0.5	11.5 ± 1.0	11 ± 0.8
Пациенти с рецидивно кървене (n=2)	12.0 ± 0.6	12.5 ± 1.0	10.0 ± 0.8

В Таблицы 44 и 45 са представени сравнени ендосонографските параметри при двете групи по отношение на пациентите с постигната ендоскопска ерадикация.

Таблица 44 Сравняване на размера на ендосонографските параметри при пациенти с постигната ендоскопска ерадикация в двете групи

Постигната ендоскопска ерадикация на вариците	Варикозен размер (mm) Mean + SD±	Para-ECV (mm) Mean + SD±	Peri-ECV (mm) Mean + SD±	Наличие на перфорантни вени
Пациенти без кървене в миналото (n=13)	6.45 ± 0.87	3.05 ± 1.26	2.34 ± 1.13	62%
Пациенти с изява на кървене в миналото (n=5)	7.17 ± 1.76	3.87 ± 0.81	2.33 ± 0.57	100%

Таблица 45 Сравняване на кръвотока на ендосонографските параметри при пациенти с постигната ендоскопска ерадикация в двете групи

Постигната ендоскопска ерадикация на вариците	Варикозен кръвоток (cm/sec) Mean + SD±	Para-ECV (cm/sec) Mean + SD±	Peri-ECV (cm/sec) Mean + SD±
Пациенти без кървене в миналото (n=10)	12.82 ± 1.78	10.13 ± 1.45	9.95 ± 0.72
Пациенти с изява на кървене в миналото (n=4)	13.2 ± 2.2	12.8 ± 1.14	9.8 ± 0.82

При всички пациенти с постигната ерадикация изходният размер на варикозните колони е по-малък (под 8 mm и съответно под 9 mm), както и този на колатералните вени. Допълнително в групата подложена на първична профилактика с комбинирана терапия, при пациентите с постигната ендоскопска ерадикация процентът ендосонографски доловими перфорантни вени е по-нисък (62%), което потенциално може да бъде фактор, предвиждащ бъдеща успешна ендоскопска ерадикация. При сравняване на резултатите от TD-EUS липсва разлика по отношение на варикозния кръвоток и кръвотока в regi-ESV, като се наблюдава по-забавен кръвоток по отношение на para-ESV при пациентите с постигната ерадикация на първична профилактика, без да може да се коментира статистически значима разлика.

4. III група: Пациенти с варици на хранопровода и варици на стомаха

4.1. Разпределение по пол и възраст

В групата на изследваните лица са включени 17 пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода и установени стомашни варици от проведени EUS или ЕГДС, респективно тези пациенти са изключени от другите групи. В групата фигурират пациенти с предходен епизод на кървене и без проява на такъв, като съответно се прилага първична и вторична профилактика. Групата е представена от 11 (64.7%) мъже и 6 (35.3%) жени, на средна възраст 54.65 г. (SD \pm 12.58 г.) (**Фиг. 21**).



Фиг. 21 Разпределение по пол на пациентите с гастроэзофагеални варици

4.2. Разпределение по етиология на ЧЦ

В групата преобладават алкохолната етиология на ЧЦ при 4 (23.5%) пациенти и вирусната такава при 8 пациенти (47.1%), представена от HBV при 2 (11.8%) и HCV при 6 пациенти (35.3%). Следват автоимунна етиология при 1 пациент (5.9%) и смесена такава при 4 пациенти (23.5%) (Фиг. 22).



Фиг. 22 Разпределение в групата спрямо етиологията на на ЧЦ

4.3. Разпределение спрямо данните от лабораторните показатели

На Таблица 46 са отразени лабораторните резултати от ПКК в групата като средни стойности (mean) и стандартни отклонения (SD).

Таблица 46 Лабораторни резултати от ПКК

	Хемо-глобин	Еритроцити	Левкоцити	MCV	MCH	Хематокрит	Тромбоцити
Mean	118.67	4.26	5.48	87.71	28.67	0.37	145.96
SD	24.64	0.72	2.54	9.98	4.11	0.07	139.52

На Таблица 47 са отразени лабораторните резултати от биохимичните показатели на групата като средни стойности (mean) и стандартни отклонения (SD).

Таблица 47 Лабораторни резултати от биохимичните показатели

	Общ билирубин	Директен билирубин	Общ белтък	Албумин	ASAT	ALAT	Алкална фосфатаза	GGT	Креатинин
Mean	40.13	18.03	77.35	35.29	49.00	31.35	133.18	98.35	73.52
SD	16.00	7.98	7.53	5.39	26.31	13.41	64.71	98.20	16.73

Спрямо стойностите от лабораторните резултати се изчислява СТР скор, като 58.8% от пациентите са СТР А, съответно 35.3% СТР В и 5.9% СТР С. Средният MELD скор в групата е 13.12 точки със SD±2.47. Тези резултати показват, че по отношение на лабораторните показатели и скоровите системи повече от половината от пациентите в групата са в компенсиран стадий на заболяването.

4.4. Разпределение спрямо данните от проведената конвенционална абдоминална ехография

Резултатите от проведената конвенционална абдоминална ехография са представени в Таблица 48. При тях както и в другите групи се оценяват следните показатели: среден размер на PV, среден размер на SV, наличие на спленомегалия, среден напречен и надлъжен размер на слезката, както и наличие на ехографски данни за наличие на асцит.

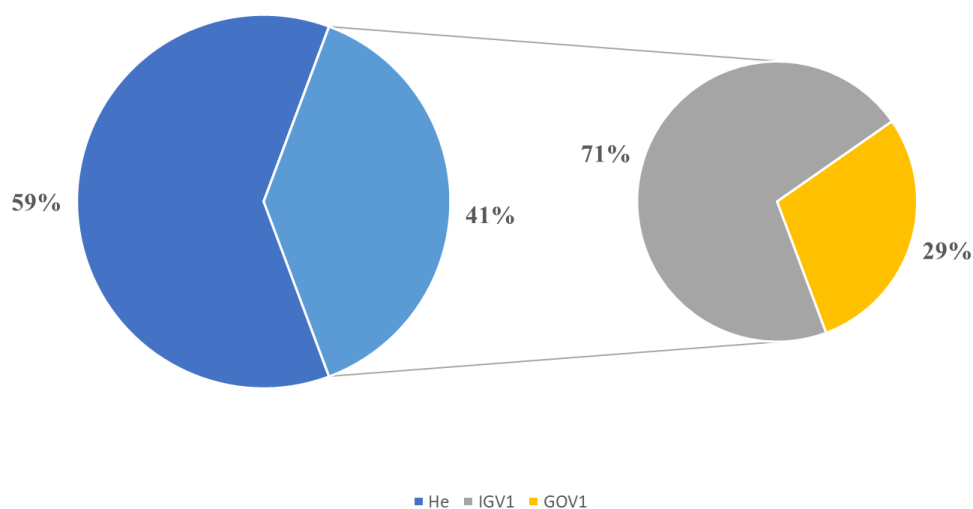
Таблица 48 Показатели от проведената конвенционална абдоминална ехография

Показател	Средна стойност (mean + SD)
Среден размер на PV в mm	15.95 SD \pm 0.07
Среден размер на SV в mm	8.6 SD \pm 1.21
Среден напречен размер на слезка в cm	5.83 SD \pm 0.85
Среден надлъжен размер на слезка в cm	15.11 SD \pm 0.55
	(брой пациенти/%)
Наличие на спленомегалия	16 (94.12%)
Наличие на асцит	5 (29.4%)

4.5. Разпределение спрямо данните от проведената ЕГДС

От извършената ЕГДС всички пациенти от една страна се оценени по това дали имат ендоскопски данни за стомашни варици, като при наличието на такива последните са класифицирани по класификацията на Sarin. Допълнително се оценява и наличието на ендоскопски промени в стомаха по типа на PHG (Фиг. 23). В групата само при 7 пациенти се описва наличието на стомашни варици при конвенционална ЕГДС (41.2%), от които 5 са определени като IGV 1 (71.4%) и 2 като GOV1 (28.6%). Наличие на промени в стомаха по типа на PHG се наблюдават при 14 пациенти от групата (82.4%).

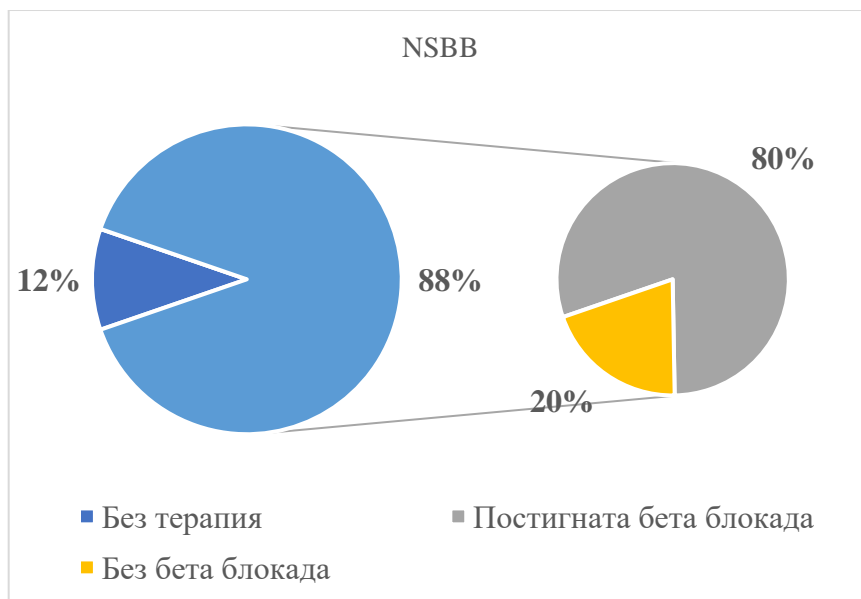
Наличие на стомашни варици от ЕГДС



Фиг. 23 Ендоскопско разпределение на пациентите от групата спрямо установими от ЕГДС стомашни варици и типа им по класификацията на Sarin

4.6. Разпределение спрямо данните от приема на NSBB

В тази група пациентите отново бяха оценени според това дали провеждат терапия и дали при тях е постигната бета-блокада. В групата 15 (88.2%) пациенти са на терапия с бета-блоккер, като всички приемат Propranolol, от които при 12 е постигната бета-блокада (80% от лекуваните и 70.6% от цялата група) (**Фиг. 24**). Средна доза Propranolol за постигане на бета-блокада е 46.7 mg (SD±17.6).



Фиг. 24 Разпределение на пациентите от групата спрямо проведена терапия с NSBB и постигната бета-блокада

4.7. Разпределение спрямо данните от проведената ендоскопска ехография (EUS)

При всички пациенти се проведе EUS за измерване на ендосонографските прогностични съдови параметри. Оценени са размер на вариците, наличие и размер на peri-ECV, наличие и размер на para-ECV, като по тези показатели и при тази група се постигна 100% диагностичен и технически успех. Резултатите за средните размери на вариците, на peri-ECV и para-ECV са представени в **Таблица 49**. При всички пациенти (100%) се установяват ендосонографски доловими перфорантни вени. Допълнително се осъществи и TD-EUS.

Таблица 49 Ендосонографски прогностични съдови параметри отразени в средна стойност (mean) и стандартно отклонение (SD)

n=17	Варикозен размер (mm)	para ECV (mm)	peri-ECV (mm)
Mean	10.79	4.9	4.41
Std. Deviation	2.38	1.82	2.75

В **Таблица 50** се сравняват ендосонографските прогностични съдови параметри в групата на пациентите с варици на стомаха (група 3) и при тези само с варици на хранопровода (група 1+2). Не се установява статистически значима разлика по отношение на ендосонографските параметри, като се наблюдава по-голям варикозен размер и такъв на peri-ECV при пациентите с варици на стомаха, както и по-голям размер на para-ECV при пациенти само с хранопроводни варици. По отношение на резултатите от TD-EUS също не се установява статистически значима разлика. При пациентите с хранопроводни варици перфоратни вени се установяват при 91.25% от тях, а при тези със стомашни варици при 100%.

Таблица 50 Сравняване на ендосонографските прогностични съдови параметри при пациентите с варици на хранопровода и варици на стомаха (Independent Samples t-test)

Показател	Тип варици	N	Mean	SD	p
Варикозен размер	Хранопроводни	80	9.8	2.83	0.242
	Стомашни	17	10.79	2.38	
Para-ECV (mm)	Хранопроводни	80	5.43	3.12	0.348
	Стомашни	17	4.9	1.82	
Peri-ECV (mm)	Хранопроводни	80	3.99	2.61	0.408
	Стомашни	17	4.41	2.75	
Варикозен Кръвоток (cm/sec)	Хранопроводни	61	12.20	2.50	0.308
	Стомашни	15	11.69	2.44	
Para-ECV (cm/sec)	Хранопроводни	61	11.82	2.87	0.248
	Стомашни	15	10.92	1.92	
Peri-ECV (cm/sec)	Хранопроводни	61	10.24	2.01	0,282
	Стомашни	15	9.89	1.98	

На **Фиг. 25** е представено разпределението на пациентите по отношение на типа стомашни варици класифицирани по Sarin според проведеното EUS изследване.



Фиг. 25 Ендосонографско разпределение според типа стомашни варици установени при пациентите

Осъществи се анализ в групата на типа варици, установени при ЕГДС и EUS и дали има промяна в класификацията на типа установени стомашни варици, като е важно да се отбележи че ендосонографският екип е “заслепен” по отношение на информацията от проведената конвенционална ЕГДС (**Таблица 51**).

Таблица 51 Сравняване на класификацията на стомашните варици от проведени ЕГДС и EUS

		EUS				Общо
		GOV 1	GOV 2	IGV 1	GOV1+2	
ЕГДС	GOV 1	1	0	0	1	2
	IGV 1	0	3	2	0	5
Общо		1	3	2	1	7

От 7 пациенти с данни за стомашни варици от конвенционалната ЕГДС само при трима се потвърждава диагнозата и от EUS изследване (42.86%),

като при останалите четирима класификацията се променя (57.14%). При един от пациентите диагностициран с GOV1 се променя диагнозата на GOV1+GOV2, съответно при конвенционалната ЕГДС не се установяват ендоскопски данни за видима варикозна колона, която да преминава през ГЕВ към фундуса на стомаха. При останалите трима пациенти, при които от ЕГДС са класифицирани като IGV1, след провеждане на EUS се установяват ендоскопски данни за комуникация между стомашните варикозни колони и тези на хранопровода, като диагнозата се променя на GOV2. Следователно от 17 пациенти диагностицирани със стомашни варици при EUS, само при 7 от тях има такива данни от ЕГДС (41.14%), съответно правилна диагноза се постига едва при трима пациенти (17.65%). Всички пациенти диагностицирани с GOV2 или IGV1 бяха подложени на обтурационна терапия с n-Butyl cyanoacrylate. По този начин при пациентите изпуснати от проведена ЕГДС, EUS позволи правилна диагноза, индивидуален подход и облитерация на стомашните варици с цел профилактиката на кървенето от тях, като такова не се наблюдава по време на проследяване от една година. Това се дължи на възможността на EUS да оценява наличието на варикозни съдове в стената на стомаха, които ендоскопски могат да бъдат пропуснати и да се интерпретират погрешно като потенциални нормални стомашни гънки.

5. IV група: Пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода и изследвани директни серумни маркери на фиброза HA и A2M

5.1. Разпределение по пол и възраст

В тази група на изследваните лица са включени 36 последователни пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода, независимо от типа приложена профилактика (първична или вторична такава), при които са изследвани серумните маркери на фиброза HA и A2M. Преобладава

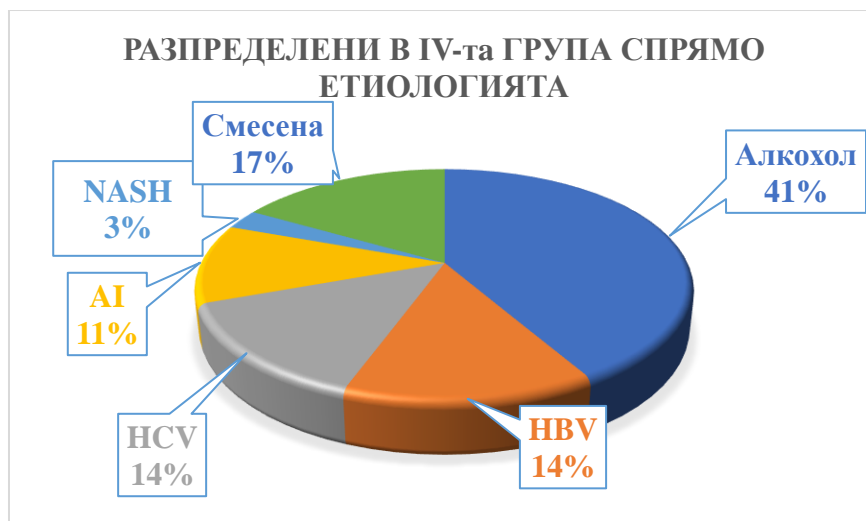
мъжкия пол – 27 мъже (75%) и 9 жени (25%), на средна възраст 55.6 г. (SD ± 11.77 г.) (Фиг. 26).



Фиг. 26 Разпределение по пол на пациентите с тежкостепенни варици на хранопровода и изследвани директни серумни маркери на фиброза

5.2. Разпределение по етиология на ЧЦ

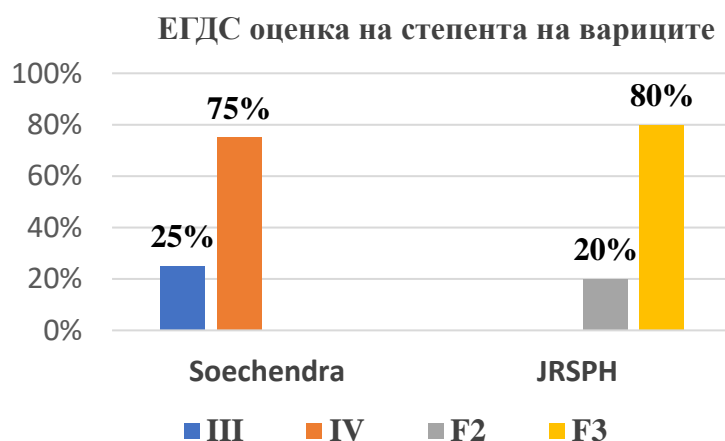
В групата преобладават алкохолната етиология на ЧЦ при 15 (41.7%) пациенти и вирусната такава общо в 27.8%, представена от HBV при 5 (13.9%) и HCV при 5 пациенти (13.9%). Следват автоимунната етиология, в която са обединени АИН, PBC и overlap синдромите при 4 пациенти (11.1%), NASH етиологията при 1 пациент (2.8%) и смесената такава при 6 пациенти (16.7%) (Фиг. 27).



Фиг. 27 Разпределение в групата спрямо етиологията на ЧЦ

5.3. Разпределение спрямо данните от проведените конвенционална ендоскопия, ендоскопска ехография, ендоскопско връзково лигиране и постигната варикозна ерадикация

Всички пациенти са оценени ендоскопски като такива с тежкостепенни варици на хранопровода и по двете заложили класификации (**Фиг. 28**).



Фиг. 28 Разпределение в групата спрямо степента на вариците от ЕГДС

Отново чрез EUS се оцени размер на вариците, наличие и размер на peri-ECV, наличие и размер на para-ECV, като по тези показатели се

постигна 100% диагностичен и технически успех. Резултатите за средните размери на вариците, на peri-ECV и para-ECV са представени в **Таблица 52**. Оцени наличието на ендосонографски доловими перфорантни вени, като такива се наблюдават при 32 пациенти (89%). Проведе се TD-EUS като се оцени кръвотока във вариците и колатералните вени (peri-ECV и para-ECV) (**Таблица 53**).

Таблица 52 Среден абсолютен размер на вариците, peri-ECV и para-ECV като ендосонографски прогностични съдови параметри отразени в средна стойност (Mean) в mm и стандартно отклонение (SD)

n=36	Варикозен размер (mm)	Para-ECV (mm)	Peri-ECV (mm)
Mean	9.56	5.1	3.55
SD	2.78	2.81	1.62

Таблица 53 Среден кръвоток във вариците, peri-ECV и para-ECV като ендосонографски прогностични съдови параметри от TD-EUS, отразени в средна стойност (Mean) в cm/s и стандартно отклонение (SD)

n=24	Варикозен кръвоток (cm/sec)	Кръвоток в Para-ECV (cm/sec)	Кръвоток в Peri-ECV (cm/sec)
Mean	12.52	10.98	10.12
SD	2.39	1.72	1.24

Пациентите в групата отново са оценени и проследени по отношение наличието на кървене по време на манипулацията, нуждата от постпроцедурно провеждане на терапия с вазоактивни медикаменти (Octreotide или Terlipressin), кървене в рамките на 14 дни и кървене в

рамките на една година след манипулацията. Оцениха се брой пациенти с успешна ерадикация на вариците, брой сеанси за нейното постигане, както и наличието на рецидив на вариците в рамките на една година след успешна ерадикация, като получените резултати са представени в **Таблицы 54 и 55.**

Таблица 54 Резултати по отношение на кървене по време на EBL, постпроцедурно или по време на проследяване

Показател	Брой пациенти (%)
Кървене по време на EBL	1 (2.8%)
Необходимост от вазоактивно лечение	1 (2.8%)
Кървене в рамките на 14 дни	0 (0%)
Кървене в рамките на 1 година	2 (5.6%)

Таблица 55 Резултати по отношение на постигната успешна ерадикация на вариците, брой сеанси за нейното постигане, както и рецидив в рамките на една година

Показател	Брой пациенти (%)
Успешно ерадикирани варици	12 (33%)
Брой сеанси за постигане на ерадикация	3 при 3 пациенти (25%)
	4 при 8 пациенти (66.7%)
	5 при 1 пациент (8.3%)
Рецидив след успешна ерадикация в рамките на една година	0 (0%)

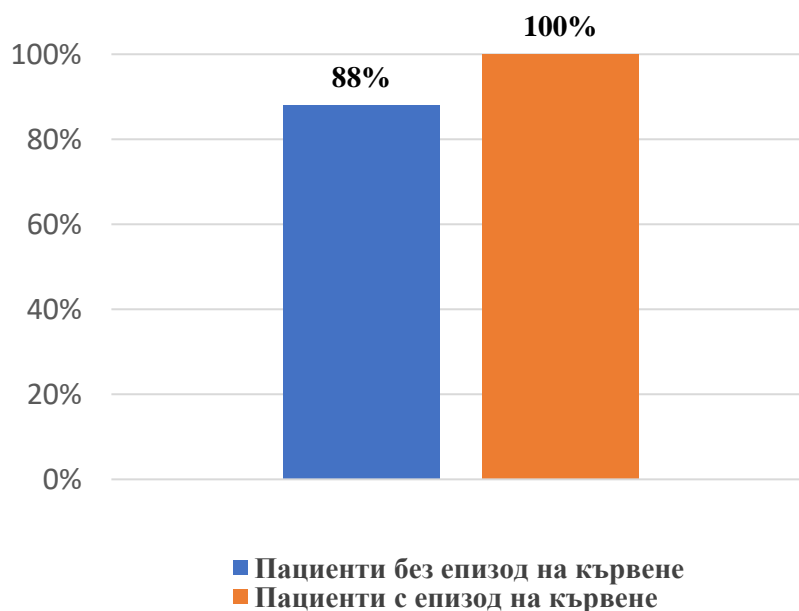
В **Таблица 56** са представени резултатите при вътрегрупово сравняване на среден варикозен размер, para-ECV, peri-ECV и ендосонографски доловими перфорантни вени (**Фиг. 29**) с цел предвиждане на пациенти,

които са рискови за изява на епизод на кървене (n=2) спрямо тези без изява на кървене (n=34) по време на проследяване.

Таблица 56 Сравняване на размера на ендосонографските параметри при пациенти изявили първи епизод на кървене, спрямо пациенти без такъв епизод

	Варикозен Размер (mm) Mean + SD±	Para-ECV (mm) Mean + SD±	Peri-ECV (mm) Mean + SD±
Пациенти с епизод на кървене (n=2)	9.05 ± 1.34	4 ± 0.5	2.7 ± 0.42
Пациенти без епизод на кървене (n=34)	9.59 ± 2.86	5.1 ± 2.9	3.6 ± 1.65

Наличие на ендосонографски доловими перфорантни вени



Фиг. 29 Разпределение на пациентите от групата спрямо ендосонографски доловими перфорантни вени при наличие и липса на кървене

В Таблица 57 са представени резултатите при вътрегрупово сравняване на ендосонографските параметри (среден варикозен размер, para-ECV, peri-ECV) с цел определяне предвиждане на успешна ендоскопска ерадикация. По отношение на наличието на ендосонографски доловими перфоратни вени, такива се наблюдават при 8 от пациентите с постигната ерадикация (61.5%), както и при всички пациенти, при които не се постига ерадикация (100%) (Таблица 58).

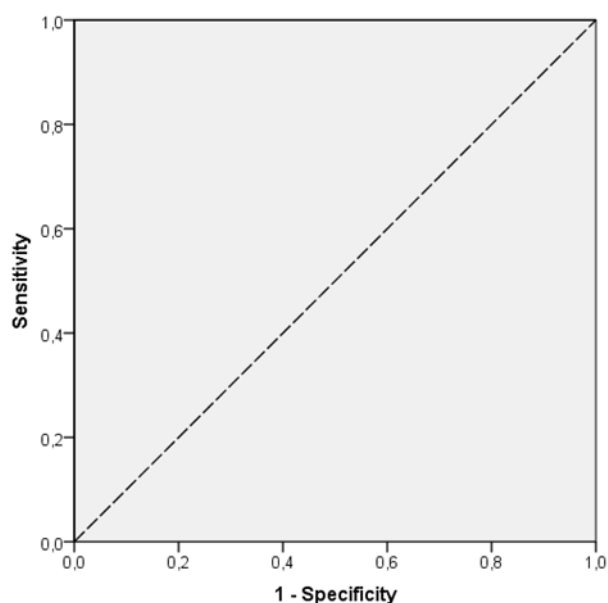
Таблица 57 Сравняване на размера на ендосонографските параметри при пациенти с постигната ендоскопска ерадикация спрямо тези, при които липса такава (Independent Samples t-test)

Показател	Постигната ерадикация	N	Mean	SD	Min	Max	p
Варикозен размер, mm	Да	12	6,43	0,79	5,30	7,90	<0,001
	Не	24	11,12	1,98	8,00	14,60	
Размер на para-ECV, mm	Да	12	3,10	1,05	1,70	5,30	0,001
	Не	24	6,13	2,88	3,20	15,50	
Размер на Peri-ECV, mm	Да	12	2,49	0,67	1,50	3,80	0,004
	Не	24	4,08	1,70	2,40	9,50	

Таблица 58 Сравняване на наличието на ендосонографски доловими перфоратни вени при пациенти с постигната ендоскопска ерадикация спрямо тези, при които липса такава (Fisher's Exact Test)

Наличие на перфоратни вени		Постигната ерадикация		Общо	p
		Да	Не		
Да	N	8	24	32	0,008
	%	66,7%	100,0%	88,9%	
Не	N	4	0	4	
	%	33,3%	0,0%	11,1%	
Общо	N	12	24	36	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

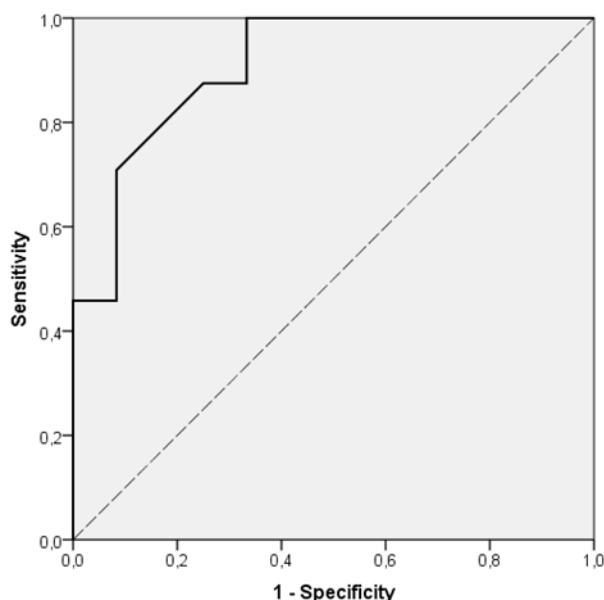
При сравняване на резултатите чрез използване на Independent samples T test се установява статистически значима разлика спрямо размера на ендосонографските параметри с цел предвиждане на такива, показващи по-лесно постигане на ендоскопска ерадикация, както и статистически значима разлика по отношение наличие на ендосонографски доловими перфорантни вени, като липсата на такива са предиктивен фактор за успешна ендоскопска ерадикация. При осъществяване на AUROC анализ за отделните параметри при cut-off стойност за варикозен размер под 7.95 mm се получава чувствителност и специфичност от 100% за предвиждане на ендоскопска ерадикация в тази група (**Фиг. 30** и **Таблица 59**), при cut-off стойност за para-ECV под 3.9 mm се получава чувствителност 87.5% и специфичност от 75% за предвиждане на ендоскопска ерадикация (**Фиг. 31** и **Таблица 60**), и при cut-off стойност за regi-ECV под 2.95 mm се получава чувствителност 79.2% и специфичност от 75% за предвиждане на ендоскопска ерадикация (**Фиг. 32** и **Таблица 61**).



Фиг. 30 ROC крива за варикозен размер при cut-off от 7.95 mm

Таблица 59 AUCROC анализ при при cut-off за варикозен размери 7.95 – Mann Whitney test

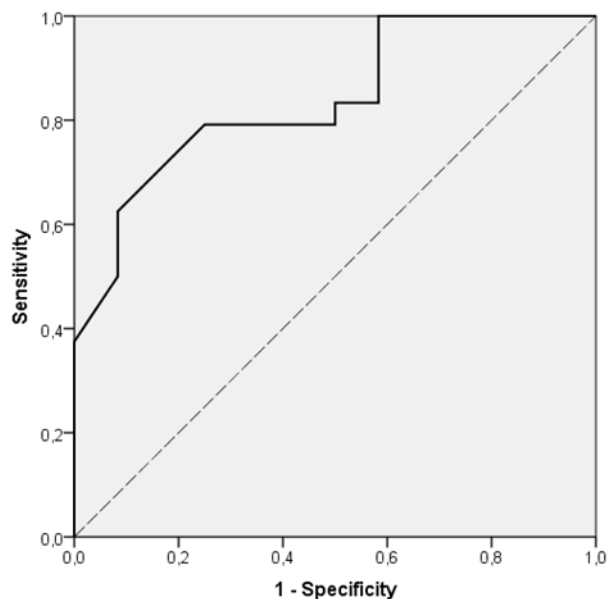
Показател	AUC	SE	p	95% CI	
Варикозен размери, mm	1.0	0.000	<0.001	1.0	1.0
Показател	cut-off	Чувствителност (%)		Специфичност (%)	
Варикозен размери, mm	7.95	1.000		1.000	



Фиг. 31 ROC крива за para-ECV при cut-off от 3.9 mm

Таблица 60 AUCROC анализ при при cut-off за para-ECV 3.9 mm – Mann Whitney test

Показател	AUC	SE	p	95% CI	
Para-ECV, mm	0.910	0.053	<0.001	0.806	1.000
Показател	cut-off	Чувствителност (%)		Специфичност (%)	
Para-ECV, mm	3.9	0.875		0.750	



Фиг. 32 ROC крива за peri-ECV при cut-off от 2.95 mm

Таблица 61 AUCROC анализ при при cut-off за peri-ECV 2.95 mm – Mann Witney test

Показател	AUC	SE	p	95% CI	
Peri-ECV, mm	0.839	0.067	0.001	0.707	0.970
Показател	cut-off	Чувствителност (%)		Специфичност (%)	
Peri-ECV, mm	2.95	0.792		0.750	

5.4. Разпределение спрямо данните от серумните маркери на фиброза

При всички пациенти в групата се осъществи изследване на серумните маркери на фиброза HA и A2M, като резултатите за средна стойност и SD са отразени в **Таблица 62**.

Таблица 62 Нива на директните серумни маркери на фиброза HA и A2M

Показател	N	Mean	SD	Min	Max
HA	36	209.58	134.51	47.00	480.00
A2M	36	3885.47	471.32	2982.00	5234.00

Осъществи се анализ по отношение на корелация спрямо нивата на серумните маркери на фиброза и абсолютен размер на ендосонографските параметри, както и по отношение наличие на ендосонографски доловими перфорантни вени. Статистически значима корелация се наблюдава по отношение на серумните нива на HA, като е най-изразена праволинейна такава спрямо нивата на HA и абсолютен размер на варикозните съдове в стената – $R=0.934$ и по-слабо изразена по отношение на peri-ECV – $R=0.582$ (**Таблица 63**). Тъй като не се установяват ендосонографски доловими перфорантни вени при 4 пациенти не може да бъде коментирана статистически значима разлика, но правят впечатление по-ниските стойности на HA при пациентите без налични перфорантни вени от EUS (**Таблица 64**). По отношение серумните нива на A2M не се установява статистически значима корелация с абсолютен размер на ендосонографските параметри (**Таблица 65**), като отново правят впечатление по-ниските стойности на A2M при тези пациенти (**Таблица 66**).

Таблица 63 Корелационен анализ за нива на HA и абсолютен размер на ендосонографските параметри – Pearson Correlation

Correlation		R	p
HA	Варикозен размер, mm	0.934	<0.001
HA	Para-ECV, mm	0.691	<0.001
HA	Peri-ECV, mm	0.582	<0.001

Таблица 64 Съпоставяне на серумните нива на НА и наличие на ендосонографски доловими перфорантни вени – Independent Samples t-test

Наличие на перфорантни вени	N	НА				p
		Mean	SD	Min	Max	
Да	32	224.53	135.34	47.00	480.00	n/a
Не	4	90.00	19.65	63.00	106.00	

n/a – няма резултат (има малко случаи в група без перфорантни вени)

Таблица 65 Корелационен анализ за нива на А2М и абсолютен размер на ендосонографските параметри – Pearson Correlation

Correlation		R	p
A2M	Варикозен размер, mm	0.282	0.096
A2M	Para-ECV, mm	0.134	0.435
A2M	Peri-ECV, mm	0.119	0.490

Таблица 66 Съпоставяне на серумни нива на А2М и наличие на ендосонографски доловими перфорантни вени - Independent Samples t-test

Наличие на перфорантни вени	N	А2М				p
		Mean	SD	Min	Max	
Да	32	3926.34	472.75	2982.00	5234.00	n/a
Не	4	3558.50	349.14	3342.00	4078.00	

При вътрегрупов анализ на серумните нива на фиброза като предиктори за кървене в рамките на една година, поради наличие на кървене само при двама пациенти в групата не може да бъде коментирана статистически значима разлика, но се установяват по-ниски нива на НА при пациентите с епизод на кървене спрямо тези без такъв и по-високи нива на А2М при тези с кървене (**Таблицы 67 и 68**).

Таблица 67 Съпоставяне на средни серумни нива на НА и епизод на кървене по време на проследяване

Кървене по време на проследяване	НА				
	N	Mean	SD	Min	Max
Да	2	146.00	65.05	100.00	192.00
Не	34	213.32	137.13	47.00	480.00

Таблица 68 Съпоставяне на средни серумни нива на А2М и епизод на кървене по време на проследяване

Кървене по време на проследяване	А2М				
	N	Mean	SD	Min	Max
Да	2	4200.50	125.16	4112.00	4289.00
Не	34	3866.94	478.29	2982.00	5234.00

При вътрегрупов анализ на серумните нива на фиброза като предиктори за постигане на успешна ендоскопска ерадикация се установява статистически значима разлика по отношение и на двата показателя (**Таблицы 68 и 69**).

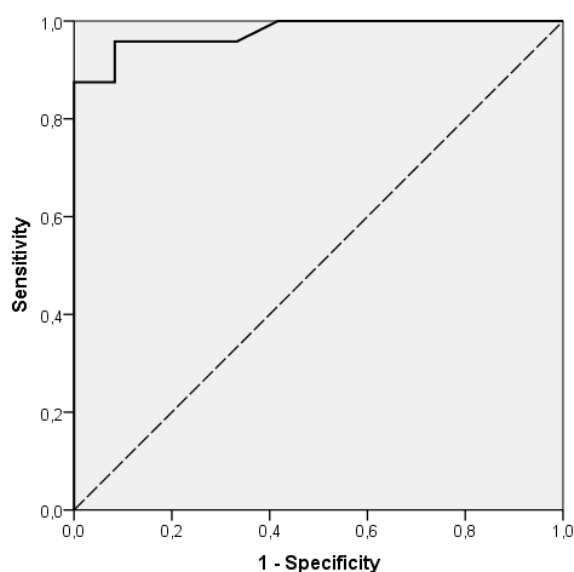
Таблица 68 Съпоставяне на средни серумни нива на НА като предиктивен фактор за постигане на ендоскопска ерадикация - Independent Samples t-test

Постигната ерадикация	НА					p
	N	Mean	SD	Min	Max	
Да	12	88.42	24.43	47.00	137.00	<0.001
Не	24	270.17	125.54	100.00	480.00	

Таблица 69 Съпоставяне на средни серумни нива на А2М като предиктивен фактор за постигане на ендоскопска ерадикация - Independent Samples t-test

Постигната ерадикация		А2М				p
		Mean	SD	Min	Max	
Да	12	3548.50	360.52	2982.00	4080.00	0.001
Не	24	4053.96	432.46	3353.00	5234.00	

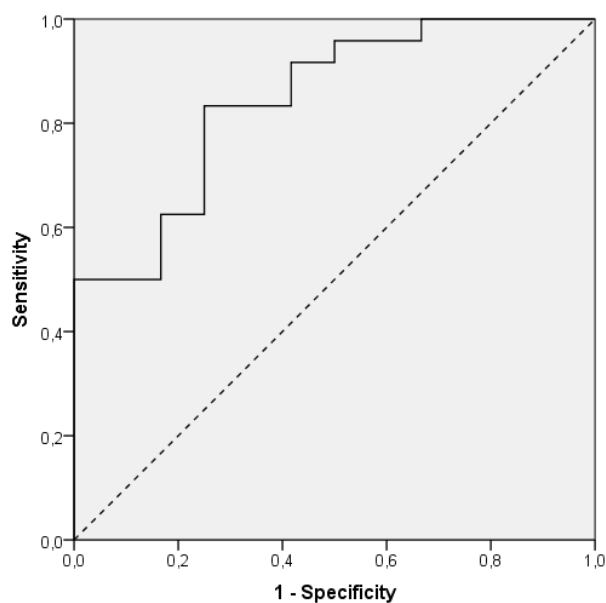
При осъществяване на ROC анализ за отделните параметри при cut-off стойност за НА под 109.5 ng/ml mm се получава чувствителност 95.8% и специфичност 91.7% за предвиждане на ендоскопска ерадикация с площ по кривата 0.977 (**Фиг. 33** и **Таблица 70**), при cut-off стойност за А2М под 3775.00 се получава чувствителност 83.3% и специфичност 75% за предвиждане на ендоскопска ерадикация, и площ под кривата от 0.844 (**Фиг. 34** и **Таблица 71**).



Фиг. 33 ROC крива за НА при cut-off от 109.5 ng/ml

Таблица 70 AUCROC анализ при cut-off от 109.5 ng/ml – Mann Witney test

Показател	AUC	SE	p	95% CI	
НА, ng/ml	0.977	0.020	<0.001	0.938	1.00
Показател	cut-off	Чувствителност (%)		Специфичност (%)	
НА, ng/ml	109.5	0.958		0.917	



Фиг. 34 ROC крива за А2М при cut-off от 3775.00 ng/ml

Таблица 71 AUCROC анализ при cut-off от 3775.00 ng/ml – Mann Witney test

Показател	AUC	SE	p	95% CI	
A2M, ng/ml	0.844	0.068	0.001	0.938	0.976
Показател	cut-off	Чувствителност (%)		Специфичност (%)	
A2M, ng/ml	3775.00	0.833		0.750	

VII. ОБСЪЖДАНЕ

В дисертационния труд са представени резултатите от изследване на ендосонографски прогностични съдови параметри за предвиждане на ендоскопска ерадикация, рецидив и кървене на езофагеални варици при пациенти с ЧЦ. Изследвани са и директни серумни маркери на фиброза (HA и A2M), корелация с ендосонографските параметри и ролята им за предвиждане на ерадикация, рецидив и кървене. Пациентите са разделени в две основни групи според това дали се наблюдава кървене в миналото и съответно дали се осъществява първична или вторична профилактика. В третата група са включени пациенти с диагностицирани стомашни варици от проведена ЕГДС и/или EUS, като е сравнена диагностичната точност на двата метода. Допълнително се обособи и четвърта група пациенти, при които са изследвани и директни серумни маркери на фиброза. Ендосонографските прогностични съдови параметри, измерени във всички групи чрез EUS са: варикозен размер, размер на рага-ESV и regi-ESV, варикозен кръвоток, кръвоток в рага-ESV и regi-ESV, както и наличие на ендосонографски доловими перфорантни вени. Получените резултати са сравнени в двете основни групи с цел откриване на ендосонографска прилика или разлика при пациентите подложени на първична и вторична профилактика, както и вътрегрупово с цел откриване на прогностични параметри предсказващи успешна ерадикация, рецидив след успешна ерадикация, първи епизод на кървене или съответно рецидивно такова. Анализираха се получените резултатите от серумните маркери на фиброза за предсказване на успешна ерадикация, рецидив след успешна ерадикация, кървене по време на проследяване и корелация на серумните маркери на фиброза с ендосонографските параметри.

1. I група: Пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода, подложени на първична профилактика

В групата на изследваните лица са включени 38 пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода, подложени на първична ендоскопска профилактика.

Резултатите в тази група показват следното: превалява мъжкият пол, преобладава вирусната етиология на заболяването, следвана от алкохолната такава. Пациентите по отношение на CTP скор са в компенсирани стадии на заболяването, като преобладава клас А. Средният MELD скор в групата е 13.39 точки със SD±2.89.

Ендоскопски пациентите са класифицирани по Sochendra с III-та степен и IV-та степен варици и като F2 и F3 по JRSPH, съответно всички пациенти са с тежкостепенни варици. В групата при 27 пациенти е постигната бета-блокада (82% от лекуваните и 74% от цялата група), съответно при тази група пациенти по време на проучването е приложена успешно първична профилактика с комбинирана терапия (NSBB и EBL). При всички пациенти не е възможно да бъде постигната бета-блокада, както бе представено и в литературния обзор. Някои пациенти не понасят добре терапията, като допълнително съществуват състояния, при които се препоръчва спиране на терапията с NSBB. Друг важен момент е и кълмплаянса на пациентите, който е труден при една декомпенсирана ЧЦ, поради което е необходимо допълнително активно поведение на близките за успешно осъществяване на терапията.

При провеждане на EUS в групата по отношение на размера на вариците, наличие и размер на peri-ESV, както и наличие и размер на para-ESV е постигнат 100% диагностичен успех, като ендосонографски доловими перфорантни вени се откриват при 33 пациенти (87%). Допълнително се извърши TD-EUS в групата, като се оцени кръвотока на вариците и колатералите (para-ESV и peri-ESV).

Кървене в рамките на една година в тази група се наблюдава при двама пациенти (5.2%), като по отношение на ендосонографските параметри се

установява по-голям изходен размер на peri-ECV и para-ECV при пациентите с епизод на кървене, което може потенциално да определи по-стриктно проследяване и прилагане на индивидуален подход при тези пациенти. По отношение на TD-EUS се установява по-бавен кръвоток във вариците при пациентите с първи епизод на кървене и по-бърз в колатералите. Според данните от проучванията в литературата, кървенето от варици на хранопровода в рамките на една година варира между 5% и 15% [138]. В едно от малкото проучвания изследващи ендосонографски параметри като риск от кървене, Jeong SW, и съавт. (2017) установяват, че диаметърът на para-ECV е единственият значим рисков фактор за кървене, като такова в рамките на една година се наблюдава при 6.94% от пациентите [98].

Ендоскопска ерадикация се постигна при 13 от пациентите (34.2%), като не се наблюдава рецидив след успешно постигната такава в рамките на една година. Като недостатъци могат да се изтъкнат необходимостта за закупуване от страна на пациентите на ендоскопския сет за провеждане на EBL, както и минималният едномесечен интервал наложен от НЗОК за рехоспитализация при пациентите за спазване на критериите по клиничната пътека. При сравняване на ендосонографските параметри вътрегрупово с цел определяне предвиждане на успешна ендоскопска ерадикация не се установява статистически значима разлика с цел предсказване на такива, показващи по-лесно постигане на ерадикация. Прави впечатление изходно по-малкият размер на всички ендосонографски параметри при пациентите с постигната ерадикация. При пациентите с липса на ендосонографски доловими перфорантни вени подложени на първична профилактика с комбинирана терапия, впоследствие се постига успешна ерадикация. Установява се статистически значима разлика, като липсата на ендосонографски доловими перфорантни вени се явява предиктивен фактор за постигане на ендоскопска ерадикация. От проведен TD-EUS при пациентите с постигната ендоскопска ерадикация се установява по-бърз кръвоток във варикозните колони и по-бавен такъв в колатералите, като не се постига статистически значима разлика.

При сравнение на резултатите с докладваните проучвания в литературата, Masalaite L, и съавт. (2015) съобщават, че 30% от пациентите след EBL манифестират ранен варикозен рецидив в рамките на шест месеца, като размерът на peri-ESV е свързан с по-висок риск от варикозен рецидив в рамките на шест месеца ($p=0.041$) [232]. Zheng J, и съавт. (2019) съобщават, че 93.5% от пациентите изявяват рецидив на хранопроводните варици при 3-годишно проследяване. Времето на рецидив след ерадикация е 13.4 месеца (13.4 ± 9.2 месеца) [240]. Krige J, и съавт. (2020) докладват успешна ерадикация при 45% от пациентите, и рецидив при 62% от тях по време на проследяване [299]. Важно е да се отбележи, че докладваните резултати в литературата са по отношение на проведена вторична профилактика и в повечето случаи пациентите не са били на терапия с NSBB. В нашето проучване са изпълнени последните препоръки на EASL (2018) и Baveno VII (2022), като са включени пациенти, подложени на терапия с NSBB, което е стандарт за провеждане на първична профилактика. Чрез допълнително провеждане на EBL при тези пациенти се осигурява комбинирана първична профилактика, която потенциално може да има полза за по-трайна ендоскопска ерадикация, което следва да бъде доказано или отхвърлено в бъдещи рандомизирани проучвания [33, 138, 237].

2. II група: Пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода, подложени на вторична профилактика

В групата на изследваните лица са включени 42 пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода, подложени на вторична ендоскопска профилактика.

В тази група отново превалява мъжкият пол, както и преобладава вирусната етиология на заболяването, следвана от алкохолната такава. Пациентите по отношение на CTP скор са разпределени почти равномерно на компенсирани и декомпенсирани такива. Средният MELD скор в групата е 12.33 точки със $SD \pm 2.96$.

Ендоскопски всички пациенти са класифицирани по Sochendra с III-та степен и IV-та степен варици и като F2 и F3 по JRSPH, съответно отново всички пациенти са с тежкостепенни варици. При 28 пациенти е постигната бета-блокада (77.78% от лекуваните и 66.67% от цялата група), съответно при тези пациенти по време на проучването е приложена успешно вторична профилактика с комбинирана терапия (NSBB и ЕВЛ). В тази група също не е постигната бета-блокада при всички пациенти и както бе вече отбелязано не при всички пациенти с ЧЦ е възможно да бъде постигната такава.

Проведе се EUS за оценка на ендосонографските параметри (размер на вариците, наличие и размер на peri-ECV, наличие и размер на para-ECV) с отново постигане на 100% диагностичен успех, като ендосонографски доловими перфорантни вени се откриват при 40 пациенти (95%). Допълнително се извърши TD-EUS в групата като се оцени кръвотока на вариците и колатералите (para-ECV и peri-ECV).

При 5 пациенти (11.9%) в групата се наблюдава кървене по време на манипулацията, което наложи прилагане на вазоактивни медикаменти (Terlipressin или Octreotid), като на фона на медикаментозното лечение не се наблюдава активна хеморагия по време на болничния престой.

Рецидивно кървене в рамките на една година се установява при трима пациенти (7.14%), като интересното в тази група е, че по отношение на ендосонографските параметри се наблюдава по-малък среден изходен размер на вариците в стената, peri-ECV и para-ECV при пациентите с епизод на кървене, което е в противоречие на получените резултати в първата група и като цяло с докладваните в литературата данни. Този феномен няма категорично обяснение, като от една страна може да се дължи на малкия брой пациенти, изявили кървене по време на проследяването и от друга да показва комплексността на пациентите с ЧЦ. В проучването не е осъществявано директно или индиректно измерване на порталното налягане, като това се приема за лимитиращ фактор.

По отношение на постигната ендоскопска ерадикация, такава се установява при 5 от пациентите (11.9%), като рецидив след успешно постигната ендоскопска ерадикация не се наблюдава в рамките на една година. При сравняване на ендосонографските параметри вътрегрупово с цел определяне предвиждане на успешна ендоскопска ерадикация, прави впечатление по-малкия изходен размер на самите варикозни колони и почти двойно по-малък размер на peri-ECV и para-ECV при пациентите с постигната ендоскопска ерадикация, без да се постига статистически значима разлика вътрегрупово. Отново не се наблюдава рецидив в рамките на една година на фона на комбинираната терапия с NSBB и EBL, която е приета за стандарт в препоръките на EASL (2018) и Baveno VII (2022) относно провеждането на вторична профилактика [33, 138].

3. Сравняване на получените резултати в първите две групи

С цел откриване на разлика при пациентите с тежкостепенни варици на хранопровода с и без епизод на кървене се осъществи сравняване на получените резултати по всички показатели в обсъжданите по-горе групи.

Двете групи не се различават статистически по отношение на пол, възраст и етиология на заболяването. При сравняване на лабораторните показатели от ПКК и биохимия се установява статистически значима разлика между двете групи само по отношение на левкоцитите, като в групата с минало кървене те са по-ниски в сравнение с групата без изява на кървене, което може да бъде обяснено с по-напредналото заболяване при тях и възможна изява на хиперспленизъм. По отношение на броя на тромбоцитите разликата е гранично сигнификантна, като в групата на пациентите с епизод на предходно кървене средната стойност е 88.3 в сравнение с 144.6 при тези без кървене в миналото.

При изчисляване на скоровите системи в групата без кървене в миналото преобладават пациенти в компенсиран СТР А стадий, докато в другата група

процентно се увеличават пациентите в декомпенсиран СТР В стадий, без да се постига статистически значима разлика в двете групи. Спрямо MELD скората разликата е 1 точка и то в полза на групата без изява на кървене в миналото.

По отношение на терапията с NSBB и в двете групи е висок процентът на лекуваните, както и на успешно постигнатата бета-блокада, като не се установява статистически значима разлика по тези два показателя, както и по отношение на средно необходимата доза Propranolol за постигането на успешна бета-блокада.

От проведена абдоминална ехография липсва статистически значима разлика в двете групи, както и липсва такава по отношение на ендоскопската оценка на вариците по двете заложи класификации, което показва че в нашето проучване не може ехографски или ендоскопски да бъдат разграничени пациентите с предходен епизод на кръвоизлив спрямо тези без такъв.

Предвид факта, че двете групи не могат да бъдат разграничени по отношение на демографски признаци, лаборатория, конвенционална абдоминална ехография и ЕГДС е необходимо търсене на допълнителни методи, които потенциално да индивидуализират подхода при пациентите с ЧЦ и тежкостепенни варици на хранопровода, защото според настоящите препоръки на EASL (2018) и Baveno VII (2022) първичната профилактика трябва да се осъществява само с NSBB, като някои пациенти могат да имат полза от първична профилактика с комбинирана терапия, но липсват критерии за конкретна такава препоръка [33, 138].

Именно поради тази причина в нашето проучване се заложи сравняване на ендосонографските параметри в двете групи с цел откриване на ендосонографска прилика или разлика. При сравняване на получените EUS резултати по отношение на варикозния размер не се установява статистически значима разлика между двете групи, при по-голям такъв при пациентите с предходен епизод на кървене, като подобен резултат се получава за peri-ECV ($p=0.077$). Не се установява статистически значима разлика по отношение на

резултатите от TD-EUS (варикозан кръвоток и кръвоток в para-ECV и peri-ECV). Статистически значима разлика се установява между двете групи по отношение на para-ECV ($p=0.026$), като размерът им е по-голям при пациентите с предходно кървене и при cut-off от 4.5 mm се получава площ под кривата 0.677 при сравнително ниска чувствителност 62.96% и специфичност от 58.33% спрямо този показател. При по-висока cut-off стойност на параметъра се увеличава специфичността, но за сметка на по-ниска чувствителност, като при размер на para-ECV над 7.75 mm специфичността достига 91.7% при чувствителност едва 25.9%. При оценка на ендосонографски доловимите перфорантни вени не се установява статистически значима разлика между двете групи ($p=0.331$). Предвид факта, че само по един параметър се постига статистически значима разлика и то при сравнително ниска чувствителност и специфичност, EUS към настоящия момент не може да бъде препоръчан като метод за разграничаване на пациенти с предходен епизод на кървене спрямо такива без епизод в миналото.

По отношение на ендосонографските параметри при проява на първи епизод на кървене и рецидивно такова по време на проследяване се установява, че при пациентите с изява на първи епизод на кървене para-ECV и peri-ECV са с по-голям размер. Това може потенциално да е в подкрепа на провеждане на по-стриктен контрол и комбинирана първична профилактика при тях, като за момента в литературата няма данни за категорични cut-off стойности на ендосонографските параметри, определящи високорискови пациенти за изява на първо кървене. При пациентите с рецидивно кървене е изненада отчетеният по-малък размер на колатералите спрямо този при пациентите с изява на първи епизод на кървене. По отношение на резултатите от TD-EUS не се установяват определени прогностични стойности на параметрите с цел предвиждане на първи епизод на кървене или рецидивно такова.

При пациенти с постигната ерадикация данните сочат, че при пациентите подложени на вторична профилактика се получава по-нисък процент на успешна ендоскопска ерадикация – 11.9% сравнен с 34.2% при пациентите

подложени на първична профилактика. Също така, необходимият среден брой сеанси на EBL за постигане на успешна ендоскопска ерадикация при пациентите с вторична профилактика е по-голям (средно 4.2 сеанса при пациентите подложени на вторична профилактика спрямо 3.3 сеанса тези на първична профилактика). Факторите, които определят по-ниският процент успешна ерадикация са много, включително и изтъкнатите по-горе лимитиращи такива, но най-вероятно като основен такъв се явява потенциално по-високото портално налягане при пациентите, които са имали изява на варикозно кървене. По отношение на ендосонографските прогностични съдови параметри при пациентите и в двете групи с постигната ендоскопска ерадикация се наблюдава по-малък размер на варикозните колони (6.45 ± 0.87 mm при пациенти на първична профилактика и съответно 7.17 ± 1.76 mm при пациенти на вторична такава), както и по-малък размер на колатералните вени. Допълнително в групата подложена на първична профилактика с комбинирана терапия, при пациентите с постигната ендоскопска ерадикация процентът на ендосонографски доловими перфорантни вени е по-нисък (62%), съответно при всички пациенти с липса на ендосонографски доловими перфорантни вени в групата се постига ендоскопска ерадикация впоследствие, като се установява статистически значима разлика и този ендосонографски показател се явява прогностичен такъв. По отношение на резултатите от TD-EUS не се установяват определени прогностични стойности на параметрите с цел предвиждане на успешна ерадикация, като се отчита по-бавен кръвоток във вариците и рага-ESV при пациентите подложени на първична профилактика. Сравнено с литературните данни, в нашето проучване като цяло получаваме по-нисък процент успешна ендоскопска ерадикация – 34.2% при пациентите подложени на първична профилактика и съответно 11.9% при пациентите с вторична такава, но се наблюдава трайна ерадикация и липса на рецидив в рамките на една година при прилагане на комбинирана терапия.

4. III група: Пациенти с варици на хранопровода и варици на стомаха

В групата на изследваните лица са включени 17 пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода и установени стомашни варици от проведени EUS или ЕГДС.

В тази група отново превалира мъжкият пол, както и преобладава вирусната етиология на заболяването, следвана от алкохолната такава. Пациентите по отношение на СТР скор са разпределени почти равномерно на компенсирани и декомпенсирани такива. Средният MELD скор в групата е 13.12 точки със $SD \pm 2.47$. В групата 15 (88.2%) пациенти са на терапия с бета-блокатор, като всички приемат Propranolol, от които при 12 е постигната бета-блокада (80% от лекуваните и 70.6% от цялата група), като резултатите са съпоставими с данните получени при пациентите само с варици на хранопровода.

И в тази група при всички пациенти се проведе EUS за измерване на ендосонографските прогностични съдови параметри, като отново се постигна 100% диагностичен и технически успех. Осъществи се и TD-EUS за оценка на параметрите на кръвотока във варикозните съдове. При сравняване на получените резултати в групата с варици на стомаха (група 3) и при тези само с варици на хранопровода (група 1+2), не се установява статистически значима разлика по отношение на еносонографските параметри, като се наблюдава по-голям варикозен размер и такъв на $regi$ -ECV при пациентите с варици на стомаха, както и по-голям размер на $para$ -ECV при пациенти само с хранопроводни варици. Спрямо резултатите от TD-EUS се установява минимална разлика по отношение на кръвотока, като той е с по-ниски стойности при пациенти със стомашни варици, без да се установява статистически значима разлика. При пациентите с хранопроводни варици перфорантни вени се откриват при 91.25%, а при тези със стомашни варици при 100%. В нашето проучване не се установяват ендосонографски прогностични параметри, които да могат да предвидят наличието на стомашни варици.

Предимството на EUS по отношение на стомашните варици е възможността за директно визуализиране на варикозните колони в стената на стомаха. GV са разположени в субмукозния слой на стомаха, което е предпоставка трудно да се разграничат от изразени стомашни гънки или субмукозни лезии при конвенционална ендоскопия. Счита се, че това е най-вероятната причина, поради която EUS превъзхожда горната ендоскопия при идентифицирането на GV [212, 213, 218-221]. В нашето проучване се осъществи вътрегрупов анализ на типа варици установени при ЕГДС и EUS, съответно дали при всички пациенти има данни за стомашни варици от проведена ЕГДС и налага ли се промяна в класификацията на типа установени стомашни варици. Като недостатък се отчита липсата на друг образен метод за потвърждение наличието и типа на стомашните варици, което не е заложено в дизайна на нашето проучване поради определени лимитиращи фактори. От получените резултати при 17 пациенти диагностицирани със стомашни варици от EUS, само при 7 от тях има такива данни от ЕГДС (41.14%), което означава, че 10 пациенти с наличие на стомашни варици ще бъдат пропуснати ако не бъде проведен EUS, като най-често пропускания тип стомашни варици е GOV1 при 7 пациенти. Съвпадение в диагнозата от ЕГДС и EUS се установява едва при трима пациенти (17.65%), като най-често се налага промяна в диагнозата от IGV1 в GOV2 поради наличие на ендосонографски данни за комуникация между стомашните и хранопроводните варици. Според препоръките на EASL (2018) и Baveno VII (2022) наличието на GOV1 не е контраиндикация за извършване на EBL при пациентите, но при наличие на GOV2 или IGV1 се препоръчва провеждане на ендоскопска облитерация на стомашните варици в допълнение на EBL [33, 138]. При всички пациенти диагностицирани с GOV2 или IGV1 се осъществи obturационна терапия с n-Butyl cyanoacrylate. По този начин при пациентите изпуснати от проведена ЕГДС, EUS позволи не само правилна диагноза, но и индивидуален подход, чрез облитерация на стомашните варици, като кървене от стомашни варици не се наблюдава по време на проследяването.

5. IV група: Пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода и изследвани директни серумни маркери на фиброза НА и А2М

В тази група на изследваните лица са включени 36 последователни пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода, независимо от типа приложена профилактика (първична или вторична такава), при които са изследвани директни серумни маркери на фиброза НА и А2М. Това проучване се осъществи благодарение на спечелен проект за финансиране към Медицински университет – София, Съвет за медицинска наука, финансиращ научни изследвания, конкурс „ГРАНТ-2020“, договор № Д-137/26.06.2020 г.

При вътрегрупов анализ на серумните нива на фиброза като предиктори за кървене в рамките на една година се установяват по-ниски нива на НА при пациентите с епизод на кървене спрямо тези без такъв и по-високи нива на А2М при тези с изява на кървене по време на проследяване.

При вътрегрупов анализ на серумните нива на фиброза като предиктори за постигане на успешна ендоскопска ерадикация се установява статистически значима разлика по отношение и на двата показателя ($p < 0.001$ за НА и $p = 0.001$ за А2М). При осъществяване на ROC анализ за отделните параметри при cut-off стойност за НА под 109.5 ng/ml mm се получава чувствителност 95.8% и специфичност от 91.7%, а при cut-off стойност за А2М под 3775.00 се получава чувствителност 83.3% и специфичност от 75% за предвиждане на ендоскопска ерадикация. Така получените резултати могат да служат в практиката като неинвазивни маркери при пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода за постигане на ендоскопска ерадикация.

В групата се осъществи анализ по отношение корелация спрямо нивата на серумните маркери на фиброза и абсолютен размер на ендосонографските параметри, както и наличие на ендосонографски доловими перфорантни вени. Такава праволинейна корелация се отчете по отношение на серумните нива на НА и абсолютен размер на варикозните съдове в стената с $R = 0.934$, para-ECV $R = 0.691$ и peri-ECV $R = 0.582$. Правят впечатление по-ниските стойности на НА

при пациентите без налични перфорантни вени от проведения EUS. По отношение серумните нива на А2М не се установява статистически значима корелация с абсолютен размер на ендосонографските параметри.

При вътрегрупов анализ на ендосонографските параметри се установява статистически значима разлика на размера им с цел предвиждане на такива, показващи постигане на ендоскопска ерадикация, както и статистически значима разлика по отношение наличие на ендосонографски доловими перфорантни вени, като липсата на такива са предиктивен фактор за успешна ендоскопска ерадикация. При осъществяване на ROC анализ за отделните параметри при cut-off стойност за варикозен размер под 7.95 mm се получава чувствителност и специфичност от 100% за предвиждане на ендоскопска ерадикация в тази група. При cut-off стойност за para-ECV под 3.9 mm се получава чувствителност 87.5% и специфичност от 75% и при cut-off стойност за peri-ECV под 2.95 mm се получава чувствителност 79.2% и специфичност от 75% за предвиждане на ендоскопска ерадикация. Постигането на статистически значима разлика в групата се обяснява до голяма степен с факта, че в тази група са включени последователни пациенти, независимо от типа профилактика, която се прилага при тях (първична или вторична такава). Така получените обединени резултати са в подкрепа на възможността ендосонографските параметри да бъдат използвани като предиктори за постигане на ендоскопска ерадикация при пациенти с тежкостепенни варици, независимо от прилагания тип профилактика.

В заключение, резултатите в нашето проучване по-скоро определят лимитиращо приложение на EUS при пациентите с тежкостепенни варици на хранопровода. По отношение на получените резултати на ендосонографските параметри при сравняване на пациентите на първични и вторична профилактика не се установява отчетлива разлика в изследваните параметри. Единственият показател, при който се постига статистически значима разлика при сравнително ниска чувствителност и специфичност са para-ECV. На този етап липсват категорични ендосонографски параметри в подкрепа на

прилагане на първичната профилактика с комбинирана терапия (NSBB и EBL) с цел намаляване на първия епизод на кървене.

Не се установяват категорични ендосонографски параметри за предвиждане на първи епизод на кървене или рецидивно кървене.

По отношение на анализа на резултатите с цел предвиждане на ендоскопска ерадикация EUS се представя значително по-добре, като в групата пациенти с изследвани серумни маркери на фиброза се получават cut-off стойности за абсолютен размер на параметрите, предвиждащи с висока чувствителност и специфичност постигането на ендоскопска ерадикация. В допълнение липсата на ендосонографски доловими перфорантни вени е допълнителен ендосонографски предиктивен фактор за постигане на ендоскопска ерадикация.

Ползата от EUS при пациенти с тежкостепенни варици се отчита в най-голяма степен при осигуряване на правилна диагноза по отношение наличието и типа на стомашните варици, което е с клинично значение и индивидуализира терапевтичния подход.

Директните серумни маркери на фиброза HA и A2M дават допълнителна неинвазивна оценка относно възможността за постигане на бъдеща ендоскопска ерадикация при висока чувствителност и специфичност. Оцени се корелацията между тях и ендосонографските параметри, като такова проучване до момента не е описвано в литературата.

Следва да се отчита комплексността на самото ендосонографско изследване, налагащо наличие на ендосонографски обучен екип в залата по време на изследването за правилната интерпретация на ендосонографските параметри, както и необходимостта от краткотрайна венозна анестезия поради по-лоша поносимост на изследването. Не малък брой пациенти бяха изключени от проучването поради наличие на епизод на кървене в рамките на един месец преди хоспитализацията, което е контраиндикация за провеждане на диагностичен EUS за оценка на ендосонографските съдови параметри.

VIII. ИЗВОДИ

1. EUS и TD-EUS позволяват оценка по отношение на наличие, абсолютен размер и кръвоток на варикозните колони в стената на хранопровода и на колатералните вени в съседство на стената на хранопровода (peri-ECV и para-ECV) с постигнат 100% диагностичен и технически успех при пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода.

2. EUS осигурява оценка относно наличието на ендосонографски доловими перфорантни вени.

3. Не се установяват категорични ендосонографски прогностични съдови параметри за предвиждане на първи епизод на кървене или рецидивно кървене.

4. Установява се статистически значим по-малък изходен абсолютен размер на варикозните съдове и колатералните вени като ендосонографски параметри при пациенти с постигната успешна ендоскопска ерадикация.

5. Липсата на ендосонографски доловими перфорантни вени е статистически значим ендосонографски прогностичен параметър за постигане на ендоскопска ерадикация.

6. Отчетена е трайна ендоскопска ерадикация на фона на приложената комбинирана терапия в рамките на проследяването от една година.

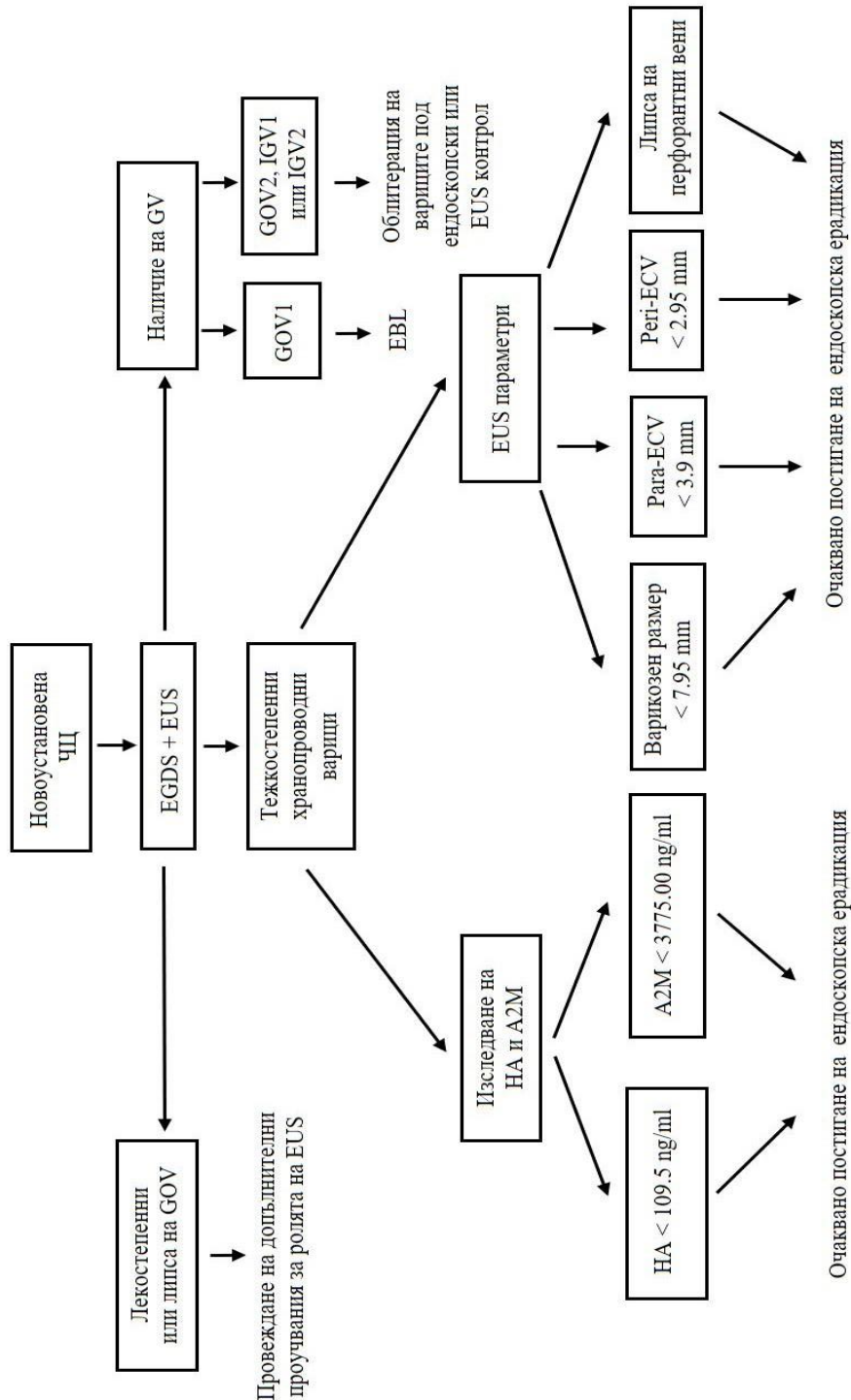
7. EUS превъзхожда ЕГДС по отношение оценка наличието и типа на стомашните варици, осигурява правилна диагноза и възможност за ендосонографско лечение при пациентите с налични такива, като индивидуализира терапевтичния подход при тях.

8. Отчита се статистически значима корелация между стойностите на НА и абсолютния размер на варикозните съдове и колатералните вени като ендосонографски параметри.

9. НА и A2M осигуряват възможност за неинвазивна оценка за потенциално постигане на ендоскопска ерадикация с висока чувствителност и специфичност.

IX. КЛИНИЧЕН АЛГОРИТЪМ

Предлагаме клиничен алгоритъм за мястото на EUS и директните серумни маркери за фиброза НА и А2М в клиничната практика, базиран на получените резултати в дисертационния труд.



Х. ПРИЛОЖЕНИЕ 1

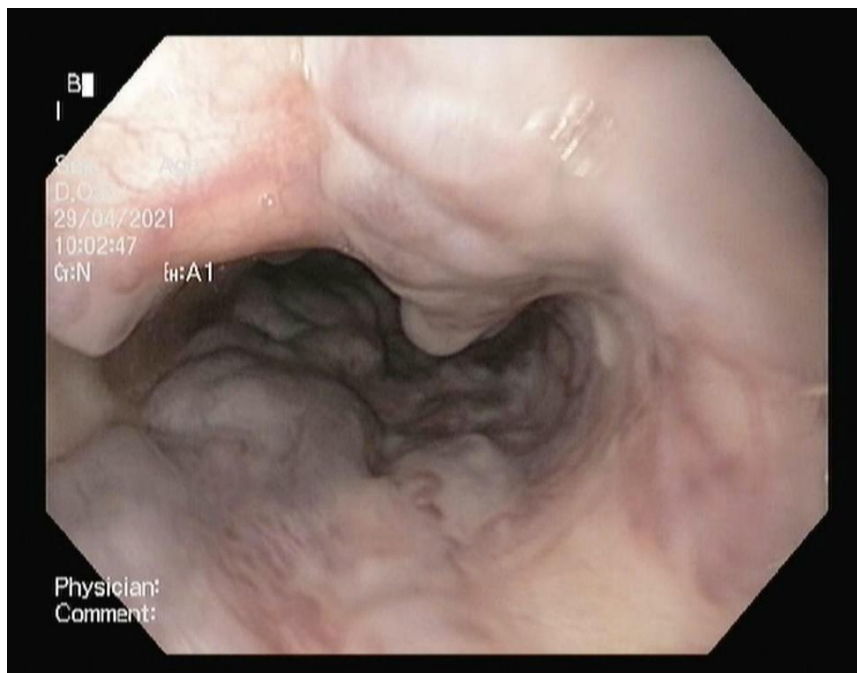
Снимков материал от проведени ЕГДС и ЕВЛ на пациенти включени и изключени от проучването за периода (Февруари 2018 г. – Февруари 2022 г.) на Клиниката по гастроентерология, Катедра по гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ”, София, Медицински Университет – София. Част от представения снимков материал е предоставена от д-р Станислав Чурчев, за което му благодарим.



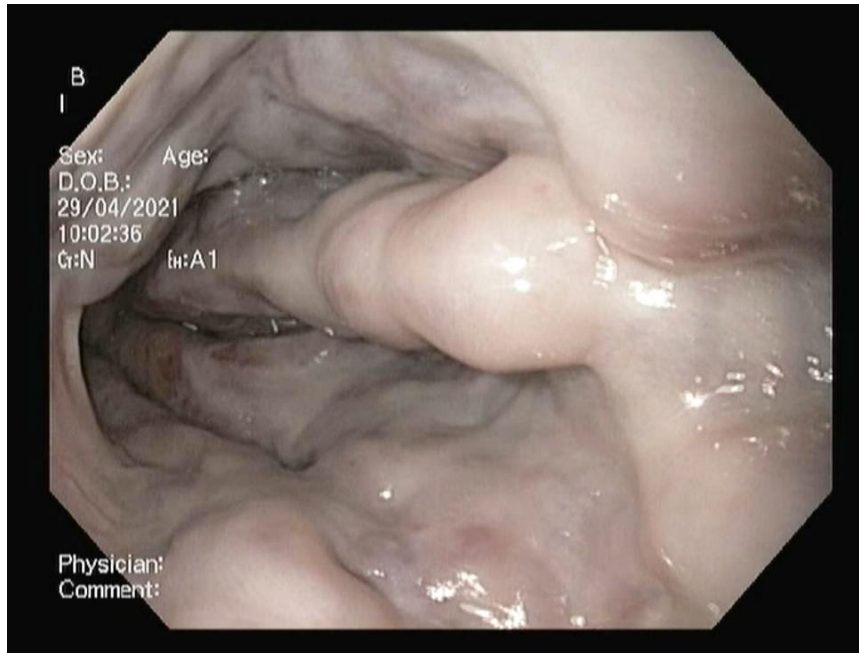
Фиг. 35 Тежкостепенни варици на хранопровода IV ст. (Sochendra) или F3 (JRSPH) с обтуриране на лумена и множествени „червени петна“



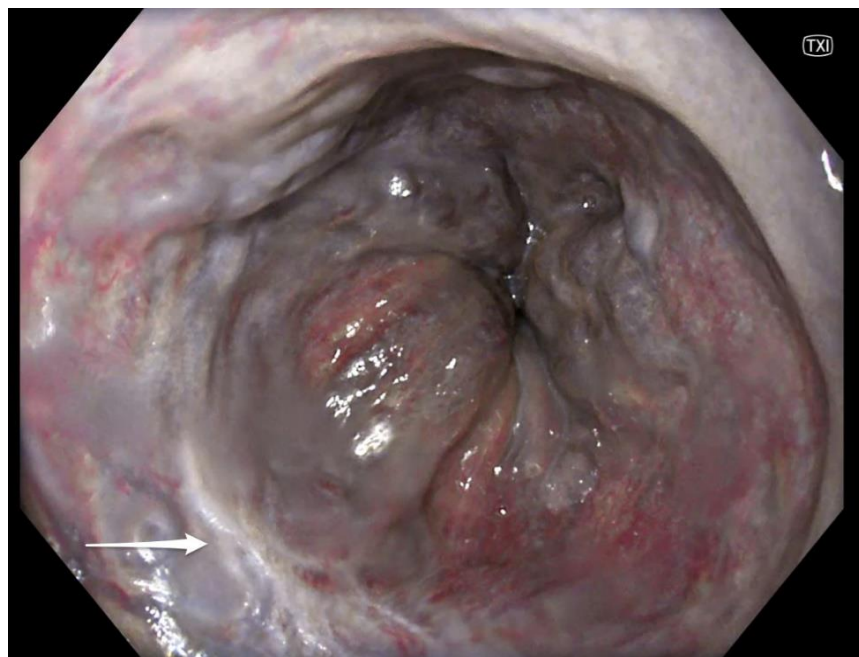
Фиг. 36 Тежкостепенни варици на хранопровода III ст. (Sochendra) или F3 (JRSPH) с обтуриране на лумена и единични „червени петна“



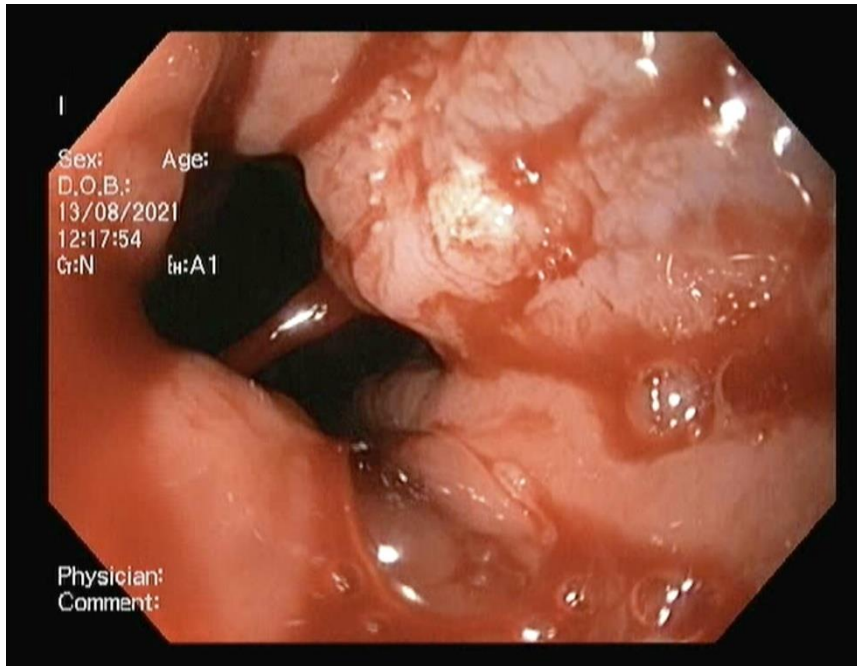
Фиг. 37 Тежкостепенни варици на хранопровода IV ст. (Sochendra) или F3 (JRSPH) започващи още от горна трета на хранопровода (предоставено от д-р С. Чурчев)



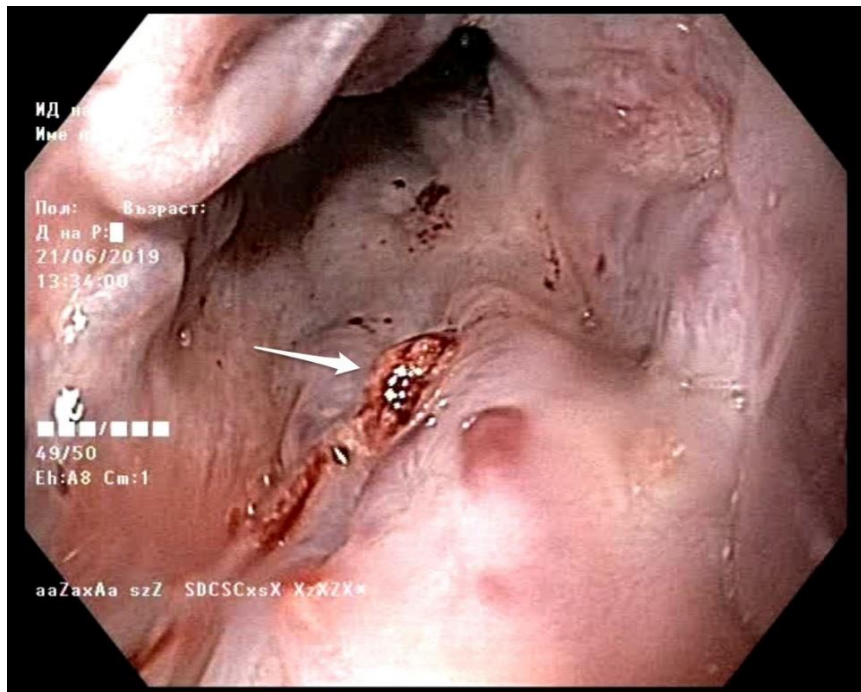
Фиг. 38 Тежкостепенни варици на хранопровода IV ст. (Sochendra) или F3 (JRSPH) с обтуриране на лумена и множествени „червени петна“ (предоставено от д-р С. Чурчев)



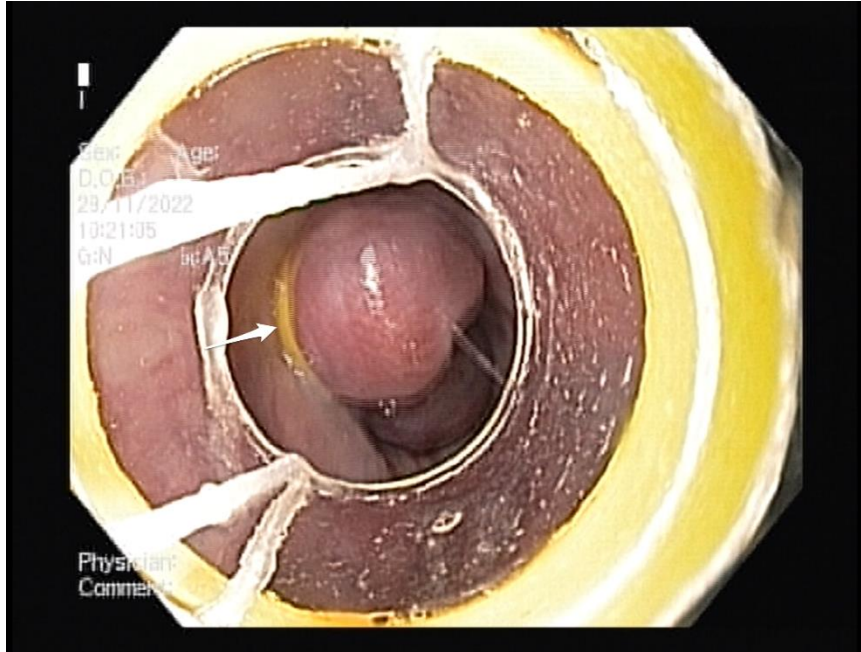
Фиг. 39 Тежкостепенни варици на хранопровода с наличие на цикатрикс от предходно проведен сеанс на EBL (стрелка) и все още непостигната ендоскопска ерадикация (TXI режим)



Фиг. 40 Активно кървене от варикозна колона – контраиндикация за провеждане на EUS за оценка (предоставено от д-р С. Чурчев)



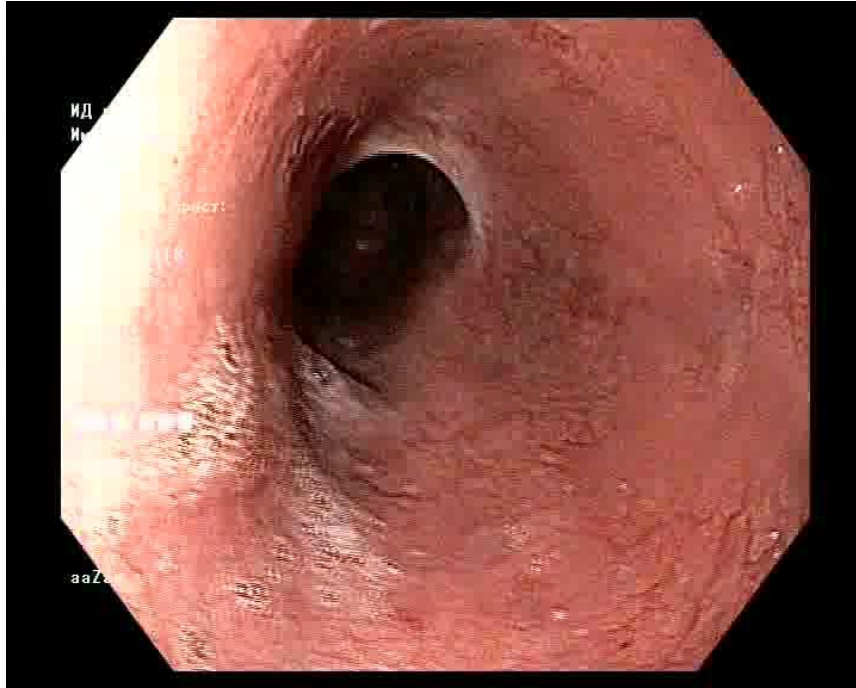
Фиг. 41 Тежкостепенни варици на хранопровода с наличие на “white nipple sign” (стрелка) – признак на скорошно кървене и контраиндикация за провеждане на EUS за оценка



Фиг. 42 Тежкостепенни варици по време на провеждане на EBL с поставен сет за лигиране на върха на енодоскопа и поставена лигатура в основата на варикозна колона (бяла стрелка) (предоставено от д-р С. Чурчев)



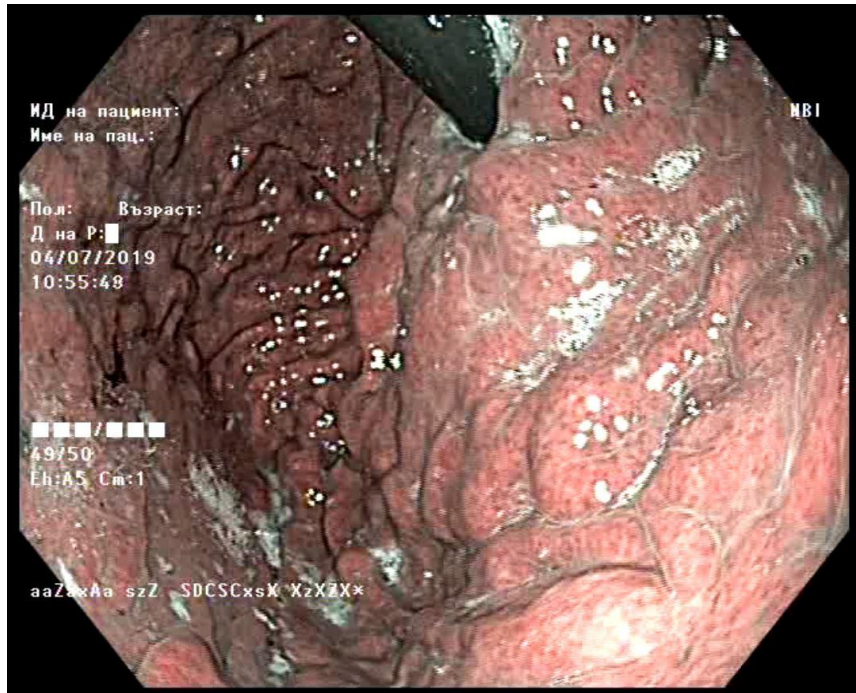
Фиг. 43 Тежкостепенни варици по време на провеждане на EBL и видим “hematocytic spot” на повърхостта на колоната, която ще бъде лигирана



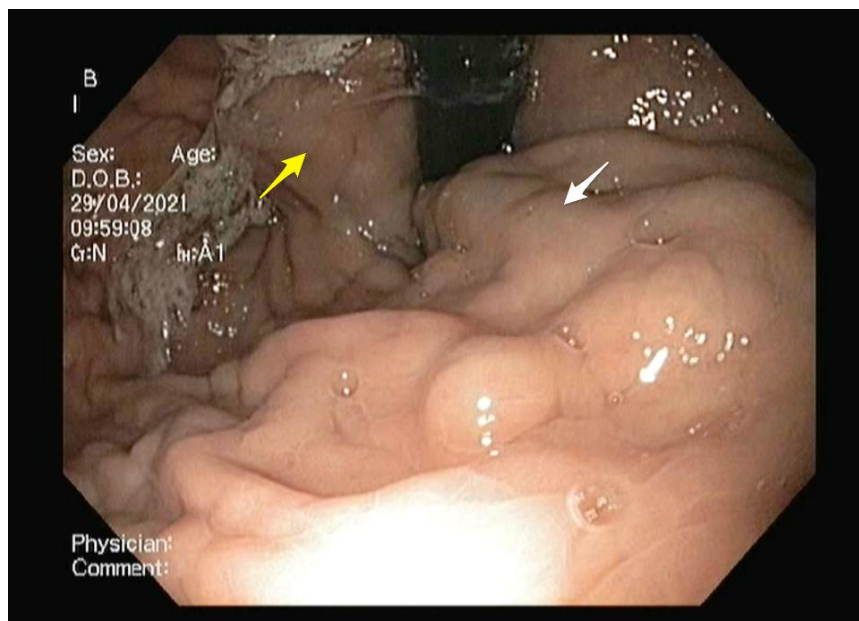
Фиг. 44 Ерадикирани варици на хранопровода с наличие на cicатрикси от предходно проведени сеанси на EBL



Фиг. 45 Портална хипертензивна гастропатия в TXI режим



Фиг. 46 Портална хипертензивна гастропатия (NBI)



Фиг. 47 Стомашни варици като продължение на хранопроводните по малка кривина GOV1 (бяла стрелка) и към фундуса на стомаха GOV2 (жълта стрелка) (предоставено от д-р С. Чурчев)

XI. ПРИЛОЖЕНИЕ 2 – собствен снимков материал от проведени EUS изследвания при пациенти включени в проучването



Фиг. 48 Анехогенни варикозни колони с размер над 10 mm, разположени в субмукозния слой на стената на хранопровода (стрелки)



Фиг. 49 Анехогенни варикозни колони с размер под 10 mm, разположени в субмукозния слой на стената на хранопровода (стрелки)



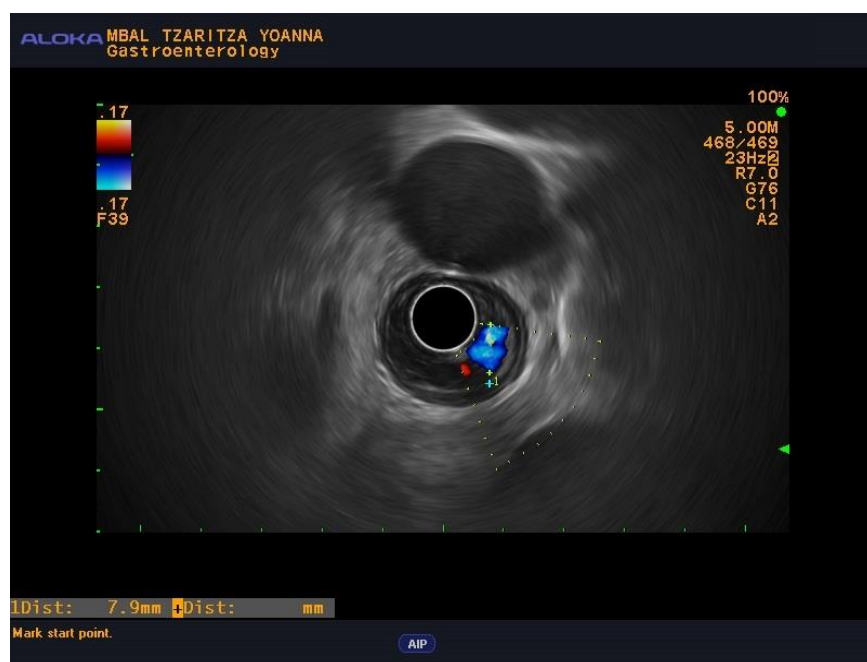
Фиг. 50 Варикозна колона в стената на хранопровода с размер от 10.5 mm



Фиг. 51 Варикозна колона в стената на хранопровода с Color Doppler сигнали във вътрешността (стрелка)



Фиг. 52 Варикозна колона с Color Doppler сигнали във вътрешността и Pulsed-Wave Doppler кръвоток от 9.5 cm/sec



Фиг. 53 Варикозна колона в стената на хранопровода с Color Doppler сигнали във вътрешността и размер 7.9 mm



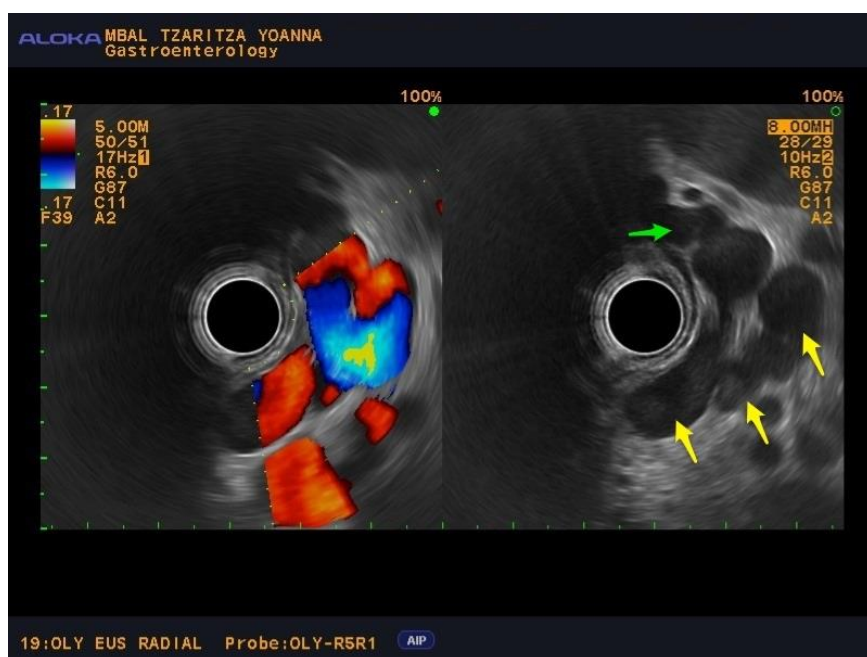
Фиг. 54 Para-ECV (жълта стрелка), peri-ECV (зелена стрелка), перфорантен съд (синя стрелка), варикозна колона в стената (бяла стрелка)



Фиг. 55 Para-ECV (жълти стрелки), peri-ECV (зелена стрелка) и перфорантен съд (синя стрелка)



Фиг. 56 Тежкостепенни para-ECV (жълти стрелки) и тежкостепенна peri-ECV (зелена стрелка)



Фиг. 57 Тежкостепенни para-ECV (жълти стрелки) с преход в тежкостепенна peri-ECV (зелена стрелка) – в ляво с Color Doppler сигнали



Фиг. 58 Перфорантен съд – Power Doppler



Фиг. 59 Перфорантен съд - e-flow



Фиг. 60 Перфорантен съд (синя стрелка) и peri-ECV (зелена стрелка)



Фиг. 61 Тежкострепенна peri-ECV (зелена стрелка)



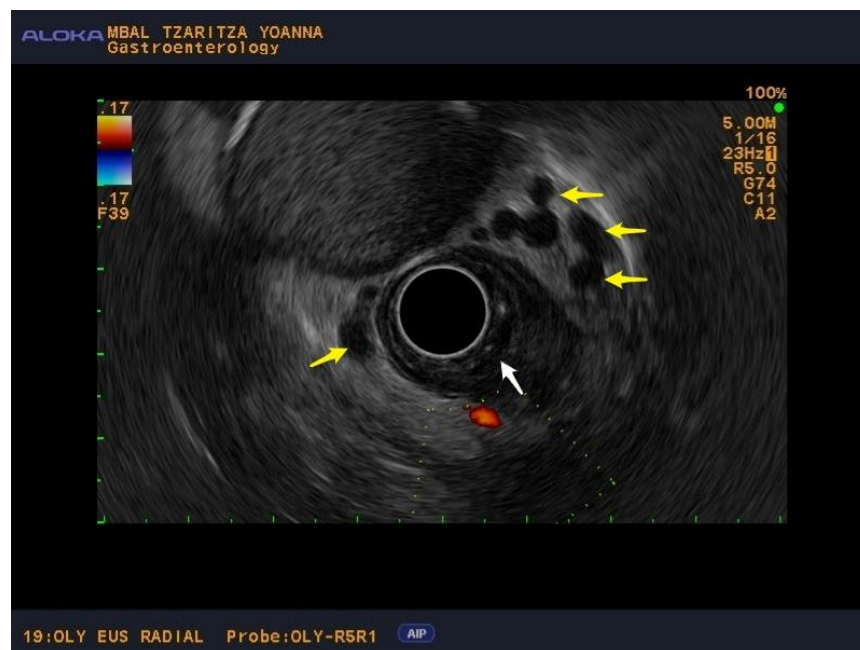
Фиг. 62 Тежкостепенни peri-ECV (зелена стрелка) и para-ECV (жълта стрелка) без Color Doppler сигнали в ляво и с наличие на такива в дясно



Фиг. 63 Множествени para-ECV (жълти стрелки)



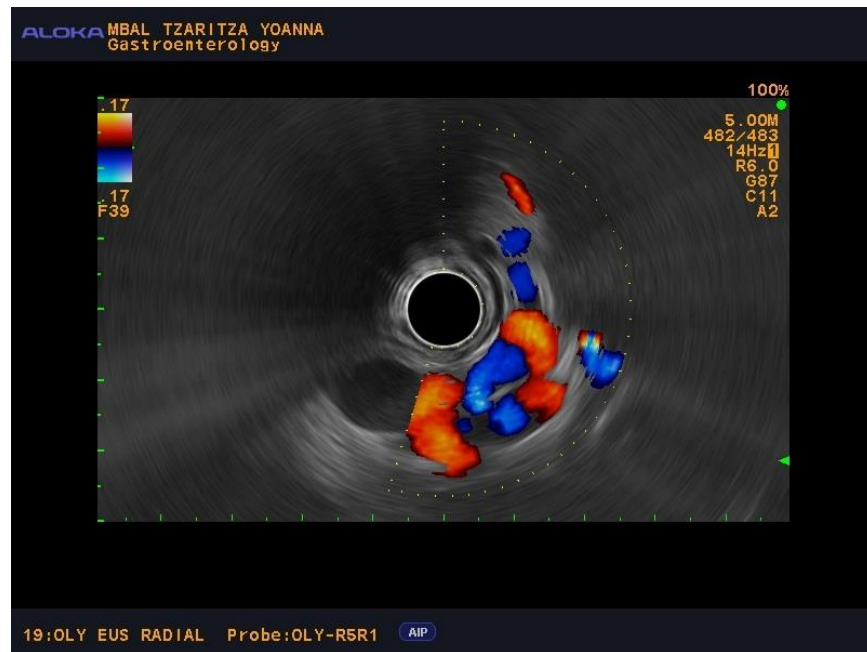
Фиг. 64 Множествени пара-ЕСV (жълти стрелки)



Фиг. 65 Множествени пара-ЕСV (жълти стрелки) и варикозна колона в стената (бяла стрелка)



Фиг. 66 Множествени пара-ECV (жълти стрелки) и варикозна колона в стената (бяла стрелка) – Color Doppler



Фиг. 67 Para-ECV с Color Doppler сигнали във вътрешността (жълти стрелки)



Фиг. 68 Para-ECV с Color Doppler сигнали във вътрешността (жълти стрелки)



Фиг. 69 Варикозна колона в стената на хранопровода с Color Doppler сигнали във вътрешността (бяла стрелка) и peri-ECV (зелена стрелка)



Фиг. 70 Единична малка peri-ECV с размер от 1.1 mm



Фиг. 71 Единична малка peri-ECV с размер от 1.1 mm



Фиг. 72 Перфорантен съд (синя стрелка) и плеврален излив като допълнителна находка (оранжева стрелка)



Фиг. 73 Голяма варикозна колона с Color Doppler сигнали във вътрешността (бяла стрелка) и няколко пара-ECV (жълти стрелки)



Фиг. 74 Множествена колатерална съдова мрежа около стената на хранопровода представена от рага-ECV (жълта стрелка) комуникация с peri-ECV (зелена стрелка) и навлизане в стената чрез перфорантен съд (синя стрелка)



Фиг. 75 GOV2 – Color Doppler и Pulsed-Wave Doppler кръвоток 12.5 cm/sec



Фиг. 76 Варикозна колона преминаваща през ГЕВ и продължаваща по малка кривина на стомаха – GOV1 (бяла стрелка)



Фиг. 77 Варикозна колона във фундуса на стомаха без данни за комуникация с хранопроводните варикозни колони – IGV1



Фиг. 78 Варикозна колона преминаваща през ГЕВ и продължаваща към фундуса на стомаха – GOV2, комуникация (синя стрелка) между варикозната колона на хронопровода (бяла стрелка) и стомаха (жълти стрелки) – e-flow



Фиг. 79 GOV2 – e-flow и Pulsed-Wave Doppler кръвоток 9.8 cm/sec



Фиг. 80 Варикозна колона преминаваща през ГЕВ и продължаваща към фундуса на стомаха – GOV2, комуникация (синя стрелка) между варикозната колона на хранопровода (бяла стрелка) и стомаха (жълта стрелка)



Фиг. 81 Варикозна колона преминаваща през ГЕВ и продължаваща към фундуса на стомаха – GOV2, комуникация (синя стрелка) между варикозната колона на хранопровода (бяла стрелка) и стомаха (жълта стрелка)

XI. БИБЛИОГРАФИЯ

БЪЛГАРСКИ ИЗТОЧНИЦИ

I. **Григоров Н**, Ст. Николова, Р. Джераси. Глава трета: Черен дроб. В: Н. Григоров (ред.). *Абдоминална Ехография, Повърхностни Структури*. Лидер Прес. София. 1995: стр. 30-67.

II. **Антонов К**, Желев Д, Берберова М, и съавт. Усложнения на чернодробната цироза. *Българска Хепатогастроентерология*. 2002;4(2):105-8.

III. **Генов Й**, Попхристова Е. Чернодробна биопсия за хистологично изследване – индикации и изисквания към метода, *Диагностичен и Терапевтичен Ултразвук*. 2004;(2):67-70.

IV. **Коцев И**. Съвременна Хепатология. Издателство „Контур“. 2013 Варна.

V. **Чакърски В**. Атлас по Ултразвукова Диагностика. Издателство „Медицина и физкултура“. 2004 София.

VI. **Григоров Н**. Диагностични възможности на абдоминалната ехография. *Health.bg*. 2012;10;(5):8-9.

VII. **Григоров Н**, Владимиров Б, Чурчев Й, и съавт. Диагностична стойност на трансендоскопската ехография (мини сонда) в *езофагеалната и стомашна патология*. *Диагностичен и Терапевтичен Ултразвук*. 1998;6(2):57-64.

VIII. **Овчаров В**. Анатомия на Човека. Издателство „АРСО“. 2022 София.

IX. **Григоров Н**. Абдоминална Ехография Обща Част. Издателство „ХОМО ФУТУРИС“. София 2021.

X. **Григоров Н**. Абдоминална ехография – конвенционална, дуплекс, триплекс и бъбречна трансплантация. *Диагностичен и Терапевтичен Ултразвук*. 2006;14;(1):57-62.

ХІ. Григоров Н. Алтернативни ултразвукови образи в чернодробната патология. *Диагностичен и Терапевтичен Ултразвук* 2005;13;(2):10.

ХІІ. Григоров Н, Николова С. Клинична Доплер ехография. Издателство „ЛИДЕР ПРЕС“. София 1997.

ХІІІ. Григоров Н. Абдоминална доплер ехография. Издателство „ЗИП“. София 2010.

ХІV. Григоров Н, Цонев Н, Валчева Г, и съавт. Доплерова оценка на тоталния чернодробен кръвоток при пациенти с циротична портална хипертония. *Българска Хепатогастроентерология*. 2015;17;(2):8-10.

ХV. Алексиев А. Ултравукова Доплерова количествена оценка на порталната хипертония. Чернодробно съдов индекс. *Диагностичен и Терапевтичен Ултразвук*. 2005;13;(2):11.

ХVІ. Григоров Н, Спасков С, Големанов Б. Спектрални промени на а. hepatica при болни с чернодробна цироза. *Диагностичен и Терапевтичен Ултразвук*. 1996;4(4):170-7.

ХVІІ. Митова Р, Григоров Н, Кръстев Н, и съавт. Промени в съдовата резистентност на а. hepatica при чернодробна цироза: връзка с порталния кръвоток. *Диагностичен и Терапевтичен Ултразвук*. 1998;6(1):3-9.

ХVІІІ. Алексиев А, Димитрова В, Червеняков Т, и съавт. Ехографски и доплер-ехографски параметри за оценка на порталната хипертония при здрави лица и болни с остри и хронични чернодробни заболявания. *Диагностичен и Терапевтичен Ултразвук*. 2008;16;(1):49-58.

ХІХ. Алексиев А, Димитрова В. Влияние на възрастта, пола, ръста и индекса на телесната маса (ИТМ) върху някои ехографски и Доплер-ехографски показатели за оценка на порталния кръвоток при здрави лица. *Диагностичен и Терапевтичен Ултразвук*. 2008;16(1):59-67.

ХХ. Попов Д. Доплер-ехографско изследване на чернодробната и бъбречната хемодинамика в условията на здраве и болест. *Диагностичен и Терапевтичен Ултразвук*. 2013;21(1):3-12.

XXI. **Попов Д**, Кръстева Р, Кръстев З. Доплер ехографски параметри на чернодробната и бъбречната хемодинамика у възрастни. *Българска Хепатогастроентерология*. 2011;13(1):50-8.

XXII. **Попов Д**, Матева Л, Кръстев З. Контролни лица и болни с чернодробна цироза – възrastови нюанси. *Диагностичен и Терапевтичен Ултразвук*. 2013;21(1):34-43.

XXIII. **Попов Д**, Кръстев З. Медикаментозно повлияване на бъбречния кръвоток при чернодробна цироза. *Българска Хепатогастроентерология*. 2013;15(1):52-4.

XXIV. **Комитова Т**, Митова Р, Генев Й, и съавт. Национални правила и препоръки за провеждане на ултразвукова еластография на черен дроб. *Диагностичен и Терапевтичен Ултразвук*. 2020;28;(1):3-11.

XXV. **Антонов К**, Вълков И, Попов Д, и съавт. Fibroscan за оценка на чернодробната фиброза при пациенти с хронични HBV и HCV инфекции. *Българска Хепатогастроентерология*. 2014;16(2):28-32.

XXVI. **Комитова Т**, Генев Й, Митова Р, и съавт. Двумерна shear wave еластография (2D-SWE) за оценка на фиброзата при пациенти с хроничен С-вирусен хепатит. *Диагностичен и Терапевтичен Ултразвук*. 2020;28(1):51-8.

XXVII. **Григоров Н**. Соноеластография. *Диагностичен и Терапевтичен Ултразвук*. 2007;(2):21.

XXVIII. **Григоров Н**. Конвенционална, Доплер-ехография и еластография при различните етиологични форми на цирозирание. *Диагностичен и Терапевтичен Ултразвук*. 2014;(2-3):16.

XXIX. **Цонев Р**. Оценка на чернодробната фиброза и на качеството на живот при пациенти с хроничен вирусен С-хепатит и цироза. Дисертация. 2019 София.

XXX. **Иванова И**, Ганчева Д, Атанасова А, и съавт. Измерване на чернодробното фиброзиране с пропагираща ултразвукова еластография:

клиничен опит при 85 пациенти с хронични вирусни хепатити. *Диагностичен и Терапевтичен Ултразвук*. 2014;(2-3):25.

XXXI. **Комитова Т**, Генов Й, Митова Р, и съавт. Оценка на чернодробната фиброза – ТЕ срещу чернодробна биопсия. *Диагностичен и Терапевтичен Ултразвук*. 2018;26;(2):57-64.

XXXII. **Golemanov B**, Grigorov N, Genov J, et al. Duplex-Doppler endoscopic ultrasound (DD-EUS) evaluation of variceal hemodynamics before and after percutaneous ethanol injection (PEI) in hepatocellular carcinoma (HCC). The 9th Congress of World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology. Florence, Italy May 6-10 2000. *Ultrasound Med Biol*. 2000;26(Suppl.2):A149.

XXXIII. **Mitova R**, Genov J, Churchev J, et. al. Triplex-Doppler Endoscopic Ultrasound Assessment of Variceal Hemodynamics Before and After Percutaneous Ablation of Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Ultrasound Med Biol*. 2009;35(8S):158-9.

ЧУЖДЕСТРАННИ ИЗТОЧНИЦИ

1. **Vesalius A**. De Humani Corporis Fabrica Basileae. 1543
2. **Morgagni JB**. The seats and causes of diseases. New York: Hafner Publishing, 1719:56-57.
3. **Raciborski A**. Histoire de decouvertes relatives au systeme veineux, envisage dans le rapport anatomique, physiologique, pathologique et therapeutique depuis Morgagni jusqu' anos jours. *Mem Acad R Med*. 1841.
4. **Sappey P**. Memoire sur un point d'anatomie pathologique relatif a l'histoire de la cirrhose. *Mem Acad Imp Med*. 1859.
5. **Eck NV**, Voen Med J. Vol. 130. 1877. Ligature of the portal vein, trans. Child C.G. III: *Surg Gynecol Obstet*. 1953;96:375-6.
6. **Vidal ME**. Traitment chirurgical des ascites dans les cirrhosis du foie. XVIth Cong Fran de Chir 1903;16:244.

7. **Wolf G.** Die Erkennung von Oesophagus-Varizen im Röntgenbilde. *Fortschr Röntgenst.* 1928;37:890-3.
8. **Schatzki R.** Roentgen demonstration of oesophageal varices: Its clinical importance. *Arch Surg.* 1940;41:1084-100.
9. **Gilbert A,** Villaret M. Contribution à l'étude du syndrome 'hypertension portale; cytologie des liquides d'ascite dans les cirrhoses. *Comptes Rendus Societe de Biologie.* 1906;60:820-3.
10. **Rousselot LM.** The role of congestion (portal hypertension) in so-called Banti's Syndrome: clinical and pathologic study of thirty-one cases with late results following splenectomy. *JAMA.* 1936;107:1788-93.
11. **Thompson WB,** Caughey JL, Whipple AO, et al. Splenic vein pressure in congestive splenomegaly (Banti's Syndrome). *J Clin Invest.* 1937;16:571-72.
12. **Reuter M.** Philipp Bozzini (1773–1809): The endoscopic idealist. *Urologe A.* 2006;45:1084-8;1090-1.
13. **Engel R.** "Development of the Modern Cystoscope: An Illustrated History". Medscape Urology 2007.
14. **Johnson SK,** Naidu RK, Ostopowicz RC, et al. Adolf Kussmaul: Distinguished Clinician and Medical Pioneer. *Clin Med Res.* 2009;7:107-112.
15. **Olch PD.** Johann von Mikulicz-Radecki. *Ann Surg.* 1960;152:923-26.
16. **Henning N.** In memoriam of Prof. Rudolf Schindler, M.D. (1888–1968). *Munch Med Wochenschr.* 1969;111:885-7.
17. **Crafoord C,** Frenckner P. New surgical treatment of varicose veins of the esophagus. *Acta Otolaryng.* 1939;27:422-9.
18. **Philips CA,** Sahney A. Oesophageal and gastric varices: historical aspects, classification and grading: everything in one place. *Gastroenterology Report.* 2016;4(3):186-95.
19. **Berzigotti A,** Bosch J. Diagnostic methods for cirrhosis and portal hypertension. Cham, Switzerland, Springer 2018

20. **D'Amico G**, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis. A systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44:217-31.

21. **Ripoll C**, Bari K, Garcia-Tsao G. Serum albumin can identify patients with compensated cirrhosis with a good prognosis. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:613-9.

22. **Rosselli M**, MacNaughtan J, Jalan R, Pinzani M. Beyond scoring: a modern interpretation of disease progression in chronic liver disease. *Gut.* 2013;62(9):1234-41.

23. **Bosch J**, Groszmann RJ, Shah VH. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: how changes in paradigm are leading to successful new treatments. *J Hepatol.* 2015;62(1S):S121-30.

24. **Bernardi M**, Moreau R, Angeli P, et al. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: from peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol.* 2015;63(5):1272-84.

25. **James S**. Dooley, et al. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. Wiley-Blackwell, 2018 ISBN: 978-1-119-23764-8

26. **D'Amico G**, Pasta L, Morabito A, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(10):1180-93.

27. **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(3):743-52.

28. **Perello A**, Escorsell A, Bru C, et al. Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology.* 1999;30:1393-7.

29. **Groszmann RJ**, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2005;353:2254-61.

30. **Ripoll C**, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133(2):481-8.
31. **Ripoll C**, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol*. 2009;50(5):923-8.
32. **Garcia-Tsao G**, Abraldes J, 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(1):310-35.
33. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959-74.
34. **Nagula S**, Jain D, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis – a histological classification of the severity of cirrhosis. *J Hepatol*. 2006;44(1):111-7.
35. **Kumar M**, Sakhuja P, Kumar A, et al. Histological subclassification of cirrhosis based on histological-haemodynamic correlation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(9):771-9.
36. **Sethasine S**, Jain D, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Quantitative histological-hemodynamic correlations in cirrhosis. *Hepatology*. 2012;55(4):1146-53.
37. **Villanueva C**, Albillos A, Genesca J, et al. Development of hyperdynamic circulation and response to beta-blockers in compensated cirrhosis with portal hypertension. *Hepatology*. 2016;63(1):197-206.
38. **Mandorfer M**, Kozbial K, Schwabl P, et al. Sustained virologic response to interferon-free therapies ameliorates HCV-induced portal hypertension. *J Hepatol*. 2016;65(4):692-9.

39. **Bruno S**, Zuin M, Crosignani A, et al. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(5):1147-58.

40. **Zipprich A**, Garcia-Tsao G, Rogowski S, et al. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2012;32(9):1407-14.

41. **Lebrec D**, De Fleury P, Rueff B, et al. Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*. 1980;79:1139-44.

42. **Garcia-Tsao G**, Groszmann RJ, Fisher RL, et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology*. 1985;5(3):419-24.

43. **Villanueva C**, et al. β -Blockers to prevent the decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension. AASLD 2016 abstract.

44. **Poynard T**, Cales P, Pasta L, et al. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of first gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and oesophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 598 patients from four randomized clinical trials. *N Engl J Med*. 1991;324:1532-8.

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

46. **Villanueva C**, Aracil C, Colomo A, et al. Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Gastroenterology*. 2009;137(1):119-28.

47. **Hernandez-Gea V**, Aracil C, Colomo A, et al. Development of ascites in compensated cirrhosis with severe portal hypertension treated with beta-blockers. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(3):418-27.

48. **Turco L**, et al. A reduction in the hepatic venous pressure gradient (HVPG) prevents clinical outcomes in compensated and decompensated cirrhosis: A meta-analysis. EASL 2017 abstract.

49. **Iwakiri Y**, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S121-131.

50. **Bruno S**, Saibeni S, Bagnardi V, et al. Mortality risk according to different clinical characteristics of first episode of liver decompensation in cirrhotic patients: a nationwide, prospective, 3-year follow-up study in Italy. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(7):1112-22.

51. **Moitinho E**, Escorsell A, Bandi JC, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 1999;117:626-31.

52. **Abraldes JG**, Villanueva C, Banares R, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol*. 2008;48(2):229-36.

53. **Abraldes JG**, Albillos A, Banares R, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1651-8.

54. **Abraldes JG**, Villanueva C, Aracil C, et al. Addition of simvastatin to standard therapy for the prevention of variceal rebleeding does not reduce rebleeding but increases survival in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1160-70.

55. **Garcia-Pagan JC**, Di PM, Caca K, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol*. 2013;58(1):45-50.

56. **Laleman W**, Simon-Talero M, et al. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multicenter survey on safety and efficacy. *Hepatology*. 2013;57(6):2448-57.

57. **Albillos A**, Zamora J, Martinez J, et al. Stratifying risk in the prevention of recurrent variceal hemorrhage: results of an individual patient meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(4):1219-31.

58. **Salerno F**, Borroni G, Moser P, et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:514-9.

59. **Kim WR**, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1018-1026.

60. **Alessandria C**, Ozdogan O, Guevara M, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41(6):1282-9.

61. **Garcia-Tsao G**, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48(6):2064-77.

62. **Abraldes JG**, Aracil C, Catalina MV, et al. Value of HVPG predicting 5-day treatment failure in acute variceal bleeding. Comparison with clinical variables. *J Hepatol*. 2006;44(Suppl 2):S12. (abstract)

63. **Wiest R**, Das S, Cadelina G, et al. Bacterial translocation to lymph nodes of cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest*. 1999;104:1223-33.

64. **Schrier RW**, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis – a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8:1151-7.

65. **Fernandez J**, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133(3):818-24.

66. **Villa E**, Camma C, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1253-60.

67. **Glud LL**, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2010;51:576-84.

68. **Bureau C**, Thabut D, Oberti F, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts with covered stents increase transplant-free survival of patients with cirrhosis and recurrent ascites. *Gastroenterology*. 2017;152(1):157-63.

69. **Moreau R**, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426-37.

70. **Bajaj JS**, O'Leary JG, Reddy KR, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology*. 2014;60(1):250-6.

71. **Albillos A**, Lario M, Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol*. 2014;61(6):1385-96.

72. **Mookerjee RP**, Pavesi M, Thomsen KL, et al. Treatment with non-selective beta-blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2016;64(3):574-82.

73. **Garcia-Tsao G**, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46:922-38.

74. **D'Amico G**, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Posttherapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. 2003;38:599-612.

75. **Jepsen P**, Ott P, Andersen PK, et al. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology*. 2010;51:1675-82.

76. **Kovalak M**, Lake J, Mattek N, et al. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc*. 2007;65:82-8.

77. **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;319:983-9.

78. **Augustin S**, Muntaner L, Altamirano JT, et al. Predicting early mortality after acute variceal hemorrhage based on classification and regression tree analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1347-54.

79. **Bosch J**, Garcia-Pagan JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet*. 2003;361:952-954.

80. **Augustin S**, González A, Genescà J. Acute esophageal variceal bleeding: Current strategies and new perspectives. *World J Hepatology*. 2010;2(7):261-74.

81. **Garcia-Pagan JC**, De Gottardi A, Bosch J. Review article: the modern management of portal hypertension – primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:178-86.

82. **Puente A**, Hernandez-Gea V, Graupera I, et al. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: an updated systematic review. *Liver Int*. 2014;34:823-33.

83. **Sauerbruch T**, Mengel M, Dollinger M, et al. Prevention of rebleeding from esophageal varices in patients with cirrhosis receiving small-diameter stents vs. hemodynamically controlled medical therapy. *Gastroenterology*. 2015;149:660-8.

84. **Villanueva C**, Graupera I, Aracil C, et al. A randomized trial to assess whether portal pressure guided therapy to prevent variceal rebleeding improves survival in cirrhosis. *Hepatology*. 2017;65:1693-1707.

85. **Albillos A**, Banares R, Gonzalez M, et al. Value of the hepatic venous pressure gradient to monitor drug therapy for portal hypertension: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1116-26.

86. **Li T**, Ke W, Sun P, et al. Carvedilol for portal hypertension in cirrhosis: systematic review with meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6:e010902.

87. **Bang UC**, Benfield T, Hyldstrup L, et al. Effect of propranolol on survival in patients with decompensated cirrhosis: a nationwide study based Danish patient registers. *Liver Int*. 2016;36:1304-12.

88. **Kang SH**, Lee YB, Lee JH, et al. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:845-55.

89. **Serste T**, Gustot T, Rautou PE, et al. Severe hyponatremia is a better predictor of mortality than MELDNa in patients with cirrhosis and refractory ascites. *J Hepatol*. 2012;57:274-80.

90. **Llach J**, Gines P, Arroyo V, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology*. 1988;94:482-7.

91. **Krag A**, Bendtsen F, Henriksen JH, Moller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut*. 2010;59:105-10.

92. **Ruiz-del-Arbol L**, Urman J, Fernandez J, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2003;38:1210-8.

93. **Payance A**, Bissonnette J, Roux O, et al. Lack of clinical or haemodynamic rebound after abrupt interruption of betablockers in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:966-73.
94. **Hammoud GM**, Ibdah JA. Utility of endoscopic ultrasound in patients with portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 2014;20(39):14230-6.
95. **Kitano S**, Terblanche J, Kahn D, Bornman PC. Venous anatomy of the lower oesophagus in portal hypertension: practical implications. *Br J Surg.* 1986;73:525-31.
96. **Hashizume M**, Kitano S, Sugimachi K, Sueishi K. Three-dimensional view of the vascular structure of the lower esophagus in clinical portal hypertension. *Hepatology.* 1988;8:1482-7.
97. **Sharma M**, Rameshbabu CS. Collateral Pathways in Portal Hypertension. *J Clin Exp Hepatol.* 2012;2(4):338-52.
98. **Jeong SW**, Kim HS, Kim SG, et al. Useful Endoscopic Ultrasonography Parameters and a Predictive Model for the Recurrence of Esophageal Varices and Bleeding after Variceal Ligation. *Gut Liver.* 2017;11(6):843-51
99. **Butler H**. The veins of esophagus. *Thorax.* 1951;6:276-96.
100. **Youssef AI**, Escalante-Glorsky S, Bonnet RB, et al. Hemoptysis secondary to bronchial varices associated with alcoholic liver cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:1562-3.
101. **Arakawa M**, Masuzaki T, Okuda K, et al. Pathomorphology of esophageal and gastric varices. *Semin Liver Dis.* 2002;22:73-82.
102. **Kang HK**, Jeong YY, Choi JH, et al. Three-dimensional multidetector row CT portal venography in the evaluation of portosystemic collateral vessels in liver cirrhosis. *Radiographics.* 2002;22(5):1053-61.
103. **Widrich WC**, Srinivasan M, Semine MC, et al. Collateral pathways of the left gastric vein in portal hypertension. *AJR Am J Roentgenol.* 1984;142:375-82.

104. **Kimura K**, Ohto M, Matsutani S, et al. Relative frequencies of portosystemic pathways and renal shunt formation through the "posterior" gastric vein: portographic study in 460 patients. *Hepatology*. 1990;12(4Pt 1):725-8.
105. **Nagahiro I**, Toda D, Andou A, et al. A case of bronchial varices due to extrahepatic portal hypertension. *Respiration*. 2007;74:460-1.
106. **Loukas M**, Louis Jr RG, Hullett J, et al. An anatomical classification of the variations of the inferior phrenic vein. *Surg Radiol Anat*. 2005;27(6):566-74.
107. **Murakami G**, Adachi N, Sato I, et al. Venous drainage of the thoracic esophagus toward the pulmonary vein. *Okajimas Folia Anat Jpn*. 1994;71:13-9.
108. **Moubarak E**, Bouvier A, Boursier J, et al. Portosystemic collateral vessels in liver cirrhosis: a three-dimensional MDCT pictorial review. *Abdom Imaging*. 2011;Oct 15 [Epub ahead of print].
109. **Yamagami T**, Tanaka O, Yoshimatsu R, et al. Value of embolization of collateral veins from gastric varices before balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2011;55:26-32.
110. **Irani S**, Kowdley KV, Kozarek RA. Gastric varices: an updated review of management. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:133-48.
111. **Chikamori F**, Kuniyoshi N, Kawashima T, et al. Gastric varices with gastroduodenal shunt: combined therapy using transjugular retrograde obliteration and partial splenic embolization. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:555-9.
112. **Koito K**, Namieno T, Nagakawa T, et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric varices with gastroduodenal or gastro caval collaterals. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;167:1317-20.
113. **Bhatia V**. Endoscopic ultrasound (EUS) for esophageal and gastric varices: how can it improve the outcomes and reduce complications of glue injection. *J Clin Exp Hepatol*. 2012;1:70-4.

114. **Kiyosue H**, Tanoue S, Kondo Y, et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of complex gastric varices assisted by temporary balloon occlusion of the splenic artery. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22:1045-8.
115. **Hirota S**, Kobayashi K, Maeda H, et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for portal hypertension. *Radiat Med*. 2006;24:315-20.
116. **Saraswat VA**, Verma A. Gluing gastric varices in 2012: lessons learnt over 25 years. *J Clin Exp Hepatol*. 2012;1:55-69.
117. **Maruyama H**, Okugawa H, Yoshizumi H, et al. Hemodynamic features of gastrosplenic shunt: a Doppler study in cirrhotic patients with gastric fundal varices. *Acad Radiol*. 2008;15:1148-54.
118. **Kutlu R**, Alkan A, Sigirci A. Pericardiacophrenic shunt: imaging finding of rare splenosystemic collateral. *Surg Radiol Anat*. 2006;28:426-8.
119. **Okugawa H**, Maruyama H, Kobayashi S, et al. Therapeutic effect of balloon occluded retrograde transvenous obliteration for gastric varices in relation to hemodynamics in the short gastric vein. *BJR*. 2009;82:930-5.
120. **Wind P**, Alves A, Chevallier JM, et al. Anatomy of spontaneous splenorenal and gastrosplenic venous anastomoses. Review of the literature. *Surg Radiol Anat*. 1998;20:129-34.
121. **Zhao LQ**, He W, Ji M, et al. 64-row multidetector computed tomography portal venography of gastric variceal collateral circulation. *World J Gastroenterol*. 2010;16:1003-7.
122. **Kapoor S**, Paik E, Rezaei A, et al. Where there is blood, there is a way: unusual collateral vessels in superior and inferior vena cava obstruction. *Radiographics*. 2010;30:67-8.
123. **Tsochatzis EA**, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383:1749-61.
124. **Bosch J**, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6:573-82.

125. **Gluud C**, Brok J, Gong Y, Koretz RL. Hepatology may have problems with putative surrogate outcome measures. *J Hepatol.* 2007;46:734-42.

126. **Casado M**, Bosch J, Garcia-Pagan JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology.* 1998;114:1296-1303.

127. **Merkel C**, Bolognesi M, Bellon S, et al. Prognostic usefulness of hepatic vein catheterization in patients with cirrhosis and esophageal varices. *Gastroenterology.* 1992;102:973-9.

128. **Berzigotti A**, Rossi V, Tiani C, et al. Prognostic value of a single HVPG measurement and Doppler-ultrasound evaluation in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Gastroenterol.* 2011;46:687-95.

129. **Stanley AJ**, Robinson I, Forrest EH, et al. Haemodynamic parameters predicting variceal haemorrhage and survival in alcoholic cirrhosis. *QJM.* 1998;91:19-25.

130. **Garcia-Pagan JC**, Caca K, Bureau C, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med.* 2010;362:2370-9.

131. **Monescillo A**, Martinez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology.* 2004;40:793-801.

132. **Italian Liver Cirrhosis Project.** Reliability of endoscopy in the assessment of variceal features. *J Hepatol.* 1987;4:93-8.

133. **Japanese Research Society for Portal Hypertension.** The general rules for recording endoscopic findings on esophageal varices. *Jpn J Surg.* 1980;10:84-7.

134. **Soehendra N**, Grimm H, Nam VC, et al. Endoscopic obliteration of large esophagogastric varices with bucrylate. *Endoscopy.* 1986;18:25-6.

135. **Beppu K**, Inokuchi K, Koyanagi N, et al. Prediction of Variceal Haemorrhage by Oesophageal Endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy.* 1981;27:213-8.

136. **Sarin SK**, Lahoti D, Saxena SP, et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology*. 1992;16:1343-9.

137. **Kim T**, Shijo H, Kokawa H, et al. Risk factors for hemorrhage from gastric fundal varices. *Hepatology*. 1997;25:307-12.

138. **The European Association for the Study of the Liver**. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. (2018).

139. **Mishra SR**, Sharma BC, Kumar A, Sarin SK. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and betablockers: a randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2011;54:1161-7.

140. **Rios CE**, Seron P, Gisbert JP, Bonfill CX. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue vs. other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;5:CD010180.

141. **Mishra SR**, Chander Sharma B, et al. Endoscopic cyanoacrylate injection vs. beta-blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: a randomised controlled trial. *Gut*. 2010;59:729-35.

142. **Chau TN**, Patch D, Chan YW, et al. "Salvage" transjugular intrahepatic portosystemic shunts: gastric fundal compared with esophageal variceal bleeding. *Gastroenterology*. 1998;114:981-98.

143. **Hung HH**, Chang CJ, Hou MC, et al. Efficacy of non-selective beta-blockers as adjunct to endoscopic prophylactic treatment for gastric variceal bleeding: a randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2012;56:1025-32.

144. **Lo GH**, Liang HL, Chen WC, et al. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs. cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. *Endoscopy*. 2007;39:679-85.

145. **Saad WE.** Endovascular management of gastric varices. *Clin Liver Dis.* 2014;18:829-85.
146. **Baik SK.** Haemodynamic evaluation by Doppler ultrasonography in patients with portal hypertension: a review. *Liver Int.* 2010;30:1403-13.
147. **Kim MY,** Jeong WK, Baik SK. Invasive and non-invasive diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 2014;20(15):4300.
148. **Colli A,** Fraquelli M, Andreoletti M, et al. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection – analysis of 300 cases. *Radiology.* 2003;227:89-94.
149. **Shen L,** Li JQ, Zeng MD, et al. Correlation between ultrasonographic and pathologic diagnosis of liver fibrosis due to chronic virus hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2006;12:1292-5.
150. **Aube C,** Oberti F, Koralı N, et al. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol.* 1999;30:472-8.
151. **Moon KM,** Kim G, Baik SK, et al. Ultrasonographic scoring system score versus liver stiffness measurement in prediction of cirrhosis. *Clin Mol Hepatol.* 2013;19:389-98.
152. **Berzigotti A,** Piscaglia F. Ultrasound in portal hypertension – part 1. *Ultraschall Med.* 2011;32:548-68. quiz 569-571.
153. **Berzigotti A,** Piscaglia F, Education E, et al. Ultrasound in portal hypertension – part 2 – and EFSUMB recommendations for the performance and reporting of ultrasound examinations in portal hypertension. *Ultraschall Med.* 2012;33:8-32. quiz 30-31.
154. **Choi YJ,** Baik SK, Park DH, et al. Comparison of Doppler ultrasonography and the hepatic venous pressure gradient in assessing portal hypertension in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18:424-9.
155. **Zironi G,** Gaiani S, Fenyves D, et al. Value of measurement of mean portal flow velocity by Doppler flowmetry in the diagnosis of portal hypertension. *J Hepatol.* 1992;16:298-303.

156. **Kim MY**, Baik SK, Park DH, et al. Damping index of Doppler hepatic vein waveform to assess the severity of portal hypertension and response to propranolol in liver cirrhosis: a prospective nonrandomized study. *Liver Int.* 2007;27:1103-10.

157. **Jee MG**, Baik SK, Park DH, et al. Interequipment variability of Doppler ultrasonographic indices in patients with liver cirrhosis. *Korean J Hepatol.* 2006;12:539-45.

158. **Baik SK**, Park DH, Kim MY, et al. Captopril reduces portal pressure effectively in portal hypertensive patients with low portal venous velocity. *J Gastroenterol.* 2003;38:1150-4.

159. **Merkel C**, Sacerdoti D, Bolognesi M, et al. Doppler sonography and hepatic vein catheterization in portal hypertension: assessment of agreement in evaluating severity and response to treatment. *J Hepatol.* 1998;28:622-30.

160. **Nelson RC**, Sherbourne GM, Spencer HB, et al. Splenic venous flow exceeding portal venous flow at Doppler sonography – relationship to portosystemic varices. *AMR Am J Roentgenol.* 1993;161:563-7.

161. **Baik SK**, Jee MG, Jeong PH, et al. Relationship of hemodynamic indices and prognosis in patients with liver cirrhosis. *Korean J Intern Med.* 2004;19:165-70.

162. **Baik SK**, Kim JW, Kim HS, et al. Recent variceal bleeding: Doppler US hepatic vein waveform in assessment of severity of portal hypertension and vasoactive drug response. *Radiology.* 2006;240:574-80.

163. **Kim G**, Cho YZ, Baik SK, et al. The accuracy of ultrasonography for the evaluation of portal hypertension in patients with cirrhosis: a systematic review. *Korean J Radiol.* 2015;16:314-24.

164. **Berzigotti A**. Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography. *J Hepatol* 2017;67(2):399-411.

165. **Castera L**, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol.* 2012;56:696-703.

166. **Shi KQ**, Fan YC, Pan ZZ, et al. Transient elastography: a meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease. *Liver Int.* 2013;33:62-71.

167. **Berzigotti A**, Seijo S, Arena U, et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144:102-11.e101

168. **Kim BK**, Han KH, Park JY, Ahn SH, Kim JK, Paik YH, Lee KS, et al. A liver stiffness measurement-based, noninvasive prediction model for high-risk esophageal varices in B-viral liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1382-90.

169. **Augustin S**, Millan L, Gonzalez A, et al. Detection of early portal hypertension with routine data and liver stiffness in patients with asymptomatic liver disease: a prospective study. *J Hepatol.* 2014;60:561-9.

170. **Ding NS**, Nguyen T, Iser DM, et al. Liver stiffness plus platelet count can be used to exclude high-risk oesophageal varices. *Liver Int.* 2016;36:240-5.

171. **Abraldes JG**, Bureau C, Stefanescu H, et al. Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: the “anticipate” study. *Hepatology.* 2016;64:2173-84.

172. **Marot A**, Trepo E, Doerig C, et al. Liver stiffness and platelet count for identifying patients with compensated liver disease at low risk of variceal bleeding. *Liver Int.* 2017;37:707-16.

173. **Jangouk P**, Turco L, De Oliveira A, et al. Validating, deconstructing and refining Baveno criteria for ruling out high-risk varices in patients with compensated cirrhosis. *Liver Int.* 2017;37:1177-83.

174. **Maurice JB**, Brodtkin E, Arnold F, et al. Validation of the Baveno VI criteria to identify low risk cirrhotic patients not requiring endoscopic surveillance for varices. *J Hepatol.* 2016;65:899-905.

175. **Llop E**, Lopez M, de la Revilla J, et al. Validation of non invasive methods to predict the presence of gastroesophageal varices in a cohort of patients with compensated advanced chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(11):1867-72.

176. **Augustin S**, Pons M, Maurice JB, et al. Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Hepatology.* 2017;66(6):1980-8.

177. **Salzl P**, Reiberger T, Ferlitsch M, et al. Evaluation of portal hypertension and varices by acoustic radiation force impulse imaging of the liver compared to transient elastography and AST to platelet ratio index. *Ultraschall Med.* 2014;35:528-33.

178. **Attia D**, Schoenemeier B, Rodt T, et al. Evaluation of liver and spleen stiffness with acoustic radiation force impulse quantification elastography for diagnosing clinically significant portal hypertension. *Ultraschall Med.* 2015;36:603-10.

179. **Elkrief L**, Rautou PE, Ronot M, et al. Prospective comparison of spleen and liver stiffness by using shear-wave and transient elastography for detection of portal hypertension in cirrhosis. *Radiology.* 2015;275:589598.

180. **Kim TY**, Kim TY, Kim Y, et al. Diagnostic performance of shear wave elastography for predicting esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *J Ultrasound Med.* 2016;35:1373-81.

181. **Stefanescu H**, Allegretti G, Salvatore V, Piscaglia F. Bidimensional shear wave ultrasound elastography with supersonic imaging to predict presence of oesophageal varices in cirrhosis. *Liver Int.* 2017;37(9):1405.

182. **Simón-Talero M**, Roccarina D, Martínez J, et al. Baveno VI-SPSS group from the Baveno Cooperation. Association Between Portosystemic Shunts and Increased Complications and Mortality in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2018;154:1694-1705.e4

183. **Colecchia A**, Montrone L, Scaioli E, et al. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology*. 2012;143:646-54.

184. **Al-Dahshan M**. Clinical application of transient elastography in prediction of portal hypertension related complication in patients with chronic liver diseases. *J Egypt Soc Parasitol*. 2012;42:79-88.

185. **Liu F**, Li T, Han T, et al. Non-invasive assessment of portal hypertension in patients with liver cirrhosis using FibroScan transient elastography. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2013;21:840-4.

186. **Sharma P**, Kirnake V, Tyagi P, et al. Spleen stiffness in patients with cirrhosis in predicting esophageal varices. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1101-7.

187. **Stefanescu H**, Radu C, Procopet B, et al. Non-invasive menage a trois for the prediction of high-risk varices: stepwise algorithm using lok score, liver and spleen stiffness. *Liver Int*. 2015;35:317-25.

188. **Buechter M**, Kahraman A, Manka P, et al. Spleen and liver stiffness is positively correlated with the risk of esophageal variceal bleeding. *Digestion*. 2016;94:138-44.

189. **Wong GL-H**, Kwok R, Chan HL-Y, et al. Measuring spleen stiffness to predict varices in chronic hepatitis B cirrhotic patients with or without receiving non-selective beta-blockers. *J Dig Dis*. 2016;17:538-46.

190. **Guo YL**, Lu XL, Cheng Y, et al. Combination measurement of liver and spleen stiffness with portal vein width to evaluate risk of bleeding in esophageal and gastric varices patients. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2016;24:56-61.

191. **Bota S**, Sporea I, Sirli R, et al. Can ARFI elastography predict the presence of significant esophageal varices in newly diagnosed cirrhotic patients? *Ann Hepatol*. 2012;11:519-25.

192. **Takuma Y**, Nouse K, Morimoto Y, et al. Measurement of spleen stiffness by acoustic radiation force impulse imaging identifies cirrhotic patients with esophageal varices. *Gastroenterology*. 2013;144:92-101.e2.

193. **Rizzo L**, Attanasio M, Pinzone MR, et al. A new sampling method for spleen stiffness measurement based on quantitative acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of esophageal varices in newly diagnosed HCV-related cirrhosis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:365982.

194. **Kim HY**, Jin EH, Kim W, et al. The role of spleen stiffness in determining the severity and bleeding risk of esophageal varices in cirrhotic patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1031.

195. **Tomita H**, Ohkuma K, Masugi Y, et al. Diagnosing native liver fibrosis and esophageal varices using liver and spleen stiffness measurements in biliary atresia: a pilot study. *Pediatr Radiol*. 2016;46:1409-17.

196. **Park J**, Kwon H, Cho J, et al. Is the spleen stiffness value acquired using acoustic radiation force impulse (ARFI) technology predictive of the presence of esophageal varices in patients with cirrhosis of various etiologies? *Med Ultrason*. 2016;18:11-7.

197. **Takuma Y**, Morimoto Y, Takabatake H, et al. Measurement of spleen stiffness with acoustic radiation force impulse imaging predicts mortality and hepatic decompensation in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.041>.

198. **Takuma Y**, Nouse K, Morimoto Y, et al. Prediction of oesophageal variceal bleeding by measuring spleen stiffness in patients with liver cirrhosis. *Gut*. 2016;65:354-5.

199. **Zhang GY**, Tang Y, Niu NN, Wu HT. Clinical value of acoustic radiation force impulse technique to predict esophageal and gastric varices in patients with biliary atresia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017;97:525-8.

200. **Hirooka M**, Ochi H, Koizumi Y, et al. Splenic elasticity measured with real-time tissue elastography is a marker of portal hypertension. *Radiology*. 2011;261:960-8.

201. **Cassinotto C**, Charrie A, Mouries A, et al. Liver and spleen elastography using supersonic shear imaging for the non-invasive diagnosis of cirrhosis severity and oesophageal varices. *Dig Liver Dis*. 2015;47:695-701.

202. **Ma X**, Wang L, Wu H, et al. Spleen stiffness is superior to liver stiffness for predicting esophageal varices in chronic liver disease: a meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0165786.

203. **Irisawa A**, Obara K, Sato Y, et al. EUS analysis of collateral veins inside and outside the esophageal wall in portal hypertension. *Gastrointest Endosc*. 1999;50:374-380.

204. **Parasher VK**, Meroni E, Malesci A, et al. Observation of thoracic duct morphology in portal hypertension by endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc*. 1998;48:588-92.

205. **Wiersema MJ**, Chak A, Kopecky KK, et al. Duplex Doppler endosonography in the diagnosis of splenic vein, portal vein, and portosystemic shunt thrombosis. *Gastrointest Endosc*. 1995;42:19-26.

206. **Kakutani H**, Hino S, Ikeda K, et al. Use of the curved linear-array echo endoscope to identify gastroduodenal shunts in patients with gastric fundal varices. *Endoscopy*. 2004;36:710-4.

207. **Avunduk C**, Hampf F. Endoscopic ultrasound in the diagnosis of watermelon stomach. *J Clin Gastroenterol*. 1996;22:104-6.

208. **Kassem AM**, Salama ZA, Zakaria MS, et al. Endoscopic ultrasonography study of the azygos vein before and after endoscopic obliteration of esophagogastric varices by injection sclerotherapy. *Endoscopy*. 2000;32:630-4.

209. **Nishida H**, Giostra E, Spahr L, et al. Validation of color Doppler EUS for azygos blood flow measurement in patients with cirrhosis: application to the acute hemodynamic effects of somatostatin, octreotide, or placebo. *Gastrointest Endosc.* 2001;54:24-30.
210. **Lee YT**, Sung JJY, Yung MY, et al. Use of color Doppler EUS in assessing azygos blood flow for patients with portal hypertension. *Gastrointest Endosc.* 1999;50:47-52.
211. **Faigel DO**, Rosen HR, Sasaki A, et al. EUS in cirrhotic patients with and without prior variceal hemorrhage in comparison with noncirrhotic control subjects. *Gastrointest Endosc.* 2000;52:455-62.
212. **Burtin P**, Calès P, Oberti F, et al. Endoscopic ultrasonographic signs of portal hypertension in cirrhosis. *Gastrointest Endosc.* 1996;44:257-61.
213. **Caletti G**, Brocchi E, Baraldini M, et al. Assessment of portal hypertension by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc.* 1990;36:S21-27.
214. **Boustiere C**, Dumas O, Jouffre C, et al. Gastric endoscopic ultrasonography: a new approach to the diagnosis of portal hypertension in cirrhotic patients. *Hepatology.* 1991;14:85.
215. **Liu JB**, Miller LS, Feld RI, et al. Gastric and esophageal varices: 20-MHz transnasal endoluminal US. *Radiology.* 1993;187:363-6.
216. **Suzuki T**, Matsutani S, Umebara K, et al. EUS changes predictive for recurrence of esophageal varices in patients treated by combined endoscopic ligation and sclerotherapy. *Gastrointest Endosc.* 2000;52:611-7.
217. **Choudhuri G**, Dhiman RK, Agarwal DK. Endosonographic evaluation of the venous anatomy around the gastro-esophageal junction in patients with portal hypertension. *Hepato-Gastroenterology.* 1996;43:1250-5.
218. **Lee YT**, Chan FK, Ching JY, et al. Diagnosis of gastroesophageal varices and portal collateral venous abnormalities by endosonography in cirrhotic patients. *Endoscopy.* 2002;34:391-8.

219. **Konishi Y**, Nakamura T, Kida H, et al. Catheter US probe EUS evaluation of gastric cardia and perigastric vascular structures to predict esophageal variceal recurrence. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:197-203.

220. **Lo GH**, Lai KH, Cheng JS, et al. Prevalence of paraesophageal varices and gastric varices in patients achieving variceal obliteration by banding ligation and by injection sclerotherapy. *Gastrointest Endosc.* 1999;49:428-36.

221. **Pontes JM**, Leitao MC, Portela FA, et al. Endoscopic ultrasonography in the treatment of esophageal varices by endoscopic sclerotherapy and band ligation: do we need it. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995;7:41-6.

222. **Goenka MK**, Kochhar R, Nagi B, et al. Rectosigmoid varices and other mucosal changes in patients with portal hypertension. *Am J Gastroenterol.* 1991;86:1185-9.

223. **Wu CS**, Chen CM, Chang KY. Endoscopic injection sclerotherapy of bleeding duodenal varices. *J Gastroenterol Hepatol.* 1995;19:481-3.

224. **Palazzo L**, Hochain P, Helmer C, et al. Biliary varices on endoscopic ultrasonography: clinical presentation and outcome. *Endoscopy.* 2000;32:520-4.

225. **Masalaite L**, Valantinas J, Stanaitis J. The role of collateral veins detected by endosonography in predicting the recurrence of esophageal varices after endoscopic treatment: a systematic review. *Hepatol Int.* 2014;8(3):339-51.

226. **Sarin SK**, Govil A, Jain AK, et al. Prospective randomized trial of Endoscopic sclerotherapy versus variceal band ligation foresophageal varices: influence on gastropathy, gastric varices and variceal recurrence. *J Hepatol.* 1997;26:826-32.

227. **Hou MC**, Lin HC, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Recurrence of esophageal varices following endoscopic treatment and its impact on rebleeding: comparison of sclerotherapy and ligation. *J Hepatol.* 2000;32:202-8.

228. **Irisawa A**, Saito A, Obara K, 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;53:77-84.

229. **Sato T**, Yamazaki K, Toyota J, et al. Endoscopic ultrasonographic evaluation of hemodynamics related to variceal relapse in esophageal variceal patients. *Hepatol Res.* 2009;39:126-33.

230. **Dhiman RK**, Choudhuri G, Saraswat VA, et al. Role of paraesophageal collateral and perforating veins on outcome of endoscopic sclerotherapy for esophageal varices: an endosonographic study. *Gut.* 1996;38:759-64.

231. **Leung VK**, Sung JJ, Ahuja AT, et al. Large paraesophageal varices on endosonography predict recurrence of esophageal varices rebleeding. *Gastroenterology.* 1997;112(6):1811.

232. **Masalaite L**, Valantinas J, Stanaitis J. Endoscopic ultrasound findings predict the recurrence of esophageal varices after endoscopic band ligation: a prospective cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50:1322-30.

233. **Hino S**, Kakutani H, Ikeda K, et al. Hemodynamic analysis of esophageal varices using color Doppler endoscopic ultrasonography to predict recurrence after endoscopic treatment. *Endoscopy.* 2001;33:869-72.

234. **Kuramochi A**, Imazu H, Kakutani H, et al. Color Doppler endoscopic ultrasonography in identifying groups at high-risk of recurrence of esophageal varices after endoscopic treatment. *J Gastroenterol.* 2007;42:219-24.

235. **Lee YT**, Chan FK, Ng EK, et al. EUS-guided injection of cyanoacrylate for bleeding gastric varices. *Gastrointest Endosc.* 2000;52:168-74.

236. **Iwase H**, Suga S, Morise K. Color Doppler endoscopic ultrasonography for the evaluation of gastric varices and endoscopic obliteration with cyanoacrylate glue. *Gastrointest Endosc.* 1995;41:150-4.

237. **Carneiro FO**, Retes FA, Matuguma SE, et al. Role of EUS evaluation after endoscopic eradication of esophageal varices with band ligation. *Gastrointest Endosc.* 2016;84(3):400-40.

238. **Jeong SW**, Kim HS, Kim SG, et al. Useful endoscopic ultrasonography parameters and a predictive model for the recurrence of esophageal varices and bleeding after variceal ligation. *Gut Liver.* 2017;11:843-51.

239. **Tseng Y**, Ma L, Luo T, et al. Patient Response to Endoscopic Therapy for Gastroesophageal Varices Based on Endoscopic Ultrasound Findings. *Gut Liver.* 2018;12(5):562-70.

240. **Zheng J**, Zhang Y, Li P et. al. The endoscopic ultrasound probe findings in prediction of esophageal variceal recurrence after endoscopic variceal eradication therapies in cirrhotic patients: a cohort prospective study. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):32.

241. **Lahoti S**, Catalano M, Alcocer E, et al. Obliteration of esophageal varices using EUS-guided sclerotherapy with color Doppler. *Gastrointest Endosc.* 2000;51(3):331.

242. **De Paulo GA**, Ardengh JC, Nakao FS, et al. Treatment of esophageal varices: a randomized controlled trial comparing endoscopic sclerotherapy and EUS-guided sclerotherapy of esophageal collateral veins. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:396-402.

243. **Romero-Castro R**, Pellicer-Bautista FJ, Jiménez-Saenz M, et al. EUS-guided injection of cyanoacrylate in perforating feeding veins in gastric varices: results in 5 cases. *Gastrointest Endosc.* 2007;66:402-7.

244. **Levy M**, Wong Kee Song L, Kendrick M. EUS-guided coil embolization for refractory ectopic variceal bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:572-4.

245. **Bhat YM**, Weilert F, Fredrick RT, et al. EUS-guided treatment of gastric fundal varices with combined injection of coils and cyanoacrylate glue: a large U.S. experience over 6 years (with video). *Gastrointest Endosc.* 2016;83(6):1164-72.

246. **Mohan BP**, Chandan S, Khan SR et al. Efficacy and safety of endoscopic ultrasound-guided therapy versus direct endoscopic glue injection therapy for gastric varices: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy.* 2020;52(4):259-67.

247. **So H**, Park do H, Jung K, Ko HK. Successful endoscopic ultrasound-guided coil embolization for severe duodenal bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:925.

248. **Sharma M**, Somasundaram A. Massive lower GI bleed from an endoscopically inevident rectal varices: diagnosis and management by EUS (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2010;72:1106-8.

249. **Weilert F**, Shah JN, Marson FP, et al. EUS-guided coil and glue for bleeding rectal varix. *Gastrointest Endosc.* 2012;76:915-6.

250. **Tsynman DN**, DeCross AJ, Maliakkal B, et al. Novel use of EUS to successfully treat bleeding parastomal varices with N-butyl-2-cyanoacrylate. *Gastrointest Endosc.* 2014;79:1007-8. discussion 1008.

251. **Lai L**, Poneris J, Santilli J. EUS-guided portal vein catheterization and pressure measurement in an animal model: a pilot study of feasibility. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:280-3.

252. **Giday S**, Clarke J, Buscaglia J, et al. EUS-guided portal vein catheterization: a promising novel approach for portal angiography and portal vein pressure measurements. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:338-42.

253. **Schulman AR**, Thompson CC, Ryou M. EUS-guided portal pressure measurement using a digital pressure wire with real-time remote display: a novel, minimally invasive technique for direct measurement in an animal model. *Gastrointest Endosc.* 2016;83:817-20.

254. **Huang JY**, Samarasena JB, Tsujino T, et al. EUS-guided portal pressure gradient measurement with a novel 25-gauge needle device versus standard transjugular approach: a comparison animal study. *Gastrointest Endosc.* 2016;84:358-62.

255. **Fujii-Lau LL**, Leise MD, Kamath PS, et al. Endoscopic ultrasonography-guided portal-systemic pressure gradient measurement. *Endoscopy.* 2014;46(S01):E654-E656.

256. **Huang JY**, Samarasena JB, Tsujino T, et al. EUS-guided portal pressure gradient measurement with a simple novel device: a human pilot study. *Gastrointest Endosc.* Epub 2016 Sep 29.

257. **Choi AY**, Chang KJ, Samarasena JB, et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Porto-systemic Pressure Gradient Measurement Correlates with Histological Hepatic Fibrosis. *Dig Dis Sci.* 2022;67(12):5685-92.

258. **Buscaglia JM**, Dray X, Shin EJ, et al. A new alternative for a transjugular intrahepatic portosystemic shunt: EUS-guided creation of an intrahepatic portosystemic shunt (with video). *Gastrointest Endosc.* 2009;69:941-7.

259. **Anstee QM**, Castera L, Loomba R. Impact of non-invasive biomarkers on hepatology practice: Past, present and future. *J Hepatol.* 2022;76:1362-78.

260. **Ishak K**, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995;22:696-9.

261. **Bedossa P**, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996;24:289-93.

262. **Mozes FE**, Lee JA, Selvaraj EA, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut.* 2022;71:1006-19.

263. **Vali Y**, Lee J, Boursier J, et al. Enhanced liver fibrosis test for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with NAFLD: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2020;73:252-62.

264. **Williams AL**, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology.* 1988;95:734-9.

265. **Sheth SG**, Flamm SL, Gordon FD, et al. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:44-8.

266. **Imperiale TF**, Said AT, Cummings OW, et al. Need for validation of clinical decision aids: use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:2328-32.

267. **McPherson S**, Stewart SF, Henderson E, et al. Simple noninvasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2010;59:1265-9.

268. **Borsoi Viana MS**, Takei K, et al. Use of AST platelet ratio index (APRI Score) as an alternative to liver biopsy for treatment indication in chronic hepatitis C. *Ann Hepatol.* 2009;8:26-31.

269. **Cales P**, Laine F, Boursier J, et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol.* 2009;50:165-73.

270. **Loeza-del-Castillo A**, Paz-Pineda F, Oviedo-Cardenas E, et al. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Ann Hepatol.* 2008;7:350-7.

271. **Harrison SA**, Oliver D, Arnold HL, et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut.* 2008;57:1441-7.

272. **Sterling RK**, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43:1317-25.

273. **Anstee QM**, Lawitz EJ, Alkhoury N, et al. Noninvasive tests accurately identify advanced fibrosis due to NASH: baseline data from the STELLAR trials. *Hepatology*. 2019;70:1521-30.

274. **McPherson S**, Hardy T, Dufour JF, et al. Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:740-51.

275. **Suzuki A**, Angulo P, Lymp J, et al. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2005;25:779-86.

276. **Yoneda M**, Mawatari H, Fujita K, et al. Type IV collagen 7s domain is an independent clinical marker of the severity of fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis before the cirrhotic stage. *J Gastroenterol*. 2007;42:375-81.

277. **Lesmana CR**, Hasan I, Budihusodo U, et al. Diagnostic value of a group of biochemical markers of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Dig Dis*. 2009;10:201-6.

278. **Tanwar S**, Trembling PM, Guha IN, et al. Validation of terminal peptide of procollagen III for the detection and assessment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013;57:103-11.

279. **Abdelaziz R**, Elbasel M, Esmat S, et al. Tissue inhibitors of metalloproteinase-1 and 2 and obesity related non-alcoholic fatty liver disease: is there a relationship. *Digestion*. 2015;92:130-7.

280. **Hemmann S**, Graf J, Roderfeld M, et al. Expression of MMPs and TIMPs in liver fibrosis – a systematic review with special emphasis on antifibrotic strategies. *J Hepatol*. 2007;46:955-75.

281. **Nielsen MJ**, Nedergaard AF, Sun S, et al. The neo-epitope specific PRO-C3 ELISA measures true formation of type III collagen associated with liver and muscle parameters. *Am J Transl Res*. 2013;5:303-15.

282. **Niemela O**, Risteli L, Parkkinen J, et al. Purification and characterization of the N-terminal propeptide of human type III procollagen. *Biochem J*. 1985;232:145-50.

283. **Karsdal MA**, Henriksen K, Nielsen MJ, et al. Fibrogenesis assessed by serological type III collagen formation identifies patients with progressive liver fibrosis and responders to a potential antifibrotic therapy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;311:G1009-G1017.

284. **Boyle M**, Tiniakos D, Schattenberg JM, et al. Performance of the PRO-C3 collagen neo-epitope biomarker in non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep*. 2019;1:188-98.

285. **Rosenberg WM**, Voelker M, Thiel R, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2004;127:1704-13.

286. **Ratziu V**, Massard J, Charlotte F, et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:6.

287. **Munteanu M**, Tiniakos D, Anstee Q, et al. Diagnostic performance of FibroTest, SteatoTest and ActiTest in patients with NAFLD using the SAF score as histological reference. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44:877-89.

288. **Vrochides D**, Papanikolaou V, Pertoft H, et al. Biosynthesis and degradation of hyaluronan by nonparenchymal liver cells during liver regeneration. *Hepatology*. 1996;23(6):1650-5.

289. **Pilette C**, Oberti F, Aube C, et al. Non-invasive diagnosis of esophageal varices in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 1999;31(5):867-73.

290. **Vanbiervliet G**, Barjoan Marine E, Anty R, et al. Serum fibrosis markers can detect large oesophageal varices with a high accuracy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(3):333-8.

291. **Fontana RJ**, Sanyal AJ, Ghany MG, et al. Factors that determine the development and progression of gastroesophageal varices in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2321-31.

292. **Guechot J**, Serfaty L, Bonnard AM, et al. Prognostic value of serum hyaluronan in patients with compensated HCV cirrhosis. *J Hepatol.* 2000;32(3):447-52.

293. **Ghada M**, Nabila F, Heba A, et al. Can serum fibrosis markers predict medium/large oesophageal varices in patients with liver cirrhosis? *Arab Journal of Gastroenterology.* 2011;12:62-7.

294. **Kawser CA**, Iredale JP, Winwood PJ, et al. Rat hepatic stellate cell expression of alpha2-macroglobulin is a feature of cellular activation: Implications for matrix remodelling in hepatic fibrosis. *Clin Sci. (Lond)* 1998;95(2):179-86.

295. **Naveau S**, Poynard T, Benattar C, et al. Alpha-2-macroglobulin and hepatic fibrosis. Diagnostic interest. *Dig Dis Sci.* 1994;39(11):2426-32.

296. **Patel K**, Gordon SC, Jacobson I, et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol.* 2004;41(6):935-42.

297. **Adams LA**, Bulsara M, Rossi E, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem.* 2005;51(10):1867-73.

298. **Lee HH**, Seo YS, Um SH, et al. Usefulness of non-invasive markers for predicting significant fibrosis in patients with chronic liver disease. *J Korean Med Sci.* 2010;25(1):67-74.

299. **Krige J**, Jonas E, Kotze U, et al. Defining the advantages and exposing the limitations of endoscopic variceal ligation in controlling acute bleeding and achieving complete variceal eradication. *World J Gastrointest Endosc.* 2020 Oct 16;12(10):365-77.

ХІІІ. ПРИНОСИ

1. Проведено е систематизирано проспективно проучване за оценка на приложението на EUS и TD-EUS при пациенти с чернодробна цироза и тежкостепенни гастроезофагеални варици.

2. За първи път в страната е извършено проучване за оценка на ендосонографски прогностични съдови параметри за определяне на първи епизод на кървене или рецидив на кървенето при пациенти, подложени на първична и вторична профилактика.

3. За първи път в страната е извършено проучване за оценка на ендосонографски прогностични съдови параметри с цел предвиждане на успешна ерадикация и варикозен рецидив след постигната успешна такава.

4. Проведено е първото систематизирано проучване, сравняващо ЕГДС и EUS при оценка наличието и типа на стомашни варици.

5. За първи път в страната е проведено изследване за корелация между директни серумни маркери (HA и A2M) на фиброза и ендосонографски съдови параметри.

6. За първи път в страната се изследва ролята на директни маркери на фиброза (HA и A2M) с цел предвиждане на ендоскопска ерадикация или кървене от варици на хранопровода.

XIV. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Ангелов Т, Чурчев С, Валериева Я, Колев Н, Владимиров Б, Големанов Б. Ендоскопски ултразвук при оценка на гастроезофагеални варици. Диагностичен и Терапевтичен Ултразвук 2020;22(2):69-76.

2. Ангелов Т, Чурчев С, Вълков Х, Асенова Б, Четирска М, Вачева-Добревска Р, Владимиров Б, Големанов Б. Роля на серумните маркери за фиброза алфа 2-макроглобулин и хиалуронова киселина като предиктори за наличието на гастроезофагеални варици. Обща медицина 2021;23(5):54-56.

3. Angelov T, Churchev S, Vladimirov B, Golemanov B. Endoscopic ultrasound of Gastric Antral Vascular Ectasia (GAVE). Br J Hosp Med. 2021;82(3):1-1. (impact factor: 1.286)

XV. УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Ангелов Т, Владимиров Б, Големанов Б, Валериева Я, Чурчев С, Колев Н. EUS оценка на гастроезофагеални варици. IV Национален Конгрес за Млади Гастроентеролози. София, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ”, 23-24 Март 2018:19(004).

2. Angelov T, Golemanov B, Valerieva Y, Kolev N, Churchev S, Lyutakov I, Vladimirov B. EUS evaluation of oesophageal varices. 1st European Conference of Young Gastroenterologists (ECYG). Zagreb, Croatia, 6-9 December 2018;106(F-110) poster presentation

3. Ангелов Т, Големанов Б, Валериева Я, Чурчев С, Колев Н, Лютаков И, Владимиров Б. Оценка на езофагеални варици чрез EUS. XXI Национален Конгрес по Ултразвук в Медицината. Златни пясъци, Варна, 13-16 Септември 2018. Диагностичен и Терапевтичен Ултразвук 2018;26(2):29.

4. Ангелов Т, Владимиров Б, Големанов Б. Ендоскопски ултразвук и портална хипертония. V Национална Конференция по Хепатология и Портална Хипертония. София, 29-30 Ноември 2019.

5. Ангелов Т, Чурчев С, Валериева Я, Колев Н, Черкезов Ж, Владимиров Б, Големанов Б. Сравнение на ендосонографски параметри при пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода: предварителни данни. XXIII Национален Конгрес по Ултразвук в Медицината. София, 10-12 Септември 2020. Диагностичен и Терапевтичен Ултразвук 2020;28(2):24-25.

6. Ангелов Т, Чурчев С, Владимиров Б, Големанов Б. Ендосонографски съдови параметри при пациенти с варици на хранопровода – проспективно проучване. VII Национален Конгрес на Младите Гастроентеролози, София, 9-11.09.2022:24.

7. Ангелов Т, Чурчев С, Владимиров Б, Големанов Б. Сравнителен анализ на ендосонографски съдови параметри при пациенти с варици на хранопровода, подложени на първична и вторична профилактика чрез комбинирана терапия. XXV Национален Конгрес по Ултразвук в Медицината. Пловдив, 15-17 Септември 2022. Диагностичен и Терапевтичен Ултразвук 2022;30(2):40.

8. Angelov T, Churchev S, Valerieva Y, Vladimirov B, Golemanov B. COMPARISON OF EUS PARAMETERS IN PATIENTS WITH ESOPHAGEAL VARICES ON PRIMARY AND SECONDARY PROPHYLAXIS WITH COMBINATION THERAPY. 2nd European Conference of Young Gastroenterologists (ECYG2), Dubrovnik, Croatia, 18-21 May 2023.

9. Ангелов Т, Чурчев С, Валериева Я, Владимиров Б, Големанов Б. Сравнителен анализ на EUS и ЕГДС при диагностика на стомашни варици VIII Национален Конгрес на Младите Гастроентеролози. Плевен, 29.09-01 Октомври 2023.