

**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**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**на дисертационен труд за присъждане на  
образователна и научна степен „доктор”,  
научна специалност – гастроентерология – 7.1**

**Научни ръководители:**

проф. д-р Борислав Владимиров, дм

доц. д-р Бранимир Големанов, дм

СОФИЯ, 2024

Дисертационният труд е написан на 229 стандартни печатни страници, онагледен с общо 81 фигури (34 в текста и 47 в цветно приложение) и общо 71 таблици (номерацията на фигурите в автореферата не съответства на тази в дисертационния труд). Библиографията съдържа 332 заглавия, от които 33 на кирилица и 299 на латиница.

Във връзка с дисертационния труд са реализирани 3 публикации и 9 участия в научни форуми.

Дисертационният труд е обсъден на заседание на Катедрен съвет към Катедра по гастроентерология – Медицински университет – София на 28.02.2024 г. и е насочен за официална защита пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Йордан Георгиев Генов, дм – Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ“, Катедра по гастроентерология към МУ – София – вътрешен член за МУ – София

2. Проф. д-р Росен Кирилов Николов, дм – Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, Катедра по вътрешни болести на МФ към МУ – София – вътрешен член за МУ – София

3. Доц. д-р Ирина Иванова Иванова, дм. – Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Св. Марина“, МУ "Проф. д-р Параскев Стоянов" – Варна – външен член за МУ – София

4. Доц. д-р Мариана Пенкова Радичева, дм – Тракийски Университет – Стара Загора – външен член на МУ – София

5. Доц. д-р Радин Цонев Цонев, дм – Клиника по гастроентерология, „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“, МФ, Софийски Университет „Свети Климент Охридски“ – външен член за МУ – София

6. Проф. д-р Деян Тонев Желев, дмн – Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, Катедра по вътрешни болести на МФ към МУ – София – вътрешен член за МУ – София

7. Доц. д-р Милко Божидаров Мирчев, д.м. – Клиника по гастроентерология, МБАЛ „Сърце и мозък“ гр. Бургас, МФ към Университет „Проф. д-р Асен Златаров“ – Бургас – външен член за МУ – София.

Материалите по защитата са на разположение в деловодството на Катедра по гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ“, МУ – София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 31.05.2024 г. от 13:00 часа в Аулата на УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ“, МУ – София.

## СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	4
ВЪВЕДЕНИЕ.....	9
ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	10
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	11
РЕЗУЛТАТИ.....	24
1. I група: Пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода, подложени на първична профилактика.....	24
2. II група: Пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода, подложени на вторична профилактика.....	37
3. Сравняване на получените резултати в първите две групи.....	46
4. III група: Пациенти с варици на хранопровода и варици на стомаха.....	60
5. IV група: Пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода изследвани директни серумни маркери на фиброза.....	71
ОБСЪЖДАНЕ.....	88
ИЗВОДИ.....	105
ПРИНОСИ.....	106
КЛИНИЧЕН АЛГОРИТЪМ.....	107
ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	108

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

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

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, антинеутрофилоцитоплазмени 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, ASAT – 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  
сACLD – 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  
cm<sup>2</sup> – 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 –  $\gamma$ -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, паразофагеални колатерални вени  
peri-ECV – peri-esophageal collateral veins, перизофагеални 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 пропептид 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 металопротеиназа 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

## 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 със 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.

## **ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

### **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.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### 1. Изследвани лица

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.

#### 1.1. Критерии за включване на пациенти в проучването:

- Информирано съгласие от страна на пациента за включване в проучването
- Възраст над 18 години
- Наличие на тежкостепенни гастроезофагелани варици

#### 1.2. 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

#### 1.3. 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 НА и А2М – 36.

## **2. Методи**

### **2.1. Абдоминална конвенционална В-mode ехография**

Използвани са следните апарати за динамично сканиране: “Aloka” ProSound  $\alpha$ 7 Premier, Tokyo, Japan; GE LOGIQ S7 Expert, USA, и двата с конвексен 3.5 MHz трансдюсер. Ултразвуковите снимки, приложени като илюстрации след сканиране и компютърна обработка са получени от термопринтер “Sony Digital graphic printer UP-D897”, Tokyo, Japan 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 по гръб или в ляво, или в 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 отграничени 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).

## **2.2. Абдоминална Доплер ехография**

По време на изследването, чрез В-mode АЕ допълнително се осъществява и Доплер ехография, като се използва D-mode (Доплер) в различните му разновидности, както и комбинации от В-mode и D-mode (дуплекс сканиране), В-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 реканализирана 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.

## **2.3. 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 коремен 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, 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.

#### **2.4. Ендоскопска ехография**

Основният използван метод в изложението 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  $\alpha$ 7 Premier, Tokyo, Japan 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 образи 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 ориентир. Ендосонографистът трябва да е запознат с топографската анатомия на аортата, клоновете на аортната дъга, азигосната вена, сърцето, както и други регионални структури – щитовидна жлеза, медиастинум, гръбначен стълб, аорто-пулмонален прозорец и карина. Като допълнителни ориентир 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 (хипоехогенен) – дълбока мукоза, muscularis mucosae, трети слой (хиперехогенен) – субмукоза, четвърти слой

(хипоехогенен) – 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-ECV, които се намират в съседство с muscularis externa на хранопровода и para-ECVs – външни за стената на хранопровода, без контакт с muscularis externa. Перфорантните вени осъществяват комуникацията между варикозните колони и дълбокият венозен плексус, 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 противопоказания 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“ по отношение на 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. Интралуменалният газ се аспирира за подобряване контакта на трансдюсера със стената на кухия коремен 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-ESV, para-ESV 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.

## **2.5. ELISA метод за изследване на директни серумни маркери на фиброза**

Осъществи се количественото определяне на директните серумни маркери на фиброза хиалууронова киселина (HA) и алфа-2 макроглобулин (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 HA и немаркираната HA върху предварително покритото антитяло. 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. TMB субстратът се използва за количествено определяне на HRP ензимната реакция. След като се добави TMB 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 HA и се представя в ng/ml.

Количественото определяне на A2M се базира на сандвич ELISA. Антиятлото 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. TMB субстратът се използва за количествено определяне на HRP ензимната реакция. След като се добави TMB субстрат, само ямки, които съдържат достатъчно A2M, 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 A2M, свързано върху плаката. OD отново се измерва спектрофотометрично при 450 nm в четец за микроплаки, от който може да се изчисли концентрацията на A2M в ng/ml.

## **2.6. Други методи, използвани в дисертационния труд**

- Анамнеза и клиничен статус;
- 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 изчисляват СТР и MELD скорове;

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

- 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;

- 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;

- 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;

- Извършване на ЕКГ;

- 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.

## **2.7. Статистически методи**

- Дескриптивна статистика

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

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

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

- 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;

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

- 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;

- 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;

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

- 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).

- Корелационен анализ

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

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

## РЕЗУЛТАТИ

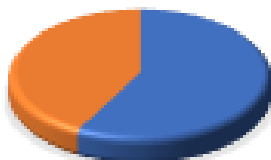
### **1. I група: Пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода, подложени на първична профилактика**

#### **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  $\pm$ 12.24 г.) (**Фиг. 1**).

## РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА I ГРУПА ПО ПОЛ

**Жени**  
**42%**



**Мъже**  
**58%**

**Фиг. 1** 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, PBC 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. 2**).



**Фиг. 2** 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
<b>Mean</b>	125.89	4.51	6.30	87.71	28.67	0.39	144.67
<b>SD</b>	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).

	Общ билирубин	Директен билирубин	Общ белтък	Албумин	ASAT	ALAT	АФ	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 компенсирани стадии на заболяването.

#### **1.4. Разпределение спрямо данните от проведената конвенционална абдоминална ехография**

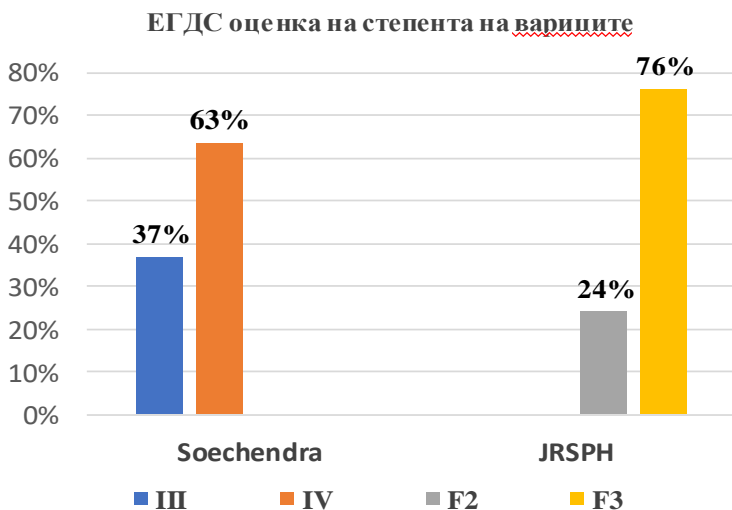
Резултатите от проведената конвенционална абдоминална ехография са представени в **Таблица 3**. При тях са оценени средният размер на PV, средният размер на SV, наличието на спленомегалия, както и средният напречен и надлъжен размер на слезката. Един от пациентите в групата е спленектомиран и съответно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

**Таблица 3** Показатели от проведената конвенционална абдоминална ехография

<b>Показател</b>	<b>Средна стойност (Mean + SD±)</b>
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
	<b>Брой пациенти (%)</b>
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. 3**). 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%).

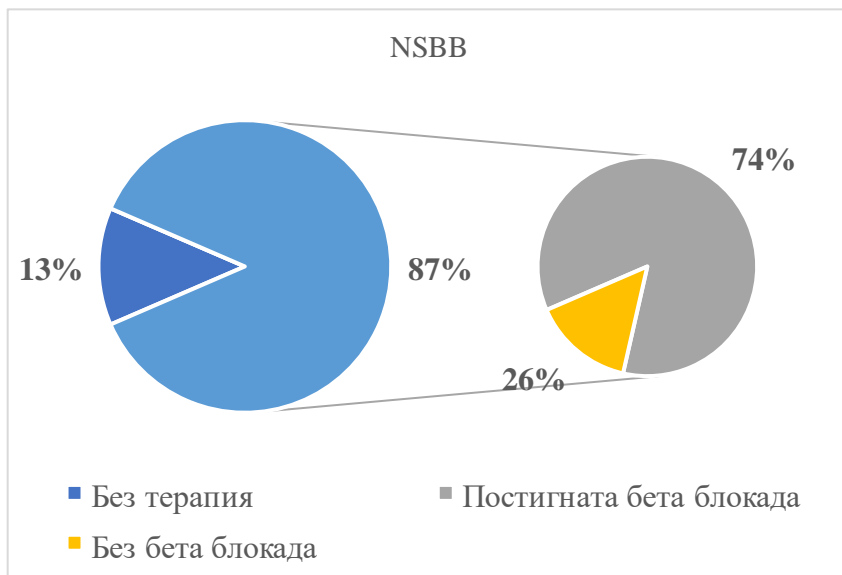


**Фиг. 3** Ендоскопско разпределение на пациентите от групата спрямо размера на вариците според двете използвани класификации

### **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/min, при положение че систолното артериално налягане не е пониско от 90 mmHg). В групата 33 (87%) пациенти са на терапия с бета-блокер, 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. 4). Средната доза Propranolol за постигане на бета-блокада е 48.5 mg (SD±19.8).



**Фиг. 4** 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-ESV, наличието и размер на para-ESV, 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±	Перфорантни 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. 5**).

**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	



**Фиг. 5** 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 перфоранти вени при пациентите с постигната 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 перфорантни вени при пациенти с постигната ендоскопска ерадикация спрямо тези, при които липса такава (Fisher's Exact Test)

Наличие на перфорантни вени		Постигната ерадикация		Общо	p
		Да	Не		
Да	N	8	25	33	<b>0.007</b>
	%	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. 6).

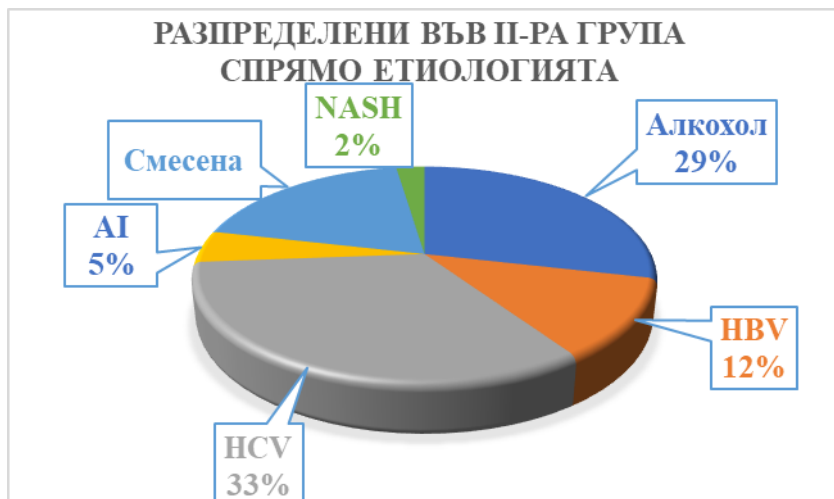


Фиг. 6 Разпределение по пол на пациентите с тежкостепенни варици на хранопровода, подложени на вторична профилактика

### 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 АИН, РВС 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. 7).



**Фиг. 7** Разпределение в групата спрямо етиологията на ЧЦ

### 2.3. Разпределение спрямо данните от лабораторните показатели

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

**Таблица 13** Лабораторни резултати от ПМК

	Хемоглобин	Еритроцити	Левкоцити	MCV	MCH	Хематокрит	Тромбоцити
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	АФ	GGT	Креатинин
<b>Mean</b>	38.96	16.75	80.4	36.26	44.93	28.37	115.41	98.85	76.89
<b>SD</b>	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±2.96. Половината от пациентите по отношение на скоровите системи са в декомпенсиран стадий на заболяването.

#### **2.4. Разпределение спрямо данните от проведената конвенционална абдоминална ехография**

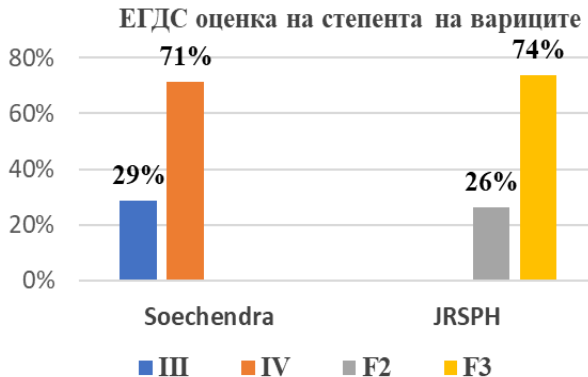
При провеждане на конвенционална абдоминална ехография и в тази група са оценени средният размер на PV, средният размер на SV, наличието на спленомегалия, както и средният напречен и надлъжен размер на слезката. Двама от пациентите в групата са спленектомирани, съответно са изключени от статистиката по тези показатели. 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
<b>Брой пациенти (%)</b>	
Наличие на спленомегалия n=40	40 (100%)
Наличие на асцит	6 (14.29%)

## 2.5. Разпределение спрямо данните от проведената ЕГДС

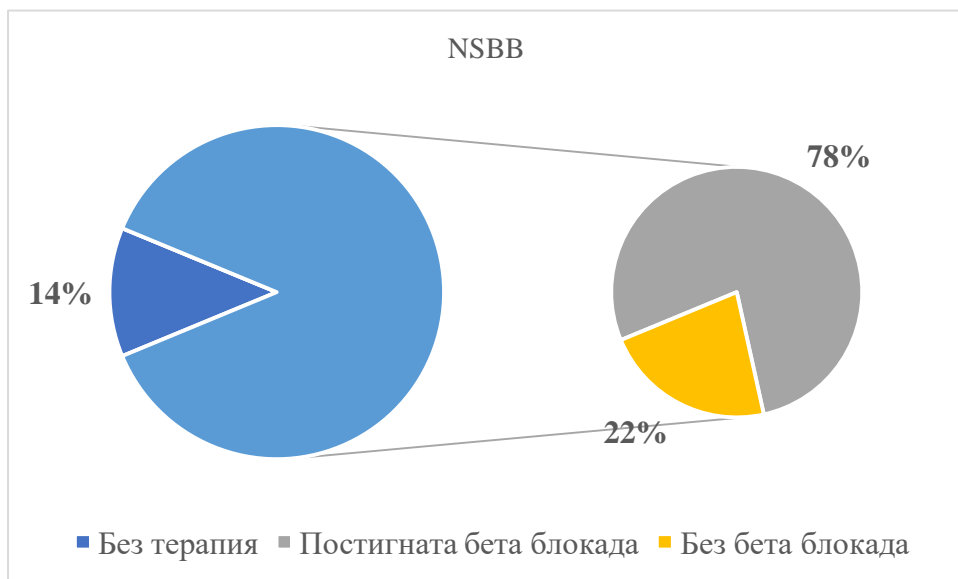
От проведена ЕГДС всички пациенти са класифицирани по класификацията на Sochendra и JRSPH, като се оценява и наличието на ендоскопски промени в стомаха по типа на PHG (Фиг. 8). Наличие на промени в стомаха по типа на PHG са наблюдавани при 36 пациенти от групата (85%).



**Фиг. 8** 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. 9**). Средната доза Propranolol за постигане на бета-блокада е 47.4 mg SD  $\pm$  25.6.



**Фиг. 9** 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 радикация 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 перфорантни 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	$\chi^2$	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 (Independent 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	2	0.37	0.37	0.07	0.23	0.53	0.242
	не	8	0.39	0.41	0.07	0.25	0.53	

Тромбоцити	да	2	88.31	82.00	46.31	32.00	230.00	0.058
	не	8	144.67	94.09	142.83	48.00	541.00	
Общ билирубин	да	2	38.96	35.00	20.89	10.50	107.2	0.626
	не	8	42.39	37.2	28.9	10.50	160.40	
Директен билирубин	да	2	16.75	14.40	8.4	4.10	36.40	0.487
	не	8	19.35	14.45	17.12	5.3	93.5	
Общ белък	да	2	80.4	80.00	7.1	70.00	94.00	0.094
	не	8	76.75	78.00	8.34	61.00	94.00	
Албумин	да	2	36.26	37.00	5.01	27.00	45.00	0.971
	не	8	36.21	36.00	5.00	25.00	44.00	
ASAT	да	2	44.93	39.00	22.37	16.00	117.00	0.124
	не	8	59.58	41.00	42.46	20.00	169.00	
ALAT	да	2	28.37	29.00	11.45	12.00	54.00	0.062
	не	8	40.25	33.00	29.99	14.00	143.00	
Алкална фосфатаза	да	2	115.41	106.00	48.9	65.00	302.00	0.272
	не	8	131.96	121.5	57.53	70.00	258.00	
GGT	да	2	98.85	62.00	103.69	20.00	400.00	0.089
	не	8	178.33	122.00	211.44	24.00	871.00	
Креатинин	да	2	76.89	66.00	41.23	53.00	276.00	0.490
	не	8	70.71	67.50	14.82	44.00	121.00	

При изчисляване на скорвите 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 скорa, 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	7	12.33	12.00	2.96	8.00	22.00	0.209
	не	3	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 (**Таблиц**

**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	$\chi^2$	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 заложиени 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	$\chi^2$	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)

Терапия 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	$\chi^2$	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	

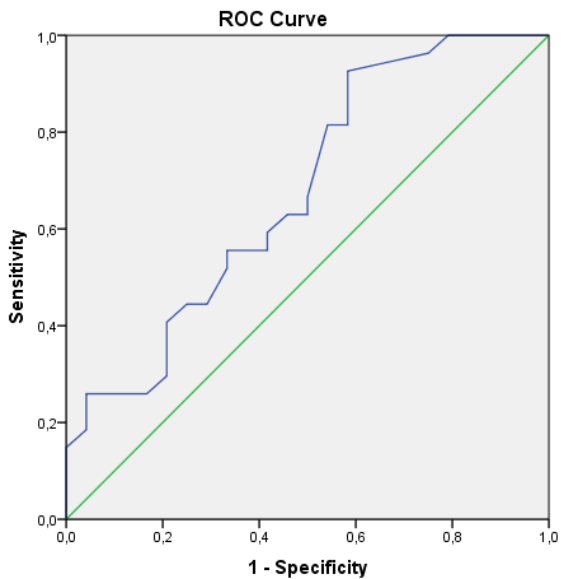
### 3.7. Сравняване на получените резултати спрямо разпределението по данните от проведената ендоскопска ехография, ендоскопско връзково лигиране и постигната варикозна ерадикация

Както вече се акцентира, EUS позволява оценка не само на вариците в стената, но и на колатералните вени около хранопровода – para-ECV и peri-ECV. В нашето проучване и в двете групи се постигна 100% технически и диагностичен успех относно 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. 10) 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 за този показател, като различните cut-off стойности са представени в 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		Mean	Median	SD	Min	Max	p
Варикозен размер	да	2	10.23	10.00	2.47	5.50	14.60	0.258
	не	8	9.32	9.00	3.17	5.30	17.00	
Para-ECV	да	2	6.35	5.20	3.64	2.80	17.10	0.026
	не	8	4.41	4.20	2.04	1.70	9.10	
Peri-ECV	да	2	4.60	3.60	3.02	1.70	12.50	0.077
	не	8	3.31	3.00	1.89	0.00	9.50	



Diagonal segments are produced by ties.

**Фиг. 10** 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 епизодна 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**

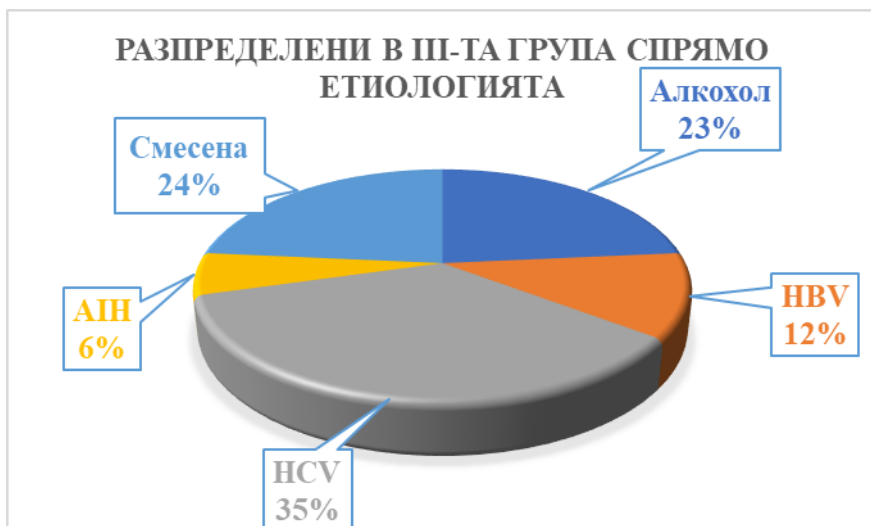
В групата на изследваните лица са включени 17 пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода и установени стомашни варици от проведени EUS или ЕГДС, респективно тези пациенти са изключени от другите групи. В групата фигурират пациенти с предходен епизод на кървене и без проява на такъв, като съответно 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. 11**).



**Фиг. 11** Разпределение по пол на пациентите с гастроезофагеални 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. 12**).



**Фиг. 12** 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

	Хемоглобин	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 CTP скор, като 58.8% от пациентите са CTP А, съответно 35.3% CTP В и 5.9% CTP 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.

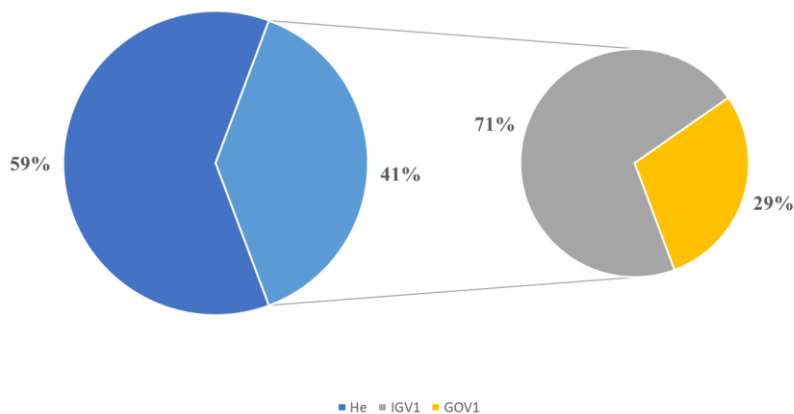
**Таблица 48** Показатели от проведената конвенционална абдоминална ехография

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
	<b>(брой пациенти/%)</b>
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. 13**). В групата само при 7 пациенти се описва наличието на стомашни варици при конвенционална ЕГДС (41.2%), от които 5 са определени като IGV1 (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%).

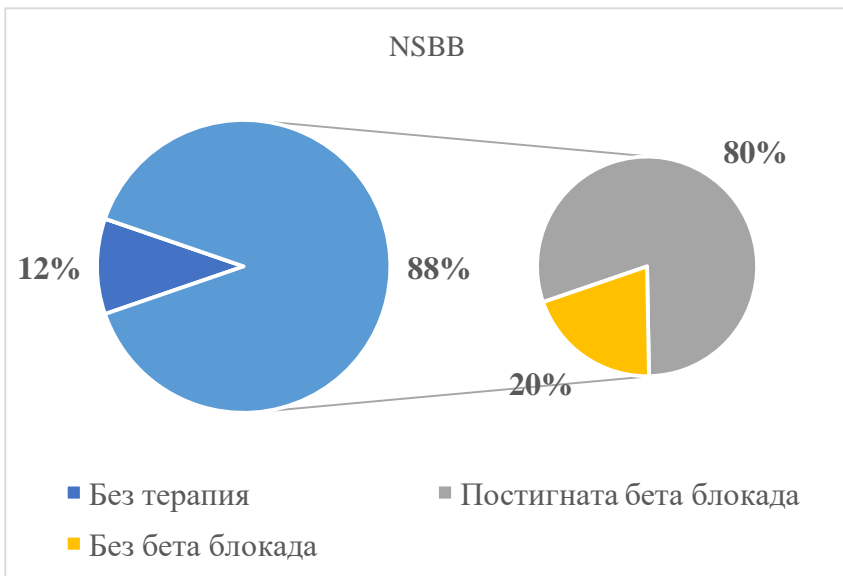
## Наличие на стомашни варици от ЕГДС



**Фиг. 13** 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-блокатор, като всички приемат Propranolol, от които при 12 е постигната бета-блокада (80% от лекуваните и 70.6% от цялата група) (**Фиг. 14**). Средна доза Propranolol за постигане на бета-блокада е 46.7 mg ( $SD\pm 17.6$ ).



**Фиг. 14** 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)
<b>Mean</b>	10.79	4.9	4.41
<b>Std. Deviation</b>	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 перфорантни 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. 15** е представено разпределението на пациентите по отношение на типа стомашни варици класифицирани по Sarin според проведеното EUS изследване.



**Фиг. 15** 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 НА и А2М

### 5.1. Разпределение по пол и възраст

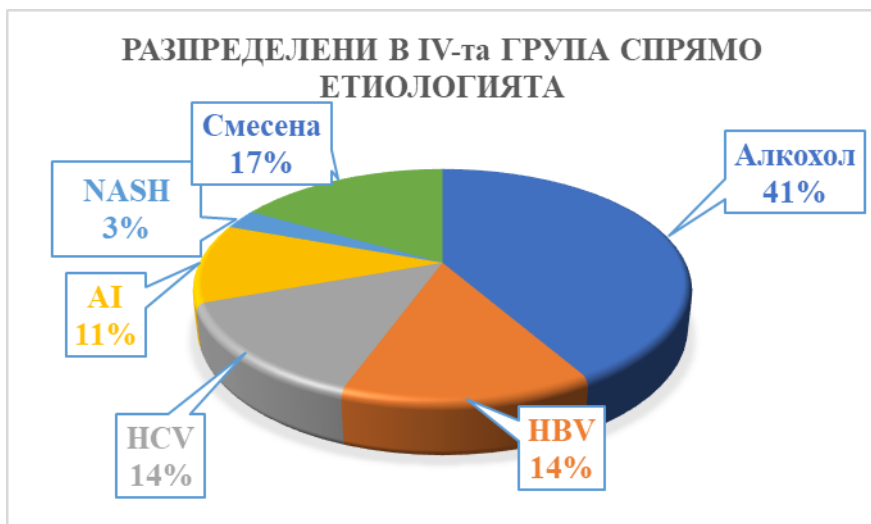
В тази група на изследваните лица са включени 36 последователни пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода, независимо от типа приложена профилактика (първична или вторична такава), при които са изследвани серумните маркери на фиброза НА и А2М. Преобладава мъжкия пол – 27 мъже (75%) и 9 жени (25%), на средна възраст 55.6 г. (SD ±11.77 г.) (Фиг. 16).



**Фиг. 16** Разпределение по пол на пациентите с тежкостепенни варици на хранопровода и изследвани директни серумни маркери на фиброза

## 5.2. Разпределение по етиология на ЧЦ

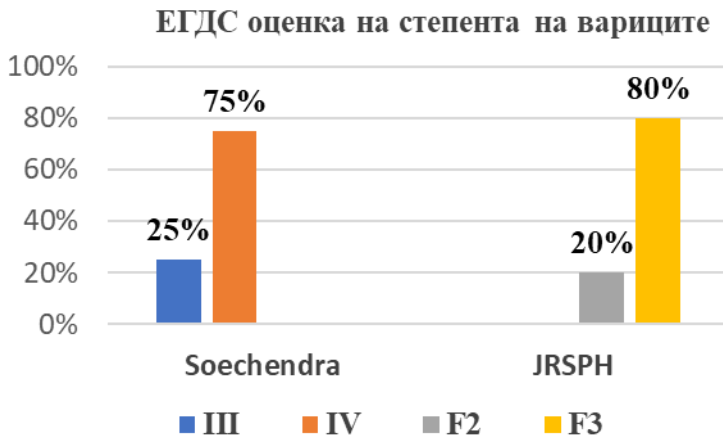
В групата преобладават алкохолната етиология на ЧЦ при 15 (41.7%) пациенти и вирусната такава общо в 27.8%, представена от HBV при 5 (13.9%) и HCV при 5 пациенти (13.9%). Следват автоимунната етиология, в която са обединени АИ, PBC и overlap синдромите при 4 пациенти (11.1%), NASH етиологията при 1 пациент (2.8%) и смесената такава при 6 пациенти (16.7%) (Фиг. 17).



Фиг. 17 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. 18).



**Фиг. 18** 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 се 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 кръвене по време на манипулацията, нуждата от постпроцедурно провеждане на терапия с вазоактивни медикаменти (Octreotide или Terlipressin), кръвене в рамките на 14 дни и кръвене 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

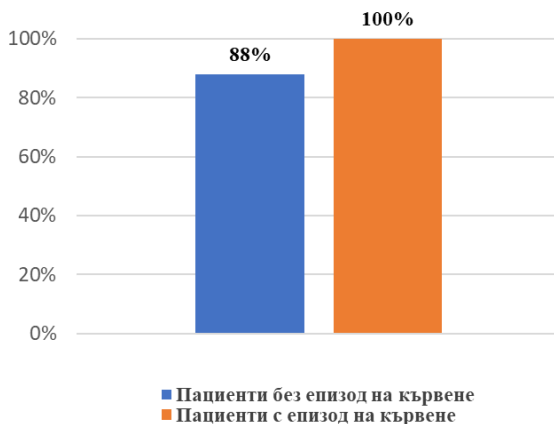
Показател	Брой пациенти (%)
Успешно ерадикирани варици	12 (33%)
Брой сеанси за постигане на ерадикация	3 при 3 пациенти (25%)
	4 при 8 пациенти (66.7%)
	5 при 1 пациент (8.3%)
Рецидив след успешна ерадикация в рамките на една година	0 (0%)

В **Таблица 56** са представени резултатите при вътрегрупово сравняване на среден варикозен размер, para-ECV, regi-ECV и ендосонографски доловими перфорантни вени (**Фиг. 19**) 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

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

**Наличие на ендосонографски доловими перфорантни вени**



**Фиг. 19** 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**).

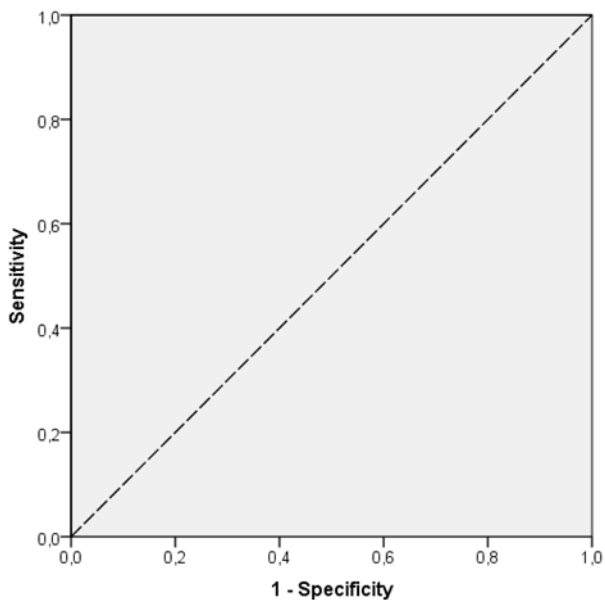
**Таблица 57** Сравняване на размера на ендосонографските параметри при пациенти с постигната ендоскопска ерадикация спрямо тези, при които липса такава (Independent Samples t-test)

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%	

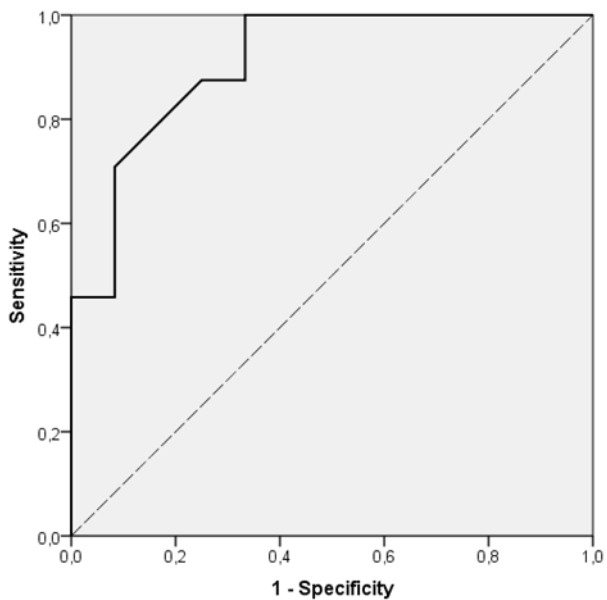
При сравняване на резултатите чрез използване на Independent samples T test се установява статистически значима разлика спрямо размера на ендосонографските параметри с цел предвиждане на такива, показващи полесно постигане на ендоскопска ерадикация, както и статистически значима разлика по отношение 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. 20** 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. 21** 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. 22** и **Таблица 61**).



**Фиг. 20** 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 Witney test

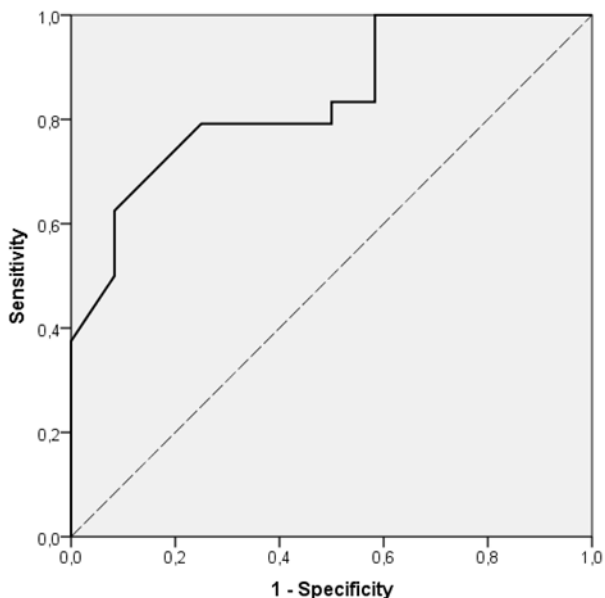
Показател	AUC	SE	p	95% CI	
Варикозен размери (mm)	1.0	0.000	<0.001	1.0	1.0
Показател	cut-off	Чувствителност (%)		Специфичност (%)	
Варикозен размери (mm)	7.95	1.000		1.000	



**Фиг. 21** ROC крива за para-ECV при cut-off от 3.9 mm

**Таблица 60** AUCROC анализ при cut-off за para-ECV 3.9 mm – Mann Witney 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. 22** 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 НА и А2М

Показател	N	Mean	SD	Min	Max
НА	36	209.58	134.51	47.00	480.00
А2М	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 НА, като е най-изразена праволинейна такава спрямо нивата на НА 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 НА при пациентите без налични перфорантни вени от EUS (**Таблица 64**). По отношение серумните нива на А2М не се установява статистически значима корелация с абсолютен размер на ендосонографските параметри (**Таблица 65**), като отново правят впечатление по-ниските стойности на А2М при тези пациенти (**Таблица 66**).

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

Correlation		R	p
НА	Варикозен размер (mm)	0.934	<0.001
НА	Para-ECV (mm)	0.691	<0.001
НА	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	

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

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	N	НА			
		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	N	А2М			
		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**).

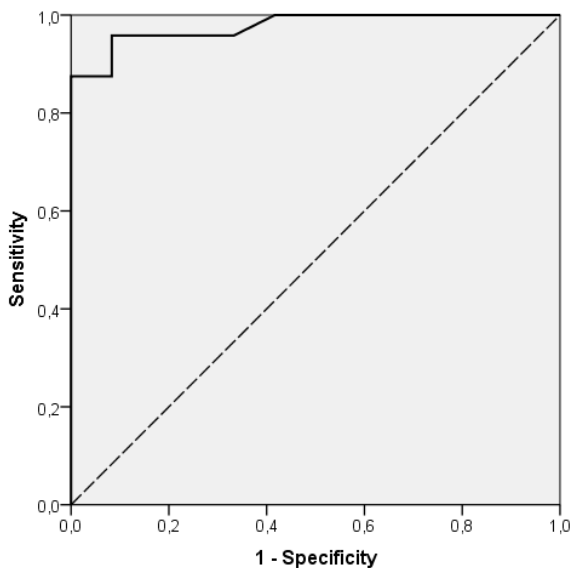
**Таблица 68** Съпоставяне на средни серумни нива на НА като предиктивен фактор за постигане на ендоскопска ерадикация – Independent Samples t-test

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
	N	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	

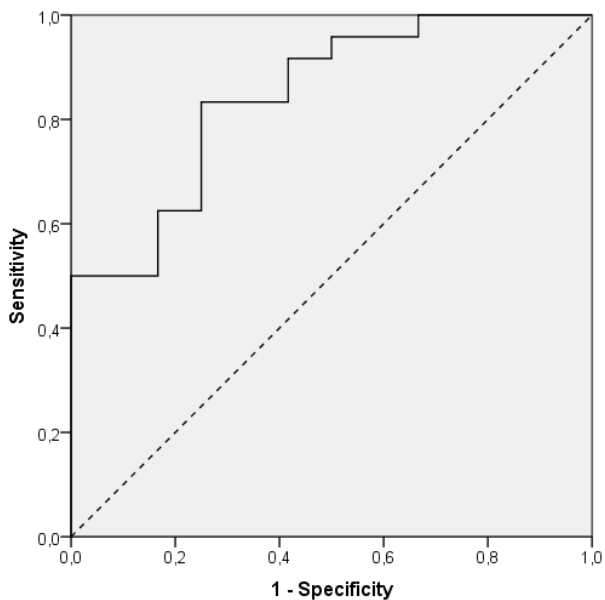
При осъществяване на ROC анализ за отделните параметри при cut-off стойност за НА под 109.5 ng/ml mm се получава чувствителност 95.8% и специфичност 91.7% за предвиждане на ендоскопска ерадикация с площ по кривата 0.977 (**Фиг. 23** и **Таблица 70**), при cut-off стойност за А2М под 3775.00 се получава чувствителност 83.3% и специфичност 75% за предвиждане на ендоскопска ерадикация, и площ под кривата от 0.844 (**Фиг. 24** и **Таблица 71**).



**Фиг. 23** ROC крива за HA 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	
HA (ng/ml)	0.977	0.020	<0.001	0.938	1.00
Показател	cut-off	Чувствителност (%)		Специфичност (%)	
HA (ng/ml)	109.5	0.958		0.917	



**Фиг. 24** ROC крива за A2M 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	

## 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 para-ECV и peri-ECV, варикозен кръвоток, кръвоток в para-ECV и peri-ECV, 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 резултати 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: преваляра мъжкият пол, преобладава вирусната етиология на заболяването, следвана от алкохолната такава. Пациентите по отношение на СТР скор са в компенсирани стадий на заболяването, като преобладава клас А. Средният MELD скор в групата е 13.39 точки със  $SD \pm 2.89$ .

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 къмплаянса 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-ECV, както и наличие и размер на para-ECV 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-ESV и para-ESV 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% [EASL, *J Hepatol.* 2018]. В едно от малкото проучвания изследващи ендосонографски параметри като риск от кървене, Jeong SW, и съавт. (2017) установяват, че диаметърът на para-ESV е единственият значим рисков фактор за кървене, като такова в рамките на една година се наблюдава при 6.94% от пациентите [*Gut Liver.* 2017;11(6):843-51].

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 на 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 regi-ECV е свързан с по-висок риск от варикозен рецидив в рамките на шест месеца ( $p=0.041$ ) [*Scand J Gastroenterol.* 2015;50:1322-30]. 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 ( $13.4 \pm 9.2$  месеца) [*BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):32]. Krige J, и съавт. (2020) докладват успешна ерадикация при 45% от пациентите, и рецидив при 62% от тях по време на проследяване [*World J Gastrointest Endosc.* 2020;12(10):365-77]. 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 [*J Hepatol.* 2022;76(4):959-74; *J Hepatol.* 2018; *Gastrointest Endosc.* 2016;84(3):400-40].

## **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 преваляра 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 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 regi-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 [*J Hepatol.* 2022;76(4):959-74; *J Hepatol.* 2018].

### **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 компенсирани 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 [*J Hepatol.* 2022;76(4):959-74; *J Hepatol.* 2018].

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 regi-ECV ( $p=0.077$ ). Не се установява статистически значима разлика по отношение на резултатите от TD-EUS (варикозен

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 ( $6.45 \pm 0.87$  mm при пациенти на първична профилактика и съответно  $7.17 \pm 1.76$  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 para-ECV 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-блокери, 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 peri-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 еносонографски 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 [Burtin P, et al. *Gastrointest Endosc.* 1996;44:257-61; Caletti G, et al. *Gastrointest Endosc.* 1990;36:S21-27; Lee YT, et al. *Endoscopy.* 2002;34:391-8; Konishi Y, et al. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:197-203; Lo GH, et al. *Gastrointest Endosc.* 1999;49:428-36; Pontes JM, et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995;7:41-6]. 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 [*J Hepatol.* 2022;76(4):959-74; *J Hepatol.* 2018]. При всички пациенти диагностицирани с GOV2 или IGV1 се осъществи обтурационна 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 A2M**

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 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 първична 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-ESV. 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.

## 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-ESV и para-ESV) с постигнат 100% диагностичен и технически успех при пациенти с тежкостепенни варици на хранопровода.

2. EUS осигурява оценка относно наличието на ендосонографски доловими перфоратни 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 перфоратни 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. HA и A2M осигуряват възможност за неинвазивна оценка за потенциално постигане на ендоскопска ерадикация с висока чувствителност и специфичност.

## 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 редидив 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.

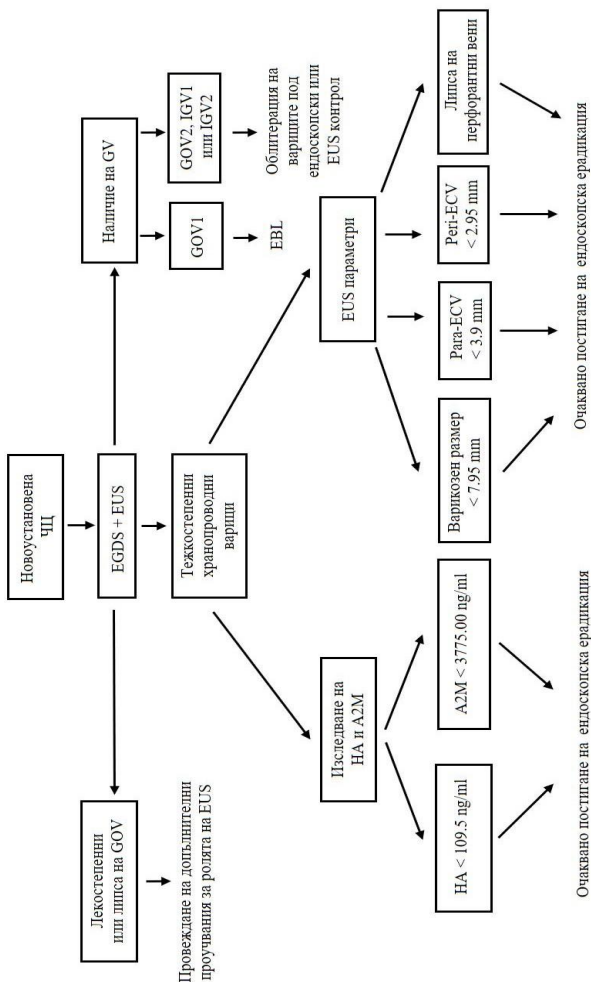
4. Проведено е първото систематизирано проучване, сравняващо ЕГДС и EUS при оценка наличието и типа на стомашни варици.

5. За първи път в страната е проведено изследване за корелация между директни серумни маркери (HA и A2M) на фиброза и ендосонографски съдови параметри.

5. 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.

## 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.



## ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### **1. 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 хиалууронова 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**)

### **2. 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. 2<sup>nd</sup> European Conference of Young Gastroenterologists (ECYG2), Dubrovnik, Croatia, 18-21 May 2023.

9. **Ангелов Т**, Чурчев С, Валериева Я, Владимирев 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.