

УДК: 616.36-004-06:616.32/33-007.64-005.1-08

Современные концепции профилактики и лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени (по материалам консенсусной конференции BAVENO VII, октябрь 2021 г.)

Д. В. Гарбузенко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

Contemporary concepts of prevention and treatment of gastroesophageal variceal bleeding in liver cirrhosis patients (based on the BAVENO VII consensus conference materials, October 2021)

D. V. Garbuzenko

South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Аннотация. Цель обзора. Описать современные концепции профилактики и лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (ВРВПиЖ) у больных циррозом печени (ЦП) в соответствии с рекомендациями консенсусной конференции Baveno VII. **Основные положения.** При отсутствии клинически значимой портальной гипертензии для первичной профилактики кровотечений из ВРВПиЖ целесообразно этиологическое и неэтиологическое лечение ЦП, тогда как её наличие служит показанием к назначению неселективных β -адреноблокаторов (НСББ), среди которых препаратом выбора является карведилол. НСББ, а также эндоскопическое лигирование (ЭЛ) и трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (ТИПС) могут быть применены с целью профилактики рецидивов кровотечений из ВРВПиЖ. Для лечения острых кровотечений из ВРВПиЖ рекомендованы фармакотерапия vasoактивными препаратами (терлипрессин, соматостатин, октреотид), ЭЛ, эндоваскулярные методики и ТИПС. **Заключение.** Объективная и точная стратификация риска кровотечений из ВРВПиЖ позволит разработать индивидуальные стратегии их профилактики и лечения, что улучшит прогноз и выживаемость больных ЦП.

Ключевые слова: цирроз печени; портальная гипертензия; кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка; профилактика; лечение.

Abstract. Objective. To describe contemporary concepts of prevention and treatment of gastroesophageal variceal bleeding in liver cirrhosis patients according to the Baveno VII consensus conference recommendations. **Key points.** In the absence of clinically significant portal hypertension, etiological and non-aetiological therapies of liver cirrhosis is advisable for the primary prevention of gastroesophageal variceal bleeding, whereas its presence serves as an indication for the administration of non-selective β -blockers, among which carvedilol is the drug of choice. Non-selective β -blockers, as well as endoscopic variceal ligation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt can be used to prevent recurrence of gastroesophageal variceal bleeding. Pharmacotherapy with vasoactive drugs (terlipressin, somatostatin, octreotide), endoscopic variceal ligation, endovascular techniques and transjugular intrahepatic portosystemic shunt are recommended for the treatment of acute gastroesophageal variceal bleeding. **Conclusions.** Objective and accurate stratification of the risk of gastroesophageal variceal bleeding will allow to develop individual strategies for their prevention and treatment, which will improve the prognosis and survival of liver cirrhosis patients.

Keywords: liver cirrhosis; portal hypertension; gastroesophageal variceal bleeding; prevention; treatment.

ВВЕДЕНИЕ. Цирроз печени (ЦП) представляет собой конечную стадию многих хронических заболеваний печени и при развитии портальной гипертензии (ПГ) и/или печеночной недостаточности может стать причиной фатального исхода. В естественном течении ЦП выделяют обычно бессимптомную компенсированную стадию, характеризующуюся сохранением качества жизни с медианой выживаемости, превышающей 12 лет, и декомпенсированную стадию, связанную с возникновением жизнеугрожающих осложнений, при которой медиана выживаемости снижается до 2-4 лет. Исходя из этого, декомпенсация ЦП считается наиболее важной стратификационной переменной плохого

прогноза [1]. После первой декомпенсации прогрессирующее повышение портального давления увеличивает вероятность дальнейшей декомпенсации, невосприимчивости к лечению, риска смерти и необходимости трансплантации печени [2].

Долгое время ЦП считался статичным, необратимым заболеванием, однако исследования последних лет опровергли это устоявшееся представление. Сейчас он рассматривается как динамичное, потенциально обратимое расстройство, в котором выделяют стадии компенсации (с наличием клинически значимой ПГ или без таковой) и декомпенсации [3]. Исходя из этого, на состоявшейся в 2015 г. консенсусной конференции

Baveno VI было принято понятие «прогрессирующее хроническое заболевание печени», эквивалентное «ЦП», для обозначения случаев хронического заболевания печени с риском осложнений [4]. Поскольку ЦП является чисто гистологическим термином, утверждение новой концепции расширило спектр клинического течения заболевания, позволив для его диагностики и стадирования использовать неинвазивные методы. Теперь больные ЦП могут быть стратифицированы по риску осложнений, а лечебная тактика индивидуализирована. В октябре 2021 г. на консенсусной конференции Baveno VII были закреплены основные положения, принятые на конференции Baveno VI, и с учётом последних достижений разработаны практические рекомендации по персонализированной помощи пациентам с ПГ [5]. **Цель обзора:** описать современные концепции профилактики и лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (ВРВПиЖ) у больных ЦП.

ДИАГНОСТИКА КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. Развитие клинически значимой ПГ у больных компенсированным ЦП является важным прогностическим фактором, поскольку приводит к повышенному риску первой декомпенсации, одним из клинических проявлений которой служит кровотечение из ВРВПиЖ [3]. «Золотым стандартом» её диагностики является измерение градиента печёночно-венозного давления (ГПВД) [6]. У здорового человека показатели ГПВД находятся в пределах 1-5 мм рт. ст., тогда как уровень ≥ 10 мм рт. ст. говорит о наличии клинически значимой ПГ [7]. До настоящего времени измерение ГПВД возможно только в специализированных центрах. Кроме того, инвазивность процедуры и необходимость неоднократного применения увеличивает риск вероятных осложнений и повышает затраты.

Эти ограничения способствовали разработке неинвазивных методов оценки прогрессирующего хронического заболевания печени. Одним из них является определение жёсткости печени посредством транзитной эластографии (Fibroscan; Echosens, Paris, France) - быстрой, простой в исполнении и хорошо переносимой процедуры с тотчас доступными результатами [8]. Согласно текущим клиническим рекомендациям, жёсткость печени менее 10 кПа при отсутствии типичных визуализационных признаков исключает ЦП любой этиологии, значения от 10 до 15 кПа его предполагают, а показатели более 15 кПа говорят о наличии ЦП с высокой вероятностью [9]. На консенсусной конференции Baveno VII были установлены критерии исключения либо идентификации клинически значимой ПГ с помощью измерения жёсткости печени в сочетании с количеством тромбоцитов. В соответствии с ними, показатели жёсткости печени более 25 кПа свидетельствуют о наличии клинически значимой ПГ, тогда как при значениях менее 15 кПа и нормальном количестве тромбоцитов она маловероятна. Пациенты со значениями жёсткости печени в диапазоне 20-25

кПа и количеством тромбоцитов менее 150×10^9 /л или со значениями жёсткости печени в диапазоне 15-20 кПа и количеством тромбоцитов менее 110×10^9 /л имеют риск развития клинически значимой ПГ с вероятностью около 60%. Они нуждаются в дополнительном скрининге [5]. Например, фиброэзофагогастроскопия (ФЭГС) традиционно применяется для выявления ВРВПиЖ, степень дилатации которых коррелирует с ГПВД и, соответственно, с риском кровотечения [10].

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ПЕРВОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ. Первичная профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Лечебные мероприятия у больных компенсированным ЦП как с клинически значимой ПГ, так и без таковой должны быть направлены на предотвращение первой декомпенсации, в частности, профилактику первого кровотечения из ВРВПиЖ. Для этой цели препаратами выбора являются неселективные β -адреноблокаторы (НСББ). В то же время, они не рекомендуются для профилактики развития ВРВПиЖ и возможно при ВРВПиЖ малого размера, поскольку эффективны только при собственном клинически значимой ПГ гипердинамическом состоянии кровообращения. Здесь может принести пользу этиологическое и неэтиологическое лечение ЦП. Действительно, было установлено, что воздержание от употребления алкоголя позитивно влияет на прогноз у больных алкогольным ЦП, в том числе у пациентов с клинически значимой ПГ [11], а устойчивый вирусологический ответ при ЦП, ассоциированном с хронической HCV- и HCV-инфекцией, улучшает морфологию печени и снижает ГПВД [12]. В качестве неэтиологического лечения перспективным кажется применение статинов [13], модуляция микробиоты кишечника [14] и таргетная терапия фиброза печени [15].

Механизмы позитивного влияния НСББ на гипердинамический циркуляторный статус при клинически значимой ПГ могут быть связаны как с уменьшением ЧСС и сердечного выброса из-за блокады β_1 -адренергических рецепторов, так и со снижением портального притока в результате спланхической вазоконстрикции, вызванной эндогенным α -адренергическим эффектом на фоне блокады сосудорасширяющих β_2 -адренорецепторов. Кроме того, ускоряя ороцекальный транзит, они подавляют избыточный рост бактерий в тонкой кишке и препятствуют бактериальной транслокации, лежащей в основе характерного для ЦП системного воспаления [16].

Показатели жёсткости печени более 25 кПа у больных компенсированным ЦП, свидетельствующие о наличии клинически значимой ПГ, могут быть критерием назначения им НСББ [17]. В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании PREDESCI, НСББ (пропранолол и карведилол), улучшая гипердинамический циркуляторный статус, снижали риск первой декомпенсации ЦП у пациентов с клинически значимой ПГ [18]. Это

способствует уменьшению риска осложнений, смерти или трансплантации печени [19]. Таким образом, показанием к применению НСББ у больных компенсированным ЦП является клинически значимая ПГ при наличии у них ВРВПиЖ [5].

При проведении фармакотерапии ПГ необходимо, не допуская артериальной гипотонии, стремиться к уменьшению ГПВД до значений менее 12 мм рт.ст. или на 20% ниже исходных [20]. В соответствии с рекомендациями Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации НСББ следует назначать в дозе, снижающей ЧСС в покое на 25 %, либо, при исходной брадикардии, - до 55 ударов в минуту. Дозы пропранолола могут варьировать от 20 мг/сут внутрь (начальная) до 320 мг/сут (максимальная) и подбираются индивидуально. Дозу карведилола необходимо титровать с начальной суточной дозы 6,25 мг. Максимальной дозой является 25 мг/сут [21]. В ряде систематических обзоров с мета-анализами было показано, что правильно подобранные терапевтические дозировки карведилола более существенно снижают ГПВД по сравнению с пропранололом [22,23], делая его эффективнее в профилактике кровотечений из ВРВПиЖ [24]. У большинства отвечающих на терапию карведилолом больных снижающий ГПВД эффект сохраняется в течение длительного периода, что предупреждает печёночную декомпенсацию и улучшает клинический исход [25]. Как следствие, на консенсусной конференции Baveno VII карведилол был рекомендован в качестве препарата выбора для предотвращения первой декомпенсации ЦП у пациентов с клинически значимой ПГ [5].

У больных компенсированным ЦП после начала терапии НСББ нет необходимости контролировать наличие и динамику ВРВПиЖ во время последующего наблюдения из-за отсутствия влияния результатов ФЭГС на лечебную тактику. Исключение может быть в случае решения вопроса о прекращении приема НСББ при эффективности этиологического лечения. В частности, их отмена возможна у пациентов, у которых через 1-2 года после устранения этиологического фактора произошла полная эрадикация ВРВПиЖ и по данным транзитной эластографии либо ГПВД нет признаков клинически значимой ПГ [26].

Имеющим противопоказания или непереносимость НСББ больным компенсированным ЦП с ВРВПиЖ высокого риска для профилактики первого кровотечения рекомендуется их эндоскопическое лигирование (ЭЛ) [5].

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ДАЛЬНЕЙШЕЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ. Дальнейшая декомпенсация ЦП представляет собой неблагоприятную прогностическую стадию, связанную с ещё более высокой смертностью, чем при первой декомпенсации, поэтому имеющие её пациенты являются кандидатами для трансплантации печени. Для дальнейшей декомпенсации ЦП характерны рецидивирующие кровотечения из ВРВПиЖ, рефрактерный асцит (требуется

проведение >3 парацентезов большого объема в течение 1 года), рецидивирующая энцефалопатия, развитие спонтанного бактериального перитонита, гепаторенального синдрома/острого повреждения почек, а также желтуха [5].

Профилактика рецидивов кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (вторичная профилактика). Комбинированное применения НСББ и ЭЛ ВРВПиЖ является лечением выбора для вторичной профилактики связанных с ними кровотечений [5]. Этот подход оказался более эффективным, чем применение каждой методики в отдельности, как в предупреждении рецидивов кровотечений [27], так и в улучшении выживаемости [28]. Что касается изолированного использования НСББ для вторичной профилактики кровотечений ВРВПиЖ, то недавний систематический обзор показали преимущества карведилола над пропранололом [29].

В последние годы обсуждается вопрос о целесообразности назначения НСББ больным декомпенсированным ЦП с асцитом из-за их способности редуцировать опосредованное β -адренорецепторами увеличение сердечного выброса, что является компенсаторной реакцией на гиповолемию для поддержания системной и почечной перфузии [30]. В этой связи на консенсусной конференции Baveno VII было рекомендовано у больных декомпенсированным ЦП с асцитом в случае стойкого снижения артериального давления (систолическое артериальное давление <90 мм рт.ст. или среднее артериальное давление <65 мм рт.ст.) и/или наличия гепаторенального синдрома/острого повреждения почек дозу НСББ уменьшить или отменить их полностью. После восстановления исходного уровня артериального давления и/или устранения признаков гепаторенального синдрома/острого повреждения почек, НСББ могут быть вновь титрованы либо назначены повторно первоначально в дозе, меньшей, чем при прекращении приёма. В противном случае, для предотвращения кровотечений из ВРВПиЖ рекомендуется их ЭЛ [5].

Методом выбора профилактики рецидивирующих кровотечений из ВРВПиЖ при неэффективности комбинированного применения НСББ и ЭЛ является трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование (ТИПС) [5], что позволяет снизить угрозу дальнейшей декомпенсации и улучшить выживаемость у тщательно отобранных пациентов [31].

Лечение острых кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. На консенсусной конференции Baveno VII были внесены ряд изменений и дополнений к ранее принятым рекомендациям по ведению больных ЦП с острым кровотечением из ВРВПиЖ [5], хотя общие принципы остались прежними [32]. По возможности, всех больных с кровотечением из ВРВПиЖ необходимо госпитализировать в отделение интенсивной терапии для проведения реанимационных мероприятий, направленных на сохранение тканевой перфузии. Важно быстро начать восстанов-

ление объема циркулирующей крови для обеспечения и поддержания гемодинамической стабильности. Гемотрансфузия проводится с целевым уровнем гемоглобина в пределах 7-8 г/дл с учётом таких факторов как сердечно-сосудистые заболевания, возраст, гемодинамический статус и наличие продолжающегося кровотечения. До проведения ФЭГС, при подозрении на кровотечение из ВРВПиЖ следует как можно раньше назначить вазоактивные препараты: терлипессин (под контролем сывороточного уровня натрия), соматостатин, октреотид на сроки от 2 до 5 дней. В систематическом обзоре с мета-анализом они имели схожие показатели риска смертности, контроля острого кровотечения из ВРВПиЖ, его раннего и позднего рецидива, потребности в гемотрансфузии и продолжительности госпитализации. Однако применение терлипессина сопровождалось более высокой частотой побочных явлений [33]. В то же время, начатое перед эндоскопией введение ингибиторов протонной помпы после диагностики кровотечения из ВРВПиЖ при отсутствии строгих показаний надо сразу же прекратить, поскольку их применение у больных ЦП повышает вероятность развития спонтанного бактериального перитонита и других инфекционных осложнений [34]. Учитывая риск бактериальной инфекции, антибиотикопрофилактика является неотъемлемой частью терапии прежде всего больных декомпенсированным ЦП с кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и должна назначаться с момента поступления внутривенным введением цефтриаксона в дозе 1 г/сут. Её всегда нужно осуществлять в соответствии с местной резистентностью и политикой применения противомикробных препаратов. Антибиотикопрофилактика у больных ЦП с кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта значительно снижает уровень бактериальных инфекций, смертность от всех причин, смертность от бактериальных инфекций, риск повторных кровотечений и продолжительность госпитализации [35]. Недостаточное питание у больных ЦП с острым кровотечением из ВРВПиЖ увеличивает риск неблагоприятных исходов, поэтому их кормление следует возобновить через 48-72 ч после достижения гемостаза. Если оно проводится через назогастральный зонд, манипуляции с ним из-за риска легочной инфекции необходимо выполнять с особой осторожностью [36].

На фоне проведения реанимационных мероприятий больные ЦП с кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта должны пройти ФЭГС в течение 12 часов с момента поступления. Если состояние пациента нестабильно, она проводится как можно скорее, насколько это безопасно. Диагноз кровотечения из ВРВПиЖ устанавливают по наличию активных его проявлений. В случае отсутствия таковых, косвенными признаками этого осложнения являются «белый сосок» и ступки крови на ВРВПиЖ, а также кровь в просвете пищевода и/или желудка при исключении других источников [37]. Интубация трахеи перед

ФЭГС рекомендуется больным с нарушением сознания и/или активной рвотой кровью. Экстубируют их тотчас после завершения процедуры. При отсутствии противопоказаний (удлинение интервала QT) за 30–120 мин до ФЭГС считается целесообразным внутривенное введение 250 мг эритромицина, улучшающего визуализацию за счёт усиления моторики желудка [5].

При острых кровотечениях из ВРВПиЖ методом выбора является их ЭЛ [5]. Дополнительный 5-дневный курс фармакотерапии вазоактивными препаратами позволяет значительно снизить риск рецидива [38]. Эндоскопическая терапия тканевыми адгезивами (например, гистоакрилом (N-бутил-2-цианоакрилатом)/тромбином) рекомендуется в случае острых кровотечений из изолированных варикозно расширенных вен желудка и гастроэзофагеальных варикозах первого типа [39]. При рефрактерных кровотечениях из ВРВПиЖ несмотря на комбинированную фармакологическую и эндоскопическую терапию следует прибегнуть к баллонной тампонаде зондом-обтуратором Сенгстакена-Блэкмора или установке саморасширяющегося нитинолового стента. В идеале, это должно служить промежуточной терапией к наиболее эффективному при ПГ лечению - ТИПС с использованием расширяющихся, покрытых политетрафторэтиленом стент-графтов. Кроме того, отдельные больные ЦП класса В или С по шкале Чайлд-Пью с активным кровотечением из ВРВПиЖ при эндоскопии и имеющие наибольший риск повторного кровотечения могут быть подвергнуты раннему или упреждающему ТИПС в течение 72 часов после поступления [40]. Было показано, что в этом случае ТИПС превосходит медикаментозное и эндоскопическое лечение в плане улучшения выживаемости без трансплантации, уменьшения неспособности контролировать кровотечение и возникновения или ухудшения асцита без увеличения риска явной печеночной энцефалопатии [41]. В то же время, ТИПС может оказаться бесполезным у больных ЦП класса С по шкале Чайлд-Пью при наличии >14 баллов или с показателем MELD >30 и уровнем лактата >12 ммоль/л, если в краткосрочной перспективе не планируется трансплантация печени [5]. У пациентов с гастроэзофагеальными варикозами второго типа, изолированными варикозно расширенными венами желудка первого и второго типа в качестве альтернативы эндоскопическому лечению или ТИПС возможна баллонно-окклюзионная ретроградная трансвенозная облитерация (БРТО), при условии, что это осуществимо (тип и диаметр гастро-ренальных шунтов) и имеется опыт её применения. Сочетанное использование ТИПС с БРТО показано как для контроля острых кровотечений из варикозно расширенных вен желудка, так и для снижения риска их рецидива в случаях, когда, несмотря на снижение ГПВД, сохраняется сброс портальной крови по гастро-ренальным шунтам [39].

Поскольку причиной кровотечений из ВРВПиЖ является ПГ, очевидно, что в основе их лечения должно

быть снижение портального давления, а не коррекция нарушений свертываемости крови. Тем более, обычные скрининговые тесты плазменного гемостаза, например, протромбиновое время/международное нормализованное отношение и активированное частичное тромбопластиновое время, отражают его состояние у больных ЦП не совсем точно [42]. В связи с чем, при кровотечениях из ВРВПиЖ переливание свежезамороженной плазмы считается нецелесообразным, поскольку это скорее может привести к объёмной перегрузке и усугубить ПГ, нежели повлиять на коагулопатию [43]. Данный постулат был, в частности, подтверждён в мультицентровом когортном исследовании, где её применение оказалось независимо связано с плохими клиническими результатами [44]. Также нет доказательств того, что количество тромбоцитов и уровни фибриногена влияют на неспособность контролировать кровотечения из ВРВПиЖ и/или коррелируют с риском их рецидива, а применение рекомбинантного фактора VIIa и транексамовой кислоты при кровотечениях из ВРВПиЖ не рекомендуется. В то же время, при неэффективности фармакотерапии вазоактивными

препаратами и/или ЭЛ, решение об устранении нарушений свертываемости крови следует рассматривать индивидуально [43].

Коррекция печёночной энцефалопатии у больных ЦП с кровотечением из ВРВПиЖ осуществляется быстрым удалением крови из желудочно-кишечного тракта посредством лактулозы (через назогастральный зонд или в виде клизм) [45].

Выводы. ПГ является наиболее важным событием естественного течения ЦП, поскольку может быть связана с его первой и дальнейшей декомпенсацией и ответственна за развитие тяжёлых, нередко фатальных осложнений, таких как кровотечения из ВРВПиЖ. Динамичный характер и потенциальная обратимость ЦП требует совершенствования инвазивных и неинвазивных методов его диагностики, а также выявления клинически значимой ПГ. Это позволит объективно и точно стратифицировать риск кровотечений из ВРВПиЖ, разработать индивидуальные стратегии их профилактики и лечения, что улучшит прогноз и выживаемость больных ЦП.

Литература

1. Jalan, R. New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis / R. Jalan, G. D'Amico, J. Trebicka, R. Moreau, P. Angeli, V. Arroyo // *J. Hepatol.* - 2021. - Vol. 75 (Suppl 1). - P. 14-26.
2. D'Amico, G. Towards a new definition of decompensated cirrhosis / G. D'Amico, M. Bernardi, P. Angeli / *J. Hepatol.* - 2022. - Vol. 76, № 1. - P. 202-207.
3. D'Amico, G. Clinical states of cirrhosis and competing risks / G. D'Amico, A. Morabito, M. D'Amico, L. Pasta, G. Malizia, P. Rebora, et al. // *J. Hepatol.* - 2018. - Vol. 68, № 3. - P. 563-576.
4. de Franchis, R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension / R. de Franchis; Baveno VI Faculty // *J. Hepatol.* - 2015. - Vol. 63, № 3. - P. 743-752.
5. de Franchis, R. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension / R. de Franchis, J. Bosch, G. Garcia-Tsao, T. Reiberger, C. Ripoll; Baveno VII Faculty // *J. Hepatol.* - 2022. - Vol. 76, № 4. - P. 959-974.
6. Bosch, J. Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease / J. Bosch, J.C. Garcia-Pagán, A. Berzigotti, J. C. Abraldes // *Semin. Liver Dis.* - 2006. - Vol. 26, № 4. - P. 348-362.
7. Karagiannakis, D. S. Evaluation of portal hypertension in the cirrhotic patient: hepatic vein pressure gradient and beyond / D. S. Karagiannakis, T. Voulgaris, S.T. Siakavellas, G. V. Papatheodoridis, J. Vlachogiannakos // *Scand. J. Gastroenterol.* - 2018. - Vol. 53, № 10-11. - P. 1153-1164.
8. Павлов, Ч. С. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени / Ч. С. Павлов, Д. В. Глушенков, В. Т. Ивашкин // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* - 2008. - Т. 18, № 4. - С. 43-52.
9. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel; Chair:: EASL Governing Board representative:: Panel members:: EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update // *J. Hepatol.* - 2021. - Vol. 75, № 3. - P. 659-689.
10. Lee, E. J. Comparison of hepatic venous pressure gradient and endoscopic grading of esophageal varices / E. J. Lee, Y. J. Kim, D. E. Goo, S. B. Yang, H. J. Kim, J. Y. Jang, et al. // *World J. Gastroenterol.* - 2016. - Vol. 22, № 11. - P. 3212-3219.
11. Hofer, B. S. Alcohol Abstinence Improves Prognosis Across All Stages of Portal Hypertension in Alcohol-Related Cirrhosis / B. S. Hofer, B. Simbrunner, L. Hartl, M. Jachs, D. J. M. Bauer, L. Balcar, et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2023. - Vol. 21, № 9. - P. 2308-2317.
12. Гарбузенко, Д. В. Роль противовирусной терапии в лечении больных циррозом печени, ассоциированным с хронической HBV- и HCV-инфекцией / Д. В. Гарбузенко // *Вопросы вирусологии.* - 2021. - Т. 66, № 5. - С. 331-339.
13. Гарбузенко, Д. В. Перспективы антиангиогенной терапии портальной гипертензии при циррозе печени / Д. В. Гарбузенко // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* - 2018. - Т. 28, № 5. - С. 35-45.
14. Гарбузенко, Д. В. Теоретические основы и терапевтический потенциал модуляции микробиоты кишечника при острой декомпенсации цирроза печени / Д. В. Гарбузенко // *Доказательная гастроэнтерология.* - 2022. - Т. 11, № 4. - С. 65-76.
15. Гарбузенко, Д. В. Современные стратегии таргетной терапии фиброза печени / Д. В. Гарбузенко // *Бюллетень сибирской медицины.* - 2022. - Т. 21, № 3. - С. 154-165.
16. Гарбузенко, Д. В. Принципы первичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных с циррозом печени / Д. В. Гарбузенко // *Клиническая медицина.* - 2016. - Т. 94, № 7. - С. 503-509.
17. Wong, Y. J. Baveno-VII criteria to predict decompensation and initiate non-selective beta-blocker in compensated advanced chronic liver disease patients // Y. J. Wong, C. Zhaojin, G. Tosetti, E. Degasperis, S. Sharma, S. Agarwal, et al. // *Clin. Mol. Hepatol.* - 2023. - Vol. 29, № 1. - P. 135-145.

18. Villanueva, C. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial / C. Villanueva, A. Albillos, J. Genescà, J. C. Garcia-Pagan, J. L. Calleja, C. Aracil, et al. // *Lancet*. - 2019. - Vol. 393, № 10181. - P. 1597-1608.
19. Turco, L. Lowering Portal Pressure Improves Outcomes of Patients With Cirrhosis, With or Without Ascites: A Meta-Analysis / L. Turco, C. Villanueva, V. La Mura, J. C. García-Pagán, T. Reiberger, J. Genescà, et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2020. - Vol. 18, № 2. - P. 313-327.
20. Гарбузенко, Д. В. Аспекты патогенетической фармакотерапии портальной гипертензии при циррозе печени / Д. В. Гарбузенко // *Терапевтический архив*. - 2016. - Т. 88, № 2. - С. 101-108.
21. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, М. С. Жаркова, С. Б. Жигалова, Е. А. Киценко и др. // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* - 2021. - Т. 31, № 6. - С. 56-102.
22. Aguilar-Olivos, N. Hemodynamic effect of carvedilol vs. propranolol in cirrhotic patients: Systematic review and meta-analysis / N. Aguilar-Olivos, M. Motola-Kuba, R. Candia, M. Arrese, N. Méndez-Sánchez, M. Uribe, et al. // *Ann. Hepatol.* - 2014. - Vol. 13, № 4. - P. 420-428.
23. Sinagra, E. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis / E. Sinagra, G. Perricone, M. D'Amico, F. Tinè, G. D'Amico // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2014. - Vol. 39, № 6. - P. 557-568.
24. Reiberger, T. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol / T. Reiberger, G. Ulbrich, A. Ferlitsch, B. A. Payer, P. Schwabl, M. Pinter, et al. // *Gut*. - 2013. - Vol. 62, № 11. - P. 1634-1641.
25. Kirnake, V. Hemodynamic Response to Carvedilol is Maintained for Long Periods and Leads to Better Clinical Outcome in Cirrhosis: A Prospective Study / V. Kirnake, A. Arora, V. Gupta, P. Sharma, V. Singla, N. Bansal, et al. // *J. Clin. Exp. Hepatol.* - 2016. - Vol. 6, № 3. - P. 175-185.
26. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis // *J. Hepatol.* - 2018. - Vol. 69, № 2. - P. 406-460.
27. Thiele, M. Meta-analysis: banding ligation and medical interventions for the prevention of rebleeding from oesophageal varices / M. Thiele, A. Krag, U. Rohde, L. L. Gluud // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2012. - Vol. 35, № 10. - P. 1155-1165.
28. Pfisterer, N. Betablockers do not increase efficacy of band ligation in primary prophylaxis but they improve survival in secondary prophylaxis of variceal bleeding / N. Pfisterer, C. Dexheimer, E. M. Fuchs, T. Bucsics, P. Schwabl, M. Mandorfer, et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2018. - Vol. 47, № 7. - P. 966-979.
29. Dardari, L. The Efficacy of Carvedilol in Comparison to Propranolol in Reducing the Hepatic Venous Pressure Gradient and Decreasing the Risk of Variceal Bleeding in Adult Cirrhotic Patients: A Systematic Review / L. Dardari, M. Taha, P. Dahat, S. Toriola, T. Satnarine, Z. Zohara, et al. // *Cureus*. - 2023. - Vol. 15, № 8. - e43253.
30. Reiberger, T. Beta adrenergic blockade and decompensated cirrhosis / T. Reiberger, M. Mandorfer // *J. Hepatol.* - 2017. - Vol. 66, № 4. - P. 849-859.
31. Larrue, H. TIPS prevents further decompensation and improves survival in patients with cirrhosis and portal hypertension in an individual patient data meta-analysis / H. Larrue, G. D'Amico, P. Olivas, Y. Lv, T. Bucsics, M. Rudler, et al. // *J. Hepatol.* - 2023. - Vol. 79, № 3. - P. 692-703.
32. Гарбузенко, Д. В. Лечение больных циррозом печени с кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода / Д. В. Гарбузенко // *Врач*. - 2015. - № 10. - С. 15-21.
33. Huaranga-Marcelo, J. Vasoactive Agents for the Management of Acute Variceal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis / J. Huaranga-Marcelo, M. R. Huaman, A. Brañez-Condorena, P. Villacorta-Landeo, D. F. Pinto-Ruiz, D. Urday-Ipanaqué, et al. // *J. Gastrointest. Liver Dis.* - 2021. - Vol. 30, № 1. - P. 110-121.
34. Hwang, S. J. Correlation Between Proton Pump Inhibitors and the Complications of Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. J. Hwang, D. H. Lee, S. J. Koh, J. W. Kim, H. S. Park, B. G. Kim, et al. // *Turk. J. Gastroenterol.* - 2022. - Vol. 33, № 1. - P. 44-52.
35. Chavez-Tapia, N. C. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review / N. C. Chavez-Tapia, T. Barrientos-Gutierrez, F. Tellez-Avila, K. Soares-Weiser, N. Mendez-Sanchez, C. Gluud, et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2011. - Vol. 34, № 5. - P. 509-518.
36. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease // *J. Hepatol.* - 2019. - Vol. 70, № 1. - P. 172-193.
37. Garcia-Tsao, G. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases / G. Garcia-Tsao, J. G. Abraldes, A. Berzigotti, J. Bosch // *Hepatology*. - 2017. - Vol. 65, № 1. - P. 310-335.
38. Yan, P. Is additional 5-day vasoactive drug therapy necessary for acute variceal bleeding after successful endoscopic hemostasis?: A systematic review and meta-analysis / P. Yan, X. Tian, J. Li // *Medicine (Baltimore)*. - 2018. - Vol. 97, № 41. - e12826.
39. Henry, Z. AGA Clinical Practice Update on Management of Bleeding Gastric Varices: Expert Review / Z. Henry, K. Patel, H. Patton, W. Saad // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2021. - Vol. 19, № 6. - P. 1098-1107.
40. Boike, J. R. North American Practice-Based Recommendations for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts in Portal Hypertension / J. R. Boike, B. G. Thornburg, S. K. Asrani, M. B. Fallon, B. E. Fortune, M. J. Izzy, et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2022. - Vol. 20, № 8. - P. 1636-1662.

41. Lv, Y. Early TIPS with covered stents versus standard treatment for acute variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomised controlled trial / Y. Lv, Z. Yang, L. Liu, K. Li, C. He, Z. Wang, et al. // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* - 2019. - Vol. 4, № 8. - P. 587-598.
42. O'Leary, J. G. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis / J. G. O'Leary, C. S. Greenberg, H. M. Patton, S. H. Caldwell // *Gastroenterology.* - 2019. - Vol. 157, № 1. - P. 34-43.
43. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis // *J. Hepatol.* - 2022. - Vol. 76, № 5. - P. 1151-1184.
44. Mohanty, A. Fresh frozen plasma transfusion in acute variceal haemorrhage: Results from a multicentre cohort study / A. Mohanty, D. Kapuria, A. Canakis, H. Lin, M. J. Amat, G. Rangel Paniz, et al. // *Liver Int.* - 2021. - Vol. 41, № 8. - P. 1901-1908.
45. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy // *J. Hepatol.* - 2022. - Vol. 77, № 3. - P. 807-824.

Сведения об авторах

Гарбузенко Дмитрий Викторович, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64; телефон +7 (351) 240-20-20; электронная почта garb@inbox.ru