

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Laura  
MAŠALAITĖ

---

ENDOSKOPINIO ULTRAGARSINIO TYRIMO  
VERTĖ PROGNOZUOJANT STEMPLĖS  
VENŲ VARIKOZĖS ATSINAUJINIMĄ  
PO ENDOSKOPINIO PERRIŠIMO

---

DAKTARO DISERTACIJA

---

BIOMEDICINOS MOKSLAI, MEDICINA (06 B)

Vilnius, 2014

Disertacija rengta 2010–2014 metais Vilniaus universitete

Mokslinis vadovas:

prof. habil. dr. **Jonas Valantinas**

(Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

# TURINYS

1. SANTRUMPOS .....	5
2. ĮVADAS .....	7
2.1. Darbo aktualumas .....	7
2.2. Darbo tikslas .....	9
2.3. Darbo uždaviniai .....	9
2.4. Darbo naujumas ir mokslinė reikšmė .....	10
2.5. Ginamieji teiginiai .....	11
3. LITERATŪROS APŽVALGA .....	12
3.1. Portinė hipertenzija .....	12
3.2. Portinės hipertenzijos patloginė fiziologija .....	13
3.3. Portosisteminės kolateralės .....	17
3.4. Stemplės veninė kraujotaka .....	17
3.5. Stemplės venų varikozės atsiradimas .....	19
3.6. Stemplės venų varikozės eiga ir reikšmė .....	20
3.7. Stemplės venų varikozės diagnostika .....	22
3.8. Stemplės venų varikozės klasifikacija .....	23
3.9. Stemplės venų varikozės endoskopinis perrišimas .....	27
3.10. Endoskopinis ultragarsinis tyrimas sergant portine hipertenzija .....	30
4. TYRIMO METODIKA .....	35
4.1. Literatūros paieška, įtraukimo kriterijai ir analizė .....	35
4.2. Klinikinio tyrimo metodika .....	37
4.2.1. Tiriamieji asmenys .....	37
4.2.2. Tyrimo eiga .....	38
4.2.2.1. Diagnostinė endoskopija .....	40
4.2.2.2. Endoskopinis ultragarsinis tyrimas .....	41
4.2.2.3. Endoskopinis stemplės venų varikozės perrišimas .....	44
4.2.2.4. Pacientų stebėjimas po gydymo ir grupių sudarymas .....	45
4.2.2.5. Statistinės analizės metodai .....	46

5.	REZULTATAI .....	48
5.1.	Sisteminė analizė: kolateralinių venų reikšmė prognozuojant stemplės venų varikozės atsinaujinimą po endoskopinio gydymo .....	48
5.2.	Tyrimo rezultatai .....	60
5.2.1.	Tiriamųjų pasiskirstymas pagal demografinius ir klinikinius duomenis .....	60
5.2.2.	Stemplės venų varikozės atsinaujinimas .....	63
5.2.3.	Stemplės kolateralinės venos .....	63
5.2.4.	Pacientų grupių palyginimas .....	64
5.2.5.	Stemplės venų varikozės atsinaujinimo po gydymo prognostiniai veiksniai .....	66
6.	REZULTATŲ APTARIMAS .....	70
7.	IŠVADOS .....	76
8.	PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS .....	77
9.	LITERATŪROS SĄRAŠAS .....	78
10.	MOKSLINIAI DARBAI DISERTACIJOS TEMA .....	96
11.	PRIEDAS .....	98

## 1. SANTRUMPOS

<b>AASLD</b>	<i>American association for the study of the liver diseases</i>
<b>AP</b>	antrinė varikozinio kraujavimo profilaktika
<b>AUC</b>	plotas po kreive (angl. <i>area under curve</i> )
<b>BAB</b>	beta adrenoblokatoriai
<b>CB1</b>	kanabinoidas 1
<b>CD-EUS</b>	spalvinio doplerio efektu pagrįstas EUS (angl. <i>color Doppler</i> )
<b>CIV</b>	kardijos srities intramuralinės venos
<b>CO</b>	anglies monoksidas
<b>CTP</b>	Child–Turcotte–Pugh klasifikacija kepenų sintetinės funkcijos sutrikimo laipsniui įvertinti
<b>ECV</b>	stemplės kolateralinės venos (angl. <i>esophageal collateral veins</i> )
<b>EGDS</b>	ezofagogastroduodenoskopija
<b>EHPVO</b>	ekstrahepatinė vartų venos obstrukcija
<b>EIS</b>	endoskopinė injekcinė skleroterapija
<b>eNOS</b>	azoto oksido sintazė
<b>EP</b>	endoskopinis perrišimas guminiiais žiedais (angl. <i>endoscopic band ligation</i> )
<b>EUS</b>	endoskopinis ultragarsinis tyrimas (angl. <i>endoscopic ultrasound</i> )
<b>F</b>	stemplės venų varikozės dydis (angl. <i>form</i> )
<b>G</b>	stemplės venų varikozės laipsnis (angl. <i>grade</i> )
<b>GEJ</b>	gastroezofaginė jungtis
<b>GV</b>	skrandžio / kardijos tolimosios kolateralinės venos
<b>HPC</b>	karščio zondo koaguliacija (angl. <i>heat probe coagulation</i> )
<b>HVPG</b>	kepenų venų spaudimo gradientas (angl. <i>hepatic veins pressure gradient</i> )
<b>INR</b>	tarptautinis normalizuotas santykis
<b>J</b>	jautrumas
<b>KC</b>	kepenų cirozė
<b>kPa</b>	kilopaskaliai
<b>M</b>	moteriškoji lytis
<b>MELD</b>	galutinės stadijos kepenų ligos modelis (angl. <i>Model of end-stage liver disease</i> )
<b>NIEC</b>	Šiaurės Italijos endoskopijos klubas (angl. <i>Northern Italian Endoscopy club</i> )
<b>NO</b>	azoto oksidas
<b>NPV</b>	neigiama prognostinė vertė (angl. <i>negative predictive value</i> )
<b>OR</b>	šansų santykis (angl. <i>odds ratio</i> )
<b>P</b>	prospektyvusis tyrimo tipas
<b>PBC</b>	pirminė biliarinė kepenų cirozė

<b>PH</b>	portinė hipertenzija
<b>PI</b>	pasikliautiniai intervalai
<b>PP</b>	pirminė varikozinio kraujavimo profilaktika
<b>PPV</b>	teigiama prognostinė vertė (angl. <i>positive predictive value</i> )
<b>PSC</b>	pirminis sklerozuojantis cholangitas
<b>PSG</b>	portinio slėgio gradientas
<b>PSO</b>	Pasaulio sveikatos organizacija
<b>PV</b>	jungiančiosios venos (angl. <i>perforating veins</i> )
<b>R</b>	retrospektyvusis tyrimo tipas
<b>RŽ</b>	padidėjusios kraujavimo rizikos „raudoni ženklai“
<b>ROC</b>	ROC kreivė (angl. <i>receiver operating characteristic</i> )
<b>S</b>	specifiškumas
<b>SD</b>	standartinis nuokrypis (angl. <i>standard deviation</i> )
<b>SPA</b>	protrombino komplekso aktyvumas Stago metodu
<b>SVV</b>	stemplės venų varikozė
<b>T</b>	tikslumas
<b>Tro</b>	trombocitų skaičius, mm <sup>3</sup>
<b>UMP</b>	mini EUS daviklis (angl. <i>ultra mini probe</i> )
<b>V</b>	vyriškoji lytis
<b>VEGDS</b>	videoezofagogastroduodenoskopija
<b>VUL SK</b>	Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos

## 2. ĮVADAS

### 2.1. Darbo aktualumas

Per pastaruosius 30 metų pasiekta didelė pažanga diagnozuojant lėtines kepenų ligas ir gydant jomis sergančius pacientus, tačiau apie 29 milijonai Europos Sąjungos gyventojų vis dar kenčia nuo šių ligų [1]. Kepenų cirozės (KC) paplitimas nei Lietuvoje, nei Europoje nėra tiksliai žinomas. Remiantis turimais duomenimis, galima teigti, kad 0,1 % europiečių serga KC ir tai sudaro nuo 14 iki 26 naujų ligos atvejų 100 000 gyventojų per metus [2]. Mirtys dėl KC Europoje sudaro iki 2 % visų mirčių. Iš 25 Europos Sąjungos šalių (neįtraukta Kipras, Kroatija ir Malta) Lietuva yra šešta pagal vyrų mirtingumą nuo KC 20–64 metų amžiaus grupėje ir tai sudaro 31,7 mirties atvejo 100 000 gyventojų (PSO duomenys). Numatoma, kad per ateinančius 10 metų sergančiųjų KC skaičius padidės 20–30 %. Sergamumas KC ir jos komplikacijomis lemia ne tik pacientų negalią, bet ir vis didėjančias sveikatos apsaugos išlaidas. Sergančiųjų KC ligotumas ir mirtingumas yra nulemtas ne tik kepenų funkcijos nepakankamumo, bet labiau portinės hipertenzijos komplikacijų.

Kepenų cirozė – tai bet kokios etiologijos lėtinių progresuojančių kepenų ligų galutinė stadija, dėl kurios vystosi portinė hipertenzija (PH). PH – tai sindromas, atsiradęs dėl patologiškai padidėjusio slėgio vartų venos sistemoje, dėl to vystosi portosisteminiai nuosrūviai. Kliniškai reikšminga PH vadinama tada, kai atsiranda gyvybei grėsmingų komplikacijų. Iš visų portosisteminių nuosrūvių stemplės venų varikozė (SVV) ir varikozinis kraujavimas yra pati dažniausia ir svarbiausia PH komplikacija [3]. Tai progresuojančios KC požymis, nulemiantis KC dekompensaciją, kitų PH komplikacijų atsiradimą bei progresavimą. Išsivysčius šiai komplikacijai pablogėja ligonių gyvenimo kokybė, didėja mirtingumas ir sergamumas, atsiranda kepenų transplantacijos indikacijų.

PH pasireiškia visiems pacientams, sergantiems KC, todėl ir jos komplikacijos yra neišvengiamos [4]. 50 % pacientų, kuriems pirmą kartą diagnozuojama KC, jau turi ir SVV [5] ir maždaug po 10 metų SVV dažnis tarp sergančių KC išauga iki 90% [6]. SVV dažnis susijęs su kepenų funkcijos nepakankamumo laipsniu, vertinamu pagal Child–Turcotte–Pugh (CTP) klasifikaciją: varikozė diagnozuojama 30–40 % pacientų, sergančių kompensuota KC, ir 60–85 %, jei nustatoma dekompensuota KC [7, 8]. SVV yra susijusi su didele varikozinio kraujavimo rizika: trečdaliui pacientų, kuriems

yra nustatytos SVV, per pirmus metus pasireiškia varikozinis kraujavimas, o per vėlesnius metus varikozinio kraujavimo dažnis siekia 10–15 % [6, 9]. Varikozinis kraujavimas lemia didelį pacientų mirtingumą ir didelį kraujavimo pasikartojimo pavojų. Mirtingumas kiekvieno varikozinio kraujavimo epizodo metu siekia 20 % [10], o per pirmas šešias savaites miršta 15–20 % ligonių [11, 12]. Aišku, mirtingumas priklauso nuo kepenų funkcijos nepakankamumo ir svyruoja nuo mažiau nei 10 % esant CTP A klasei iki daugiau nei 70 % esant CTP C klasei. Ankstyvas pakartotinis varikozinis kraujavimas pasitaiko 30–40 % pacientų per pirmas 6 savaites [13, 14] ir daugiau nei 50 % (siekia net 80 %) pacientų per pirmus metus po pirmojo kraujavimo epizodo.

Nors pacientų mirtingumas nuo varikozinio kraujavimo sumažėjo nuo 42 % [15] iki 15–20 % [11, 12], SVV gydymas, atsinaujinimas po gydymo ir pakartotinis varikozinis kraujavimas išlieka svarbi problema iki pat šių dienų. Pakartotinio varikozinio kraujavimo rizika netaikant SVV gydymo yra didelė [16].

Tai reiškia, kad patys svarbiausi SVV gydymo tikslai yra išvengti pirmojo kraujavimo epizodo ir venų varikozės atsinaujinimo po gydymo bei pakartotinio varikozinio kraujavimo. SVV gydoma endoskopijos metu perrišant venas arba suleidžiant sklerozuojančių vaistų. Taip pat literatūroje plačiai diskutuojama neselektyvių beta adrenoblokatorių (BAB) svarba. Endoskopinis perrišimas guminiiais žiedais (EP) yra pagrindinis endoskopinis SVV gydymo metodas, nes atsitiktinių imčių klinikiniais tyrimais įrodytas jo efektyvumas, taip pat EP pasižymi retesnėmis ir lengvesnėmis komplikacijomis [5]. Be to, endoskopinės injekcinės skleroterapijos (EIS) metodika įvairių autorių siūloma skirtinga, o EP metodika yra standartizuota. Štai todėl EP yra pirmiausia pasirenkamas endoskopinis SVV gydymo metodas [17].

SVV atsinaujinimas po endoskopinio perrišimo yra dažnas ir susijęs su varikozės progresavimo ir pakartotino kraujavimo rizika [18]. SVV atsinaujinimo dažnis po EP įvairuoja nuo 8 % iki 48 % [19–24]. Tokios gana plačios SVV atsinaujinimo dažnio po EP ribos yra susijusios su tuo, kad įvairiuose tiriamuosiuose darbuose skiriasi pacientų stebėjimo laikotarpis ir SVV atsinaujinimo apibrėžimas. Nėra klinikinių tyrimų, kuriuose pacientai dėl SVV atsinaujinimo po gydymo būtų stebėti visą gyvenimą (angl. *life long*), o literatūroje pateikiami SVV atsinaujinimo dažniai skiriasi. Bendrai aptariant, kuo ilgiau pacientai buvo stebėti, tuo didesnis nurodytas atsinaujinimo dažnis. Neaišku, kodėl vieniems pacientams SVV atsinaujinimas po gydymo atsiranda anksčiau, o kitiems vėliau. Nustatyti ir gerai žinomi SVV progresavimo ir varikozinio kraujavimo rizikos veiksniai turėtų būti susiję ir su SVV atsinaujinimu po gydymo. Šie rizikos veiksniai yra kepenų funkcijos nepakankamumas vertinamas



pagal CTP klasifikaciją, kepenų funkcijos pablogėjimas pacientų stebėjimo laikotarpiu [25, 26], alkoholinė kepenų cirozė, „raudoni ženklai“ (RŽ) varikozių paviršiuje [25], vartų venos trombozė ir kepenų ląstelių karcinoma. Atrasti naujų rizikos veiksnių, lemiančių SVV atsinaujinimą po gydymo, būtų kliniškai reikšminga.

SVV nėra vienintelis ir pagrindinis portosisteminio nuosrūvio kelias – dalis vartų venos kraujo į sisteminę kraujotaką patenka ir per gilesniuose sluoksniuose esančias kolateralines venas [27]. Endoskopinio ultragarsinio tyrimo (EUS) metu galima aiškiai pamatyti ir apibūdinti šias stemplės kolateralines venas (ECV, angl. *esophageal collateral veins*) ligoniams, sergantiems KC su portine hipertenzija. Detalus SVV atsinaujinimo po gydymo mechanizmas nėra aiškus, tačiau manome, kad tai galėtų būti susiję su šiomis stemplės kolateralinėmis venomis.

## 2.2. Darbo tikslas

Nustatyti endoskopinio ultragarsinio tyrimo vertę prognozuojant stemplės venų varikozės atsinaujinimą po endoskopinio perrišimo ligoniams, sergantiems kepenų ciroze su portine hipertenzija.

## 2.3. Darbo uždaviniai

1. Atlikti sisteminę literatūros analizę: kolateralinių venų, diagnozuojamų endoskopiniu ultragarsiniu tyrimu reikšmė prognozuojant stemplės venų varikozės atsinaujinimą po endoskopinio gydymo.
2. Nustatyti stemplės venų varikozės atsinaujinimo dažnį per vienerius metus po endoskopinio jų perrišimo.
3. Ištirti stemplės kolateralines venas endoskopiniu ultragarsiniu tyrimu prieš endoskopinį stemplės venų varikozės perrišimą, siekiant prognozuoti jų atsinaujinimą po gydymo.
4. Nustatyti stemplės venų varikozės atsinaujinimo po endoskopinio perrišimo prognostinius veiksnius, remiantis endoskopiniu ultragarsiniu tyrimu diagnozuotais pakitimais.

## 2.4. Darbo naujumas ir mokslinė reikšmė

Literatūroje nėra plačiai aptarta EUS reikšmė prognozuojant SVV atsinaujinimą po EP, o esami duomenys prieštaringi. Todėl ištyrėme EUS vertę prognozuojant stemplės venų varikozės atsinaujinimą po EP.

Panašių tyrimų, siekiančių nustatyti stemplės kolateralinių venų, diagnozuojamų atliekant EUS, ryšį su SVV atsinaujinimu po endoskopinio gydymo, atlikta nedaug. Tik keliuose jų tirtas kolateralinių venų ir SVV atsinaujinimo ryšys po endoskopinio perrišimo – dažniausiai varikozių atsinaujinimas buvo vertintas po kitokio endoskopinio gydymo: EIS ar sudėtinio endoskopinio gydymo. Be to, minėti tyrimai buvo nedidelės apimties, dalis jų – retrospektyvieji, taip pat skyrėsi EP metodika. Kai kuriuose jų tirtas tik skrandžio kardijos srities, o ne stemplės kolateralinių venų ryšys su SVV atsinaujinimu po EP. Tirtų pacientų stebėjimo laikas buvo trumpas, o tyrimų duomenys apie ECV ryšį su varikozių atsinaujinimu po endoskopinio gydymo prieštaringi.

Pagrindinės EUS indikacijos yra stemplės, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos pogleivio dariniai, kasos ir tulžies sistemos navikai, tulžies ir kasos lataukų akmenligė. EUS nėra naudojamas ligonių, sergančių kepenų ciroze su portine hipertenzija diagnostikai ir gydymui. Atliekant šį tyrimą EUS buvo panaudotas tiriant pacientus, sergančius kepenų ciroze su PH. Šiuo metu nėra tokių sergančių KC ligonių stebėjimo ar gydymo algoritmų, į kuriuos būtų įtrauktas EUS.

SVV atsinaujinimo po EP rizikos veiksnių išsiaiškinimas remiantis EUS duomenimis leistų nustatyti didesnės atsinaujinimo rizikos pacientus ir jiems taikyti papildomą endoskopinį ir (ar) medikamentinį gydymą. Taip būtų galima sumažinti varikozinio kraujavimo iš SVV pasikartojimą, ligonių sergamumą, mirtingumą bei padidinti tikimybę sulaukti kepenų transplantacijos.

Kadangi nėra aiškių rekomendacijų dėl EUS naudojimo klinikinėje praktikoje tiriant ir gydant sergančiuosius kepenų ligomis, įvertinus šio tyrimo rezultatus, ateityje į klinikinę praktiką būtų galima įdiegti naujus ligonių, sergančių kepenų ciroze su portine hipertenzija, stebėjimo po EP algoritmus, atsižvelgiant į SVV atsinaujinimo riziką.

## 2.5. Ginamieji teiginiai

1. Stemplės venų varikozės atsinaujinimas po endoskopinio perrišimo per vienerius metus yra dažnas ir didelė jo dalis – ankstyvas atsinaujinimas.
2. Stemplės venų varikozės atsinaujinimą po endoskopinio perrišimo galima prognozuoti prieš gydymą ištiriant stemplės kolateralines venas endoskopiniu ultragarsiniu tyrimu.
3. Endoskopiniu ultragarsiniu tyrimu diagnozuojamas stemplės kolateralinių venų tipas, dydis ir skaičius turi skirtingą įtaką stemplės venų varikozės atsinaujinimui po endoskopinio perrišimo.

### 3. LITERATŪROS APŽVALGA

#### 3.1. Portinė hipertenzija

Portinės hipertenzijos terminą pirmą kartą pavartojo Gilibert ir Villaret 1906 metais [28]. Tai svarbus klinikinis sindromas, susijęs su tokiais svarbiomis komplikacijomis kaip varikozinis kraujavimas, ascitas ir hepatinė encefalopatija.

Portinė hipertenzija (PH) – tai padidėjusio portinio slėgio gradiento (PSG) tarp vartų venos ir apatinės tuščiosios venos sukiamas sindromas. Sveikose kepenyse PSG yra 1–5 mmHg [29]. Jam viršijus 5 mmHg, pradeda formuotis portinė hipertenzija. Šiuo metu slėgio vartų venos sistemoje nustatymo auksinis standartas yra kepenų venų spaudimo gradientas (HVPG, angl. *hepatic veins pressure gradient*), kurio padidėjimas daugiau kaip 10 mmHg yra kliniškai reikšmingas, t. y. pradeda vystytis portinės hipertenzijos komplikacijos [30, 31]. Jei slėgis yra didesnis kaip 12 mmHg, didėja varikozinio kraujavimo rizika [31].

Pagal kilmę ir padidėjusio pasipriešinimo lokalizaciją PH yra skirstoma į prehepatinę, intrahepatinę ir posthepatinę (1 lentelė) [32]. 90 % PH vystosi dėl kepenų cirozės.

1 lentelė. Portinės hipertenzijos klasifikacija

Portinės hipertenzijos klasifikacija pagal priežastis
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Prehepatinė</b> (vartų venos trombozė, blužnies venos trombozė, arterioveninės fistulės blužnyje, idiopatinė splenomegalija)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Intrahepatinė:</b><ul style="list-style-type: none"><li>▶ <i>presinusoidinė</i> (šistosomiazė, mieloproliferacinės ligos, sarkoidozė, tuberkuliozė, amiloidozė, idiopatinė portinė hipertenzija, lėtinis virusinis C ir B hepatitas, Wilsono liga, PBC, PSC, hemochromatozė, policistinė kepenų liga, kepenų mazginė hiperplazija)</li><li>▶ <i>sinusoidinė</i> (KC nepriklausomai nuo etiologijos, ūminis alkoholinis ir virusinis hepatitas, ūminė riebalinė nėščiųjų hepatozė)</li><li>▶ <i>postsinusoidinė</i> (sinusoidų obstrukcijos sindromas, alkoholinė hialininė centrinių venų sklerozė)</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Posthepatinė</b> (kepenų venų trombozė (Budd–Chiari sindromas), uždegiminiai ir (ar) neoplaziniai pakitimai, infiltruojantys kepenų venas, apatinės tuščiosios venos okliuzija (trombozė / neoplazinė okliuzija), širdies nepakankamumas, plautinė hipertenzija, konstriktinis perikarditas, triburio vožtuvo nepakankamumas)</li></ul>

Per vartų veną kepenys gauna du trečdalius kraujo ir apie pusę kiekio deguonies. Vartų veną sudaro susiliejusios blužnies ir viršutinė pasaito venos. Kiti pagrindiniai vartų venos intakai yra dešinė ir kairė skrandžio venos. Vartų venos sistema kraujas į kepenis atiteka iš virškinimo trakto nuo apatinio stemplės trečdaliao iki analinio kanalo, įskaitant kasą, blužnį bei tulžies pūslę. Įprastas kraujo tekėjimo kelias yra, kai kraujas per kepenų venas nuteka į apatinę tuščiąją veną. Tačiau anomiškai egzistuoja jungtys tarp vartų venos ir sisteminės kraujotakos ir šios jungtys tampa labai svarbios vystantis KC ir PH. Pagrindinės portosisteminų jungčių vietos yra apatinis stemplės trečdalis, tiesioji žarna, paraumbilikalinė bei retroperitoninė sritys.

Sveikame organizme kraujas teka iš sisteminės kraujotakos į vartų venos sistemą ir portosisteminės jungtys yra uždaros, nes pasipriešinimas kepenų vartų sistemoje yra mažesnis nei sisteminėje kraujotakoje.

### 3.2. Portinės hipertenzijos patloginė fiziologija

PH – tai hemodinamikos sutrikimas, kurį lemia daugybiniai veiksniai. Pagrindinį vaidmenį jos patogenezėje atlieka padidėjęs pasipriešinimas pratekančiam kraujui (intrahepatinis rezistentiškumas) ir padidėjęs į kepenis pritekančio kraujo kiekis [33, 34].

Padidėjęs intrahepatinis pasipriešinimas išsivysto dėl dviejų pagrindinių veiksnių: mechaninio struktūrinio (t. y. fibrozės sukeliama mikrocirkuliacijos pažeidimai, regeneraciniai mazgai, angiogenezė ir kraujagyslių okliuzija) ir funkcinio dinaminio (t. y. aktyvintų žvaigždinių ląstelių, miofibroblastų ir lygiųjų raumenų ląstelių kontrakcija). Į kepenis pritekančio kraujo kiekis esant KC padidėja dėl vidaus kraujagyslių išsiplėtimo (splanchninė vazodilatacija) ir atsiradusios hiperdinaminės kraujotakos.

Kepenų cirozė – tai lėtinė uždegiminė progresuojanti kepenų liga, sukelianti jungiamojo audinio vešėjimą, kepenų parenchimos ir stromos uždegimą, hepatocitų nekrozę ir jų regeneraciją. Taip susiformuoja morfologinis KC pagrindas – mazginės regeneracijos židiniai.

Dėl lėtinio kepenų pažeidimo aktyvinama uždegimo ir fibrogenozės kaskada. Fibrogenozė – tai daugialąstelis atsakas, kuriame svarbiausią vaidmenį atlieka kepenų žvaigždinės ląstelės, gaminančios 90 % ekstraląstelinės matricos [35], uždegimo procesai ir įvairių ląstelių bei mediatorių tarpusavio sąveika. Žvaigždinės ląstelės, esant kepenų pažeidimui, gauna signalus iš uždegimo, oksidacinio streso bei imuninio atsako pažeistų hepatocitų. Jos sąveikauja su hepatocitais, kepenų makrofagais, B ir

C limfocitais, neutrofilais, natūraliais kileriais, trombocitais, cholangiocitais, kepenų sinusoidų endotelio ląstelėmis, o visa tai skatina fibrogenę [36–40].

Pagrindiniai uždegimo mediatoriai, reguliuojantys fibrogenės procesą, yra uždegiminiai citokinai (interleukinai, alfa tumoro nekrozės faktorius, gama interferonas), chemokinai, žarnyno bakterijų molekulės, aktyvinančios TLR (angl. *toll like receptor*) receptorius.

Suaktyvėjusios žvaigždinės kepenų ląstelės gamina ekstraląstelinę matricą, kuriai pakitus susidaro jungiamasis audinys. Vystantis fibrozei kepenyse ekstraląstelinės matricos padaugėja 8–10 kartų, pakinta jos sudėtis ir naujai susidariusi matrica išsidėsto patologiškai, todėl pažeidžiama kepenų kraujagyslių architektūra, siaurėja sinusoidų spindžiai. Vėliau dėl centrilobulinių venulių suspaudimo regeneraciniais mazgais ir nevisaverčių naujai susiformavusių kraujagyslių didėja intrahepatinis rezistentiškumas.

Be šių struktūrinių pakitimų, intrahepatinis rezistentiškumas didėja ir dėl potencialiai grįžtamo funkcinio (vazoaktyvaus) komponento [41]. Nustatyta, kad sergant kepenų ciroze aplink sinusoidus ir portines venules padidėja lygiųjų raumenų ląstelių, miofibroblastų, aktyvintų žvaigždinių ląstelių kontraktilumas [42]. Norepinefrinas, substancija P, trombinas, angiotenzinas II [43], endotelinas [44] ir prostanoidai [45] didina minėtų ląstelių kontraktilumą ir taip didina portinį pasipriešinimą. Vis dėlto endotelio disfunkcija yra pagrindinė dinaminio intrahepatinio rezistentiškumo priežastis [46]. Sumažėjęs azoto oksido (NO) biologinis prieinamumas sinusoiduose [46–49] ir padidėjusi prostaglandino H<sub>2</sub> ir tromboksano A<sub>2</sub> sintezė atlieka svarbiausią vaidmenį trinkant endotelio funkcijai [45]. NO yra galingas vazodilatatorius, tačiau sergant KC jo sintezė kepenų endotelio ląstelėse yra nepakankama dėl sumažėjusio endotelio NO sintazės (eNOS) aktyvumo [41, 50, 51]. Visa tai didina intrahepatinį rezistentiškumą.

Kadangi padidėja intrahepatinis rezistentiškumas kraujo tėkmei, tas pats kraujo tūris gali pratekti tik didėjant portosisteminiam spaudimo gradientui – taip vystosi portinė hipertenzija. Slėgiui vartų venos sistemoje viršijus 10 mmHg, atsiveria portosisteminės kolateralės, o dėl to padidėja ir į vartų venos sistemą, ir į vidaus organų kraujagysles pritekančio kraujo kiekis [52, 53]. Visai tai skatina portinės hipertenzijos progresavimą [54].

Daugiau kraujo į kepenis priteka dėl splanchninės vazodilatacijos bei sumažėjusio rezistentiškumo. Kaip galimi sumažėjusio rezistentiškumo mediatoriai tirti gliukagonas [55, 56], prostaciklinas (PGI<sub>2</sub>), žarnų vazoaktyvūs peptidai, histaminas, substan-

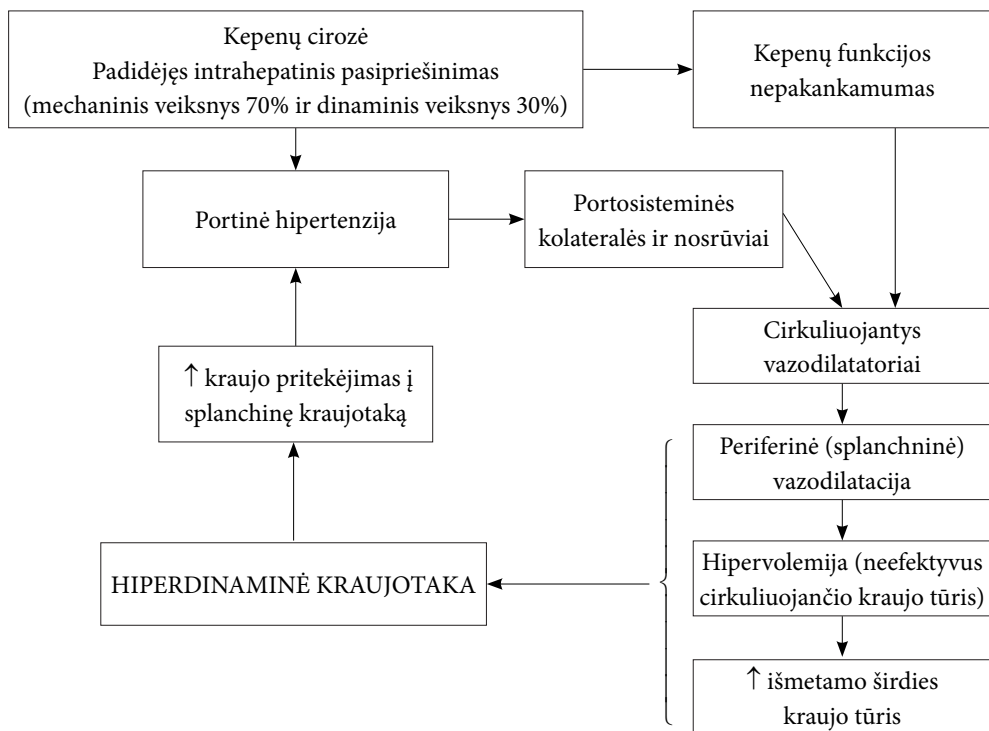
cija P, estrogenai, cholecistokininas, amoniakas, endotoksinai, adenzinas, tulžies rūgštys [55], NO [57, 58], su alfa kalcitonino genu susijęs peptidas [59], adrenomedulinas [60, 61], kraujagyslių endotelio augimo faktorius [62], anglies monoksidas [63, 64] ir endogeniniai kanabinoidai [55, 57]. Lemiamą reikšmę splanchninių kraujagyslių vazodilatacijoje vaidina azoto oksidas (NO). NO difuzijos būdu patenka per ląstelių membraną, padidina ciklinio guanozino monofosfato gamybą per guanilo ciklazę ir taip sukelia lygiųjų raumenų ląstelių atsipalaidavimą. Priešingai nei intrahepatinėje mikrocirkuliacijoje, kur eNOS aktyvumas ir NO sintezė yra sumažėję, sisteminėje ir splanchninėje kraujotakoje NO gamyba ir NO biologinis prieinamumas yra padidėję [65]. Tai lemia padidėjęs NO sintazės aktyvumas dėl uždegiminių citokinų, kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus poveikio [66]. Bakterijų translokacija iš žarnyno į pasaito limfmazgius taip pat aktyvina NO sintezę, nes padaugėja alfa tumoro nekrozės faktoriaus, kuris yra NO sintazės kofaktorius [67]. NO nėra vienintelis vazodilatatorius, susijęs su splanchnine vazodilatacija. Prostaglandino I<sub>2</sub> – endogeninio vazodilatatoriaus, gamyba taip pat yra padidėjusi [68]. Prostaciklinai sukelia lygiųjų raumenų ląstelių atsipalaidavimą aktyvindami adenilatciklazę ir didindami viduląstelinį ciklinio adenzino monofosfato lygį. Anglies monoksidas (CO), susidarantis hemo katabolizmo metu veikiant hemooksigenazei, kuri yra aktyvesnė splanchniuose audiniuose, taip pat yra susijęs su splanchnine vazodilatacija [69]. CO, kaip ir NO, yra guanilo ciklazės aktyvatorius, taip pat aktyvina ir kalcio–kalio kanalus. Gliukagonas – humoralinis vazodilatatorius, sukiantis lygiųjų raumenų ląstelių atsipalaidavimą ir mažinantis kraujagyslių jautrumą endogeniniams vazokonstriktoriams [70]. Kepenų ciroze sergančio paciento kraujo plazmoje gliukagono yra daugiau dėl sumažėjusio jo pašalinimo kepenyse ir padidėjusios jo sekrecijos kasos alfa ląstelėse [70]. Somatostatinas ir jo analogai mažina gliukagono lygį, todėl skiriami portinei hipertenzijai gydyti [71]. Nustatyta, kad endokanabinoidai taip pat turi įtakos vystantis hiperdinaminei kraujotakai [69]. Endogeninio kanabinoido anandamino kiekis KC sergančių asmenų kraujo monocituose yra padidėjęs, o kepenų endotelio ląstelėse yra padidėjusi kanabinoido 1 (CB1) receptorių raiška. Manoma, kad CB1 receptorių aktyvacija galėtų skatinti NO gamybą, tačiau tikslus mechanizmas nėra žinomas.

Splanchninė vazodilatacija vystosi ne tik dėl pirmiau aprašytų vazodilatatorių, bet ir dėl sumažėjusio vazoaktyvių sistemų aktyvumo: simpatinės nervų sistemos, vazopresino, angiotenzino II ir endotelino 1. Sutrikusi pusiausvyra tarp vazokonstriktorių ir vazodilatatorių, sumažėjęs receptorių afinitetas vazokonstriktoriams paaiškina ilgalaikę splanchninę vazodilataciją.

Dėl sisteminės ir splanchninės vazodilatacijos atsiranda širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimas – hiperdinaminės kraujotakos sindromas. Šiam sindromui būdinga padidėjęs kraujo pritekėjimas į kepenis ir į vidaus organų kraujagysles, padidėjęs grįžtančio į širdį kraujo kiekis, didelis išmetamo iš širdies kraujo tūris ir širdies susitraukimų dažnis, neefektyvus (nors ir padidėjęs) cirkuliuojančio kraujo tūris, simpatinės nervų sistemos, renino-angiotenzino sistemos ir vazoaktyvių medžiagų suaktyvėjimas (antriniai dėl vazodilatacijos) [33, 72]. Portosisteminės kolateralės taip pat svarbios atsirandant hiperdinaminei kraujotakai: tiek tiesiogiai – mažinant periferinį pasipriešinimą, tiek netiesiogiai – per jas į sisteminę kraujotaką patenka įvairios medžiagos, kurios įprastai yra šalinamos per kepenis [55].

Hiperdinaminės kraujotakos sindromas yra susijęs su sunkių KC komplikacijų – hepatorenalinio ar hepatopulmoninio sindromo, ascito bei varikozinio kraujavimo vystymusi.

Portinės hipertenzijos vystymosi schema vaizduojama 1 paveiksle.



1 pav. Portinės hipertenzijos ir hiperdinaminės kraujotakos schema



### 3.3. Portosisteminės kolateralės

Dėl kepenų cirozės didėja spaudimas vartų venos sistemoje, o kraujas nukreipiamas ten, kur slėgis yra mažesnis. Dėl to atsidaro ir išsiplėčia kraujagyslinės jungtys tarp portinės ir sisteminės kraujotakos ir per jas kraujas patenka į sisteminę kraujotaką aplenkdamas kepenis. Taip susiformuoja portosisteminiai nuosrūviai – kolateralės. Kolateralinė kraujotaka gali atsirasti įvairiose anatomicinėse vartų venos sistemos vietose, tačiau kliniškai reikšmingiausios kolateralės, galinčios sukelti kraujavimą iš viršutinio virškinimo trakto, t. y. skrandžio ir stemplės venų varikozė. Kraujavimas iš kitų veninių varikozių yra retas ir kliniškai mažiau reikšmingas.

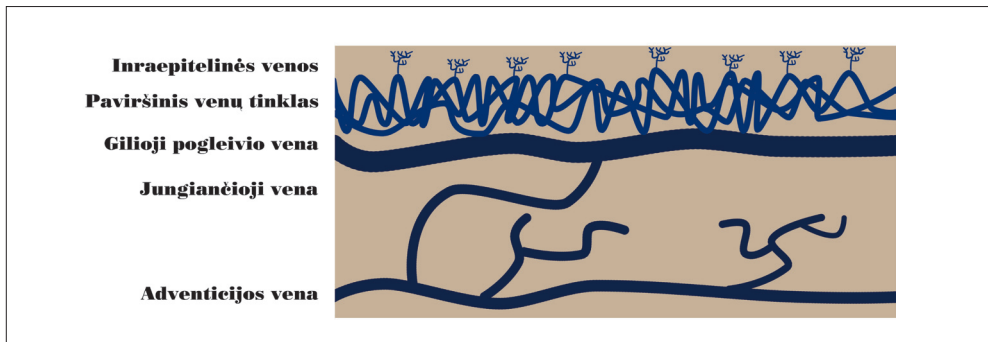
Tradiciškai manyta, kad portosisteminių kolateralijų kiekis priklauso nuo PH laipsnio ir trukmės, t. y. kuo sunkesnio laipsnio ir kuo ilgiau trunkanti PH, tuo gausesnis susiformuoja portosisteminių kolateralijų tinklas. Tačiau atsiranda įrodymų, kad formuojantis kolateralėms svarbi ir neoangiogenezė, nulemta kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus [73–75].

Pati paprasčiausia portosisteminių kolateralijų klasifikacija yra jas skirstyti į skrandžio ir stemplės venų varikozę bei ektopinę venų varikozę [76]. Ektopinėms varikozėms priskiriamos visos plačios varikozės, atsiradusios bet kurioje virškinimo sistemos vietoje, išskyrus stemplę ir skrandį: dvylikapirštėje žarnoje, plonojoje žarnoje, gaubtinėje žarnoje, tiesiojoje žarnoje, taukinėje, aplink tulžies pūslę ir tulžies latakus, diafragmaje, gimdoje, šlapimo pūslėje ar net chirurginių jungčių vietose [77]. Kai kurie autoriai portosistemines kolaterales siūlo skirstyti pagal tai, į kurią tuščiąją veną – viršutinę ar apatinę – nuteka kraujas [78].

### 3.4. Stemplės veninė kraujotaka

Stemplės veninė kraujotaka yra sudėtinga. Ji sudaryta iš intraepitelinių venų, paviršinio venų tinklo, giliųjų pogleivio venų ir adventicijos venų. Taip pat yra venos, jungiančios pogleivio venas su adventicijos venomis (2 pav.) [79].

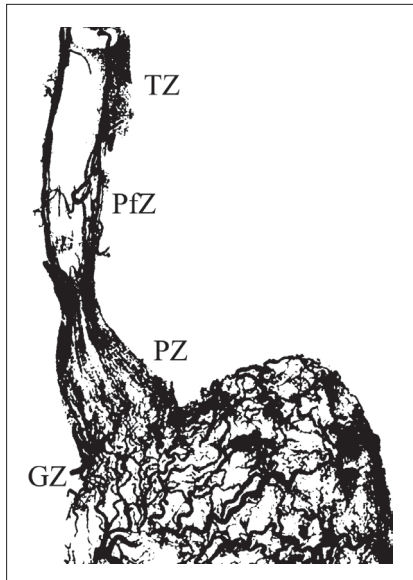
Intraepitelinės venos prasideda kaip smulkios venulės, kurios eidamos per gleivinės *lamina propria*, suformuoja paviršinių venų tinklą. Toliau veninis kraujas nuteka į stambesnes giliausias pogleivio venas. Veninis kraujas iš jų per jungiančias venas nuteka į už *muscularis externa* esančias adventicijos venas. Jungiančios venos atsišakoja iš smulkių pogleivio venų rezginio, perveria raumeninį stemplės sluoksnį kartu



2 pav. Venų išsidėstymas distalinėje stemplės dalyje (jungiamojoje zonoje)

su jungiančiomis arterijomis. Į jas suteka veninis kraujas iš raumeninio sluoksnio ir toliau jos formuoja išorines (ekstramuralines) venas stemplės paviršiuje.

Veninis kraujas iš krūtininės stemplės dalies nuteka į sisteminę kraujotaką per lykinę (*v. azygos*) ir pusiau lykinę (*v. hemiazygos*) venas. Nedaug veninio kraujo iš stemplės viršutinės dalies gali nutekėti per plaučių ir bronchų venas. Didžioji veninio kraujo dalis iš pilvinės stemplės dalies nuteka į kairę skrandžio veną, kuri yra var-



3 pav. Radiografinis žmogaus venų ties gastroezofagine jungtimi zonų vaizdas: GZ – skrandinė zona; PZ – palisadinė zona; PfZ – jungiamoji zona; TZ – kamieninė zona.

tų venos sistemos šaka. Mažesnė kraujo dalis iš apatinio stemplės trečdalyje nuteka į apatinę tuščiąją veną per viršutinę ir apatinę diafragmos venas. Fiziologiškai per kairę skrandžio veną kraujas nuteka į vartų veną iš stemplės apatinio trečdalyje, kardiijos srities ir dalies skrandžio dugno.

Dar 1987 metais Vianna aprašė veninių anastomozų išsidėstymą distalinėje stemplės dalyje [80]. Veninė kraujotaka, kuri yra susijusi su stemplės ir skrandžio venų varikozės susiformavimu, yra skirstoma į keturias skirtingas zonas, esančias distalinėje stemplės ir proksimalinėje skrandžio dalyse: skrandžio zona (angl. *gastric zone*), pereinamoji palisadinė zona (angl. *palisade zone*), jungiamoji zona (angl. *perforating zone*) ir kamieninė zona (angl. *truncal zone*) (3 pav.). Palisadinė ir jungiamoji zonos yra pačios svarbiausios

zonos formuojantis, progresuojant ir plystant stemplės ir skrandžio venų varikozei. Net 80 % varikozinių kraujavimų įvyksta palisadinėje zonoje. Skrandžio zona apima 2–3 cm žemiau gastroezofaginės jungties, kur venoms susijungus kraujas nuteka į trumpąsias skrandžio venas ir į kairę skrandžio veną. Palisadinė zona prasideda ties gastroezofagine jungtimi ir tęsiasi 2–3 cm proksimaline kryptimi. Kraujo tėkmė palisadinėje zonoje yra dviejų krypčių, todėl gali prisitaikyti prie skirtingo slėgio gastroezofaginėje jungtyje. Vadinasi, kraujas iš palisadinės zonos pakaitomis teka tai į skrandinę zoną (t. y. į portinę kraujotaką), tai į jungiamąją zoną, kuri tęsiasi 3–5 cm proksimaliau gastroezofaginės jungties. Jungiamojoje zonoje pogleivio venų tinklas jungiasi su už *muscularis externa* esančiomis kolateralinėmis venomis ir nuteka į lykinę veną. Jungiančiosios venos turi vožtuvus, kurie neleidžia kraujui tekėti atgaline kryptimi. Esant portinei hipertenzijai, dėl vožtuvų nepakankamumo kraujas grįžta retrogradine kryptimi, todėl ir išsiplečia pogleivio venos. Kamieninė zona yra apie 10 cm ilgio ir joje yra keturi išilginiai venų kamienai.

### 3.5. Stemplės venų varikozės atsiradimas

Stemplės venų varikozė – tai portosisteminės kolateralės – stemplės pogleivyje esantys veniniai kamienai, kurie jungia vartų venos sistemą su sistetine kraujotaka. Tai pati dažniausia, kliniškai reikšmingiausia ir pavojingiausia progresuojančios kepenų cirozės ir PH komplikacija.

Sergant KC su portine hipertenzija, stemplės veninė kraujotaka labai pakinta. Pirmiausia didėjant spaudimui vartų venoje ir keičiantis kraujotakos kryptiai išsiplečia kolateralinės venos, esančios toliau už *muscularis externa*, ir taip susiformuoja tolimosios stemplės kolateralinės venos [80–82]. Toliau plečiasi kolateralinės venos, esančios šalia *muscularis externa*, ir susiformuoja artimosios stemplės kolateralinės venos. Per jungiančiąsias venas dėl jų vožtuvų nepakankamumo kraujas patenka į pogleivio ir poepitelines venas, kurios ilgainiui plečiasi, didėja ir taip susiformuoja stemplės venų varikozė. Platūs, vingiuoti veniniai kamienai yra vadinami stemplės venų varikoze ir yra matomi endoskopijos metu [83, 84]. Intraepitelinų venų išsiplėtimas – tai padidėjusio kraujavimo rizikos „raudoni ženklai“, kurie matomi endoskopijos metu kaip „rimbo kirčiai“, vyšnios raudonumo dėmės ar hematocistos [85]. Venų išsiplėtimas ir padidėjęs spaudimas stemplės jungiamojoje zonoje skatina kraują tekėti kaudaline kryptimi į palisadinę zoną. Tačiau palisadinė zona taip pat

turi talpinti dėl portinės hipertenzijos padidėjusį pritekančio kraujo kiekį. Vadina-  
si, kraujo tekėjimas palisadinėje zonoje sergant KC yra turbulentinis. Turbulentinė  
kraujo tėkmė ir padidintas spaudimas lemia paviršinių išsiplėtusių pogleivio venų  
palisadinėje ir jungiamojoje zonose (tai yra 5 cm segmentas proksimaliau gastroezo-  
faginės jungties) plyšimą ir varikozinį kraujavimą.

### 3.6. Stemplės venų varikozės eiga ir reikšmė

Nepaisant diagnostikos, gydymo ir pacientų priežiūros naujovių bei to, kad apie  
40 % varikozinių kraujavimų sustoja savaime, 6 savaičių mirtingumas nuo varikozi-  
nio kraujavimo išlieka daugiau nei 20 % [11]. Be to, varikozinis kraujavimas skati-  
na kepenų cirozės dekomensaciją bei turi įtakos atsirasti kitoms komplikacijoms –  
bakterinei infekcijai, hepatorenaliniam sindromui ir hepatinei encefalopatijai.

Pirmą kartą diagnozavus KC, stemplės venų varikozė nustatoma 30–40 % pacien-  
tų, kurie serga kompensuota KC, ir 60 % pacientų, kuriems diagnozuojama dekom-  
pensuota KC [8]. Metinis SVV atsiradimo dažnis pacientams, kuriems KC diagnozės  
nustatymo metu jų nėra, siekia 5–10 % [25]. Didesnis nei 10 mmHg HVPG yra svar-  
biausias veiksnys, lemiantis SVV vystymąsi [86]. Varikozės progresavimo nuo mažų  
iki didelių dažnis svyruoja nuo 5 % iki 30 % per metus [25]. Pagrindiniai veiksniai,  
skatinantys varikozės progresavimą, yra kepenų funkcijos nepakankamumas ir ke-  
penų funkcijos pablogėjimas pacientų stebėjimo laikotarpiu [25, 26]. Kiti varikozės  
progresavimo rizikos veiksniai yra alkoholinė kepenų cirozė ir RŽ varikozijų pavir-  
šiuje [25]. Taip pat nustatyta, kad kai HVPG tampa mažesnis nei 12 mmHg (spon-  
taniškai, dėl vaistų poveikio ar suformavus transjugulinį portosisteminį nuosrūvį),  
stemplės venų varikozės dydis sumažėja [87]. Diagnozavus SVV, bendras varikozinio  
kraujavimo dažnis per dvejus metus yra 25 % [88]. Patys svarbiausi varikozinio krau-  
javimo rizikos veiksniai yra stemplės venų varikozės dydis [89], kepenų funkcijos  
nepakankamumo klasė ir RŽ [9]. Šie rizikos veiksniai buvo sujungti į NIEC (*North  
Italian Endoscopic Club*) prognostinį indeksą, pagal kurį vienerių metų varikozinio  
kraujavimo riziką galima prognozuoti nuo 6 % iki 76 % [9].

Bakterinė infekcija nustatoma dažnai sergantiems KC ir kepenų funkcijos nepa-  
kankamumu ir siekia 40 % hospitalizuotų pacientų [90]. Taip pat žinoma, kad bak-  
terinė infekcija yra dažna esant varikoziniam kraujavimui, ir išsivysto 22 % pacientų  
per 48 valandas po kraujavimo ir yra susijusi su didesniu šių pacientų mirtingumu

[91, 92]. Kita vertus, bakterinė infekcija yra susijusi su ankstyvu varikozinio kraujavimo pasikartojimu ir nesėkme stabdant aktyvų varikozinį kraujavimą. Todėl iki šiol nesutariama, ar varikozinis kraujavimas lemia bakterinę infekciją, ar bakterinė infekcija didina varikozinio kraujavimo riziką. Tačiau antibiotikų profilaktikos efektyvumas yra įrodytas ir jie rekomenduojami visiems, kuriems pasireiškė varikozinis kraujavimas [17]. Esant šiam kraujavimui bakterinės infekcijos rizika didėja dėl apsauginių barjerų pažeidimo: endoskopinio tyrimo, kuris yra invazinis ar įvairių instrumentų (pvz., šlapimo pūslės kateteriai) naudojimo [93]. Taip pat dėl vėmimo krauju, balioninės tamponados didėja aspiracinės pneumonijos rizika [93]. Padidėjusi bakterijų translokacija [94], apsauginių mechanizmų susilpnėjimas [95] ir hipovolemija taip pat yra susiję su bakterinės infekcijos rizika kraujuojant iš venų varikozės. Prisidėjus infekcijai, bakterijos išskiria endotoksinus, kurių kepenys dėl funkcijos nepakankamumo negali pašalinti. Endotoksinais ir vazoaktyvūs mediatoriai pažeidžia kraujagysles, didina spaudimą vartų venos sistemoje ir taip įsisuka ydingas ratas [96].

Pacientams, kraujuojantiems iš SVV, dažniausiai infekcija pasireiškia kaip bakteriemija, spontaninis bakterinis peritonitas ir šlapimo takų infekcija. Spontaninis bakterinis peritonitas yra pats svarbiausias kitos sunkios komplikacijos – hepatorenalinio sindromo – rizikos veiksnys [97, 98]. Hepatorenalinis sindromas – tai inkstų funkcijos nepakankamumas, diagnozuojamas dekompensuota kepenų liga sergančiam asmeniui, kai nenustatoma kitos šios komplikacijos priežasties [99]. Atsiradus spontaniniam bakteriniam peritonitui, hepatorenalinio sindromo rizika siekia 30 % [100]. Paciento, kuriam diagnozuotas hepatorenalinis sindromas, prognozė bloga: vidutinis išgyvenamumas sergant pirmo tipo hepatorenaliniu sindromu yra 3 mėnesiai, o sergant antro tipo hepatorenaliniu sindromu – 6 mėnesiai [98, 101].

Hepatinė encefalopatija – tai ūminį ar lėtinį kepenų funkcijos nepakankamumą ir (ar) portosisteminius nuosrūvius turinčių pacientų neuropsichinis sutrikimas. Hepatinė encefalopatija kraujuojančiam iš stemplės venų varikozės yra sunki komplikacija ir lydimą didelio mirtingumo ir sergamumo [3]. Tyrimais nustatyta, kad apie 27 % pacientų varikozinis kraujavimas komplikuojasi hepatine encefalopatija (daugumai II laipsnio) [102]. Pagrindinės priežastys yra toksinių medžiagų, pasigaminusių iš kraujo baltymų, absorbcija žarnyne ir sutrikusi amoniako detoksikacija. Žmogaus organizme amoniakas susidaro virškinimo trakto skaidant aminos, aminorūgštis, purinus ir šlapalą. Esant kraujavimui, iš padidėjusio kraujo baltymų kiekio žarnyne pasigamina daugiau amoniako. Pastarasis dėl sumažėjusio kepenų funkcinio pajė-

gumo ir dėl portosisteminų nuosrūvių iš kraujo patenka į smegenis, kur veikia kaip neurotoksinas [103].

Apibendrinant galima teigti, kad stemplės venų varikozė ir varikozinis kraujavimas yra pati svarbiausia ir kliniškai reikšmingiausia kepenų cirozės ir portinės hipertenzijos komplikacija.

### 3.7. Stemplės venų varikozės diagnostika

Endoskopinis viršutinės virškinimo trakto dalies tyrimas šiuo metu yra aukso standartas diagnozuojant stemplės venų varikozę. Remiantis algoritmais, visiems, kuriems pirmą kartą diagnozuota KC, rekomenduojama atlikti endoskopinį tyrimą ir įvertinti stemplės ir skrandžio venų varikozę, varikozinio kraujavimo riziką bei gydymo indikacijas.

Pacientams, kurių kepenų liga kompensuota ir endoskopijos metu nenustatoma SVV, endoskopiją rekomenduojama kartoti po 2–3 metų arba anksčiau, jei liga dekompenсуojasi. Tiems, kuriems diagnozuojama nedidelio laipsnio varikozė, endoskopiją rekomenduojama kartoti po 1–2 metų [5]. Jei kepenų funkcijos nepakankamumas pagal CTP yra C klasės, endoskopiją reikėtų kartoti vieną kartą per metus.

Kadangi endoskopinis tyrimas yra invazinis ir nemalonus pacientui, auga susidomėjimas įvairias neinvaziniais tyrimais ir rodikliais, kurie galėtų patikimai prognozuoti SVV sergant KC. Šie neinvaziniai metodai – tai įvairūs laboratoriniai rodikliai (trombocitų skaičius, albuminų koncentracija) bei instrumentiniai neinvaziniai ar mažai invaziniai tyrimai (vidaus organų ultragarsinio tyrimo metu pamatuotas blužnies dydis, vartų venos plotis, ascitas), elastografija bei kapsulinė endoskopija [104]. Neseniai atliktame prospektyviajame tyrime 200 sergančiųjų KC (70 % pacientų buvo diagnozuota SVV) elastografijos metu pamatuotas blužnies ir kepenų standumas [105]. Kepenų standumas  $\geq 27,3$  kPa pasižymėjo 91 % jautrumu, 72 % specifiškumu ir 86 % diagnostikos tikslumu prognozuojant stemplės venų varikozę, o blužnies standumo vertės  $\geq 40,8$  kPa jautrumas, specifiškumas ir diagnostikos tikslumas buvo atitinkamai 94 %, 76 % ir 86 %. Taip pat šiame tyrime nustatyta, kad trombocitų skaičiaus  $\text{mm}^3$  ir blužnies dydžio mm santykio vertė  $\leq 909$  pasižymėjo 64 % jautrumu, 76 % specifiškumu ir 68 % diagnostikos tikslumu prognozuojant varikozes.

Atliekant kapsulinę endoskopiją taip pat galima diagnozuoti SVV, tačiau kol kas nesutariama dėl šio endoskopinio metodo naudojimo klinikinėje praktikoje tiriant KC sergančius asmenis. Devynių tyrimų metaanalizė (631 pacientas) parodė, kad kapsulinės endoskopijos (PillCam ESO kapsulė) jautrumas ir specifiškumas diagnozuojant SVV buvo atitinkamai 83 % ir 85 % [106]. 2014 metais atlikto propektvyviojo tyrimo duomenimis, atlikus kapsulinę endoskopiją galima diagnozuoti 72 % varikozijų (51 pacientui iš 71, kuriam įprastinės endoskopijos metu buvo diagnozuotos SVV) [107]. Diagnostinės kapsulinės endoskopijos galimybės išauga esant vidutinio ir didelio laipsnio varikozėms, palyginti su mažomis varikozėmis (87 % vs 61 %,  $p=0,03$ ) bei mažėja, jei SVV lokalizacija yra apatinis trečdalis, palyginti su viduriniu ir viršutiniu trečdaliu (55 % vs 85 %,  $p=0,01$ ). Nors kraujavimo rizika susijusi su varikozijų laipsniu, pažymėtina, kad varikozės dažniausiai išsiplečia ir kraujuoja būtent apatiniame stemplės trečdalyje. Dėl šios priežasties kapsulinės endoskopijos diagnostinė vertė klinikinio požiūriu mažėja.

Kol kas nėra jokių įrodymų, kad neinvazinių rodiklių ir metodų tikslumas diagnozuojant SVV prilygsta endoskopiniam tyrimui. Be to, net ir patikimai numačius SVV buvimą šiais metodais, endoskopija vis tiek turėtų būti atlikta, nes būtina nuspręsti, ar reikalingas SVV gydymas ir koks metodas yra tinkamiausias.

### 3.8. Stemplės venų varikozės klasifikacija

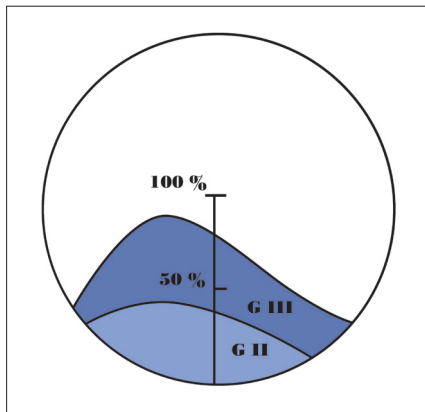
Beppu 1981 metais nustatė, kad pirmojo varikozinio kraujavimo rizika yra susijusi su endoskopijos metu diagnozuojamais pakitimais [83]. Yra keletas SVV klasifikacijų, kurių pagrindinis tikslas – pateikti varikozinio kraujavimo prognostinį indeksą, remiantis endoskopiniais radiniais. Visos šios klasifikacijos iš esmės yra panašios, o jų išvados vienodos – stemplės venų varikozės dydis ir RŽ susiję su padidėjusia varikozinio kraujavimo rizika. Pagrindiniai varikozijų parametrai, vertinti šiose klasifikacijose, yra varikozijų dydis, lokalizacija, spalva ir RŽ.

SVV dydis vertinamas pagal tai, kiek didžiausia varikozė pakilusi iki stemplės spindžio vidurio, pagal tai, kiek spindžio užima kartu visos varikozės, ir pagal jų išvaizdą. Įvairiose klasifikacijose nurodoma nuo 2 iki 5 laipsnių, juos žymint G (angl. *grade*), F (angl. *form*) ar tiesiog skirstant į mažas ir dideles. Stemplės venų varikozė pagal lokalizaciją skirstoma į viršutinio, vidurinio ir apatinio trečdaliu. Pagal spalvą venų varikozė skiriama į baltąją ir melsvąją varikozę. Varikozės skirstymas pa-

gal spalvas nurodo stemplės gleivinės, dengiančios išsiplėtusią veną, storumą, taigi ir didesnės kraujavimo rizikos varikozes. „Raudoni ženklai“ – tai raudonos spalvos pakitimai, matomi varikozių paviršiuje, kurie susiję su didele varikozinio kraujavimo rizika [83]. Jie skirstomi į tris grupes: „rimbo kirčiai“ (angl. *red wale marks*) – tai išilgai išsidėsčiusios išsiplėtusios venulės, primenančios rimbo kirčius; vyšnios raudonumo taškai (angl. *cherry red spots*) – maži raudoni taškai varikozių paviršiuje ir hematocistos (angl. *hematocystic spots*) – plačios, tamsiai raudonos dėmės, primenančios kraujo prisipildžiusią pūslę.

Dagradi vienas pirmųjų 1972 metais [108] stemplės venų varikozes pagal dydį suskirstė į penkis laipsnius (GI–GV, nuo 2 mm iki 5 mm). Ši klasifikacija buvo sukurta atliekant ezofagoskopiją rigidiniu endoskopu, varikozių dydį vertinant pagal atidarytų biopsinių žnyplių skersmenį.

1980 metais Japonų portinės hipertenzijos draugija (*The Japan Society for Portal Hypertension*) SVV suskirstė į tris laipsnius: F1 – tiesios ir nedidelės varikozės, kurios neišsilygina pučiant orą; F2 – vidutiniškai išsiplėtusios, vingiuotos varikozės, užimančios mažiau kaip 1/3 spindžio; F3 – labai išsiplėtusios, virvės formos varikozės, užimančios daugiau nei 1/3 spindžio [109].



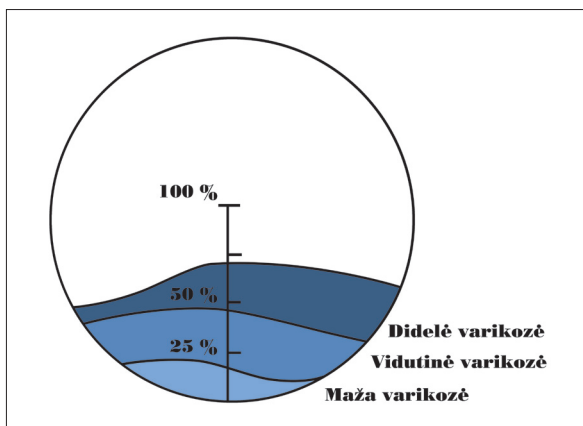
4 pav. Westaby stemplės venų varikozės klasifikacija

Pagal Paquet klasifikaciją stemplės venų varikozė pagal dydį ir pagal tai kiek kamienai pakilę į stemplės spindį skirstoma į keturis laipsnius [84].

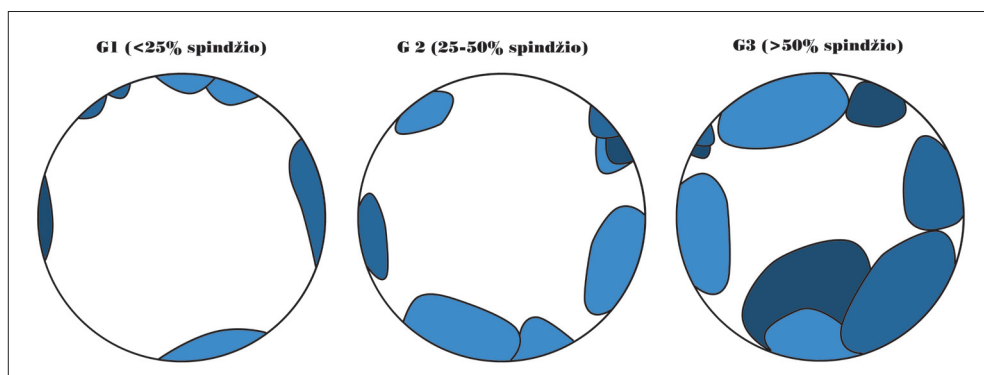
Westaby stemplės venų varikozę suskirstė į tris laipsnius [110] (4 pav.).

Italų grupė (*Italian liver cirrhosis project*) 1987 metais peržiūrėjo Japonų portinės hipertenzijos draugijos klasifikaciją [111]. Varikozių dydis buvo vertintas pagal didžiausią varikozę procentais nuo galimo maksimalaus jos dydžio (maksimalus galimas dydis – iki stemplės spindžio vidurio) ir jas suskirstė į mažas, vidutines ir dideles (5a pav.). Varikozių skirstymas pagal tai, kiek spindžio užima visos iškilusios į spindį varikozės, pavaizduotas 5b paveiksle.



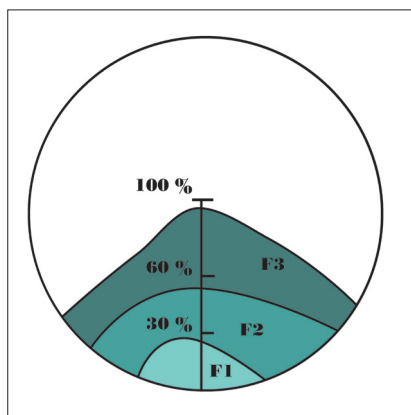


5a pav. Italų grupės stemplės venų varikozės klasifikacija

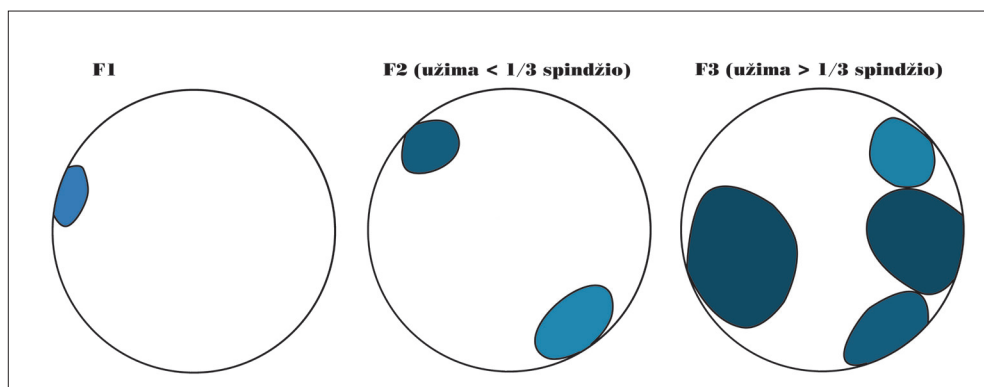


5b pav. Italų grupės stemplės venų varikozės klasifikacija

NIEC (*Northen Italian Endoscopy club*), remdamasis kai kuriais Japonų portinės hipertenzijos draugijos varikozinių klasifikacijos parametrais ir pridėjęs kepenų funkcijos nepakankamumą pagal CTP taip pat apskaičiavo pirmojo varikozinio kraujavimo rizikos indeksą [9]. Varikozės dydis buvo nustatytas pažymint didžiausią varikozę procentais nuo galimo maksimalaus jos dydžio (maksimalus galimas dydis – iki stemplės spindžio vidurio): F1 – mažos, <30 %; F2 – vidutinės, 30–60 % ir F3 – didelės, >60 % (6a pav.). Pagal tai, kiek procentų stemplės spindžio užima visos pakilusios į spindį varikozės, jos buvo suskirstytos į tris laipsnius: F1 – tiesios nedidelės varikozės, F2 – vidutiniškai prasiplėtusios, užimančios mažiau kaip 1/3 spindžio, ir F3 – labai išsiplėtusios, užimančios daugiau nei 1/3 spindžio (6b pav.).



6a pav. NIEC stemplės venų varikozės klasifikacija



6b pav. NIEC stemplės venų varikozės klasifikacija

Amerikos kepenų ligų asociacija (AASLD) rekomenduoja varikozes skirstyti į du laipsnius – dideles ir mažas [5].

Dažniausiai yra naudojamos Japonų portinės hipertenzijos draugijos ir NIEC klasifikacijos. Stemplės venų varikozės klasifikacija yra peržiūrėta 2010 metais [112]. Pagal ją, apibūdinant SVV laipsnį įvardyta tik venų forma nenurodant, kokią spindžio dalį jos užima. Remiantis šia klasifikacija pakitimai stemplėje vertinami pagal šešias kategorijas: varikozės lokalizacija, dydis (F), spalva, „raudoni ženklai“, kraujavimo požymiai ir stemplės gleivinės pokyčiai (2 lentelė).

2 lentelė. Stemplės venų varikozės endoskopinė klasifikacija

Stemplės venų varikozė	Paaiškinimas
<b>Lokalizacija:</b>	Viršutinis trečdalis
	Vidurinis trečdalis
	Apatinis trečdalis
	Kardijos sritis
<b>Dydis:</b>	F0
	F1
	F2
	F3
<b>Spalva:</b>	Baltoji varikozė
	Melsvoji varikozė
	Trombuota varikozė
<b>Raudoni ženklai:</b>	„Rimbo kirčiai“
	Vyšnios raudonumo taškai
	Hematocistos
<b>Gleivinės pokyčiai:</b>	Opa
	Randas
	Erozija
<b>Kraujavimas:</b>	Stipri srovė
	Švirkščiantis kraujavimas
	Vangus tekėjimas
	Raudonas krešulys
	Baltas krešulys

### 3.9. Stemplės venų varikozės endoskopinis perrišimas

SVV ilgainiui progresuoja ir galiausiai pasireiškia gyvybei grėsminga komplikacija – varikoziniu kraujavimu. Apie 30 % pacientų, sergančių KC, kuriems diagnozuota SVV, per ligos laikotarpį pasitaiko varikozinis kraujavimas, kurio mirtingumas yra 20–30 %, o pakartotinis kraujavimas pasireiškia net 60 % pacientų [113]. Todėl labai svarbu gydyti stemplės varikozę, siekiant išvengti pirmo kraujavimo epizodo, varikozinių atsinaujinimų po gydymo ir kraujavimo pasikartojimo. Remiantis Baveno V sutarimu, visos SVV gydymo indikacijos yra suskirstytos į tris grupes: pirminė profilaktika, aktyvaus varikozinio kraujavimo stabdymas ir antrinė profilaktika. Toliau aptarsime pagrindinį SVV endoskopinio gydymo metodą – perrišimą guminiiais žiedais.

Pirmą kartą endoskopinis perrišimas guminiiais žiedais (angl. *endoscopic band ligation*) gydant SVV buvo panaudotas 1986 metais [114].

EP šiuo metu yra dažniausiai taikomas endoskopinis gydymo metodas tiek pirminei, tiek antrinei SVV profilaktikai [17, 115, 116]. Jis iš esmės pakeitė EIS. Taip atsitiko todėl, kad atsitiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose palyginus šiuos du metodus paaiškėjo, kad EP yra toks pat efektyvus SVV gydymo metodas, varikozijų sunaikinimas pasiekiamas greičiau, pakartotinių kraujavimų dažnis nesiskiria, o komplikacijos po EP išsivysto rečiau ir jos yra lengvesnės [117–119]. Tačiau nustatyta, kad varikozijų atsinaujinimas po EP yra dažnesnis nei po EIS (Sarin SK tyrimo duomenimis – 28,7 % vs 7,5%,  $p < 0,05$ ; stebėjimo laikotarpis 8,5±4,4 mėnesiai [117], ir Hou MC tyrimo duomenimis – 57,1 % vs 64,8 %,  $p < 0,05$ ; stebėjimo laikotarpis 2 metai [120]), tačiau tai nedidina ankstyvo pakartotinio kraujavimo rizikos.

EP – tai mechaninis lokalus SVV gydymo metodas. Atliekant EP, ties varikozės pagrindu uždedamas guminis žiedas, kuriuo varikozė užveržiama, taip sutrikdoma kraujotaka, įvyksta trombozė bei užveržto mazgo nekrozė. Nekrozavęs mazgas paprastai nukrinta per keletą dienų (svyruoja nuo 3 iki 10 dienų, dažniausiai antrą savaitę). Nukritus žiedams lieka opos, kurios skiriant po EP pantoprazolio buvo reikšmingai mažesnės nei placebo grupėje, tačiau opų skaičius ir pacientų savijauta nesiskyrė [121]. Tyrimų rezultatai dėl sukalfato efektyvumo gyjant opoms yra nevienareikšmiai: vieni tyrėjai nustatė jo efektyvumą [122], kiti – ne [123]. Opos, kurios lieka nukritus perrištai varikozei, užgyja per 2–3 savaites.

EP poveikis apsiriboja gleivine ir pogleiviu, priešingai nei EIS, kurios metu sukelta cheminė reakcija, uždegimas ir fibrozė išplinta į gilesnius sluoksnius. Taip būtų galima paaiškinti dažnesnį SVV atsinaujinimą po EP.

Perrišus varikozę, per 2 dienas įvyksta jos trombozė, 0–5 dieną vyksta įvairaus laipsnio išeminė nekrozė, vėliau susidaro paviršinių opų, o joms užgijus lieka pogleivio fibrozė [124]. Nors tai yra lokalus, laikino poveikio gydymo metodas, neturintis įtakos patofiziologiniams PH mechanizmams, tyrimais nustatyta, kad 30 % pacientų po endoskopinio gydymo HVPG savaimė sumažėja [125, 126]. Tokiems pacientams po gydymo dažniau išnyksta SVV, sumažėja pakartotinio kraujavimo rizika ir gerėja išgyvenamumas.

Endoskopiniam perrišimui naudojami standartiniai rinkiniai, kuriuos sudaro rankena, kuri tvirtinama endoskopo išorėje, ir skaidrus cilindrinis antgalis, tvirtinamas ant endoskopo galo, o ant jo yra vienkartiniai guminiai žiedai. Esantys EP rinkiniai vienas nuo kito skiriasi tik pagal guminių žiedų skaičių (nuo 4 iki 10 žiedų) ir ne-

esminiais, įtakos SVV gydymo rezultatams neturinčiais skirtumais: žiedų suvėrimo sistema, garsu nukrintant žiedui ar antgalio skaidrumu. EP atliekamas standartine technika [127]: (1) prieš EP atliekama diagnostinė EGDS siekiant įvertinti SVV dydį ir lokalizaciją; (2) surenkamas perrišimo rinkinys; (3) perrišimas pradedamas nuo gastroezofaginės jungties ir tęsiamas proksimaline kryptimi 5–8 cm segmente (aukščiausiai iki 30–28 cm nuo viršutinių kandžių); (4) vieno EP metu paprastai uždedami 5–10 žiedų; (5) varikoze išsiurbiamą į rinkinio cilindrinį antgalį suformuojant „pseudopolipą“; varikozės siurbimas tęsiamas tol, kol dingsta regėjimo laukas; (6) išsiurbus varikoze, pasukant išorinę EP rinkinio rankeną ties varikozės pagrindu uždedamas vienas guminis žiedas; paprastai ant vieno varikozinio kamieno uždedami du žiedai maždaug 2 cm atstumu vienas nuo kito; žiedai dedami spiraline tvarka, siekiant išvengti kelių žiedų uždėjimo tame pačiame lygyje.

Kol kas nesutariama, kiek žiedų reikėtų uždėti vienos EP procedūros metu ir kaip dažnai gydymą kartoti siekiant išnaikinti SVV, taip pat kokie turėtų būti pacientų po EP stebėjimo dėl SVV atsinaujinimo intervalai. Rekomenduojamas maksimalus žiedų skaičius vieno EP metu yra 6 žiedai, nes didesnis jų skaičius nepagreitina SVV išnykimo, ilgina procedūros laiką ir didina komplikacijų (rijimo sutrikimo ir krūtinės skausmo) dažnį [128, 129].

EP efektyvumas tiesiogiai priklauso nuo laiko, per kurį SVV sunaikinamos. Todėl tiek pirmojo, tiek antrojo varikozinio kraujavimo rizika gali būti sumažinta tik pasiekus SVV išnykimą per trumpesnę laiką. Kai kurių autorių pasiūlytas 2 mėnesių intervalas tarp perrišimų [130] yra per ilgas, nes susijęs su didele kartotinio kraujavimo rizika tarp EP procedūrų iš likusių varikozijų. Kita vertus, per trumpi intervalai (1 ar 2 savaitės) didina opų nukritus žiedams dažnį ir sunkina naujų žiedų uždėjimą, dėl to gydymą gali tekti atidėti [18, 128]. Kiti autoriai rekomenduoja EP sesijas kartoti kas 4 savaites [131]. Pagal Amerikos rekomendacijas [132], intervalai tarp EP turėtų būti 2–4 savaitės.

Kad SVV išnyktų, EP reikia kartoti keletą kartų, paprastai atliekama nuo 2 iki 4 EP [126]. 1999 metais atliktoje 13 tyrimų metaanalizėje nustatyta, kad SVV išnykimas pasiektas EP kartojant vidutiniškai 3,6 karto [133]. Paprastai SVV išnykimu po EP vadinama būklė, kai atliekant endoskopinį tyrimą jų nebematyti arba jos yra per mažos, kad techniškai būtų galima atlikti EP [126]. Tyrimų ir metaanalizės duomenimis nustatyta, kad atliekant EP varikozijų išnykimas pasiekiamas 79–100 % atvejų [134–136]. Pagrindinis EP trūkumas, kaip jau minėta, yra didesnis SVV atsinaujinimo dažnis, tačiau atsinaujinusios varikozės yra gydomos tais pačiais metodais.

Kadangi SVV atsinaujina iki 48 % ligonių, kai kurie autoriai siūlo kontrolines endoskopijas pirmus metus kartoti kas 3 mėnesius [137]. Remiantis AASLD rekomendacijomis, endoskopiją rekomenduojama atlikti po 1, 3, 6 ir 12 mėnesių baigus gydymą ir tęsti kas 12 mėnesių [138]. Nepaisant dažno SVV atsinaujinimo, ankstyvas varikozinis kraujavimas pirmus metus pasitaiko nedažnai ir tik vėliau dažnis didėja [139]. Taip pat atsižvelgiant į tai, kad dažnos endoskopijos didina išlaidas, pradėta galvoti apie vėlesnes nei po 3 mėnesių kontrolines gastrokopijas. 2014 metais atliktame prospektyviajame atsitiktinių imčių tyrime [131] palyginus grupę pacientų, kuriems endoskopija buvo atlikta po 3 mėnesių baigus gydymą, su tais, kuriems pirmą endoskopija buvo atlikta po 6 mėnesių, nenustatyta statistiškai reikšmingo skirtumo pagal SVV atsinaujinimą (32 % vs 29 %,  $p=0,75$ ). Todėl autoriai siūlo pirmą kontrolinę endoskopiją atlikti po 6 mėnesių. Kiti autoriai siūlo ne tokias griežtas ir tiksliai apibrėžtas rekomendacijas – pirmą kontrolinę gastrokopiją kartoti po 3–6 mėnesių baigus gydymą ir tęsti jas kas 6–12 mėnesių [132]. Manome, kad dėl kontrolinių endoskopijų kartojimo intervalų geriausia būtų spręsti individualiai kiekvienam pacientui, atkreipiant dėmesį į SVV atsinaujinimo rizikos veiksnius.

### 3.10. Endoskopinis ultragarsinis tyrimas sergant portine hipertenzija

Pirmą kartą EUS reikšmė esant PH buvo paminėta 1980 metais. Nuo tada iki šių dienų atliekami tyrimai siekiant nustatyti, kaip galima panaudoti EUS tiriant ir gydant pacientus sergančius KC. EUS naudojimo esant PH galimybės gana plačios, pradedant varikozijų diagnostika ir baigiant vartų venos kateterizacija [140, 141] ar net intrahepatinio portosisteminio nuosrūvio suformavimu [142]. Šiuolaikiniai endosonoskopai (radialiniai, didelio dažnio, mini ultragarsiniai davikliai (UMP), endosonoskopai su doplerio efektu ir spalviniu kodavimu (CD-EUS)) leidžia pamatuoti įvairius portinės kraujotakos parametrus.

EUS leido geriau suprasti įvairius struktūrinius ir hemodinamikos pakitimus, būdingus PH, bei jų klinikinę ir prognostinę reikšmę. CD-EUS metu galima nustatyti įvairius portinės kraujotakos parametrus ir vertinti vazoaktyvių vaistų poveikį. EUS taip pat naudojamas pacientų, kuriems diagnozuota stemplės ir skrandžio venų varikozė, gydymui.

Neseniai pasirodė EUS principu pagrįsti prietaisai, kuriais galima pamatuoti varikozės sienos įtempimą bei intravarikozinį spaudimą ir taip atrinkti pacientus, ku-

riems yra didelė varikozinio kraujavimo rizika, skirti jiems profilaktinį gydymą bei stebėti atsaką.

Šiuo metu EUS nėra naudojamas visų sergančiųjų KC su PH diagnostikai, gydymui bei stebėjimui. Dauguma EUS indikacijų yra eksperimentinės, išskyrus ektopinių varikozijų diagnostiką bei endosonoskopu kontroliuojamą EIS. Pagrindinės EUS panaudojimo galimybės esant PH pateikiamos 3 lentelėje.

3 lentelė. EUS panaudojimo galimybės esant PH

EUS panaudojimo galimybės esant PH
Kolateralinės stemplės ir skrandžio kraujotakos vizualizavimas ir įvertinimas
Prognozės įvertinimas: pirmo varikozinio kraujavimo, pakartotinio varikozinio kraujavimo, varikozijų atsinaujinimo po endoskopinio gydymo
Hemodinamikos pokyčių įvertinimas ( <i>v. gastrica sinistra</i> ir <i>v. azygos</i> )
Skrandžio ir ektopinių dvylikapirštės žarnos varikozijų diagnostika
Varikozijų gydymas: EUS kontroliuojama EIS, skrandžio varikozijų obliteracija ir gydymo efektyvumo įvertinimas

**EUS ir stemplės bei skrandžio venų varikozė.** EUS metodu galima pamatyti SVV, kurios atrodo kaip ovalios anechogeniškos struktūros, išsidėsčiusios stemplės pogleivyje. Ankstesniuose tyrimuose, kuriuose buvo naudojami žemo dažnio EUS davikliai, nustatyta, kad EUS jautrumas diagnozuojant SVV yra mažesnis nei endoskopinio tyrimo ir yra susijęs su SVV laipsniu: 14 % – jei SVV yra pirmo laipsnio, 50 % – jei SVV yra antro laipsnio ir 78 % – jei SVV yra trečio laipsnio [143]. Kiti tyrimai taip pat patvirtino, kad kuo didesnis SVV laipsnis, nustatomas endoskopijos metu, tuo didesnis EUS jautrumas jas diagnozuojant [144]. Vėlesni tyrimai, kuriuose buvo naudojami aukšto dažnio UMP, įstumiami per endoskopo darbinį kanalą ir nesukeliantys varikozijų suspaudimo, nustatė, kad EUS diagnostinis tikslumas diagnozuojant SVV yra toks pat, kaip ir endoskopinio tyrimo [145, 146].

Skrandžio venų varikozė atliekant EUS tyrimą atrodo kaip išsiplėtusios, vingiuotos anechogeniškos struktūros pogleivyje [143]. Nemažai tyrimų patvirtino, kad EUS jautrumas diagnozuojant skrandžio varikozę yra didesnis nei endoskopijos [143, 147, 148]. EUS ypač vertingas esant skrandžio varikozei tais atvejais, kai jos atrodo kaip skrandžio pogleivio dariniai arba jų lokalizacija yra netipiška. CD-EUS leidžia jas atskirti nuo kitų pakitimų ir taip išvengti biopsijos iš išsiplėtusių pogleivio venų.

**EUS ir lykinės venos pakitimai.** Nustatyta, kad asmenims, sergantiems KC su portine hipertenzija, būdingas lykinės venos išsiplėtimas [149]. Manoma, kad lykinė vena plečiasi dėl to, kad esant PH per šią veną nuteka didžioji kraujo dalis iš vartų venos į sisteminę kraujotaką. Nustatyta, kad lykinės venos skersmuo gerai koreliuoja su kepenų funkcijos nepakankamumo klase, vertinama pagal CTP klasifikaciją [149]. Kiti tyrėjai statistiškai reikšmingo platesnio sergančiųjų KC lykinės venos skersmens nenustatė [150, 151]. Galimos ir kitos priežastys, dėl kurių plečiasi lykinė vena: stazinis širdies nepakankamumas, apatinės tuščiosios venos trombozė, plaučių tromboembolija ar arterioveninės fistulės [152].

Sergant kepenų ciroze kraujo tėkmės greitis lykinėje venoje yra 4–6 kartus didesnis nei sveikų asmenų. Kraujo tėkmės matavimas CD-EUS lykinėje venoje atspindi kraujo tėkmę per kolateralines venas ir varikozes [153]. Kassem nustatė, kad gydant varikozes EIS, lykinėje venoje keičiasi hemodinamika: reikšmingai padidėja lykinės venos skersmuo ( $p < 0,001$ ) ir kraujo tėkmės tūrio indeksas ( $p = 0,001$ ), tačiau statistiškai reikšmingų maksimalaus greičio lykinėje venoje pakitimų nebuvo ( $p > 0,05$ ) [150]. Tik nedaug tyrimų patvirtina EUS vertę tiriant hemodinamikos pokyčius lykinėje venoje. CD-EUS tinkamumas matuojant kraujo tėkmės greitį lykinėje venoje buvo pademonstruotas tyrime, kuriame jis buvo palygintas su standartiniu termodiliucijos metodu (koreliacijos koeficientas 0,875) [154]. CD-EUS buvo naudotas siekiant įvertinti ūminį hemodinamikos atsaką po somatostatino ir oktreetido infuzijos į vartų venos kraujotaką. Tyrimo rezultatai parodė, kad per 10 minučių po vazoaktyvių vaistų suleidimo pradinis kraujotakos lykinėje venoje greitis sumažėjo, palyginus su placebo grupe [154].

**EUS ir kairės skrandžio venos pakitimai.** Kairė skrandžio vena – pagrindinė stemplės varikozės „maitinanti“ vena. Hino nagrinėjo morfologinius ir hemodinaminius kairės skrandžio venos pokyčius ir jų įtaką SVV susiformuoti [155]. Šiame tyrime nustatyta, kad kairės skrandžio venos kamieno skersmuo didėjant SVV laipsniui taip pat didėja ir kad kairės skrandžio venos šakojimosi tipas yra susijęs su SVV išsivystymu. Dominuojanti priekinė šaka gali būti atsakinga už kraujo iš kairės skrandžio venos nukreipimą link varikozių [155].

Tyrimų duomenimis, didesnė SVV atsinaujinimo po gydymo rizika yra tada, kai dominuoja priekinė kairės skrandžio venos šaka ir CD-EUS metu registruojama didelio greičio ( $\geq 12$  cm/s) hepatofugalinė kraujotaka [155, 156]. Kuramochi, atlikęs CD-EUS 68 pacientams prieš ir po endoskopinio stemplės varikozių perrišimo, nu-



statė, kad didesnė SVV atsinaujinimo po gydymo rizika buvo tiems, kurie turėjo dominuojančią priekinę kairės skrandžio venos šaką ir kurioje buvo didelis kraujotakos greitis [157].

**EUS ir stemplės venų varikozės slėgio matavimas.** Siekiant kuo tiksliau prognozuoti varikozinio kraujavimo riziką ir žinant, kad ji yra susijusi su intravarikoziniu spaudimu, EUS bandoma pritaikyti spaudimui varikozinėje venoje matuoti. Jackson 1999 metais didelio dažnio endosonoskopu pamatavo stemplės venų varikozės sienos storumą ir kontroliuodamas EUS punktavo varikozę bei tiesiogiai pamatavo intravarikozinį spaudimą [158]. Siekdamas išvengti varikozinio kraujavimo po tiesioginio intravarikozinio spaudimo matavimo, Miller sukūrė neinvazinį EUS pagrįstą prietaisą intravarikoziniam spaudimui išmatuoti [159, 160]. Buvo nustatytas nedidelis klaidų dažnis (<10 %) ir gera koreliacija su tikruoju intravarikoziniu spaudimu (koreliacijos koeficientas 0,96). Tačiau kol kas tai išbandyta tik su „varikozės modeliu“, o klinikinių tyrimų dar neatlikta. Pontes [161] pasiūlė spaudimą varikozėje stebėti naudojant CD-EUS manometriją. Varikozės spaudimas buvo sėkmingai nustatytas 26 iš 28 pacientų ir rezultatus palyginus su HVPG matavimais paaiškėjo, kad varikozinių spaudimas reikšmingai koreliavo su HVPG (koreliacijos koeficientas 0,64,  $p < 0,001$ ).

**EUS reikšmė gydant varikozę.** Kaip jau minėta, EP yra pagrindinis SVV gydymo metodas, tačiau susijęs su didesniu SVV atsinaujinimo dažniu. Todėl Nagamine, siekdamas sumažinti SVV atsinaujinimo po EP dažnį atliko bandomąjį tyrimą, kuriame panaudojo modifikuotą EP metodą – EP kartu su EUS. Stemplės venų varikozė prieš perrišimą buvo aiškiai identifikuojama atliekant EUS [162]. Nustatyta, kad šis modifikuotas metodas saugus ir efektyvus. Tačiau daugiau tokių tyrimų, kuriuose būtų atliktas EUS kontroliuojamas EP nebuvo atlikta.

Tiesioginis sklerozuojančių medžiagų suleidimas į varikozę kontroliuojant procedūrą EUS mažina EIS procedūrų, reikalingų SVV išnykimui pasiekti, skaičių ir SVV atsinaujinimo dažnį po gydymo [163]. Palyginus EIS su EUS kontroliuojamu EIS [164] paaiškėjo, kad pastarasis gydymo metodas yra ne tik saugus ir veiksmingas SVV gydymo metodas, bet ir susijęs su mažesniu ir vėlesniu SVV atsinaujinimu po gydymo.

EUS gali būti naudojamas skrandžio varikozijų gydymui – suleidžiant klijų į skrandžio varikozes [165, 166].

Ektopinės dvylikapirštės žarnos varikozės gali sukelti didelį ir gyvybei grėsmingą kraujavimą. EUS yra naudingas patvirtinant ektopinių varikozijų diagnozę arba esant jų įtarimui, arba prieš pat endoskopinį gydymą.

**EUS ir stemplės kolateralinės venos.** Kolateralinės venos aplink stemplę randamos tik tiems asmenims, kuriems yra diagnozuota stemplės venų varikozė, o kontrolinės grupės asmenims jų nerandama [167]. Kolateralinės venos pagal jų išsidėstymą *muscularis externa* atžvilgiu, remiantis tyrimų rezultatais [167, 168] ir 2010 metais japonų pasiūlyta klasifikacija [112], yra skirstomos į tris grupes:

1. artimosios (periezofaginės; peri-ECV; angl. *peri-esophageal collateral veins*) – tai grupė mažų kolateralijų, kurios yra išsidėčiusios šalia *muscularis externa*;
2. tolimesios (paraefozofaginės; para-ECV; angl. *para-esophageal collateral veins*) – stambesnės venos, einančios lygiagrečiai su stemple, atitolusios nuo *muscularis externa*;
3. jungiančiosios kolateralinės venos (PV, angl. *perforating veins*), kurios jungia peri-ECV arba para-ECV venas su išsiplėtusiomis pogleivio venomis. Išsami kolateralinių venų klasifikacija pateikiama 4 lentelėje.

4 lentelė. Kolateralinių venų klasifikacija

Kolateralinės venos	yra (+) / nėra (-); dydis	
	PV (+)	PV (-)
<b>Jungiančiosios venos (PV):</b>		
<b>Periezofaginės venos (peri-ECV):</b>	peri-ECV (+): $\geq 2$ mm	<2 mm
	peri-ECV (-)	
<b>Paraefozofaginės venos (para-ECV):</b>	para-ECV (+): $\geq 5$ mm	<5 mm
	para-ECV (-)	

Tyrimais siekiama nustatyti kolateralinių venų, diagnozuojamų atliekant EUS, ryšį su SVV išsivystymu, varikozinio kraujavimo rizika bei varikozijų atsinaujinimu po gydymo.

## 4. TYRIMO METODIKA

### **Mūsų tyrimą sudarė dvi dalys:**

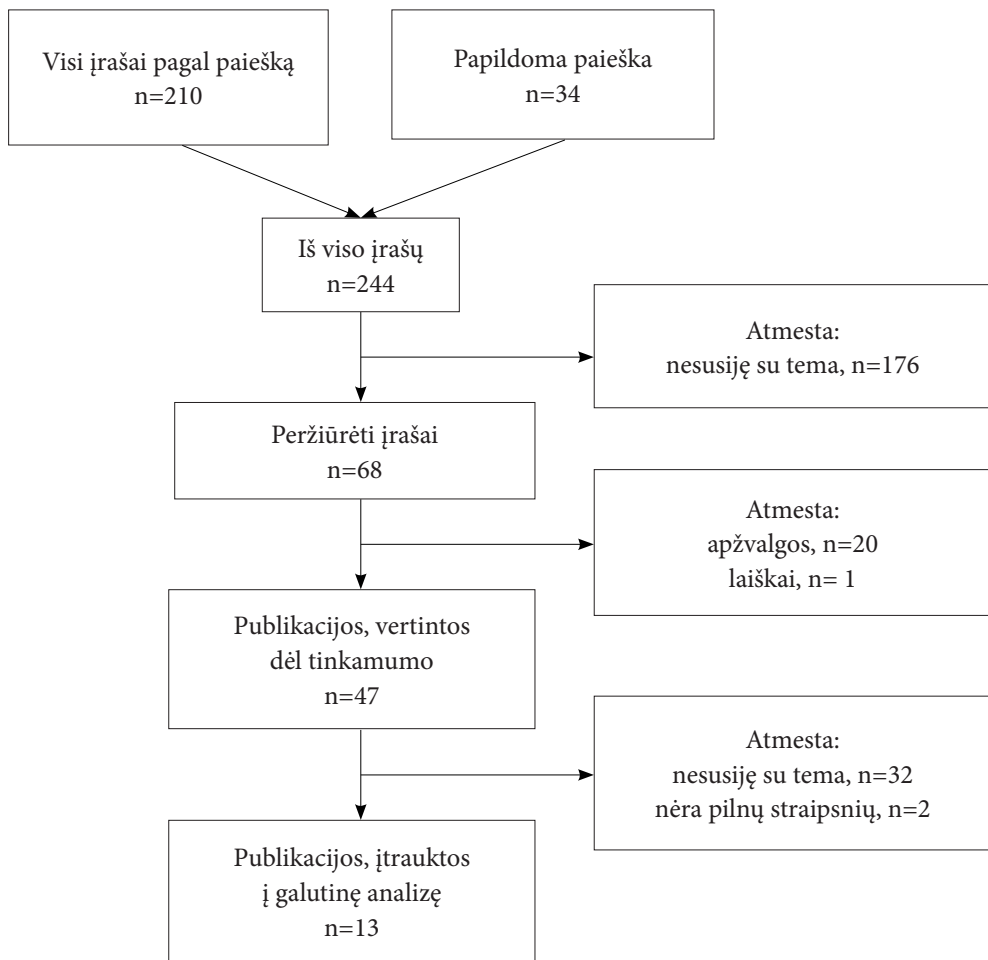
1. Sisteminė literatūros analizė: kolateralinių venų, diagnozuojamų endoskopiniu ultragarsiniu tyrimu, reikšmė prognozuojant SVV atsinaujinimą po endoskopinio gydymo.
2. Klinikinis tyrimas.

### **4.1. Literatūros paieška, įtraukimo kriterijai ir analizė**

Į sisteminę analizę įtrauktos iki 2013 metų anglų kalba paskelbtos publikacijos apie tyrimus, kuriuose buvo nagrinėjama EUS metu diagnozuojamų kolateralinių venų reikšmė SVV atsinaujinimui po endoskopinio gydymo. Publikacijų ieškota naudojantis *PubMed* ir *Embase* duomenų bazėmis. Paieškai naudoti raktiniai žodžiai: „endosonography“ or „endoscopic ultrasound“ and „portal hypertension“ or „esophageal varices“ or „variceal recurrence“ or „endoscopic band ligation“ or „endoscopic injection sclerotherapy“. Ieškant papildomų publikacijų buvo peržiūrėti jau atrinktų straipsnių literatūros sąrašai, atmestos giminingos publikacijos. Publikacijų paieškos ir atrankos eiga pateikiama 7 paveiksle.

Į galutinę analizę įtraukėme visas publikacijas, kuriose buvo analizuojamos EUS metu diagnozuotos kolateralinės venos, kaip galimi SVV atsinaujinimo po endoskopinio gydymo rizikos veiksniai. Į analizę buvo įtrauktos šios publikacijos: (1) prospektyvieji arba retrospektyvieji tyrimai; (2) publikuoti kaip recenzuojami straipsniai; (3) pacientai: kuriems SVV buvo gydyta endoskopiškai (EP, EIS arba derinant šiuos metodus) pirminei arba antrinei profilaktikai ir kurie po gydymo buvo stebėti dėl SVV atsinaujinimo; (4) diagnostikos metodai: EUS, kurio metu skrandžio / kardiijos srities ir (ar) stemplės kolateralinės venos buvo vertintos kaip galimi SVV atsinaujinimo po gydymo rizikos veiksniai.

Iš įtrauktų į sisteminę apžvalgą straipsnių išrinkti duomenys: informacija apie publikaciją (autorius, publikacijos metai, šalis); tyrimo tipas, trukmė; ištirtų pacientų skaičius; demografiniai pacientų duomenys; klinikiniai pacientų duomenys (portinės hipertenzijos priežastis, SVV laipsnis prieš gydymą); endoskopinio gydymo metodas; pacientų stebėjimo trukmė; kada buvo atliktas EUS tyrimas; EUS radiniai; SVV atsinaujinimo laikas ir atsinaujinimo rizikos veiksniai.



7 pav. Publikacijų atranka

Statistinė analizė buvo pagrįsta atsitiktinio efekto modeliu (angl. *random effect model*). Rezultatai buvo išreikšti rizikos santykiais su 95 % PI. Tyrimų heterogeniškumas buvo įvertintas naudojant chi kvadrato testą ir  $I^2$  matavimą ( $p < 0,1$ ;  $I^2 > 25\%$ ). Analizė buvo atlikta naudojant *ReviewManager 5.2* (*The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration Copenhagen, 2012*).

## 4.2. Klinikinio tyrimo metodika

### 4.2.1. Tiriamieji asmenys

Šis klinikinis tyrimas atliktas 2011–2014 metais Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose (VUL SK). Jį atlikti gautas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas Nr. 158200-07-368-95 (2011 07 07) (žr. priedą).

Tyrimui atlikti prospektyviai buvo surinkti 40 ligonių, gydytų VUL SK Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centre, duomenys. Į tyrimą įtraukti pilnamečiai asmenys, sergantys įvairios etiologijos kepenų ciroze su intrahepatine portine hipertenzija, kuriems endoskopiškai diagnozuota stemplės venų varikozė ir nustatytos indikacijos atlikti endoskopinį varikozinių perrišimą guminiais žiedais.

Varikozinių EP indikacijos buvo nustatytos remiantis Baveno V portinės hipertenzijos sutarimu (5 lentelė) [17].

5 lentelė. Indikacijos SVV endoskopiniam gydymui

Indikacija EP	Paaiškinimas	Tikslas
<b>Pirminė profilaktika</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• nėra buvę varikozinio kraujavimo</li><li>• endoskopiškai diagnozuojama vidutinio ar didelio laipsnio stemplės venų varikozė (F2/F3) su/be padidėjusios kraujavimo rizikos RŽ</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• išvengti pirmo varikozinio kraujavimo epizodo</li></ul>
<b>Antrinė profilaktika</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• buvęs varikozinis kraujavimas</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• išvengti varikozinio kraujavimo asikartojimo</li></ul>

- Įtraukimo į tyrimą kriterijai:
  1. Vyresni nei 18 metų amžiaus pacientai, sergantys įvairios etiologijos KC su intrahepatine PH.
  2. Endoskopiškai diagnozuota F2 arba F3 laipsnio stemplės venų varikozė [112].
  3. Remiantis Baveno V portinės hipertenzijos sutarimu nustatytos indikacijos atlikti endoskopinį stemplės venų varikozės gydymą – perrišimą [17].
  4. Nėra kontraindikacijų atlikti endoskopinį stemplės venų varikozės gydymą.
  5. Pasirašytas informuoto asmens sutikimas.

- Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:
  1. Nepilnamečiai asmenys.
  2. Paciento atsisakymas dalyvauti tyrime.
  3. Pažengusi kepenų ląstelių karcinoma – C stadija pagal Barselonos kepenų vėžio (angl. *Barcelona Clinic Liver Cancer*) klasifikaciją.
  4. I tipo hepatorenalinis sindromas.
  5. 3–4 laipsnio hepatinė encefalopatija.
  6. Nėštumas.
  7. Sunkios gretutinės ligos, dėl kurių neįmanoma dalyvauti tyrime pagal numatytą tyrimo protokolą (tai gali būti onkologinės ligos, dekompensuotos širdies ir kraujagyslių, plaučių, inkstų, psichinės ar neurologinės ligos).

#### 4.2.2. Tyrimo eiga

Dalyvauti tyrime buvo kviečiami kepenų ciroze sergantys pacientai, kurie kreipėsi konsultacijos į VUL SK konsultacijų poliklinikos gastroenterologą (tyrime dalyvauti sutikę tiriamieji planine tvarka buvo hospitalizuoti į VUL SK Hepatologijos ir gastroenterologijos skyrių) arba stacionare gydomi pacientai, kurie atitiko įtraukimo į tyrimą kriterijus.

Kepenų cirozė buvo diagnozuota remiantis klinikiniais, laboratoriniais ir instrumentinių tyrimų šios ligos diagnostikos kriterijais. Esant neaiškiai etiologijai ir nesant kontraindikacijų atlikti kepenų biopsiją, KC buvo patvirtinta histologiškai.

Iš visų tiriamųjų buvo surinkta anamnezė, įvertinta jų bendra būklė, atliktas įprastinis ligonio fizinis ištyrimas. Anamnezės duomenys surinkti apklausiant tiriamuosius ir iš medicininės dokumentacijos, pažymint duomenų lentelėje paciento kodą, amžių, lytį, kepenų cirozės etiologiją ir buvusius varikozinius kraujavimus.

Kepenų funkcijos nepakankamumas vertintas naudojant CTP klasifikaciją: A klasės kepenų funkcijos nepakankamumas (5–6 balai), B klasės kepenų funkcijos nepakankamumas (7–9 balai), C klasės kepenų funkcijos nepakankamumas (> 9 balų) (6 lentelė).

Taip pat buvo suskaičiuoti galutinės stadijos kepenų ligos modelio (MELD, *model of end-stage liver disease*) balai, pasinaudojant internetine skaičiuokle.

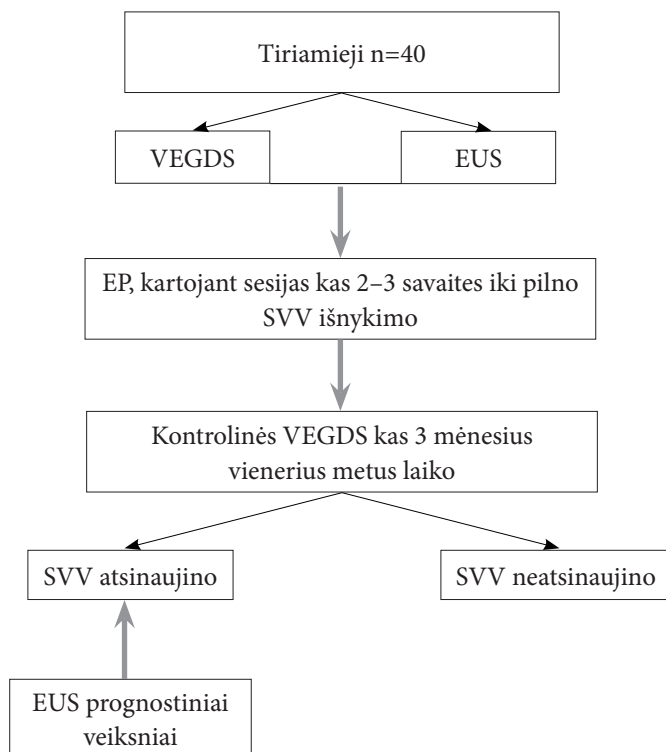
6 lentelė. Kepenų funkcijos nepakankamumo klasės pagal CTP klasifikaciją

Rodiklis	1 balas	2 balai	3 balai
Serumo bilirubinas, $\mu\text{mol/l}$	34	34–50	>50
Serumo albuminai, g/l	>35	28–35	<28
INR	<1,7	1,7–2,3	>2,3
Ascitas	nėra	nedidelis	vidutinis/didelis
Encefalopatija	nėra	1–2 laipsnio	3–4 laipsnio

CTP klasės ir MELD balų skaičius buvo suskaičiuoti naudojantis VUL SK Laboratorinės diagnostikos centre tirtais kraujo mėginiais ir ultragarsinio tyrimo duomenimis. Per naktį nevalgiusiems pacientams buvo paimama veninio kraujo laboratoriniams trombocitų skaičiaus ( $\text{mm}^3$ ), bendrojo bilirubino ( $\mu\text{mol/l}$ ), albuminų (g/l), kreatinino ( $\mu\text{mol/l}$ ), SPA, INR tyrimams. Tą patį rytą pacientams buvo atliekama vidaus organų sonoskopija įvertinant ascito kiekį ir blužnies dydį (mm).

Vertinant trombocitų skaičių, vertės  $\text{mm}^3$  buvo suskirstytos į dvi grupes: trombocitų skaičius  $<100\,000\ \text{mm}^3$  arba  $\geq 100\,000\ \text{mm}^3$ . Taip pat buvo suskaičiuotas trombocitų skaičiaus  $\text{mm}^3$  ir blužnies dydžio mm santykis (trombocitai,  $\text{mm}^3$ /blužnis, mm), o gautos vertės taip pat suskirstytos į dvi grupes:  $\leq 909$  ir  $>909$ . Trombocitų skaičiaus ir trombocitų / blužnies santykio grupės buvo sudarytos remiantis E. Giannini ir bendraautorių pasiūlymais, kaip vienos iš galimų stemplės venų varikozės prognostinių veiksnių [169].

Tolesnę tyrimo eigą suskirstėme į tris etapus. I etape tiriamiesiems buvo atlikta videoezofagogastroduodenoskopija (VEGDS), endoskopinis ultragarsinis tyrimas (EUS) ir pirmasis endoskopinis SVV perrišimas. Visos šios trys procedūros viena paskui kitą iš eilės buvo atliktos tą pačią dieną VUL SK Minimaliai invazinės chirurgijos ir endoskopinės diagnostikos skyriaus operacinėje intraveninėje nejautoje mažiausiai 6 valandas nevalgusiam pacientui. Kiekvienam tiriamajam buvo paskirta profilaktinė antibiotikų dozė prieš išvežant į operacinę ir tos dienos vakare. II etape tiriamiesiems kas 2–3 savaites buvo atliekami kartotiniai perrišimai tol, kol buvo pasiektas SVV išnykimas. III etapas apėmė diagnostines kontrolines VEGDS, kurios buvo kartojamos pasiekus SVV išnykimą kas 3 mėnesius vienerius metus. Tyrimo eiga pavaizduota 8 paveiksle.



8 pav. Klinikinio tyrimo eiga

#### 4.2.2.1. Diagnostinė endoskopija

Pirmiausia visiems tiriamiesiems buvo atlikta diagnostinė VEGDS, kurios metu buvo įvertinti ir aprašyti portinės hipertenzijos endoskopiniai požymiai stemplėje – stemplės venų varikozė. VEGDS atliko du skyriaus endoskopuotojai naudodami tiesinės optikos *Olympus* (Japonija) *Evis Exera II* videoendoskopus (GIF-Q165 arba GIF-H180). Šių videoendoskopų skirtumai neturi jokios įtakos vertinant SVV. SVV vertintos ištraukiant endoskopą, išsiurbiant orą iš skrandžio ir įpučiant oro į stemplę. VEGDS metu SVV buvo klasifikuojamos remiantis Japonų portinės hipertenzijos draugijos (*The Japan Society for Portal Hypertension*) pasiūlyta klasifikacija: pakitimai stemplėje buvo įvertinti pagal keturis pagrindinius požymius: SVV lokalizaciją, laipsnį (dydį), spalvą ir RŽ varikozijų paviršiuje (7 lentelė).



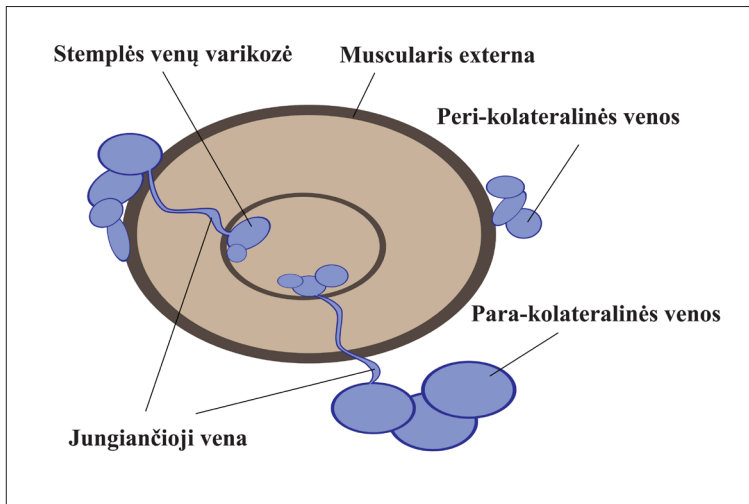
7 lentelė. Stemplės venų varikozės endoskopinis įvertinimas

Stemplės venų varikozė	Paiškinimas
<b>Lokalizacija:</b>	viršutinis trečdalis
	vidurinis trečdalis
	apatinis trečdalis
<b>Laipsnis:</b>	F0
	F1
	F2
	F3
<b>Spalva:</b>	baltoji varikozė
	melsvoji varikozė
<b>RŽ:</b>	yra
	nėra

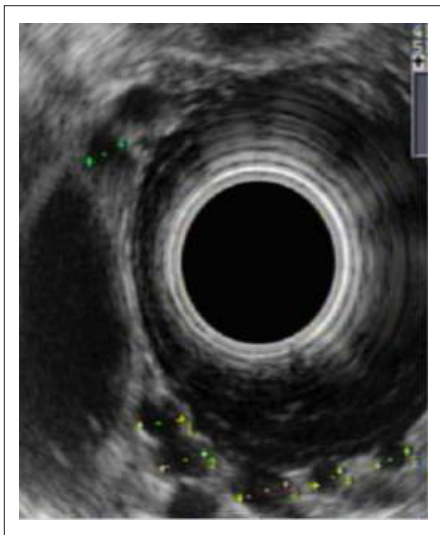
#### 4.2.2.2. Endoskopinis ultragarsinis tyrimas

Po diagnostinės VEGDS ir prieš EP tiriamiesiems buvo atliktas EUS tyrimas, kurio metu įvertintos ir aprašytos veninės kolateralės, esančios už stemplės sienos (*muscularis externa*). Visiems pacientams tyrimą atliko vienas endoskopusotojas naudodamas radialinį 360° 5–12 MHz endosonoskopą *Olympus GF-UE 160-AL5* (Japonija). Kolateralinės venos EUS metu buvo vertintos skenuojant nuo gastroezofaginės jungties (diagnostinės VEGDS metu buvo pažymėtas jungties atstumas nuo viršutinių kandžių centimetrais), traukiant endosonoskopą proksimaline kryptimi 5 cm segmente. EUS metu rasti pakitimai aprašyti remiantis 2010 metais japonų pasiūlyta klasifikacija (*General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2nd edition); The Japan Society for Portal Hypertension, Tokyo, Japan*). EUS tyrimo metu matytos stemplės kolateralinės venos buvo suskirstytos į tris grupes (9–13 pav.):

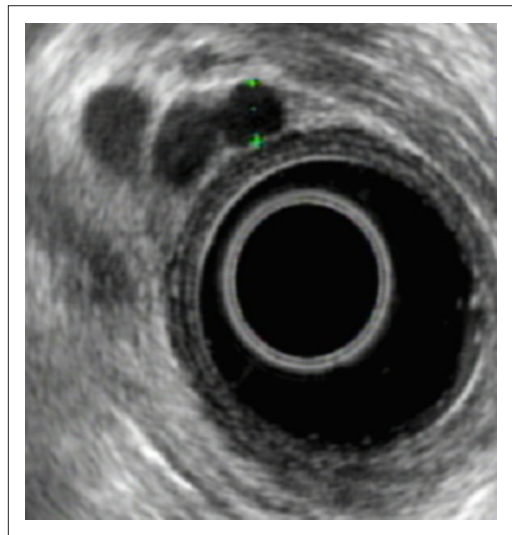
1. artimosios kolateralinės venos (periezofaginės; peri-ECV; angl. *peri-esophageal collateral veins*), kurios išsidėsčiusios šalia *muscularis externa*;
2. tolimosios kolateralinės venos (paraezofagines; para-ECV; angl. *para-esophageal collateral veins*), einančios lygiagrečiai su stemple, atitolusios nuo *muscularis externa*;
3. jungiančiosios kolateralinės venos (angl. *perforating veins* – PV), kurios jungia peri-ECV arba para-ECV su išsiplėtusiomis pogleivio venomis.



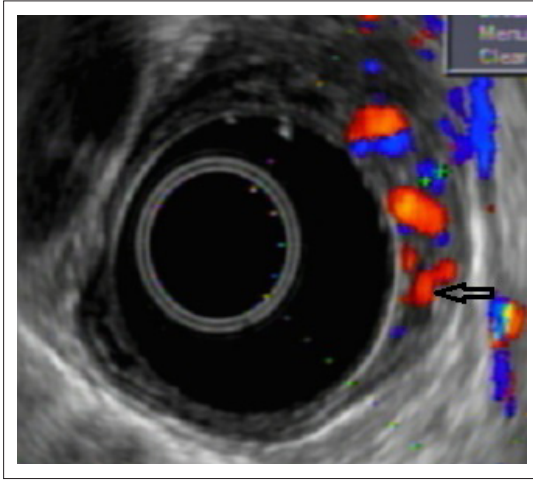
9 pav. Stemplės kolateralinių venų, diagnozuojamų atliekant EUS schema



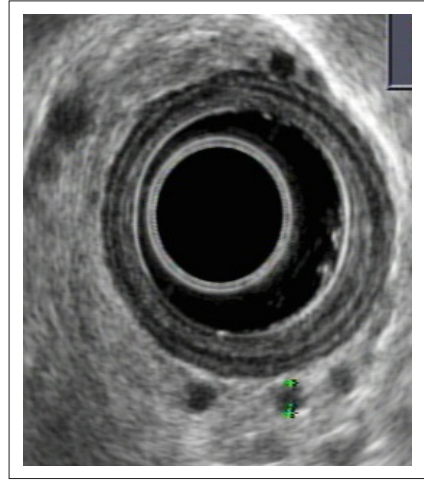
10 pav. Kolateralinės venos aplink stemplę



11 pav. Kolateralinės venos aplink stemplę



12 pav. Jungiančioji vena, matoma EUS metu



13 pav. Kolateralinės venos aplink stemplę

Pagal dydį peri-ECV ir para-ECV buvo suskirstytos į dideles ir mažas kolateralines venas: didelėmis buvo vadinamos peri-ECV, jei jų skersmuo buvo  $\geq 2$  mm, ir para-ECV, jei jų skersmuo buvo  $\geq 5$ ; mažomis buvo vadinamos peri-ECV, jei jų skersmuo buvo  $< 2$  mm, ir para-ECV, jei jų skersmuo  $< 5$  mm. Vertinant jungiančiąsias venas buvo žymima PV (+), jei jos buvo nustatomos ir PV (-), jei jų nustatyta nebuvo. Pagal dydį jungiančiųjų venų neskirstėme. Kadangi buvo atvejų, kai vienam tiriamajam nustatyti keli ECV tipai ir skirtingi jų dydžiai, siekiant apjungti turimus duomenis ir nustatyti galimus rizikos veiksnius, kolateralines venas nusprendėme sugrupuoti. Vertinome atskirų kolateralinių venų įtaką SVV atsinaujinimui. Didelių ECV tipui priskyrėme atvejus, kai EUS metu buvo randama nors viena didelė ECV, nežiūrint į tai, ar kartu turėjo ir mažų ECV, ir mažų ECV grupei priskyrėme tuos atvejus, kai buvo nustatytos mažos ECV. Jeigu tiriamajam atliekant EUS nebuvo nustatyta vienokio ar kitokio ECV tipo, tai jis buvo priskiriamas mažų ECV grupei. Taip pat kolateralinės venos, nepriklausomai nuo jų dydžio buvo suskirstytos į daugybines kolateralines venas, kai buvo suskaičiuoti penki ir daugiau ECV spindžiai, ir pavienes kolateralines venas, kai ECV spindžių buvo mažiau nei 5 (8 lentelė).

8 lentelė. Stemplės kolateralinių venų vertinimas EUS metu

Kategorija	Subkategorija	
<b>Jungiančiosios venos (PV)</b>	yra (+)	
	nėra (-)	
<b>Stemplės kolateralinių venų (ECV) tipas ir dydis</b>	peri-ECV	mažos, <2 mm
		didelės, ≥2 mm
	para-ECV	mažos, <5 mm
		didelės, ≥5 mm
<b>Stemplės kolateralinių venų (ECV) skaičius</b>	daugybinės	≥5 spindžiai
	pavienės	<5 spindžiai

#### 4.2.2.3. Endoskopinis stemplės venų varikozės perrišimas

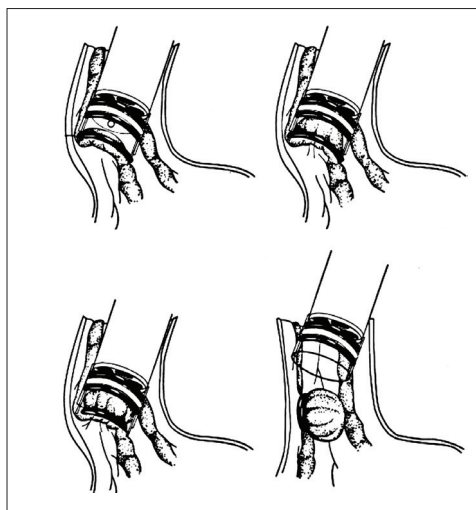
Atlikus minėtus diagnostinius tyrimus visiems tiriamiesiems buvo atliktas endoskopinis SVV gydymas – perrišimas guminiiais žiedais. Perrišimui naudojome standartinių rinkinių *Boston Scientific Super7*, kurį sudaro rankena ir septyni vienkartiniai guminiai žiedai (14 pav.). EP metu standartinė technika buvo perrišti stambieji SVV kamienai, sunaudojant skirtingą žiedų skaičių individualiai kiekvieno paciento atveju (15 pav.). Gerti buvo leidžiama tos dienos vakare, o valgyti pusiau trintą maistą – kitą dieną po gydymo.

Po EP pacientai buvo išrašyti ambulatoriniam gydymui, rekomenduojant standartinę omeprazolio dozę dviem savaitėms (opų nukritus žiedams gydymui ir kraujavimo iš jų prevencijai). Neselektyvūs BAB tyrimo laikotarpiu nebuvo paskirti nepriklausomai nuo to, ar SVV buvo gydytos pirminės ar antrinės profilaktikos tikslu.

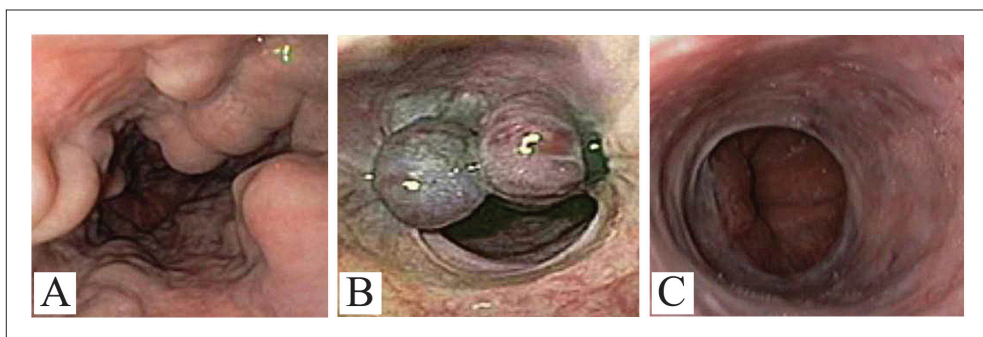
Po 2–3 savaičių tiriamieji planine tvarka vėl buvo hospitalizuoti į VUL SK Hepatologijos ir gastroenterologijos skyrių pakartotiniam SVV endoskopiniam gydymui. Perrišimo sesijos tam pačiam ligoniui buvo kartojamos kas 2–3 savaites, kol SVV išnyko. SVV išnykimu po kartotinio endoskopinio perrišimo vadinome būklę, kai po 2–3 savaičių kartojant VEGDS po paskutinės perrišimo sesijos varikozės neidentifikuojamos (F0) arba jos yra per mažos (F1), kad techniškai būtų įmanoma atlikti perrišimą (16 pav.). Dėl SVV išnykimo sprendė du skyriaus endoskopoautojai.



14 pav. EP rinkinys



15 pav. EP technika: schema



16 pav. Stemplės venų varikozė (A), perrišti SVV mazgai (B), SVV išnykimas po kartotinių EP sesijų (C)

#### 4.2.2.4. Pacientų stebėjimas po gydymo ir grupių sudarymas

Išnykus SVV, ligoniai dėl SVV atsinaujinimo po EP buvo stebėti atliekant diagnostines VEGDS ambulatoriškai. Visos kontrolinės VEGDS atliktos Minimaliai invazinės chirurgijos ir endoskopinės diagnostikos skyriuje sukėlus vietinę lidokaino arba, esant indikacijų, intraveninę nejautrą. Kontrolinės VEGDS kiekvienam tiriamajam buvo kartojamos kas 3 mėnesius iki SVV atsinaujinimo. Maksimalus stebėjimo laikotarpis buvo 12 mėnesių. Kontrolinių VEGDS gydytojas endoskopuotojas vertino, ar nėra SVV atsinaujinimo. SVV atsinaujinimu po endoskopinio perrišimo vadinome būklę, kai endoskopiškai buvo nustatytas naujas varikozijų išsiplėtimas arba likusių varikozijų padidėjimas ir (arba) „raudonų ženklų“ atsiradimas, lyginant

su ankstesniais vaizdais. Sprendimas dėl SVV atsinaujinimo buvo priimtas dviejų endoskopuotojų sutarimu.

Tiriamąjį dalyvavimą klinikiniame tyrime pabaigė – tai laikas, kai diagnozuotas SVV atsinaujinimas. Pasibaigus dalyvavimui tyrime visiems pacientams, kuriems EP buvo atliktas antrinė varikozinio kraujavimo profilaktikai, buvo paskirti neselektyvūs BAB ir jie buvo siunčiami ambulatoriniam gydytojo gastroenterologo stebėjimui.

Pagal SVV atsinaujinimą tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes: atsinaujinusių – A grupę ir neatsinaujinusių – ne-A grupę. A grupei priskyrėme tiriamuosius, kuriems per vienerius stebėjimo metus SVV atsinaujino. Ne-A grupei priskyrėme pacientus, kuriems per vienerius stebėjimo metus SVV neatsinaujino. Atsinaujinusių grupėje taip pat išskyrėme pogrupį – ankstyvą SVV atsinaujinimą ir priskyrėme tuos tiriamuosius, kuriems SVV atsinaujinimas diagnozuotas per 6 mėnesius ir mažiau po išnykimo.

Lygindami šias grupes ieškojome rizikos veiksnių, kurie galėtų lemti SVV atsinaujinimą, vertindami prieš endoskopinį perrišimą EUS metu aprašytas kolateralines venas.

#### 4.2.2.5. Statistinės analizės metodai

**Tyrimo imtis.** Tyrimo imtis suskaičiuota remiantis literatūros duomenimis, mūsų retrospektyviais duomenimis, taip pat atsižvelgiant į tai, kad bėgant laikui SVV atsinaujinimų skaičius arba nesikeis arba atsinaujinimo atvejų daugės. Tikimasi, kad per 6 mėnesius SVV atsinaujinusių grupėje didelės kolateralinės venos sudarys apie 65 % atvejų, o neatsinaujinusių grupėje – apie 15 %. Imties dydis ( $N=2n'$ ), reikalingas pasiekti 80 % galią su pasiklovimo lygmeniu 0,05, lyginant SVV atsinaujinusių ir neatsinaujinusių grupes skaičiuotas pagal šią formulę:

$$n' = \frac{n}{4} \left( 1 + \sqrt{1 + \frac{4}{n|\pi_c - \pi_t|}} \right)^2$$

$$n = \frac{[\xi_{1-\alpha/2} \sqrt{2 \bar{\pi}(1 - \bar{\pi})} + \xi_{1-\beta} \sqrt{\pi_c(1 - \pi_c) + \pi_t(1 - \pi_t)}]^2}{(\pi_c - \pi_t)^2}$$

$\xi_{1-\alpha/2}$ ,  $\xi_{1-\beta}$  – standartinio normaliojo skirtinio kvantiliai;  $\pi_c$  – didelių kolateralinių venų proporcija neatsinaujinusių per 12 mėnesių grupėje;  $\pi_t$  – didelių kolateralinių venų proporcija atsinaujinusių per 12 mėnesių grupėje.

$$\beta = 0.20; \alpha = 0.05;$$

$$\xi_{1-\alpha/2} = 1.96;$$

$$\xi_{1-\beta} = 0.84.$$

Minimalus reikalingas imties dydis su 80 % galia ir reikšmingumo lygiu 0,05 yra 36 pacientai.

Statistinei analizei naudota „Microsoft Excel“ ir SPSS 17.0 statistinės programos. Tolydieji kintamieji pateikti vidurkiais ir standartiniais nuokrypiais. Tolydžiųjų kintamųjų normalusis pasiskirstymas patikrintas naudojant Shapiro–Wilko testą. Dviejų nepriklausomų imčių vidurkiai lyginti naudojant Studento kriterijų arba Mann–Whitney U testą. Kategorinių dydžių ryšys vertintas taikant chi kvadrato testą ar tikslųjį Fisherio kriterijų. Daugiau nei dvi kategorijas turinčių rodiklių poriniams palyginimams pritaikytas chi kvadrato testas su Bonferroni pataisa. Taip pat buvo atlikta vienmatė ir daugiamatė dvinarė logistinės regresijos analizė. SVV atsinaujinimo rizikos veiksnių jautrumui ir specifiškumui palyginti naudotos ROC kreivės. Jeigu prognostinė vertė mažiau kaip 0,5 – vertinimo sistema nepasižymi prognostinėmis savybėmis; jei prognostinė vertė daugiau kaip 0,7 – metodas gali būti naudojamas prognozuoti. SVV atsinaujinimas pacientų stebėjimo laikotarpiu įvertintas Kaplan–Meierio metodu. Pasirinktas reikšmingumo lygmuo 0,05 (t. y. duomenis laikėme statistiškai patikimais, kai  $p < 0,05$ ; visos apskaičiuotos  $p$  reikšmės dvipusės).

## 5. REZULTATAI

### 5.1. Sisteminė analizė: kolateralinių venų reikšmė prognozuojant stemplės venų varikozės atsinaujinimą po endoskopinio gydymo

Pagal paiešką buvo rasti 244 įrašai. Po publikacijų pavadinimų ir santraukų peržiūros 176 publikacijos buvo atmestos. Papildomai 55 publikacijos buvo atmestos po visos jų peržiūros. Iš viso 13 publikacijų [146, 147, 168, 170–179] buvo įtraukta į šią sisteminę analizę. Įtrauktų į analizę tyrimų apibūdinimas ir radiniai pateikiami 9 ir 10 lentelėse.

Pacientų duomenys buvo rinkti 1992–2005 metais, straipsniai paskelbti 1996–2011 metais. Dvylika tyrimų (92,3 %) buvo prospektyvieji ir vienas retrospektyvusis [171]. Bendras įtrauktų pacientų skaičius buvo 804 pacientai ir svyravo nuo 18 [175] iki 306 [171]. Vidutinis pacientų stebėjimo dėl SVV atsinaujinimo laikotarpis buvo  $20,6 \pm 11$  mėnesių (nuo 3 iki 36 mėnesių). Daugumai pacientų ( $n=801$ ; 99,6 %) SVV buvo intrahepatinės PH komplikacija ir tik trims pacientams SVV išsivystė dėl ekstrahepatinės PH [171, 179]. Visi pacientai buvo gydyti endoskopiškai pirminės arba antrinės varikozinio kraujavimo profilaktikos tikslu. SVV buvo gydytos atliekant EP keturiuose tyrimuose [147, 168, 170, 178], EIS septyniuose tyrimuose [171, 173–176, 178, 179] ir taikant sudėtinį endoskopinį gydymą trijuose tyrimuose [146, 172, 177]. EUS tyrimas buvo atliktas skirtingu laiku endoskopinio gydymo atžvilgiu: tik prieš endoskopinį gydymą [170]; tik po endoskopinio gydymo [168, 173, 174, 177, 178], prieš ir po endoskopinio gydymo [146, 147, 171, 172, 175, 176, 179]. Tyrimuose atliekant EUS buvo vertinti šie skrandžio ir stemplės kolateralinių venų tipai: para-ECV, peri-ECV, jungiančiosios venos (skrandžio / kardijos ir stemplės), intramuralinės venos (stemplės ir skrandžio / kardijos) ir paragastrinės / parakardinės venos.

Kadangi į analizę įtraukti tyrimai buvo labai skirtingi pagal SVV gydymo metodą, EUS atlikimo laiką, vertintus rodiklius ir pacientų stebėjimo trukmę, SVV atsinaujinimo rizikos veiksnių analizė buvo galima ne visuose tyrimuose. Kiekvieną klinikinį tyrimą išanalizavome atskirai ir išskyrėme kolateralinių venų tipus kaip galimus SVV atsinaujinimo rizikos veiksnius, neatsižvelgdami į gydymo metodą ir laiką, kada buvo atliktas EUS. Šios kolateralinės venos buvo: jungiančiosios venos (PV) (stem-



plės ir skrandžio / kardiijos), peri-ECV, kardiijos intramuralinės venos (CIV) ir paragastrinės / parakardinės venos (GV).

PV statistinę analizę buvo galima atlikti remiantis septyniais tyrimais [147, 170, 171, 173–176] (11 lentelė; 17A pav.). Siekdami apjungti tyrimų duomenis apie PV reikšmę, pacientus suskirstėme į dvi grupes: PV(+) ir PV(-). PV (-) grupei priskyrėme pacientus, kuriems EUS metu nebuvo diagnozuota PV arba jos buvo mažos. Nustatyta, kad PV ir didelės PV buvo susijusios su didesne SVV atsinaujinimo rizika po gydymo (OR=3,93; 95 % PI 1,06–14,51), tačiau studijų heterogeniškumas buvo statistiškai reikšmingas ( $p < 0,00001$ ,  $I^2 = 96$  %).

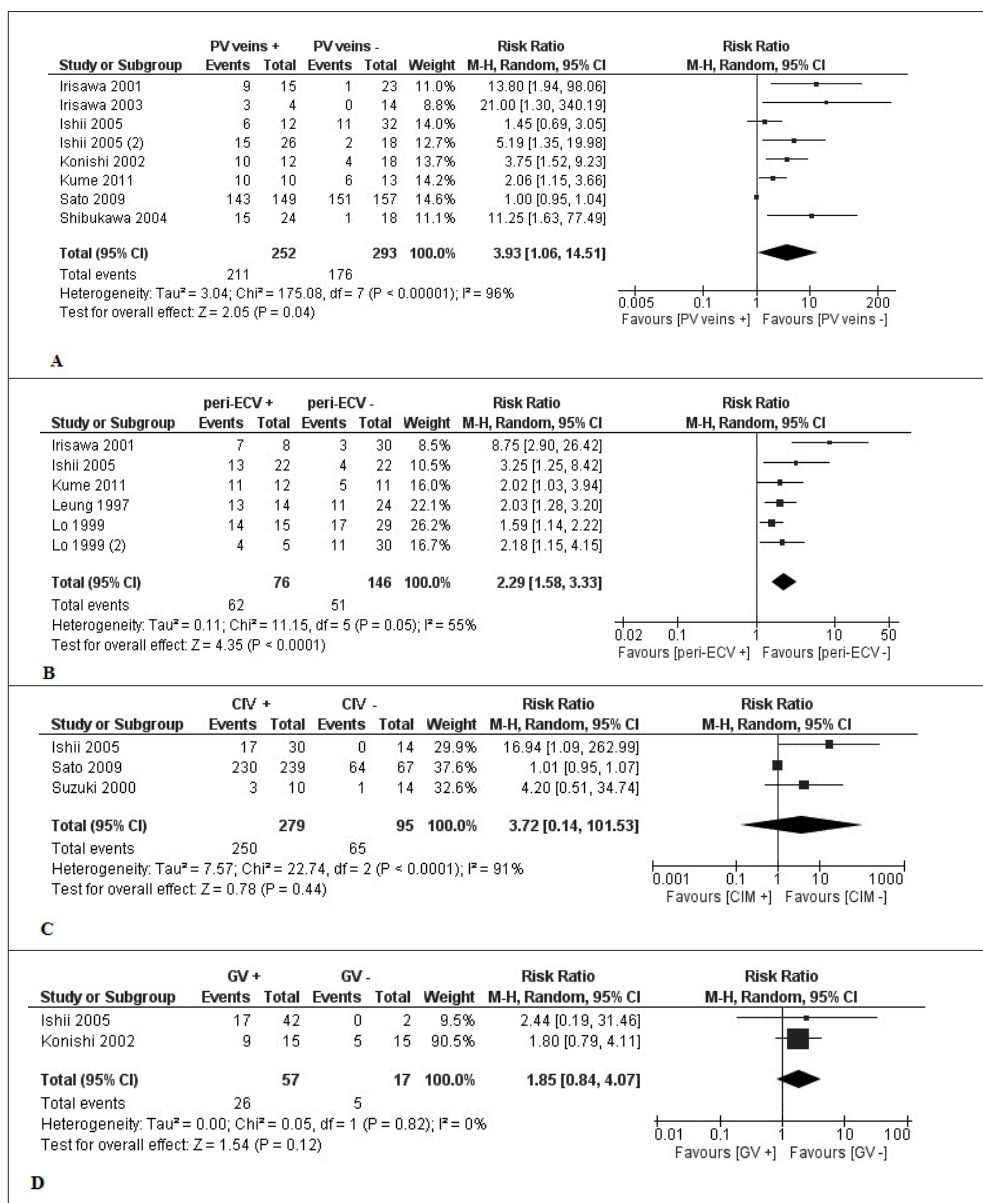
Peri-ECV analizė buvo galima penkiuose tyrimuose [168, 170, 173, 176, 178] (12 lentelė; 17B pav.). Pacientai buvo suskirstyti į peri-ECV (+) ir peri-ECV (-) grupes. Peri-ECV (-) grupei priskyrėme tuos pacientus, kuriems atliekant EUS nebuvo nustatyta šio tipo venų arba buvo diagnozuotos mažos peri-ECV. Para-ECV Lo [178] ir Leung [168] tyrimuose pagal apibūdinimą atitiko peri-ECV Irisawa tyrime [176]. Pacientai, kuriems buvo diagnozuotos didelės peri-ECV, turėjo didesnę SVV atsinaujinimo riziką (OR=2,29; 95 % PI 1,58–3,33;  $I^2 = 55$  %). CIV analizė buvo įmanoma tik trijuose tyrimuose [146, 171, 173] (13 lentelė; 17C pav.), o GV – tik dviejuose [147, 173] (14 lentelė; 17D pav.). Šių kolateralinių venų analizė neparodė statistiškai reikšmingai padidėjusios SVV atsinaujinimo rizikos (OR=3,72; 95 % PI 0,14–101,53;  $I^2 = 91$  % ir OR=1,85; 95 % PI 0,84–4,07;  $I^2 = 0$  %).

Šios sisteminės analizės tikslas buvo nustatyti EUS naudą identifikuojant kolateralines venas ir prognozuojant SVV atsinaujinimą po endoskopinio gydymo. Kaip jau minėta, visi į analizę įtraukti tyrimai buvo gana skirtingi, o tai sunkino duomenų apibendrinimą ir jų analizę. Dėl šios priežasties rezultatus reikėtų interpretuoti atsargiai. Bendrai aptariant, būtina atlikti daugiau tyrimų, prospektyviai nagrinėjančių endosonoskopinius SVV atsinaujinimo po gydymo rizikos veiksnius.

Prognostinė skrandžio ir stemplės kolateralinių venų reikšmė tiriama jau daug metų, nuo pat pirmųjų Caletti darbų [180].

Nors ir yra kai kurių įrodymų, kad kolateralinės venos yra susijusios su SVV atsinaujinimu po endoskopinio gydymo, tikroji jų klinikinė reikšmė, remiantis pateiktomis išvadomis, kol kas išlieka neaiški.

Į analizę įtraukti tyrimai labai skyrėsi pagal endoskopinį metodą, kuriuo SVV buvo gydytos, pagal laiką, kada EUS buvo atlikta, pagal EUS metu vertintus parametrus, pagal kolateralinių apibrėžimus ir pacientų stebėjimo trukmę.



17 pav. SVV atsinaujinimo dažniai atsižvelgiant į kolateralines venas: **A** – SVV atsinaujinimo dažnis mažesnis pacientams, kuriems EUS metu PV nedugnozuojamos arba jos yra mažos; **B** – SVV atsinaujinimo dažnis mažesnis pacientams, kuriems EUS metu peri-ECV nedugnozuojamos arba jos yra mažos; **C** – nenustatyta statistiškai reikšmingo skirtumo vertinant SVV atsinaujinimą pagal CIV; **D** – nenustatyta statistiškai reikšmingo skirtumo vertinant SVV pagal GV.

9 lentelė. Į sisteminę analizę įtrauktų tyrimų apibūdinimas, pacientų demografiniai ir klinikiniai duomenys

Autorius	Metai, šalis	Studijos tipas	Imties dydis	Trukmė	V/M, n	Amžius, metai	Portinės hipertenzijos priežastis	SVV dydis prieš gydymą
Kume [170]	2011, Japonija	P	n=23	1999–2004	18/5	63,5±8,9 (38–78)	KC	F1 su RCS (n=6) F2 (n=13) F3 (n=4)
Sato [171]	2009, Japonija	R	n=306	1996–2005	266/40	59,8 ±7,8 (32–80)	KC (n=301) idiopatinė PH (n=4) EHPVO (n=1)	gausūs RCS arba F2/F3
Seno [172]	2006, Japonija	P	n=63	1997–2002	38/25	61 (51–78 )	KC	SVV su didele kraujavimo rizika
Ishii [173]	2005, Japonija	P	n=44	1996–2001	34/10	62,9 ± 8,6	KC (n=42) idiopatinė PH (n=2)	gausūs RCS arba F2/F3
Shibukawa [174]	2004, Japonija	P	n=42	1993–1997	-	-	-	-
Irisawa [175]	2003, Japonija	P	n=18	-	14/4	64,8±7,6	KC	F2 (n=4) F3 (n=14)
Konishi [147]	2002, Japonija	P	n=30	1996–2000	20/10	56	KC	SVV su didele kraujavimo rizika
Irisawa [176]	2001, Japonija	P	n=38	1993–1997	25/13	60,4 ±6,9 (48–69)	KC (n=37) idiopatinė PH (n=1)	-
Suzuki [146]	2000, Japonija	P	n=41	1995–1998	27/14	58,3 ± 8,5 (42–77)	KC (n=37) idiopatinė PH (n=3) PSC (n=1)	F1 su RCS (n=11) F2 (n=21) F3 (n=9)
Sato [177]	1999, Japonija	P	n=30 n=251 (kontrolinė grupė)	1994–1997	19/11	58,9 (48–75)	KC (n=28) EHPVO (n=2)	-
Lo [178]	1999, Kinija	P	n=79	1992–1993	-	53,5 ± 10,5	KC	Aktyvus varikozinis kraujavimas
Leung [168]	1997, Kinija	P	n=40	1994–1995	1,5–1,8/1 (V/M santykis)	58 (35–75)	KC	Aktyvus varikozinis kraujavimas
Dhiman [179]	1996, Indija	P	n=50	-	36/14	40	KC	III arba IV laipsnio (G)

10 lentelė. Pagrindiniai įtrauktų į analizę tyrimų rezultatai

Autorius	Gydymo metodus iki SVV išnykimo	Kontrolinės EGDS	Stebėjimo laikotarpis (mėn.)	SVV atsiradimo apibrėžimas	EUS atlikimo laikas	SVV atsiradimo dažnis	EUS rodikliai	Grupės	EUS rizikos veiksniai
Kume [170]	EP kas savaitę SVV išnykimas endoskopiškai	Kas 6 mėn.	24	Naujų SVV arba RCS atsiradimas	– Prieš EP 20 MHz UMP-EUS	52,2 % per 6 mėn.; 65,2 % per 18 mėn.; 69,6 % per 2 m.	1. ECV (peri/para) 2. PV venų dydis: mažos/didelės	– SVV atsiradimo – SVV neatšaujinimo	1. Didelės ECV 2. PV
Sato [171]	Intra+ekstra EIS kas savaitę SVV išnykimas endoskopiškai	Kas 4–6 mėn.	36	RCS atsiradimas arba varikozinis kraujavimas	– prieš EIS – 3–5 mėn. po EIS – Kas 4–6 mėn. 10 MHz CD-EUS	5,2 % per pirmus metus; 90,8 % 1–3 metais	1. Kairė skrandžio vena 2. Para-ECV 3. PV 4. Kardijs intramuralinės venos	– Anksstvas atsiradimas (per 1 metus) – SVV neatšaujinimo – SVV atsiradimas 1–3 metų laikotarpiu	1. Įtekantysis PV 2. Kardijs intramuralinės venos
Seno [172]	EP kas savaitę (n=38) Jei po EP lieka RCS-papildomai ekstra EIS (n=25) SVV išnykimas ir endoskopiškai, ir CD-EUS	Kas 3 mėn.	11,1±10,6 (3–51)	Naujų SVV arba RCS atsiradimas	– Prieš gydymą – Kas 3 mėn. visą stebėjimo laikotarpį 20 MHz CD-EUS	71,4 %	1. Pogleivio venos (kardijs, stemplės) 2. PV (kardijs, stemplės) 3. Ekstramuralinės venos (paragastrinės, parakardinės, para-ECV)	Nebuvo grupių Laikas be SVV atsiradimo	1. Didelės PV kardijs srityje 2. Didelės parakardinės venos

Autorius	Gydymo metodas iki SVV išnykimo	Kontrolinės EGDS	Stebėjimo laikotarpis (mėn.)	SVV atsinaujinimo apibrėžimas	EUS atlikimo laikas	SVV atsinaujinimo dažnis	EUS rodikliai	Grupės	EUS rizikos veiksniai
Ishii [173]	Intra+ekstra EIS kas savaitę SVV išnykimas endoskopiškai	Kas 3–6 mėn.	12	RCS atsinaujinimas	– 2 mėn. po EIS 20 MHz UMP-EUS	38,6 % per 1 metus	1. Intramuralinės venos (skrandžio, kardiijos, stemplės) 2. PV (skrandžio, stemplės) 3. Ekstramuralinės venos (paragastrinės, para-ECV)	– Anksčiau atsinaujinimas – Neankstyvas atsinaujinimas	1. Plačios intramuralinės venos 2. Daug intramuralinių kardiijos venų 3. Didelis skrandžio PV nustatymo dažnis
Shibukawa [174]	Intra+ekstra EIS kas savaitę SVV išnykimas endoskopiškai	Kas 3–4 mėn.	36	SVV arba RCS atsinaujinimas	– Po gydymo 20 MHz UMP-EUS 12 MHz radialinis endosonokopas	-	1. PV 2. Kraujagyslės ties gastroezofagine jungtimi	– A grupė (PV (+)); venos ties GEJ (+) – B grupė (PV (+)); venos ties GEJ (-) – C grupė (PV (-)); venos ties GEJ (+) – D grupė (PV (-)); venos ties GEJ (-)	1. PV
Irisawa [175]	Intra+ekstra EIS kas savaitę SVV išnykimas endoskopiškai	Kas 3–4 mėn.	36	SVV arba RCS atsinaujinimas	– Prieš gydymą – Po EIS 7,5–12 MHz radialinis endosonokopas	16,6 %	1. Para-ECV 2. PV, kurios jungias su para-ECV	– SVV atsinaujinimo – SVV neatsinaujino	1. PV
Komishi [147]	EP kas savaitę SVV išnykimas endoskopiškai ir CD-EUS	1-ą ir 3-ią mėnesį	3	SVV atsinaujinimas	– Prieš gydymą – Po 1 ir 3 mėn. 20 MHz UMP-EUS	46,7 %	1. Pogleivio venos 2. PV kardiijos srityje 3. Parakardinės venos venų dydis: mažos/didelės	– SVV atsinaujinimo – SVV neatsinaujino	1. Didelės PV kardiijos srityje

10 lentelė (tęsinys). Pagrindiniai įtrauktų į analizę tyrimų rezultatai

Autorius	Gydymo metodas iki SVV išnykimo	Kontrolinės EGDS	Stebėjimo laikotarpis (mėn.)	SVV atsinaujinimo apibrėžimas	EUS atlikimo laikas	SVV atsinaujinimo dažnis	EUS rodikliai	Grupės	EUS rizikos veiksniai
Irisawa [176]	Intra+ekstra EIS kas savaitę SVV išnykimas endoskopiškai	Kas 3–4 mėn.	24	SVV arba RCS atsinaujinimas	– Prieš gydymą – Pabaigus EIS – Kas 3–4 mėn. 20 MHz UMP-EUS	26,3 % per 10,9 ± 5,1 mėn.	1. ECV (peri/para; mažos/ didelės) 2. PV (skaičius, skersmuo, su koku ECV tipu jungiais) 3. Gastroezofaginės jungties smulkios venos	– SVV atsinaujinimo – SVV neatsinaujino	1. Didelės peri-ECV 2. Didesnis PV skaičius 3. Didesnis vidutinis PV skersmuo 4. PV, besijungiančios su didelėmis peri-ECV
Suzuki [146]	EP + EIS SVV išnykimas endoskopiškai ir UMP-EUS	Kas 6 mėn.	24	SVV arba RCS atsinaujinimas	– Prieš gydymą – SVV išnykimo momentu – Stekiant patvirtinti SVV išnykimą 15 or 20 MHz UMP-EUS	16,6 %	1. Kardijos intramuralinės venos	-	1. Didesnio laipsnio kardijos intramuralinės venos
Sato [177]	Intra EIS + HPC (1 grupė, n=19) EP+intra EIS+HPC (2 grupė, n=6) Intra EIS (3 grupė, n=5)	-	12	SVV arba RCS atsinaujinimas arba intramukozinių venų išsiplėtimas	– Po gydymo 7,5 MHz CD-EUS	-	1. PV; – įtekantis tipas – nutekantis tipas – mišrus tipas	– SVV atsinaujinimas – SVV, kurios nebuvo gydytos	1. PV 2. Įtekancio tipo PV

Autorius	Gydymo metodus iki SVV išnykimo	Kontrolinės EGDS	Stebėjimo laikotarpis (mėn.)	SVV atsinajinimo apibrėžimas	EUS atlikimo laikas	SVV atsinajinimo dažnis	EUS rodikliai	Grupės	EUS rizikos veiksniai
Lo [178]	EP (1 grupė) Intra EIS (2 grupė) SVV išnykimas endoskopiškai	Kas 3 mėn.	18	1-oje grupėje: SVV atsiradimas arba likusių mažų SVV padidėjimas 2-oje grupėje: SVV, kurias galima gydyti atliekant EIS atsiradimas	- Per pirmą savaitę po SVV išnykimo 7,5 MHz radialinis endosonokopas	70 % EP grupėje 43 % EIS grupėje	1. Skrandžio pogrįvio varikozės 2. Para-ECV venų dydis: 0/mažos/didelės	Pacientai, kuriems buvo pasiektas SVV išnykimas; - EP grupė (n=44) - EIS grupė (n=35)	1. Didelės para-ECV* * atitinka peri-ECV Irisawa studijoje
Leung [168]	EP kas savaitę SVV išnykimas endoskopiškai ir EUS	Kas 6 mėn.	12	SVV atsiradimas arba varikozinis kraujavimas	- Per 4 sav. po SVV išnykimo 7,5 MHz radialinis endosonokopas ir 20 MHz UMP-EUS	60 %	1. Sterplės pogrįvio varikozės 2. Para-ECV: - nėra - mažos - didelės	- Nėra arba mažos para-ECV; - Didelės para-ECV	1. Didelės para-ECV* *atitinka peri-ECV Irisawa studijoje
Dhiman [179]	Intra EIS kas 2-3 savaites SVV išnykimas endoskopiškai	-	-	-	- Prieš gydymą kontrolinėje grupėje - Po EIS 7,5-12 MHz radialinis endosonokopas	-	1. Para-ECV 2. Paragastrinės venos 3. PV	- Kontrolinė grupė (EUS prieš EIS); - Pasiektas SVV išnykimas; - Nepasiektas SVV išnykimas	1. Didelės para-ECV 2. PV

11 lentelė. Tyrimų, nagrinėjusių PV kaip galimus SVV atsinaujinimo po endoskopinio gydymo rizikos veiksnius, apibūdinimas

Autorius	Publikacijos metai	Tipas	Gydymo metodas	Laikas kada EUS buvo atliktas	Stebėjimo laikas (mėnesiai)	n			PV (+)/(-)		
						PV (+)	PV (-)	A grupė	Ne-A grupė	A/PV(+)	Ne-A/PV(-)
Kume [170]	2011	P	EP	Prieš EP	24	9	14	16	7	10/10	6/13
Sato [171]	2009	R	EIS	Prieš EIS	36	149	157	294	12	143/149	151/157
Ishii [173]	2005	P	EIS	Prieš EIS	12	12	32	17	27	6/12	11/32
Ishii [173]	2005	P	EIS	Po EIS	12	26*	18	17	27	15/26	2/18
Shibukawa [174]	2004	P	EIS	Po EIS	36	24	18	16	26	15/24	1/18
Irisawa [175]	2003	P	EIS	Po EIS	36	4	14	3	15	3/4	0/14
Konishi [147]	2002	P	EP	Prieš EP	3	12*	18	14	16	10/12	4/18
Irisawa [176]	2001	P	EIS	Prieš EIS	24	15	23	10	28	9/15	1/23

\* vertintos kardijos srities jungiančiosios venos



12 lentelė. Tyrimų, nagrinėjusių peri-ECV kaip galimus SVV atsinaujinimo po endoskopinio gydymo rizikos veiksnius, apibūdinimas

Autorius	Publikacijos metai	Tipas	Gydymo metodas	Laikas kada EUS buvo atliktas	Stebėjimo laikas (mėnesiai)	n		n		Peri-ECV (+)/(-)	
						Peri-ECV (+)	Peri-EVC(-)	A grupė	Ne-A grupė		
Kume [170]	2011	P	EP	Prieš EP	24	12	11	16	7	11/12	5/11
Ishii [173]	2005	P	EIS	Po EIS	12	22	22	17	27	13/22	4/22
Irisawa [176]	2001	P	EIS	Prieš EIS	24	8	30	10	28	7/8	3/30
Lo [178]	1999	P	EP	Po EP	18	15*	29	31	13	14/15	17/29
Lo [178]	1999	P	EIS	Po EIS	18	5*	30	15	20	4/5	11/30
Leung [168]	1997	P	EP	Po EP	12	14*	24	24	16	13/14	11/24

\*para-ECV atitinka peri-ECV Irisawa tyrime

**13 lentelė.** Tyrimų, nagrinėjusių CIV kaip galimus SVV atsinaujinimo po endoskopinio gydymo rizikos veiksnius, apibūdinimas

Autorius	Publikacijos metai	Tipas	Gydymo metodas	Laikas, kai EUS buvo atliktas	Stebėjimo laikas (mėnesiai)	n		CIV(+)/(-)			
						CIV (+)	CIV (-)	A grupė	Ne-A grupė	A/CIV (+)	Ne-A/CIV (-)
Sato [171]	2009	R	EIS	Prieš EIS	36	239	67	294	12	230/239	64/67
Ishii [173]	2005	P	EIS	Po EIS	12	30	14	17	27	17/30	0/14
Suzuki [146]	2000	P	EP+EIS	Po EP	24	10	14	4	20	3/10	1/14

**14 lentelė.** Tyrimų, nagrinėjusių GV kaip galimus SVV atsinaujinimo po endoskopinio gydymo rizikos veiksnius, apibūdinimas

Autorius	Publikacijos metai	Tipas	Gydymo metodas	Laikas kada EUS buvo atliktas	Stebėjimo laikas (mėnesiai)	n		GV (+)/(-)			
						GV (+)	GV (-)	A grupė	Ne-A grupė	A/GV (+)	Ne-A /GV(-)
Ishii [173]	2005	P	EIS	Po EIS	12	42	2	17	27	17/42	0/2
Konishi [147]	2002	P	EP	Prieš EP	3	15	15	14	16	9/15	5/15

Vienas iš svarbiausių veiksnių, turėjusių įtakos analizuojant tyrimų rezultatus, yra endoskopinis metodas, kuriuo buvo gydytos SVV. EP ir EIS poveikis varikozėms yra skirtingas, todėl tyrimuose gauti skirtingi kolateralinių venų radimo dažniai ir skirtingos jų prognostinės reikšmės. EP poveikis apsiriboja tik gleivine ir pogleiviu, paliekant jungiančiąsias venas. EIS metu sklerozuojančių vaistų sukelta reakcija ir fibrozė išplinta į gilesnius sluoksnius, dėl to užanka dalis jungiančiųjų bei maitinančių venų [79, 181, 182].

Tik keturi tyrimai nagrinėjo SVV atsinaujinimą po EP [147, 168, 170, 178]. Kadangi EP apsiriboja tik paviršiniu poveikiu, manome, kad šių tyrimų rezultatus galima vertinti neatsižvelgiant į tai, kada EUS buvo atliktas – prieš gydymą ar po jo. Nustatyta, kad didelės peri-ECV, esančios šalia *muscularis externa*, ir jungiančiosios venos yra susijusios su didesne SVV atsinaujinimo rizika po EP [168, 170, 178]. Lo [178] palygino dviejų pacientų grupių para-ECV dažnį ir dydį: viena grupė buvo gydyta EP, o kita – atliekant EIS. Nustatyta, kad pacientams, kuriems buvo diagnozuotos didelės artimosios ECV, SVV atsinaujino dažniau.

Kadangi EIS paveikia gilesnius sluoksnius, kolateralinių venų tipas ir dydis priklauso nuo to, kada EIS buvo atlikta – prieš gydymą ar po SVV išnykimo.

Ishii [173] savo tyrime nustatė, kad dažnai randamos skrandžio ir stemplės intramuralinės venos, didesnis jų skersmuo, daugybinės kardijos intramuralinės venos ir skrandžio jungiančios venos statistiškai reikšmingai susijusios su ankstyvu SVV atsinaujinimu. Išvados dėl ekstramuralinių kolateralinių venų, kaip galimų SVV atsinaujinimo rizikos veiksnių, skyrėsi nuo Irisawa išvadų [176]. Irisawa duomenimis, SVV atsinaujinimo po EIS dažnis buvo didesnis tiems pacientams, kuriems EUS metu buvo nustatytos didelės peri-ECV. Manome, kad šių dviejų autorių išvados skyrėsi dėl skirtingos EIS metodikos.

Kardijos srities varikozė yra svarbi „maitinant“ stemplės varikozę ir galėtų turėti įtakos SVV atsinaujinimui po endoskopinio gydymo. Konishi [147] pirmasis ištyrė kardijos srities kraujagyslinių struktūrų ir SVV atsinaujinimo po EP ryšį, atlikdamas EUS prieš gydymą. Šiame trumpalaikio pacientų stebėjimo tyrime nustatyta, kad didelio laipsnio kardijos srities jungiančiosios venos yra susijusios su SVV atsinaujinimu po EP.

Taigi, remiantis turimais duomenimis, EUS yra naudingas diagnozuojant skrandžio ir stemplės kolateralines venas. Tačiau, kol kas nėra aiškiai apibrėžtų EUS indikacijų KC sergantiems ligoniams, o kolateralinių venų prognostinė reikšmė dar turi būti įvertinta. Apibendrinant galima teigti, kad EUS galėtų būti reikšmingas tyrimo metodas tiriant ir gydant ligonius, sergančius KC. Tyrimų apie EUS panaudojimą

SVV atsinaujinimui po EP prognozuoti nepakanka, todėl pagrindinis mūsų darbo tikslas ir buvo įvertinti šio metodo reikšmę prognozuojant SVV atsinaujinimą po EP.

## 5.2. Tyrimo rezultatai

Pagal tai, ar po endoskopinio gydymo išsivystė SVV atsinaujinimas ar ne, pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes:

- SVV atsinaujinusių grupę (A grupė, n=19) – jai priskyrėme tiriamuosius, kuriems per vienerius stebėjimo metus SVV atsinaujino. Šioje A grupėje taip pat išskyrėme pogrupį – ankstyvą SVV atsinaujinimą (n=12) ir jam priskyrėme tuos tiriamuosius, kuriems varikozės atsinaujinimas diagnozuotas per 6 mėnesius ir mažiau po išnykimo.
- SVV neatsinaujinusių grupę (ne-A grupė, n=21) – jai priskyrėme tiriamuosius, kuriems per vienerius stebėjimo metus SVV neatsinaujino.

### 5.2.1. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal demografinius ir klinikinius duomenis

Iš viso tyrime dalyvavo 40 pacientų, sergančių KC. Vidutinis tirtų pacientų amžius buvo  $54,1 \pm 9$  metai (nuo 35 iki 77 metų). A grupėje vidutinis tirtų pacientų amžius buvo  $51,05 \pm 9,47$  metų (nuo 35 iki 67 metų), o ne-A grupėje vidutinis tirtų pacientų amžius buvo  $56,86 \pm 7,84$  metų (nuo 47 iki 77 metų) ( $p=0,041$ ). Taigi, A grupės pacientai buvo jaunesni nei ne-A grupės.

Iš tiriamųjų 28 buvo vyrai (70 %) ir 12 moterų (30 %). A grupės vyrai sudarė 68,4 % (n=13), moterys 31,6 % (n=6), o ne-A grupės vyrai sudarė 71,4 % (n=15), o moterys 28,6 % (n=6) ( $p=0,836$ ).

Visi tiriamieji sirgo įvairios etiologijos KC: alkoholine KC (47,5 %, n=19), virusine C KC (37,5 %, n=15), PBC (5 %, n=2) ir kriptogenine KC (10 %, n=4). Palyginus A ir ne-A grupes pagal KC etiologiją, skirtumų rasta tik pagal virusinę C KC etiologiją ( $p=0,032$ ), tai reiškia, kad A grupėje buvo daugiau sergančiųjų virusine C KC negu ne-A grupėje.

Kepenų funkcijos nepakankamumas pagal CTP klases tarp visų tiriamųjų pasiskirstė taip: A klasė 25,5 % (n=9), B klasė 40 % (n=16) ir C klasė 37,5 % (n=15). A grupėje CTP A klasės pacientai sudarė 15,8 % (n=3), B klasės pacientai sudarė

57,9 % (n=11) ir C klasės pacientai sudarė 26,3 % (n=5), o ne-A grupėje CTP A, B ir C klasių pacientai atitinkamai sudarė 28,6 % (n=6), 23,8 % (n=5) ir 47,6 % (n=10) (p=0,093).

Vidutinis MELD balų skaičius tarp visų pacientų buvo  $12,65 \pm 3,48$  (nuo 7 iki 21). A grupėje vidutinis MELD balų skaičius buvo  $12,16 \pm 3,67$  (nuo 7 iki 21), o ne-A grupėje –  $13,1 \pm 3,33$  (nuo 8 iki 21) (p=0,402).

Vidutinis blužnies dydis visų tiriamųjų buvo  $161,13 \pm 24,73$  mm (nuo 123 mm iki 230 mm). A grupėje vidutinis blužnies dydis buvo  $164,79 \pm 26,21$  mm, o ne-A grupėje  $157,81 \pm 23,45$  mm (p=0,386).

65 % tiriamųjų (n=26) trombocitų skaičius buvo  $<100\,000\text{ mm}^3$  ir 35 % tiriamųjų (n=14) jis buvo  $\geq 100\,000\text{ mm}^3$ . Palyginus A ir ne-A grupes pagal trombocitų skaičių statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta: atitinkamai 68,4 % vs 61,9 % ir 31,6 % vs 38,1 % (p=0,666).

Trombocitų  $\text{mm}^3$  ir blužnies dydžio mm santykio vertė  $\leq 909$  buvo nustatyta 87,5 % (n=35) visų tiriamųjų; A grupėje 89,5 % (n=17) ir ne-A grupėje 85,7% (n=18). Šio santykio vertė  $>909$  buvo nustatyta 12,5% (n=5) visų tiriamųjų, 10,5 % (n=2) A grupės pacientų ir 14,3 % (n=3) ne-A grupės pacientų. Taigi A ir ne-A grupės pagal trombocitų  $\text{mm}^3$  ir blužnies dydžio mm santykio vertę reikšmingai nesiskyrė (p=1,00).

Detalūs tiriamųjų duomenys ir jų palyginimas pateikiami 15 lentelėje.

SVV endoskopinis perrišimas 23 pacientams (57,5 %) buvo atliktas antrinei varikozinio kraujavimo profilaktikai ir 17 (42,5 %) – pirminei varikozinio kraujavimo profilaktikai. Visiems pacientams prieš endoskopinį perrišimą buvo diagnozuotos vidutinio arba didelio laipsnio varikozės: F2 60 % (n=24) ir F3 40 % (n=16). A grupėje ir ne-A grupėje pacientai pagal varikozinių laipsnių pasiskirstė panašiai ir sudarė: F2 varikozė 57,9 % (n=11) ir 61,9 % (n=13) bei F3 varikozė 42,1% (n=8) ir 38,1 % (n=8) atitinkamai (p=0,796). 77,5 % tiriamųjų buvo nustatyti RŽ varikozinių paviršių.

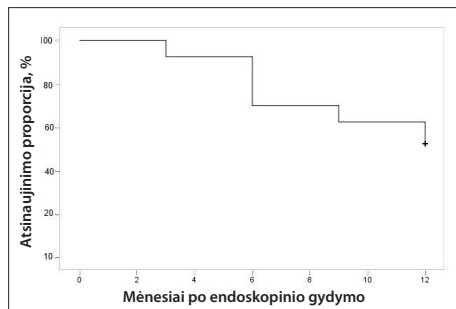
Per visą tyrimo laikotarpį mes atlikome 89 EP procedūras ir uždėjome 422 guminius žiedus. Vidutinis guminių žiedų skaičius, sunaudotas vienos procedūros metu, buvo 5 žiedai (nuo 2 iki 9 žiedų) ir vidutinis EP procedūrų skaičius, reikalingas pasiekti SVV išnykimą, buvo  $2,13 \pm 0,82$  (nuo 1 iki 5 procedūrų). Visiems pacientams buvo pasiektas SVV išnykimas ir jie reguliariai buvo stebėti vienerius metus dėl SVV atsinaujinimo.

15 lentelė. Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys ir jų palyginimas

Rodiklis	Iš viso, n=40	A grupė, n=19	ne-A grupė, n=21	p reikšmė
<b>Lytis (V/M)</b>	28/12 (70/30)	13/6 (68,4/31,6)	15/6 (71,4/28,6)	0,836
<b>Vidutinis amžius ± SD</b>	54,10±9,03 (35–77)	51,05±9,47 (35–67)	56,86±7,84 (47–77)	<b>0,041</b>
<b>KC etiologija:</b>				
- virusinė C	15 (37,5)	11 (57,9)	4 (19)	
- alkoholinė	19 (47,5)	6 (31,6)	13 (61,9)	<b>0,032</b>
- PBC	2 (5)	0 (0)	2 (9,5)	
- kriptogeninė	4 (10)	2 (10,5)	2 (9,5)	
<b>CTP klasė:</b>				
- A	9 (22,5)	3 (15,8)	6 (28,6)	
- B	16 (40)	11 (57,9)	5 (23,8)	0,093
- C	15 (37,5)	5 (26,3)	10 (47,6)	
<b>Vidutinis MELD balų skaičius ± SD</b>	12,65±3,48 (7–21)	12,16±3,67 (7–21)	13,10±3,33 (8–21)	0,402
<b>SVV dydis:</b>				
- F2	24 (60)	11 (57,9)	13 (61,9)	
- F3	16 (40)	8 (42,1)	8 (38,1)	0,796
<b>Indikacija EP:</b>				
- AP	23 (57,5)	12 (63,2)	11 (52,4)	0,491
- PP	17 (42,5)	7 (36,8)	10 (47,6)	
<b>Vidutinis EP procedūrų skaičius ± SD</b>	2,13±0,82 (1–5)	2,05±0,97 (1–5)	2,19±0,68 (1–4)	0,364
<b>Vidutinis blužnies dydis (mm) ± SD</b>	161,13±24,73 (123–230)	164,79±26,21 (123–230)	157,81±23,45 (123–203)	0,386
<b>Tro, mm<sup>3</sup></b>				
- <100 000	26 (65)	13 (68,4)	13 (61,9)	0,666
- ≥100 000	14 (35)	6 (31,6)	8 (38,1)	
<b>Tro, mm<sup>2</sup>/blužnies dydžio, mm santykis:</b>				
- ≤909	35 (87,5)	17 (89,5)	18 (85,7)	1,000
- >909	5 (12,5)	2 (10,5)	3 (14,3)	
<b>RŽ:</b>				
- yra	31 (77,5)	16 (84,2)	15 (71,4)	0,457
- nėra	9 (22,5)	3 (15,8)	6 (28,6)	

### 5.2.2. Stemplės venų varikozės atsinaujinimas

Per visą stebėjimo laikotarpį 19 pacientų (47,5 %) buvo diagnozuotas SVV atsinaujinimas (A grupė, n=19). Vidutinis mėnesių skaičius iki SVV atsinaujinimo po gydymo buvo  $7,26 \pm 3,05$  mėnesiai (nuo 3 iki 12 mėnesių). SVV atsinaujinimas buvo diagnozuotas 3 pacientams iš 40 (7,5 %) per pirmus 3 mėnesius po EP, 12 pacientų iš 40 (30 %) per pirmus 6 mėnesius po EP, 15 iš 40 pacientų (37,5 %) per 9 mėnesius po EP ir 19 iš 40 pacientų (47,5 %) per vienerius metus po EP. Išgyvenamumas be SVV atsinaujinimo (angl. *event (recurrence)-free survival*) buvo suskaičiuotas nuo SVV gydymo pabaigos iki SVV atsinaujinimo, naudojant Kaplano–Meierio metodą (18 pav.).



18 pav. Išgyvenamumo be SVV atsinaujinimo (*recurrence-free survival*) kreivė

### 5.2.3. Stemplės kolateralinės venos

EUS visiems pacientams buvo atliktas prieš endoskopinį SVV gydymą.

Nustatyta, kad peri-ECV pagal dydį pasiskirstė po lygiai, t. y. mažos peri-ECV ir didelės peri-ECV sudarė po 50 %. Para-ECV pagal dydį pasiskirstė sekančiai: mažos para-ECV sudarė didžiąją dalį visų para-ECV (87,5 %), o didelės para-ECV sudarė tik 12,5 %. Jungiančiosios venos EUS metu buvo identifikuotos 13 pacientų (32,5 %). Tiems, kuriems buvo nustatytos mažos peri-ECV, 95 % atvejų kartu buvo diagnozuotos mažos ir 5 % atvejų didelės para-ECV, o tiems, kuriems buvo nustatytos didelės peri-ECV, 80% atvejų kartu buvo diagnozuotos mažos ir 20 % atvejų didelės para-ECV. Tiems, kuriems buvo nustatytos mažos para-ECV, 54,3 % atvejų buvo diagnozuotos mažos ir 45,7 % didelės peri-ECV, o tiems, kuriems buvo nustatytos didelės para-ECV, 80 % atvejų buvo diagnozuotos didelės ir 20 % atvejų mažos peri-ECV (16 lentelė). Kai EUS metu buvo diagnozuotos mažos ECV, jungiančiosios venos buvo rastos 15,8 % atvejų, o kai EUS metu buvo diagnozuojamos didelės ECV, jos buvo identifikuotos 100 % atvejų. Kai EUS metu buvo nustatytos mažos peri-ECV ir didelės para-ECV, mūsų tyrime jungiančiųjų venų nerasta, o nustatčius dideles peri-ECV ir mažas para-ECV, jos buvo rastos 37,5 % atvejų (17 lentelė).

16 lentelė. Peri-ECV ir para-ECV pasiskirstymas

Grupė	Visi pacientai		Ne-A grupė		A grupė	
	n	%	n	%	n	%
peri-ECV <2 mm ir para-ECV <5 mm	19	47,5	17	81,0	2	10,5
peri-ECV <2 mm ir para-ECV ≥5 mm	1	2,5	0	0	1	5,3
peri-ECV ≥2 mm ir para-ECV <5 mm	16	40,0	4	19,0	12	63,1
peri-ECV ≥2 mm ir para-ECV ≥5 mm	4	10,0	0	0	4	21,1

17 lentelė. Stemplės kolateralinių venų pasiskirstymas

Grupė	peri-ECV <2 mm ir para-ECV <5 mm		peri-ECV <2 mm ir para-ECV ≥5 mm		peri-ECV ≥2 mm ir para-ECV <5 mm		peri-ECV ≥2 mm ir para-ECV ≥5 mm	
	n	%	n	%	n	%	n	%
	PV (-)	16	84,2	1	100	10	62,5	0
PV (+)	3	15,8	0	0	6	37,5	4	100

#### 5.2.4. Pacientų grupių palyginimas

Ieškodami galimų EUS metu diagnozuojamų prognostinių veiksnių, susijusių su SVV atsinaujinimu po gydymo, vertinome atskirų kolateralinių venų įtaką. EUS metu nustatyti pakitimai buvo palyginti A ir ne-A grupėse.

Didelės peri-ECV buvo diagnozuotos statistiškai reikšmingai dažniau A grupėje (16 iš 19; 84,2 %) nei ne-A grupėje (4 iš 21; 19 %) ( $p < 0,001$ ), o mažos peri-ECV buvo nustatytos statistiškai reikšmingai dažniau ne-A grupėje (17 iš 21; 81 %) nei A grupėje (3 iš 19; 15,8 %) ( $p < 0,001$ ). Mažos para-ECV buvo diagnozuotos statistiškai reikšmingai dažniau ne-A grupėje (21 iš 21; 100 %), palyginti su A grupe (14 iš 19; 73,7 %) ( $p = 0,018$ ). Didelės para-ECV buvo nustatytos dažniau A grupės pacientams (5 iš 19; 26,3 %). PV radimo dažnis buvo reikšmingai didesnis A grupėje, nei 3 iš 21 paciento (14 %) ne-A grupėje ( $p = 0,017$ ) (18 lentelė).

19 lentelėje pateikiami duomenys atspindi SVV atsinaujinimą po EP, kai diagnozuojamos didelės kolateralinės venos:  $\geq 2$  mm peri-ECV ir  $\geq 5$  mm para-ECV. Pacientams, kuriems buvo nustatytos jungiančiosios venos, didelės peri-ECV ir didelės para-ECV, dažniau atsinaujino SVV (atitinkamai 76,9 % vs 33,3 %,  $p = 0,017$ ; 80 % vs 15 %,  $p < 0,001$  ir 100 % vs 40 %,  $p = 0,018$ ).



18 lentelė. Kolateralinės venos SVV atsinaujinusių ir neatsinaujinusių grupėse

Kolateralinės venos	Iš viso n=40 (%)	A grupė n=19 (%)	ne-A grupė n=21 (%)	p reikšmė
<b>Peri-ECV:</b>				
– mažos	20 (50)	3 (15,8)	17 (81)	<b>&lt;0,001</b>
– didelės	20 (50)	16 (84,2)	4 (19)	
<b>Para-ECV:</b>				
– mažos	35 (87,5)	14 (73,7)	21 (100)	<b>0,018</b>
– didelės	5 (12,5)	5 (26,3)	0 (0)	
<b>PV:</b>				
– PV (+)	13 (32,5)	10 (52,6)	3 (14)	<b>0,017</b>
– PV (-)	27 (67,5)	9 (47,4)	18 (86)	

19 lentelė. SVV atsinaujinimo dažniai po EP pacientams, kuriems buvo diagnozuotos didelės ECV

ECV	ECV dydis EUS metu prieš gydymą		p reikšmė	Šansų santykis (95 % PI)
	mažos n/ iš viso n	didelės n/ iš viso n		
<b>Peri-ECV*</b>	3/20 (15)	16/20 (80)	<b>&lt;0,001</b>	22,67 (4,37–117,47)
<b>Para-ECV*</b>	14/35 (40)	5/5 (100)	<b>0,018</b>	16,31 (0,84–318,14)**

\* Pacientų, kuriems išsivystė SVV atsinaujinimas / visų pacientų skaičius kiekvienoje grupėje; reikšmės, nurodytos skliaustuose, atspindi atsinaujinusių pacientų % kiekvienoje grupėje

\*\* Kai dažnių lentelės langelyje buvo „0“ vertė, prie kiekvienos dažnių lentelės vertės buvo pridėta 0,5 dėl dalybos iš „0“ skaičiuojant šansų santykį

EUS metu suskaičiuoti 5 ir daugiau peri-ECV spindžiai nepriklausomai nuo jų dydžio buvo diagnozuoti statistiškai reikšmingai dažniau SVV atsinaujinusių grupėje ( $p < 0,001$ ). Vertinant para-ECV spindžių skaičių nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo skirtumo lyginant A ir ne-A grupes ( $p = 0,22$ ). (20 lentelė).

Didelės peri-ECV buvo susijusios su didesne atsinaujinimo rizika tiek per pirmus 6 mėnesius po gydymo ( $p = 0,041$ ), tiek per 12 mėnesių ( $p < 0,001$ ), o didelės para-ECV buvo statistiškai reikšmingai susijusios tik su atsinaujinimu per vienerius metus ( $p = 0,018$ ) ir nebuvo susijusios su padidėjusia ankstyvo SVV atsinaujinimo rizika ( $p = 0,149$ ) (21 lentelė).

20 lentelė. ECV spindžių skaičiaus reikšmė SVV atsinaujinusių ir neatsinaujinusių grupėse

≥ 5 ECV	A grupė n=19		Ne-A grupė n=21		p reikšmė	Šansų santykis (95 % PI)
	n	%	n	%		
<b>Peri-ECV</b>	16	84,2	4	19	<b>&lt;0,001</b>	22,67 (4,37–117,47)
<b>Para-ECV</b>	9	47,4	6	28,6	0,220	2,25 (0,61–8,31)

21 lentelė. SVV atsinaujinimas per pirmus 6 ir per 12 mėnesių po gydymo

SVV atsinaujinimas	nėra/mažos peri-ECV n=20	didelės peri-ECV n=20	p reikšmė	Šansų santykis (95 % PI)
<b>SVV atsinaujinimas (%):</b>				
– per 6 mėnesius	3 (15)	9 (45)	<b>0,041</b>	4,64 (1,02–21,00)
– per 12 mėnesių	3 (15)	16 (80)	<b>&lt;0,001</b>	22,67 (4,37–117,47)
SVV atsinaujinimas	nėra/mažos para-ECV n=35	didelės para-ECV n=5	p reikšmė	Šansų santykis (95 % PI)
<b>SVV atsinaujinimas (%):</b>				
– per 6 mėnesius	9 (25,7)	3 (60)	0,149	4,33 (0,62–30,25)
– per 12 mėnesių	14 (40)	5 (100)	<b>0,018</b>	16,31 (0,84–318,14)*

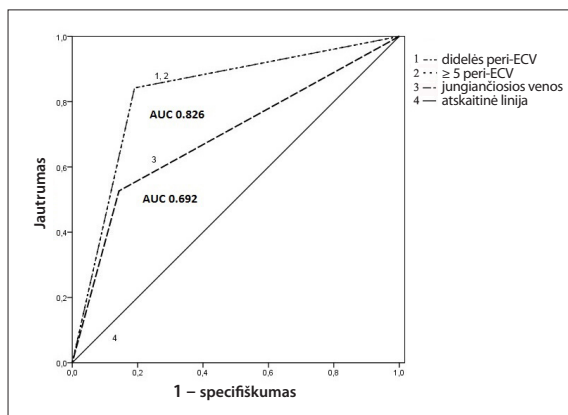
\* Kai dažnių lentelės langelyje buvo „0“ vertė, prie kiekvienos dažnių lentelės vertės buvo pridėta 0,5 dėl dalybos iš „0“ skaičiuojant šansų santykį

### 5.2.5. Stemplės venų varikozės atsinaujinimo po gydymo prognostiniai veiksniai

Atlikta dvinarė vienmatė logistinės regresijos su SVV atsinaujinimu po gydymu susijusių veiksnių analizė. Nors dažnių lentelėje didelės para-ECV buvo nustatytos reikšmingai dažniau A grupėje, jų įtraukti į logistinės regresijos analizę negalėjome, kadangi dažnių lentelėje ne-A grupėje nebuvo nei vienos didelių para-ECV vertės. Todėl toliau spręsti apie šių kolateralinių venų prognostinę reikšmę negalime. Vienmatės logistinės regresijos analizės metu nustatytos statistiškai reikšmingos šių veiksnių sąsajos su SVV atsinaujinimu po EP: didelės peri-ECV ( $p < 0,001$ ), daugybinės peri-ECV ( $p < 0,001$ ) ir jungiančiosios venos ( $p < 0,014$ ) (22 lentelė).

22 lentelė. Vienmatės logistinės regresijos analizė

Kintamieji	OR	95 % PI	P	J	S	PPV	NPV	T	AUC
Vyriskoji lytis	0,87	0,22–3,36	0,836	31,6	71,4	50,00	53,6	52,5	0,515
Amžius	0,92	0,85–1	0,051	63,2	66,7	63,2	66,7	65	0,672
CTP klasė:									
- A	-	-	0,101	57,9	76,2	68,8	66,7	67,5	0,670
- B	4,4	0,77–25,15	0,096						
- C	1	0,17–5,77	1						
MELD	0,92	0,77–1,11	0,394	52,6	66,7	58,8	60,9	60,0	0,591
F3 venų varikozė	1,18	0,33–4,2	0,796	42,1	61,9	50,0	54,2	52,5	0,520
Blūžnies dydis, mm	1,01	0,99–1,04	0,371	47,4	66,7	56,3	58,3	57,5	0,580
Tro <100 000 mm <sup>3</sup>	0,75	0,2–2,78	0,66	68,4	38,1	50,00	57,1	52,5	0,533
Tro, mm <sup>3</sup> /blūžnis, mm ≤909	0,71	0,11–4,76	0,721	-	100,0	-	52,50	52,5	0,519
RŽ buvimas	2,13	0,45–10,1	0,339	84,2	28,6	51,6	66,7	55,0	0,564
Didelės peri-ECV	22,67	4,37–117,47	<0,001	84,2	81,0	80,0	85,0	82,5	0,826
≥5 peri-ECV	22,67	4,37–117,47	<0,001	84,2	81,0	80,0	85,0	82,5	0,826
≥5 para-ECV	2,25	0,61–8,31	0,224	47,4	71,4	60,00	60,0	60,0	0,594
Jungiančiosios venos	6,67	1,46–30,43	0,014	52,6	85,7	76,92	66,7	70,0	0,692



19 pav. Statistiškai reikšmingų SVV atsinaujinimo rizikos veiksnių, nustatytų atlikus vienmatę logistinės regresijos analizę, ROC kreivė

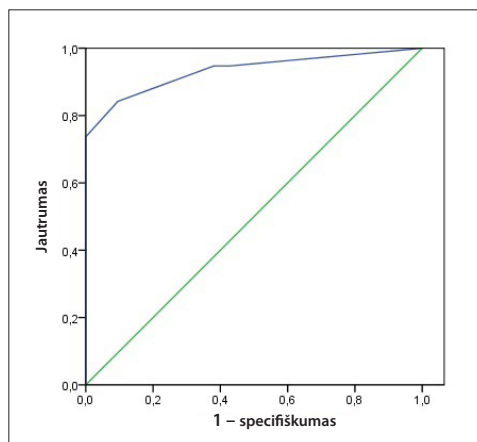
Remiantis vienmate logistinės regresijos analize nustatyta, kad didelių peri-ECV jautrumas ir specifiskumas prognozuojant SVV atsinaujinimą per 12 mėnesių po EP buvo atitinkamai 84,2 % ir 81 %. Taip pat nustatyta, kad daugybinių peri-ECV jautrumas ir specifiskumas prognozuojant SVV atsinaujinimą per 12 mėnesių po EP buvo atitinkamai 84,2 % ir 81 %. Jungiančiųjų venų jautrumas ir specifiskumas prognozuojant SVV atsinaujinimą po EP buvo atitinkamai 52,6 % ir 85,7 %. Visų statistiškai reikšmingai su SVV atsinaujinimu susijusių veiksnių jautrumo ir specifiskumo sąryšiai pavaizduoti ROC kreivėmis 19 paveiksle. Analizuojant ROC kreives didžiausia prognostine verte pasižymėjo didelės peri-ECV ir daugybinės peri-ECV. Didelių peri-ECV AUC reikšmė (prognostinė vertė) buvo 0,826. Daugybinių peri-ECV AUC reikšmė (prognostinė vertė) buvo 0,826. Jungiančiųjų venų AUC reikšmė (prognostinė vertė) gauta tik patenkinama – 0,692.

**SVV atsinaujinimo po endoskopinio perrišimo per 12 mėnesių prognostiniai veiksniai.** Norint įvertinti, kurie iš nagrinėjamų rizikos veiksnių buvo nepriklausomi SVV atsinaujinimo po EP rizikos veiksniai, taikyta dvinarė daugiamatė logistinės regresijos analizė, priklausomu kintamuoju pasirenkant SVV atsinaujinimą po gydymo ir įtraukiant kintamuosius, kurie statistiškai patikimai skyrėsi tarp grupių vienmatėje analizėje. Į daugiamatės regresijos modelį įtraukus šiuos vienmatėje analizėje reikšmingus veiksnius (peri-ECV, daugybinės peri-ECV, jungiančiąsias kolateralines

23 lentelė. Daugiamatės logistinės regresijos analizė

Modelis	OR	95 % PI	P reikšmė
Didelės peri-ECV	24,39	2,34–253,78	<b>0,008</b>
≥5 peri-ECV	24,39	2,34–253,78	<b>0,008</b>
Jungiančiosios venos	2	0,24–17	0,526
Jautrumas, %		89,2	
Specifiškumas, %		90,5	
Tikslumas, %		90,0	
PPV, %		89,5	
NPV, %		90,5	
AUC		0,946	

venas) paaiškėjo, kad nepriklausomais SVV atsinaujinimo prognostiniais veiksniais liko didelės peri-ECV (OR - 24,39; 95 % PI 2,34-253,78) ir daugybinės peri-ECV (OR – 24,39; 95 % PI 2,34-253,78) (23 lentelė). Patikrinus šio logistinės regresijos modelio tinkamumą, nustatytas 89,2% jautrumas ir 90,5% specifiškumas. Išanalizavę jautrumo ir specifiškumo sąryšį ROC kreive (20 pav.) nustatėme, kad bendra šių trijų parametru prognostinė vertė (AUC reikšmė) yra 0,946 (20 pav.).



20 pav. Daugiamatės logistinės regresijos modelio ROC kreivė (AUC 0,946)

## 6. REZULTATŲ APTARIMAS

Savo tyrime, prognozuodami SVV atsinaujinimą po endoskopinio perrišimo, naudojome endoskopinį ultragarsinį tyrimą.

EP yra pagrindinis endoskopinis SVV gydymo metodas. Kadangi literatūroje didesnis SVV atsinaujinimo dažnis nurodomas po EP negu po EIS, manome, kad EUS yra reikšmingesnis SVV gydant perrišimu, o ne skleroterapija.

Atsižvelgdami į tai, kad mūsų pacientų stebėjimo dėl SVV atsinaujinimo laikas buvo palyginti trumpas, nusprendėme SVV atsinaujinimu vadinti naujų varikozijų atsiradimą arba likusių varikozijų padidėjimą ir (ar) RŽ atsiradimą, palyginus su ankstesniais endoskopiniais vaizdais. Aiškaus SVV atsinaujinimo po gydymo apibrėžimo nėra. Vienuose tyrimuose SVV atsinaujinimu po gydymo vadinamos varikozės, kurias galima perrišti arba injekuoti [18, 131, 139, 183], kituose – naujų varikozijų atsiradimas arba likusių varikozijų padidėjimas ir (ar) RŽ atsiradimas [170, 172], RŽ atsiradimas arba varikozinis kraujavimas [171], stemplės intramukozinių venų dilatacija [177].

Klinikinėje praktikoje antrinei varikozinio kraujavimo profilaktikai rekomenduojamas sudėtinis endoskopinis ir medikamentinis gydymas neselektyviais BAB. Klinikiniuose tyrimuose įrodytas neselektyvių BAB efektyvumas mažinant spaudimą vartų venos sistemoje [184]. Todėl, siekiant išvengti BAB įtakos SVV atsinaujinimui po gydymo, šie vaistai mūsų pacientams tyrimo laikotarpiu nebuvo paskirti nepriklausomai nuo to, ar SVV buvo gydytos pirminei ar antrinei profilaktikai. Be to, neseniai atliktame tyrime, skiriant propranololio, hemodinaminis atsakas gautas tik 36 % pacientų [185]. HVPG sumažėjimas naudojant BAB yra sunkiai nuspėjamas. Individualus jautrumas šiems vaistams yra skirtingas ir priklauso nuo amžiaus, genetinių veiksnių, kepenų funkcijos nepakankamumo, portosisteminų kolateralių. Reikia nepamiršti, kad 15–25 % pacientų turi absoliučią ar santykinę gydymo neselektyviais BAB kontraindikaciją, dar 15 % gydymą jais tenka nutraukti dėl šalutinių reiškinių [186, 187], dar kita dalis pacientų nevykdo gydytojo nurodymų ir jų nevartoja arba vartoja per mažas dozes. Įrodyta, kad varikozinio kraujavimo rizika sumažėja tik pasiekus hemodinaminį atsaką, t. y. HVPG sumažėjimą daugiau nei 20 % pradinio lygio, arba HVPG sumažėjimą mažiau nei 12 mmHg [188–190]. Hemodinaminiam atsakui įvertinti HVPG matavimą reikėtų kartoti po 1–3 mėnesių pradėjus gydymą

neselektyviais BAB. Vis ieškoma naujų vaistų ar jų derinių, kurie efektyviau sumažintų spaudimą portinėje sistemoje, ir tai rodo, kad neselektyvių BAB efektyvumas yra nepakankamas.

Mūsų darbe nustatyta, kad SVV atsinaujinimas po EP per 12 mėnesių yra 47,5 %, o per 6 mėnesius – 30 % pacientų. Šie atsinaujinimo po EP dažniai atitinka ir kitų autorių nurodytus SVV atsinaujinimo po EP dažnius, kurie daugumoje tyrimų svyruoja nuo 20–38 % per 6 mėnesius po gydymo iki 48 % per vienerius metus [20, 131, 191] ir iki 65,2% per 18 mėnesių bei iki 69,6 % per dvejus metus [170]. Pateikti SVV atsinaujinimo po EP dažniai svyruoja priklausomai nuo pacientų stebėjimo laiko bei SVV atsinaujinimo apibūdinimo.

Vidutinis mūsų tyrime dalyvavusių pacientų amžius buvo  $54,1 \pm 9$  metai (nuo 35 iki 77 metų). Nors pacientai, kuriems SVV po gydymo atsinaujino, buvo jaunesni nei tie, kuriems SVV neatsinaujino ( $p < 0,05$ ), atlikus logistinės regresijos analizę nebuvo nustatyta, kad jaunesnis amžius yra SVV atsinaujinimo rizikos veiksnys. Dauguma tiriamųjų buvo vyrai (70 %), nenustatėme reikšmingos lyties įtakos SVV atsinaujinimui po gydymo.

Visi tiriamieji sirgo įvairios etiologijos KC su intrahepatine portine hipertenzija. Pacientų, kuriems SVV buvo išsivysčiusi dėl ekstrahepatinės PH, į savo tyrimą neįtraukėme dėl skirtingų patofiziologinių mechanizmų ir dėl to, kad vartų venos trombozė susijusi su SVV progresavimu. Mes nenustatėme, kad KC etiologija reikšmingai lemtų SVV atsinaujinimą po gydymo.

Nėra atlikta tyrimų, kuriuose įvairūs klinikiniai parametrai būtų ištirti kaip galimi SVV atsinaujinimo rizikos veiksniai po EP. Nustatyti ir gerai žinomi SVV progresavimo ir varikozinio kraujavimo rizikos veiksniai turėtų būti susiję ir su SVV atsinaujinimu po gydymo. Šie rizikos veiksniai yra kepenų funkcijos nepakankamumas [25, 26], alkoholinė kepenų cirozė, „raudoni ženklai“ varikozijų paviršiuje [25], vartų venos trombozė ir kepenų ląstelių karcinoma. Išanalizavę tiriamųjų klinikinius rodiklius (KC etiologiją, kepenų funkcijos nepakankamumą pagal CTP, vidutinį MELD balų skaičių, vidutinį blužnies dydį, trombocitų skaičių ir trombocitų skaičiaus ir blužnies santykio vertę) nenustatėme, kad nors vienas iš šių minėtų rodiklių būtų statistiškai reikšmingai susijęs su SVV atsinaujinimu po EP. Vertinant klinikinius parametrus, pagrindinis mūsų tyrimo trūkumas buvo tas, kad netyrėme kepenų funkcijos nepakankamumo kartotinais visą stebėjimo laikotarpį ir atsinaujinus SVV. Tačiau tai nebuvo pirminis mūsų tyrimo uždavinys.

SVV atsinaujina nepriklausomai nuo endoskopinio gydymo metodo, tik SVV atsinaujinimo dažnis po EP yra didesnis nei po EIS. Mes visus pacientus gydėme tik perrišdami varikozes, endoskopinio gydymo metodai nebuvo lyginami

57,5 % mūsų ištirtų pacientų anksčiau jau buvo įvykęs varikozinis kraujavimas, o 42,5 % tiriamųjų EP buvo atliktas pirminei varikozinio kraujavimo profilaktikai. Visiems pacientams prieš endoskopinį perrišimą buvo diagnozuotos vidutinio arba didelio laipsnio varikozės ir 77,5 % tiriamųjų buvo nustatyti RŽ varikozijų paviršiuje. Nenustatėme, kad varikozijų dydis ir RŽ buvimas prieš gydymą būtų statistiškai reikšmingai susiję su SVV atsinaujinimu po EP.

Vidutinis EP sesijų skaičius mūsų tyrime buvo  $2,13 \pm 0,82$  (nuo 1 iki 5 procedūrų), kuris yra panašus ( $2 \pm 1,21$ ) kaip ir 2014 metais publikuotame tyrime [131]. Įvairių autorių duomenimis, paprastai reikia 2–4 EP sesijų, o metaanalizėje nustatyta, kad SVV išnykimas pasiekiamas vidutiniškai per 3,6 EP sesijas. Įvairių autorių nurodytas perrišimų skaičius ir intervalai tarp jų yra skirtingi: 3,3 karto kas 3–4 savaites [192], 2 kartai kas 2 savaites [193], 3,2 karto kas savaitę [18]. Mes savo tyrime EP sesijas kartojome kas 2–3 savaites.

Gautus savo tyrimo rezultatus apie stemplės kolateralinių venų prognostinę reikšmę SVV atsinaujinimui palyginome su kitais tyrimais. Visų pirma, mūsų žiniomis, yra tik kelios publikacijos, kuriose nagrinėjama EUS metu diagnozuojamų kolateralinių venų įtaka SVV atsinaujinimui po endoskopinio perrišimo. Kituose panašiuose tyrimuose SVV gydytos atliekant EIS arba sudėtinį endoskopinį gydymą. Kolateralinių venų įtakos SVV atsinaujinimui tyrimų rezultatai prieštaringi, skiriasi kolateralinių venų apibrėžimai, pacientų stebėjimo laikotarpiai ir laikas, kai EUS buvo atliktas.

EUS metu vertinant stemplės kolateralines venas paprastai nustatomi keli venų tipai ir (ar) to paties tipo skirtingo dydžio kolateralinės venos. Literatūroje, pateikiant išvadas apie kolateralinių venų reikšmę SVV atsinaujinimui yra nurodoma atskirų kolateralinių venų įtaka. Tačiau tyrimų metodikose nenurodoma, kaip jos buvo sugrupuotos. Mes siekdami apjungti turimus duomenis ir nustatyti galimus SVV atsinaujinimo rizikos veiksnius, kolateralines venas sugrupavome. Vertinome atskirų kolateralinių venų įtaką SVV atsinaujinimui. Didelių ECV tipui priskyreme atvejus, kai EUS metu buvo randama nors viena didelė ECV, nežiūrint į tai, ar kartu buvo ir mažų ECV ir mažų ECV grupei priskyreme tuos atvejus, kai buvo nustatytos mažos ECV. Jeigu tiriamajam atliekant EUS nebuvo nustatyta vienokio ar kitokio ECV tipo,



tai jis buvo priskiriamas mažų ECV grupei. Taip pat kolateralinės venos, nepriklausomai nuo jų dydžio buvo suskirstytos į daugybines kolateralines venas, kai buvo suskaičiuoti penki ir daugiau ECV spindžiai, ir pavienes kolateralines venas, kai ECV spindžių buvo mažiau nei 5. Literatūroje neradome duomenų apie ECV skaičiaus (daugybės ar pavienės) įtaką SVV atsinaujinimui.

Mūsų tyrime paaiškėjo, kad ECV tipas, dydis, jų skaičius ir jungiančiosios venos turi skirtingą įtaką SVV atsinaujinimui po gydymo. Didelės peri-ECV ir didelės para-ECV diagnozuotos statistiškai reikšmingai dažniau tiems, kuriems SVV atsinaujino, ir jungiančiųjų venų radimo dažnis buvo reikšmingai didesnis taip pat atsinaujinusių grupėje. Didelės peri-ECV, daugybės peri-ECV ir jungiančiosios venos vienmatėje duomenų analizėje turėjo statistiškai reikšmingą ryšį su SVV atsinaujinimu po EP ( $p < 0,05$ ). Tačiau daugiamatė logistinės regresijos analizė parodė, kad su SVV atsinaujinimu po gydymo susijusių veiksnių grupėje reikšmingą, nepriklausomą nuo kitų veiksnių įtaką turi didelės peri-ECV ir daugybės peri-ECV.

Kume [170] į prospektyvų tyrimą įtraukė 23 pacientus, kuriems buvo stemplės venų varikozės EP indikacijų. Šiame tyrime EUS buvo atliktas prieš EP, o gauti rezultatai palyginti atsinaujinusių ir neatsinaujinusių pacientų grupėse. Pacientų stebėjimo laikas buvo ilgesnis nei mūsų tyrime – dveji metai. Nustatyta, kad SVV atsinaujinimas buvo susijęs su didelėmis peri-ECV, didelėmis para-ECV ir jungiančiomis venomis. Tačiau šiame tyrime statistinė analizė pateikta tik dažnių lentelėmis ir spręsti apie kolateralų prognostinę vertę negalime. Konishi [147] taip pat atliko tyrimą, kuriame EUS panaudojo SVV atsinaujinimui po EP prognozuoti ir vertino kardijos srities kolaterales. Nustatyta, kad didelio laipsnio kardijos srities jungiančiosios venos yra susijusios su SVV atsinaujinimu po EP. Mes savo tyrime atskirai kardijos srities jungiančiųjų venų netyrėme, todėl lyginti rezultatų negalime.

Lo [178] išanalizavo para-ECV, diagnozuojamų atliekant EUS, dažnį ir laipsnį pacientams, kuriems SVV išnykimas buvo pasiektas taikant EP ( $n=44$ ) arba EIS ( $n=35$ ). Šiame tyrime para-ECV pagal apibūdinimą atitiko peri-ECV mūsų tyrime. Priešingai nei mūsų tyrime, EUS buvo atliktas savaitę po SVV išnykimo. Kadangi EP poveikis apsiriboja tik pogleiviu, EUS atlikimo laikas – prieš ar po gydymo – neturėtų turėti įtakos prognozuojant SVV atsinaujinimą po EP. Išanalizavus rezultatus, abiejose pacientų grupėse SVV atsinaujinimo dažniai buvo didesni, jei EUS metu diagnozuotos didelės para-ECV (EP grupė: 87 %, jei nustatytos didelės para-ECV, ir 17 %, jei nenustatytos arba rastos mažos para-ECV,  $p=0,002$ ; EIS grupė: atitinkamai 80 % ir 12%,

$p=0,001$ ). Leung [168] savo tyrime nustatė, kad pacientai, kuriems endosonoscopiškai (EUS atliko po EP) rastos didelės para-ECV, turėjo padidėjusią SVV atsinaujinimo ir pakartotinio varikozinio kraujavimo riziką. SVV atsinaujinimas nustatytas 93 % pacientų, kurie turėjo dideles para-ECV, ir 46 % pacientų, kuriems para-ECV nerastos arba jos buvo mažos ( $p=0,0019$ ). Peržiūrėjus, ką autoriai šiame tyrime vadino tolimosiomis (para-ECV) kolateralinėmis venomis, paaiškėjo, kad jos pagal apibūdinimą atitiko artimąsias kolaterales (peri-ECV) mūsų tyrime. Tai reiškia, kad skiriasi kolateralinių venų apibrėžimai.

Kituose tyrimuose, kuriuose ištirtas SVV atsinaujinimas ne po EP, o po EIS arba sudėtinio gydymo, rezultatai gauti panašūs: jungiančiosios venos (stemplės, skrandžio, kardiijos), kardiijos srities intramuralinės venos ir didelės stemplės kolateralinės venos yra susijusios su padidinta SVV atsinaujinimo rizika po gydymo. Tačiau žinant, kad skiriasi EP ir EIS poveikis tiek varikozėms, tiek gilesniems sluoksniams, šių tyrimų rezultatų vertinti vienareikšmiškai negalime. Nors ir manoma, kad EP apsiriboja paviršiniu poveikiu, nėra įrodyta, kad ilgaiui, sutrikdžius kraujotaką varikozėje, nesikeičia ir kolateralinių venų struktūra bei hemodinamika. Todėl savo tyrime, priešingai nei kituose, nusprendėme EUS atlikti prieš EP.

Nors ir vienmatės logistinės regresijos analizė parodė, kad jungiančiosios venos statistiškai reikšmingai buvo susijusios su SVV atsinaujinimu (OR – 6,67; 95 % PI 1,46 – 30,43;  $p=0,014$ ), įtraukus jas į daugiamatės logistinės regresijos modelį jungiančiosios venos neteko prognostinės vertės (OR – 2, 95 % PI 0,24 – 17;  $p=0,526$ ). Mūsų tyrime jungiančiųjų venų prognostinė vertė gauta tik patenkinama (AUC 0,692) ir tai reiškia, kad remiantis mūsų duomenimis jungiančiosios venos negali prognozuoti SVV atsinaujinimo po EP. Literatūros duomenimis, jungiančiosios venos (stemplės, skrandžio ar kardiijos srities) yra reikšmingai susijusios su SVV atsinaujinimu po endoskopinio gydymo. Gali būti, kad mūsų rezultatai skyrėsi nuo kitų autorių pateiktų rezultatų dėl endosonoscopo, kuriuo atlikome EUS tyrimą. Mes naudojome 5–12 MHz radialinę endosonoskopą, o kiti autoriai identifikuodami jungiančiąsias venas naudojo didelio dažnio (20 MHz) UMP.

Nesutariama, kada būtų optimalu atlikti pirmąją kontrolinę endoskopiją po SVV išnykimo. Venon [131] nenustatė statistiškai reikšmingo skirtumo, ar pirmoji endoskopija atlikta po 6 ar po 3 mėnesių, kai išnyko SVV. Mes savo tyrime nelyginome pacientų pagal tai, kada buvo atlikta pirmoji endoskopija po gydymo – turėjome tik vieną grupę, kurią stebėjome dėl SVV atsinaujinimo vienerius metus. Todėl mes

įvertinome, kurie laikotarpiai mažai keičia situaciją remiantis išgyvenamumo (angl. *recurrence-free survival*) kreive. Per 3 mėnesius SVV atsinaujino 3 (7,5 %) pacientams, per 6 mėnesius – 12 pacientų (30 %), per 9 mėnesius – 15 pacientų (37,5 %), per 12 mėnesių – 19 pacientų (47,5 %). Išanalizavus tik tuos, kuriems SVV atsinaujino (n=19), paaiškėjo, kad po 3 mėnesių SVV atsinaujino 15,8 % pacientų, po 6 mėnesių – 63,2 %, po 9 mėnesių – 79 % ir po 12 mėnesių – 100 %. Taigi didžiausias pokytis nustatytas per 6 mėnesius, tai yra daugiau nei pusė SVV atsinaujinimo išsivystė per pirmus 6 mėnesius. Remiantis mūsų tyrimo rezultatais, SVV po EP atsinaujina dažnai, todėl pacientus būtina stebėti ir ankstyvuojų laikotarpiu atlikti kontrolines endoskopijas.

Taigi, remiantis mūsų tyrimo duomenimis, stemplės kolateralinės venos yra susijusios su stemplės venų varikozės atsinaujinimu po endoskopinio perrišimo. EUS naudingas diagnozuojant šias koletaralines venas ir EUS būtų galima atlikti KC sergantiems pacientams siekiant prognozuoti varikozijų atsinaujinimo ir pakartotinio varikozinio kraujavimo riziką. Tačiau tiksli EUS nauda tiriant ir gydant ligonius, sergančius KC su portine hipertenzija dar turi būti įvertinta, ypač gerinant pacientų, kuriems diagnozuotos SVV, išgyvenamumą.

Apibendrinant galima teigti, kad EUS yra reikšmingas tyrimo metodas tiriant ir gydant ligonius, sergančius KC.

## 7. IŠVADOS

1. Literatūroje nėra plačiai aptarta kolateralinių venų, diagnozuojamų endoskopiniu ultragarsiniu tyrimu reikšmė stemplės venų varikozės atsinaujinimui po endoskopinio jų gydymo, o esami duomenys yra nevienareikšmiai.
2. Stemplės venų varikozės atsinaujinimas per vienerius metus po endoskopinio perrišimo yra dažnas (47, 5%). Trečdaliui pacientų diagnozuojamas ankstyvas atsinaujinimas.
3. Endoskopinio ultragarsinio tyrimo metu galima ištirti stemplės kolateralines venas ir remiantis pakitimais prognozuoti stemplės venų varikozės atsinaujimą po endoskopinio perrišimo.
4. Endoskopinio ultragarsinio tyrimo metu diagnozuojamų stemplės kolateralinių venų tipas, dydis ir skaičius yra skirtingai susiję su stemplės venų varikozės atsinaujinimo po endoskopinio perrišimo rizika: didelės artimosios stemplės kolateralinės venos (ŠS - 24,39; 95 % PI 2,34 - 253,78; p=0,008) ir daugybinės artimosios stemplės kolateralinės venos (ŠS - 24,39; 95 % PI 2,34 - 253,78, p=0,008) yra reikšmingi SVV atsinaujinimo rizikos veiksniai.

## 8. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Stemplės venų varikozė po endoskopinio perrišimo atsinaujina dažnai, todėl pacientus būtina stebėti ir ankstyvuoju laikotarpiu kontrolines endoskopijas atlikti po 6 ir po 12 mėnesių.
2. Siekiant prognozuoti stemplės venų varikozės atsinaujinimą po gydymo, šiems pacientams prieš gydymą būtų galima atlikti endoskopinį ultragarsinį tyrimą.
3. Atliekant endoskopinį ultragarsinį tyrimą prieš stemplės venų varikozės endoskopinį gydymą, tyrimo protokole rekomenduojame pažymėti kolateralinių venų tipą, dydį ir jų skaičių.
4. Įvertinti endoskopinio ultragarsinio tyrimo reikšmę gerinant pacientų, sergančių kepenų ciroze ir kuriems yra diagnozuota stemplės venų varikozė išgyvenamumą.

## 9. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The Burden of liver disease in Europe. *EASL*, 2013.
2. Zatonski WA, Sulkowska U, Manczuk M, Rehm J, Boffetta P, Lowenfels AB, et al. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. *Eur Addict Res*. 2010; 16: 193–201.
3. Speičienė D, Valantinas J. Kepenų cirozė, jos pasekmės ir komplikacijos: diagnostika ir gydymas. Vilnius: VU leidykla, 2009; p. 27–29.
4. Valantinas J. Portinės hipertenzijos komplikacijų diagnostikos ir gydymo algoritmai. Vilnius: VU leidykla, 2003; p. 4–5.
5. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007; 46(3): 922–938.
6. Blei AT. Portal hypertension and its complications. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007; 23(3): 275–282.
7. Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L, Politi F, Vizzini G, Traina M, et al. Portal Hypertension in Cirrhosis: Natural History. In Bosch J, Groszmann RJ, editors. *Portal Hypertension, Pathophysiology and Treatment*. Oxford: Blackwell Scientific 1994; p. 72–92.
8. D'Amico G. Esophageal Varices: From Appearance to Rupture; Natural History and Prognosis Indicators. In Groszmann RJ, editor. *Portal Hypertension in the 21st Century*. Dordrecht, 2004; p. 147–154.
9. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicentre study. *N Engl J Med*. 1988; 319: 983–989.
10. Bambha K, Kim WR, Pedersen R, et al. Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Gut*. 2008; 57:814.
11. D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. 2003; 38: 599–612.

12. Stokkeland K, Brandt L, Ekbohm A, Hultcrantz R. Improved prognosis for patients hospitalized with esophageal varices in Sweden 1969–2002. *Hepatology*. 2006; 43(3): 500–505.
13. van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008; 22: 209.
14. Lee SW, Lee TY, Chang CS. Independent factors associated with recurrent bleeding in cirrhotic patients with esophageal variceal hemorrhage. *Dig Dis Sci*. 2009; 54: 1128.
15. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1981; 80: 800–809.
16. Augustin S, González A, Genescá J. Acute esophageal variceal bleeding: current strategies and new perspectives. *World J Hepatol*. 2010; 2(7): 261–274.
17. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 2010; 53: 762–768.
18. Sarin SK, Lamba GS, Kumar M, Misra A, Murty NS. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *N Engl J Med*. 1999; 340: 988–993.
19. Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA, Korula J, Lieberman D, Saeed ZA, et al. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med*. 1992; 326(23): 1527–1532.
20. Hou MC, Lin HC, Kuo BI, Chen CH, Lee FY, Lee SD. Comparison of endoscopic variceal injection sclerotherapy and ligation for the treatment of esophageal variceal hemorrhage: a prospective randomized trial. *Hepatology*. 1995; 21(6): 1517–1522.
21. Fakhry S, Nouh A. Endoscopic sclerotherapy versus endoscopic variceal ligation in the management of bleeding esophageal varices: a preliminary report of a prospective randomized study in schistosomal hepatic fibrosis. *Hepatology*. 1995; 22: 251A.
22. Avgerinos A, Armonis A, Manolakopoulos S, Avgerinos A, Armonis A, Manolakopoulos S, et al. Endoscopic sclerotherapy versus variceal ligation in the long-term management of patients with cirrhosis after variceal bleeding. A prospective randomized trial. *J Hepatol*. 1997; 26(5): 1034–1041.

23. Baroncini D, Milandri GL, Borioni D, Piemontese A, Cennamo V, Billi P, et al. A prospective, randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the elective treatment of bleeding esophageal varices. *Endoscopy*. 1997; 29(4): 235–240.
24. Lahbabi M, Mellouki I, Aqodad N, Elabkari M, Elyousfi M, Ibrahim SA, et al. Esophageal variceal ligation in the secondary prevention of variceal bleeding: result of long term follow-up. *Pan Afr Med J*. 2013;15:3.
25. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De SA, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2003 Mar; 38(3): 266–272.
26. Zoli M, Merkel C, Magalotti D, Gueli C, Grimaldi M, Gatta A, et al. Natural history of cirrhotic patients with small esophageal varices: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2000 Feb; 95(2): 503–508.
27. McCormack TT, Smith PM, Rose JD, Johnson AG. Perforating veins and blood flow in oesophageal varices. *Lancet*. 1983; 2: 1244–1442.
28. Gilbert A, Villaret M. Contribution a l'étude du syndrome hypertension paortale. *Comptes Rendus Societe de Biologie*. 1906; 60: 820–823.
29. Bosch J, Groszman RJ. Portal hypertension: patophysiology and treatment. Oxford: Blackwell, 1994.
30. Abraldes JG, Villanueva C, Banares R, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol*. 2008; 48: 229–236.
31. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2005; 353 (21):2254–2261.
32. Petrucci CA, Chopra S. Classification of portal hypertension. In *Handbook of liver disease*. LS Friedman, LS Keeffe EB, editors. Philadelphia, Churchill Livingstone 2004; p. 264–265.
33. Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology*. 2008, 134 (6): 1715–1728.
34. Garcia-Pagan JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J. Hepatol*. 2012; 57(2): 458–461.



35. Mederacke I, Hsu CC, Troeger JS, Huebener P, Mu X, Dapito DH, Pradere JP, et al. Fate tracing reveals hepatic stellate cells as dominant contributors to liver fibrosis independent of its aetiology. *Nat Commun.* 2013; 4: 28–23.
36. Duffield JS, Forbes SJ, Constandinou CM, Clay S, Partolina M, Vuthoori S, Wu S, et al. Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair. *J Clin Invest.* 2005; 115: 56–65.
37. Deleve LD, Wang X, Guo Y. Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence. *Hepatology.* 2008; 48: 920–930.
38. Ding BS, Cao Z, Lis R, Nolan DJ, Guo P, Simons M, Penfold ME, et al. Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis. *Nature.* 2014; 505: 97–102.
39. Canbay A, Taimr P, Torok N, Higuchi H, Friedman S, Gores GJ. Apoptotic body engulfment by a human stellate cell line is profibrogenic. *Lab Invest.* 2003; 83: 655–663.
40. Pradere JP, Kluwe J, De Minicis S, Jiao JJ, Gwak GY, Dapito DH, Jang MK, et al. Hepatic macrophages but not dendritic cells contribute to liver fibrosis by promoting the survival of activated hepatic stellate cells in mice. *Hepatology.* 2013; 58: 1461–1473.
41. Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszmann RJ. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology.* 1998; 28: 926–931.
42. Bhathal PS, Grossman HJ. Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *J Hepatol.* 1985; 1: 325–337.
43. Schneider AW, Kalk JF, Klein CP. Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology.* 1999; 29: 334–339.
44. Jimenez W, Rodes J. Impaired responsiveness to endogenous vasoconstrictors and endothelium-derived vasoactive factors in cirrhosis. *Gastroenterology.* 1994; 107: 1201–1203.
45. Graupera M, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, Peralta C, Bragulat M, Corominola H, Bosch J, Rodés J. Cyclooxygenase-derived products modulate the increased intrahepatic resistance of cirrhotic rat livers. *Hepatology.* 2003; 37: 172–181.

46. Matei V, Rodriguez-Vilarrupla A, Deulofeu R, Colomer D, Fernandez M, Bosch J, Garcia-Pagan JC. The eNOS cofactor tetrahydrobiopterin improves endothelial dysfunction in livers of rats with CCl<sub>4</sub> cirrhosis. *Hepatology*. 2006; 44: 44–52.
47. Shah V, Haddad FG, Garcia-Cardena G, Frangos JA, Mennone A, Groszmann RJ, Sessa WC. Liver sinusoidal endothelial cells are responsible for nitric oxide modulation of resistance in the hepatic sinusoids. *J Clin Invest*. 1997; 100: 2923–2930.
48. Rockey DC, Chung JJ. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology*. 1998; 114: 344–351.
49. Sarela AI, Mihaimed FM, Batten JJ, Davidson BR, Mathie RT. Hepatic and splanchnic nitric oxide activity in patients with cirrhosis. *Gut*. 1999; 44: 749–753.
50. Petermann H, Vogl S, Schulze E, Dargel R. Chronic liver injury alters basal and stimulated nitric oxide production and 3H-thymidine incorporation in cultured sinusoidal endothelial cells from rats. *J Hepatol*. 1999; 31: 284–292.
51. Shah V, Toruner M, Haddad F, Cadelina G, Papapetropoulos A, Choo K, Sessa WC, Groszmann RJ. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology*. 1999; 117: 1222–1228.
52. Witte CL, Witte MH, Bair G, Mobley WP, Morton D. Experimental study of hyperdynamic vs. stagnant mesenteric blood flow in portal hypertension. *Ann Surg*. 1974; 179: 304–310.
53. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am J Physiol*. 1983; 244: G52–57.
54. Benoit JN, Granger DN. Splanchnic hemodynamics in chronic portal hypertension. *Semin Liver Dis*. 1986; 6: 287–298.
55. Gatta A, Bolognesi M, Merkel C. Vasoactive factors and hemodynamic mechanisms in the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *Mol Aspects Med*. 2008; 29: 119–129.
56. Benoit JN, Womack WA, Hernandez L, Granger DN. Forward and backward flow mechanisms of portal hypertension. Relative contributions in the rat model of portal vein stenosis. *Gastroenterology*. 1985; 89: 1092–1096.

57. Bosch J, Pizcueta P, Feu F, Fernández M, García-Pagán JC. Pathophysiology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am.* 1992; 21: 1–14.
58. Sogni P, Moreau R, Gadano A, Lebrec D. The role of nitric oxide in the hyperdynamic circulatory syndrome associated with portal hypertension. *J Hepatol.* 1995; 23: 218–224.
59. Hori N, Okanoué T, Sawa Y, Kashima K. Role of calcitonin gene-related peptide in the vascular system on the development of the hyperdynamic circulation in conscious cirrhotic rats. *J Hepatol.* 1997; 26: 1111–1119.
60. Fernandez-Rodriguez CM, Prada IR, Prieto J, Montuenga LM, Elsassser T, Quiroga J, Moreiras M, Andrade A, Cuttitta F. Circulating adrenomedullin in cirrhosis: relationship to hyperdynamic circulation. *J Hepatol.* 1998; 29: 250–256.
61. Guevara M, Gines P, Jimenez W, Sort P, Fernandez-Esparrach G, Escorsell A, et al. Increased adrenomedullin levels in cirrhosis: relationship with hemodynamic abnormalities and vasoconstrictor systems. *Gastroenterology.* 1998; 114: 336–343.
62. Perez-Ruiz M, Ros J, Morales-Ruiz M, Navasa M, Colmenero J, Ruiz-del-Arbol L, et al. Vascular endothelial growth factor production in peritoneal macrophages of cirrhotic patients: regulation by cytokines and bacterial lipopolysaccharide. *Hepatology.* 1999; 29: 1057–1063.
63. Sacerdoti D, Abraham NG, Oyekan AO, Yang L, Gatta A, McGiff JC. Role of the heme oxygenases in abnormalities of the mesenteric circulation in cirrhotic rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004; 308: 636–643.
64. Bolognesi M, Sacerdoti D, Di Pascoli M, Angeli P, Quarta S, Sticca A, Pontisso P, Merkel C, Gatta A. Haeme oxygenase mediates hyporeactivity to phenylephrine in the mesenteric vessels of cirrhotic rats with ascites. *Gut.* 2005; 54: 1630–1636.
65. Battista S, Bar F, Mengozzi G, Zanon E, Grosso M, Molino G. Hyperdynamic circulation in patients with cirrhosis: direct measurement of nitric oxide levels in hepatic and portal veins. *J Hepatol.* 1997; 26: 75–80.
66. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature.* 1999; 399: 601–605.

67. Wiest R, Das S, Cadelina G, Garcia-Tsao G, Milstien S, Groszmann RJ. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest.* 1999; 104: 1223–1233.
68. Hamilton G, Phing RC, Hutton RA, Dandona P, Hobbs KE. The relationship between prostacyclin activity and pressure in the portal vein. *Hepatology.* 1982; 2: 236–242.
69. Tarquini R, Masini E, La Villa G, et al. Increased plasma carbon monoxide in patients with viral cirrhosis and hyperdynamic circulation. *American Journal of Gastroenterology.* 2009; 104 (4): 891–897.
70. Wiest R, Tsai MH, Groszmann RJ. Octreotide potentiates PKC-dependent vasoconstrictors in portal-hypertensive and control rats. *Gastroenterology.* 2001; 120 (4): 975– 983.
71. Garcia-Pagan C, Escorsell A, Moitinho E, Bosch J. Influence of pharmacological agents on portal hemodynamics: basis for its use in the treatment of portal hypertension. *Seminars in Liver Disease.* 1999; 19 (4): 427–438.
72. Blendis L, Wong F. The hyperdynamic circulation in cirrhosis: an overview. *Pharmacol Ther.* 2001; 89: 221–231.
73. Fernandez M, Mejias M, Angermayr B, et al. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol.* 2005; 43: 98–103.
74. Moreau R. VEGF induced angiogenesis drives collateral circulation in portal hypertension. *J Hepatol.* 2005; 43: 6–8.
75. Geerts AM, De Vriese AS, Vanheule E, Van Vlierberghe H, Mortier S, Cheung KJ, et al. Increased angiogenesis and permeability in the mesenteric microvasculature of rats with cirrhosis and portal hypertension: an in vivo study. *Liver Int.* 2006; 26: 889–898.
76. Sharma, Chittapuram S. Rameshbabu, Collateral Pathways in Portal Hypertension. *J Clin Exp Hepatol.* 2012; 2: 338–352.
77. Norton ID, Andrews JC, Kamath PS. Management of ectopic varices. *Hepatology.* 1998; 28: 1154–1158.
78. Moubarak E, Bouvier A, Boursier J, et al. Portosystemic collateral vessels in liver cirrhosis: a three-dimensional MDCT pictorial review. *Abdom Imaging.* 2011.

79. Kitano S, Terblanche J, Kahn J et al.: Venous anatomy of the lower oesophagus in portal hypertension: practical implications. *Br J Surg.* 1986; 73: 525.
80. Vianna A, Hayes PC, Moscoso G et al. Normal venous circulation of the gastrooesophageal junction. *Gastroenterology.* 1987; 95: 876.
81. Hashizume M, Kitano S, Sugimachi K, et al. Three-dimensional view of the vascular structure of the lower esophagus in clinical portal hypertension. *Hepatology.* 1988; 8: 1482–1487.
82. Bergele Christina Th, Avgerinos Alexandros Ch, et al. Endoscopic ultrasonography in portal hypertension. *Hosp Chron.* 2006;1:36–41.
83. Beppu K, Inokuchi K, Koyanagi N et al.: Prediction of variceal haemorrhage by oesophageal endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy.* 1981; 27: 213.
84. Paquet KJ: Prophylactic endoscopic sclerosing treatment of the oesophageal wall in varices – a prospective controlled randomized trial. *Endoscopy.* 1982; 14: 4.
85. Paquet KJ, Kuhn R: Prophylactic endoscopic sclerotherapy in patients with liver cirrhosis and oesophageal varices. *Hepato-Gastroenterology.* 1997; 44: 625–636.
86. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Grace ND, et al. Multicenter randomized placebocontrolled trial of non-selective beta-blockers in the prevention of the complications of portal hypertension: final results and identification of a predictive factor. *Hepatology.* 2003; 38.
87. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage *Gastroenterology.* 1990; 99(5): 1401–1407.
88. D’Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis.* 1999; 19(4): 475–505.
89. Merkel C, Zoli M, Siringo S, van BH, Magalotti D, Angeli P, et al. Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis: a multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95(10): 2915–2920.
90. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1993; 18: 353–358.

91. Bleichner G, Boulanger R, Squara P, Sollet JP, Parent A. Frequency of infections in cirrhotic patients presenting with acute gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg.* 1986;73:724–726.
92. Bernard B, Cadranel JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology.* 1995; 108: 1828–1834.
93. Blaise M, Pateron D, Trinchet JC, Levacher S, Beaugrand M, Pourriat JL. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology.* 1994; 20: 34–38.
94. Rimola A, Soto R, Bory F, Arroyo V, Piera C, Rodes J. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology.* 1984; 4: 53–58.
95. Homann C, Varming K, Høgåsen K, Mollnes TE, Graudal N, Thomsen AC, Garred P. Acquired C3 deficiency in patients with alcoholic cirrhosis predisposes to infection and increased mortality. *Gut.* 1997; 40: 544–549.
96. Hewett JA, Roth RA. Hepatic and extrahepatic pathobiology of bacterial lipopolysaccharides. *Pharmacol Rev.* 1993; 45: 382–411.
97. Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, Nguyen-Khac E, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology.* 2007;46:1872–1882.
98. Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernandez J, Martin M, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology.* 2005; 129: 1944–1953.
99. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology.* 1996; 23: 164–176.
100. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz del Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med.* 1999; 341: 403–409.
101. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1279–1290.

102. Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, Sarin SK. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: A randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011; 26: 996–1003.
103. Butterworth RF. The neurobiology of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis*. 1996; 16: 235–44.
104. D'Amico G, Morabito A. Noninvasive markers of esophageal varices: another round, not the last. *Hepatology*. 2004; 39: 30–34.
105. Arora A. Spleen stiffness in patients with cirrhosis in predicting esophageal varices. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 1101–1107.
106. Guturu P, Sagi SV, Ahn D, Jaganmohan S, Kuo YF, Sood GK. Capsule endoscopy with Pillcam Eso for detecting esophageal varices: a meta-analysis. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2011; 57: 1–11.
107. Aoyama T, Oka S, Aikata H, Nakano M, Watari I, Naeshiro N, Yoshida S, Tanaka S, Chayama K. Is small-bowel capsule endoscopy effective for diagnosis of esophagogastric lesions related to portal hypertension? *J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 29: 511–516.
108. Dagradi A. The natural history of esophageal varices in alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1972; 57: 520–540.
109. Japanese Research Society for Portal Hypertension. The general rules for recording endoscopic findings on esophageal varices. *Jpn J Surg*. 1980; 10: 84–87.
110. Westaby D, MacDougall BRD, Melia W, Theodossi A, Williams R. A prospective randomized study of two sclerotherapy techniques for esophageal varices. *Hepatology*. 1983; 3: 681–684.
111. The Italian Liver Cirrhosis Project. Reliability of endoscopy in the assessment of variceal features. *J Hepatol* 1987; 4: 93–98.
112. Tajiri T, Yoshida H, Obara T, Onji M, Kage M, Kitano S, et al. General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2nd Edition). *Digestive Endoscopy*, 2010; 22: 1–9.
113. Sass DA, Chopra KB. Portal hypertension and variceal haemorrhage. *Med Clin North Am*. 2009; 93: 3837–3853.
114. Van Stiegmann G, Cambre T, Sun JH. A new endoscopic elastic band ligating device. *Gastrointest Endosc*. 1986; 32: 230–233.

115. Poza Cordon J, Froilan Torres C, Burgos Garcia A, Gea Rofriguez F, Suarez de Parga JM. Endoscopic management of esophageal varices. *World J Gastroenterol Endosc.* 2012; 4: 312–322.
116. Baron TH, Wong Kee Song LM. Endoscopic variceal band ligation. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 1083–1085.
117. Sarin SK, Govil A, Jain AK, Guptan RC, Issar SK, Jain M, Murthy NS. Prospective randomized trial of endoscopic sclerotherapy versus variceal band ligation for esophageal varices: influence on gastropathy, gastric varices and variceal recurrence. *J Hepatol.* 1997; 26(4): 826–832.
118. Gimson AES, Ramage JK, Panos MZ, Hayllar K, Harrison PM, Williams R, et al. Randomized trial of variceal banding ligation versus injection sclerotherapy for bleeding esophageal varices. *Lancet.* 1993; 342: 3914.
119. Laine L, El-Newihi HM, Migikovsky B, Sloane R, Garcia E. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. *Ann Intern Med.* 1993; 119(1): 1–7.
120. Hou MC, Lin HC, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Recurrence of esophageal varices following endoscopic treatment and its impact on rebleeding: comparison of sclerotherapy and ligation. *Journal of Hepatology.* 2000; 32: 202–208.
121. Shaheen NJ, Stuart E, Schmitz SM, Mitchell KL, Fried MW, Zacks S, Russo MW, Galanko J, Shrestha R. Pantoprazole reduces the size of postbanding ulcers after variceal band ligation: a randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2005; 41: 588–594.
122. Yang WG, Hou MC, Lin HC, et al. Effect of sucralfate granules in suspension on endoscopic variceal sclerotherapy induced ulcer: analysis of the factors determining ulcer healing. *J Gastroenterol Hepatol.* 1998; 13: 225–231.
123. G. Vanbiervliet S, Giudicelli-Bornard T, Piche F, Berthier, E, Gelsi, J, Filippi, R, et al. Predictive factors of bleeding related to post banding ulcer following endoscopic variceal ligation in cirrhotic patients: a case-control study *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 32: 225–232.
124. Polski JN, Brunt EN, Saeed ZA. Chronology of Histological Changes after Band Ligation of Esophageal Varices in Humans *Endoscopy.* 2001; 33(5): 443–447.
125. Villanueva C, Lopez-Balaguer JM, Aracil C, Kolle L, Gonzalez B, Minana J, et al. Maintenance of hemodynamic response to treatment for portal hypertension and influence on complications of cirrhosis. *J Hepatol.* 2004; 40: 757–765.



126. Villanueva C, Colomo A, Aracil C, Guarner C. Current endoscopic therapy of variceal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008; 22: 261–278.
127. Shou-jiang Tang. Ligation of Esophageal Varices Video. *Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy*. 2013; 1: 83–85.
128. Silvano S, Elia C, Alessandria C, Bruno M, Musso A, Saracco G, et al. Endoscopic banding for esophageal variceal bleeding: technique and patient outcome. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2011; 57: 111–115.
129. Ramirez FC, Colon VJ, Landan D, Grade AJ, Evanich E. The effects of the number of rubber bands placed at each endoscopic session upon variceal outcome: a prospective randomized study. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 1372–1376.
130. Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Yamamoto K, Kawano Y, Mizuguchi Y, et al. A randomized control trial of bi-monthly versus bi-weekly endoscopic variceal ligation of esophageal varices. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 2005–2009.
131. Venon WD, Elia C, Stradella D, Bruno M, Fadda M, DeAngelis C, et al. Prospective randomized trial: Endoscopic follow up 3 vs 6 months after esophageal variceal eradication by band ligation in cirrhosis. *European Journal of Internal Medicine*. 2014; 25(7): 674–679.
132. Todd H, Louis M, Song W. Endoscopic Variceal Band Ligation; *Am J Gastroenterol*, 2009; 104: 1083–1085.
133. de Franchis R, Primignani M. Endoscopic treatments for portal hypertension. *Semin Liver Dis*. 1999; 19: 439–455.
134. Ouakaa-Kchaou A, Kharrat J, Mir K, Houda B, Abdelli N, Ajmi S, et al. Variceal band ligation in the prevention of variceal bleeding: A multicenter trial. *The Saudi journal of gastroenterology*. 2011; 17(2): 105–109.
135. Altinta E, Sezgin O, Kaçar S, Tunç B, Parlak E, Altiparmak E, Sarita U. Esophageal variceal ligation for acute variceal bleeding: Results of three years follow-up. *Turk J Gastroenterol*. 2004; 15(1): 27–33.
136. Ko SY, Kim JH, Choe WH, Kwon SY, Lee CH. Pharmacotherapy alone vs endoscopic variceal ligation combination for secondary prevention of oesophageal variceal bleeding: meta-analysis. *Liver Int*. 2011: 1478–3231.
137. Baroncini D, Milandri GL, Borioni D, Piemontese A, Cennamo V, Billi P, et al. A prospective randomized trial sclerotherapy versus ligation in the elective treatment of bleeding esophageal varices. *Endoscopy*. 1997;29:235–40.

138. Garcia Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, The Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of the Liver Disease, The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. AASLD Practice Guidelines. *Hepatology* 2007; 46: 922–938.
139. Hou MC, Lin HC, Lee FY. Recurrence of esophageal varices following endoscopic treatment and its impact on rebleeding: comparison of sclerotherapy and ligation. *J Hepatol.* 2000;32:202–8.
140. Giday SA, Clarke JO, Buscaglia JM, et al. EUS-guided portal vein catheterization: A promising novel approach for portal angiography and portal vein pressure measurements. *Gastrointest Endosc.* 2008; 67: 338–342.
141. Giday SA, Ko, CW, Clarke JO, et al. EUS-guided portal vein carbon dioxide angiography: A pilot study in a porcine model. *Gastrointest Endosc.* 2007; 66: 814–819.
142. Buscaglia JM, Dray X, Shin EJ, et al. A new alternative for a transjugular intrahepatic portosystemic shunt: EUS-guided creation of an intrahepatic portosystemic shunt. *Gastrointest Endosc.* 2009; 69: 941–947.
143. Caletti G, Brocchi E, Baraldini M, et al. Assessment of portal hypertension by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc.* 1990; 36: S21–27.
144. Burtin P, Cales P, Oberti F et al. Endoscopic ultrasonographic signs of portal hypertension in cirrhosis. *Gastrointest Endosc.* 1996; 44: 257–261.
145. Miller LS, Schiano TD, Adrain A, Cassidy M, Liu JB, Ter H, et al. Comparison of high-resolution endoluminal sonography to video endoscopy in the detection and evaluation of esophageal varices. *Hepatology.* 1996; 24: 552–555.
146. Suzuki T, Matsutani S, Umehara K et al. EUS changes predictive for recurrence of esophageal varices in patients treated by combined endoscopic ligation and sclerotherapy. *Gastrointest Endosc.* 2000; 52: 611–617.
147. Konishi Y, Nakamura T, Kida H, et al. Catheter US probe EUS evaluation of gastric cardia and perigastric vascular structures to predict esophageal variceal recurrence. *Gastrointest Endosc.* 2002; 55: 197–203.
148. Lee YT, Chan FK, Ching JY, et al. Diagnosis of gastroesophageal varices and portal collateral venous abnormalities by endosonography in cirrhotic patients. *Endoscopy.* 2002; 34: 391–398.

149. Faigel DO, Rosen HR, Sasaki A et al. EUS in cirrhotic patients with and without prior variceal hemorrhage in comparison with noncirrhotic control subjects. *Gastrointest Endosc.* 2000; 52: 455–462.
150. Kassem AM, Salama ZA, Zakaria MS, Hassaballah M, Hunter MS. Endoscopic ultrasonographic study of the azygos vein before and after endoscopic obliteration of esophagogastric varices by injection sclerotherapy. *Endoscopy.* 2000; 32: 630–634.
151. Lee YT, Sung JJ, Yung MY, Yu AL et al. Use of color Doppler EUS in assessing azygos blood flow for patients with portal hypertension. *Gastrointest Endosc.* 1999; 50: 47–52.
152. Shin MSHK. Clinical significance of azygos vein enlargement: radiographic recognition and etiologic analysis. *Clin Imaging.* 1999; 23: 236–240.
153. Bosch J, Mastai R, Kravetz D et al. Measurement of azygos venous blood flow in the evaluation of portal hypertension in patients with cirrhosis. Clinical and haemodynamic correlations in 100 patients. *J Hepatol.* 1985; 1: 125–139.
154. Nishida N, Giostra E, Spahr L, Mentha G, Mitamura K, Hadengue A. Validation of color Doppler EUS for azygos blood flow measurement in patients with cirrhosis: Application to the acute hemodynamic effects of somatostatin, octreotide, or placebo. *Gastrointest Endosc.* 2001; 54: 24–30.
155. Hino S, Kakutani H, Ikeda K et al. Hemodynamic assessment of the left gastric vein in patients with esophageal varices with color Doppler EUS: factors affecting development of esophageal varices. *Gastrointest Endosc.* 2002; 55: 512–517.
156. Hino S, Kakutani H, Ikeda K et al. Hemodynamic analysis of esophageal varices using color Doppler endoscopic ultrasonography to predict recurrence after endoscopic treatment. *Endoscopy.* 2001; 33: 869–872.
157. Kuramochi A, Imazu H, Kakutani H et al. Color Doppler endoscopic ultrasonography in identifying groups at a high-risk of recurrence of esophageal varices after endoscopic treatment. *J Gastroenterol.* 2007; 42: 219–224.
158. Jackson FW, Adrain AL, Black M, Miller LS. Calculation of esophageal variceal wall tension by direct sonographic and manometric measurements. *Gastrointest Endosc.* 1999; 50: 247–225.
159. Miller ES, Kim JK, Gandehok J et al. A new device for measuring esophageal variceal pressure. *Gastrointest Endosc.* 2002; 56: 284–291.

160. Miller LS, Dai Q, Thomas A et al. A new ultrasound-guided esophageal variceal pressure measuring device. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99:1267–1273.
161. Pontes JM, Leitao MC, Portela F, Nunes A, Freitas D. Endosonographic Doppler-guided manometry of esophageal varices: Experimental validation and clinical feasibility. *Endoscopy.* 2002; 34: 966–972.
162. Nagamine N, Ueno N, Tomiyama T et al. A pilot study on modified endoscopic variceal ligation using endoscopic ultrasonography with color Doppler function. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 150–155.
163. Lahoti S, Catalano MF, Alcocer E, et al. Obliteration of esophageal varices using EUS-guided sclerotherapy with color Doppler. *Gastrointest Endosc.* 2000; 51: 331–333.
164. de Paulo GA, Ardengh JC, Nakao FS, Ferrari AP. Treatment of esophageal varices: a randomized controlled trial comparing endoscopic sclerotherapy and EUS-guided sclerotherapy of esophageal collateral veins. *Gastrointest Endosc.* 2006; 63: 396–402.
165. Lee YT, Chan FK, Ng EK et al. EUS-guided injection of cyanoacrylate for bleeding gastric varices. *Gastrointest Endosc.* 2000; 52: 168–174.
166. Romero-Castro R, Pellicer-Bautista FJ, Jimenez-Saenz M et al. EUS-guided injection of cyanoacrylate in perforating feeding veins in gastric varices: results in 5 cases. *Gastrointest Endosc.* 2007; 66: 402–407.
167. Irisawa A, Obara K, Sato Y et al. EUS analysis of collateral veins inside and outside the esophageal wall in portal hypertension. *Gastrointest Endosc.* 1999; 50: 374–380.
168. Leung VK, Sung JJ, Ahuja AT et al. Large paraesophageal varices on endosonography predict recurrence of esophageal varices and rebleeding. *Gastroenterology.* 1997; 112: 1811–1816.
169. Giannini EG, Zaman A, Kreil A, Floreani A, Dulbecco P, et al. Platelet Count/Spleen Diameter Ratio for the Noninvasive Diagnosis of Esophageal Varices: Results of a Multicenter, Prospective, Validation Study. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 2511–2519.
170. Kume K, Yamasaki M, Watanabe T, Yoshikawa Y, Otsuki M and Harada M. Mild Collateral Varices and a Fundic Plexus without Perforating Veins on EUS Predict Endoscopic Non-recurrence of Esophageal Varices after EVL. *Hepato-Gastroenterology.* 2011; 58:798–801.

171. Sato T, Yamazaki K, Toyota J, Karino Y, Ohmura T and Akaike J. Endoscopic ultrasonographic evaluation of hemodynamics related to variceal relapse in esophageal variceal patients. *Hepatology Research*. 2009; 39: 126–133.
172. Seno H, Konishi Y, Wada M, Fukui H, Okazaki K and Chiba T. Endoscopic ultrasonographic evaluation of vascular structures in the gastric cardia predicts esophageal variceal recurrence following endoscopic treatment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2006; 21: 227–231.
173. Ishii S, Kakemura T, Fujinuma S and Sakai Y. Endoscopic ultrasonography findings and clinical backgrounds in cases with early recurrence of esophageal varices after endoscopic injection sclerotherapy. *Digestive Endoscopy*. 2005; 17: 310–317.
174. Shibukawa G, Irisawa A, Saito A, et al. Variceal recurrence after endoscopic sclerotherapy associated with the perforating veins in lower esophagus independently. *Hepato-gastroenterology*. 2004; 51: 744–747.
175. Irisawa A, Obara K, Bhutani M, et al. Role of para-esophageal collateral veins in patients with portal hypertension based on the results of endoscopic ultrasonography and liver scintigraphy analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2003; 18: 309–314.
176. Irisawa A, Saito A, Obara K, et al. Endoscopic recurrence of esophageal varices is associated with the specific EUS abnormalities: severe peri-esophageal collateral veins and large perforating veins. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2001; 53 (1): 77–84.
177. Sato T, Yamazaki K, Toyota J, Karino Y, Ohmura T and Suga T. Perforating veins in recurrent esophageal varices after endoscopic therapy visualized by endoscopic color Doppler ultrasonography. *Dig Endosc*. 1999; 11: 236–240.
178. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Huang, Wang SJ, Chiang HT. Prevalence of paraesophageal varices and gastric varices in patients achieving variceal obliteration by banding ligation and by injection sclerotherapy. *Gastrointest Endosc*. 1999; 49: 428–436.
179. Dhiman RK, Choudhuri G, Saraswat VA, Agarwal DK, Naik SR. Role of paraoesophageal collaterals and perforating veins on outcome of endoscopic sclerotherapy for oesophageal varices: an endosonographic study. *Gut*. 1996; 38: 759–764.

180. Caletti GC, Bolondi L, Arienti V, et al. Assessment of gastroesophageal collateral veins in portal hypertension by means of endoscopic ultrasonography. *Gut*. 1983; 24:A45.
181. Villanueva C, Sancho-Poch F, Balanz Jea. Esophageic histopathologic changes induced by variceal sclerosing therapy. *Gastroenterol Hepatol*. 1990; 13: 15–19.
182. Nakamura H, Endo M, Shumojuu K, et al. Esophageal varices evaluated by endoscopic ultrasonography: observation of collateral circulation during non-shunting operations. *Surg Endosc*. 1990; 4: 69–75.
183. Hou MC, Lin HC, Kuo BI, Chen CH, Lee FY, Lee SD. Comparison of endoscopic variceal injection sclerotherapy and ligation for the treatment of esophageal variceal hemorrhage: a prospective randomized trial. *Hepatology*. 1995; 21: 1517–1522.
184. Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J, Molinero LM, Banares R, Albillos A. Meta-analysis: combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med*. 2008 Jul 15; 149(2): 109–122.
185. Reiberger T, Ulbrich G, Ferlitsch A, Payer BA, Schwabl P, Pinter M, Heinisch BB, Trauner M, Kramer L, Peck-Radosavljevic M. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Gut*. 2013; 62: 1634–1641.
186. Longacre AV, Imaeda A, Garcia-Tsao G, Fraenkel L. A pilot project examining the predicted preferences of patients and physicians in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage. *Hepatology*. 2008; 47: 169–176.
187. Bolognesi M, Balducci G, Garcia-Tsao G, et al. Complications in the medical treatment of portal hypertension. In: de Franchis R ed. *Portal Hypertension III: Proceedings of the Third Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology, and Therapeutic Strategies*. Blackwell Science, Oxford, 2001; p. 180–201.
188. Turnes J, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, Hernandez-Guerra M, Dell’Era A, Bosch J. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 506–512.

189. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 32: 930–934.
190. Bureau C, Péron JM, Alric L “A La Carte” treatment of portal hypertension: Adapting medical therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology*. 2002; 36: 1361–1366.
191. Hou MC, Lin HC, Lee FY. Recurrence of esophageal varices following endoscopic treatment and its impact on rebleeding: comparison of sclerotherapy and ligation. *J Hepatol*. 2000; 32: 202–208.
192. Lo GH, Chen WC, Chen MH et al. Banding ligation versus nadolol and isosorbide mononitrate for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Gastroenterology*. 2002; 123: 728–734.
193. Patch D, Sabin CA, Goulis J et al. A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2002; 123: 1013–1019.

## 10. MOKSLINIAI DARBAI DISERTACIJOS TEMA

Disertacijos tema buvo publikuoti trys straipsniai recenzuojamuose moksliniuose leidiniuose ir leidiniuose, įtrauktuose į Mokslinės informacijos instituto (*Institute for Scientific Information (ISI)*) pagrindinių žurnalų sąrašą.

Disertacijos tema pateikiami rezultatai buvo pristatyti penkiose tarptautinėse mokslinėse konferencijose.

- Mokslinių publikacijų disertacijos tema sąrašas:
  1. Laura Mašalaitė, Jonas Valantinas, Juozas Stanaitis. Recurrence of esophageal varices after endoscopic band ligation: single centre experience. *Acta Medica Lituanica* 2012; 19 (2): 59–66.
  2. Laura Masalaite, Jonas Valantinas, Juozas Stanaitis. The role of collateral veins detected by endosonography in predicting the recurrence of esophageal varices after endoscopic treatment: a systematic review. *Hepatology International* 2014; 8 (3): 339–351.
  3. Laura Mašalaitė, Jonas Valantinas, Juozas Stanaitis. Endoscopic ultrasound predicts early recurrence of esophageal varices after endoscopic band ligation: a prospective cohort study. *Lietuvos chirurgija* 2014; 13 (3): 161–167.
  
- Tarptautinių mokslo renginių sąrašas:
  1. Laura Mašalaitė. Recurrence of esophageal varices after endoscopic ligation: retrospective study. V Latvian gastroenterology congress with international participation; 2011 11 12; Ryga, Latvija. Žodinis pranešimas.
  2. Laura Mašalaitė. Endosonoskopijos reikšmė esant portinei hipertenzijai. Tarptautinė mokslinė-praktinė konferencija „Ultragarsinė diagnostika“; 2013 05 24–25, Palanga, Lietuva. Žodinis pranešimas.
  3. Masalaite Laura, Valantinas Jonas, Stanaitis Juozas. Esophageal collateral veins as predictors for variceal recurrence following endoscopic band ligation. World congress of gastroenterology Gastro 2013 APDW/WCOG Shanghai; 2013 09 21–24, Šanchajus, Kinija. Spausdintos tezės.



4. Masalaite Laura, Valantinas Jonas, Stanaitis Juozas. Do endosonography findings predict variceal recurrence after endoscopic band ligation? Falk symposium 191 Liver Diseases in 2013: Advances in Pathogenesis and Treatment; 2013 10 04–05, Londonas, Didžioji Britanija. Stendinis pranešimas.
5. Masalaite Laura, Valantinas Jonas, Stanaitis Juozas. Do endosonography findings predict variceal recurrence after endoscopic band ligation? Preliminary results of a pilot study. United European Gastroenterology (UEG) week; 2013 10 12–16, Berlynas, Vokietija. Stendinis pranešimas.

# 11. PRIEDAS



## VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Kodas 211950810, M.K.Čiurlionio 21/27, 03101, Vilnius Tel.(85)2398701, 2398700.faks.2398705.El.p. mf@mf.vu.lt

## VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

M.K.Čiurlionio 21/27, LT-03101, Vilnius Tel.(85) 2686998, el.p.: rbtek@mf.vu.lt

# LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2011-07-07 Nr.158200-07-368-95

Biomedicininio tyrimo pavadinimas:

Stemplės venų išsiplėtimo atsinaujinimo po endoskopinio perrišimo guminiiais žiedais rizikos veiksnių paieška atliekant endoskopinę sonoskopiją sergantiesiems kepenų ciroze ir portine hipertenzija.

Protokolo Nr.: EL – 2

Versija: 1

Data: 2011.06.14

Asmens informavimo forma ir Informuoto asmens sutikimo forma (lietuvių kalba):

Versija: 1

Data: 2011.06.14

Pagrindiniai tyrėjai: J.Valantinas ( L.Mašalaitė)

Biomedicininio tyrimo vieta:

Įstaigos pavadinimas: Vilniaus Universiteto ligoninė Santariškių klinikos

Įstaigos adresas: Santariškių g. 2, Vilnius, LT-08661

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2011/07), vykusio 2011 m. liepos 07 d., sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. Dr.Laimutė Jakavonytė	filosofija	taip
2	doc. Dr. Kęstutis Žagminas	epidemiologija	taip
3	dr. Indrė Isokaitė	teisė	ne
4	dr. Marija Veniūtė	visuomenės sveikata	ne
5	doc.dr. Jolanta Gulbinovič	medicina	ne
6	prof.dr. Vytautė Pečiulienė	medicina, odontologija	taip
7	Laura Malinauskienė	medicina	taip
8	dr. Gražina Pastavkaitė	klinikinė psichologija	ne
9	Ugnė Šakūnienė	pacientų teisės	taip

Pirmininkė



Vytautė Pečiulienė