

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»

На правах рукописи

ЗАБАДАЕВА ОЮНА БОРИСОВНА

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ОСЛОЖНЕНИЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

3.1.15 - Сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН,
Затевахин И.И.

г. Москва – 2024г.

Оглавление

Актуальность исследования	3
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1 Общая характеристика	33
2.1.1. Клиническая характеристика I группы больных	36
2.1.2. Клиническая характеристика II группы больных.....	38
2.2 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ.....	41
2.2.1 Ультразвуковое дуплексное сканирование органов брюшной полости	41
2.2.2 Компьютерная томография органов брюшной полости.....	42
2.2.3. Прямая катетерная портография	42
2.2.4. Карбоксипортография	43
2.3. Методики оперативных эндоваскулярных вмешательств по лечению осложнений портальной гипертензии	46
2.3.1. Техника операции ТИПС	46
2.3.2 Методика эмболизации левой желудочной вены	53
2.3.4 Методика эмболизации селезеночной артерии	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	59
3.2 Анализ функционирования шунтов в двух исследуемых группах.....	60
3.1.1 Анализ функционирования составной конструкции «Sandwich».....	61
3.1.2 Анализ функционирования стент-графта Hanarostent	62
3.2 MELD -предиктор ранней дисфункции шунта после ТИПС	63
3.3. Анализ портосистемного градиента давления в двух исследуемых группах.....	65
3.4. Анализ печеночной энцефалопатии в двух исследуемых группах	66
3.5. Анализ выживаемости в двух исследуемых группах.....	68
3.6. MELD- предиктор летального исхода после ТИПС.....	70
3.7. Оценка динамики ряда лабораторных показателей до и после ТИПС.....	72
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	74
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	96
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	99

Введение

Актуальность исследования

Хирургическая коррекция жизнеугрожающих осложнений портальной гипертензии (ПГ), прежде всего пищеводно-желудочных кровотечений и рефрактерного асцита, до сих пор является сложной и нерешенной проблемой.

Радикальным способом лечения цирроза печени (ЦП), как основной причины ПГ, является трансплантация печени, но она ограничена во всём мире в основном из-за нехватки донорских органов.

Патогенетически обоснованным способом профилактики и лечения осложнений ПГ являются операции по порто-кавальному шунтированию, позволяющие не только увеличить продолжительность жизни до трансплантации печени, но и в ряде случаев, могут быть окончательным способом лечения осложнений цирроза печени.

Особые преимущества в лечении грозных манифестаций ПГ в последние десятилетия связаны с развитием современных эндоваскулярных технологий. Среди ряда рентгенохирургических операций ключевое положение безусловно занимает операция ТИПС (transjugular intrahepatic portosystemic shunt/ трансъюгулярное интрапеченочное портосистемное шунтирование) [3,9,10,34]. Малотравматичная, выполняемая без наркоза и разрезов операция ТИПС является эффективным методом лечения осложнений ПГ и стала реальной альтернативой сосудистым шунтирующим «открытым» операциям и разобщающим азигопортальным операциям.

На сегодняшний день в мировой клинической практике накоплен значительный опыт операций ТИПС, проведены десятки рандомизированных клинических исследований, доказавших эффективность и, следовательно, целесообразность ТИПС в лечении осложнений ПГ. По мнению большинства экспертов, операция ТИПС стала эталоном хирургической коррекции осложнений ПГ. К сожалению, в нашей стране эта операция не нашла еще достаточного применения. В РФ за двадцать один год выполнено не более 2000 операций ТИПС.

Первая операция ТИПС в современном виде с использованием стентов была выполнена Richter G. в 1988 г. [76]. На начальном периоде имплантировали только голометаллические стенты, которые ассоциировались с высокой частотой тромбоза шунта в послеоперационном периоде [42,87]. Этот факт привел к определённой настороженности клиницистов к операции ТИПС. Ситуация была улучшена в начале 2000-х годов с внедрением в клиническую практику принципиально новых имплантов - стент-графтов [11,22,30]. Самые лучшие результаты показал специально созданный для операции ТИПС стент-графт Viatorr Endoprotethis (WL Gore and Associates, Flagstaff, США), который и до настоящего времени за рубежом продолжает считаться среди других стент-графтов «золотым» эталоном [96]. К сожалению, в последнее десятилетие производитель не представлен на рынке РФ, а отечественные стент-графты отсутствуют, это заставило нас начать использовать собственную оригинальную конструкцию стент-графта.

Оригинальная составная конструкция «Sandwich», предложенная профессором Шиповским В.Н., является 2-х компонентным модулем, в основе которого стандартный самораскрывающийся голометаллический нитиноловый стент E-Luminexx (C.R. Bard Inc, Tempe, Великобритания; длина 8 см, диаметр 9 мм), имплантируемый первым этапом в образованный канал печени между воротной и печеночными венами. Вторым этапом внутрь него проводится стент-графт Lifestream (C.R. Bard Inc, Tempe, Великобритания; длина 4 см, диаметр 9 мм) по принципу «стент-графт в стент», «stent-graft-in-stent» (Рисунок 1) [1,4]. Стент-графт устанавливается таким образом, что он располагается в паренхиме печени, а голометаллические концы образованного протеза в сосудистом русле.

В составную конструкцию «Sandwich» заложен т.н. принцип трехзонности. Задача зоны I с ПТФЭ (политетрафторэтилен) – изолировать просвет стента от возможного протекания желчи и пролабирования ткани рыхлой цирротически изменённой печени. Задача зоны II (не покрытой ПТФЭ) – оставлять проходимыми ветви воротной вены. Задача зоны III (не покрытой ПТФЭ) - оставлять проходимыми ветви печеночной вены.

Таким образом, создаются условия, при которых первый голометаллический стент выполняет функцию каркаса, предотвращающий сужение канала в печени, а второй стент-графт препятствует пролабации ткани печени в просвет созданного имплантата.

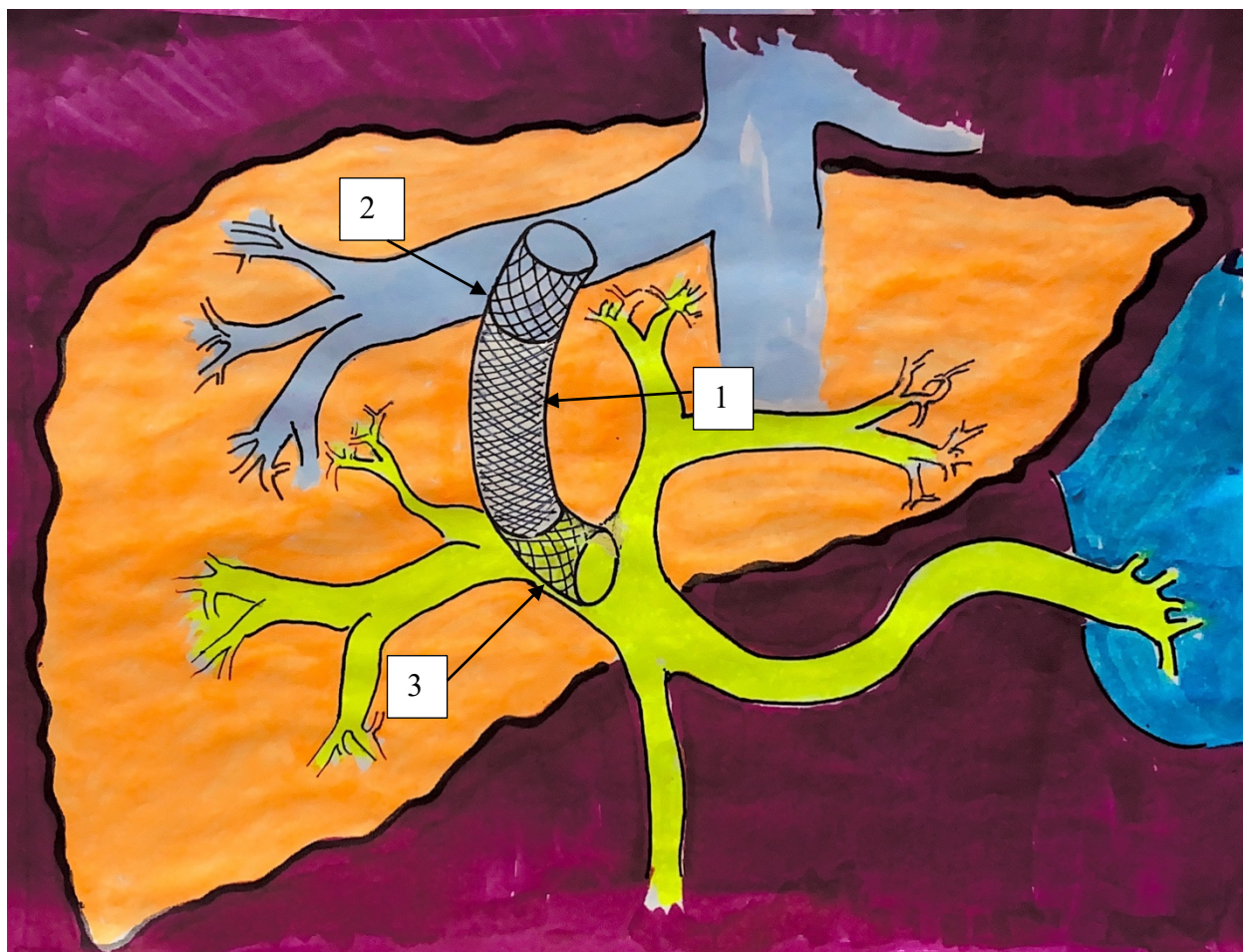


Рисунок 1. Схема имплантации оригинальной составной конструкции «Sandwich»

1. Зона I Стент-графт Lifestream
2. Зона II Проксимальная часть ГМС
3. Зона III Дистальная часть ГМС

Стент-графт Nanarostent (M.I. Tech, Южная Корея) является двухзонной конструкцией с общей длиной 8 см. Каудальная часть стент-графта на протяжении 6 см импрегнирована синтетической оболочкой из ПТФЭ, оставшаяся краниальная часть (2 см) свободна от ПТФЭ и располагается в воротной вене (Рисунок 2).



Рисунок 2. Схема имплантации стент-графта Hanarostent

Применение двух описанных конструкций в клинической практике привело нас к необходимости провести исследование по изучению непосредственных и отдаленных результатов одинарного стент-графта Hanarostent и составной конструкции «Sandwich» при операции ТИПС. Этому посвящена настоящая работа.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения у больных с осложнениями портальной гипертензии при выполнении операции ТИПС.

Задачи исследования

1. Сравнить ближайшие и отдаленные результаты имплантации двух моделей стент-графтов при операции ТИПС – составная конструкция «Sandwich» и Hanarostent на основании следующих критериев оценки:

а) проходимость стент-графтов;

- б) выживаемость больных в послеоперационном периоде;
 - в) частота и степень потенцирования печеночной энцефалопатии;
2. Выявить предикторы дисфункции шунта и летального исхода после операции ТИПС.
 3. Оптимизировать технику операции ТИПС, включая разработку и внедрение одномоментной порто-печеночной флебографии.
 4. Разработать методику имплантации составной конструкции «Sandwich».

Научная новизна исследования

Впервые в отечественной хирургической практике предложено использование оригинальной составной конструкции «Sandwich» при операции ТИПС. На клиническом материале проведен сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов применения двух моделей стент-графтов при операции ТИПС. В ходе нашего исследования изучены предикторы дисфункции шунта после ТИПС.

Положения, выносимые на защиту

1. Оценка предикторов дисфункции стент-графта может оптимизировать отбор пациентов для операции ТИПС и улучшить результаты комплексного лечения.
2. Предложенная нами составная конструкция «Sandwich» является эффективной моделью порто-кавального шунта при операции ТИПС в лечении жизнеугрожающих осложнений ПГ.
3. Одномоментная порто-печеночная флебография позволяет изучить анатомические особенности и варианты внутripеченочного хода для точного позиционирования стент-графта в ходе выполнения операции ТИПС.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании результатов исследования подтверждена эффективность и, следовательно, целесообразность применения составной конструкции «Sandwich» при операции ТИПС в лечении осложнений ПГ. Результаты научного исследования.

внедрены в практику работы отделения общей, сосудистой хирургии и отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы» (главный врач А.В. Демидов), отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Федерального бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница гражданской авиации» (главный врач Н.Б. Забродина); ООО «Клиника инновационной хирургии», г. Клин, Московская область (главный врач А.В. Седов); используются в программе обучения на кафедре факультетской хирургии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий кафедрой, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, И.И. Затевахин).

Апробация работы

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на Пленуме правления Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Современные подходы к диагностике и лечению осложненных форм портальной гипертензии» (г.Москва, 7-8 апреля 2022 г., онлайн-формат), на Национальном хирургическом конгрессе с международным участием (г.Москва, 25-27 ноября 2022 г.), на XV Съезде Российского общества хирургов совместно с IX Съездом московских хирургов (г.Москва, 24 - 26 октября 2023 г.). Апробация диссертации состоялась на конференции сотрудников кафедры факультетской хирургии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и сотрудников отделения сосудистой хирургии, хирургического, эндоскопического и рентгенэндоваскулярного отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая

больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы» (протокол №5 от 15 февраля 2024 г.).

Степень разработанности темы исследования

При исследовании отечественной литературы не было найдено научных работ, посвященных сравнительному анализу отдаленных результатов эффективности и безопасности применения различных моделей стент-графтов при операции ТИПС. В зарубежной литературе коллеги из Китая сравнивали эффективность использования комбинации ГМС (голометаллический стент) + стент-графта Viabahn (Gore, США) и ГМС+стент-графта Fluency (Bard, Великобритания) [74]. При этом нет комплексной оценки отдаленных результатов применения той или иной комбинированной стентовой конструкции при операции ТИПС.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ. для публикации основных результатов диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 111 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который содержит 109 наименований. Иллюстрирована 37 рисунками и включает 8 таблиц. Работа выполнена на кафедре факультетской хирургии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автор выражает сердечную благодарность научному руководителю доктору медицинских наук, профессору, академику РАН, Игорю Ивановичу Затевахину. Отдельные слова благодарности автор выражает Заслуженному деятелю науки РФ, доктору медицинских наук, профессору Владимиру Николаевичу Шиповскому.

Искренне благодарит всех сотрудников сотрудников кафедры факультетской хирургии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и хирургов отделения сосудистой хирургии ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы».

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Цирроз печени (ЦП) занимает 11-ое место среди причин смертности и 15-ое среди заболеваемости населения во всем мире [65]. Исторически вирусные гепатиты считались одними из основных причин формирования хронических заболеваний печени (ХЗП). Однако, современные стратегии профилактики вирусного гепатита В и лечения гепатита С привели к глобальному снижению показателей смертности ХЗП за последние 30 лет. В частности, скорректированный по возрасту коэффициент смертности (AADR) от ХЗП снизился с 21 до 16,5 на 100 000 населения с 1990 по 2017 год. Ожирение и потребление алкоголя становятся основными ключевыми факторами риска ХЗП [62,90].

Показатели смертности от хронических заболеваний печени варьируются в зависимости от региона, его подхода к профилактике и лечению вирусных гепатитов, а также от распространенности ожирения, алкогольной и наркотической зависимостей. С 1980 по 2010 г. смертность значительно снизилась в Китае (снижение AADR на 66%, с 43 до 16 на 100 000) и США (снижение на 24%, с 15 до 11 на 100 000)[64]. Между тем, в других странах наблюдается устойчиво высокий уровень смертности от болезней печени: примером может служить Египет, где AADR снизился на 26%, с 98 до 72 на 100 000 человек, в основном в результате масштабных усилий, направленных на борьбу с хроническим гепатитом С и шистосомозом [64].

Однако, существуют страны, в которых наблюдается рост смертности. Например, AADR увеличился на 24% в Монголии (44-55 на 100 000) и на 18% в Индии (17-20 на 100 000), в основном из-за распространенности вирусного гепатита, ожирения и злоупотребления алкоголем; AADR увеличился на 64% в России (11-19 на 100 000) и на 31% в Великобритании (7-9 на 100 000) в основном, вследствие алкогольного заболевания печени [64].

Абсолютное число случаев ХЗП оценивается в 1,5 миллиарда во всем мире [64]. Наиболее частыми причинами ХЗП являются: жировая дистрофия печени (59%), гепатит В (29%), гепатит С (9%), злоупотребление алкоголем (2%). Другие

заболевания печени такие, как первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, дефицит альфа-1-антитрипсина, болезнь Вильсона и аутоиммунный гепатит составляют 1% случаев [19,90].

Портальная гипертензия - синдром, возникающий в результате обструкции венозного кровотока на различных участках портальной системы. Высокие показатели заболеваемости и смертности при данном синдроме обусловлены развитием естественных осложнений, таких как кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (ВРВП/ВРВЖ), рефрактерный асцит, гепаторенальный синдром, печеночная энцефалопатия [3,18,41]. Лечение вышеперечисленных осложнений является нерешенной проблемой в хирургии, требующее значительных материальных затрат со стороны службы здравоохранения.

Самое грозное осложнение портальной гипертензии – варикозно расширенные вены пищевода и желудка, которые развиваются в 60%-84% случаев, кровотечения из них возникают у 60% больных в течение 10 лет с момента постановки диагноза [59].

К одним из первых клинических проявлений при возникновении декомпенсации функции печени относят асцит, который ассоциируется снижением 5-летней выживаемости с 80% до 30% [69]. Вышеперечисленные неутешительные показатели отчасти связаны с тем, что данная группа больных склонна к формированию тяжелейших состояний, таких как бактериальный асцит-перитонит, гидроторакс, гепатопульмональный и гепаторенальный синдромы. Гепаторенальный синдром – позднее осложнение портальной гипертензии, характеризующееся высокой стационарной летальностью (около 46%) и более длительным сроком пребывания в лечебном учреждении [69].

Сегодня в лечении осложнений портальной гипертензии клиницистам особые надежды связывают с современными эндоваскулярными технологиями: 1) эмболизация варикозных вен желудка; 2) операция ТИПС; 3) операция BRTO (Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration) — баллон-ассоциированная трансвенозная ретроградная облитерация; Модифицированные операции BRTO,

известные как PARTO и CARTO (PARTO = plug-assisted или CARTO = coil-assisted retrograde transvenous obliteration); 4) редукция селезеночного кровотока.

Некоторые из них продемонстрировали многообещающие результаты в лечении осложнений ПГ и стали стандартом лечения в большинстве стран мира [92].

Термин “портальная гипертензия” был введен в литературе в 1937 г. Thompson W. и соавт., которые впервые стали измерять давление в воротной вене методом водной портоманометрии, в 1952 г. Bierman H. впервые выполнил чрескожно-чреспеченочный доступ путем прямой пункции внутripеченочной порции воротной вены через переднюю брюшную стенку [23].

В 1970-ых Wiechel K. впервые описал чрескожно-чреспеченочную эмболизацию левой желудочной вены желудка при кровотечениях. Эффективный гемостаз в раннем послеоперационном периоде составил 43-90% случаев, гемостатический эффект сохранялся в течение месяца от 83% до 92% [104].

В 1973 г. Maddison F. E. впервые применил аутологичный тромб для эмболизации селезеночной артерии с целью лечения гиперспленизма [58].

Идея операции ТИПС началась в 1960-ых годах с эпизода случайного и непреднамеренного попадания иглы и катетера в воротную вену во время опытов по трансъюгулярной холангиографии (Rösch J. и соавт., 1969 г) [79]. Первые шаги проводили на животных с применением коаксиальных катетеров, покрытых силиконом, выполнением дилатации тракта в печени между воротной и печеночной венами. Отсутствие стента привело к неудовлетворительным результатам, в частности, к непроходимости просвета портокавального тракта [79,80].

В 1982 г. Colapinto R.F. и соавт. впервые в клинической практике выполнили из трансъюгулярного доступа баллонную дилатацию с использованием 9-мм баллона-катетера, который был установлен на протяжении 12 ч. В результате давление в портальной системе снизилось на 18 мм рт.ст. [31]. Отдаленные результаты были неудовлетворительными из-за рецидива кровотечений и высокой смертности. На патологоанатомической секции, на месте сформированного портокавального шунта обнаружена неоинтимальная пролиферация, перекрывающая просвет тракта.

В 1985 г. Palmaz J.C. и соавт. впервые выполнили работы по имплантации матричных металлических стентов типа Palmaz в паренхиму печени между нижней поллой веной и бифуркацией воротной вены на собаках [67]. Затем, Rosch J. представил модернизированный метод с применением самораскрывающегося Z-стента. Шунты между НПВ (нижней поллой веной) и воротной веной оставались открытыми до 6 недель, затем развивалась пролиферация неоинтимы, приводящая к выраженному стенозированию [80].

В 1985 г. Прокубовский В.И. и соавт. впервые в СССР выполнили ТИПС у 46-летней больной. Пациентка скончалась через 6 месяцев, на вскрытии был обнаружен тромбоз воротной вены [8].

В 1988 г. Richter G. и соавт. впервые представили операцию ТИПС с использованием металлического каркаса, состоящего из двух стентов Palmaz диаметром 9 мм. Давление в воротной вене снизилось на 20 мм рт.ст., однако через 12 дней пациент скончался от респираторного-дистресс синдрома. На патологоанатомической секции шунт был проходим [75].

В первой половине 1990-ых г. была широко распространена операция ТИПС с имплантацией голометаллических стентов [48]. Во второй половине 1990-х годов первые эксперименты на животных показали, что результаты проходимости при использовании стент-графтов, покрытых силиконом значительно лучше, чем применение голометаллических стентов [42,87]. В начале 2000-ых годов появились революционные публикации применения стент-графтов при операции ТИПС, которые показали обнадеживающие результаты [22].

К настоящему времени в мировой литературе описаны сотни тысяч операций ТИПС, выполнены десятки рандомизированных исследований, доказывающих эффективность и целесообразность этой операции. Однако, на территории РФ операция ТИПС по разным причинам не получила широкое распространение (около 2000 выполненных операций ТИПС, наибольший опыт в их проведении у профессора Шиповского В.Н.).

В Таблице 1 представлена эволюция рентгенэндоваскулярных вмешательств при коррекции осложнений ПГ.

Таблица 1. Эволюция рентгенэндоваскулярных вмешательств при коррекции осложнений портальной гипертензии

Год	Событие
1960	Rösch J. во время выполнения трансъюгулярной холангиографии катетеризирует воротную вену
1969	Rösch J. и др. представляют теорию о выполнении портокавального шунта в лечении ПГ
1982	Выполнение первого трансъюгулярного портосистемного шунта с помощью баллона-катетера (Colapinto R.F.)
1985	Первый ТИПС в СССР (Прокубовский В.И.)
1988	Операция ТИПС с имплантацией типа Palmaz (Rithcher)
Первая половина 1990-ых гг.	Широкое использование с помощью самораскрывающихся голOMETаллических стентов
1995-1999 гг.	Проведение экспериментов на животных с использованием стент-графтов, покрытых силиконом
2003–2004 гг.	Широкое использование стент-графтов у больных с осложнениями ПГ в клинической практике

Эндоваскулярное лечение кровотечений портального генеза

Кровотечения из ВРВП/ВРВЖ относят к наиболее тяжелым осложнениям ПГ [5-7,9-10,47]. Несмотря на модернизацию стандартов ведения таких больных, смертность по-прежнему в течение первых шести недель с момента эпизода кровотечения составляет от 15% до 25% [39]. Киценко Е.А. опубликовал данные о том, что вероятность развития кровотечений при ВРВП 1-2 степени в течение 1

года: $18,0 \pm 7,0$ %; 3-4 лет: $34,2 \pm 6,0$ %, при ВРВП 3 степени в течение 1 года: $56,2 \pm 4,9$ %; 3-4 лет: $96,8\% \pm 2,4$ % [6].

Современный хирургический подход к лечению кровотечений из ВРВП/ВРВЖ предлагает палитру различных эндоскопических, хирургических (сосудистые портокавальные анастомозы, деваскуляризирующие операции) и ряд эндоваскулярных вмешательств.

Операция ТИПС

ТИПС является одним из основных эндоваскулярных методов лечения осложнений ПГ, данная операция увеличивает выживаемость в группах пациентов с рефрактерным асцитом и кровотечениями из ВРВП/ВРВЖ [3,9-10, 15].

Операция ТИПС, как и большинство операций связана с определенными рисками, которые включают в себя: декомпенсацию печеночно-клеточной функции, развитие начальной или прогрессирование исходной печеночной энцефалопатии, изменения сердечно-легочной и почечной гемодинамики [28].

За последние годы были достигнуты успехи в модернизации техники и методики операции ТИПС, а также отмечен значительный рост количества литературных данных, подтверждающих роль ТИПС в лечении осложнений ПГ [74,80].

Показания к операции ТИПС являются одним из принципиальных аспектов в эндоваскулярной стратегии лечения портальной гипертензии [40].

Основными показаниями к операции ТИПС являются:

- в качестве вторичной профилактики кровотечений из варикозных вен пищевода, желудка
- в качестве экстренного/срочного вмешательства при кровотечении из варикозных вен пищевода, желудка
- РА
- гепаторенальный синдром (при неэффективности консервативной терапии)

Основными противопоказаниями к операции ТИПС являются:

- правожелудочковая недостаточность
- хроническая сердечная недостаточность (фракция выброса менее 40%)
- тяжелая легочная гипертензия СДЛА (систолическое давление легочной артерии) больше 45 мм рт.ст.
- тяжелая ПЭ
- общий сывороточный билирубин >5 мг/дл
- гепатоцеллюлярная карцинома.

В значительной доле в литературе отведено место кардиологическому обследованию больных при обсуждении противопоказаний к операции ТИПС. На поздних стадиях цирроза печени возникают структурные и функциональные изменения в сердце, так называемая цирротическая кардиомиопатия, при которой происходят нарушения сократительной функции, диастолической дисфункции, гипертрофии миокарда и электрофизиологические нарушения [24,106]. Цирротическая кардиомиопатия была обозначена в роли ключевого фактора в формировании рефрактерного асцита, гипонатриемии и гепаторенального синдрома [106].

После операции ТИПС возникает резкое увеличение преднагрузки на сердце, что в целом может привести к сердечной недостаточности у ряда пациентов.

Billey C. и соавт. провели пациентам полное кардиологическое обследование до ТИПС, исследование показало, что только в 20% случаев потребовалась госпитализация по причине сердечной декомпенсации в течение 1 года после операции [24]. Важно, что сывороточный N-концевой натрийуретический пептид про-B-типа (NT-proBNP) является индикатором возникновения сердечной декомпенсации после ТИПС.

Srefano Faggioli и соавт. рекомендуют проводить Эхо-КГ (эхокардиография), ЭКГ (электрокардиография) для всех пациентов без исключения [83].

По срокам выполнения операция ТИПС стратифицируется на 3 основных типа [16,51,92]:

1. Экстренный, спасительный ТИПС (rescue, salvage) выполняется у пациентов с массивными или рецидивирующими кровотечениями, которые рефрактерны к стандартному лечению (медикаментозному и эндоскопическому лечению). В этой группе операция ТИПС показала высокую эффективность в контроле рецидива кровотечения, вероятность успеха 90-95% [16,92]. Несмотря на отличные результаты по контролю гемостаза, летальность составляет 30-50%, в основном вследствие прогрессирования печеночно-клеточной дисфункции [18]. Важно отметить, что операцию ТИПС считают неэффективной при печеночно-клеточной недостаточности (по шкале Чайлд-Пью ≥ 14 баллов [95]).

2. Ранний ТИПС (early/ preemtive), который рекомендовано выполнять в первые 72 часа (идеально в течение 24 часов) с момента кровотечения из ВРВП/ВРВЖ. В метаанализе Li S. и соавт. сравнивали проведение стандартного лечения и раннего ТИПС. Полученные результаты показали снижение риска рецидива кровотечения в течение первых 6 недель (OR=0.21, 95% CI=0.12-0.36) и 1 года (OR=0.16, 95% CI=0.07-0.36, снижение летальности в течение 1 года после операции (OR=0.35, 95%, CI=0.18-0.68) [51].

Ранний ТИПС может быть показан, как первая линия стратегии лечения кровотечений из ВРВП/ВРВЖ. Низкая приверженность вышесказанной рекомендации наблюдалась в многоцентровом обсервационном исследовании Hernandez-Gea V. и соавт. В исследовании включен 671 пациент из разных 34 медицинских центров [44], из них только 13% больным по причине неэффективности стандартного лечения был проведен ранний ТИПС.

Неожиданные результаты по мнению авторов показали, что ранний ТИПС снижает частоту рецидива кровотечений, приводит к регрессу асцита и значительно увеличивает показатели выживаемости без значимого развития печеночной энцефалопатии. Аналогичные результаты были подтверждены в исследовании Lv Y. и соавт. (2019 г.), в которое была включена большая группа больных с разным исходным уровнем печеночно-клеточной недостаточности, перенесших ранний ТИПС [56]. В данном исследовании подтвердили, что ранний ТИПС улучшает показатели выживаемости у пациентов с MELD (Model for End-stage Liver Disease)

> 18, С или В по шкале Чайлд-Пью с активным кровотечением из ВРВП/ВРВЖ. Риск применения раннего ТИПС у больных с классом В по шкале Чайлд-Пью и оценкой MELD от 12 до 18 может быть оправдан в силу того, что риск рецидива кровотечения и асцита снижается без значимого потенцирования печеночной энцефалопатии.

В соответствии с вышесказанным, Британское общество интервенционных радиологов, ассоциация гепатологов и гастроэнтерологов рекомендует выполнять ранний ТИПС пациентам по шкале С по Чайлд-Пью и оценкой MELD ≥ 19 , кровотечением из варикозных вен типа GOV1 и GOV2 по классификации Sarin [97].

На настоящий момент, скорость внедрения в практическое здравоохранение раннего ТИПС не высока. В реальной ситуации только около 6-13% из подходящих кандидатов переносят данное оперативное вмешательство [44]. Несмотря на стандарт ведения острых кровотечений из ВРВП/ВРВЖ, включающее в себя эндоскопическое и терапевтическое лечение, 10-15% больных умирают непосредственно во время эпизода кровотечения. Поэтому в последние годы множество исследований были посвящены изучению случаев с высоким риском неэффективности стандартного лечения или высокого риска рецидива кровотечения и проведению операции ТИПС *ab initio*.

Таким образом, учитывая благоприятное влияние раннего ТИПС на жизненный прогноз большинства пациентов при отсутствии возможности проведения ТИПС, таких больных следует переводить в профильные медицинские центры, имеющие опыт проведения данного оперативного вмешательства.

3. Вторичная профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка

Больные, перенесшие кровотечение из ВРВП/ВРВЖ, подвержены высокому риску рецидива кровотечения при отсутствии проводимого стандартного лечения в течение первого года около 60%, а уровень смертности приближается к 30%, так как сохраняется основная этиопатогенетическая причина кровотечения- портальная гипертензия [50].

Согласно большинству рекомендаций, стандартом ведения кровотечений является эндоскопическое и медикаментозное лечение (надолол и пропранолол), а рекомендована операция ТИПС только при отсутствии положительного эффекта [34]. Так в двух рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) 2019 года сравнивали результаты применения операции ТИПС и стандартного лечения. В итоге не было выявлено значимого увеличения частоты развития печеночной энцефалопатии в двух группах [19,58].

В исследовании Philips SA. сравнивали две группы больных, перенесших операцию ТИПС и подвергшихся стандартному лечению. В результате в 1-ой группе было зарегистрировано в течение первого года меньшее число случаев сепсиса, повторных госпитализаций и рецидивов кровотечений, несмотря на относительно одинаковые показатели выживаемости в обеих исследуемых группах [70].

В исследовании Wang Q. и соавт. включено 127 больных с кровотечением из ВРВП/ВРВЖ, в котором представлены удовлетворительные результаты проходимости шунта при установленных 8 мм и 10 мм стентов, но при этом частота развития печеночной энцефалопатии значительно ниже в группе 8 мм стентов (27% против 43%) [102].

Принципиальное значение в тактике лечения больных с кровотечениями из ВРВП/ВРВЖ имеет выбор оптимальной стратегии. На конференции Baveno VII (2021) был представлен алгоритм лечения больных, который включает в себя антибактериальную профилактику, прием вазоактивных препаратов в течение 3-5 дней (терлипрессин, соматостатин, октреотид), эндоскопическое лечение или применение N-бутил-2-цианоакрилата при варикозно расширенных венах желудка или GOV 2 типа по классификации Sarin [34].

Операция ТИПС рекомендована в случаях неконтролируемого кровотечения при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии и эндоскопического лечения (экстренный ТИПС), а также у пациентов с высоким риском рецидива кровотечения (ранний ТИПС).

Более того, операция ТИПС может быть предложена пациентам с рецидивирующими кровотечениями при неэффективности вторичной профилактики (неселективные бета-адреноблокаторы и эндоскопическое лигирование).

Monescillo A. и соавт. доказали, что ранняя декомпрессия в воротной вене после ТИПС у пациентов с ПСГД > 20 мм рт. снижает риск рецидива кровотечения из ВРВП/ВРВЖ, и повышает показатели выживаемости [63]. Измерение ПСГД является более точным показателем, по сравнению со шкалой Чайлд-Пью. В данном исследовании подтвердили, что выживаемость выше в группе пациентов, которым был выполнен ранний ТИПС [36].

Кровотечение происходит примерно у четверти пациентов, риск по большей степени связан с размером сформированных варикозных узлов, степенью декомпенсации печени и наличия т.н. “красных пятен” [36]. Повышение ПСГД ≥ 10 мм рт. ст. приводит к риску образования ВРВП/ВРВЖ. При развитии варикозного расширенных вен следует достичь низких целевых значений ПСГД для снижения риска первого или повторного кровотечения. Например, кровотечение маловероятно при ПСГД ≤ 12 мм рт.ст. [98]. После эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен, уровень ПСГД ≥ 20 мм рт. ст. является прогностическим фактором раннего рецидива кровотечения и смерти [98].

Lv Y. и соавт. также показали улучшение показателей выживаемости и контроля клинических проявлений ПГ (кровотечений из ВРВП/ВРВЖ, а также их рецидивов) в группе раннего ТИПС [56]. Положительный эффект наблюдался во всех группах, независимо от степени активности кровотечения или стадии цирротических изменений печени). Кроме этого, вероятность регресса или уменьшения асцита была выше в группе раннего ТИПС.

В недавнем исследовании, проведенным Dunne P.D.J. и соавт., сообщается о том, что проведение раннего ТИПС снижает риск возникновения рецидивов кровотечений, но без улучшения показателей выживаемости и с более высокой частотой развития печеночной энцефалопатии [37]. Т.е. несмотря на противоречивые результаты Dunne PDJ и соавт., в настоящий момент имеется достаточно доказательств

для того, чтобы рекомендовать применение раннего ТИПС пациентам класса С по Чайлд-Пью и с оценкой MELD > 19.

По мере того, как повышается давление в системе портальной вены, при прогрессировании ПГ происходит дилатация порто-системных коллатералей, трансформация их в варикозные вены. При ЦП наиболее часто встречающимися локализациями являются вены желудка и пищевода, однако варикозно измененные вены могут развиваться на любом участке желудочно-кишечного тракта [70].

Эмболизация желудочных вен

Эмболизация желудочных вен в большинстве случаев эффективна при острых кровотечениях и не сопровождается высокой смертностью, характерных для экстренных открытых сосудистых операций.

Данная операция не нашла широкого применения в клинической практике, причиной этому послужил в основном высокий процент рецидива кровотечения. Учитывая, что портальное давление не уменьшается, а даже увеличивается, операция в большинстве случаев использовалась, как подготовительный этап перед традиционным портокавальным шунтированием или трансплантацией печени.

На Международном консенсусе в 2017 г., посвященном операции ТИПС, был предложен альтернативный метод ведения пациентов с кровотечениями из ВРВП/ВРВЖ. Модернизированный метод представляет собой проведение операции ТИПС с одновременным применением различных вариантов эмболизации варикозно расширенных вен [83].

Эмболизация варикозно расширенных вен желудка во время операции ТИПС эффективно снижает частоту рецидива кровотечений, гиперсленизма и частоту развития печеночной энцефалопатии [103]. Разные материалы, используемые для эмболизации (жидкие и нежидкие), могут иметь различия в общей эффективности [103].

Tripathi D. и Chau N. показали, что кровотечения из ВРВЖ возникают при низких цифрах PSPG/ПСГД (portosystemic pressure gradient/ портосистемный градиент давления) <12 мм рт.ст., а кровотечения из ВРВП при более высоких цифрах

ПСГД (в среднем-15,5 мм рт.ст.), поэтому в группе больных с ВРВЖ снижается эффективность операции ТИПС, целью проведения которой является декомпрессия в воротной вене [97].

Следует отметить, что жидкие материалы для эмболизации более сложны в техническом использовании, которые могут привести к нецелевой эмболизации и серьезным осложнениям. Спирали более точны и просты в своем применении, кроме этого, экономическая составляющая выгодна для большинства лечебных учреждений. Wolter К. и соавт. выявили, что эмболизация варикозно расширенных вен желудка жидкими материалами (смесью н-бутилцианоакрилата и липиодола) во время операции ТИПС снижает риск летального исхода, а также замедляет ухудшение печеночно-клеточной недостаточности по сравнению с эмболизацией спиралями [103].

Такое утверждение может быть связано с физическими характеристиками жидких материалов для проведения эмболизации, которые легче проникают в дистальное русло, точнее в сеть коллатералей варикозно расширенных вен. Напротив, эмболизация спиралями способствует локальному закрытию только крупных сосудов притока, где расположены спирали, но не всей варикозной сети. Следовательно, данный метод может привести к неполной окклюзии варикозно расширенной вены и к ее восполнению из других коллатералей.

Вышесказанное подтверждается в ранее опубликованной работе Lakhoo J. и соавт., в которой описано, что при эмболизации спиралями в 65% случаев варикозно расширенные вены оставались открытыми, что вероятно может быть обосновано привлечением других афферентных питающих сосудов варикозной сети после успешного закрытия просвета ствола варикозно расширенной вены [49].

Удивительно, в исследовании Wolter К. значимой разницы в частоте рецидива кровотечений не наблюдалось, однако 6-недельная выживаемость была ниже в группе с эмболизацией спиралями ($p = 0.014$; $HR = 6.945$), и годовая выживаемость была выше в группе с эмболизацией жидкими материалами ($p = 0.022$; $HR = 3.333$) [103].

Эти выводы также согласуются с данными Trebicka J., в которых утверждено факт того, что снижение числа рецидива кровотечений относят лишь к одному из множества факторов, влияющих на летальность после операции ТИПС [95].

В недавнем исследовании Yu J. и соавт. частота развития печеночной энцефалопатии существенно не отличалась между случаями проведенного комбинированного вмешательства (ТИПС + эмболизация) и группой тех, кому была выполнена только операция ТИПС [108].

He C. и соавт. показали, что проявления печеночной энцефалопатии в послеоперационном периоде обнаруживаются только у пациентов, имеющих естественные портосистемные шунты большего диаметра (> 8 мм) [43].

Таким образом, комбинированные вмешательства, включающие в себя операцию ТИПС и эмболизацию варикозно расширенных узлов спиралями, демонстрируют меньшую частоту рецидива кровотечений и развития печеночной энцефалопатии.

Операция BRTO и ее модификации

Операция BRTO, также известная, как ретроградная склеротерапия широко применяется в лечении кровотечений из ВРВП/ВРВЖ. Следует понимать, что гемодинамически два вышеупомянутых типа варикоза различны, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода — это кровотечения из зоны высокого давления, а кровотечения из варикозно расширенных вен желудка — кровотечения из зоны низкого давления. Риск кровотечения из варикозно расширенных вен желудка относительно низок, но именно разрыв данной группы варикозно-расширенных узлов связан с высокой летальностью (14-45%) [85] вследствие их большего диаметра и более высокой скорости кровотока.

Liu J. и соавт. предложили модифицированный метод ВААТО -антеградная баллон-ассоциированная трансвенозная облитерация (balloon-assisted antegrade transvenous obliteration), баллонная окклюзия гастроренального шунта осуществляется ретроградным путем с последующим введением цианкрилата антеградно через ранее сформированный портосистемный шунт [53]. Согласно

Saad и соавт. двумя клиническими показаниями для проведения операции BRTO относят: кровотечения из ВРВЖ (активные, текущие, рецидивирующие) и рефрактерная печеночная энцефалопатия + портосистемный шунт, формирующий варикозно расширенные вены желудка. Противопоказания: тяжелая неконтролируемая коагулопатия, связанная с печеночной недостаточностью, тромбоз селезеночной вены, тромбоз воротной вены и неконтролируемое кровотечение [84].

В качестве производных от операции BRTO описаны в литературе альтернативные методы – ретроградная трансвенозная облитерация с использованием сосудистой пробки (PARTO) [32], спирали (CARTO) [50]. Их весомое преимущество в том, что они не требуют применения баллонных катетеров, склерозантов, тяжелого послеоперационного периода для пациента, который обязан некоторое время после операции соблюдать строгий постельный режим из-за возможного попадания склерозанта в системный кровоток. Основным недостатком модифицированных методов является их высокая базовая стоимость.

Yamamoto и соавт. [107] описали новый метод под названием, CARTO-II, при котором склерозант вводится из баллонного катетера таким же образом, как и при обычном BRTO, но спиральная эмболизация выполняется непосредственно над баллоном. При CARTO-II происходит тромбоз ВРВЖ вследствие повреждения эндотелия сосудов, вызванного склерозантом, преимуществом выполненной спиральной эмболизации является предотвращение попадания тромботических масс в большой круг кровообращения после удаления баллонного катетера.

Операция BRTO непосредственно в месте проведения снижает риск кровотечения, но не влияет на портосистемное давление, что в целом только увеличивает риск асцита и бактериального перитонита [102].

Операция ТИПС направлена на декомпрессию портосистемного давления, а метод BRTO предполагает только ретроградное склерозирование варикозно расширенных вен желудка. Операция ТИПС перераспределяет гемодинамику в системе воротной вены: кровоток из воротной вены напрямую попадает в нижнюю полую вену, в итоге часть крови не подлежит метаболизму в печени, приводя к

азотемии, которая в свою очередь ведет к развитию печеночной энцефалопатии и миелопатии [102]. Wang Z. и соавт. пришли к выводу, что частота рецидива кровотечения в группе ТИПС была выше, чем в группе ВРТО (95% доверительный интервал, 1.75 и 3.90); $p < 0.00001$) [102].

На сегодняшний день нет достаточно достоверных данных о положительных результатах применения операции ТИПС или ВРТО в качестве первичной профилактики кровотечений из ВРВП/ВРВЖ [34].

При условии выполнения операции ТИПС по иным показаниям (например, асцит), профилактика возможных кровотечений будет проведена соответственно. Создание портосистемного шунта может привести к повреждению паренхимы печени, и соответственно к печеночно-клеточной декомпенсации.

Более того, возможный тромбоз имплантированного стента, который может привести к рецидиву явлений портальной гипертензии, провоцированию кровотечения из варикозно-расширенных узлов, остается важным критерием неэффективности операции ТИПС в целях первичной профилактики [54].

Эндоваскулярная коррекция рефрактерного асцита

International Ascites Club разделил пациентов с рефрактерным асцитом на две основные группы: пациенты, которые не отвечают на адекватно проводимую медикаментозную терапию с применением максимальных доз диуретиков и в случаях, когда развиваются осложнения на фоне приема диуретиков, которые препятствуют приему эффективной дозы препаратов [17, 18].

Были предложены следующие диагностические критерии рефрактерного асцита: 1) диуретическая терапия (спиронолактон [400 мг/сут] и фуросемид [160 мг/сут]) в течение минимум 1 недели с сочетанием строгой диеты с ограничением соли; 2) отсутствие ответа на проводимую диуретическую терапию, средняя потеря веса $< 0,8$ кг за 4 дня; 3) рецидив асцита 2 или 3 ст. в течение первых 4 недель после лечения 4) осложнения, вызванные приемом диуретиков (диуретик ассоциированная печеночная энцефалопатия, почечная недостаточность, гипонатриемия, гипо- или гиперкалиемия).

Асцит является наиболее часто встречающимся осложнением, которое значительно снижает качество жизни больных и ассоциируется с высоким уровнем смертности 15-20% через 1 год и 50-60% через 5 лет с момента постановки диагноза. Под асцитом понимают, аномальное скопление свободной жидкости в брюшной полости.

Важным фактором образования асцита является гипоальбуминемия, также существенная роль в генезе данной патологии принадлежит сочетанию портальной гипертензии и дилатации артериальных сосудов внутренних органов брюшной полости, повышающие проницаемость барьеров стенки кишки [18]. Также асцит может являться причиной таких осложнений, как спонтанный бактериальный асцит-перитонит, гепаторенальный синдром и др. Лапароцентез в сочетании с внутривенным введением 20% альбумина наиболее распространенным методом лечения у больных с асцитом 3 степени [17].

Высокая частота печеночной энцефалопатии и противоречивые результаты в показателях выживаемости привели к тому, что лапароцентез рекомендован в качестве первой линии лечения рефрактерного асцита, опережая операцию ТИПС [41,81]. Следует отметить, что вышеупомянутые РКИ по большей части оценивали эффективность контроля асцита, а не показатель выживаемости [33, 34].

Операция ТИПС эффективно снижает портосистемное давление у больных с РА, соответственно показывает лучшие результаты контроля асцита по сравнению с проведением повторных лапароцентезов [94]. С физиологической точки зрения снижение портального давления после операции ТИПС позволяет постепенно возвращать определенный объем асцитической жидкости в большой круг кровообращения через имплантированный портосистемный шунт, увеличивая при этом эффективный объем крови. В свою очередь, происходит постепенная супрессия на нейрогуморальные вазоконстрикторные системы (ренин-ангиотензин-альдостероновая система, система аргинин-вазопрессин, симпатическая нервная система) в течение 4-6 месяцев, именно в этот период наблюдается увеличение суточного диуреза и регрессирование асцита.

Поэтому важно учитывать, что асцит регрессирует постепенно после операции ТИПС. Пациентов следует вести в послеоперационном периоде на строжайшей диете с ограничением соли, также рекомендуется соблюдать осторожность в отношении приема диуретических препаратов так, как они эффективно снижают внутрисосудистый, объем, что впоследствии может замедлить восполнение эффективного объема крови в артериальном русле после операции ТИПС, что потенциально замедляет регресс асцита.

Narahara Y. и со авт. использовали более строгие критерии включения (оценка по шкале Чайлд-Пью <11 , билирубин в сыворотке <3 мг / дл и креатинин $<1,9$ мг / дл) и в итоге, обнаружили то, что операция ТИПС значительно превосходит лапароцентез в борьбе с РА. Частота ответа на лечение у пациентов с рефрактерным асцитом после операции ТИПС достигает 60% в течение первого года [66].

Bucsics T. и соавт. сравнивали проведенные операции ТИПС и лапароцентез, результаты исследования показали, что операция ТИПС с использованием стент-графтов повышает показатели выживаемости и не повышает риск развития печеночной энцефалопатии [25]. В данном исследовании использовались стент-графты 8 мм диаметра, авторы обнаружили, что снижение ПСГД после ТИПС может быть эффективным в плане контроля рефрактерного асцита.

Riggio O. и соавт. сравнивали имплантацию различного диаметра стентов 8-мм и 10-мм для пациентов с рефрактерным асцитом, к сожалению, исследование было приостановлено по причине полученных первых результатов исследования (83% против 42%), которые показали худший контроль регресса асцита с при имплантации стентов 8 мм диаметра, при этом были зарегистрированы более высокие уровни аммиака в группе, где были имплантированы стенты 10 мм диаметра [76].

В проспективном нерандомизированном исследовании Schepis F. и соавт. сравнивали результаты 53 пациентов, которым были имплантированы 8 мм или 10 мм стенты, и 100 пациентов с недилатированными стентами 6 или 7 мм. В итоге было обнаружено, что имплантированные стенты меньшего диаметра обеспечивают

аналогичный контроль динамики осложнений портальной гипертензии с меньшими клиническими проявлениями печеночной энцефалопатии (27% против 54%) [88].

Miraglia R. и соавт. выявили относительно одинаковую частоту развития печеночной энцефалопатии при имплантации стентов d- 8 мм и 10 мм (41% и 44%) [61]. Также они указали на то, что у пациентов после операции ТИПС с имплантацией 8 мм стентов наблюдается более высокий уровень портосистемного давления, которое впоследствии приводит к возникновению потребности в проведении лапароцентеза при относительно одинаковых проявлениях печеночной энцефалопатии.

В ряде исследований сравнивались пациенты с рефрактерным асцитом после ТИПС и лапароцентеза, которые продемонстрировали преимущества в отношении контроля динамики асцита и выживаемости больных после операции ТИПС, но без разницы в проявлении печеночной энцефалопатии между двумя исследуемыми группами [61, 71]. Вышесказанное также подтвердили Philips С.А. и соавт. в недавнем исследовании в группе раннего ТИПС у пациентов с ЦП и начальными клиническими проявлениями асцита [93]. Применение стент-графтов позволяют имплантировать стенты меньшего диаметра с целью нивелирования печеночной энцефалопатии в послеоперационном периоде, а также с дополнительной возможностью расширения баллоном стента до 10 мм при недостаточно достигнутом клиническом эффекте [80].

Таким образом, вопрос идеального диаметра шунта при операции ТИПС остается спорным так, как мы встаем перед неким выбором между потенциально возможными послеоперационными результатами: регресс асцита или повышенный риск развития печеночной энцефалопатии.

Тем не менее, существуют другие эндоваскулярные методики, которые позволяют обеспечить регресс асцита без последующего риска возникновения печеночной энцефалопатии, такие как эмболизация проксимального сегмента селезеночной артерии. Akamatsu N. и соавт. изучали модель *in vivo* у больных во время проведения панкреатодуоденэктомии, в результате которой при пережатии

селезеночного кровотока наблюдали снижение портосистемного давления на 10-16% [14].

Одним из патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития рефрактерного асцита, является портальная гиперперфузия [96]. Портальная гиперперфузия приводит к снижению кровотока в печеночной артерии за счет, так называемого печеночно-артериального буферного ответа. Данный механизм саморегуляции высвобождает аденозин, который является сильнейшим артериальным вазодилататором. Согласно вышесказанной теории, накопление аденозина (достоверно место продуцирования неизвестно) ориентировочно происходит в пространстве Малла (перипортальное пространство, в котором вырабатывается лимфа). Аденозин приводит к артериальной вазодилатации и соответственно уменьшению артериального кровотока в селезенке. И наоборот, при увеличении артериального кровотока количество аденозина постепенно снижается, что приводит к вазоконстрикции [38].

Соответственно, длительно продолжающаяся артериальная гиперперфузия приводит к развитию такого явления, как рефрактерный асцит. Существующий артериальный гиперпоток дополнительно формируется за счет других коллатералей внутренних органов брюшной полости. Следовательно, снижение объема артериального селезеночного кровотока приводит к уменьшению венозного возврата в портальную систему [72].

Таким образом, проблема коррекции рефрактерного асцита может быть решена за счет воздействия на одного из факторов патофизиологической цепи при помощи редукции селезеночного артериального кровотока.

Шабунин А.В. и соавторы показали, что редукция селезеночного кровотока, применяемая при тяжелой тромбоцитопении у больных ЦП, является эффективным методом лечения [12].

Wan YM и др. ретроспективно сравнили исходы 16 больных, перенесших сочетанную операцию ТИПС и редукцию селезеночного кровотока, и 32 случая, в которых была проведена только операция ТИПС [100]. Эмболизация селезеночной артерии была показана при тяжелом гиперспленизме (лейкопения и

тромбоцитопения) и при этом выполнялась дистальная эмболизация путем формирования инфаркта 50% селезенки. В группе больных, перенесших редукцию селезеночного кровотока, получены более благоприятные результаты проходимости портосистемного шунта, проходимость более 5 лет составила 56,8%, в группе больных, перенесших только операцию ТИПС- 32,8%. Однако, показатели частоты тромбоза имплантированного стент-графта, печеночной энцефалопатии, выживаемости были одинаковыми в обеих исследуемых группах. Также, в 2 случаях в группе редукции селезеночного кровотока были отмечены абсцессы селезенки.

Эмболизация селезеночной артерии может быть использована при геморрагических осложнениях портальной гипертензии. Buechter M. и соавт. выполнили редукцию селезеночного кровотока в 9 случаях, при которых медикаментозная терапия и эндоскопическое лечение по поводу желудочно-кишечного кровотечения оказались неэффективными [26].

Вышесказанное подтверждает гипотезу о том, что эмболизация селезеночной артерии снижает портосистемное давление и может быть рассмотрена, как потенциальное лечение осложнений портальной гипертензии. Различия в объеме между селезенкой и печенью являются предиктором удовлетворительного ответа на процедуру эмболизации селезеночной артерии при условии, если соотношение объемов органов составляет выше 0,5.

Некоторые авторы прямо пропорционально коррелируют успех эмболизации с площадью инфаркта селезенки и уровня тромбоцитов в периферической крови в послеоперационном периоде [109]. В случае частичной эмболизации селезеночной артерии может развиваться гипертрофия селезенки, которая потребует проведение повторного оперативного вмешательства.

Большинство осложнений после эмболизации обычно незначительны и подлежат консервативному лечению. Наиболее частым осложнением является постэмболизационный синдром, который проявляется болью в животе. Также, эмболизация селезеночной артерии несет за собой осложнения, которые включают в себя инфаркты и абсцессы селезенки. Вышесказанные осложнения могут быть

больше связаны с дистальной эмболизацией, нежели с проксимальной, при которой сохраняется коллатеральный кровоток к селезенке [13].

В данном исследовании при сочетанном проведении операции ТИПС с имплантацией 8 мм стентграфта и проксимальной эмболизации селезеночного кровотока получены удовлетворительные отдаленные результаты. Однако результаты, полученные при использовании 10 мм стентграфта, были ассоциированы с развитием выраженной печеночной энцефалопатии. Результаты сочетанного проведения операции ТИПС с имплантацией 8 мм стентграфта и проксимальной эмболизации селезеночной артерии показали наилучшие результаты, которые демонстрируют потенциал для контроля регрессирования асцита, а также низкую частоту развития печеночной энцефалопатии.

Множественные факторы риска, которые включают в себя пожилой возраст, больные, с изначально более тяжелой печеночной дисфункцией, с низкой концентрацией натрия в сыворотке крови и предшествующую энцефалопатию, объясняют развитие печеночной энцефалопатии в послеоперационном периоде [82].

Таким образом, операция ТИПС увеличивает выживаемость и доказывает свою эффективность в борьбе с осложнениями портальной гипертензии в большинстве зарубежных и исследованиях. Тем не менее, остаются многочисленные вопросы в плане прогнозирования летальных исходов и дисфункции стент-графта после операции ТИПС. Кроме этого, представляет собой весомый интерес проблемы детализации противопоказаний к операции ТИПС у больных с тяжелой степенью печеночно-клеточной недостаточности, выбора модели стент-графта, его диаметра, техники имплантации в сложных ситуациях проведения операции, выбор типа эмболизирующего материала, роли сочетания операции ТИПС и эмболизации ЛЖВ (левой желудочной вены).

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика

Настоящая работа представляет собой ретроспективное когортное исследование 89 пациентов, перенесших операцию ТИПС с использованием составной конструкции (голометаллический стент- E-Luminexx + стент-графт -Lifestream) и стент-графта Hanarostent (M.I. Tech, Южная Корея), в период с июня 2018 г. по июль 2023 г.

Исследование было проведено на базе:

1) г. Москва, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы» -52 пациента.

2) г. Москва, ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации»- 26 пациентов.

3) ООО «Клиника инновационной хирургии», г.Клин, Московская область г. Клин - 11 пациентов.

Основные критерии включения: синдром ПГ, осложненный кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, а также рефрактерный асцит. Критерии исключения: хроническая сердечная и/или легочная недостаточность в стадии декомпенсации, печеночная энцефалопатия 3-4 степени по West Haven, метастатическое поражение печени.

Для каждого пациента был зарегистрирован ряд параметров, представленных в таблице №2. Для оценки тяжести печеночно-клеточной недостаточности и прогноза жизни пациентов мы использовали шкалу MELD. MELD была впервые разработана для прогнозирования ранней смерти пациентов, перенесших плановый ТИПС. Впоследствии была принята для распределения кандидатов на трансплантацию печени. Для расчёта MELD применялась следующая формула [77]:

MELD = 11.2 x ln (МНО) + 9.57 x ln (креатинин, мг/дл) + 3.78 x ln (билирубин, мг/дл) + 6.43

Таблица 2. Характеристика данных пациентов по возрасту

Группы	Кол-во иссле- дуемых	Возраст	
		$m \pm \delta; Me$	min; max
I группа ТИПС с использованием составной конструкции (голометаллический стент- E-Luminexx + стент-графт -Lifestream)	50	51,9±10,3	33-71
II группа ТИПС с применением стент-графта Hanarostent	39	52,1±10,1	35-71

m - среднее значение, δ - стандартное отклонение среднего, Me - медиана, min - минимальное значение, max - максимальное значение

В исследование было включено 89 пациентов: 45 женщин и 44 мужчин, средний возраст которых составил $52,4 \pm 10,1$ (от 33 лет до 71 года).

Пациенты были разделены на 2 группы: I группа операция ТИПС с имплантацией «Sandwich» - 50 (56,2%) и II группа ТИПС с применением стент-графта Hanarostent – 39 (43,8 %).

С целью коррекции признаков ПЭ пациенты получали терапию: диета с ограничением белка до 20 г в сутки, рифаксимин 200-400 мг 2-3 раза в сутки 10-14 дней, лактулоза по 25 мл каждые два часа до получения стула, L-орнитин-L-аспартат в индивидуально подобранных дозах: до 9 г и до 20 г (40 мл) в сутки, соответственно.

В зависимости от этиологии цирроза печени (Рисунок 3): гепатит В - 12 (13,5%) пациентов, гепатит С – 21 (23,6%), микст-гепатит В+С – 13 (14,6%), алкогольная болезнь печени у 15 (16,9%), лекарственный – 7 (7,9%), первичный билиарный цирроз – 8 (8,9%), болезнь Ослера-Рандю-Вебера у 1 (1,1%) и криптогенная форма заболевания - 12 (13,5%).

Таблица 3. Обзор параметров исследуемых групп

Основные параметры	Лабораторные параметры	Клинические параметры	Параметры оперативного вмешательства
Пол; Возраст; Этиология; Показания к операции ТИПС; Место проживания; Контактные данные;	ОАК (эритроциты, тромбоциты, гемоглобин); Общий билирубин; Креатинин; Общий белок; Альбумин; Аланинами-нотрансфераза; Аспартатами-нотрансфераза; Мочевина; МНО; MELD-шкала; Шкала Чайлд-Пью;	Оценка печеночной энцефалопатии до и после операции ТИПС по West Haven; Степень ВРВП; Степень асцита; Наличие асцита после ТИПС; Кровотечения из ВРВП/ВРВЖ после ТИПС; Сроки первичной проходимости шунта; Сроки вторичной проходимости; Причина летального исхода; Выживаемость;	Измерение ПСГД до и после операции ТИПС; Эмболизация селезеночной артерии; Эмболизация ЛЖВ; Тип используемого эмболизирующего материала;

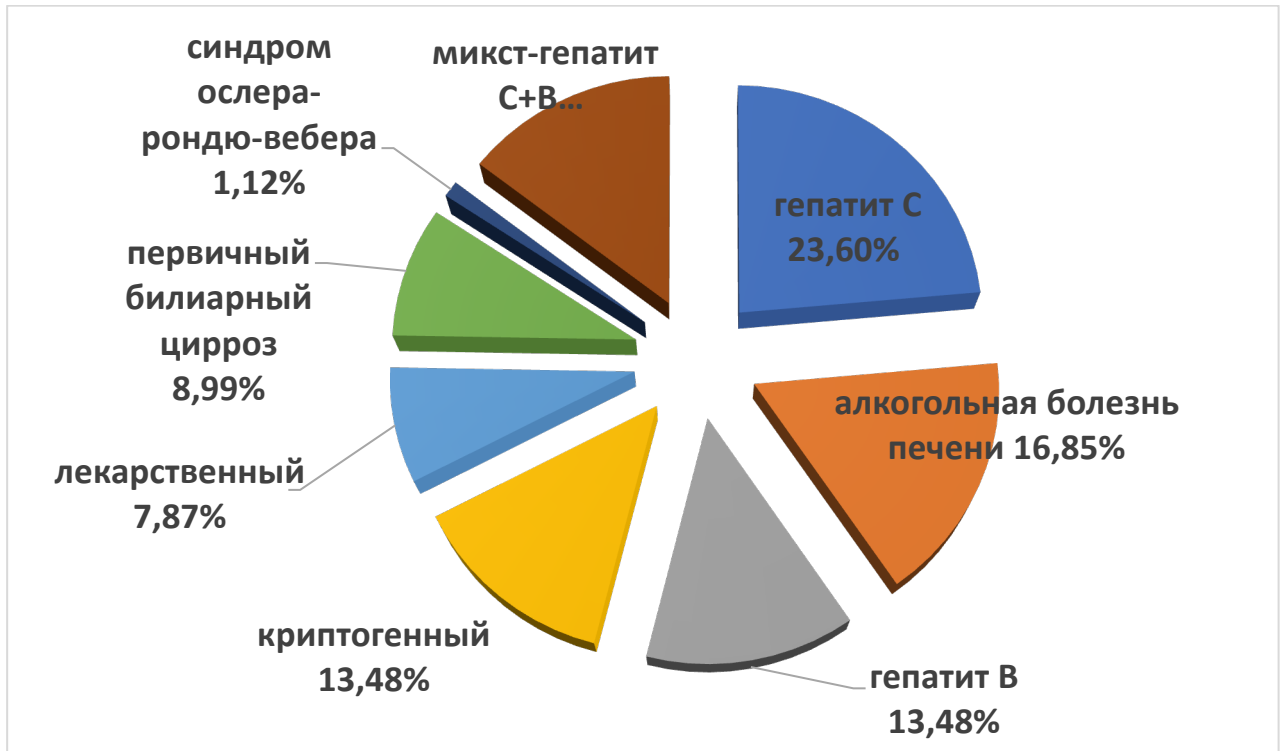


Рисунок 3. Этиология цирроза печени больных в обеих группах

Больные были подразделены по шкале Чайлд-Пью: Чайлд-Пью В- 42 (47,2%), Чайлд-Пью С- 47 (52,8%). По шкале MELD: <10 баллов -26 (29,2 %), 10-17 баллов- 39 (43,9 %), 18-25 баллов- 24 (26,9%).

2.1.1. Клиническая характеристика I группы больных

В I группу наблюдения включили 50 пациентов, которым выполнили ТИПС с использованием оригинальной составной конструкции (голометаллический стент- E-Luminexx + стент-графт -Lifestream). Средний возраст составил $51,9 \pm 10,3$ (33-71). Мужчин -24 (48,1%), женщин – 26 (51,9%). Возрастная группа от 60 до 69 лет преобладает и составляет 32,0%, 30-39-летние- 18,0%, 40-49-летние- 24,0%, 50-59-летние -24,0%, 70-71-летние- 2,0% (Рисунок 4).

Также, пациенты были разделены на три подгруппы согласно основным отягчающим клиническим признакам: группа с варикозными кровотечениями – 18 человек (36,0%), группа с рефрактерным асцитом - 15 человек (30,0%) и группа с варикозными кровотечениями + рефрактерным асцитом – 17 человек (34,0%).

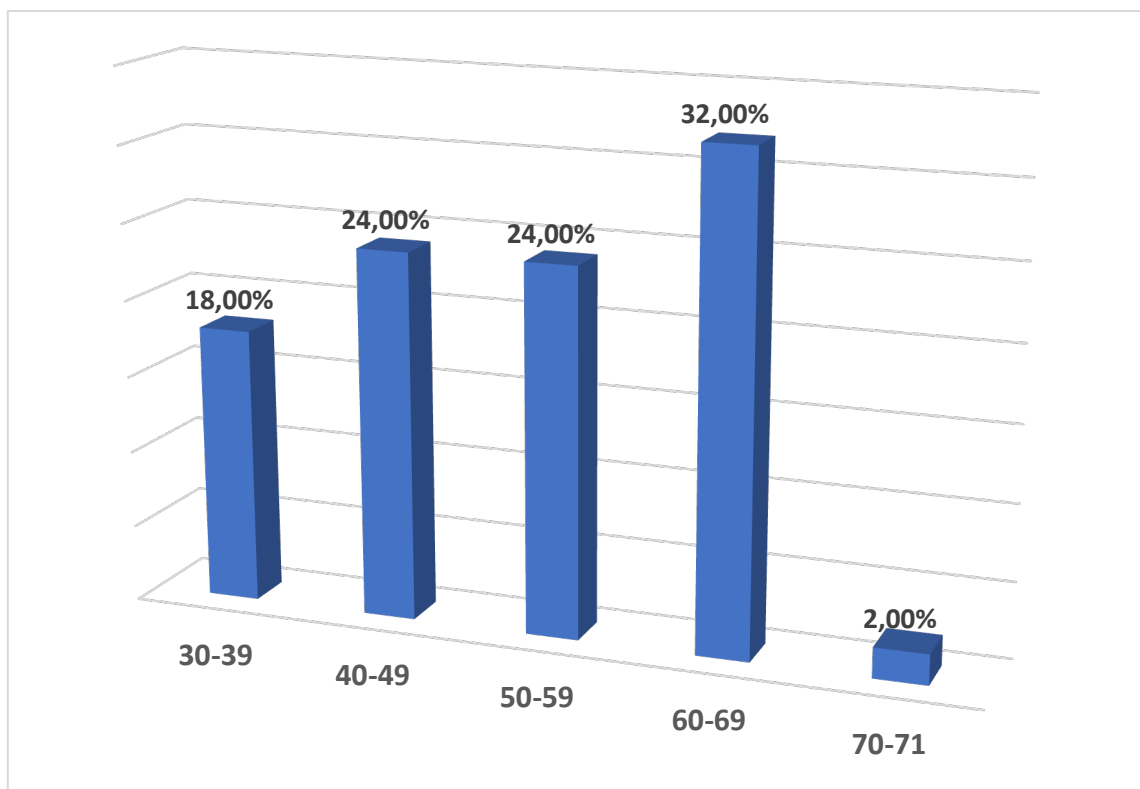


Рисунок 4. Распределение пациентов I группы по возрастным категориям

Больные были разделены в зависимости от этиологического фактора, у 10 (20,0%) больных ЦП на фоне хронического вирусного гепатита С, гепатита В - 6 (12,0%), гепатит В+С - 9 (18,0%), алкогольная болезнь печени - 8 (16,0%), лекарственного гепатита - 3 (6,0%), первичного билиарного цирроза - 4 (8,0%), синдром Ослера-Рондю-Вебера - 1 (2,0%) и криптогенной формы заболевания - 9 (18,0%). Также, больные были подразделены по шкале Чайлд-Пью: Чайлд-Пью В- 24 (48,0%), Чайлд-Пью С- 26 (52,0%). По шкале MELD: <10 баллов - 12 (24,0%), 10-17 баллов- 21 (42,0%), 18-25 баллов- 17 (34,0%).

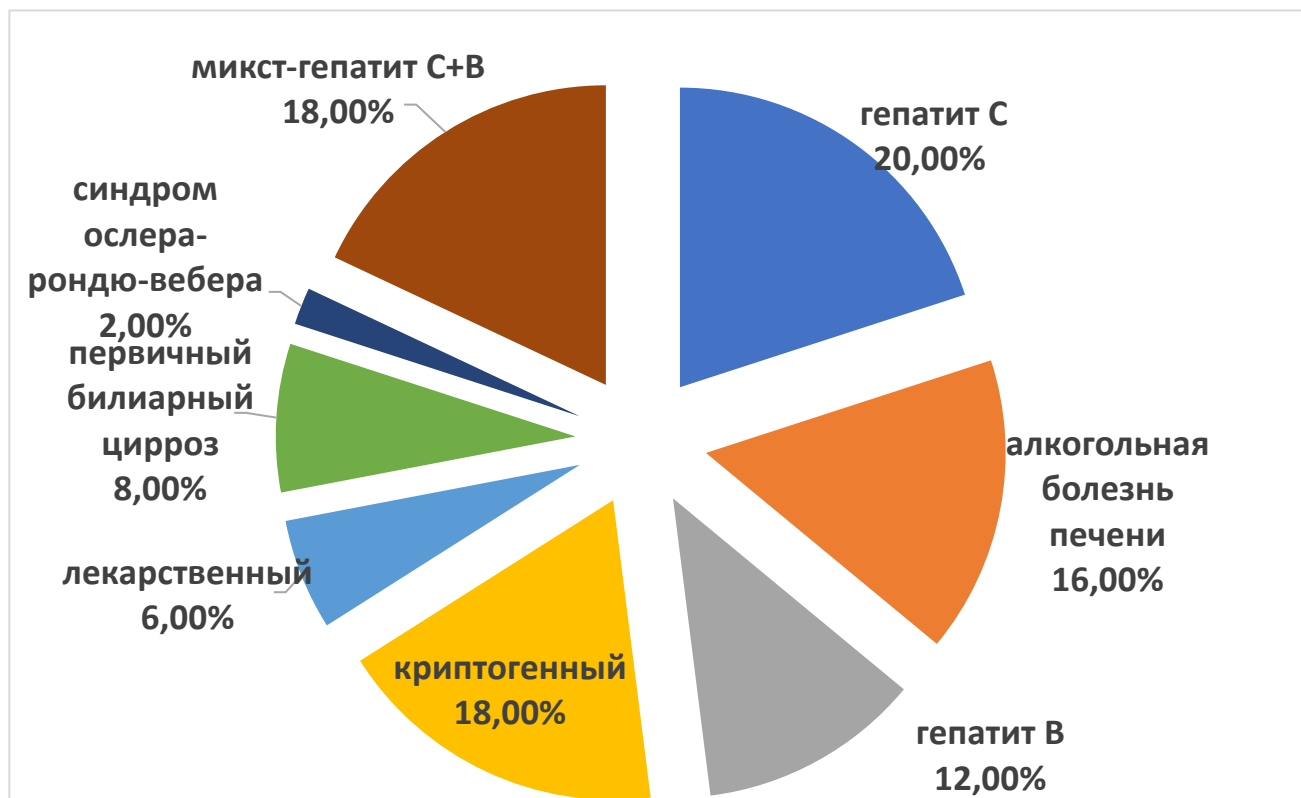


Рисунок 5. Этиология цирроза печени во I группе

2.1.2. Клиническая характеристика II группы больных

II группу наблюдения составили 39 больных, которым выполнили ТИПС с применением стент-графта Hanarostent. Средний возраст пациентов составил $52,1 \pm 10,1$ (35-71). Мужчин - 20 (51,3%), женщин – 19 (48,7%). Возрастная группа от 50 до 59 лет преобладает и составляет 48,72%, 30-39-летние- 17,95%, 40-49-летние- 10,26%, 60-69-летние -15,38%, 70-71-летние- 7,69% (Рисунок 6).

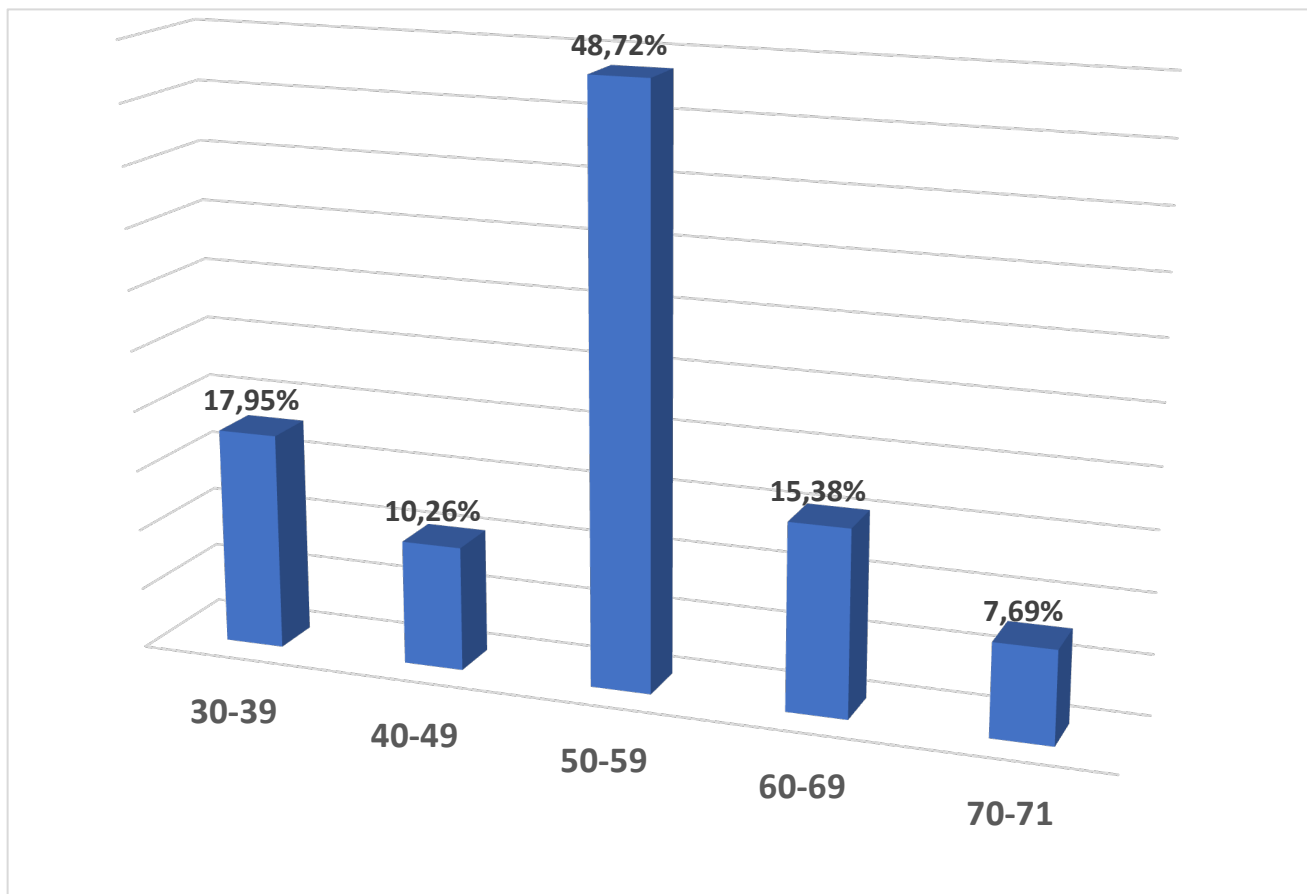


Рисунок 6. Распределение пациентов II группы по возрастным категориям

Больные были разделены в зависимости от этиологического фактора (Рисунок 7), у 11 (28,2%) больных ЦП на фоне хронического вирусного гепатита С, гепатита В - 6 (15,3%), гепатит В+С – 4 (10,3%), алкогольная болезнь печени - 7 (17,9%), лекарственного гепатита - 4 (10,3%), первичного билиарного цирроза – 4 (10,3%), и криптогенной формы заболевания - 3 (7,7%).

Больные были подразделены по шкале Чайлд-Пью: Чайлд-Пью В- 18 (46,2%), Чайлд-Пью С- 21 (53,8%). По шкале MELD: <10 баллов -14 (35,90%), 10-17 баллов- 18 (46,15%), 18-25 баллов- 7 (17,95%).

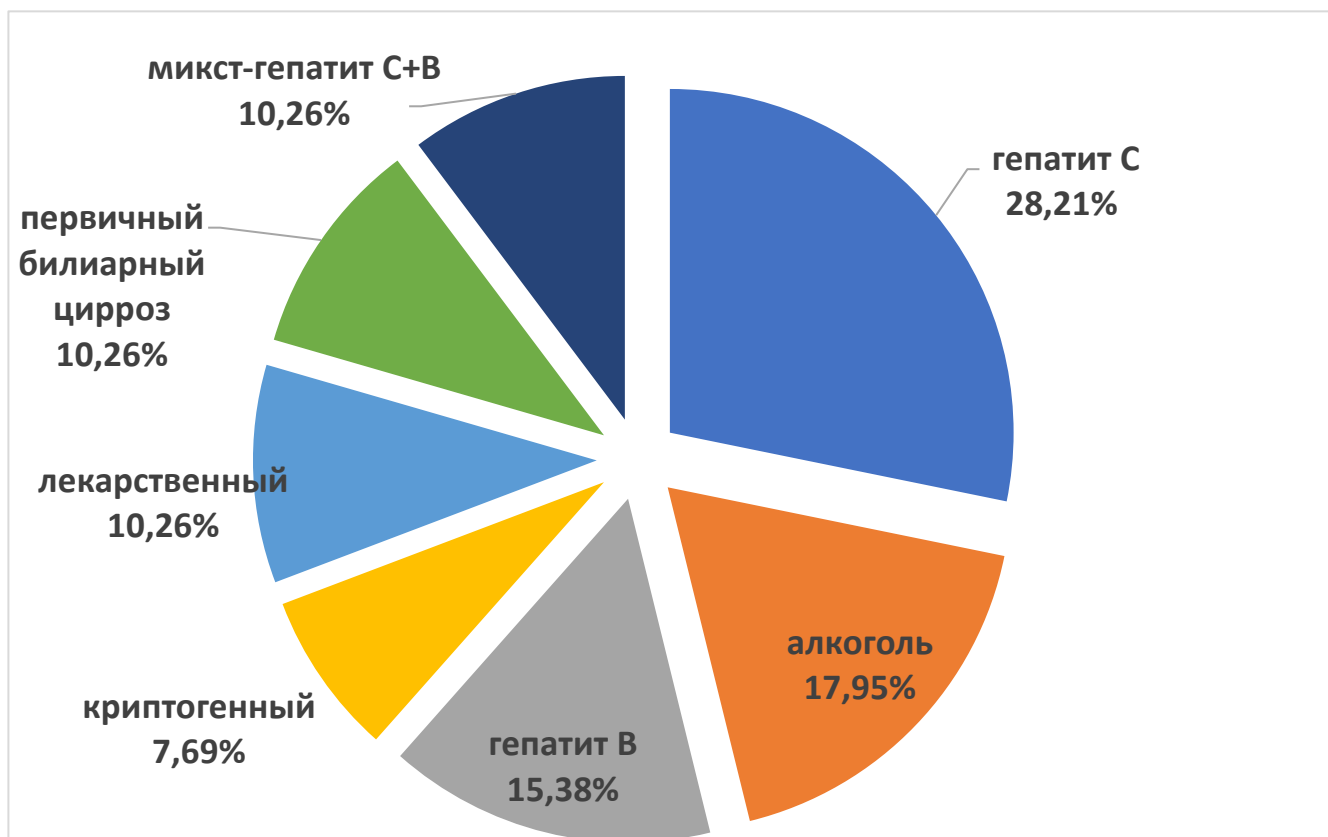


Рисунок 7. Этиология цирроза печени в II группе

Также, пациенты были разделены на три подгруппы согласно основным отягчающим клиническим признакам: группа с варикозными кровотечениями – 12 человек (30,8%), группа с рефрактерным асцитом - 11 человек (28,2%) и группа с варикозными кровотечениями + рефрактерным асцитом – 16 человек (41,0%).

2.2 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Пациентам был выполнен ряд клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. К клиническим методам отнесены: сбор анамнеза, объективный осмотр, оценка степени тяжести печеночной энцефалопатии по шкале West Haven. Лабораторные методы включали в себя: общий анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ, ряд серологических исследований на вирусы гепатита В и С, выявление антигенов и антител на вирус иммунодефицита человека методом иммуноферментного анализа.

Инструментальные методы исследования включали в себя:

1. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) до и после ТИПС
2. КТ (компьютерная томография) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием
3. Трансъюгулярная портография
4. Карбоксиportoграфия

2.2.1 Ультразвуковое дуплексное сканирование органов брюшной полости

Во всех случаях функцию стент-графта оценивали с помощью ультразвуковой доплерографии при каждом визите. Использовался аппарат Toshiba iStile aplioMX. Пациенты, у которых наблюдалось клиническое ухудшение (рецидив кровотечения, темный стул, рецидив асцита или сильная боль в животе) или дисфункция шунта (по данным доплеровского ультразвукового исследования), подвергались дальнейшему портографическому исследованию и измерению портосистемного градиента давления. Критериями дисфункции шунта являлись: скорость кровотока в шунте ≤ 50 см/с или ≥ 250 см/с, отсутствие сигнала кровотока [1,4]. Все случаи предполагаемого тромбоза шунта были подвергнуты трансъюгулярной портографии для опровержения или подтверждения данного диагноза.

С практической точки зрения в операции ТИПС одним из наиболее важных шагов является пункция ветви воротной под контролем УЗИ. Точная пункция воротной вены является обязательным условием успешной операции, а безопасность точки пункции имеет решающее значение для снижения риска множества осложнений.

2.2.2 Компьютерная томография органов брюшной полости

Данный метод исследования позволяет оценить степень поражения печени, четко демонстрирует портосистемное кровообращение. Полученные данные визуализации использовались для реконструкции трехмерной (3D) картины. При помощи КТ были изучены анатомические взаимоотношения между правой, левой печеночными венами и воротной веной.

Данный метод исследования позволяет предварительно оценить степень тромбоза воротной вены и проходимости селезеночной вены, верхней брыжеечной вены, почечной вены и нижней полой вены, а также любых анатомических изменений или крупных коллатералей, если они имеются. При динамическом обследовании пациентов в послеоперационном периоде, данный метод помогает оценить степень проходимости шунта и/или облитерацию коллатералей.

2.2.3. Прямая катетерная портография

Процедура выполнялась по следующему протоколу: под контролем УЗИ пунктировали правую внутреннюю яремную вену под местной анестезией. После установки интродьюсера 6F, катетеризации печёночной вены выполнялась флебография. При выполнении диагностики после ТИПС, можно пройти проводником непосредственно по шунту для выполнения прямой портографии.

По результатам портографии, при наличии признаков дисфункции шунта интраоперационно были выполнены различные методы эндоваскулярной реканализации или их сочетание. В ряде случаев применялись следующие методы реинтервенций: баллонная пластика шунта, реолитическая тромбэкстракция AngioJet, параллельное и Y-образное стентирования.

2.2.4. Карбоксипортография

Мы применяли медицинский CO₂ в качестве агента для визуализации портальной системы при высоком риске развития контраст-индуцированной нефропатии в 6 клинических ситуациях. Мы применяли данную методику не только у больных с высоким риском развития контраст-индуцированной нефропатии, но и в 10 случаях для дополнительной визуализации портальной системы перед выполнением операции трансъюгулярного портосистемного шунтирования для создания ориентиров с целью пункции воротной вены.

Учитывая, что плотность углекислого газа сравнима с плотностью тканей, могут быть получены недостаточного качества снимки сосудистых структур. Однако, при использовании цифровой субтракционной ангиографии (ЦСА) качество визуализации становится более приемлемым. Был использован автоматический инжектор Angiodroid (Италия).

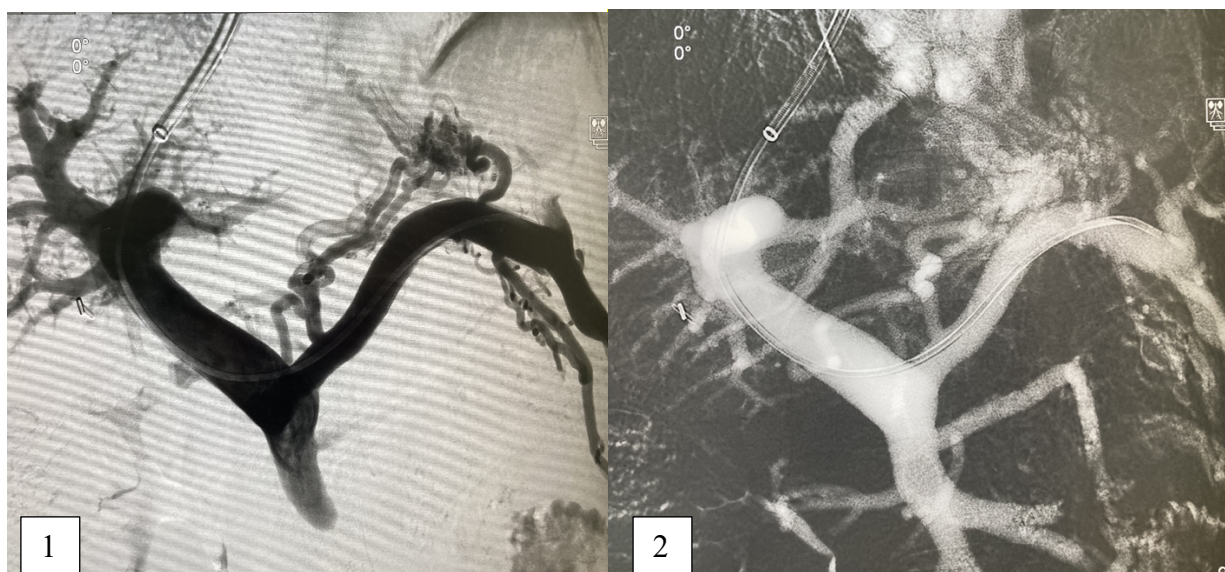


Рисунок 8. Трансъюгулярные портограммы. 1) с использованием жидкого КВ Ultravist (40 мл); 2) с использованием медицинского углекислого газа CO₂ (50 мл) и Angioandroid

В зависимости от диаметра сосуда были использованы автоматические иньекторы, которые вводят точно установленные объемы газового потока. Следует помнить, что CO₂ можно использовать в дозе до 100 мл в течение каждых 2-х минут (средний объем вводимого газа составляет 20-25 мл), среднее время полувыведения из организма в среднем составляет от 10 до 180 секунд. При появлении возможных преходящих осложнений карбоксиграфии (боли в животе, тенезмы, тошнота), газ легко можно удалить путем массажа и перемещения больного.



Рисунок 9. Трансьюгулярная карбоксиграмма воротной вены

- 1) ствол воротной вены;
- 2) левая желудочная вена;
- 3) селезёночная вена;
- 4) нижняя брыжеечная вена;
- 5) верхняя брыжеечная вена.

Важным фактором является то, что CO_2 – газ, это влияет на выбор доставочной системы, методику и объёмы введения. Повышенная плавучесть и низкая плотность являются как преимуществом, так и недостатком. Данные физические свойства углекислого газа повышают требования к герметичности системы доставки.

При распространении CO_2 в полостях сердца не выявлены какие-либо патологические реакции со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Для более тугого контрастирования катетер вводился в правую печеночную вену до “заклинивания”. Такое контрастирование обеспечивало распространение большого количества углекислого газа по коллатеральной сети правой печёночной вены и как следствие позволяло лучше контрастировать систему воротной вены.

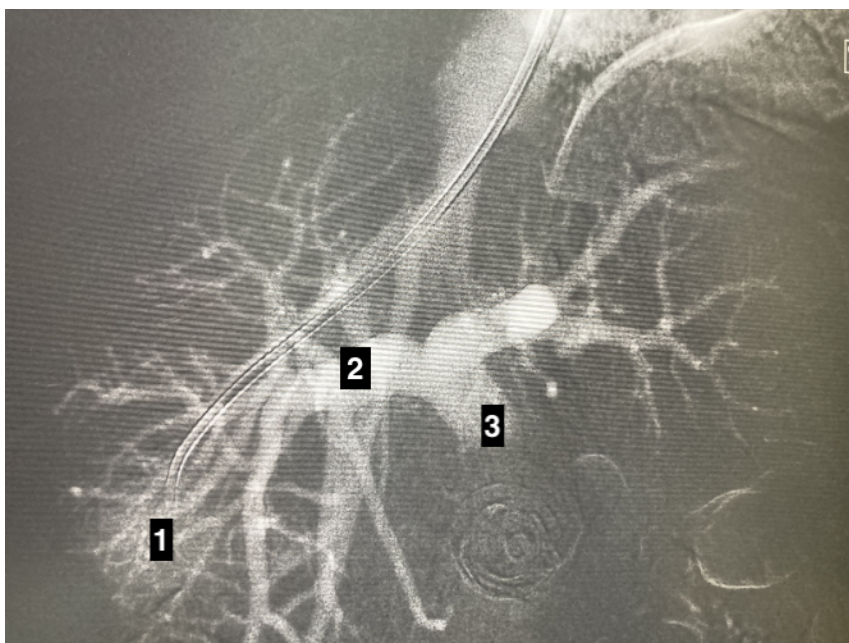


Рисунок 10. Трансъюгулярная ретроградная портограмма с использованием заклинивания и медицинского углекислого газа CO_2 (30 мл). 1) катетер в печёночной вене в положении заклинивания; 2) правая ветвь воротной вены; 3) воротная вена.

2.3. Методики оперативных эндоваскулярных вмешательств по лечению осложнений портальной гипертензии

2.3.1. Техника операции ТИПС

У всех больных технический успех операции ТИПС был 100%. Все операции ТИПС проводились с участием анестезиологической службы под медикаментозной седацией.

Последовательные этапы операции ТИПС:

1. Под контролем УЗИ выполняли пункцию внутренней яремной вены под местной анестезией.
2. Установка интродьюсера 6F (длина 11 см.) во внутреннюю яремную вену и катетеризация супраренального отдела нижней полой вены.
3. Ретроградная супраренальная каваграфия.
4. Катетеризация печёночных вен. Для катетеризации правой печёночной вены - зондирование кончиком катетера по правому сектору нижней полой вены ниже уровня диафрагмы. Правая печёночная вена является крупнейшей из трёх основных вен и ей в большинстве случаев отдавалось предпочтение.
5. Флебография печёночных вен. Производится оценка диаметра вен и их проходимости, выполняется идентификация ветвей.
6. Измерение давления в печёночной вене. Для измерения давления устанавливается катетер в печёночной вене в положении «заклинивания». Инъекция контрастного вещества должна заполнить печёночные синусоиды в ретроградном направлении. Давление в печёночной вене состоит из двух компонентов – портального и системного. Портальный компонент передаётся от синусоидов печени, системный – от нижней полой вены и печёночной вены. Подтягивается катетер в область устья печёночной вены. Повторное измерение давления в проксимальной порции. Вычитается разница между первым и вторым значением – это и будет показатель градиента давления.
7. Замена на интродьюсер, устанавливаемый в печёночной вене.
8. Проведение по интродьюсеру 10F металлической канюли в печёночную вену.

9. Введение стилет-катетера 5F в металлическую канюлю. Стиллет-катетер не достигает границы рентгеноконтрастного маркера интродьюсера 1 – 3 мм.
10. Ротация металлической канюли против часовой стрелки (при расположении её в правой печёночной вене).
11. Пункция печени стилет-катетером в область проекции правой главной ветви воротной вены. Пункции воротной вены выполнялись под УЗИ-навигацией, под контролем рентгеноскопии с ориентацией на скелетотопические структуры, также в ряде случаев при помощи карбоксиграфии.
12. Проведение гидрофильного проводника 0,035” типа ZipWire (Boston) в воротную вены и селезёночную вену.
13. Катетеризация воротной вены Pigtail катетером и выполнение портографии.
14. Дилатация баллон-катетером (диаметр баллона - 4–6 мм, длина - 6–10 см) канала печени. Границы перетяжки на баллоне важны для выбора длины и расположения стента.

15. Одномоментная порто-печеночная флебография

Важным техническим этапом является одномоментная порто-печеночная флебография (Рисунок 11,12). Преимущество данного исследования является одновременная флебография двух сосудистых бассейнов для полноценной оценки анатомических особенностей того или иного пациента, и соответственно для лучшего технического результата оперативного вмешательства.

Во время проведения флебографии существует необходимость одновременного введения контрастного вещества в ствол воротной и печеночных вен. Один хирург вводит контраст в просвет катетера, который установлен в стволе воротной вены, а другой в просвет интродьюсера, установленного в печеночной вене. Производится оценка ствола воротной вены, ее притоков, ветвей и портокавальных анастомозов, печеночные вены.

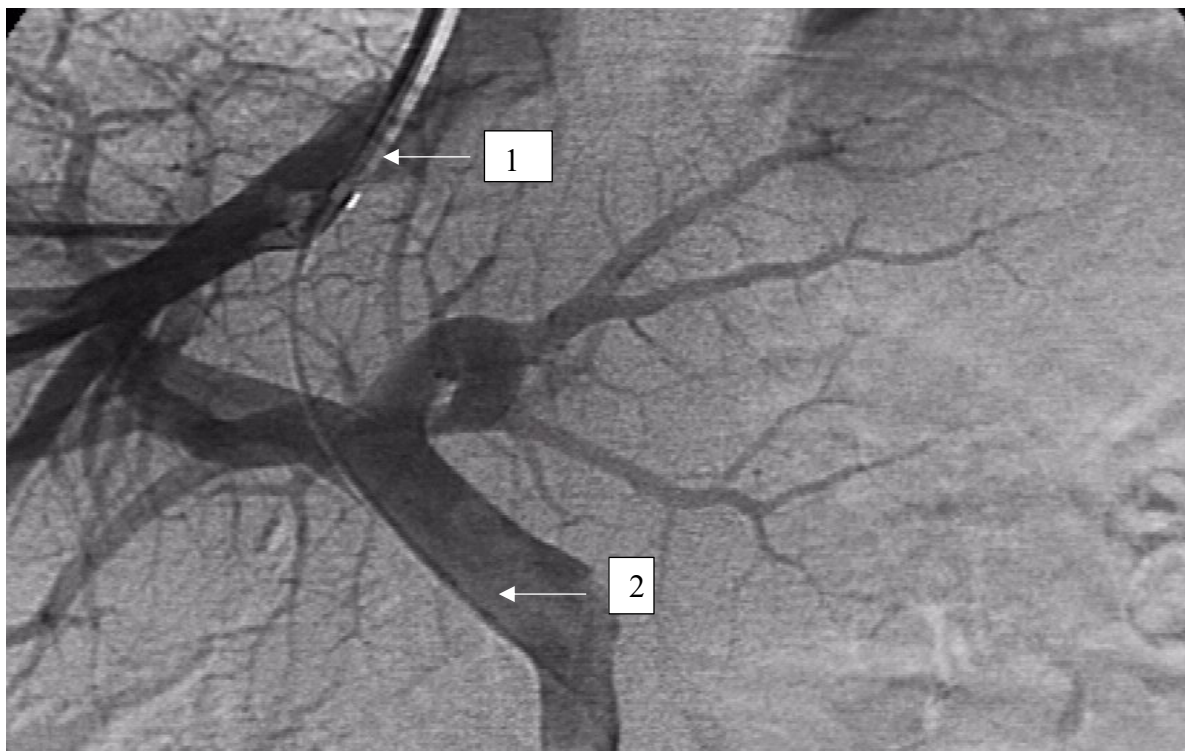


Рисунок 11. Одновременная порто-печеночная флебография: 1) интродьюсер, установленный в печеночной вене 2) катетер, установленный в стволе воротной вены

Также, задачей данной флебографии является определение длины внутрипеченочного хода для точной имплантации второй конструкции, а конкретно стент-графта для перекрытия паренхиматозной ткани и профилактики ее пролабации в просвет шунта.

Для максимально точных расчетов мы использовали специальный катетер типа Veason Tip Sizing (Cook Medical), у которого имеются две метки, состоящих из золота. Метки располагаются на расстоянии двух сантиметров друг от друга. После измерения длины внутрипеченочного хода, подбирается необходимый стент-графт (2-ая часть конструкции). Стоит отметить, что позиционирование стент-графта в зону отхождения печеночных вен не рекомендовано, по причине высокого риска раннего тромбоза шунта и значимого регресса печеночной функции.

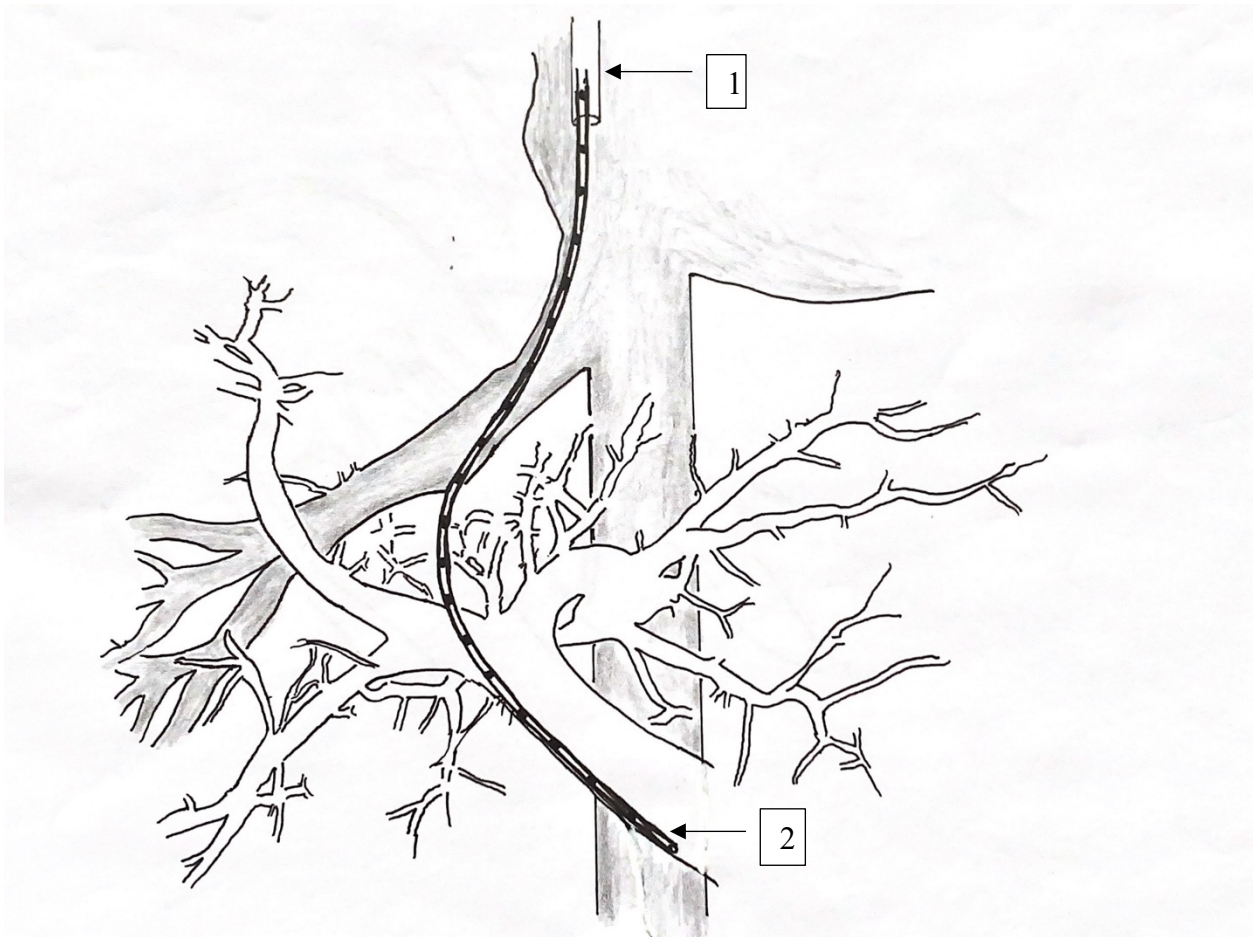


Рисунок 12. Схема одномоментной порто-печеночной флебографии:

- 1) дистальный конец интродьюсера, установленный в супраренальном отделе нижней полой вены
- 2) катетер, установленный в стволе воротной вены

16. Проведение и имплантация стент-графта - Далее приступали непосредственно к выполнению ТИПС.

1. Составная конструкция «Sandwich» (голометаллический стент- E-Luminexx + стент-графт -Lifestream) состоит из двух стентов имплантируемых друг в друга, первый голометаллический самораскрывающийся стент, второй – более короткий стент-графт, который устанавливается в паренхиме печени (Рисунок 13-16) [1,4].

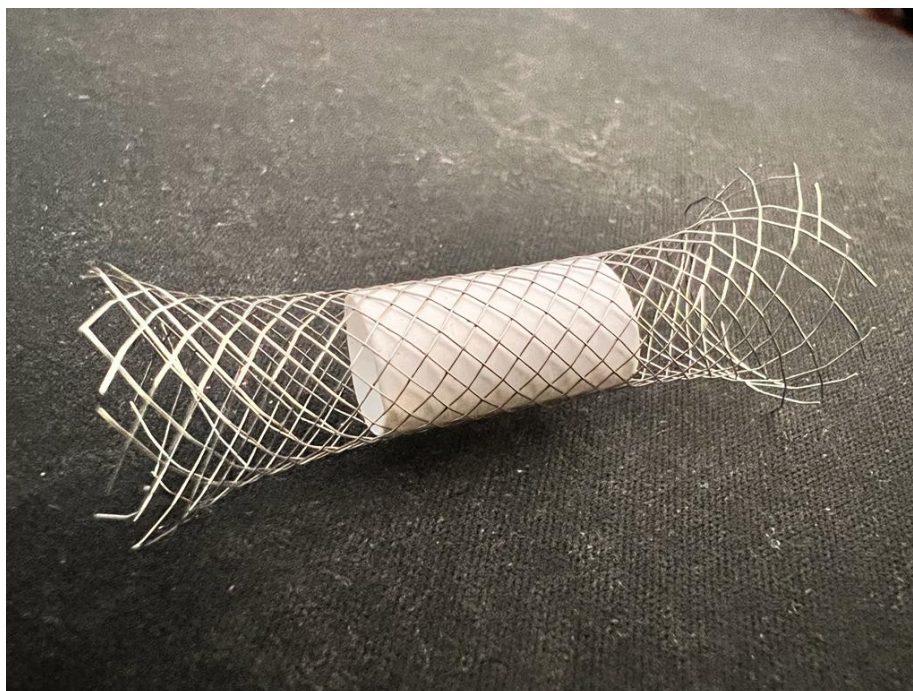


Рисунок 13. Модель составной конструкции (голометаллический стент- E-Luminexx + стент-графт -Lifestream)

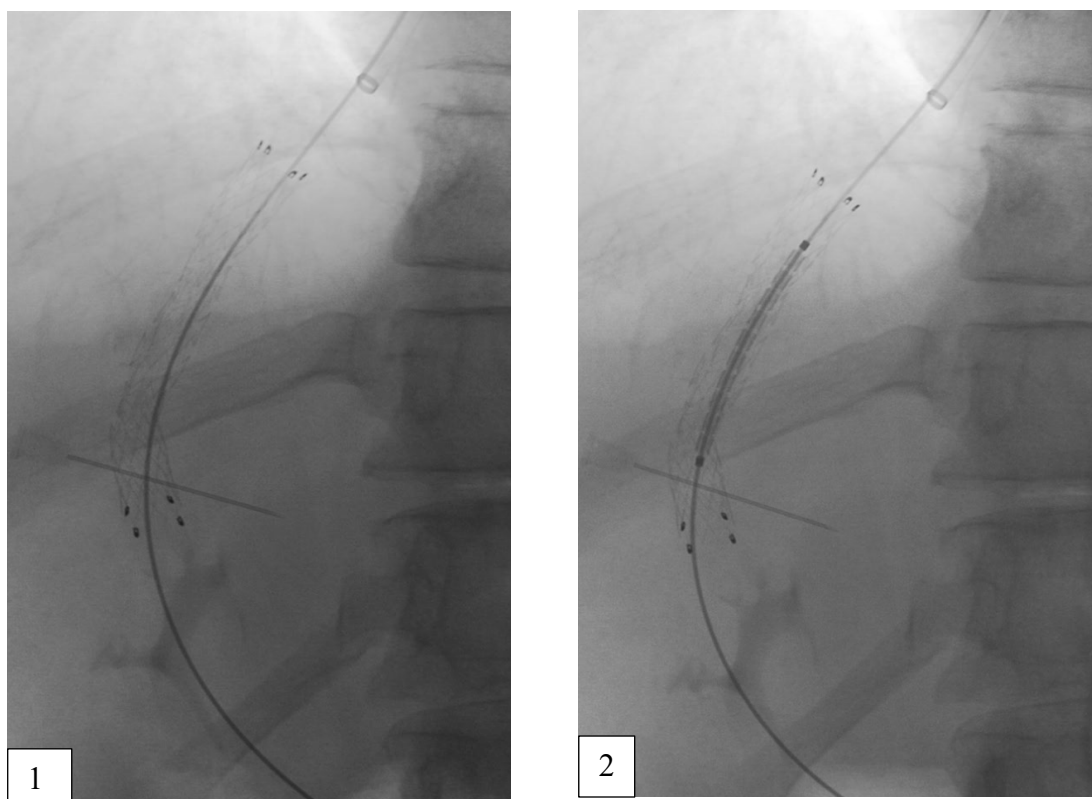


Рисунок 14. ТИПС по методике «Sandwich»: 1. Портограмма после имплантации ГМС 2. Портограмма после имплантации стент-графта Lifestream (Bard)

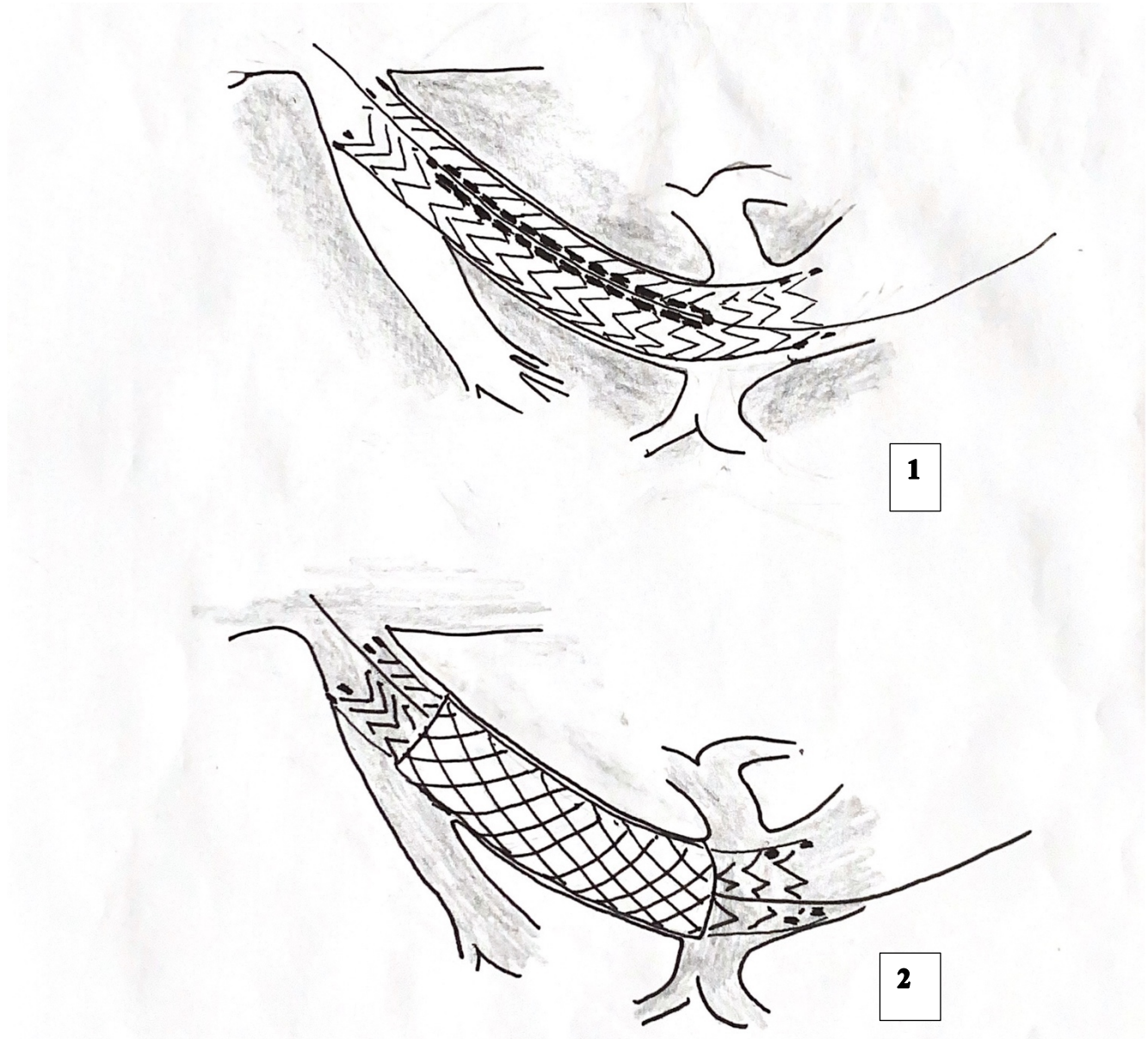


Рисунок 15. Схема операции ТИПС по методике «Sandwich»: 1 этап. Имплантация ГМС. 2 этап. Имплантация стент-графта Lifestream (Bard)

2. Стент-графт Nanarostent (M.I. Tech, Южная Корея) состоит из двух частей –голометаллическая часть (2 см) и часть, покрытая ПТФЭ (6 см). Покрытая ПТФЭ должна быть в канале печени для того, чтобы предотвратить пролабацию желчи внутрь имплантированного стент-графта.



Рисунок 16. Контрольная портография после имплантации составной конструкции «Sandwich»

Доставочная система Hanarostent проводится до маркера на его дистальной части, затем стягивается в проксимальном направлении интродьюсер, доставочная система при этом остаётся на месте. В воротной вене раскрывается «непокрытая» часть Hanarostent, после подтягивается стеновая система до нижней части канала в печени и возвращается в дистальном направлении на 2-3 мм. Откручивается фиксатор в проксимальной части доставочного устройства и медленно вытягивается нить. Нить освобождает остальную часть стента и происходит его раскрытие, а после доставочная система удаляется (Рисунок 17).

17. Контрольная портография.

18. Измерение порто-кавального градиента давления после стентирования.

19. Удаление интродьюсера. Интродьюсер удаляется на ангиографическом столе.

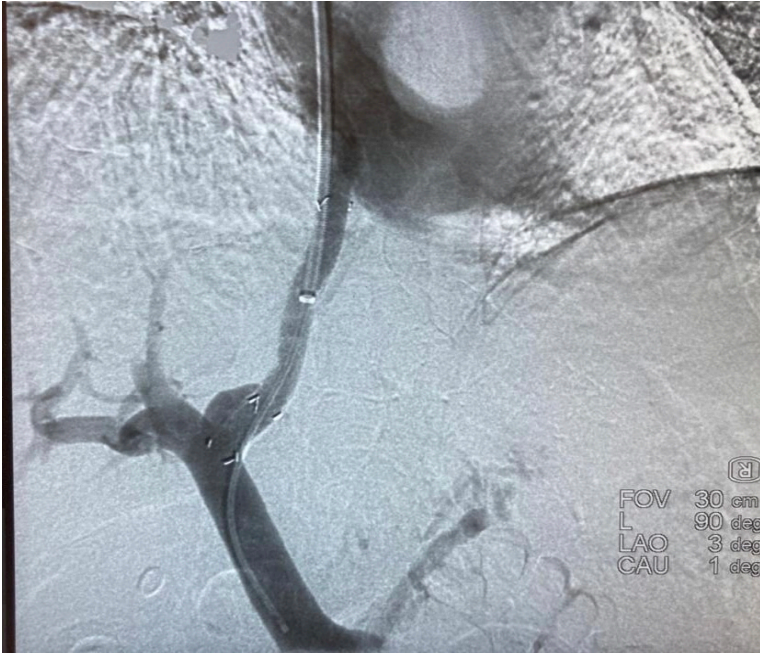


Рисунок 17. Контрольная трансъюгулярная портография после имплантации стент-графта Hanarostent

2.3.2 Методика эмболизации левой желудочной вены

Операция ТИПС в ряде случаев была дополнена эмболизацией ЛЖВ, которая проводилась в зависимости от клинического сценария (наличия профузных кровотечений), степени снижения портосистемного градиента давления, наличие и степень наполнения варикозно расширенных вен, технических возможностей для выполнения данного вмешательства. В целом желаемая степень снижения портосистемного градиента давления составляет <12 мм рт. ст. Данный вид вмешательства можно проводить до и после имплантации стент-графта. Преимущество эмболизации до имплантации заключается в улучшении наполнения и визуализации варикозно расширенных вен, а также в снижении риска системной миграции спиралей нецелевой эмболизации (Рисунок 19).

Преимущество эмболизации после ТИПС заключается в возможности оценить декомпрессию варикозно расширенных вен. Не наполняющиеся варикозно расширенные узлы могут не требовать эмболизации на момент оперативного вмешательства.

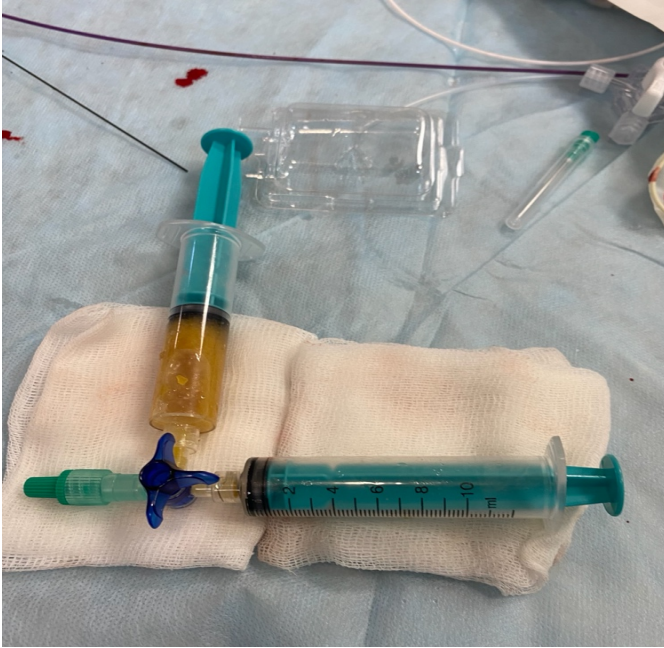


Рисунок 18. Материалы (этоксисклерол) для эмболизации левой желудочной вены

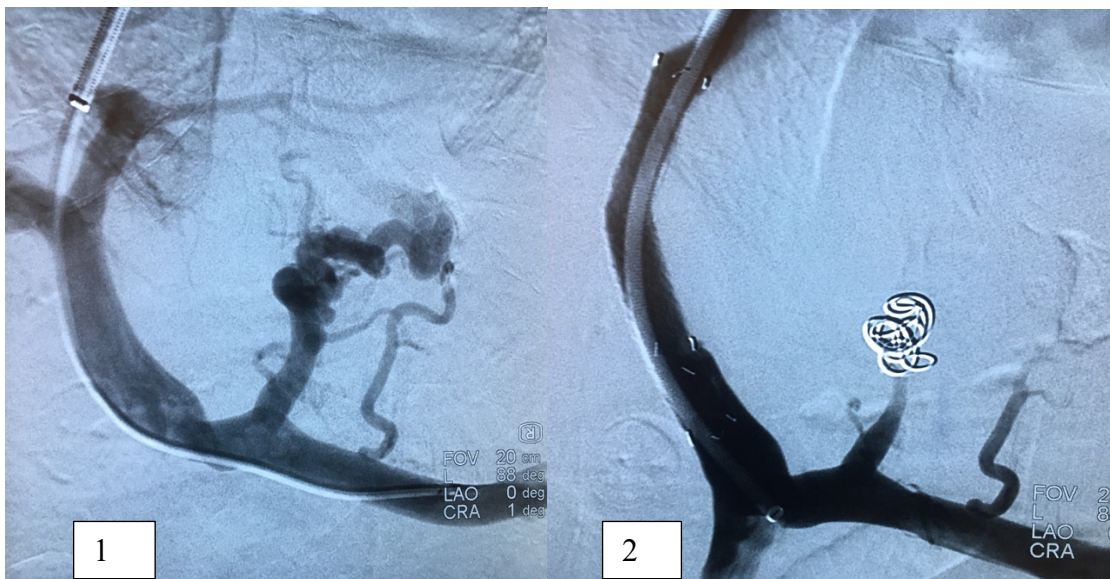


Рисунок 19. Эмболизация левой желудочной вены 1) до эмболизации ЛЖВ; 2) после эмболизации ЛЖВ спиральями и имплантации стент-графта Hanarostent

Селективная катетеризация ЛЖВ может быть выполнена с использованием катетера 4-5-Fr с введением коаксиального микрокатетера или без него. Затем выполнялась эмболизация с использованием металлических спиралей типа Gianturco или с применением жидких материалов (этоксисклерол).

Выбор используемого материала для эмболизации определялся анатомической ситуацией и устойчивостью селективно установленного катетера в ЛЖВ.

В группе составной конструкции (голометаллический стент- E-Luminexx + стент-графт -Lifestream) выполнено 10 (20,0%) эмболизаций, из них 8 с использованием спиралей Gianturco, 2 с применением этоксисклерола. В группе стент-графта Hanarostent выполнено 11 (28,2%) эмболизаций, из них 6 с использованием спиралей Gianturco, 5 случаев с применением этоксисклерола.

2.3.4 Методика эмболизации селезеночной артерии

Операция ТИПС в ряде случаев (при тяжелом гиперспленизме, развитии выраженной тромбоцитопении менее $50 \times 10^9/\text{л}$) была дополнена эмболизацией селезеночной артерии в послеоперационном периоде. В группе составной конструкции (голометаллический стент- E-Luminexx + стент-графт -Lifestream) выполнено 2 (4,0%) эмболизации селезеночной артерии. В группе стент-графта Hanarostent выполнено 3 (7,7%) эмболизации.

У 5 больных в послеоперационном периоде после операции ТИПС дополнительно вторым этапом была выполнена эмболизация селезеночной артерии - с использованием спиралей Gianturco (3 случая) и в 2-х - с микросферами ПВА.

Под местной анестезией производится стандартная пункция и катетеризация общей бедренной артерии/ лучевой артерии по Сельдингеру. Используются катетеры (Cobra, Simon, Sidewinder) для селективной катетеризации чревного ствола и селезеночной артерии. Под рентгеновским контролем дистальная часть катетера устанавливается за отхождением артерии питающей поджелудочную железу (a. pancreas dorsalis) в средней порции селезеночной артерии. Абсолютное условие эмболизации – устойчивое положение катетера. Производится последовательное введение эмболизирующих веществ с использованием спиралей Gianturco (3 случая) и в 2-х - с микросферами ПВА (поливинилалкоголь) до отсутствия контрастирования 1/2- 2/3 паренхимы селезенки (Рисунок 20).



Рисунок 20. Артериограммы селезёнки: 1) до эмболизации селезёночной артерии; 2) после частичной эмболизации (паренхиматозная фаза по типу «мозаики»).

Статистический анализ

Данные исследуемых групп собраны и визуализированы в двух обширных таблицах Microsoft Excel. Первоначально определялся характер распределения данных при помощи критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Если распределение подчинялось распределению Гаусса (нормальное распределение), применялся критерий Стьюдента, если нет – критерий Манна-Уитни. Категориальные переменные были суммированы как частоты (n) и проценты (%). Критерии хи-квадрат использовались для сравнения категориальных переменных, а критерий Манна-Уитни-Уилкоксона использовался для непрерывных переменных. Результаты представлены в виде медианы и средним значением \pm стандартное отклонение. Кроме того, были указаны минимум и максимум. Абсолютные и относительные частоты (проценты) рассчитывались для номинально масштабированных данных. Все результаты были представлены в таблицах.

Оценка первичной конечной точки «время до дисфункции ТИПС» проводилась в настоящей работе с использованием анализа времени до события с использованием моделей пропорциональных рисков Кокса. Кроме того, были построены кривые Каплана-Мейера. Влияние отдельных предикторов оценивалось количественно с использованием отношения рисков и 95% доверительных интервалов. Анализ времени до события для конечной точки «дисфункция ТИПС» проводился с учетом смертности путем назначения комбинированной конечной точки, состоящей из возникновения событий «дисфункция ТИПС/смерть», в качестве зависимой переменной. Эта методология использовалась потому, что события «дисфункция ТИПС и смерть» предполагают конкурирующие риски, которые являются взаимоисключающими. Если событие «смерть» происходит, это в последующем исключает наступление интересующего события. Для выявления независимых факторов риска, связанных с риском смерти, был использован однофакторный анализ, который затем был включен в многопараметрическую модель. Доверительные интервалы были рассчитаны для сравнения показателей в

двух исследуемых группах при прогнозировании летального исхода после ТИПС. Выживаемость оценивалась с использованием метода Каплана-Мейера, а значимость различий между группами оценивалась с помощью логарифмического рангового критерия. Все тесты были двусторонними, а статистическую значимость определяли как р-значения $\leq 0,05$. Статистический анализ был выполнен с использованием программы статистического анализа AnalystSoft Inc., StatPlus:mac.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 4. Сравнительный анализ двух исследуемых групп

Параметры	I группа «Sandwich»	II группа Hanarostent	p-value
Возраст	51,9±10,3 (33-71)	52,1±10,1 (35-71).	0.612
Пол (мужской/женский)	24/26 (48,1%/51,9%)	20/19 (51,3%/48,7%)	0.411
Показания к операции ТИПС (КТ/РА/КТ+РА)	18/15/17 (36,0%/30,0%/34,0%)	12/11/16 (30,8%/28,2%/41,0%)	0.6364
Этиология (алкогольная/вирусная/другие)	8/25/17 (16,0%/50,0%/34,0%)	7/21/11 (18,0%/53,8%/28,2%)	0.326
ПЭ по West Haven до ТИПС (0/1/2/3/4)	27/23 (54,0%/46,0%)	19/20 (48,7%/51,3%)	0.032
ПЭ по West Haven после ТИПС (0/1/2/3/4)	16/24/8/2/0 (32,0%/48,0%/16,0%/4,0%/0%)	13/20/5/1/0 (35,9%/51,3%/10,2%/2,6%/0%)	0.0187
Степень ВРВП (1/2/3)	10/7/33 (20,0%/14,0%/66,0%)	3/7/20 (7,7%/17,9%/74,4%)	0.313
MELD до ТИПС	13±4,3	11,8 ±4,2	0.06
Child-Pugh до ТИПС (A/B/C/)	0/24/26 (48,0%/52,0%)	0/18/21 (0%/46,2%/53,8%)	0.17
ПСГД до ТИПС	20,06±2,81	19,69±2,85	0.0413
ПСГД после ТИПС	9,72±3,34	9,54±3,06	0.0368

В таблице 4, представлена сравнительная характеристика двух групп, показана значимость всех параметров при однофакторном тестировании. Приведенные

в таблице 4, параметры показывают практическую идентичность пациентов в двух исследуемых группах за исключением нескольких параметров.

3.2 Анализ функционирования шунтов в двух исследуемых группах

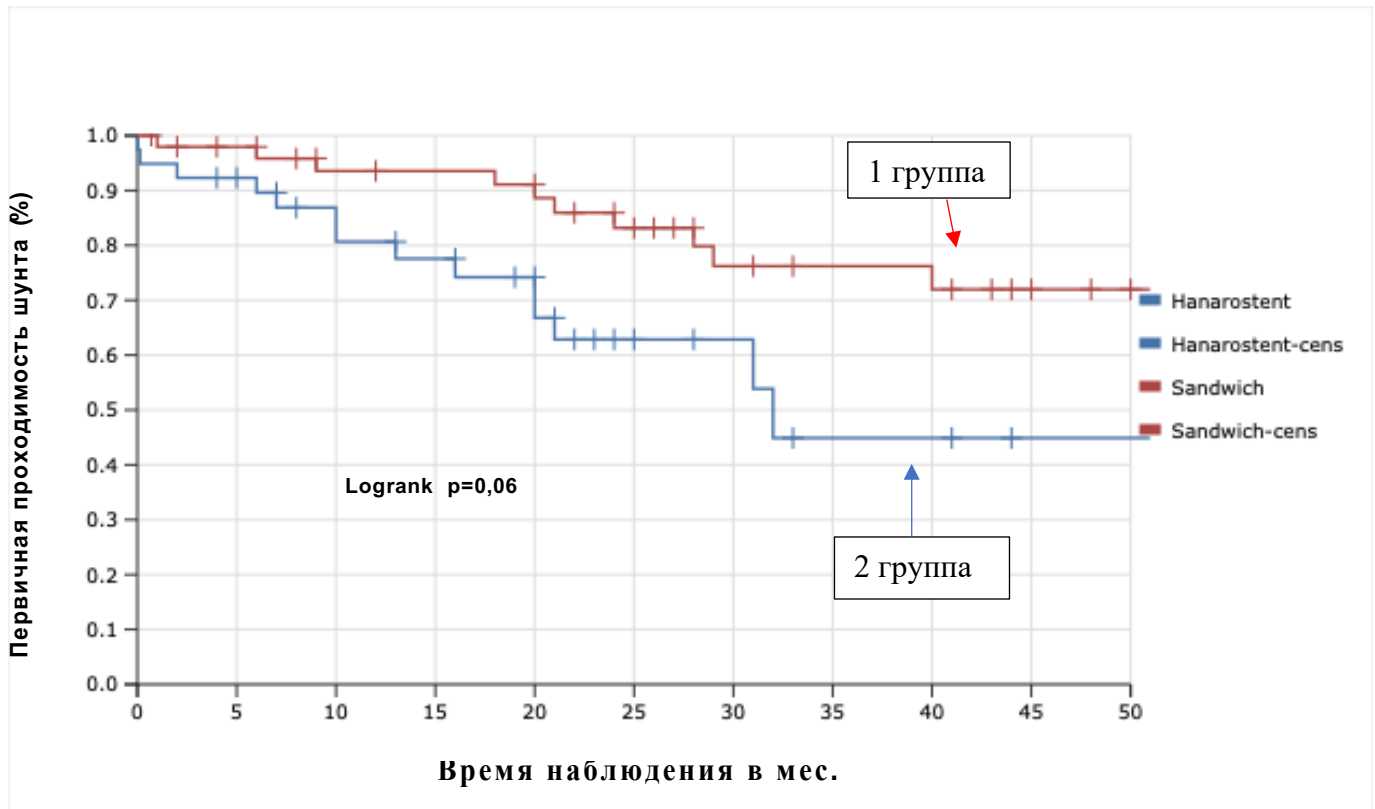


Рисунок 21. Первичная проходимость шунта в двух исследуемых группах по методу Каплан-Мейеру

Кумулятивная первичная проходимость в течение первого года в группе «Sandwich» на рисунке №21 составила 89,5% по сравнению с Hanarostent -76,4%. Через 48 месяцев сохраняется значимая разница между двумя исследуемыми группами: составная конструкция - 73,1% и Hanarostent – 46,6%.

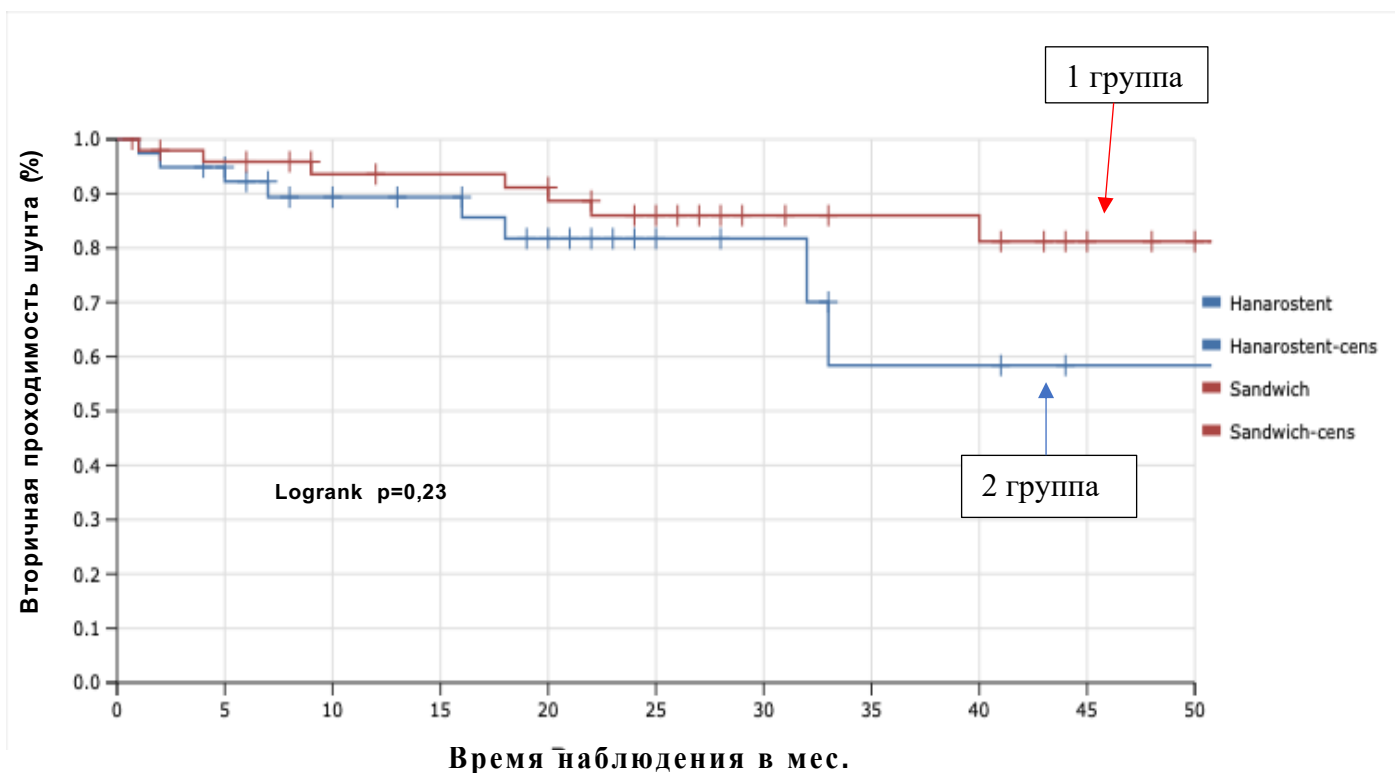


Рисунок 22. Вторичная проходимость шунта в двух исследуемых группах по методу Каплан-Мейеру

На рисунке №22 кумулятивная вторичная проходимость значимо выше в группе «Sandwich». В течение первого года, в группе составной конструкции «Sandwich» - 93,6%, Hanarostent -89,6%, при прохождении 48 месяцев сохраняется разница между двумя исследуемыми группами: составная конструкция – 81,2% и Hanarostent – 58,4%.

3.1.1 Анализ функционирования составной конструкции «Sandwich»

Кумулятивная первичная проходимость по методу Каплана-Мейера составила 93,9%, 91,8%, 81,5% и 73,1% при интервалах наблюдения 1, 6, 24 и 48 месяцев соответственно.

Дисфункция шунта была отмечена в 11 случаях (тромбоз шунта -9, критический стеноз – 2). Попытки повторного оперативного вмешательства были предприняты в шести случаях. В первом случае попытка реканализации успехом не увенчалась. Во 2 случае тромбоз шунта произошёл через 24 месяца. Больному

после рецидива кровотечения была выполнена неудачная попытка механической реканализации проводником Roadrunner, но тем не менее, в течение 3-х лет клинических проявлений портальной гипертензии в отдаленном периоде не отмечено. В третьем случае тромбоз шунта развился через двое суток после операции ТИПС, в четвертом - через 13 месяцев. В вышеперечисленных клинических ситуациях была успешно выполнена реканализация гидрофильными проводниками диаметром 0,035” и баллонная дилатация в имплантированном стент-графте с адекватным восстановлением просвета, и хорошим клиническим эффектом. Также, у двух больных через 7 и 53 месяцев после ТИПС был обнаружен критический стеноз общей печеночной вены и проксимального участка составной конструкции, успешно был использован баллонорасширяемый стент 10x39 мм.

В целом у 6 пациентов (12,0%) были зарегистрированы повторные кровотечения из варикозно расширенных вен, подтвержденных на ЭГДС. У пациентов с повторным кровотечением была подтверждена дисфункция шунта. После успешной ревизии у 3 пациентов не наблюдалось повторного кровотечения до конца исследования.

3.1.2 Анализ функционирования стент-графта Hanarostent

Кумулятивная первичная проходимость по методу Каплана-Мейера составила 89,7%, 81,8%, 65,2% и 46,6% при интервалах наблюдения 1, 6, 24 и 48 месяцев соответственно.

Дисфункция шунта была выявлена в 14 случаях (35,9%) (тромбоз шунта -10, критический стеноз – 1). Попытки повторного оперативного вмешательства были предприняты в 10 случаях. В двух случаях было выполнено Y – образное стентирование с последующей баллонной дилатацией через 6 месяцев. В двух из четырех случаях была выполнена успешная механическая реканализация с баллонной ангиопластикой и установкой стентов Isthmus 8x59 мм. В одном случае была предпринята неудачная попытка реолитической тромбэктомии, имплантации стента Presice. У 3 из 2 больных была успешно выполнена реканализация гидрофильными проводниками диаметром 0,035” и баллонная дилатация в имплантированном

стент-графте с адекватным восстановлением просвета и хорошим клиническим эффектом. Также, у одного больного через 6 месяцев после ТИПС был обнаружен критический стеноз средней трети участка стент-графта, была проведена баллонная дилатация стеноза.

В целом у 6 пациентов (15,4%) были зарегистрированы повторные кровотечения из варикозно расширенных вен, подтвержденных на ЭГДС. У 5 пациентов с повторным кровотечением из варикозно расширенных вен была подтверждена дисфункция шунта, у одного пациента была зарегистрирована реканализация ранее эмболизированной левой желудочной вены при проходимом шунте. После успешной ревизии у шести пациентов не наблюдалось повторного кровотечения из варикозно расширенных вен до конца исследования.

3.2 MELD -предиктор ранней дисфункции шунта после ТИПС

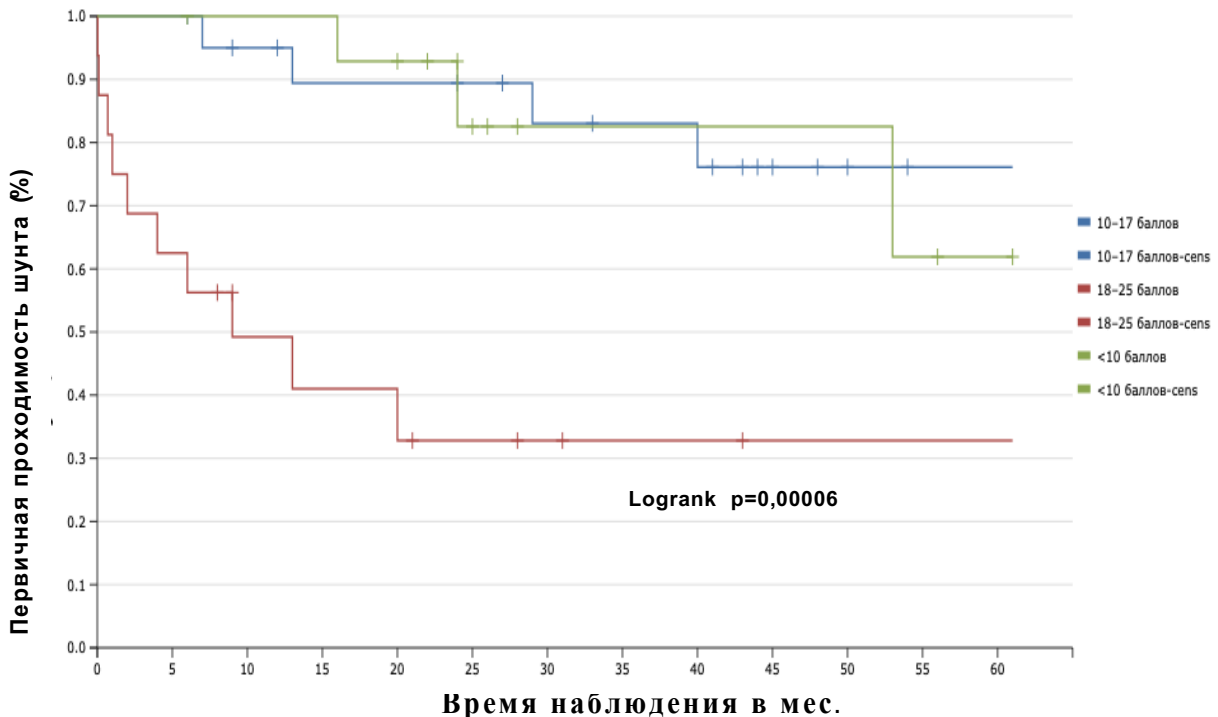


Рисунок 23. Кривые первичной проходимости шунта по методу Каплана-Мейера в зависимости от показателей MELD в I группе

Анализ первичной проходимости шунта по методу Каплана-Мейера в группе составной конструкции показывает (Рисунок 23) значительное снижение проходимости шунта у пациентов с MELD >18 баллов (логарифмический ранговый критерий, $p < 0,00007$). Проходимость стеновой конструкции была значительно хуже у пациентов с MELD >18 баллов в среднем через 20 месяцев после перенесенного ранее оперативного вмешательства. Пациенты в I группе с оценкой MELD ≥ 18 имеют повышенный риск развития дисфункции шунта (HR 1,69) почти на 70% по сравнению с пациентами с оценкой MELD ≤ 10 .

Прямой зависимости высоких баллов по шкале MELD и проходимости стент-графта Hanarostent не наблюдается (логарифмический ранговый критерий, $p > 0,24489$), тромбоз шунта был выше у пациентов с MELD ≤ 17 в среднем спустя 30 месяцев после ТИПС (Рисунок 24).

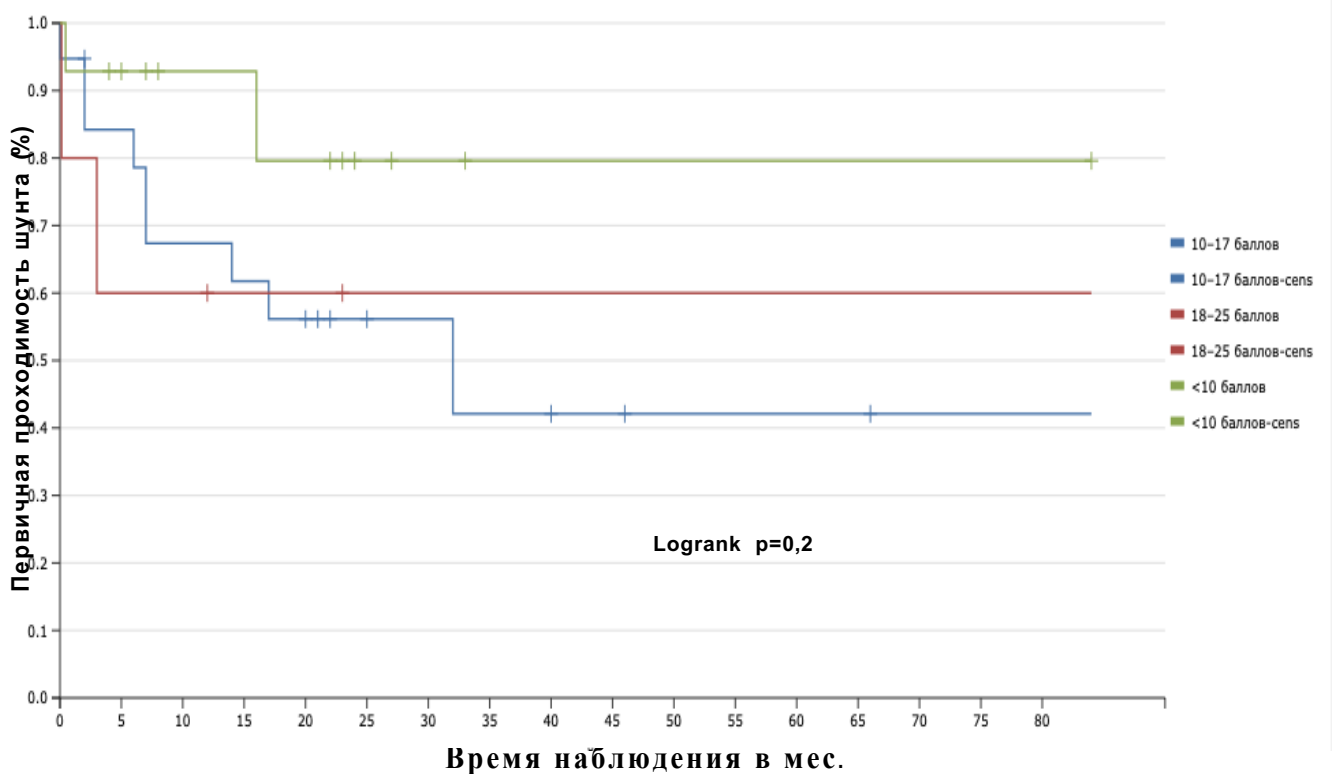


Рисунок 24. Кривые первичной проходимости шунта по методу Каплана-Мейера в зависимости от показателей MELD во II группе

Дисфункция шунта является существенным модифицируемым фактором риска смертности. Пациенты с оценкой MELD ≥ 18 , а также пациенты старшего возраста (маргинально значимо) имели не только более высокий риск дисфункции шунта, но и смерти. Оценка больных по шкале MELD должна оптимизировать отбор пациентов для оперативного вмешательства, а также рассмотреть целесообразность проведения ТИПС больным на более раннем этапе, когда еще сохранена функция печени на оптимальном уровне.

3.3. Анализ портосистемного градиента давления в двух исследуемых группах

На рисунках 25,26 продемонстрирована значительная разница ПСГД до и после оперативного вмешательства в группе составной конструкции ($p < 0.05$, $t=10.800$), также отмечена разница измерений до и после оперативного вмешательства в группе стент-графта Hanarostent ($p < 0.001$, $t=12.370$). Существенных различий значений ПСГД между двумя группами до и после оперативного лечения не отмечено ($p < 0.05$, $t=3.577$). Данное заключение еще раз подчеркивает исходную аналогичность двух групп.



Рисунок 25. Показатели ПСГД до ТИПС в двух группах

ПСГД в группе составной конструкции «Sandwich» до оперативного вмешательства составил $20,06 \pm 2,81$ после $9,72 \pm 3,34$ ($p < 0.05$), в группе стент-графта Hanarostent до ТИПС составил $19,69 \pm 2,85$, после ТИПС $9,54 \pm 3,06$ ($p < 0.05$).

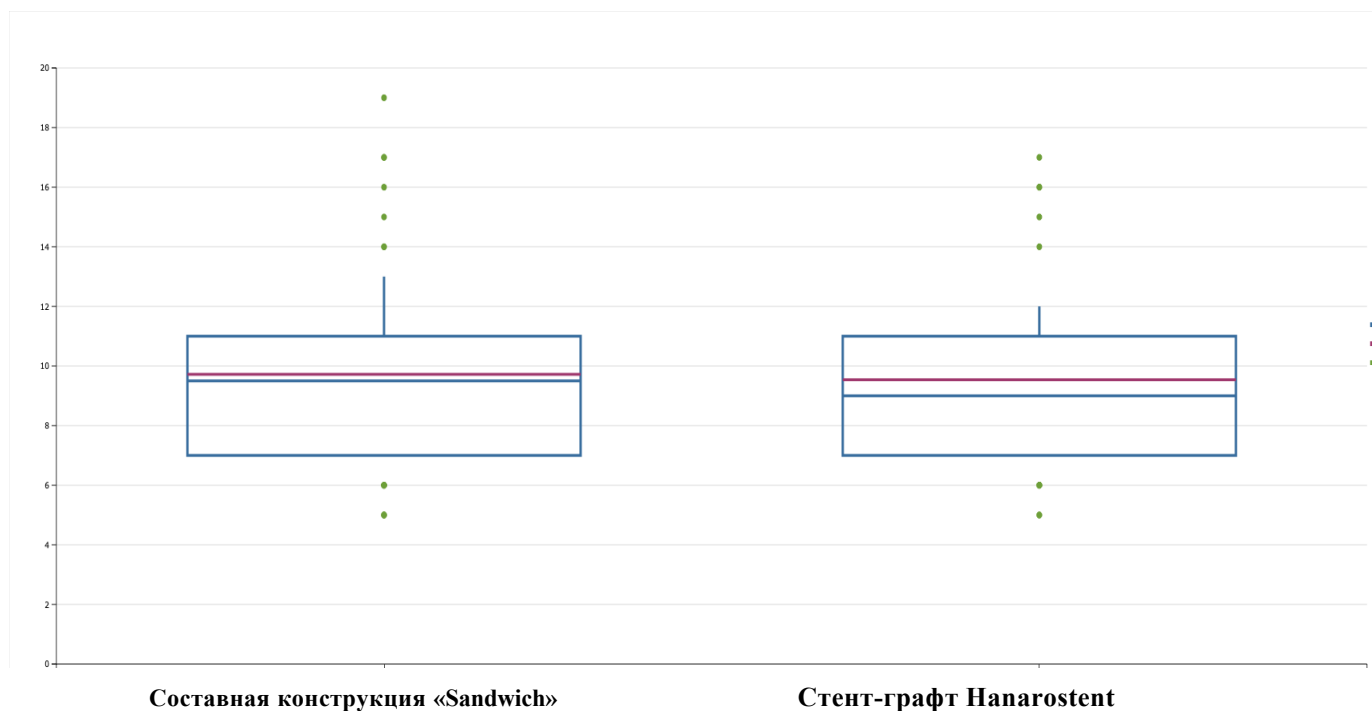


Рисунок 26. Показатели ПСГД после ТИПС в двух группах

3.4. Анализ печеночной энцефалопатии в двух исследуемых группах

Печеночная энцефалопатия является одной из самых распространенных проблем среди пациентов после ТИПС, с частотой встречаемости от 20% до 50% [2,29]. В его основе лежит многофакторный механизм нарушения фильтрационной функции печени при ее дисфункции, гиперпродукция кишечных нейротоксинов и повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера.

Для оценки психического состояния до- и после ТИПС была использована классификация West Haven [103].

Таблица 5. Результаты определения ПЭ по West Haven до и после ТИПС

	I группа Составная конструкция «Sandwich»	II группа Стент-графт Hanarostent
ПЭ по West Haven до ТИПС (0/1/2/3/4)	27/23 (54,0%/46,0%)	19/20 (48,7%/51,3%)
ПЭ по West Haven после ТИПС (0/1/2/3/4)	16/24/8/2/0 (32,0%/48,0%/16,0%/4,0%/0%)	13/20/5/1/0 (35,9%/51,3%/10,2%/2,6%/0%)

Средний показатель ПЭ по West Haven в I группе составил $0,46 \pm 0,50$ до $0,92 \pm 0,80$; $p < 0.05$, во II группе (от $0,51 \pm 0,50$ до $0,85 \pm 0,74$; $p < 0.05$). В ряде случаев на фоне проведенной медикаментозной терапии явления ПЭ полностью регрессировали в I группе – в 24 случаях (48,0%), а во II группе - 20 (51,3%). Тяжелая ПЭ (степень 3 по West Haven) после ТИПС была отмечена в I группе в 2 случаях (5,0%), а во II группе - 1 (2,6%). Стоит отметить, что регресс признаков ПЭ на фоне адекватного лечения был отмечен у больных с ранее не зарегистрированной ПЭ.

Таблица 6. Результаты логистического регрессионного анализа независимых предикторов для развития ПЭ после ТИПС во II группе

ПЭ после ТИПС			
	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	Значение p
Возраст	0,130	0,042	0,040
Креатинин	0,44497	0,00351	0,00512

Для оценки прогностических факторов развития ПЭ был проведен логистический регрессионный анализ демографических, лабораторных данных пациентов в двух исследуемых группах. Мы определили возраст ($p = 0,040$), уровень креатинина после ТИПС ($p = 0,019$) в качестве независимых предикторов развития ПЭ после ТИПС в группе Nanarostent.

Таблица 7. Результаты логистического регрессионного анализа независимых предикторов для развития ПЭ после ТИПС в I группе

ПЭ после ТИПС			
	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	Значение p
Возраст	0,01881	0,99732	0,06818
Креатинин	0,3447	0,00211	0,00311

В качестве независимых предикторов развития ПЭ после ТИПС в I группе выбраны: возраст ($p = 0,06818$), уровень креатинина ($p = 0,00311$).

3.5. Анализ выживаемости в двух исследуемых группах

В группе составной конструкции «Sandwich» за время наблюдения отмечено 16 случаев летального исхода (32,0%) вследствие ряда причин: прогрессирование печеночно-клеточной недостаточности – 6 (12,0%), тромбоза шунта и рецидива кровотечения из ВРВП/ВРВЖ -3 больных (6,0%), 1 (2,0%) - от развития гепаторенального синдрома и асцит-перитонита, 6 (12,0%) - от других причин (онкологические заболевания, автотравма и сердечно-сосудистые осложнения).

В группе стент-графта Nanarostent зарегистрировано 9 смертей (23,1%) вследствие тромбоза шунта, рецидива кровотечения из ВРВП - 4 больных (10,3%), в трех случаях (7,6%), прогрессирование печеночно-клеточной недостаточности и

в 2 случаях (5,2%) от других причин (коронавирусная инфекция, сердечно-сосудистые осложнения).

Летальные исходы, обусловленные тромбозом шунта и рецидивом кровотечения в группе «Sandwich» составляет 6,0%, а в группе Hanarostent 10,3%.

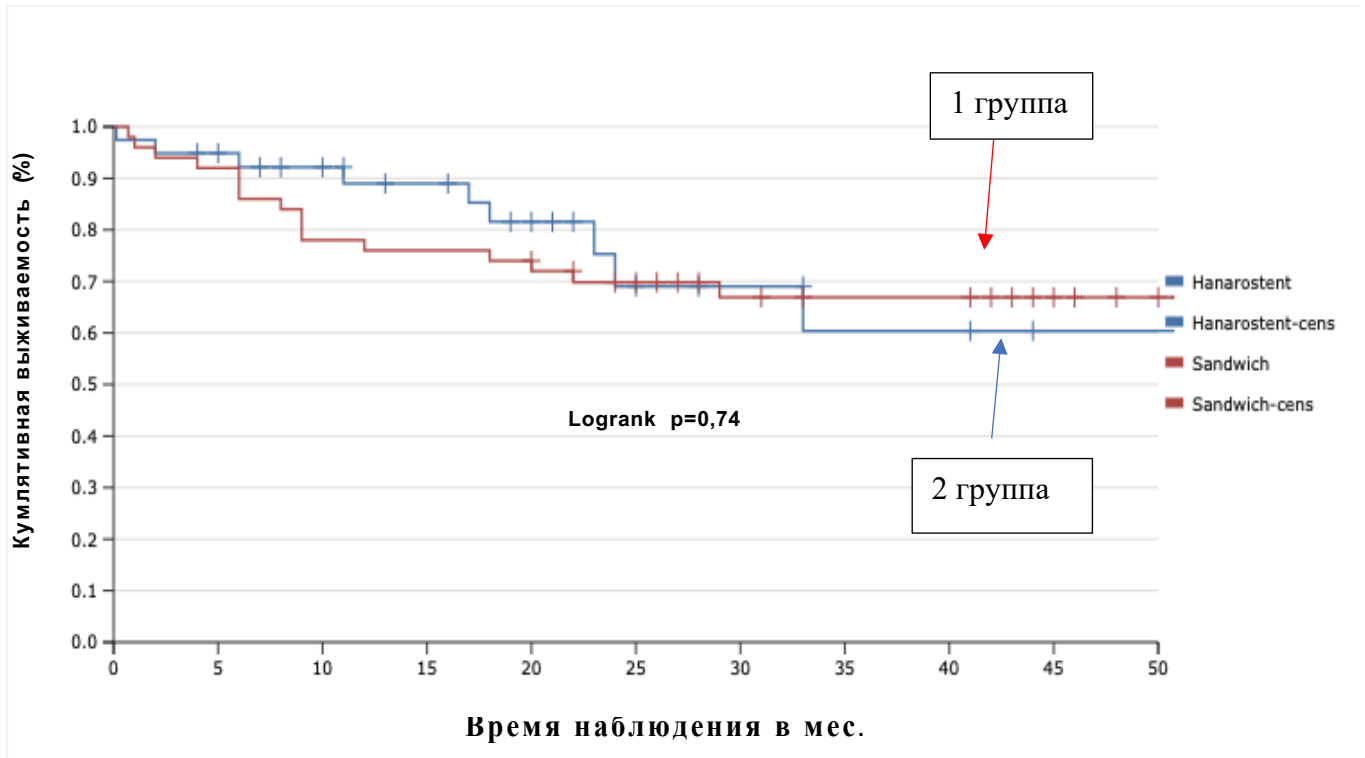


Рисунок 27. Кумулятивная выживаемость по методу Каплана-Мейера в двух исследуемых группах

На рисунке 27 согласно анализу по методу Каплана-Мейера показатели выживаемости в группе составной конструкции составили: 98,0%, 86,0%, 69,8% и 66,9% при интервалах наблюдения 1,6, 24 и 48 месяцев соответственно. Показатели выживаемости в группе стент-графта Hanarostent составили: 97,4%, 92,1%, 70,1%, и 62,3% при интервалах наблюдения 1,6, 24 и 48 месяцев соответственно.

3.6. MELD- предиктор летального исхода после ТИПС

На Рисунках 28,29 представлены кривые выживаемости, основанные на показателях MELD. Для оценки кривых выживаемости пациенты были разделены на группы в зависимости от результатов по шкале MELD: <10 баллов, 10–17 баллов и пациенты с 18–25 баллами. Средний показатель по шкале MELD в I группе - 12 (5–21), во II группе - 13,3 (7–21).

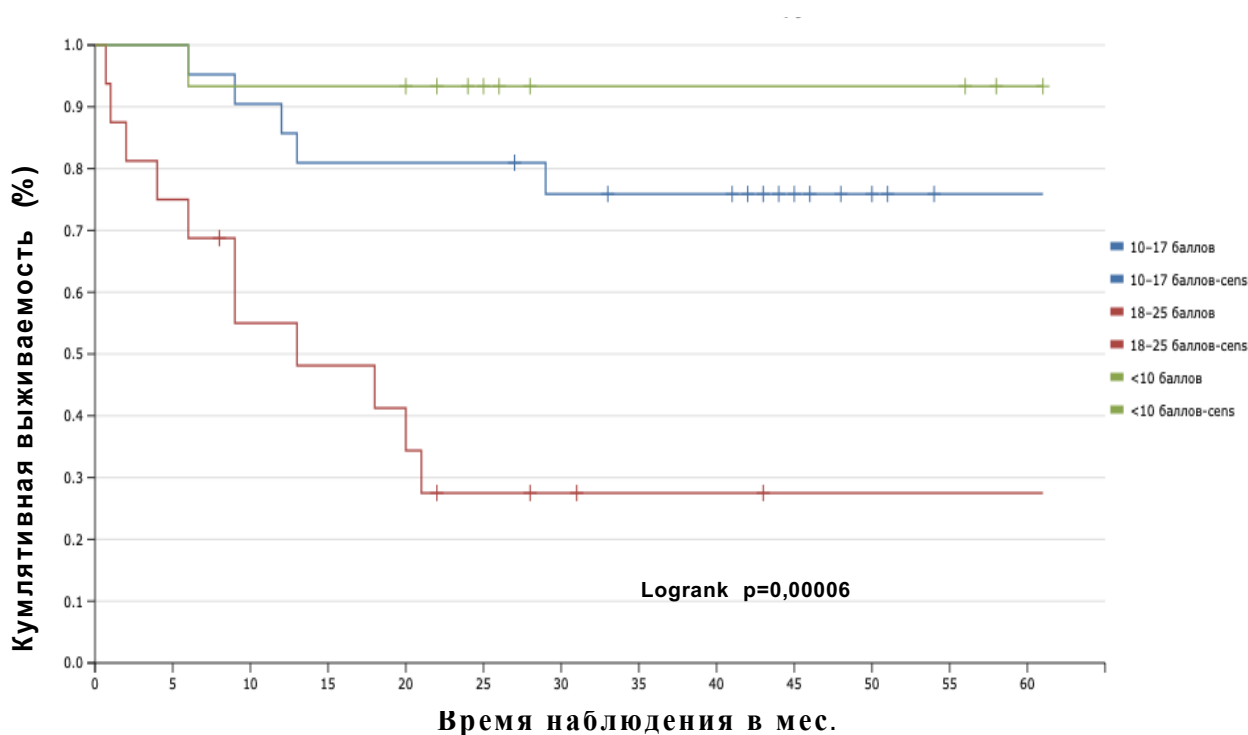


Рисунок 28. Кривые кумулятивной выживаемости по методу Каплана-Мейера в зависимости от показателей MELD в I группе

Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера в I группе показывает значительное снижение выживаемости пациентов при увеличении баллов по шкале MELD (логарифмический ранговый критерий, $p < 0,001$). Пациенты с оценкой MELD ≥ 18 имеют на 70% повышенный риск вероятности развития дисфункции ТИПС (OR 1,69) по сравнению с пациентами с оценкой MELD ≤ 10 . (B) Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера в группе стент-графта Nanarostent в зависимости от результатов MELD показывает значительное снижение выживаемости пациентов с увеличением баллов MELD (логарифмический ранговый критерий, $p < 0,001$).

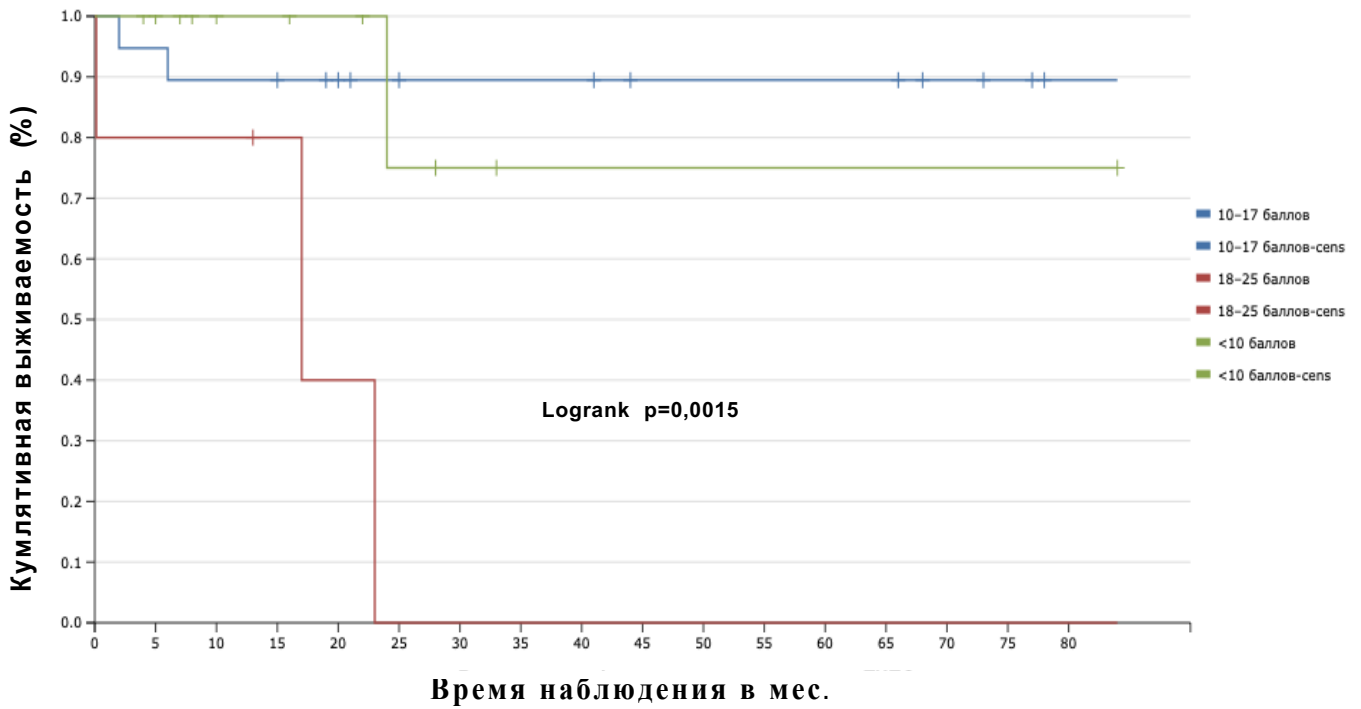


Рисунок 29. Кривые кумулятивной выживаемости по методу Каплана-Мейера в зависимости от показателей MELD во II группе

Общая выживаемость в обеих группах после ТИПС была значительно ниже у пациентов с оценкой MELD >18 баллов в сравнении с пациентами с MELD ≤17. (логарифмический ранговый критерий, $p < 0,001$). Смертность была значительно выше у пациентов в двух исследуемых группах с MELD >18 баллов в среднем через 20 месяцев после перенесенного ранее оперативного вмешательства.

3.7. Оценка динамики ряда лабораторных показателей до и после ТИПС

Таблица 8. Динамика изменений лабораторных показателей до и после ТИПС

Лабораторный показатель	Обе группы			E-Luminexx + Lifestream I группа			HanaRoStent II группа		
	До ТИПС	После ТИПС	p-value	До ТИПС	После ТИПС	p-value	До ТИПС	После ТИПС	p-value
Общий белок (г/л)	51,45±7,33 (39,70-73,0)	58,97±9,74 40,50-80,0)	0,0255 7	50,67±7,69 (39,70-73,0)	54,96±10,64 (40,0-75,0)	0,2415 1	52,46±6,53 (41,0-64,0)	63,11±7,88 (45,0-80,0)	0,00811
Креатинин (мкмоль/л)	97,92±38,12 (41,0-239,0)	104,46±52,49 (42,0-351,0)	0,3749 5	100,61±41,46 (41,0-229,0)	105,48±48,08 (51,60-298,0)	0,6026 7	94,47±33,55 (43,0-239,0)	102,84±58,76 (42,0-361,0)	0,46555
Билирубин (мкмоль/л)	32,56±21,71 (4,50-102,30)	32,57±26,79 (8,0-191,60)	0,9971 0	35,61±20,12 (10,5-89,9)	30,35±16,44 (11,80-72,90)	0,2612 6	29,74±22,98 (4,50-102,30)	35,78±35,78 (8,0-191,60)	0,45869
МНО	1,34±0,28 (0,90-2,24)	1,34±0,31 (0,9302,70)	0,9262 8	1,41±0,29 (0,90-2,0)	1,34±0,26 (0,93-1,90)	0,3190 1	1,27±0,26 (0,98-2,24)	1,33±0,39 (1,0-2,70)	0,43151
АСТ (ЕД/л)	54,35±45,71 (8,60-264,0)	62,49±51,54 (8,3-264,0)	0,1589 3	54,16±47,61 (11,0-206,0)	53,06±39,06 (10,5-210,0)	0,9120 3	54,60±43,76 (8,60-264,0)	74,93±63,18 (8,3-264,0)	0,06653
АЛТ (ЕД/л)	50,90±50,08 (8,60-366,70)	47,23±38,78 (8,3-207,0)	0,6330 3	50,37±37,77 (14,70-172,0)	33,45±33,45 (11,40-192,20)	0,3859 2	51,57±63,74 (8,60-366,70)	52,37±45,44 (8,30-207,0)	0,95700
Альбумин (г/л)	34,5±6,88 (18,0-48,00)	36,31±6,62 (20,0-48,90)	0,4855 4	34,41±6,84 (18,0-47,0)	36,73±7,42 (20,0-48,90)	0,1699 5	34,76±7,01 (21,0-48,0)	35,75±5,46 (27,0-47,0)	0,46064
Гемоглобин (г/л)	99,6±25,65 (52,0-157,0)	102,28±24,64 (51-152)	0,5602 8	97±24,24 (52-143)	99,92±23,13 (51-146)	0,6792	102,7±27,36 (56,0-157,0)	104,81±26,43 (62,0-152,0)	0,06637
Тромбоциты (× 10 ⁹ /л)	164,02±80,03 (36-346)	162,02±77,71 (36-79)	0,8646 3	165,6±80,70 (40,0-340,0)	160,71±82,04 (51,0-379,0)	0,9499 5	162,01±80,16 (36,0-346,0)	163,13±73,81 (55,0-335,0)	0,88623
Эритроциты (× 10 ⁹ /л)	3,38±0,78 (1,91-4,97)	3,48±0,78 (1,69-5,63)	0,2328 6	3,28±0,71 (2,1-4,97)	3,40±0,66 (1,98-5,4)	0,3365 2	3,51±0,87 (1,91-4,76)	3,59±0,90 (1,69-5,63)	0,02154
Мочевина (ммоль/л)	7,03±3,57 (2,10-17,5)	6,14±3,34 (1,8-16,5)	0,0716 5	5,77±2,67 (2,1-17,5)	5,20±2,09 (1,9-9,6)	0,3276 2	8,65±4,17 (2,70-17,0)	7,2±4,17 (2,3-16,50)	0,09748

После ТИПС наблюдалось улучшение некоторых лабораторных показателей в обеих группах (Таблица 10): количество гемоглобина от $99,6 \pm 25,65$ до $102,28 \pm 24,64$ ($T = 1,97$, $P = 0,56$), эритроцитов от $3,38 \pm 0,78$ до $4,8 \pm 0,78$ ($T = 1,65$, $P = 0,23$), достоверное повышение общего белка от $51,45 \pm 7,33$ до $58,97 \pm 9,74$ ($T = 1,97$, $P = 0,02$), снижение мочевины от $7,03 \pm 3,57$ до $6,14 \pm 3,34$ ($T = 1,65$, $P = 0,07$).

В группе Nanarostent отмечено повышение АСТ в послеоперационном периоде от $54,60 \pm 43,76$ до $74,93 \pm 63,18$ ($T = 1,66$, $P = 0,06653$). В группе составной конструкции результаты АСТ в до и послеоперационном периодах существенно не различались: $54,16 \pm 47,61$ vs. $53,06 \pm 39,06$ ($T = 1,98$, $P = 0,91$).

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на явные успехи современной хирургии летальность при профузных пищеводных кровотечениях остаётся недопустимо высокой [21,82] вследствие суммирования нескольких факторов – тяжёлого соматического состояния больного, часто выраженную кровопотерю, сопутствующую патологию, вариабельности анатомии портальной системы, неправильную логику на этапе госпитализации, зачастую тяжёлую печёночно-клеточную недостаточность у больных с ЦП.

В последние десятилетия в мировой клинической практике эндоваскулярные технологии получили широкое распространение в коррекции жизнеугрожающих осложнений, прежде всего профузных кровотечений портального генеза и асцитического синдрома, в основе которых операция ТИПС и в меньшей степени антеградные и ретроградные эмболизации вариксов пищевода и желудка типа BRTO, PARTO, CARTO и CARTO-II, эмболизации селезеночной артерии и др. [50, 92].

Относительным недостатком этих высокотехнологичных малотравматичных операций является сложность их выполнения, отсутствие в отечественной медицине не только методологического подхода к технике этих операции, но и часто информации о потенциальных возможностях и результатах вышеперечисленных рентгенхирургических операций.

Причиной стенозирования стент-графта в отдалённом послеоперационном периоде являлась неоинтимальная гиперплазия вследствие неоинтимальной пролиферации гладкомышечных клеток среднего слоя венозной стенки. Ангиографическая картина при этом проявляется циркулярным стенозом с ровными гладкими симметричными контурами. Также, дисфункция шунта может быть связана с развитием стенотического процесса в печёночной вене выше проксимальной границы стент-графта, между его краниальным концом и устьем нижней полой вены.

При сравнительной оценке результатов операции ТИПС нами принимались во внимание результаты и выводы диссертационного исследования по созданию порто-кавальных анастомозов голометаллическими стентами и стент-графтом Via-

torr, проведенного на кафедре факультетской хирургии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. [11]. Согласно полученным данным, использование стент-графтов при операции ТИПС достоверно приводит к увеличению длительности первичной проходимости шунта в отличие от применения голометаллических стентов.

Мы разработали и внедрили в практическое использование собственную оригинальную конструкцию, которая является 2-х компонентным модулем. В основе модуля - стандартный самораскрывающийся голометаллический стент E-Luminexx, который имплантировался первым этапом в образованный канал печени между воротной и печёночной венами. Вторым этапом внутрь первого стента проводился и раскрывался с помощью баллон-катетера стент-графт Lifestream. Имплантация происходила по принципу установки «стент-графт-в-стент» («stent-graft-in-stent», «матрёшки»). Данной конструкции мы присвоили рабочее название «Sandwich» [1,4].

Выполнение операций ТИПС с использованием стент-графта «Sandwich» в течение 5-летнего периода выявило нами следующие принципиальные преимущества по сравнению со всеми предшествующими моделями (голометаллические стенты, изолированные стент-графты с полным покрытием полимерной оболочки на всём протяжении металлического стента, Hanarostent и даже Viatorr):

- короткая длина стент-графта (4 см) позволяет не перекрывать просвет печёночных вен и ветвей воротной вены и, следовательно, не вызывает их тромбоз в ближайшем и отдалённом послеоперационном периоде;
- полимерное внутреннее покрытие стент-графта на коротком сегменте 4 см является надёжной профилактикой внутривентриального тромбоза;
- усиленный двойной каркас препятствует сдавлению составной конструкции тканью печени;

На сегодняшний день создалась острая принципиальная необходимость сравнительного анализа клинического применения составной конструкции «Sandwich»

и стент-графта Hanarostent в контексте операции ТИПС. Решению этого вопроса и посвящено представленное исследование.

В ретроспективном когортном исследовании проанализировано 89 больных которым были выполнены по поводу осложнений ПГ (кровотечение из вариксов пищевода/желудка или/и асцит) операция ТИПС.

Пациенты были разделены на две основные группы: I группа - ТИПС с использованием стент-графта «Sandwich» - 50 (56,2%) и II группа - ТИПС с применением стент-графта Hanarostent – 39 (43,8 %).

Периоды наблюдения за отдельными группами пациентов широко варьируются (от 1 до 53 месяцев). Из 122 пациентов, перенесших операцию ТИПС с использованием «Sandwich» и имплантацией стент-графта Hanarostent, только 89 были включены в исследование. 33 больных были исключены из данной научной работы вследствие ряда причин. Во-первых, многие не соответствовали минимальному времени наблюдения. Во-вторых, большинство больных проживают в странах Средней Азии, в отдаленных регионах РФ и т.д., где недоступна специализированная медицинская помощь (выполнение лабораторных анализов, инструментального исследования). В-третьих, ряд больных, страдающих хронической алкогольной интоксикацией, продолжают активное злоупотребление алкоголем, они недоступны продуктивному контакту и соответственно, не проходят назначенное динамическое медицинское обследование. Причиной такой жесткой выборки явилось наше желание унификации анализируемого материала для получения наиболее точных результатов и выводов.

Анализ технических неудач и осложнений

Технический успех операции у всех 89 больных ТИПС - 100%. Этому способствовал тот факт, что в нашей клиники за 22 года накоплен наибольший опыт в проведении ТИПС на территории РФ (350 операций). На начальном периоде освоения методики технический успех составлял 95,0%. С опытом цифра изменилась.

Многочисленные исследования показали, что операция ТИПС технически успешна в большинстве случаев при условии, что ее выполняет опытная бригада хирургов. В нашем исследовании интраоперационная летальность – 0%. Имеются сообщения о различных осложнениях, которые включают в себя: перфорацию капсулы печени, повреждение вен или почечную недостаточность (контрастиндуцированная нефропатия), внутрибрюшное кровотечение [45]. В ретроспективном исследовании Sommer и др., первичный технический успех которого составляет 97%, относится к коллективу пациентов с исключительно выборочными применениями ТИПС [93].

У 26 пациентов (29,2%) катетеризация правой печёночной вены была сложной вследствие совпадения в разной степени нескольких факторов. Во-первых, это диффузное выраженное стенозирование печёночной вены, чаще всего это отмечалось у пациентов с асцитом и малыми размерами правой доли печени. Во-вторых, трудности возникали из-за увеличения угла отхождения печёночной вены от нижней полой вены. И в-третьих, самое главное, катетеризация осложнялась из-за выраженной ригидности доставочной системы иглы Roshe-Uchida с металлической (!) канюлей – игла должна была сделать поворот из нижней полой вены в печёночную вену почти на 90°. Выходом часто являлись катетеризации на глубоком вдохе и применении жёстких проводников типа Lunderquist Extra Stiff 0,035”.

Анализ динамики порто-кавального градиента

Принципиальной технической целью операции ТИПС является достижение эффективной декомпрессии системы воротной вены и снижение ПСГД до 12 мм рт. ст. (1 мм рт. ст. = 0,133 кПа) или на 20% и более от исходного уровня, что значительно снижает риск рецидива кровотечения из варикозных вен [63].

В результате выполненных операций ТИПС отмечено снижение порто-системного градиента давления (ПСГД) в обеих группах: в группе I «Sandwich» - с $20,06 \pm 2,81$ мм рт.ст. ($p \leq 0,05$) до $9,72 \pm 3,34$ мм рт.ст. Во группе II Hanarostent- с $19,69 \pm 2,85$ мм рт.ст. ($p \leq 0,05$) до $9,54 \pm 3,06$ мм рт.ст.

Достижение снижения ПСГД безусловно является узловым моментом после операции ТИПС, первоочередной задачей создания шунта между воротной и печёночной венами. Самым определяющим критерием эффективности операции естественно является не интерпретации контрольной портографии – шунтографии, «картинки» (положение стента, его диаметр, влияние его на ветви воротной вены, притоки печеночной вены, возможная экстравазация контраста, динамика кардиальных ветвей воротной вены и прочее), а гемодинамические показатели функции – скорость смыва контраста в воротной вене, заполнение кардиальных ветвей и, самое главное, динамика давления в воротной вене. Какие же целевые показатели изменения значений ПСГД должны убедить оператора в гемодинамической эффективности операции?

В нашем исследовании у всех больных после имплантации стент-графтов в обеих группах отмечено снижение ПСГД до вышеопределённых значений. Кроме шести случаев.

Измерение ПСГД всегда выполнялось непосредственно после установки стента, его баллонной дилатации на всём протяжении (давление 8-12 атм., экспозиция 1 мин.) контрольной портографии.

В 5 (5,6%) наблюдениях снижение ПСГД было недостаточным вследствие стеноза на границе «покрытой» и «непокрытой» порций стент-графта Hanarostent, что потребовало повторной баллонной дилатации с увеличением и экспозиции (до 5 мин.) и давления до 12-16 атм.

Анализ функционирования двух исследуемых моделей стент-графтов при операции ТИПС

Кумулятивная первичная проходимость в течение пяти лет наблюдения в группе «Sandwich» составила 73,1% по сравнению со стент-графтом Hanarostent - 46,6%. Кумулятивная вторичная проходимость также была значимо выше в группе «Sandwich»- 81,2% и Hanarostent – 58,4%.

Вышесказанное, в свою очередь, предполагает, что оригинальная стентовая конструкция может использоваться как минимум вместо стент-графта Hanarostent без ухудшения проходимости. Вследствие каких же причин тромбоз в группе «Sandwich» выявлен реже? Одной из возможных причин худшей первичной проходимости может быть связана со структурой стент-графта Hanarostent. Учитывая имплантацию одиночного менее гибкого стент-графта, не достигающего всей длины сформированного внутрипеченочного хода, возникает со временем изменение геометрической конфигурации шунта. Преимущество «Sandwich» заключается в том, что формируется адекватный просвет внутрипеченочного хода на всём его протяжении, снижается риск миграции вследствие большего диаметра краниальной и каудальной порций голометаллического стента. В дополнение подобная составная конструкция снижает риск тромбоза печёночной и воротной вен.

Краниальное положение стента единственный прогностический геометрический параметр дисфункции шунта. Рекомендуется интраоперационно подбирать длину стента, достаточную для покрытия всего интрапеченочного хода. Важным техническим этапом операции ТИПС является проведение одновременной портопечёночной флебографии. Одномоментная флебография позволяет оценить анатомические особенности двух сосудистых бассейнов печени. Основной задачей одномоментной флебографии является определение длины внутрипеченочного хода для точного позиционирования второй конструкции, а конкретно стент-графта для перекрытия паренхиматозной ткани и профилактики пролабации ткани печени в просвет шунта. Позиционирование стент-графта в зону отхождения печёночных вен не рекомендовано, по причине высокого риска раннего тромбоза шунта и значимого регресса печёночной функции. Целесообразно проведение дальнейших исследований в изучении геометрии стент-графта с помощью 2D-ангиографий и 3D-реконструкций.

Предикторы дисфункции шунта и летального исхода после ТИПС

В последнее время изучается вопрос возможных факторов, приводящих к дисфункции шунта. Одним из очевидных предикторов дисфункции шунта является

применение ГМС. Buechter M и др. считают, что проходимость шунта коррелируется с опытом оперирующего хирурга, а не с возрастом, полом, тяжестью основного заболевания [26]. Однако, Wan Y.M. и др. рассматривают влияние высоких показателей шкалы MELD на возникновение дисфункции шунта [100].

В нашем исследовании, мы подтвердили важность оценки MELD для риска дисфункции шунта, а также прогнозу летального исхода. В группе составной конструкции «Sandwich» выявлено, что первичная проходимость стентовой конструкции была значительно хуже у пациентов с MELD >18 баллов ($p < 0,00006$), в среднем через 20 месяцев после перенесенного ТИПС. Кроме этого, MELD >18 баллов влияет на летальный исход большинства больных. Смертность в обеих группах после ТИПС была значительно выше у пациентов с оценкой MELD >18 баллов в сравнении с пациентами с MELD ≤ 17 ($p < 0,001$).

Приводим клинический пример, иллюстрирующий вышесказанное заключение. У пациента с низким количеством баллов по MELD, первичная проходимость шунта составила 53 месяца. У больной отмечено удовлетворительное течение послеоперационного периода на всем протяжении наблюдения. Диагностика дисфункции шунта привела к своевременному выполнению повторного оперативного вмешательства с отличным клиническим результатом.

Больная Н.В.Л. (ИБ № 26376/18) 60-летняя женщина поступила в плановом порядке в ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева в 2018 году с клиническим диагнозом: первичный билиарный цирроз, класс В Чайлд-Пью, MELD-8. Портальная гипертензия с ВРВП 3-й степени. Асцит. При осмотре - состояние пациента средней степени тяжести, кожные покровы физиологической окраски, ЧДД 18 в минуту, сатурация 100%, АД 120/70 мм рт.ст.), ЧСС 68 ударов в минуту; Лабораторные исследования показали: уровень гемоглобина 119 г/л (130-160 г/л), эритроцитов до $3,83 (4,0-5,0 \times 10^{12}/л)$, тромбоцитов $87 \times 10^9/л (180-320 \times 10^9/л)$. международное нормализованное отношение - 1,07, билирубин общий 19,1 мкмоль/л (5,0-20,5 мкмоль/л), альбумин 36,0 г/д (35,0-50,0 г/л) и креатинин сыворотки 85,0 мкмоль/л (0,0-117,0 мкмоль/л).

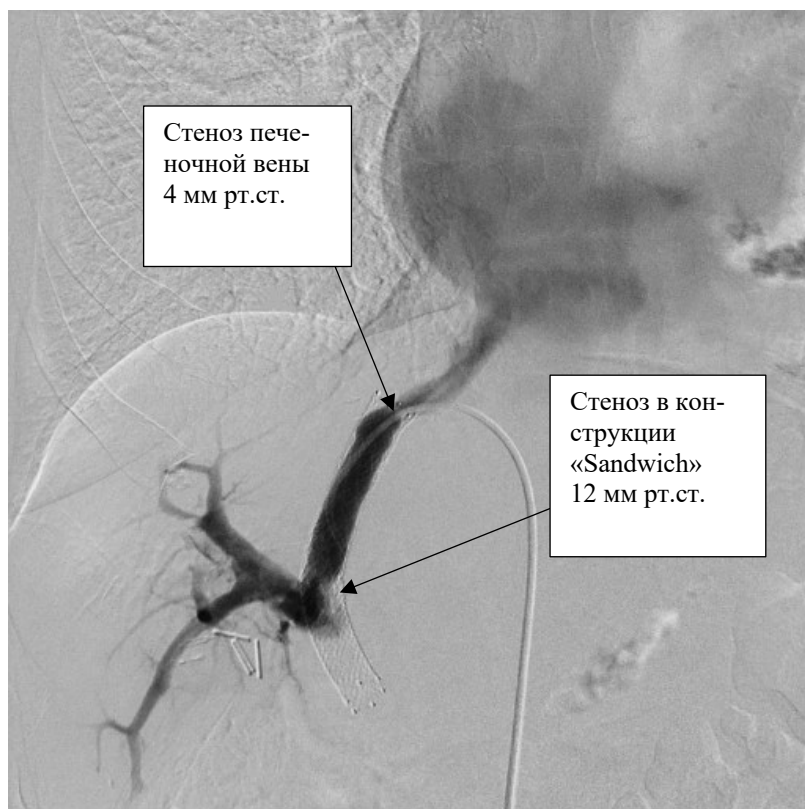


Рисунок 30. Трансфеморальная портограмма, критический стеноз печеночной вены и проксимального участка составной конструкции «Sandwich»

Пациентке в плановом порядке выполнена операция ТИПС с имплантацией оригинальной составной конструкции «Sandwich». Послеоперационный протекал без осложнений.

В течение последующих наблюдений было отмечено улучшение состояния больной в виде: уменьшения явлений асцита и астенических признаков, увеличения подкожно-жировой клетчатки. При динамическом выполнении УЗИ ОБП через 53 месяца после проведенной операции ТИПС: скорость кровотока в шунте составила 250 см/с. По данным портографии был обнаружен критический стеноз общей печеночной вены и проксимального участка составной конструкции (Рисунок 30). По сверхжесткому проводнику был проведен баллонрасширяемый стент CD Isthmus 10x39 мм (Рисунок 31). На контрольных флебограммах: составная конструкция функционирует адекватно (Рисунок 32). Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии.

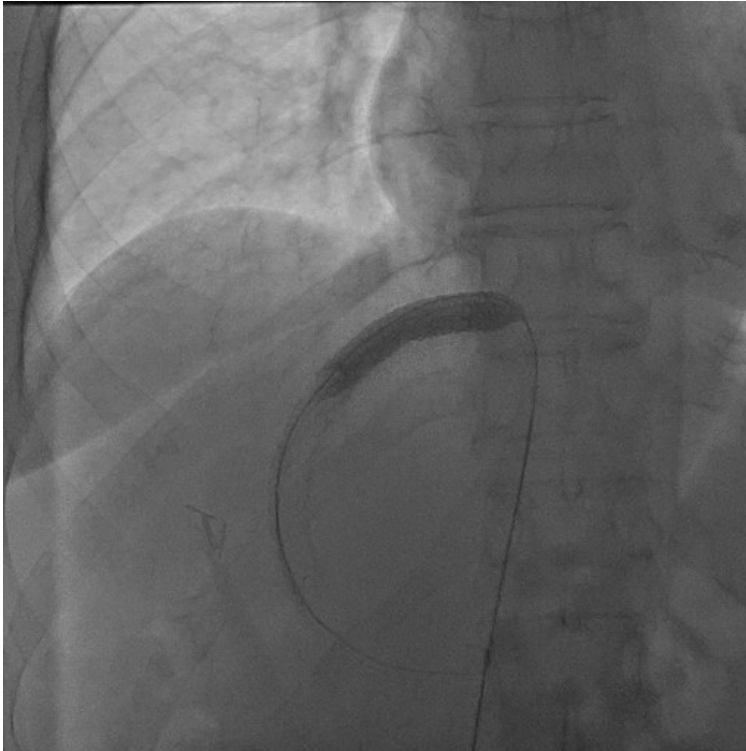


Рисунок 31. Интраоперационная портограмма, в просвете составной конструкции «Sandwich» баллонрасширяемый стент CD Isthmus 10x39 мм (экспозиция 30 секунд)

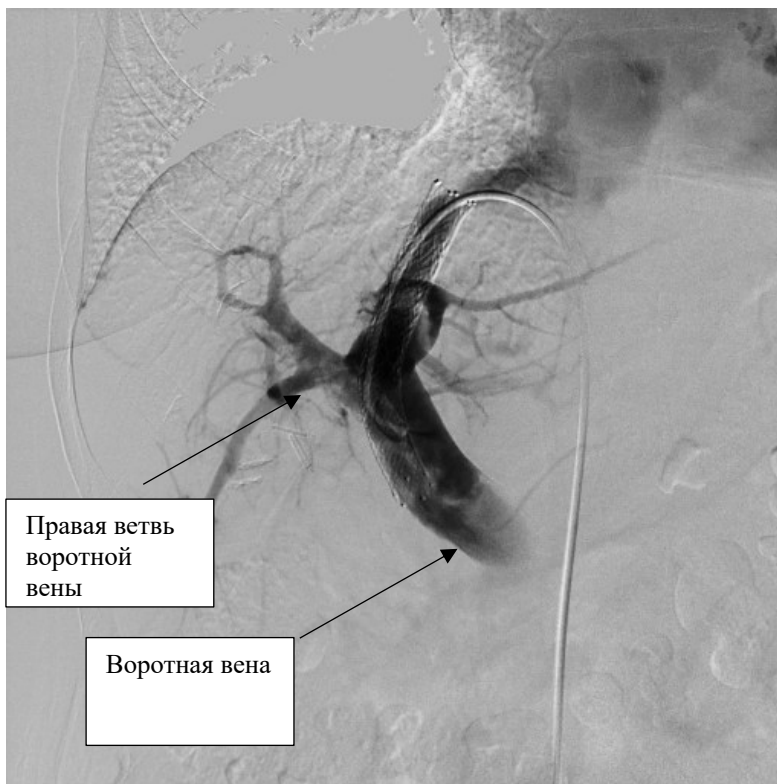


Рисунок 32. Интраоперационная портограмма, просвет составной конструкции «Sandwich» адекватный

Далее приведен клинический случай, в котором наглядно показан пример течения заболевания в послеоперационном периоде у больного с MELD >18 баллов, с исходно тяжелой печеночно-клеточной недостаточностью. Первичная проходимость шунта составила всего 2 месяца, повторная попытка восстановления проходимости Hanarostent не увенчалась успехом.

Больной С.Ю.К. (ИБ № 41266/19) 53 года поступил в ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева в 2019 году с клиническим диагнозом: Цирроз печени (хронический гепатит С), класс С по Чайлд-Пью, MELD-18. Портальная гипертензия с ВРВП 3-й степени (источник рецидивирующих пищеводных кровотечений). Постгеморрагическая анемия. Асцит.

При осмотре - состояние пациента средней степени тяжести, кожные покровы бледные, ЧДД 16 в минуту, сатурация 100%, наблюдалась тенденция к гипотензии (АД колебалось в пределах 90-100/60-70 мм рт.ст.), ЧСС 88 ударов в минуту; Лабораторные исследования показали: уровень гемоглобина 71 г/л (130-160 г/л), эритроцитов до 2,81 ($4,0-5,0 \times 10^{12}/л$), тромбоцитов $130 \times 10^9/л$ ($180-320 \times 10^9/л$). международное нормализованное отношение - 1,2, билирубин общий 65,0 мкмоль/л (5,0-20,5 мкмоль/л), альбумин 30,0 г/д (35,0-50,0 г/л) и креатинин сыворотки 133,0 мкмоль/л (0,0-117,0 мкмоль/л).

Пациенту была выполнена операция ТИПС с имплантацией Hanarostent. Через 2 месяца после проведенного оперативного вмешательства больной поступает в экстренном порядке в тяжелом состоянии с клиникой рецидива кровотечения из ВРВП, асцита. Был установлен зонд Блекмора. По данным проведенного УЗИ ОБП: тромбоз шунта.

Больной взят в рентгенооперационную. По данным портографии: тромбоз стент-графта Hanarostent, была выполнена реолитическая тромбэкстракция AngioJet (Рисунок 33,34) затем проведена баллонная дилатация (Рисунок 36, экспозиция 30 секунд, диаметр баллона-8 мм). Был восстановлен просвет шунта (Рисунок 36).

Однако через 7 суток снова тромбоз шунта, рецидив кровотечения из ВРВП и ВРВЖ, прогрессирование печеночно-клеточной недостаточности с последующим летальным исходом больного.



Рисунок 33. Интраоперационная портограмма, тромбоз Hanarostent

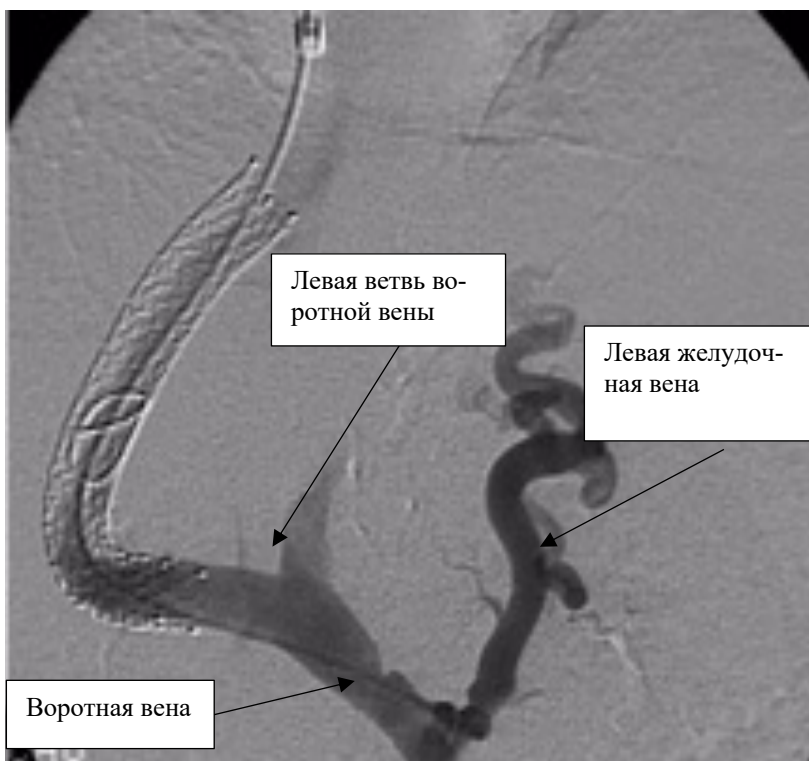


Рисунок 34. Интраоперационная портограмма, состояние после реолитической тромбэкстракции AngioJet (просвет восстановлен неадекватно)



Рисунок 35. Этап баллонной дилатация Hanarostent (экспозиция 30 секунд, диаметр баллона-8 мм)

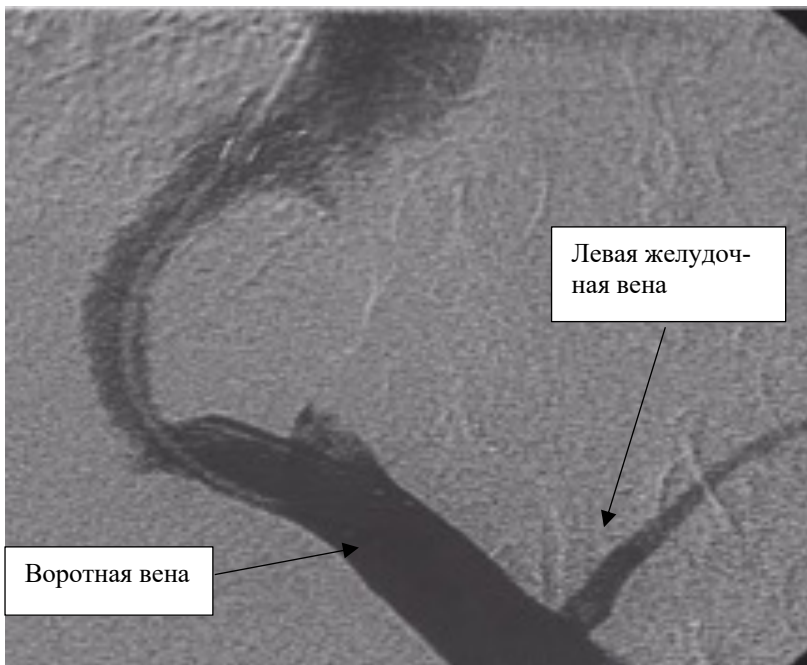


Рисунок 36. Портограмма после операции ТИПС, просвет стент-графта Hanarostent адекватен

Анализ выживаемости в двух исследуемых группах

При анализе кумулятивной выживаемости при интервалах наблюдения 1,6, 24 и 48 месяцев в группе «Sandwich»: 98,0%, 86,0%, 69,8% и 66,9%, а в группе Hanarostent при аналогичных интервалах наблюдения: 97,4%, 92,1%, 70,1%, и 62,3%. При наблюдении более 48 месяцев отмечается разница результатов кумулятивной выживаемости Hanarostent vs. «Sandwich» (62,3% vs. 66,9%). Летальные исходы, обусловленные тромбозом шунта и рецидивом кровотечения в группе «Sandwich» составляет 6,0%, а в группе Hanarostent 10,3%. В остальных случаях летальные исходы были обусловлены прогрессированием печеночно-клеточной недостаточности и других причин (онкологические заболевания, автотравма и сердечно-сосудистые осложнения).

По результатам настоящей работы пациенты с баллом MELD ≥ 18 уязвимы в двух отношениях: в целом у них высокий риск смертности после ТИПС, а также у них повышен риск дисфункции шунта, что также косвенно увеличивает риск смертности.

Анализ кумулятивной выживаемости по методу Каплана-Мейера в I группе показывает значительное снижение выживаемости пациентов при увеличении баллов по шкале MELD (логарифмический ранговый критерий, $p < 0,001$). Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера в группе стент-графта Hanarostent в зависимости от результатов MELD показывает значительное снижение выживаемости пациентов с увеличением баллов MELD (логарифмический ранговый критерий, $p < 0,001$). Смертность была значительно выше у пациентов в двух исследуемых группах с MELD > 18 баллов в среднем через 20 месяцев после перенесенного ранее оперативного вмешательства.

Показатель MELD ≥ 18 является важным предиктором смертности. Данный факт может помочь оптимизировать терапию для пациентов с прогрессирующим заболеванием печени. По результатам настоящей работы пациенты с баллом MELD ≥ 18 уязвимы в двух отношениях: в целом у них высокий риск смертности после

ТИПС, а также у них повышен риск дисфункции шунта, что также косвенно увеличивает риск смертности. Это показывает, что пациенты с прогрессирующим заболеванием печени получают меньшую пользу от операции в качестве окончательной этапа лечения. Для них вмешательство может быть полезным только в качестве моста к трансплантации печени. Несмотря на то, что пациенты с высоким показателем MELD имеют повышенный общий риск смертности, известно, что ТИПС продлевает жизнь во время ожидания и, таким образом, увеличивает возможность трансплантации печени, при этом не оказывая негативного влияния на выживаемость после трансплантации [115].

Анализ развития печёночной энцефалопатии после операции ТИПС

Прогрессирование печёночной энцефалопатии является вторым «слабым звеном» операции ТИПС, «ахилесовым пятном», дающим в ряде случаев веские аргументы в руки критикам операции ТИПС, что значительно дискредитирует применение данного оперативного вмешательства.

Средний показатель ПЭ по West Haven в I группе составил $0,46 \pm 0,50$ до $0,92 \pm 0,80$; $p < 0.05$, во II группе (от $0,51 \pm 0,50$ до $0,85 \pm 0,74$; $p < 0.05$). Тяжелая ПЭ (степень 3 по West Haven) после ТИПС была отмечена в I группе в 2 случаях (5,0%), а во II группе - 1 (2,6%).

Основным триггерным фактором у всех больных в обеих группах послужило невыполнение врачебных рекомендаций по соблюдению диеты в постгоспитальном периоде. Больные в первые недели и месяцы нарушали советы и принимали пищу с содержанием животного белка. Симптомы ПЭ после отмены белковой пищи и проведения у некоторых больных инфузионной терапии были успешно купированы.

Дополнительными факторами усиления ПЭ были пожилой возраст пациентов и высокий уровень креатинина, что перекликается с данными метаанализа Bai и др., отмечающими, что возраст старше 65 лет является предиктором ПЭ после

ТИПС [20]. Также данные одноцентрового исследования Li и др. показали аналогичные результаты [52].

В исследовании Rowley и др. считают, что прогностическими факторами развития ПЭ являются так же диаметр шунта более 8 мм, анамнез ПЭ до оперативного вмешательства и сниженный уровень сывороточного альбумина [82].

В ряде случаев на фоне проведенной медикаментозной терапии явления ПЭ полностью регрессировали в I группе – в 24 случаях (48,0%), а во II группе - 20 (51,3%).

В исследовании Casadaban и др. признаки ПЭ были у 91 пациента из 191 (48%), у 39 из этих 91 (43%) развилось ухудшение ПЭ после ТИПС, и только трое из 191 больного (2%) нуждались в уменьшении диаметра шунта или повторного оперативного вмешательства [29]. По нашим данным, регресс признаков ПЭ на фоне адекватного консервативного лечения был у больных с ранее не зарегистрированными признаками ПЭ. Лёгкая или умеренная ПЭ, которая присутствует до операции, является фактором риска для развития персистирующей ПЭ в послеоперационном периоде [86].

Операция ТИПС и эмболизация желудочных вен

Вопрос выполнения или невыполнения эмболизации желудочных вен во время операции ТИПС у больных с кровотечениями остаётся окончательно нерешённым до сих пор, и продолжает вызывать определённые дискуссии в профессиональной среде. Причиной этого непростого вопроса является тот факт, что задачей операции ТИПС является снижение давления в портальной системе, а эмболизация же в венах приводит, наоборот к повышению давления в воротной системе.

Таким образом, с одной стороны, мы снижаем риск кровотечения, а с другой – повышаем. И соблюдение правильного сбалансированного выбора между этими разнонаправленными действиями является до сих пор предметом профессиональ-

ного мастерства принятия решения в условиях индивидуальной анатомической ситуации у конкретного больного и в ограниченный отрезок времени во время операции ТИПС.

Целесообразность одномоментного выполнения операции ТИПС и эмболизации желудочных вен для профилактики рецидива кровотечения убедительно доказана исследованиями Хоронько Ю.В. и Косовцева Е.В.: в группе «ТИПС без эмболизации» рецидив кровотечения отмечен в 13,3%, в группе «ТИПС + эмболизация» – 5,4% [7]. Мы придерживаемся подобной точки зрения и поэтому стратификация на две группы в данном исследовании не выполнялась.

В группе «Sandwich» выполнено 10 (20,0%) эмболизация ЛЖВ, из них у 8 - с использованием металлических спиралей типа Gianturco, у 2 - с применением жидкой клеевой композиции с этоксисклеролом.

В группе стент-графта Nanarostent выполнено 11 (28,2%) эмболизаций, из них у 6 - с использованием спиралей Gianturco, в 5 наблюдений с применением этоксисклерола.

Этап эмболизации выполнялся до имплантации стент-графтов исходя из следующих позиций: а) первоочередная установка стент-графта сразу приводит к снижению портального давления, спаданию варикозных вен, что приводит к невозможности их последующей катетеризации; б) лучшая визуализация варикозно расширенных вен, исключается риск нецелевой эмболизации.

Карбоксиграфия при операции ТИПС

Методика введения медицинского углекислого газа CO₂ (карбоксиграфия) в данном исследовании использовалась в 16 случаях, из них у 6 больных с почечной недостаточностью, в 10 - для дополнительной ретроградной визуализации портальной системы во время операции ТИПС. Карбоксиграфия при операции ТИПС снижает риск развития контраст-индуцированной нефропатии, а также позволяет осуществлять навигацию воротной вены перед пункцией.

Операция ТИПС и эмболизация селезеночной артерии

У 5 больных (при тяжелом гиперспленизме с развитием выраженной тромбоцитопении менее $50 \times 10^9/\text{л}$) в послеоперационном периоде после операции ТИПС дополнительно вторым этапом была выполнена эмболизация селезеночной артерии - с использованием спиралей Gianturco (3 случая) и в 2-х - с микросферами ПВА.

В группе «Sandwich» было выполнено 2 (4,0%) эмболизации селезеночной артерии, а в группе стент-графта Hanarostent - 3 (7,7%). Зарегистрирован рост числа тромбоцитов в течение 1 месяца после проведенного вмешательства: до $43 \pm 5,9 \times 10^9$ и после $184 \pm 127,1 \times 10^9$ ($p = 0,786$).

В нижеописанном клиническом случае после операции ТИПС через 11 месяцев по причине развития тромбоцитопении и прогрессирования асцита была выполнена эмболизация селезеночной артерии. У больного отмечено удовлетворительное течение послеоперационного периода на всем протяжении наблюдения.

Больной Б.Д.И. (ИБ № 15979/20) 46 лет поступил в ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева в 2020 году с клиническим диагнозом: Цирроз печени (хронический гепатит С), класс С по Чайлд-Пью, 13 баллов по MELD. Портальная гипертензия с ВРВП 3-й степени (источник рецидивирующих пищеводных кровотечений).

При осмотре - состояние пациента средней степени тяжести, кожные покровы умеренно желтушны, ЧДД 16 в минуту, сатурация кислорода - 100%, АД 130/70 мм рт.ст., ЧСС 68 ударов в минуту;

Лабораторные исследования показали: уровень гемоглобина 88 г/л (130-160 г/л), эритроцитов до $2,66$ ($4,0-5,0 \times 10^{12}/\text{л}$), тромбоцитов $90 \times 10^9/\text{л}$ ($180-320 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитов до $6,4 \times 10^9/\text{л}$ международное нормализованное отношение - 1,60, билирубин общий 50,7 мкмоль/л (5,0-20,5 мкмоль/л), альбумин 30,20 г/д (35,0-50,0 г/л) и креатинин сыворотки 112,4 мкмоль/л (0,0-117,0 мкмоль/л), АЛТ 112 ЕД/л, АСТ 133,5 ЕД/л.

Пациенту была выполнена операция ТИПС с имплантацией составной конструкции «Sandwich». Через 6 месяцев после проведенного оперативного вмешательства больной поступает с клинической картиной асцита 2 степени,

признаками печеночной энцефалопатии 1 степени по West Haven. По данным проведенного УЗИ ОБП: шунт проходим, функционирует адекватно, повышения/снижения скоростных параметров не зарегистрировано, отмечено наличие свободной жидкости в брюшной полости, малом тазу. По данным лабораторных анализов обнаружено критическое снижение количества тромбоцитов $40 \times 10^9/\text{л}$ ($180-320 \times 10^9/\text{л}$), уровень гемоглобина 90 г/л ($130-160$ г/л), эритроцитов до 2,17 ($4,0-5,0 \times 10^{12}/\text{л}$), международное нормализованное отношение – 1,20, билирубин общий 43,3 мкмоль/л ($5,0-20,5$ мкмоль/л), альбумин 30,5 г/д ($35,0-50,0$ г/л) и креатинин сыворотки 89,5 мкмоль/л ($0,0-117,0$ мкмоль/л), АЛТ -80,6 ЕД/л, АСТ -80,7 ЕД/л. Больной взят в рентгеноперационную. Была выполнена эмболизация селезеночной артерии микросферами ПВА (Рисунок 37).

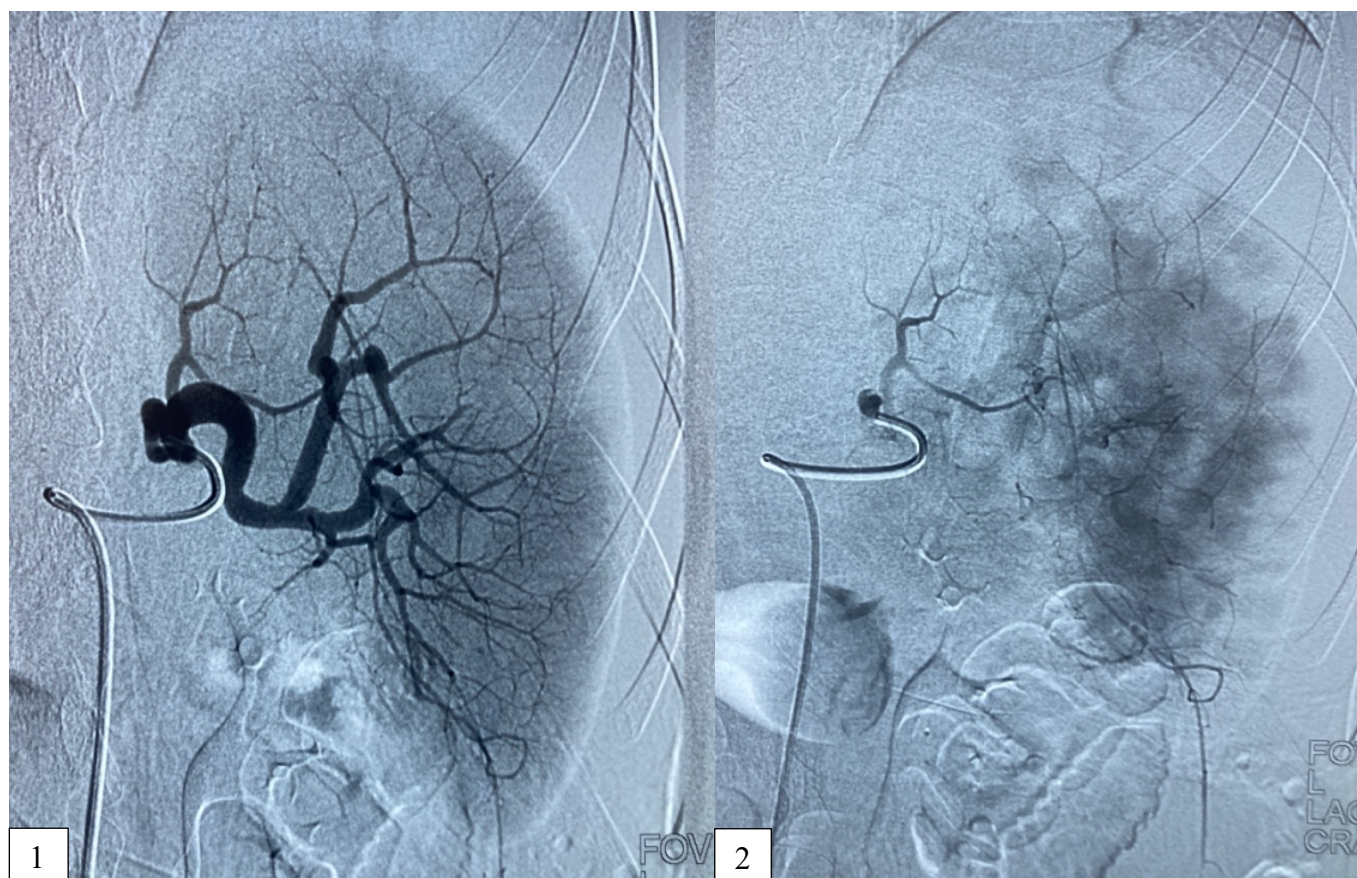


Рисунок 37. Артериограммы селезеночной артерии: 1) до эмболизации селезеночной артерии; 2) после частичной эмболизации микросферами ПВА

Больному выполнялась антибиотикотерапия: цефтриаксон по 1 грамму 2 раза в сутки, с целью коррекции печеночной энцефалопатии получал консервативную терапию в объеме: рифаксимин 550 мг 1-0-1, лактулоза 3×15-20 мл, диуретическую терапию, неселективные бета-блокаторы. Через сутки зарегистрирован прогрессирующий рост клеток крови: тромбоцитов до $70 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов $2,81 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты $12,7 \times 10^9/\text{л}$. Больной был выписан в удовлетворительном состоянии. Через 1 месяц отмечены следующие клинические проявления: регресс асцита и признаков печеночной энцефалопатии, значимое увеличение мышечной массы тела, по данным ОАК: увеличение тромбоцитов до $250 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов $3,1 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты $11,6 \times 10^9/\text{л}$.

Оценка изменения лабораторных показателей до и после ТИПС

При оценке ряда других лабораторных показателей в обеих группах после операции ТИПС выявили увеличение: количество гемоглобина от $99,6 \pm 25,65$ до $102,28 \pm 24,64$ ($T = 1,97$, $P = 0,56$), эритроцитов от $3,38 \pm 0,78$ до $4,8 \pm 0,78$ ($T = 1,65$, $P = 0,23$), достоверное повышение общего белка от $55,21 \pm 8,36$ до $58,97 \pm 9,74$ ($T = 1,97$, $P = 0,02$), снижение мочевины от $7,03 \pm 3,57$ до $6,14 \pm 3,34$ ($T = 1,65$, $P = 0,07$). Из особенностей, в группе Nanarostent отмечено повышение АСТ в послеоперационном периоде от $54,60 \pm 43,76$ до $74,93 \pm 63,18$ ($T = 1,66$, $P = 0,06653$). В группе составной конструкции результаты АСТ в до и послеоперационном периодах существенно не различались: $54,16 \pm 47,61$ vs. $53,06 \pm 39,06$ ($T = 1,98$, $P = 0,91$).

Метаболические изменения в послеоперационном периоде ТИПС мало изучены, но их клиническое значение указывает на то, что операция ТИПС может значительно увеличить выживаемость больных, страдающих циррозом печени и улучшить качество жизни.

Анализируя соответствующие исследования, мы обнаружили, что причины увеличения альбумина, общего белка, и соответственно и мышечной массы тела у ряда больных после ТИПС могут быть следующими.

Во-первых, снижение портального давления способно улучшить функцию клеток печени и снизить резистентность к инсулину [68]. Снижение резистентности к инсулину напрямую улучшает метаболизм глюкозы в организме, увеличивает использование глюкозы в периферических тканях и снижает потребление белков организма и тем самым увеличивает массу тела и улучшает физическую форму.

Во-вторых, после ТИПС можно эффективно снизить частоту кровотечений при варикозном расширении вен пищевода и желудка и улучшить нормальное всасывание пищи в желудочно-кишечном тракте [15].

Факт того, что ряд больных относится к группе: кровотечения из варикозных вен+рефрактерный асцит, может указывать на то, что они являются пациентами с "острой печеночной недостаточностью, развившейся на фоне хронической недостаточности" (ОХПН). ОХПН представляет собой синдром острого декомпенсированного цирроза печени, множественной недостаточности органов (печени, почек, системы свертывания крови) [21].

Дифференция двух терминов ОХПН и острой декомпенсации печеночной функции может на первый взгляд показаться только академической, но на самом деле ОХПН несет также клиническое значение в риске летального исхода.

Помимо оценки тяжести заболевания печени (по шкале MELD), роль в возникновении дисфункции шунта может также играть ОХПН. При компенсированном циррозе печени медиана выживаемости составляет 10-15 лет, при декомпенсации - от 3 до 5 лет [16]. Патофизиологию возможной связи между дисфункцией шунта и ОХПН необходимо будет изучить подробно в следующих исследованиях.

Оригинальная составная конструкция «Sandwich» (голометаллический стент-E-Luminexx + стент-графт -Lifestream) была более стабильной с точки зрения структуры и продемонстрировала лучшую проходимость шунта по сравнению со стент-графтом Hanarostent.

Настоящая работа демонстрирует клинически значимые результаты, которые еще не были описаны в отечественной литературе (предел по шкале MELD ≥ 18 , как предиктор дисфункции ТИПС). Пациенты с возрастающей тяжестью заболевания печени (MELD ≥ 18) получают все меньшую пользу от ТИПС в качестве лечения.

Для такой группы пациентов следует рассмотреть вопрос о ранней трансплантации печени.

Показания к применению ТИПС должны быть сделаны на более ранних стадиях (MELD <18) при достаточной функционирующей способности печени. Полученные результаты подчеркивают необходимость ранней междисциплинарной координации врачей терапевтических и хирургических специальностей для определения индивидуальной терапии, и концепции хирургического эндоваскулярного лечения.

ВЫВОДЫ

1. Показатели дисфункции шунта после операции ТИПС были достоверно ниже в группе «Sandwich». При наблюдении более 48 месяцев в группе «Sandwich» установлена более высокая первичная проходимость (73,1% против 46,6%); вторичная проходимость также была значимо выше в группе «Sandwich», чем в группе Hanarostent (81,2% против 58,4%).
2. При наблюдении более 48 месяцев кумулятивная выживаемость выше в группе «Sandwich» - 66,9%, Hanarostent - 62,3%.
3. Средний показатель печёночной энцефалопатии (по West Haven) значимо не отличается в двух исследуемых группах. Регресс признаков ПЭ на фоне адекватного лечения был отмечен у больных с ранее не зарегистрированной ПЭ.
4. Критерий оценки печёочно-клеточной недостаточности по MELD \geq 18 баллов является предиктором дисфункции шунта и высокого риска летального исхода после операции ТИПС.
5. Одновременная порто-печёночная флебография является способом оценки анатомических особенностей созданного канала в паренхиме печени, необходимого для прецизионной имплантации стент-графта между воротной и печёночной венами.
6. Наиболее оптимальной конструкцией при операции ТИПС по совокупности критериев (проходимость шунта, выживаемость) является составная конструкция «Sandwich».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Преоперационная оценка шкалы MELD позволяет оптимизировать отбор пациентов для операции ТИПС.
2. Целесообразно динамически оценивать работу шунта при помощи УЗИ через 1,3,6,12,18 месяцев. При выявлении критериев нарушения работы шунта (скорость кровотока в шунте ≤ 50 см/с или ≥ 250 см/с, отсутствие сигнала кровотока) требуется выполнение трансъюгулярной портографии для своевременной коррекции дисфункции шунта.
3. Этап эмболизации левой желудочной вены рекомендуется выполнять до имплантации стент-графта.
4. При развитии выраженной тромбоцитопении менее 50×10^9 /л операция ТИПС может быть дополнена редукцией селезеночного кровотока.
5. Краниальный конец стент-графта должен быть расположен в области устья печеночной вены для снижения риска раннего тромбоза шунта. Для точного позиционирования стент-графта рекомендуется выполнение одномоментной порто-печеночной флебографии при операции ТИПС.
6. При выборе модели стент-графта во время операции ТИПС следует отдать предпочтение составной конструкции «Sandwich».
7. Методика карбоксигграфии может быть использована для дополнительной визуализации портальной системы перед выполнением операции трансъюгулярного портосистемного шунтирования для создания ориентиров для последующей пункции воротной вены.
8. УЗИ навигацию целесообразно использовать для выполнения пункции воротной вены.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВРВЖ – варикозно расширенные вены желудка

ВРВП – варикозно расширенные вены пищевода

ГМС - голометаллический стент

КТ - кровотечения

КТ -компьютерная томография

ЛЖВ- левая желудочная вена

МНО - международное нормализованное отношение

ОХПН- острая печеночная недостаточность на фоне хронической недостаточности

ПВА- полиливинил алкоголь

ПСГД - portosystemic pressure gradient/ портосистемный градиент давления

ПТФЭ - политетрафторэтилен

ПЭ – печеночная энцефалопатия

РА- рефрактерный асцит

РА- рефрактерный асцит

РКИ- рандомизированные контролируемые исследования

СДЛА- систолическое давление легочной артерии

ТИПС – transjugular intrahepatic portosystemic shunt, трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование

УЗИ ОБП– ультразвуковое исследование органов брюшной полости

ХЗП - хроническое заболевание печени

ЦП – цирроз печени

ЦСА- цифровая субтракционная ангиография

ЭКГ – электрокардиография

Эхо-КГ -эхокардиография

AADR -age-adjusted rate definitions, скорректированный по возрасту коэффициент смертности

BRTO- Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration, баллон-ассоциированная трансвенозная ретроградная облитерация;

BAATO антеградная ассоциированная трансвенозная облитерация - balloon-assisted antegrade transvenous obliteration

CARTO - coil-assisted retrograde transvenous obliteration

GOV1 - gastroesophageal varices (GOV1 и GOV2), гастропищеводные варикозно расширенные вены

MELD - Model for End-stage Liver Disease

NT-proBNP- N-концевой натрийуретический пептид про-B-типа

PARTO- plug-assisted retrograde transvenous obliteration

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Затевахин, И. И. Применение стент-графтов при операции трансъюгулярного интрапеченочного портосистемного шунтирования /И.И. Затевахин, М.Ш. Цициашвили, В.Н. Шиповский [и др.]// Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского. – 2024.- Т. 9.-№ 4.-С. 60-66.
2. Затевахин, И. И. Печеночная энцефалопатия у больных циррозом печени до и после TIPS/ И.И. Затевахин, В.Н. Шиповский, М.Ш. Цициашвили [и др.]// Анналы хирургической гепатологии. – 2015. Т.20, №2.-С.40-45.
3. Затевахин, И. И. Портальная гипертензия. Диагностика и лечение. Практическое руководство / И.И. Затевахин, М.Ш. Цициашвили, В.Н. Шиповский [и др.] // М.: Буки Веди, 2015. – 327 с.
4. Затевахин, И.И. Первый опыт применения операции трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного стентирования по методике “Sandwich”. И.И. Затевахин, В.Н. Шиповский, М.Ш. Цициашвили [и др.]// Эндovasкулярная хирургия. – 2022.- Т. 9, № 4.-С. 389-95.
5. Киценко, Е. А. Андреев А. И. Современное состояние проблемы кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка/Е. А. Киценко, А. Ю. Анисимов, А. И. Андреев // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7., №. 5. – С. 89–99.
6. Киценко, Е.А. Прямые вмешательства на варикозно-расширенных венах пищевода и желудка у больных с внепеченочной портальной гипертензией: дис. ... доктор мед. наук: 14.01.17/ Киценко Евгений Александрович. -М., 2004. -215 с.
7. Косовцев, Е.В. Оптимизация порто-системных шунтирующих пособий (операции трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного стент-шунтирования) у больных с осложненной портальной гипертензией цирротического генеза: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17/ Косовцев Евгений Владимирович. - Ростов-на-Дону, 2020.- 194 с.
8. Прокубовский, В. И. Трансъюгулярное интрапеченочное портосистемное шунтирование / В. И. Прокубовский, Б. Ю. Бобров // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2001. — Т. 7, № 3. — С. 106—111.

9. Хоронько, Ю.В. Выбор портосистемного шунтирующего вмешательства (операции TIPS) при осложненной портальной гипертензии/ Ю.В. Хоронько, Н.Г. Сапронова, Е.В. Косовцев [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2022. -Т.27, №2.- С.20-30.
- 10.Хоронько, Ю.В. Портосистемные шунтирующие операции при осложненной портальной гипертензии: современные возможности мини-инвазивных технологий/ Ю.В. Хоронько, Е.В. Косовцев, М.А Козыревский [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии.* -2021. -Т.26, №3. -С.34-45.
- 11.Хуан, Ч. Оценка результатов эндоваскулярного чресъяремного внутрипеченочного портокавального шунтирования: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.26, 14.01.17/ Хуан Чунцин. - Москва, 2010. - 142 с.
- 12.Шабунин, А.В. Первый опыт применения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования в многопрофильном стационаре с программой трансплантации печени/ А.В. Шабунин, В.В. Бедин, Дроздов П.А. [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии.* -2022. -Т.27, №1.-С.48-55.
- 13.Ahuja, C. An overview of splenic embolization. C. Ahuja, K. Farsad, M. Chadha [et al] // *Am J Roentgenol.* – 2015. -Vol.205, No.4. -P. 720–725.
- 14.Akamatsu, N. Hemodynamic changes in the hepatic circulation after the modulation of the splenic circulation in an in vivo human experimental model/ N.Akamatsu, Y. Sugawara,S. Satou[et al] // *Liver transpl.*-2014. -Vol.20, No.1.-P.116-121.
- 15.Allegretti, A.S. Evaluation of model performance to predict survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement/ AS. Allegretti, NE. Frenk, D.K. Li. [et al] // *H PLoS One.*- 2019.- Vol.14, No. 0217442.-P.1-15.
- 16.Angeli, P. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis/ P.Angeli, M.Bernardi, C.Villanueva [et al] // *J Hepatol.*- 2018. -Vol. 69, No.2. -P.406-460.
- 17.Arroyo, V. Pathophysiological basis of albumin use in cirrhosis/ V.Arroyo, J. Fernandez // *Ann Hepatol.*-2011. -Vol.10, N.1. -P.6-14.

18. Arroyo, V. Review Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club/ V. Arroyo, P.Ginès, A.L.Gerbes [et al] // J Hepatology.- 1996. -Vol.23, No.1.-P.164-76.
19. Asrani, S.K. Burden of liver diseases in the world/ S.K.Asrani, H. Devarbhavi, J.Eaton [et al] // JHepatol.-2019.-Vol. 70, No.1. –P.151- 171.
20. Bai, M. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients: A systematic review/ M. Bai, X. Qi, Z.Yang [et al] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. Vol.26, No.6.-P.943–951.
21. Bajaj, J.S. Acute-on-Chronic Liver Failure: Getting Ready for Prime Time? / J.S. Bajaj, R. Moreau, P.S. Kamath [et al] // Hepatology. -2018. -Vol.68, No.4.-P.1621-1632.
22. Barrio, J, Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt dysfunction in PTFE-covered stent-grafts versus bare stents. J.Barrio, C.Ripoll, R. Bañares [et al] //Eur J Radiol. -2005.-Vol.55, No.1. -P.120-4.
23. Bierman, H.R. Portal Venipuncture. A percutaneous, Trans-Hepatic Approach / H.R.Bierman, H.L.Steinbach, L.P.White [et al] // Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. – 1952.- Vol.79, No.3.-P.550-552.
24. Billey, C. Prospective Study Identifying Predictive Factors of Cardiac Decompensation After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: The Toulouse Algorithm/ C. Billey, S. Billet, M.A. [et al] // Robic Hepatology. – 2019.- Vol.70, No.6. -P.1928–1941.
25. Bucsics, T. ePTFE-TIPS vs repetitive LVP plus albumin for the treatment of refractory ascites in patients with cirrhosis/ T. Bucsics, S.Hoffman, J.Grünberger [et al] // Liver Int.-2018.- Vol.38, No.6.-P.1036- 1044.
26. Buechter, M. Partial spleen embolization reduces the risk of portal hypertension-induced upper gastrointestinal bleeding in patients not eligible for TIPS implantation / M. Buechter, A. Kahraman, P. Manka [et al] // PLoS One. – 2017. Vol.12, No.5. - P.1-11.

27. Buechter, M. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in Patients with Portal Hypertension: Patency Depends on Coverage and Interventionalist's Experience/ M. Buechter, P. Manka, G. Gerken [et al] // *Dig Dis.* - 2018. - Vol.25, No.7. - P.925-934.
28. Busk, M.T. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: impact on systemic hemodynamics and renal and cardiac function in patients with cirrhosis/ M.Y. Busk, F. Bendtsen, J.H. Puolsen [et al] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* - 2018. - Vol.312, No.2. - P.275-286.
29. Casadaban, L.C. Clearing the confusion over hepatic encephalopathy after TIPS creation: incidence, prognostic factors, and clinical outcomes/ L.C. Casadaban, A. Parvinian, J. Minocha [et al] // *Dig. Dis. Sci.* - 2015. - Vol.60, No.4. - P.1059–1066.
30. Charon, J.P. Results of a retrospective multicenter trial of the Viatorr expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation / J.P. Charon, F.H. Alaeddin, S.A. Pimpalwar [et al] // *J Vasc Interv Radiol.* - 2004. - Vol. 15, No.11. - P.1219-30.
31. Colapinto, R.F. Formation of intrahepatic portosystemic shunts using a balloon dilatation catheter: preliminary clinical experience/ R.F. Colapinto, R.D. Stronell, M. Gildiner [et al] // *AJR Am J Roentgenol.* - 1983. - Vol.140, No.4. - P. 709–714
32. D.I. Gwon. Gastric varices and hepatic encephalopathy: treatment with vascular plug and gelatin sponge-assisted retrograde transvenous obliteration--a primary report/ D.I. Gwon, G.Y. Ko, H.K. Yoon HK [et al] // *Radiology.* - 2013. - Vol.268, No.1. - P.281–287.
33. D'Amico, G. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis/ G. D'Amico, A. Luca, A. Morabito [et al] // *Gastroenterology.* - 2005. - Vol.129, No.4. - P.1282-1293.
34. De Franchis, R. Baveno VII- Renewing consensus in portal hypertension / R. De Franchis // *Journal of hepatology.* – 2022. – Vol. 76, No. 4. – P. 959 – 974.
35. Deltenre, P. Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with acute variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. P. Deltenre, E. Trépo, M. Rudler [et al] // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* - 2015. - Vol.27, No.9. - P.1–9.

36. Deltenre, P. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites: a meta-analysis/ P. Deltenre, P.Mathurin, S.Dharancy [et al] // *Liver Int.*- 2005. - Vol. 25, No.2.-P. 349-356.
- 37.Dunne, P.D.J. Randomised clinical trial: standard of care versus early-transjugular intrahepatic porto-systemic shunt (TIPS) in patients with cirrhosis and oesophageal variceal bleeding/ P.D.J. Dunne, R.Sinha, A.J. Stanley [et al] // *Aliment Pharmacol Ther.*- 2020.- Vol.52, No.1.-P.98-106.
- 38.Eipel, C. Regulation of hepatic blood flow: The hepatic arterial buffer response revisited/ Eipel, C. Abshagen K, Vollmar B. // *World J Gastroenterol.*- 2010.- Vol.16, No.48.-P.6046-6057.
- 39.Garcia-Tsao, G. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases/ G. Garcia-Tsao, J.G. Abraldes, A. Berzigotti [et al] // *Hepatology.* -2017. -Vol.65. -P.310–335.
- 40.Gerbes, A.L. Aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“/ A.L.Gerbes, J.Labenz, B.Appenrodt // *Z Gastroenterol.*- 2019.-P.611 – 680.
- 41.Ginès, P. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting vs paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis/ P. Ginès, J. Uriz, B. Calahorra [et al] // *Gastroenterology.* -2002. -Vol.123, No.6.-P.1839-1847.
- 42.Haskal, Z.J. PTFE-encapsulated endovascular stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunts: experimental evaluation/ Z.J. Haskal, A. Davis, A. McAllister [et al] // *Radiology.*-1997.-Vol.205, No.3.-P.682–688.
- 43.He, C. Association between non-variceal spontaneous portosystemic shunt and outcomes after TIPS in cirrhosis. C.He, Y. Lv, Z., Wang Z [et al] // *Dig Liver Dis.* – 2018.- Vol.50, No.12. – P. 1315-1323.
- 44.Hernández-Gea, V. Preemptive- TIPS Improves Outcome in High-Risk Variceal Bleeding: An Observational Study / V.Hernández-Gea, B.Procopet, A. Giráldez [et al] // *Hepatology.* -2019. -Vol.69, No.1. -P.282-293.

45. Hung, M.L. Role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension: review and update of the literature/ M.L. Hung, E.W. Lee // Clin. Liver Dis. – 2019. -Vol.23, No.4.-P. 737–754.
46. Inoue, H. Long term results of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for portosystemic shunt encephalopathy in patients with liver cirrhosis and portal hypertension/ H. Inoue, K. Emori, A. Toyonaga [et al] // The Kurume Medical Journal.-2014.- Vol. 61, No. 1-2. -P. 1–8.
47. Khan, F. Role of early transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in acute variceal bleeding: An update of the evidence and future directions/ F. Khan, D. Tripathi // World J Gastroenterol.- 2021.-Vol.27, No.44.-P.7612-7624.
48. LaBerge, JM. Creation of transjugular intrahepatic portosystemic shunts with the wallstent endoprosthesis: results in 100 patients/ J.M. LaBerge, E.J. Ring, R.L. Gordon [et al] //Radiology. -1993. -Vol.187, No.2.-P.413–42.
49. Lakhoo, J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation and variceal coil or plug embolization ineffectively attain gastric variceal decompression or occlusion: results of a 26-patient retrospective study / J. Lakhoo, J. T. Bui, R. P. Lokken [et al] // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2016. – Vol. 27, No. 7. – P. 1001–1011.
50. Lee, E.W. Coil-Assisted Retrograde Transvenous Obliteration (CARTO) for the Treatment of Portal Hypertensive Variceal Bleeding: Preliminary Results/ E.W. Lee, S. Saab, A.S. Gomes [et al] // Clin Transl Gastroenterol. -2014.- Vol. 5, No.10. - P.1-7.
51. Li, S. Early-TIPS Versus Current Standard Therapy for Acute Variceal Bleeding in Cirrhosis Patients: A Systemic Review With Meta-analysis. S. Li, C.Zhang, L.L. Lin [et al] // Frontiers in Pharmacology. – 2019.- Vol.11, No.603.-P.1-11.
52. Li, Y. A model to predict early hepatic encephalopathy in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt/ Y. Li, X. He, H. Pang [et al] // Turk. J. Gastroenterol.- 2019. -Vol.30, No.8.-P.702–707.
53. Liu, J. The combination of balloon-assisted antegrade transvenous obliteration and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of cardiofundal

- varices hemorrhage. J.Liu, C.Yang, S.Huang [et al] //European Journal of Gastroenterology and Hepatology.-2022.Vol.32,No.5.-P.656-662.
- 54.Liu, M. Esophageal Varices: Primary Prophylaxis and Prevention and Management of Rebleeding/ M. Liu, P.S. Hilscher/ Esophageal Curr Hepatology Rep.-2020. Vol.19, No.3.-P.213–225.
- 55.Luo, X. Long-term patency and clinical outcome of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt using the expanded polytetrafluoroethylene stent-graft. /X.Luo, M.Zhao, X.Wang [et al] //XPLOS ONE. – 2019.-Vol.14, No.2.-P.1-13.
- 56.Lv, Y. AVB-TIPS Study Group Early TIPS with covered stents versus standard treatment for acute variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: A randomised controlled trial/ Y. Lv, Z. Yang, L.Liu [et al] //Lancet Gastroenterol Hepatol.- 2019.- Vol.4, No.8.-P. 587–598.
- 57.Lv,Y. Identifying optimal candidates for early TIPS among patients with cirrhosis and acute variceal bleeding: a multicentre observational study / Y Lv., L. Zuo, X. Zhu [et al] // Gut. -2019. -Vol.68, No.7.-P. 1297-1310.
- 58.Maddison, F. E. Embolic therapy of hypersplenism / F.E.Maddison// Investigative Radiology. -1973. -Vol. 8.-P.280–281.
59. Maimone, S. Predictors of re-bleeding and mortality among patients with refractory variceal bleeding undergoing salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt / S. Maimone, F. Saffioti, R. Filomia [et al] // Dig Dis Sci. – 2019. -Vol.64, No.5. - P. 1335–1345.
- 60.Miraglia, R. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt using the new Gore Viatorr controlled expansion endoprosthesis: prospective, single-center, preliminary experience/ R.Miraglia, L. Maruzzelli, A. Di Piazza [et al] // Cardiovasc Intervent Radiol.-2019.- Vol. 42, No.1.-P. 78-86.
- 61.Miraglia, R. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in patients with cirrhosis with refractory ascites: comparison of clinical outcomes by using 8-and 10- mm PTFE-covered stents / R. Miraglia, L. Maruzzelli, F. Tuzzolino [et al] // Radiology. – 2017. – Vol. 284, No. 1. – P. 281–288.

62. Mokdad, A.A. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis/ A.A.Mokdad, A.D.Lopez, S. Shahraz [et al] //BMC Med.-2014. Vol.12, No.145.-P.1-24.
63. Monescillo, A. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding/ A. Monescillo, F. Martínez-Lagares, L. Ruiz-del-Arbol [et al] // Hepatology. - 2004. -Vol.40, No.4.-P.793–801.
64. Moon, A.M. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis/ A.A.Mokdad, A.G. Singal, E.B. Tapper //Clin Gastroenterol Hepatol.-2020.-Vol.18, No.12.-P. 2650-2666.
65. Naghavi M. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. Naghavi, H.Wang, R.Lozano [et al] // The Lancet. -2015. -Vol.385, No.9963.-P.117–171.
66. Narahara, Y. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs paracentesis plus albumin in patients with refractory ascites who have good hepatic and renal function: a prospective randomized trial/ Y. Narahara, H.Kanazawa, T.Fukuda [et al] // J Gastroenterol.- 2011. -Vol.46, No.1.-P.78-85.
67. Palmaz, J.C. Expandable intrahepatic portacaval shunt stents: early experience in the dog/ J.C.Palmaz, R.R. Sibbitt, S.R.Reuter [et al] // A.J.R. -1985. -Vol. 145, No.4. - P. 821–825.
68. Pang, N. Body mass index changes after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in individuals with cirrhosis/ N.Pang, C.Zhao, J.Li [et al] //Nutrition.- 2021.- Vol.84, No.111095.-P.1-5.
69. Pant, C. Hepatorenal syndrome in hospitalized patients with chronic liver disease: results from the Nationwide Inpatient Sample 2002-2012/ C.Pant, B.S Jani, M. Desai. [et al] // J Investig Med.- 2016.- Vol.64, No.1.- P.33-38.
70. Philips, C.A. Transjugular-intrahepatic-portosystemic shunt placement at first portal hypertensive decompensation (very-early or ‘anticipant TIPS’) compared to conventional TIPS and standard medical treatment in patients with cirrhosis/ C.A. Philips,

- S. Rajesh, T. George [et al] // *Gastroenterology*. – 2020. - Vol.26, No.37.- P.5561-5596.
- 71.Piecha, F. Ascites control by TIPS is more successful in patients with a lower paracentesis frequency and is associated with improved survival/ F.Piecha, U.K. Radunski, A.K.Ozga [et al] // *JHEP Rep* .-2019.-Vol.1, No.2.-P.90-98.
- 72.Pravisani, R. Splenic artery syndrome as a possible cause of late onset refractory ascites after liver transplantation: Management with proximal splenic artery embolization/ R. Pravisani, U. Baccarani, G. Adani G [et al] // *Transplant Proc*. - 2016. - Vol.48, No.2. -P.377-379.
- 73.Presser, N. Safety and efficacy of splenic artery embolization for portal hyperperfusion in liver transplant recipients: A 5 year experience/ N.Presser, C. Quintini, C.Tom [et al] // *Liver Trans*. - 2015.-Vol.21, No.4.-P.435-41.
- 74.Ren, H. A meta-analysis of combined generic-covered stent-graft with or without bare-metal stent for refractory variceal bleeding/ H. Ren, M. Ding, X. Huang [et al] // *Journal of Minimal Access Surgery*. -2022.-Vol.18, No.4.-P. 560-566.
75. Richter, G.M. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS): a new non operative, transjugular percutaneous procedure/ G.M. Richter, J.C. Palmaz, G. Noldge [et al] // *Radiology*. -1989. -Vol. 29.-P. 406–411.
- 76.Riggio, O. Clinical efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt created with covered stents with different diameters: results of a randomized controlled trial. O. Riggio, L.Ridola, S. Angeloni [et al] // *S J Hepatol*.-2010. -Vol.53, No.2.-P.267-272.
- 77.Ronald, J. Albumin-bilirubin grade versus MELD score for predicting survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation/ J. Ronald, Q. Wang, SS. Choi [et al] // *Diagn Interv Imaging*. -2018. -Vol. 99.-P.163-168.
- 78.Rösch, J. Experimental intrahepatic portacaval anastomosis: use of expandable Gianturco stents. J. Rosch, B.T. Uchida, J.S.Putnam [et al] // *Radiology*. - 1987.- Vol. 162,No.2.- P. 481–485.
- 79.Rösch, J. Transjugular intrahepatic portacaval shunt. An experimental work/ J. Rösch, W. Hanafee, H. Snow [et al] // *Am J Surg*.-1971.- Vol.121, No.5.-P.588–592.

80. Rösch, J. Transjugular portal venography and radiologic portacaval shunt: an experimental study/ J. Rösch, W. Hanafee, H. Snow [et al] // *Radiology*.- 1969. -Vol.92, No.5.-P.1112–1114
81. Rössle, M. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites / M. Rössle, A.Ochs, V.Gülberg [et al] // *N Engl J Med*.-2000.- Vol.342, No.23.-P.1701-1707.
82. Rowley, M.W. Refractory Hepatic Encephalopathy After Elective Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: Risk Factors and Outcomes with Revision/ M.W. Rowley, M. Choi, S. Chen [et al] // *Cardiovasc Intervent Radiol*.- 2018.- Vol.41, No.11.-P.1765-1772.
83. Stefano, F. AISF TIPS Special Conference. Consensus conference on TIPS management: Techniques, indications, contraindications/ S. Faggioli, R. Bruno, W. Debernardi [et al] // *Dig Liver Dis*.-2017. -Vol.49, No.2. -P. 121-137.
84. Saad, W.E. The conventional balloon-occluded retrograde transvenous obliteration procedure: indications, contraindications, and technical applications. W.E. Saad, T. Kitanosono, J. Koizumi [et al] // *J Tech Vasc Interv Radiol*. – 2013. - Vol.16, No.2.- P.101–151.
85. Sarin, S.K. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients/ S.K. Sarin, D. Lahoti, S.P. Saxena [et al] // *Hepatology*. -1992. -Vol.16, No, 6. -P.1343–1349.
86. Sarwar, A. Efficacy of TIPS Reduction for Refractory Hepatic Encephalopathy, Right Heart Failure, and Liver Dysfunction/ A.Sarwar, A.M.Esparaz, N.Chakrala [et al] // *AJR Am JRoentgenol*.-2021.-Vol.216,No.5.-P.1267-1272.
87. Saxon, R.R. Bile duct injury as a major cause of stenosis and occlusion in transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparative histopathologic analysis in humans and swine/ R.R. Saxon, J. Mendel-Hartvig, C.L. Corless [et al] // *J Vasc Interv Radiol*.-1996.-Vol.7,No.4.-P.487–497.

88. Schepis, F. Under-dilated TIPS associate with efficacy and reduced encephalopathy in a prospective, non-randomized study of patients with cirrhosis/ F. Schepis, F. Vizzutti, G. Garcia-Tsao [et al] // Clin Gastroenterol Hepatol. - 2018. -Vol.16, No.7.- P.1153-1162.
89. Sellers, C.M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to liver transplant: Current state and future directions/ C.M. Sellers, N. Nezami, M.L. Schilsky [et al] // Transplant Rev (Orlando).- 2019. -Vol.33. -P.64-71.
90. Sepanlou, S.G. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017/ S.G. Sepanlou, S. Safiri, C. Bisignano [et al] // Lancet Gastroenterol Hepatol.- 2020.-Vol.5, No.3.-P.245-266.
91. Shao, H. Status of transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal hypertension in China: a national survey analysis/ H. Shao, X. Han, J. Zhao [et al] // Port Hypertens Cirrhosis. -2023. -Vol.2, No.8. -P.9-15.
92. Shreve, L. Role of Interventional Radiology in Complications of Portal Hypertension/ L. Shreve, E.W. Lee // Journal of Clinical Gastroenterology.-2019.-Vol. 53, No.5.-P.342-349.
93. Sommer, C.M. Technical and clinical outcome of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: bare metal stents (BMS) versus viatorr stent-grafts (VSG) / C.M. Sommer, T.L. Gockner, U. Stampfl [et al] // Eur J Radiol.- 2012. -Vol.81, No.9. - P.2273-2280
94. Tan, H.K. Long-term clinical outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion/ H.K. Tan, P.D. James, K.W. Sniderman [et al] // Gastroenterol Hepatol.- 2015. - Vol.30, No.2.- P.389- 395.
95. Trebicka, J. Emergency TIPS in a Child-Pugh B patient: when does the window of opportunity open and close? / J. Trebicka // J Hepatol.- 2017. -Vol.66, No.2.-P.442-450.

96. Trieu, H. A new and improves transjugular intrahepatic portosystemic shunt stent graft: Controlled expansion/H.Trieu, E.W. Lee // *Gastrointest Interv.* - 2018.- Vol.7, No.1.-P.18-20.
97. Tripathi, D. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in the management of portal hypertension/ D. Tripathi, A.J. Stanley, P.C.Hayes [et al] // *Gut.* – 2020.- Vol.69, No.7.-P.1173-1192.
98. Vorobioff, J.D. Hepatic venous pressure gradient measurement in pre-primary and primary prophylaxis of variceal hemorrhage/ J.D.Vorobioff, R.J. Groszmann // *Ann Hepatol.*-2013.- Vol.12, No.1.-P.22-29.
99. Wan, Y. Predictors of shunt dysfunction and overall survival in patients with variceal bleeding treated with transjugular portosystemic shunt creation using the fluency stent graft/ Y.Wan, Y.Li, Y.Xu [et al] // *Acad. Radiol.* -2018.- Vol.25, No.7.-P.925–934.
100. Wan, Y.M. Comparison of TIPS alone and combined with partial splenic embolization (PSE) for the management of variceal bleeding / Y.M. Wan, Y.H. Li, Z.Y. Xu [et al] // *Eur Radiol.* – 2019. -Vol.29, No.2. –P.5032–5041.
101. Wang, Q. Eight millimetre covered TIPS does not compromise shunt function but reduces hepatic encephalopathy in preventing variceal rebleeding/ Q. Wang, Y. Lv, M. Bai [et al] // *Hepatol.*- 2017. -Vol. 67, No.3.-P.508-516.
102. Wang, Z. Comparison of the Effects of TIPS versus BRTO on Bleeding Gastric Varices: A Meta-Analysis/ Z.Wang, W.Liu, J. C. Zhao Kageyama [et al] // *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology.* -2020.- Vol.1, No.5143013.-P. 1–9.
103. Weissenborn K. Hepatic encephalopathy: Definition, clinical grading and diagnostic principles/ K. Weissenborn // *Drugs.* – 2019. Vol.79, No.1.-P.5–9.
104. Wiechel, K.L. Tekniken vid perkutan transhepatisk porta-punkton (PTP) (abstr.). *Nord. Med.* -1971.-Vol.86, No.912.

105. Wolter, K. Glue Embolization of Gastroesophageal Varices during Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Improves Survival Compared to Coil-only Embolization—A Single-Center Retrospective Study. K.Wolter, M.Praktiknjo,J.Boie. CardioVascular and Interventional Radiology. -2021.-Vol.44, No. 8. -P.1240-1250.
106. Wong, F. Cirrhotic cardiomyopathy/ F.Wong// Hepatol Int. – 2009. - Vol.3, No.1. -P.294–304.
107. Yamamoto, A. Utility of Coil-Assisted Retrograde Transvenous Obliteration II (CARTO-II) for the Treatment of Gastric Varices/ A.Yamamoto, A. Jogo, K. Kageyama [et al] // Cardiovasc Intervent Radiol.- 2020. - Vol.43.-P.565–571.
108. Yu, J. Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) alone and combined with embolisation for the management of cardiofundal varices: a retrospective study. J.Yu, X. Wang, M.Jiang [et al] // Eur Radiol.-2019.-Vol.29, No.2.-P.699-706.
109. Zhou Zhu, K. Partial splenic embolization for hypersplenism in cirrhosis: A long-term outcome in 62 patients/ K. Zhou Zhu, X. Meng, J. Qian [et al] // Dig Liver Dis.- 2009. Vol.41, No.6. -P.411-416.