

Современные методы диагностики и лечения варикозных вен пищевода и желудка

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, А.В. Волков, Е.В. Максимова, Е.О. Шелихова,
Ю.С. Работягова, Е.В. Семенихина

Modern methods for the diagnosis and management of esophageal and stomach varicose veins

I.L. Klyaritskaia, Y.A. Moshko, A.V. Volkov, E.V. Maksimova, E.O. Shelikhova,
Yu.S. Rabotyagova, E.V. Semenikhina

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, ГБУЗ С «Городская больница №9», отделение гастроэнтерологии, г. Севастополь

Ключевые слова: портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода, варикозное расширение вен желудка, варикозное расширение вен кишечника, диагностика, лечение

Аннотация

Современные методы диагностики и лечения варикозных вен пищевода и желудка

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, А.В. Волков, Е.В. Максимова, Е.О. Шелихова, Ю.С. Работягова, Е.В. Семенихина

Портальная гипертензия часто вызывает развитие варикозных вен пищевода, желудка и кишечника. Варикозные вены желудочно-кишечного тракта представляют собой расширенные подслизистые вены, которые часто развиваются в зонах, соседствующих с сосудистыми желудочно-пищеводными коллатеральными. Развитию данного осложнения способствуют ожирение и злоупотребление алкоголем.

Наиболее серьезным осложнением портальной гипертензии является опасное для жизни кровотечение из варикозных вен пищевода и желудка, которое приводит к высокой смертности. Варикозное расширение вен может наблюдаться не только в пищеводе, но и в желудке и кишечнике.

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: klyra3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Мошко Юрий Александрович, кандидат медицинских наук, доцент ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: crimtj@mail.ru

Максимова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Шелихова Елена Олеговна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ДПО) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Контактная информация: ya.shelih@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Работягова Юлия Сергеевна – ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины). ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. Контактная информация: ylyagabotyagova@gmail.com, 295051, Симферополь, б. Ленина 5/7

Семенихина Елена Валериевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ДПО) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Контактная информация: semenikhina_ekaterina@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Волков Андрей Владимирович, ГБУЗ С «Городская больница №9», заведующий отделением гастроэнтерологии, г. Севастополь

Несмотря на развитие эндоскопического и медикаментозного лечения, ранняя смертность от кровотечений из варикозно расширенных вен до сих пор остается высокой. Рецидивирующее кровотечение из варикозно расширенных вен является распространенным явлением, а в некоторых случаях наблюдается рефрактерное к лечению кровотечение из варикозно расширенных вен.

Разработка и использование современных методов лечения, таких как введение гемостатических препаратов под эндоскопическим ультразвуковым контролем, BRTO и других при варикозно расширенных венах пищевода, желудка и других органов желудочно-кишечного тракта, поможет в дальнейшем снизить заболеваемость и смертность, связанные с кровотечением из варикозно расширенных вен. Дальнейшие исследования факторов риска развития варикозно расширенных вен, механизмов поражения печени и оценки эффективности антифибротических препаратов для предотвращения архитектурных изменений в печени, могут радикальным образом изменить врачебную тактику при портальной гипертензии и ее осложнениях

Ключевые слова: портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода, варикозное расширение вен желудка, варикозное расширение вен кишечника, диагностика, лечение

Abstract

Modern methods for the diagnosis and management of esophagus and stomach varicose veins

I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, A.V. Volkov, E.V. Maksimova, E.O. Shelikhova, Yu.S. Rabotyagova, E.V. Semenikhina

Portal hypertension often causes the development of varicose veins in the esophagus, stomach and intestine. Varicose veins of the gastrointestinal tract are enlarged submucosal veins that often develop in areas adjacent to the vascular gastroesophageal collaterals. The development of this complication is promoted by obesity and alcohol abuse.

The most serious complication of portal hypertension is life-threatening bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach, which leads to high mortality. Varicose veins can be observed not only in the esophagus, but also in the stomach and intestines. Despite the development of endoscopic and drug treatment, early mortality from bleeding from varicose veins still remains high. Recurrent bleeding from varicose veins is common, and in some cases, refractory bleeding from varicose veins is observed.

The development and use of modern treatment methods, such as the introduction of hemostatic drugs under endoscopic ultrasound monitoring, BRTO and others in patients with varicose veins of the esophagus, stomach and other gastrointestinal locations, will help reduce the incidence and mortality associated with bleeding from varicose veins. Further studies of risk factors for varicose veins, liver damage mechanisms, and evaluating the effectiveness of antifibrotic drugs to prevent architectural changes in the liver can radically change the medical tactics for portal hypertension and its complications

Keywords: portal hypertension, varicose veins of the esophagus, varicose veins of the stomach, varicose veins of the intestines, diagnosis, treatment

Патогенез и течение заболевания у пациентов с варикозно расширенными венами желудочно-кишечного тракта

Варикозно расширенные вены желудочно-кишечного тракта представляют собой аномально расширенные подслизистые вены, вызванные портальной гипертензией. Они могут потенциально вызывать опасные для жизни кровотечения. Распространенность варикозного расширения вен увеличивается с тяжестью заболевания печени (класс А по шкале Чайлд-Пью 42,7%, класс В 70,7 и класс С 75,5%) [1, 2].

Частота варикозного расширения вен пищевода у пациентов с циррозом составляет около 5% за первый года и 28% в течение трех лет. Варикозно расширенные вены первой степени прогрессируют до крупных варикозных расширений со скоростью от 10% до 12% ежегодно [3]. Приблизительно у 50% всех пациентов со вновь установленным диагнозом цирроза есть варикозное расширение вен желудоч-

но-кишечного тракта [1]. Ежегодный риск кровотечения из варикозно расширенных вен при первой и третьей-четвертой степени составляет, соответственно, 5% и 15% [4].

Развитие портальной гипертензии при циррозе печени – сложный процесс с нарушениями как портального, так и системного кровообращения. Этиология портальной гипертензии у большинства пациентов в европейских странах – цирроз печени. Нецирротическая портальная гипертензия, как правило, встречается реже и охватывает широкий спектр патологий, обычно сосудистого происхождения [5].

Портальная гипертензия определяется как градиент давления в печеночной вене (HVPG) более 5 мм рт. При определении давления в воротной вене по давлению заклинивания вен печени через бедренную вену в одну из ветвей печеночной вены вводят до упора катетер с надувным баллоном на конце. HVPG является суррогатным средством для измерения давления в воротных венах. Он вычисля-

ется по формуле:

$HVPG = \text{давление заклинивания печеночной вены} - \text{свободное давление в печеночной вене}$

Нормальная HVPG составляет около 3-5 мм рт. Варикозное расширение вен желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) обычно развивается, когда у пациентов $HVPG > 10$ мм рт. ст., а наличие $HVPG > 12$ мм рт. ст. – это фактор риска кровотечения из варикозно расширенных вен. Снижение HVPG до уровня ниже 12 мм рт. ст. или на $\geq 20\%$ от исходного уровня снижает риск начального кровотечения и других осложнений портальной гипертензии (асцит, энцефалопатия) [6].

Прогрессирование повреждения печени при алкогольном и вирусных гепатитах или неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) может привести к увеличению степени варикозного расширения вен, тогда как устранение этиологического фактора может вызывать уменьшение размера или даже исчезновение варикозно расширенных вен у пациентов с алкогольным циррозом [7, 8].

Внутрипеченочная гемодинамика

Нарушения архитектоники

Повреждение клеток печени приводит к превращению печеночных звездчатых клеток в миофибробласты. Это способствуют неоангиогенезу и отложению интерстициального коллагена, что приводит к искажению архитектоники синусоидальной структуры печени [9, 10]. Структурные нарушения сосудов и регенеративные узелки на 2/3 обуславливают увеличение внутрипеченочного сосудистого сопротивления.

Повышенное сосудистое сопротивление

В дополнение к известным анатомическим нарушениям в синусоидальной архитектонике, свою роль в нарушениях портальной гемодинамики играют изменения нейрогормональной регуляции тонуса сосудов. Повреждение печени вызывает увеличение продукции вазоконстрикторов: эндотелина 1 [11, 12] и тромбоспандина A2 [13, 14] и снижение синтеза оксида азота (NO) из-за синусоидальной эндотелиальной дисфункции [15]. Дисбаланс в производстве вазоконстрикторов и вазодилататоров вызывает нарушение вазомоторного контроля, приводящее к дальнейшему увеличению резистентности, и увеличивает внутрипеченочное сопротивление току крови ещё на 1/3 [16, 17].

Внепеченочная гемодинамика

Портальная гипертензия также способствует развитию нейрогормональных изменений в висцеральном кровообращении. Перепроизводство NO в эндотелии надпочечников приводит к снижению висцерального и системного сосудистого сопротивления [18-20]. Кроме того, компенсаторная акти-

вация ренин-ангиотензинового механизма приводит к увеличению сердечного выброса и усилению печеночного кровотока. Также предполагается, что повышение портального давления приводит к перепроизводству ангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста, полученный из тромбоцитов, на уровне микроциркуляции, способствуя ангиогенезу и образованию коллатералей, что способствует формированию варикозно расширенных вен [21, 22].

Этиология

Желудочно-кишечный варикоз развивается как следствие портальной гипертензии. Наиболее распространенная причина портальной гипертензии – цирроз, вызванный злоупотреблением алкоголем, а также в исходе НАСГ и гепатита С. Точная распространенность портальной гипертензии не установлена.

Механизм варикозного кровотечения

Повышенный кровоток через портосистемные коллатерали, вызванный портальной гипертензией, приводит к расширению вен подслизистого сплетения, что вызывает повышенное внутрисосудистое давление и напряжение венозной стенки.

Оценка риска при варикозном кровотечении

Градиент давления в печеночной вене (HVPG) > 12 мм рт.ст.

Повышение портального давления вызывает увеличение тока крови через варикозно расширенные вены и, следовательно, повышение в них гидростатического давления.

При рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с HVPG менее 12 мм рт. ст. кровотечение из варикозно расширенных вен обычно не развивается [23], а $HVPG > 20$ мм рт. ст. было связано с высоким риском кровотечений, неудачного гемостаза и смерти [24]. Снижение повышенного HVPG на 20% и более от исходного уровня уменьшает осложнения портальной гипертензии, включая кровотечение, асцит, энцефалопатию и смерть [25-27].

Размер варикозных узлов

Большие (> 5 мм) варикозно расширенные узлы имеют более высокую склонность к кровотечению из-за повышенного натяжения стенки.

Напряжение стенки узла

Повышенное натяжение стенки и наличие симптома красного рубца (red wale mark), т.е. вытянутой красной прожилки, напоминающей вельветовый рубчик (расширенные капилляры на стенке ва-

рикозного расширения вен) указывают на высокий риск кровотечения.

Другие факторы

Другими факторами риска кровотечений из варикозно-расширенных вен являются:

- коагулопатия
- инфекции
- декомпенсированный цирроз.

Диагностика варикозного расширения вен желудочно-кишечного тракта

Эндоскопия

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) – это «золотой стандарт» диагностики варикозно-расширенных вен пищевода. Основываясь на эндоскопической оценке, они классифицируются [28] на:

- маленькие (<5 мм)
- большие варикозные расширения (> 5 мм)

Недостатки эндоскопии включают риск седации, более высокую стоимость, возможное развитие кровотечений.

Эндоскопическое УЗИ

Эндоскопическое ультразвуковое исследование признано хорошим диагностическим инструментом для оценки состояния варикозно расширенных вен. Эндоскопическое ультразвуковое исследование лучше, чем ЭГДС, обнаруживает варикозное расширение вен желудка, а его способность оценивать анатомию коллатеральных и перфорантных вен делает его отличным выбором для мониторинга ответа на лечение при эндоскопическом лигировании варикозно расширенных вен и прогнозирования рецидива [29-31]. Из-за своей ограниченной доступности эндоскопическое ультразвуковое исследование в настоящее время не рассматривается в качестве основного диагностического метода при варикозно расширенных венах.

Капсульная эндоскопия

Использование капсульной эндоскопии для диагностики и классификации варикозно расширенных вен пищевода отличается высокой точностью диагностики (90%), чувствительностью (83%) и специфичностью (85%) [32]. Недостатком этого метода является неспособность капсульной эндоскопии обнаружить варикозно расширенные вены желудка. Её можно использовать как средство наблюдения за избранными категориями пациентов с высоким риском кровотечений, которые не желают подвергаться более инвазивной традиционной ЭГДС [33, 34]. Одно из исследований показало, что 97% пациентов предпочитают капсульную эндоскопию обычной ЭГДС, как с седацией, так и без неё [34].

Неинвазивные методы исследования

Различные клинические данные, лабораторные тесты и неинвазивные инструментальные исследования рассматривались как средства диагностики клинически значимой портальной гипертензии (HVPG > 12 мм рт.ст.). Однако они не являются достаточно точными, чтобы надежно диагностировать или исключить клинически значимую портальную гипертензию.

Наиболее часто используемыми параметрами для прогнозирования наличия клинически значимой портальной гипертензии и варикозных вен у пациентов с циррозом печени являются транзитная эластография, количество тромбоцитов крови, размеры селезенки, магнитно-резонансная эластография и измерения жесткости селезенки.

Выявление портосистемных коллатералей при ультразвуковом исследовании, компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии свидетельствует о клинически значимой портальной гипертензии и требует проведения эндоскопического исследования [28]. Жесткость печени, измеренная с помощью транзитной эластографии, в сочетании с количеством тромбоцитов, помогут оценить наличие варикозно расширенных узлов с высоким риском кровотечений [35]. Жесткость печени ниже 20 кПа при количестве тромбоцитов более 150.000 в 1 мкл показывает низкую вероятность (менее 5%) наличия варикозно расширенных вен, которые имели бы высокий риск кровотечений [36].

Варикозное расширение вен пищевода

Эпидемиология

Варикозное расширение вен пищевода является наиболее распространенным типом желудочно-кишечного варикоза. Их распространенность среди пациентов класса А по шкале Чайлд-Пью составляет 42,7%, около 70,7% среди пациентов класса В и 75,5% – класса С [1]. Риск кровотечения для мелких и крупных варикозно расширенных вен составляет около 5% и 15% в год, соответственно.

Классификация варикозно расширенных вен пищевода по Raquet [37], модифицированная

Степень I. Варикозные вены, слегка возвышающиеся над слизистой оболочкой

Степень II. Варикозные вены, выступающие на одну треть диаметра просвета и не сжимающиеся при инсuffляции воздухом.

Степень III. Варикозные вены, выступающие в просвет пищевода до 50% его диаметра и контактирующие друг с другом.

Скрининг и эндоскопическое наблюдение при варикозном расширении вен пищевода

Всем пациентам, со вновь установленным диагнозом цирроза печени, следует пройти обследование с целью выявления возможного варикозного расширения вен пищевода. Пациентам с компенсированным циррозом печени без варикозного расширения вен и при отсутствии продолжающегося повреждения печени, эндоскопию следует проводить каждые три года. Больным с компенсированным циррозом печени без варикозного расширения вен, но с продолжающимся повреждением печени (злоупотребление алкоголем, гепатит С) и/или другими заболеваниями, влияющими на состояние печени, например, ожирением, эндоскопическое исследование следует повторять каждые два года.

Пациентам с небольшими варикозными венами без продолжающегося повреждения печени, ЭГДС рекомендуется проводить каждые два года и, если, присутствует продолжающаяся травма печени – каждый год. Лечение больных со средними и крупными узлами должно быть начато на неселективных бета-блокаторах, как вариант лечения можно рассмотреть лигирование. Если пациент постоянно принимает неселективные бета-блокаторы, дальнейшее эндоскопическое наблюдение ему не требуется.

С другой стороны, если для первичной профилактики планируется лигирование варикозно расширенных вен, эндоскопия должна проводиться каждые 1-2 недели до лигирования, а затем повторяться каждые 6-12 месяцев.

Ведение пациентов с варикозным расширением вен пищевода, которые не кровоточили

В качестве первичной профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен у пациентов со средним / большим варикозным расширением вен пищевода можно использовать либо неселективные бета-блокаторы, либо лигирование. Единственными рекомендуемыми неселективными бета-блокаторами являются пропранолол, надолол и карведилол [28,38-42]. Выбор препарата следует делать исходя из стоимости, противопоказаний, доступности и предпочтений пациента. Неселективные бета-адреноблокаторы предпочтительнее лигирования варикозного расширения вен из-за их низкой стоимости, широкой доступности и способности снижать HVPG. Неселективные бета-адреноблокаторы снижают риск кровотечения и других осложнений портальной гипертензии: асцита, энцефалопатии и смерти пациента [27]. Вместе с тем, бета-блокаторы не предотвращают ни развития варикозного расширения вен, ни его прогрессирование от небольших до крупных варикозных расширений [43].

С другой стороны, по сравнению с неселективными бета-адреноблокаторами, лигирование варикозно расширенных вен даёт более высокую ча-

стоту рецидивов этого состояния, не снижает HVPG и требует дополнительного эндоскопического наблюдения. Лигирование приводит также к достаточно серьезным побочным эффектам: кровотечениям, язвообразованию, формированию стриктур, по сравнению с осложнениями, возникающими при применении неселективных бета-адреноблокаторов: слабость, усталость, одышка. Тем не менее, существенной разницы в уровне смертности пациентов между этими двумя методами лечения не наблюдается [44].

Рекомендуется использовать неселективные бета-блокаторы в качестве терапии для первичной профилактики кровотечений из небольших варикозных узлов с признаками высокого риска, таких как наличие признаков «красного рубца» или при декомпенсированном циррозе печени [28,44].

Назначение изосорбида мононитрата, применение склеротерапии, инъекция медицинского клея и установка внутрипеченочного портосистемного стента (TIPS) не используются в качестве первичной профилактики из-за более высокой частоты их побочных эффектов, без снижения смертности.

Использование неселективных бета-адреноблокаторов у пациентов с циррозом печени с рефрактерным асцитом является спорным. Проспективное исследование показало, что использование неселективных бета-адреноблокаторов в этой группе пациентов было связано с повышенной смертностью [45]. Другое исследование также показало повышенный риск повреждения почек, пребывания в стационаре и смертности при использовании неселективных бета-адреноблокаторов со спонтанным бактериальным перитонитом из-за постпарацетезной дисфункции кровообращения [46]. Однако метаанализ 3 рандомизированных контролируемых исследований и 13 наблюдательных исследований (число пациентов = 8279) не выявил существенных различий в смертности или заболеваемости гепаторенальным синдромом и спонтанным бактериальным перитонитом у пациентов с циррозом печени с рефрактерным асцитом при лечении неселективными бета-блокаторами [47]. Из-за опасений по поводу развития возможных побочных эффектов у пациентов с распространенным циррозом, многие врачи сейчас предпочитают лигирование варикозно расширенных вен назначению неселективных бета-блокаторов.

Лечение острых кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода

Общие мероприятия

Все пациенты с острым варикозным кровотечением должны быть госпитализированы в отделение интенсивной терапии на ранней стадии, чтобы можно было своевременно принять меры по защите дыхательных путей и обеспечить стабильную гемодинамику. Прогностическими показателями ранней

смертности от острого кровотечения из варикозно расширенных вен являются HVPG, шкала Чайлд-Пью и шкала MELD.

Показатель MELD > 19 прогнозирует 20% смертность от кровотечения из варикозно расширенных вен [24, 48, 49]. При измерении в течение 24 часов после острого кровотечения HVPG > 20 мм рт. ст. прогнозирует высокий риск раннего кровотечения и смерти [28,38,50]. Шкала Чайлд-Пью также может служить важным средством прогнозирования ранней смертности и стратификации риска у пациентов [51]. Стандартом лечения острых варикозных кровотечений является медикаментозное лечение вазоактивными веществами, антибиотиками, переливанием крови в сочетании с лигированием.

Стратегия «рестриктивного» переливания крови

«Рестриктивной» считается тактика переливания крови, при которой допускается падение уровня гемоглобина крови ниже 70-80 г/л, и лишь затем начинается переливание крови или эритроцитарной массы. Этим рестриктивное переливание отличается от «либерального», которое проводится без задержки.

Всем больным с Hb ниже 70 г/л следует проводить «рестриктивное» переливание эритроцитарной массы для поддержания гемоглобина на уровне 70-80 г/л. Такая тактика оказывает положительный эффект на выживание и снижает потребность в переливании крови [52].

Большинство пациентов с острым кровотечением из варикозно расширенных вен имеют повышенную HVPG (> 12 мм рт. ст.). Дальнейшее повышение HVPG из-за либерального переливания может увеличить риск повторного кровотечения. В недавнем метаанализе частота смерти, потребность в переливании крови и пребывание в стационаре в группе рестриктивного переливания были значительно ниже, чем в группе либерального [53].

Поэтому при ведении пациентов с острым кровотечением из варикозно расширенных вен многие руководящие рекомендуют применять ограниченную тактику переливания крови. Регулярное переливание плазмы и тромбоцитарной масс таким больным в настоящее время не рекомендуется из-за противоречивых данных об их эффективности у пациентов с циррозом печени [28]. Тем не менее, переливание тромбоцитов и плазмы может проводиться некоторым пациентам, у которых наблюдается нестабильность гемодинамики при продолжающемся активном кровотечении из варикозно расширенных вен. В этом случае целевыми показателями являются количество тромбоцитов > 50000 / мкл и МНО < 1,5 [48].

Вазоактивные агенты

Вазоактивные агенты, такие как октреотид, терлипессин, соматостатин и вазопрессин, вызывают висцеральную вазоконстрикцию и, таким образом,

снижают портальное давление. Всем пациентам с подтвержденным или подозреваемым варикозным кровотечением следует начинать введение вазоактивных препаратов как можно раньше и продолжать их в течение 2-5 дней.

Терлипессин – это синтетический аналог вазопрессина. Роль терлипессина в лечении острого кровотечения из варикозно расширенных вен была проанализирована в метаанализе с участием 1609 пациентов из 22 исследований. Отмечено статистически значимое снижение смертности от всех причин в группе, получавшей терлипессин и отсутствие различий в смертности или побочных эффектах с другими средствами купирования кровотечения: соматостатином, октреотидом, вазопрессинном или баллонной тампонадой [54, 55].

Применение вазоактивных агентов уменьшает также потребность в переливании крови и семидневную смертность пациентов [56].

Антибиотики

Бактериальная инфекция считается независимым фактором риска разрыва варикозного расширения вен. Поэтому для уменьшения вероятности развития инфекционных осложнений, рецидивирующих кровотечений и смертности, рекомендуется применение антибиотиков короткими курсами у всех пациентов с кровотечениями из варикозно расширенных вен или подозрением на наличие такого кровотечения [28, 38, 57, 58]. Обычно используются цефалоспорины третьего поколения, обладающие активностью в отношении грамотрицательной флоры. Внутривенный цефтриаксон по 1 г каждые 24 часа в течение 7 дней считается более предпочтительным, чем оральное применение фторхинолонов [28,44].

Тактика у больных, принимающих бета-блокаторы

У большинства пациентов с варикозным кровотечением наблюдается потеря внутрисосудистого объема, что имеет важное значение в развитии артериальной гипотензии. Поэтому во время острого кровотечения из варикозно расширенных вен не следует начинать приём неселективных бета-блокаторов, а если пациент уже принимает эти препараты, то приём следует прекратить. Приём бета-адреноблокаторов следует возобновить после купирования острого состояния, как только достигнут гемостаз и прекращён прием вазоактивных препаратов.

Эндоскопическое лечение

Эндоскопическое вмешательство следует проводить как можно раньше. Диагноз варикозного кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта ставится, когда при ЭГДС отмечается любой из следующих признаков:

1) Видны активно кровоточащие варикозно расширенные вены

2) При осмотре варикозно расширенных вен есть признаки недавнего кровотечения или стигматы высокого риска кровотечений, например, телеангиэктазии, симптомы красного рубца, тромботтарно-фибриновая пробка (с симптомом соска), или «варикоз на варикозе» (развитие мелких варикозных узлов на более крупных, иногда именуемые как «вишнёво-красные узлы»)

3) В желудке отмечается наличие варикозного расширения вен и крови, а других источников кровотечения не отмечено.

Лигирование варикозного расширения вен было впервые предложено для лечения варикозного расширения вен пищевода в 1988 году Van Stiegmann et al. [59]. В настоящее время лигирование варикозного расширения вен считается методом первого ряда в эндоскопическом лечении кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. По сравнению со склеротерапией лигирование варикозного расширения вен имеет лучший гемостаз, более низкую частоту побочных эффектов (язвы, стриктуры), меньшую частоту раннего рецидива кровотечения и ранней смертности. Считается, что более высокая частота рецидивов кровотечения после склеротерапии связана с устойчиво повышенным HVPG, тогда как после лигирования варикозно расширенных вен HVPG возвращается к исходному уровню [60-62]. После лигирования наблюдается несколько более высокая частота рецидивов варикозного расширения вен, чем у больных после склеротерапии. Вероятно, это обусловлено тем, что лигирование неспособно влиять на кровоток через перфорантные и коллатеральные вены пищевода.

Тактика при неэффективном лечении кровотечений

Зонд Сенгстакена-Блэкмора

Если кровотечение из варикозно расширенных вен не удаётся остановить методом лигирования, следует использовать временные гемостатические меры. Они служат переходом к более таким мето-

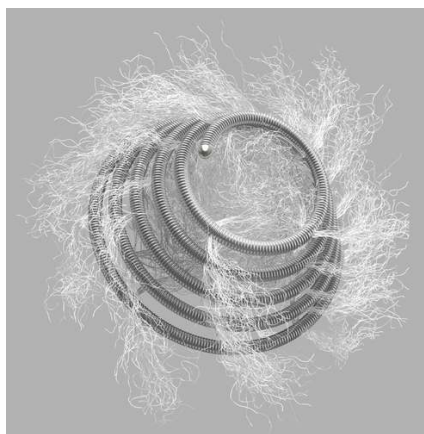


Рис. 1. Спираль Tornado для эмболизации варикозных узлов пищевода и желудка (Cook Medical)

дам, как TIPS или операции по удалению варикозного узла.

Частота успешного гемостаза с использованием трубки Сенгстакена-Блэкмора варьирует (47-80%). Это связано с высокой частотой серьезных нежелательных явлений, включая аспирацию, изъязвление пищевода и редко разрыв пищевода. Зонд Сенгстакена-Блэкмора нельзя оставлять на месте более 24 часов из-за повышенного риска побочных эффектов и высокой частоты повторного кровотечения (50%) [61, 62].

Металлические стенты

Эндоскопически установленные саморасширяющиеся металлические стенты позволяют достичь гемостаза в большинстве случаев (80% -96%). Стенты расширяются внутри пищевода и тампонируют варикозно расширенные вены (рис. 1). Их можно оставлять на месте на срок до 2 недель. Они дают более низкий уровень серьезных нежелательных явлений и реже требуют проведения переливаний крови по сравнению с баллонной тампонадой [63, 64]. Осложнениями этого метода лечения являются миграция стента (28%), повторное кровотечение (16%) и формирование язв. Существенных различий в смертности по сравнению с баллонной тампонадой металлические стенты не дают [65, 66].

Сегодня саморасширяющиеся металлические стенты считаются методом выбора для временного лечения некупируемых кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и их следует применять максимально широко.

TIPS – трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование

TIPS представляет собой шунт между портальной и печеночной веной для снижения портального давления и, следовательно, портальной гипертензии. Пациентам с некупируемым кровотечением из варикозно расширенных вен, несмотря на применение сочетанного консервативного и эндоскопического лечения, показана ранняя, в течение 24 часов, установка TIPS с покрытым тефлоном стентом. Кроме того, при развитии повторного кровотечения (в течение пяти дней после первоначального кровотечения) показано раннее повторное эндоскопическое вмешательство или установка покрытого тефлоном стента TIPS [28, 38, 44].

В метаанализе шести сравнительных исследований трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование сравнивали с медикаментозным и эндоскопическим лечением острого кровотечения из варикозно расширенных вен. В этом исследовании у пациентов с TIPS показатель выживаемости был выше, а частота связанных с кровотечением смертей – ниже по сравнению с консервативным и эндоскопическим лечением. Значительного увеличения частоты печеночной энцефалопатии у пациентов с TIPS не наблюдалось [67].

Осложнения TIPS включают печеночную энце-

фалопатию, сердечную недостаточность и стеноз стента. Частота развития печеночной энцефалопатии составляет около 50% [68].

Абсолютные противопоказания для TIPS включают сердечную недостаточность, тяжелую легочную гипертензию, тяжелую регургитацию трикуспидального клапана, сепсис и непроходимую обструкцию желчных путей.

Относительными противопоказаниями являются тромбоз воротной вены, гепатома, не корригируемая коагулопатия и тяжелая тромбоцитопения (количество тромбоцитов < 20000 / мкл).

Прямой внутривенный шунт

Пациенты, у которых не удалось установить TIPS, а также у тех, у кого имеется измененная анатомия печени, связанная с предшествующей операцией или врожденной аномалией, могут лечиться с помощью прямого внутривенного портосистемного шунта (DIPS) [69]. DIPS является модифицированной процедурой TIPS и включает в себя чрескожную пункцию под ультразвуковым контролем с установкой стента от нижней полой вены до воротной вены через хвостатую долю печени.

Порто-кавальные шунтирующие операции

Хирургическое шунтирование применяется, когда все другие методы лечения кровотечений потерпели неудачу. Портокавальная хирургия приводит к высокой частоте развития энцефалопатии, но позволяет эффективно останавливать кровотечения. В недавно проведенном РКИ, экстренную процедуру TIPS сравнивали с экстренной хирургией шунтирования портокавального отдела, и было отмечено, что операция хирургического шунтирования даёт высокую частоту остановки кровотечений, долгосрочную выживаемость и низкий уровень развития энцефалопатии. Тем не менее, прежде чем использовать оперативное шунтирование в качестве процедуры спасения после неудачного медикаментозного лечения или лигирования, требуется провести больше исследований [70].

Вторичная профилактика

Пациенты, которым проводили лигирование и медикаментозную терапию без TIPS, имеют высокий риск повторного кровотечения. Приблизительно у 60% пациентов случится повторное кровотечение в течение первого года и имеется высокий уровень смертности (до 33%), если не будет проводиться дальнейшее лечение. Первой линией вторичной профилактики варикозного расширения вен и рецидивов кровотечения является комбинированная терапия с использованием неселективных бета-блокаторов (пропранолола и надолола) и лигирование варикозно расширенных вен [71]. TIPS показан, если пациенты не переносят терапию неселективными бета-адреноблокаторами и имеется неудача лигирования варикозно расширенных вен.

Многоцентровое РКИ сравнивало эффективность TIPS и комбинированного лечения, включавшего лигирование варикозно расширения вен или инъекции специального медицинского клея плюс приём неселективных бета-блокаторов. Ни у одного из пациентов в группе TIPS не было зарегистрировано повторного кровотечения по сравнению с группой, которой проводили лигирование варикозного расширения вен или инъекции медицинского клея в сочетании с неселективными бета-блокаторами (29%) без значительной разницы в выживаемости [72].

Варикозное расширение вен желудка

Эпидемиология

Варикозное расширение вен желудка наблюдается реже, чем варикозное расширение вен пищевода и встречается у 20% пациентов с портальной гипертензией [28,73]. Кровотечения из варикозно расширенных вен желудка составляют 20% всех кровотечений из варикозно расширенных вен [38]. Годовая частота кровотечений из варикозно расширенных вен желудка, которые никогда не кровоточили раньше, по сообщениям, составляет 16% в год. Sarin и соавторы [74] классифицировали варикозное расширение вен желудка на основании их местоположения.

Классификация Sarin [74].

- Варикоз 1 типа: расширение варикозно-расширенных вен желудка вдоль малой кривизны. Наблюдается чаще всего и составляет 75% всех варикозно-расширенных вен желудка (Рис. 2);
- Варикоз 2 типа: расширение вдоль большей кривизны
- Изолированный варикоз желудка (ИЖВ) типа 1: изолированный варикоз, в области дна желудка
- Изолированный варикоз желудка типа 2: тело, привратник желудка, антральный отдел желудка.

Предикторы кровотечения из варикозно расширенных вен желудка

- Местоположение (Изолированный варикоз 1 типа > Варикоз 2 типа > Варикоз 1 типа);
- Тяжесть заболевания печени;
- Стигматы с высоким риском кровотечения, такие как знак красного рубца

Варикозные узлы желудка кровоточат реже, но имеют высокую смертность из-за тяжести кровотечения.

Кровотечение из изолированных варикозных узлов связано с самым высоким риском смерти [28, 38, 75].

Диагностика варикозного расширения вен желудка

Диагностика варикозного расширения вен желудка обычно проводится с помощью эндоскопии.

Тем не менее, начавшееся недавно применение эндоскопического ультразвукового исследования увеличило чувствительность обнаружения варикозно расширенных вен желудка. В настоящее время отсутствуют какие-либо рекомендации относительно использования эндоскопии или эндоскопическое ультразвуковое исследование для диагностики варикозно расширенных вен желудка.

Ведение пациентов с варикозным расширением вен желудка, которые не кровоточили

Методы первичная профилактика варикозного расширения вен желудка неизвестны. В настоящее время неселективные бета-адреноблокаторы

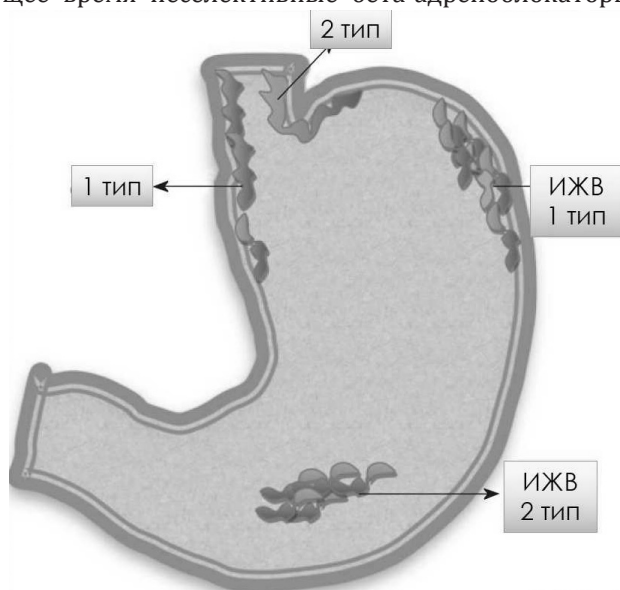


Рис. 2. Классификация варикозно расширенных вен желудка по Sarin [74]

являются первой линией лечения, в значительной степени благодаря их способности предотвращать другие осложнения цирроза печени. Роль эндоскопического введения медицинского клея (N-бутил-2-цианоакрилата) и эндоскопического лигирования в первичной профилактике этого состояния не установлены. Одно исследование показало, что инъекция медицинского клея была связана с более низким кровотечением и смертностью от варикозного расширения вен желудка по сравнению с приёмом неселективных бета-блокаторов [76]. Профилактическая инъекция медицинского клея под контролем эндоскопического УЗИ, также показала свою эффективность, однако необходимы дальнейшие исследования для оценки роли этого метода в первичной профилактике варикозного расширения вен желудка.

Консервативное лечение острого кровотечения из варикозных вен желудка

Консервативное лечение подозреваемого желудочного кровотечения из варикозно расширенных вен желудка аналогично лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода. Оно также может включать мероприятия по защите дыхательных путей, госпитализацию в отделение интенсивной терапии, переливание крови, введение вазоактивных препаратов и антибиотиков.

Эндоскопические методы диагностики и лечения

Диагноз может быть установлен на основании результатов эндоскопического исследования. Во многих практических рекомендациях в качестве первой линии лечения кровотечений из варикозных вен желудка рекомендуются эндоскопические инъекции медицинского клея. Однако такой метод лечения сопряжён с риском развития осложнений, включая венозную и системную тромбоэмболию (тромбоэмболия легочной артерии, инсульт), язвы, затяжное кровотечение, тромбоз селезеночной и портальной вен [77]. Тромбоз воротной вены, вызванный введением медицинского клея, может привести к невозможности дальнейшего проведения TIPS и трансплантации печени. Клеевые эмболы также могут служить очагом инфекции и вызывать рецидивирующую бактериемию [78]. Успешная инъекция медицинского клея требует большого опыта из-за особенностей анатомии желудка. В связи с указанными недостатками клеевой эмболизации, многие медицинские учреждения в качестве первой линии лечения острого кровотечения из варикозных вен желудка используют TIPS [36].

Применение для лечения кровотечений из варикозных вен желудка метода эндоваскулярной эмболизации при помощи спиралей под эндоУЗИ контролем, показало более низкую частоту рецидивов, необходимость переливания крови и смертность по сравнению с инъекциями медицинского клея [79].

Неудача лечения

Пациентам с некупируемым желудочным кровотечением из варикозно расширенных вен желудка, несмотря на эндоскопическое вмешательство, следует проводить баллонную тампонаду зондом Sengstaken-Blakemore или зондом Linton-Nachlas (последний имеет только желудочный баллон) в качестве переходного средства к окончательному лечению (рис. 3). В одном контролируемом исследовании зонд Sengstaken-Blakemore не позволил остановить кровотечение из варикозно расширенных вен желудка ни в одном из случаев, и в 50% случаев гемостаз был достигнут с помощью зонда Linton-Nachlas [62]. Это различие можно объяснить большим желудочным баллоном (500 мл) в зонде Linton-Nachlas по сравнению с меньшим желудочным

баллоном в зонде Sengstaken-Blakemore. Поэтому для остановки кровотечений из варикозно расширенных вен желудка зонд Linton-Nachlas предпочтительнее, чем зонд Sengstaken-Blakemore.

Окклюзированная воздухом ретроградная трансвенозная облитерация

Пациентов с варикозным расширением вен желудка и желудочно-почечными коллатеральными можно лечить с помощью баллон-ассистированной ретроградной трансвенозной окклюзии (BRTO). Эта процедура включает ретроградную, через бедренную или яремную вену, канюляцию каналов оттока, которые дренируют варикозное расширение вен желудка и коллатералей, с применением баллонной окклюзии и эндоваскулярных спиралей и склерозирующих препаратов. Различные исследования оценивали эффективность этого метода при лечении кровотечений из варикозно расширенных вен желудка. Недавний метаанализ показал, что процент успешных исходов составил 97,3%. BRTO может рассматриваться как альтернатива TIPS в лечении кровотечений из варикозно расширенных вен желудка. Ретроспективный обзор 142 пациентов, лечившихся от острого желудочного кровотечения из варикозно расширенных вен, сравнивающий эффективность BRTO ($n = 95$) и TIPS ($n = 47$), показал значительно более низкую частоту повторного кровотечения в группе BRTO (8,6%) по сравнению с TIPS (19,8%) [80] в конце первого года наблюдения. Существенной разницы в смертности не было. BRTO в основном делается в азиатских странах, но в последнее время оно набирает популярность и в Соединенных Штатах Америки [28, 38, 81].

Вторичная профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен желудка

Риск повторного кровотечения среди пациентов, которых лечили инъекциями медицинского клея по поводу кровотечений из варикозно расширенных вен желудка, колебался от 15% до 72% [82-84]. Считается, что метод TIPS превосходит метод эндоскопических инъекций медицинского клея в качестве вторичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен желудка [28]. Тем не менее, метод TIPS не даёт существенного снижения смертности по сравнению с методом инъекций медицинского клея. Возможность использования неселективных бета-адреноблокаторов для вторичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен желудка на сегодняшний день не доказана. Данных об эффективности первичной и вторичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен желудка методами инъекций медицинского клея под эндоскопическим УЗИ-контролем и эндоваскулярной эмболизации при помощи спиралей пока нет.



Рис. 3. Баллон Linton-Nachlas для остановки кровотечений из варикозно расширенных узлов желудка [62]

Эктопический желудочно-кишечный варикоз

Варикозное расширение вен желудочно-кишечного тракта наблюдается в двенадцатиперстной кишке, прямой кишке, толстой кишке, тонкой кишке, желчном пузыре и забрюшинном пространстве. Распространенность эктопического желудочно-кишечного варикоза неизвестна. Согласно одному исследованию, среди пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией, которым проводилась ангиография, у 40% пациентов был варикоз двенадцатиперстной кишки [75]. Эктопический варикоз является причиной от 1% до 5% всех кровотечений из варикозно расширенных вен [85]. Понимание сложной анатомии эктопических варикозных узлов и их анастомозов с брыжеечными венами имеет важное значение для ведения пациентов с такой патологией [36].

Варикозное расширение вен двенадцатиперстной кишки

Варикозное расширение вен двенадцатиперстной кишки чаще наблюдается при нецирротической, внепеченочной портальной гипертензии (например, тромбоз воротной вены, тромбоз селезеночной вены) [85]. Варикозное расширение вен двенадцатиперстной кишки формируется за счет порто-брыжеечного и порто-портального анастомоза. Варикозное расширение вен двенадцатиперстной кишки наблюдается при эндоскопии как расширение подслизистых вен. ЭндоУЗИ значительно лучше в диагностике варикозного расширения вен двенадцатиперстной кишки по сравнению с ЭГДС [86]. Острое варикозное расширение вен двенадцатиперстной кишки обычно лечат эндоскопическим введением медицинского клея. В самой большой серии случаев с участием десяти пациентов с инъекцией варикозного расширения вен двенадцатиперстной кишки, 4 из пяти пациентов с острым кровотечением прошли лечение эндоскопическими

инъекциями медицинского клея, и у них наблюдалась 100% частота гемостаза без последующих рецидивов [86]. Варикозное расширение вен двенадцатиперстной кишки кровоточит при более низком градиенте венозного давления в печени, и поэтому применение TIPS при этом состоянии может оказаться недостаточно эффективным, и может потребоваться дальнейшее применение внутрисосудистой облитерации с помощью инъекции медицинского клея или эмболизации методом BRTO. BRTO также может использоваться для тех пациентов, у которых эндоскопическое лечение оказалось неэффективным, и которые не являются кандидатами на проведение TIPS [87].

Варикозное расширение вен прямой кишки

Варикозное расширение вен прямой кишки обычно возникает в результате портосистемного анастомоза между верхними геморроидальными венами (притоки нижней брыжеечной вены) и средними или нижними геморроидальными венами (притоки подвздошных или пудендальных вен). Распространенность варикозно-расширенных вен прямой кишки у пациентов при портальной гипертензии колеблется от 28% до 56% у пациентов с циррозом печени [88], но чаще встречается у пациентов с внепеченочной обструкцией воротной вены (до 90%) [89]. Эндоскопическое ультразвуковое исследование обладает более высокой чувствительностью для выявления варикозного расширения вен по сравнению с эндоскопией.

Риск кровотечения из варикозно-расширенных вен прямой кишки составляет 8-38% [88]. Варикозно-расширенные вены прямой кишки кровоточат при более низком градиенте венозного давления в печени и может не исчезнуть после лечения методом TIPS. Предпочтительным методом лечения ректального варикоза является эндоскопическое лигирование варикозно-расширенных вен. Оно показало лучшие результаты по сравнению с эндоскопической склеротерапией или инъекциями медицинского клея, однако частота рецидивов при эндоскопическом лигировании варикозно-расширенных вен достаточно высока. Рецидив кровотечения после эндоскопической склеротерапии (33%) наблюдается значительно реже, чем после лигирования (55,6%) [90], однако метод эндоскопической склеротерапии используется редко по причине возникновения после него такого осложнения, как тяжелые язвы прямой кишки. Эмболизация с помощью спиралей и медицинского клея под эндоскопическим ультразвуковым контролем также считается эффективным методом при больших ректальных варикозах, которые не поддаются лигированию варикозно-расширенных вен [91].

Выводы

Разработка и использование современных методов лечения, таких как введение гемостатических препаратов под эндоскопическим ультразвуковым контролем, BRTO и других при варикозно-расширенных венах пищевода, желудка и других органов желудочно-кишечного тракта, поможет в дальнейшем снизить заболеваемость и смертность, связанные с кровотечением из варикозно-расширенных вен. Дальнейшие исследования факторов риска развития варикоза, механизмов поражения печени и оценки эффективности антифибротических препаратов для предотвращения архитектурных изменений в печени, могут радикальным образом изменить врачебную тактику при портальной гипертензии и ее осложнениях.

Литература

1. Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 82-88 (PMID: 17185084 DOI: 10.1016/j.gie.2006.08.023).
2. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995; 22: 332-354 (PMID: 7601427).
3. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, Attili AF, Riggio O. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003; 38: 266-272.
4. North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988; 319: 983-989 (PMID: 3262200 DOI: 10.1056/NEJM198810133191505).
5. Khanna R, Sarin SK. Non-cirrhotic portal hypertension – diagnosis and management. *J Hepatol* 2014; 60: 421-441 (PMID: 23978714 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.08.013).
6. Bosch J, García-Pagán JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003; 361: 952-954 (PMID: 12648985 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12778-X).
7. Baker LA, Smith C, Lieberman G. The natural history of esophageal varices; a study of 115 cirrhotic patients in whom varices were diagnosed prior to bleeding. *Am J Med* 1959; 26: 228-237 (PMID: 13617279).
8. Dagradi AE. The natural history of esophageal varices in patients with alcoholic liver cirrhosis. An endoscopic and clinical study. *Am J Gastroenterol* 1972; 57: 520-540 (PMID: 4538104).
9. Taura K, De Minicis S, Seki E, Hatano E, Iwaisako K, Osterreicher CH, Kodama Y, Miura K, Ikai I, Uemoto S, Brenner DA. Hepatic stellate cells secrete angiopoietin 1 that induces angiogenesis in liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1729-1738 (PMID: 18823985 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.07.065).
10. Thabut D, Shah V. Intrahepatic angiogenesis and sinusoidal remodeling in chronic liver disease: new targets for the treatment of portal hypertension? *J Hepatol* 2010; 53: 976-980 (PMID: 20800926 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.004).
11. Bauer M, Bauer I, Sonin NV, Kresge N, Baveja R, Yokoyama Y, Harding D, Zhang JX, Clemens MG. Functional significance of endothelin B receptors in mediating sinusoidal and extrasinusoidal effects of endothelins in the intact rat liver. *Hepatology* 2000; 31: 937-947 (PMID: 10733551 DOI: 10.1053/he.2000.5922).
12. Kawada N, Tran-Thi TA, Klein H, Decker K. The contraction of hepatic stellate (Ito) cells stimulated with vasoactive substances. Possible involvement of endothelin 1 and nitric oxide in the regulation of the sinusoidal tone. *Eur J Biochem* 1993; 213: 815-823 (PMID: 7682947 DOI: 10.1111/j.1432-1033.1993.tb17824.x).
13. Gracia-Sanchez J, Laviña B, Rodríguez-Villarrupla A, García-Calderó H, Bosch J, García-Pagán JC. Enhanced vasoconstrictor prostanoid production by sinusoidal endothelial cells increases portal perfusion pressure in cirrhotic rat livers. *J Hepatol* 2007; 47: 220-227 (PMID: 17459512 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.03.014).
14. Graupera M, March S, Engel P, Rodés J, Bosch J, García-Pagán JC. Sinusoidal endothelial COX-1-derived prostanoids modulate the hepatic vascular tone of cirrhotic rat livers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G763-G770 (PMID: 15550559 DOI: 10.1152/ajpgi.00300.2004).
15. Shah V, Haddad FG, Garcia-Cardena G, Frangos JA, Mennone A, Groszmann RJ, Sessa WC. Liver sinusoidal endothelial cells are responsible

- for nitric oxide modulation of resistance in the hepatic sinusoids. *J Clin Invest* 1997; 100: 2923-2930 (PMID: 9389760 DOI: 10.1172/JCI119842).
16. Iwakiri Y. Pathophysiology of portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 281-291 (PMID: 24679494 DOI: 10.1016/j.cld.2013.12.001).
17. Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int* 2012; 32: 199-213 (PMID: 21745318 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02579.x).
18. Abraldes JG, Iwakiri Y, Loureiro-Silva M, Haq O, Sessa WC, Groszmann RJ. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G980-G987 (PMID: 16603731 DOI: 10.1152/ajpgi.00336.2005).
19. Tsai MH, Iwakiri Y, Cadelina G, Sessa WC, Groszmann RJ. Mesenteric vasoconstriction triggers nitric oxide overproduction in the superior mesenteric artery of portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 2003; 125: 1452-1461 (PMID: 14598261 DOI: 10.1016/j.gastro.2003.07.014).
20. Iwakiri Y, Tsai MH, McCabe TJ, Gratton JP, Fulton D, Groszmann RJ, Sessa WC. Phosphorylation of eNOS initiates excessive NO production in early phases of portal hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H2084-H2090 (PMID: 12003815 DOI: 10.1152/ajpheart.00675.2001).
21. Huang HC, Haq O, Utsumi T, Sethasine S, Abraldes JG, Groszmann RJ, Iwakiri Y. Intestinal and plasma VEGF levels in cirrhosis: the role of portal pressure. *J Cell Mol Med* 2012; 16: 1125-1133 (PMID: 21801303 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01399.x).
22. Bosch J, Abraldes JG, Fernández M, García-Pagán JC. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 558-567 (PMID: 20561700 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.021).
23. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, Alberts J, Rodes J, Fischer R, Bermann M. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990; 99: 1401-1407 (PMID: 2210246 DOI: 10.1016/0016-5085(90)91168-6).
24. Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, Aracil C, Catalina MV, García-Pagán JC, Bosch J; Spanish Cooperative Group for Portal Hypertension and Variceal Bleeding. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol* 2008; 48: 229-236 (PMID: 18093686 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.10.008).
25. Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, Luca A, Terés J, Escorsell A, Rodés J. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1056-1059 (PMID: 7564785 DOI: 10.1016/S0140-6736(95)91740-3).
26. D'Amico G, García-Pagán JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 2006; 131: 1611-1624 (PMID: 17101332 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.09.013).
27. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, García-Pagán JC, Rodés J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 902-908 (PMID: 12668985 DOI: 10.1053/jhep.2003.50133).
28. García-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017; 65: 310-335 (PMID: 27786365 DOI: 10.1002/hep.28906).
29. Konishi Y, Nakamura T, Kida H, Seno H, Okazaki K, Chiba T. Catheter US probe EUS evaluation of gastric cardia and perigastric vascular structures to predict esophageal variceal recurrence. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 197-203 (PMID: 11818922 DOI: 10.1067/mge.2002.121338).
30. Lee YT, Chan FK, Ching JY, Lai CW, Leung VK, Chung SC, Sung JJ. Diagnosis of gastroesophageal varices and portal collateral venous abnormalities by endosonography in cirrhotic patients. *Endoscopy* 2002; 34: 391-398 (PMID: 11972271 DOI: 10.1055/s-2002-25286).
31. Hammoud GM, Ibdah JA. Utility of endoscopic ultrasound in patients with portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14230-14236 (PMID: 25339809 DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14230).
32. McCarty TR, Afinogenova Y, Njei B. Use of Wireless Capsule Endoscopy for the Diagnosis and Grading of Esophageal Varices in Patients With Portal Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 174-182 (PMID: 27548729 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000589).
33. Annicchiarico BE, Riccioni ME, Siciliano M, Urgesi R, Spada C, Caracciolo G, Gasbarrini A, Costamagna G. A pilot study of capsule endoscopy after a standard meal for the detection and grading of esophageal varices in cirrhotic patients. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 997-1000 (PMID: 25192604 DOI: 10.1016/j.dld.2014.08.030).
34. Laurain A, de Leusse A, Gincul R, Vanbierliet G, Bramli S, Heyries L, Martane G, Amrani N, Serraj I, Saurin JC, Borentain P, Filoche B, Duburque C, Gaudric M, Sogni P, Dumortier J. Oesophageal capsule endoscopy versus oesophago-gastroduodenoscopy for the diagnosis of recurrent varices: a prospective multicentre study. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 535-540 (PMID: 24631032 DOI: 10.1016/j.dld.2014.02.002).
35. Ding NS, Nguyen T, Iser DM, Hong T, Flanagan E, Wong A, Luiz L, Tan JY, Fulforth J, Holmes J, Ryan M, Bell SJ, Desmond PV, Roberts SK, Lubel J, Kemp W, Thompson AJ. Liver stiffness plus platelet count can be used to exclude high-risk oesophageal varices. *Liver Int* 2016; 36: 240-245 (PMID: 26212020 DOI: 10.1111/lin.12916).
36. Umesha Boregowda et al. Update on the management of gastrointestinal varices. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2019 January 21; 10(1): 1-21
37. Paquet, KJ. Prophylactic endoscopic sclerosing treatment of the esophageal wall in varices – A Prospective Controlled Randomized Trial. *Endoscopy* 1982; 14: 4-5
38. Jalan R, Hayes PC. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *British Society of Gastroenterology. Gut* 2000; 46 Suppl 3-4: III1-III15 (PMID: 10862604 DOI: 10.1136/gut.jnl.2015-309262).
39. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, Leithead JA, Therapondos G, McAvoy NC, Stanley AJ, Forrest EH, Hislop WS, Mills PR, Hayes PC. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology* 2009; 50: 825-833 (PMID: 19610055 DOI: 10.1002/hep.23045).
40. Li L, Yu C, Li Y. Endoscopic band ligation versus pharmacological therapy for variceal bleeding in cirrhosis: a meta-analysis. *Can J Gastroenterol* 2011; 25: 147-155 (PMID: 21499579 DOI: 10.1155/2011/346705).
41. Glund LL, Krag A. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD004544 (PMID: 22895942 DOI: 10.1002/14651858.CD004544.pub2).
42. Shah HA, Azam Z, Rauf J, Abid S, Hamid S, Jafri W, Khalid A, Ismail FW, Parkash O, Subhan A, Munir SM. Carvedilol vs. esophageal variceal band ligation in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a multicentre randomized controlled trial. *J Hepatol* 2014; 60: 757-764 (PMID: 24291366 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.11.019).
43. Qi XS, Bao YX, Bai M, Xu WD, Dai JN, Guo XZ. Nonselective beta-blockers in cirrhotic patients with no or small varices: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3100-3108 (PMID: 25780311 DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.3100).
44. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-752 (PMID: 26047908 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022).
45. Serié T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, Moreau R, Lebre C. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2010; 52: 1017-1022 (PMID: 20583214 DOI: 10.1002/hep.23775).
46. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsiac T, Pfisterer N, Kruzic M, Hagemann M, Blacky A, Fertitsch A, Sieghart W, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Reiberger T. Nonselective β blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 1680-1690.e1 (PMID: 24631577 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.005).
47. Facciorusso A, Roy S, Livadas S, Ferrer-Paul A, Wekesa C, Kiliç ID, Chaurasia AK, Sadeg M, Muscatello N. Nonselective Beta-Blockers Do Not Affect Survival in Cirrhotic Patients with Ascites. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 1737-1746 (PMID: 29725793 DOI: 10.1007/s10620-018-5092-6).
48. Reverter E, Tandon P, Augustin S, Turon F, Casu S, Bastiampillai R, Keogh A, Llop E, González A, Seijo S, Berzigotti A, Ma M, Genesca J, Bosch J, García-Pagán JC, Abraldes JG. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 2014; 146: 412-419.e3 (PMID: 24148622 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.018).
49. Al-Freah MA, Gera A, Martini S, McPhail MJ, Denlin J, Harrison PM, Shawcross D, Abeles RD, Taylor NJ, Auszinger G, Bernal W, Henghan MA, Wendon JA. Comparison of scoring systems 1624 (PMID: 17101332 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.09.013).
50. Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmerón JM, García-Pagán JC, Rodés J, Bosch J. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999; 117: 626-631 (PMID: 10464138).
51. Fortune BE, Garcia-Tsao G, Ciarleglio M, Deng Y, Fallon MB, Sigal S, Chalasani NP, Lim JK, Reuben A, Vargas HE, Abrams G, Lewis MD, Hassanein T, Trotter JF, Sanyal AJ, Beavers KL, Ganger D, Thuluvath PJ, Grace ND, Groszmann RJ; Vapreotide Study Group. Child-Turcotte-Pugh Class is Best at Stratifying Risk in Variceal Hemorrhage: Analysis of a US Multicenter Prospective Study. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 446-453 (PMID: 27779613 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000733).
52. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, Graupera I, Poca M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, Guarner-Argente C, Santaló M, Muñoz E, Guarner C. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368: 11-21 (PMID: 23281973 DOI: 10.1056/NEJMoa1211801).
53. Wang J, Bao YX, Bai M, Zhang YG, Xu WD, Qi XS. Restrictive vs liberal transfusion for upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of

- randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6919-6927 (PMID: 24187470 DOI: 10.3748/wjg.v19.i40.6919).
54. Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002147 (PMID: 12535432 DOI: 10.1002/14651858.CD002147).
55. Wang C, Han J, Xiao L, Jin CE, Li DJ, Yang Z. Efficacy of vaso-pressin/terlipressin and somatostatin/octreotide for the prevention of early variceal rebleeding after the initial control of bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Hepatal Int* 2015; 9: 120-129 (PMID: 25788386 DOI: 10.1007/s12072-014-9594-9).
56. Wells M, Chande N, Adams P, Beaton M, Levstik M, Boye E, Mrko-brada M. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1267-1278 (PMID: 22486630 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05088.x).
57. Bernard B, Grangé JD, Kbac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1655-1661 (PMID: 10347104 DOI: 10.1002/hep.510290608).
58. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Glund C, Uribe M. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding – an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 509-518 (PMID: 21707680 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04746.x).
59. Van Stiegmann G, Goff JS. Endoscopic esophageal varix ligation: preliminary clinical experience. *Gastrointest Endosc* 1988; 34: 113-117 (PMID: 3259195 DOI: 10.1016/S0016-5107(88)71274-2).
60. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, Gómez C, López-Balaguer JM, Gonzalez B, Gallego A, Torras X, Soriano G, Sáinz S, Benito S, Balanzó J. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2006; 45: 560-567 (PMID: 16904224 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.05.016).
61. Panés J, Terés J, Bosch J, Rodés J. Efficacy of balloon tamponade in treatment of bleeding gastric and esophageal varices. Results in 151 consecutive episodes. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 454-459 (PMID: 3280273 DOI: 10.1007/BF01536031).
62. Terés J, Cecilia A, Bordas JM, Rimola A, Bru C, Rodés J. Esophageal tamponade for bleeding varices. Controlled trial between the Sengstaken-Blake-more tube and the Linton-Nachlas tube. *Gastroenterology* 1978; 75: 566-569 (PMID: 361485).
63. Dechêne A, El Fouly AH, Bechmann LP, Jochum C, Saner FH, Gerken G, Canbay A. Acute management of refractory variceal bleeding in liver cirrhosis by self-expanding metal stents. *Digestion* 2012; 85: 185-191 (PMID: 22269340 DOI: 10.1159/000335081).
64. Escorsell A, Pavel O, Cárdenas A, Morillas R, Llop E, Villanueva C, García-Pagán JC, Bosch J. Variceal Bleeding Study Group. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology* 2016; 63: 1957-1967 (PMID: 26600191 DOI: 10.1002/hep.28360).
65. Wright G, Lewis H, Hogan B, Burroughs A, Patch D, O'Beirne J. A self-expanding metal stent for complicated variceal hemorrhage: experience at a single center. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 71-78 (PMID: 19879564 DOI: 10.1016/j.gie.2009.07.028).
66. Marot A, Trépo E, Doerig C, Moreno C, Moradpour D, Deltenre P. Systematic review with meta-analysis: self-expanding metal stents in patients with cirrhosis and severe or refractory oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 1250-1260 (PMID: 26472616 DOI: 10.1111/apt.13424).
67. Qi X, Jia J, Bai M, Guo X, Su C, García-Pagán JC, Han G, Fan D. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Acute Variceal Bleeding: A Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 495-505 (PMID: 25127113 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000205).
68. Mamiya Y, Kanazawa H, Kimura Y, Narahara Y, Yamate Y, Nakatsuka K, Sakamoto C. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatal Res* 2004; 30: 162-168 (PMID: 15588782 DOI: 10.1016/j.hepres.2004.09.003).
69. Ward TJ, Techasitth T, Louie JD, Hwang GL, Hofmann LV, Sze DY. Emergent salvage direct intrahepatic portocaval shunt procedure for acute variceal hemorrhage. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 829-834 (PMID: 25881512 DOI: 10.1016/j.jvir.2015.03.004).
70. Orloff MJ, Hye RJ, Wheeler HO, Isenberg JL, Haynes KS, Vaida F, Girard B, Orloff KJ. Randomized trials of endoscopic therapy and transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus portacaval shunt for emergency and elective treatment of bleeding gastric varices in cirrhosis. *Surgery* 2015; 157: 1028-1045 (PMID: 25957003 DOI: 10.1016/j.surg.2014.12.003).
71. Puente A, Hernández-Gea V, Granjera I, Roque M, Colomo A, Poca M, Aracil C, Gich I, Guarnier C, Villanueva C. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: an updated systematic review. *Liver Int* 2014; 34: 823-833 (PMID: 24373180 DOI: 10.1111/liv.12452).
72. Holster IL, Tjwa ET, Moelker A, Wils A, Hansen BE, Vermeijden JR, Scholten P, van Hoek B, Nicolai JJ, Kuipers EJ, Pattynama PM, van Buuren HR. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy + β -blocker for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2016; 63: 581-589 (PMID: 26517576 DOI: 10.1002/hep.28318).
73. Ryan BM, Stockbrugger RW, Ryan JM. A pathophysiologic, gastroenterologic, and radiologic approach to the management of gastric varices. *Gastroenterology* 2004; 126: 1175-1189 (PMID: 15057756 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.01.058).
74. Sarin SK, Laboti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992; 16: 1343-1349 (PMID: 1446890).
75. Gulambusein AF, Kamath PS. The epidemiology and pathogenesis of gastrointestinal varices. *Tech Gastrointest Endosc* 2017; 19: 62-68 (DOI: 10.1016/j.tgie.2017.03.005).
76. Mishra SR, Sharma BC, Kumar A, Sarin SK. Primary prophylaxis of gastric varices comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2011; 54: 1161-1167 (PMID: 21145834 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.09.031).
77. Cheng LF, Wang ZQ, Li CZ, Lin W, Yeo AE, Jin B. Low incidence of complications from endoscopic gastric variceal obturation with butyl cyanoacrylate. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 760-766 (PMID: 20621678 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.05.019).
78. Wright G, Matull WR, Zambreaun L, O'Neill S, Smith R, O'Beirne J, Morgan MY. Recurrent bacteremia due to retained embolized glue following variceal obliteration. *Endoscopy* 2009; 41 Suppl 2: E56-E57 (PMID: 19319779 DOI: 10.1055/s-2008-1077564).
79. Romero-Castro R, Ellrichmann M, Ortiz-Moyano C, Subtil-Inigo JC, Junquera-Florez F, Gornals JB, Repiso-Ortega A, Vila-Costas J, Marcos-Sanchez F, Muñoz-Navas M, Romero-Gomez M, Brullet-Benedi E, Romero-Vazquez J, Caunedo-Alvarez A, Pelliver-Bautista F, Herreras-Gutierrez JM, Fritscher-Ravens A. EUS-guided coil versus cyanoacrylate therapy for the treatment of gastric varices: a multicenter study (with videos). *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 711-721 (PMID: 23891417 DOI: 10.1016/j.gie.2013.05.009).
80. Lee SJ, Kim SU, Kim MD, Kim YH, Kim GM, Park SI, Won JY, Lee DY, Lee KH. Comparison of treatment outcomes between balloon-occluded retrograde transvenous obliteration and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for gastric variceal bleeding hemostasis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 1487-1494 (PMID: 28085232 DOI: 10.1111/jgh.13729).
81. Park JK, Saab S, Kee ST, Busuttill RW, Kim HJ, Durazo F, Cho SK, Lee EW. Balloon-Occluded Retrograde Transvenous Obliteration (BRTO) for Treatment of Gastric Varices: Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1543-1553 (PMID: 25519690 DOI: 10.1007/s10620-014-3485-8).
82. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Chiang HT. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology* 2001; 33: 1060-1064 (PMID: 11343232 DOI: 10.1053/jhep.2001.24116).
83. Mishra SR, Chander Sharma B, Kumar A, Sarin SK. Endoscopic cyanoacrylate injection versus beta-blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: a randomized controlled trial. *Gut* 2010; 59: 729-735 (PMID: 20551457 DOI: 10.1136/gut.2009.192039).
84. Soebendra N, Grimm H, Nam VC, Berger B. N-butyl-2-cyanoacrylate: a supplement to endoscopic sclerotherapy. *Endoscopy* 1987; 19: 221-224 (PMID: 3500847 DOI: 10.1055/s-2007-1018288).
85. Henry ZH, Caldwell SH. Management of bleeding ectopic varices. *Tech Gastrointest Endosc* 2017; 19: 101-107 (DOI: 10.1016/j.tgie.2017.03.007).
86. Rana SS, Bhasin DK, Sharma V, Chaudhary V, Sharma R, Singh K. Clinical, endoscopic and endoscopic ultrasound features of duodenal varices: A report of 10 cases. *Endosc Ultrasound* 2014; 3: 54-57 (PMID: 24949411 DOI: 10.4103/2303-9027.121243).
87. Copelan A, Chehab M, Dixit P, Cappell MS. Safety and efficacy of angiographic occlusion of duodenal varices as an alternative to TIPS: review of 32 cases. *Ann Hepatol* 2015; 14: 369-379 (PMID: 25864218).
88. Ganguly S, Sarin SK, Bhatia V, Laboti D. The prevalence and spectrum of colonic lesions in patients with cirrhotic and noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 1995; 21: 1226-1231 (PMID: 7737627 DOI: 10.1016/0270-9139(95)90041-1).
89. Chawla Y, Dilawari JB. Anorectal varices—their frequency in cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertension. *Gut* 1991; 32: 309-311 (PMID: 2013427).
90. Sato T, Yamazaki K, Akaike J, Toyota J, Karino Y, Ohmura T. Retrospective analysis of endoscopic injection sclerotherapy for rectal varices compared with band ligation. *Clin Exp Gastroenterol* 2010; 3: 159-163 (PMID: 21694861 DOI: 10.2147/CEG.S15401).
91. Weiert F, Shah JN, Marson FP, Binnmoeller KF. EUS-guided coil and glue for bleeding rectal varix. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 915-916 (PMID: 22172480 DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.027).