

Эластография печени и селезенки в диагностике внепеченочной обструкции воротной вены: пилотное исследование

М.Ю. Надинская¹, Е.О. Люсина¹, Ч.С. Павлов^{1,2}

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский отдел инновационной терапии Научно-образовательного клинического центра инновационной терапии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Liver and spleen elastography in diagnosis of extrahepatic portal vein obstruction: pilot study

M.Yu. Nadinskaya¹, Ye.O. Liusina¹, Ch.S. Pavlov^{1,2}

¹ Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university» Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Scientific and educational clinical center of innovative therapy, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель исследования. Определить значение эластографии печени и селезенки в диагностике внепеченочной обструкции воротной вены – «нецирротического» тромбоза воротной вены (ТВВ).

Материал и методы. В группу исследования были включены 19 пациентов в возрасте от 21 года до 76 лет с наличием ТВВ, установленным на основании результатов мультиспиральной компьютерной томографической ангиографии, у которых отсутствовали опухоли печени / панкреатобилиарной зоны и цирроз печени (ЦП). Группу сравнения составили 23 больных НСВ-ЦП класса А по Child-Pugh. В обеих группах оценивали анамнез портальной гипертензии; уровень тромбоцитов, альбумина, аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз; протромбиновый тест по международному нормализованному отношению; размер варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП); продольный размер селезенки по результатам ультразвукового исследования (УЗИ); плотность печени и селезенки.

Aim of investigation. To estimate diagnostic value of liver and spleen elastography in patients with extrahepatic portal vein obstruction – non-cirrhotic portal vein thrombosis (PVT).

Material and methods. The study group: 19 patients (Age 21–76 years) with PVT diagnosed by multispiral computed angiography without liver/pancreatobiliary tumors and/or liver cirrhosis (LC). The comparison group included 23 patients with LC Child-Pugh class A. Past history of portal hypertension, platelet count, serum albumin level, alanine and aspartate aminotransferase level; prothrombin according to international normalization ratio; grade of esophageal varices (EV); spleen longitudinal size according to abdominal ultrasound, liver and spleen stiffness were evaluated in both groups.

Results. The group of patients with non-cirrhotic PVT was characterized by presence of clinically significant portal hypertension (EV, splenomegaly and hypersplenism). Following causes for PVT were established:

Надинская Мария Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: marianad@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Nadinskaya Maria Yu. – MD, lecturer of the chair of internal disease propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: marianad@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Получено: 04.04.16
Received: 04.04.16

Результаты. Группа пациентов с «нецирротическим» ТВВ характеризовалась наличием клинически значимой портальной гипертензии (ВРВП, сплено-мегалия и гиперспленизм). Причинами развития ТВВ служили системные факторы: миелопролиферативные заболевания, мутация G20210A в гене протромбина, и локальные факторы: осложнения после оперативных вмешательств на панкреато-билиарной системе, омфалит и пупочный сепсис в раннем неонатальном периоде.

Девять пациентов в течение 1–2 лет до поступления в клинику находились под наблюдением в различных медицинских учреждениях с диагнозом «криптогенный цирроз печени». Показатели плотности печени у всех пациентов составили от 2,8 до 11,5 кПа. Степень выраженности ВРВП имела тенденцию к нарастанию с увеличением показателей плотности селезенки.

При сравнении групп больных с «нецирротическим» ТВВ и с HCV-ЦП класса А по Child–Pugh выявлены статистически значимые различия между ними по уровню аминотрансфераз, которые были повышены в 1,5–2 раза у больных ЦП ($p < 0,0001$). По показателям белоксинтетической функции печени и выраженности тромбоцитопении группы не различались. ВРВП статистически значимо чаще выявлялись у больных с «нецирротическим» ТВВ, чем в группе сравнения ($p = 0,028$). Установлены статистически значимые различия между группами по показателям плотности печени: у пациентов с «нецирротическим» ТВВ медиана плотности печени составила 5,6 кПа, у больных ЦП – 20,6 кПа ($p < 0,0001$).

Выводы. Проведение эластографии печени целесообразно у больных с впервые выявленной портальной гипертензией и ТВВ. Для дифференциального диагноза между ТВВ, обусловленным ЦП и «нецирротическими» причинами, можно использовать точку разделения 11,5 кПа. Для построения многофакторной модели необходимо дальнейшее проведение исследований с большим числом пациентов. Диагностическое значение исследования плотности селезенки как метода неинвазивной оценки выраженности портальной гипертензии у больных с «нецирротическим» ТВВ подтверждают опубликованные данные. Для определения точки разделения с целью прогнозирования развития ВРВП и кровотечений у больных этой категории требуются большее число пациентов и учет «вмешивающихся» факторов. **Ключевые слова:** эластография, печень, селезенка, диагностика, внепеченочная обструкция воротной вены.

systemic factors — myeloproliferative diseases, G20210A prothrombin gene mutation, and local factors: complications after pancreatobiliary surgery, omphalitis and neonatal umbilical sepsis.

Nine patients, 1 to 2 years prior to hospitalization, were previously misclassified as «cryptogenic liver cirrhosis» in various medical institutions. Liver stiffness in PVT group was 2,8–11,5 kPa. The grade of EV tended to increase along with progression of the spleen stiffness. Statistically significant difference in serum aminotransferases levels in non-cirrhotic PVT vs Child-Pugh class A HCV-LC was observed: enzyme levels were 1,5–2 fold higher in LC ($p < 0,0001$). No differences in the protein-synthetic liver function and severity of thrombocytopenia were found. Prevalence of EV was higher in non-cirrhotic group ($p = 0,028$.) Statistically significant differences between groups in a liver stiffness were revealed: in non-cirrhotic PVT patients the median liver stiffness was 5,6 kPa, in LC patients it was 20,6 kPa, ($p < 0,0001$).

Conclusions. Liver elastography is rational in patients with primary diagnosed portal hypertension and PVT. For the differential diagnosis between LC-related PVT and the non-cirrhotic PVT the cut-off value of 11,5 kPa can be applied. Plotting of multifactorial model requires further studies with larger number of patients. Diagnostic value of spleen stiffness measurement as method for noninvasive diagnostic of degree of portal hypertension in non-cirrhotic PVT has been confirmed by the published data. Estimation of a cut-off value to predict EV development and EV bleeding in these patients requires larger number of patients and considering confounding factors.

Key words: elastography, liver, spleen, diagnosis, extrahepatic portal vein obstruction.

Для цитирования: Надинская М.Ю., Люсина Е.О., Павлов Ч.С. Эластография печени и селезенки в диагностике внепеченочной обструкции воротной вены: пилотное исследование. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(4):62-70.

For citation: Nadinskaya M.Yu., Liusina Ye.O., Pavlov Ch.S. Liver and spleen elastography in diagnosis of extrahepatic portal vein obstruction: pilot study. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016;26(4):62-70.

Введение

Синдром *портальной гипертензии* (ПГ) развивается при повышении давления в системе

воротной вены (ВВ). Основными клиническими проявлениями служат: *варикозное расширение вен пищевода и желудка* (ВРВП и ВРВЖ), сплено-мегалия с развитием гиперспленизма, асцит

Таблица 1

Этиологические факторы ТВВ [модифицировано по Valla D.C., 2016]

Локальные факторы		Системные факторы
<p>Цирроз печени</p> <p>Злокачественные опухоли</p> <ul style="list-style-type: none"> • Печени • Желчного пузыря / протоков • Поджелудочной железы • Метастазы в печени <p>Острые хирургические/воспалительные заболевания</p> <ul style="list-style-type: none"> • Аппендицит • Холецистит • Панкреатит • Дивертикулит • Абсцесс печени • Флебит пупочной вены • Воспалительные заболевания кишечника • Болезнь Бехчета <p>Другие факторы</p> <ul style="list-style-type: none"> • Киста общего желчного протока • Рак мочевого пузыря • Шистосомоз • Проживание в высокогорных районах 	<p>Осложнения вмешательств</p> <ul style="list-style-type: none"> • Операции на печени и желчных путях • Спленэктомия • Колэктомия • Операции на желудке • Трансъюгулярное внутривенное шунтирование • Эндоскопическое склерозирование вен пищевода • Химиоэмболизация, радиочастотная абляция, введение алкоголя в опухоль • Трансплантация печени • Катетеризация пупочной вены у новорожденных <p>Неопухоловое затруднение оттока крови</p> <ul style="list-style-type: none"> • Синдром Бадда–Киари • Фокальная нодулярная гиперплазия • Синдром синусоидальной обструкции 	<p>Врожденные</p> <ul style="list-style-type: none"> • Мутация фактора V Лейден • Мутация G20210A в гене протромбина • Полиморфизм TT677 метилентетрагидрофолатредуктазы • Серповидно-клеточная анемия <p>Приобретенные</p> <ul style="list-style-type: none"> • Миелопролиферативные заболевания • Пароксизмальная ночная гемоглобинурия • Антифосфолипидный синдром • Нефротический синдром • Прием пероральных контрацептивов • Беременность <p>Врожденные/приобретенные</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дефицит антитромбина III • Дефицит протеина С • Дефицит протеина S • Гипергомоцистеинемия

и печеночная энцефалопатия. Кровотечение из ВРВП — наиболее тяжелое осложнение, приводящее к смерти 10–20% пациентов в ближайшие 6 нед после его возникновения [1].

Самая частая причина возникновения ПГ — цирроз печени (ЦП); среди других причин основное место занимают сосудистые заболевания: синдром Бадда–Киари и *внепеченочная обструкция ВВ* (ВПОВВ) вследствие ее тромбоза [1, 2]. В числе этиологических факторов *тромбоза ВВ* (ТВВ) на первом месте находится ЦП, который обуславливает около 1/3 всех случаев ТВВ, на втором и третьем местах — опухоли органов брюшной полости и тромбофилии (по 21%), далее следуют *миелопролиферативные заболевания* (МПЗ) и локальные факторы [3, 4]. Таким образом, ЦП служит основной причиной развития одновременно двух форм ПГ — внутривенной и подпеченочной.

Благодаря доступности визуальных методов диагностики, таких как *ультразвуковое исследование с доплерографией* (доплер-УЗИ) и *мультиспиральная компьютерная томографическая ангиография* (МСКТ-ангиография), существенно повысилась частота обнаружения ТВВ. В том случае, если впервые выявлена ПГ и обнаружен ТВВ у пациента без анамнеза и явных причин развития хронического заболевания печени с нормальными или незначительно измененными *печеночными функциональными тестами* (ПФТ),

возникает необходимость проведения дифференциального диагноза между латентно протекающим ЦП класса А по Child–Pugh, осложненным развитием ТВВ, и «нецирротическим» ТВВ. В первом случае дальнейший диагностический поиск будет направлен на расшифровку этиологии ЦП, во втором — на выявление причин развития ТВВ (табл. 1).

Для проведения дифференциального диагноза предложены инвазивные вмешательства: измерение печеночного венозного градиента давления и биопсия печени. В качестве альтернативы рассматривают неинвазивный метод — оценку плотности ткани печени с помощью эластографии [1]. По данным Кокрановского обзора 2015 г., этот метод можно применять для исключения ЦП у больных с алкогольной болезнью печени. Для точки разделения 12,5 килопаскаль (кПа) чувствительность составляет 95%, специфичность — 71% [5]. Помимо диагностики собственно ЦП, эластографию печени используют в оценке осложнений ПГ. Так, при вирусном ЦП показатели плотности 20–25 кПа рассматривают как пороговые значения для развития ВРВП [1].

В последние годы определение плотности селезенки стали применять в дополнение к эластографии печени для оценки прогрессирования заболевания и прогнозирования развития ВРВП. У больных с хроническими заболеваниями печени установлена прямая корреляция плотности

селезенки с печеночным венозным градиентом давления [6, 7]. В исследовании, проведенном Р. Sharma и соавт. [8], значение плотности селезенки 40,8 кПа и более предсказывало развитие ВРВП у больных ЦП с чувствительностью 94% и специфичностью 76%, дополнительная оценка плотности печени с точкой разделения 27,3 кПа повышала специфичность обнаружения ВРВП до 90%. Близкие к этим значения получены в исследовании, выполненном Y.L. Guo и соавт. [9], в котором для предсказания развития больших размеров ВРВП у больных ЦП была предложена точка разделения 23,4 кПа для плотности печени и 40,3 кПа для плотности селезенки. Установлено, что эластографию селезенки можно применять для оценки не только прогрессирования ПГ, но и уменьшения ее выраженности после трансъюгулярного внутрипеченочного шунтирования и трансплантации печени [10–12]. Оценку плотности селезенки используют не только в гепатологической практике. Так, A. Iurlo и соавт. [13] предлагают проводить непрямую оценку степени выраженности фиброза костного мозга у пациентов с первичным миелофиброзом по показателям плотности селезенки.

У больных с «нецирротическим» ТВВ плотность печени оценена в двух исследованиях, селезенки — в одном. Средние показатели плотности печени составили 6,4–6,7 кПа и были статистически значимо ниже, чем у больных ЦП [14, 15]. Точка разделения плотности селезенки 42,8 кПа позволяла предположить наличие кровотечений в анамнезе с чувствительностью 88% и специфичностью 94% [15].

Таким образом, проведенные к настоящему времени исследования позволяют рассматривать эластографию печени как возможный инструмент диагностики (исключение ЦП) и эластографию селезенки как неинвазивный метод оценки и выраженности ПГ у пациентов с «нецирротическим» ТВВ.

Цель и задачи исследования

Цель: определить значение эластографии печени и селезенки в диагностике внепеченочной обструкции воротной вены — «нецирротического» ТВВ.

Задачи

- Проведение эластографии печени и селезенки пациентам с «нецирротическим» ТВВ и сопоставление полученных данных с основными клиническими характеристиками и лабораторными параметрами.

- Сравнительная оценка основных клинических и лабораторных показателей, а также показателей, полученных при эластографии печени и селезенки, у пациентов с «нецирротическим» ТВВ и больных ЦП класса А по Child–Pugh.

Материал и методы исследования

Критерии включения и исключения

В группу исследования были включены 19 пациентов, соответствовавших следующим критериям: возраст 18 лет и более, наличие ВПОВВ в виде ТВВ, отсутствие опухолей печени и панкреатобилиарной зоны, отсутствие ЦП, наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании. Диагноз ТВВ устанавливали на основании результатов МСКТ-ангиографии согласно критериям последнего консенсуса по ПГ (Baveno VI): наличие тромба в просвете ВВ и, возможно, в других сегментах портальной венозной системы или обнаружение *кавернозной трансформации ВВ* (КТВВ) с признаками ПГ [1]. Эта группа обозначена как «нецирротический» ТВВ.

Группу сравнения составил 51 пациент с НСВ-ЦП класса А по Child–Pugh из ретроспективной группы. Эластографию печени и селезенки больным проводили в рамках оценки ее роли в прогнозировании развития осложнений ЦП. Критерии включения в эту группу: возраст 18 лет и более, наличие ЦП, отсутствие опухолей печени и панкреатобилиарной зоны, отсутствие ВПОВВ по данным МСКТ-ангиографии, наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании. Из этой группы рандомизированно были выбраны 23 человека, подобранных по полу для группы исследования. Подбор по возрасту был невозможен ввиду значительных различий по этому параметру между группами.

Отсутствие или наличие ЦП, а также отсутствие опухолей печени и панкреатобилиарной системы в обеих группах устанавливали на основании результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований.

Критерии исключения из исследования для обеих групп: невозможность проведения эластографии, наличие асцита и признаков острой печеночной недостаточности, беременность, наличие установленного кардиовертер-дефибриллятора.

Методы исследования

У всех пациентов в обеих группах анализировали анамнез ПГ (длительность симптомов, наличие пищеводно-желудочных кровотечений, хирургические пособия), проводили анализы крови: клинический, биохимический и коагулограмма, *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС) и *ультразвуковое исследование* (УЗИ) органов брюшной полости.

Для оценки плотности печени и селезенки выполняли эластографию на аппарате «Fibroscan» («Echosens», Франция). Исследование проводили согласно рекомендациям Европейской федерации

обществ по ультразвуковой диагностике в медицине: натощак (минимум 6 ч голодания) и после УЗИ органов брюшной полости. Во время проведения эластографии печени пациент находился в положении лежа на спине, правая рука заведена за голову, тело максимально изогнуто влево. Трансдюсер датчика устанавливали в шестом–восьмом межреберье по *l. medioclavicularis dextra* в проекции правой доли печени на участке, свободном от сосудистых структур. Зона фокусировки датчика 25–65 мм от поверхности кожи. Выполняли 10 достоверных замеров, по результатам которых с помощью программы вычисляли результирующую величину эластичности печени, выраженную в килопаскалях. Диапазон измерений аппарата от 0 до 75 кПа. Допустимый *интерквартильный размах* (ИКР) – не более ¼ показателя эластичности [16, 17]. Определение плотности селезенки проводили по методике, аналогичной использованной при исследовании печени, в положении пациента лежа на животе. Наиболее удаленную от левой почки точку для установки датчика определяли под УЗ-контролем по *ll. axillaris posterior* и *scapularis sinistra* [6].

Исследование проведено с 01.11.2015 по 01.06.2016. Клиническая база: отделение гепатологии Клиники протеевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2.

Статистический анализ

В статистический анализ включали: анамнез ПГ; уровень тромбоцитов, альбумина, аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АЛТ и АсАТ); протромбиновый тест, который оценивали по *международному нормализованному отношению* (МНО); степень ВРВП; продольный размер селезенки по результатам УЗИ; показатели плотности печени и селезенки.

Процедуры статистического анализа выполняли с помощью статистических пакетов STATISTICA 10 и IBM SPSS 21. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. В том случае, если достигнутый уровень значимости статистического критерия превышал эту величину, принимали нулевую гипотезу.

Распределение большинства количественных признаков отличалось от нормального (критерии Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова). Количественные признаки представлены как *Me* [25–75% ИКР], где *Me* – медиана, 25–75% ИКР – первый и третий квартили. Для проверки статистических гипотез применяли критерии: χ^2 , точный критерий Фишера, *U*-критерий Манна–Уитни.

Результаты 1. Характеристика группы «нецирротический» ТБВ

В группу «нецирротического» ТБВ были включены 4 мужчин и 15 женщин, возраст пациентов варьировал от 21 года до 76 лет. Во время дебюта заболевания причинами обращения за медицинской помощью служили: у 8 пациентов – «случайное» обнаружение спленомегалии или ВРВП при обследовании по поводу других заболеваний, у 3 – эпизоды абдоминальной боли, у 3 – кровотечение из ВРВП, у одной больной – асцит, у остальных симптомы, не связанные с ПГ. У всех пациентов в анамнезе отсутствовали факторы риска, а при объективном исследовании – признаки хронических заболеваний печени; основным клиническим симптомом служила пальпируемая спленомегалия (от 2 до 9 см из-под края левой реберной дуги).

На момент начала исследования длительность анамнеза ПГ составила от 4 мес до 31 года. Для профилактики кровотечений шунтирующие операции произведены 6 пациентам, эндоскопическое лигирование – 4. Наличие ВРВП на момент исследования установлено у 15 пациентов, у 5 из них размер вен превышал 5 мм. Согласно данным анамнеза, у 15 пациентов (у 4 в анамнезе спленэктомия) продольный УЗ-размер селезенки составил от 12 до 22,5 см; 9 больных в течение от 1 года до 2 лет до поступления в клинику находились под наблюдением в различных медицинских учреждениях с диагнозом «криптогенный цирроз печени».

Всем пациентам проведены исследования, на основании результатов которых были исключены опухоли печени и панкреатобилиарной системы, а также наиболее частые причины развития ЦП: вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, аутоиммунные и холестатические заболевания, болезнь Вильсона–Коновалова, наследственный гемохроматоз.

Согласно результатам МСКТ-ангиографии, у 8 пациентов обнаружен тромб в просвете ВВ, у 5 из них с распространением в селезеночную и/или верхнюю брыжеечную вены; формирование КТБВ отмечено у 11 пациентов.

Изучены локальные и системные факторы риска возникновения «нецирротического» ТБВ (см. табл. 1): у 2 пациенток установлен диагноз МПЗ – эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз, у одного больного выявлена мутация G20210A в гене протромбина в гетерозиготном состоянии, у 7 определены локальные факторы: у 3 – осложнения после оперативных вмешательств на панкреатобилиарной системе, у 4 – омфалит и пупочный сепсис в раннем неонатальном периоде.

При анализе данных анамнеза и результатов анализов, выполненных в рамках исследования,

Таблица 2

Сравнение групп «нецирротический» ТВВ и HCV-ЦП класса А по Child–Pugh

Признак	HCV-ЦП (n=23) Me [ИКР]	ВПОВВ (n=19) Me [ИКР]	P
Мужчины / женщины, абс.число	6 / 17	4 / 15	
Возраст, годы	54 [49; 57]	40 [35; 49]	<0,01
АлАТ, ед/л	60 [36; 98]	27 [16; 30]	<0,0001
АсАТ, ед/л	80 [47; 112]	29 [21; 34]	<0,0001
Альбумин, г/л	38 [35; 42]	37 [34; 41]	ns*
МНО	1,1 [1; 1,3]	1,2 [1,2; 1,3]	ns
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	90 [71; 110]	117 [90; 189]**	ns
Тромбоциты $<100 \times 10^9$ /л, абс.число (%)	14 (61)	6 из 14** (43)	ns
Длительность анамнеза портальной гипертензии, мес	31 [13; 41]	54 [24; 138]	<0,05
Пищеводно-желудочные кровотечения, абс.число	2	3	ns
Шунтирующие операции, абс.число	0	6	0,005
ВРВП, абс.число (%)	10 (43)	15 (79)	0,028
Продольный размер селезенки, мм	156 [132; 162]	151 [141; 172]	ns
Плотность печени, кПа	20,6 [16,9; 28,1]	5,6 [5,0; 8,6]	<0,0001
Плотность селезенки, кПа	51 [41; 70]	75 [41; 75]	ns
Плотность селезенки 75 кПа, абс.число (%)	5 (22)	8 из 14** (57)	0,039

* ns – non significant (статистически незначимо; $p \geq 0,05$).

** Исключены пациенты с МПЗ и после спленэктомии.

уровень аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ), альбумина и МНО у всех пациентов за весь период наблюдения находился в пределах референсных значений или незначительно от них отклонялся. Тромбоцитопения (количество тромбоцитов $35\text{--}140 \times 10^9$ /л) отмечена у 14 больных без МПЗ и спленэктомии.

Эластичность печени и селезенки измерена у всех пациентов. Показатели плотности печени составили от 2,8 до 11,5 кПа, поэтому с высокой степенью вероятности можно было исключить ЦП. Плотность селезенки у 8 пациентов определена как 75 кПа: у всех пациентов с максимальной и у 3 со средней степенью выраженности варикоза. У остальных больных плотность селезенки находилась в пределах 29,9–40,1 кПа, степень выраженности ВРВП у этих пациентов была ниже, чем у больных с показателями плотности 75 кПа. Одни из наиболее низких значений плотности в исследуемой группе получены у пациентов с функционирующими анастомозами, наложенными во время операции, при этом ВРВ отсутствовали или степень их выраженности была минимальной. У обеих пациентов с МПЗ при эластометрии селезенки установлено значение ее плотности 75 кПа, одной из них за 2 года до исследования был наложен мезентерико-кавальный анастомоз, в котором выявлен тромб.

Результаты 2. Сравнение групп «нецирротический» ТВВ и HCV-ЦП класса А по Child–Pugh

Основные параметры, по которым сравнивали группы, представлены в табл. 2. Медиана возраста у больных ЦП была на 14 лет больше, чем у больных с «нецирротическим» ТВВ. В группе ЦП показатели аминотрансфераз были повышены в 1,5–2 раза, в группе исследования у всех пациентов находились в пределах референсных значений ($p=0,001$). По показателям белоксинтетической функции печени, оцененной по уровню альбумина и МНО, группы не различались, при этом показатели находились в пределах референсных значений или незначительно от них отклонялись.

Степень выраженности тромбоцитопении в группах была схожей, уменьшение количества тромбоцитов (менее 100×10^9 /л) отмечено у 6 из 14 пациентов в группе исследования (исключены пациенты с МПЗ и после спленэктомии) и более чем у половины больных ЦП. Медиана длительности анамнеза ПГ была на 2 года больше в группе исследования. ВРВП выявлено у 79% больных в группе «нецирротического» ТВВ и менее чем у половины в группе ЦП (разница статистически значима; $p=0,011$). Сведения о шунтирующих операциях по поводу ПГ имелись в анамнезе 6 пациентов только в группе исследования. Группы не различались по выраженности спленомегалии, оцененной по продольному УЗ-размеру селезенки.

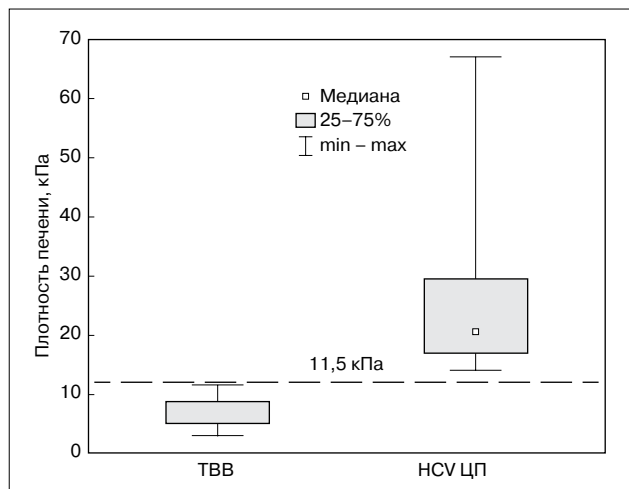


Рис. 1. Плотность печени у пациентов с «нецирротическим» ТВВ и НСВ-ЦП класса А по Child–Pugh Fig. 1. Liver density in «noncirrhotic» PVT and HCV- LC Child-Pugh class A

Установлены статистически значимые различия между группами по показателям плотности печени: у пациентов с «нецирротическим» ТВВ ее медиана составила 5,6 кПа, у больных ЦП – 20,6 кПа ($p < 0,0001$) (рис. 1). У всех пациентов с ТВВ показатели плотности печени были ниже 11,5 кПа (пунктирная линия на рис. 1), у всех больных ЦП – выше этого значения. По показателям плотности селезенки группы не различались, однако число пациентов с предельно определяемой прибором плотностью (75 кПа) было больше в группе исследования.

Учитывая разницу между группами по числу пациентов с клинически значимой ПГ, был проведен дополнительный анализ в подгруппах пациентов с ВРВП (табл. 3). Пациенты с «нецирротическим» ТВВ и ЦП не различались по степени выраженности ВРВП, количеству тромбоцитов, продольному размеру селезенки, показателям плотности селезенки и числу пациентов с предельно определяемой плотностью. Установлены стати-

стически значимые различия между группами по показателям плотности печени: у пациентов в подгруппе «нецирротического» ТВВ медиана плотности печени составила 5,4 кПа, у больных ЦП – 25,9 кПа ($p < 0,0001$).

Для анализа взаимосвязи признака «цирроз печени» и изученных количественных и качественных показателей использована модель логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения предикторов. Единственным показателем, включенным в модель, была плотность печени: пороговое значение 11,5 кПа характеризовалось максимальными показателями чувствительности и специфичности (100%).

Обсуждение

Изучена группа пациентов с «нецирротическим» ТВВ – нечасто наблюдаемой в клинической практике, но потенциально неправильно интерпретируемой патологией. У этих больных наблюдались характерные признаки данного заболевания – клинически значимые проявления ПГ: ВРВП, спленомегалия и гиперспленизм. С момента дебюта заболевания ПФТ в этой группе оставались в пределах референсных или близких к ним значений. Длительность анамнеза ПГ существенно различалась внутри группы, так как в исследование включали пациентов с «детским» и «взрослым» дебютом. У большинства больных выявлены системные или локальные факторы риска развития ТВВ.

При сравнении группы исследования с группой НСВ-ЦП выявлены статистически значимые различия по уровню трансаминаз. По уровню альбумина и МНО группы не различались, поскольку исходно в группу сравнения были включены только пациенты с ЦП класса А по Child–Pugh. Различия в степени тяжести ПГ, оцененной по степени выраженности ВРВП и продольному размеру селезенки, в группах не выявлены, однако частота возникновения ВРВП была статистически значимо выше в группе исследования.

Таблица 3

Сравнение подгрупп с клинически значимой ПГ: «нецирротический» ТВВ и НСВ-ЦП класса А по Child–Pugh

Признак	НСВ-ЦП (n=10) Me [ИКР]	ВПОВВ (n=15) Me [ИКР]	P
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	72 [68; 81]	94 [75; 105]**	ns*
Тромбоциты $< 100 \times 10^9/\text{л}$, абс. число	9	6 из 11**	ns
ВРВП $\leq 5\text{мм}$ и $> 5\text{мм}$, абс. число	7 и 3	10 и 5	ns
Продольный размер селезенки, мм	156 [156; 169]	155 [146; 186]	ns
Плотность печени, кПа	25,9 [17,2; 31,7]	5,4 [5,0; 7,9]	$< 0,0001$
Плотность селезенки, кПа	63 [51; 75]	75 [58; 75]	ns
Плотность селезенки 75 кПа, абс. число	4	8 из 11**	ns

* ns – non significant (статистически незначимо; $p \geq 0,05$).

** Исключены пациенты с МПЗ и после спленэктомии.

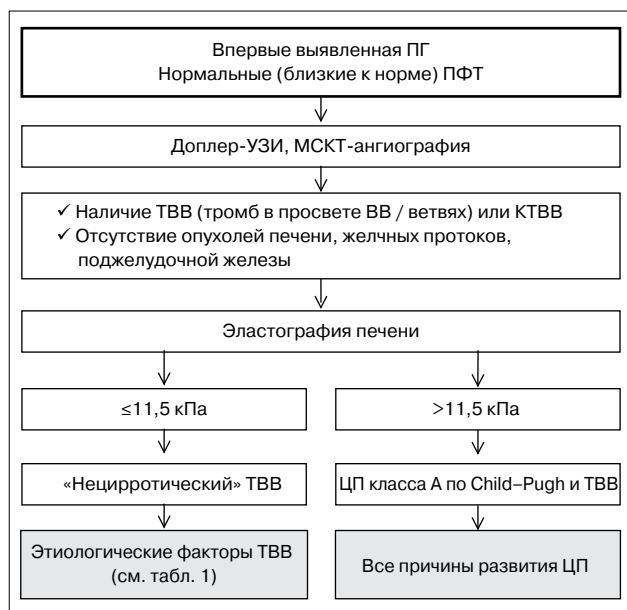


Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики при впервые выявленной портальной гипертензии с нормальными (незначительно измененными) печеночными функциональными тестами
Fig. 2. Differential diagnostic algorithm for primarily diagnosed portal hypertension at normal (slightly abnormal) liver functional tests

Степень выраженности ВРВП у больных с «нецирротическим» ТВВ имела тенденцию к нарастанию по мере увеличения плотности селезенки, что согласуется с данными, полученными Р. Sharma и соавт. [15]. Для определения точки разделения и построения ROC-кривой требуется большее число пациентов. При проведении дальнейших исследований необходимо также учитывать возможность существенных различий плотности селезенки в зависимости от причины ТВВ. Так, у обеих пациенток с МПЗ плотность селезенки составила 75 кПа. Такие максимальные значения были получены и у пациентов, у которых имелись другие факторы риска, однако в некоторых исследованиях установлено, что при МПЗ, в частности при первичном миелофиброзе, плотность селезенки изменяется в зависимости от стадии гематологического заболевания [13].

Показатели плотности селезенки у пациентов с наложенными и функционирующими анастомозами оказались одними из наиболее низких в группе исследования. При этом у них установлена и минимальная степень выраженности ПГ по ВРВП. Учитывая полученные данные, а также недавно опубликованные результаты исследований по оценке изменений плотности селезенки после шунтирования и трансплантации печени у больных ЦП, эластографию селезенки у больных «нецирротическим» ТВВ можно рассматривать как один из неинвазивных методов оценки степени выраженности ПГ и ее динамики на фоне лечения [10–12].

Наиболее значимые для клинической практики данные получены при изучении плотности печени в группе исследования и её сравнении с аналогичными показателями у больных ЦП. Показатели плотности печени у всех больных с «нецирротическим» ТВВ соответствовали F0–F3 по Metavir. Полученные данные соответствуют полученным в исследованиях, выполненных S. Seijo и соавт. [14], Р. Sharma и соавт. [15]. При проведении логистической регрессии точка разделения 11,5 кПа позволила правильно переклассифицировать всех пациентов. Это значение находится очень близко к точке разделения, установленной в Кокрановском обзоре [5].

Принимая во внимание тот факт, что почти у половины пациентов с «нецирротическим» ТВВ на предшествующих этапах обследования и наблюдения в качестве причины развития ПГ рассматривали только «криптогенный ЦП», эластометрия печени может быть включена в схему установления причин развития ПГ (рис. 2). При наличии впервые выявленной ПГ (ВРВП, спленомегалия, гиперспленизм) у пациента с нормальными или незначительно измененными ПФТ в перечень возможных причин развития ПГ необходимо включать ТВВ. В первую очередь исключают прогностически неблагоприятные и одни из наиболее часто выявляемых этиологических факторов: опухоли печени, желчных протоков, поджелудочной железы. Обычно с этой целью проводят УЗИ и компьютерную томографию (КТ). Для выявления ТВВ при проведении УЗИ применяют доплерографию, при проведении КТ – режим ангиографии. Если ТВВ обнаружен, а опухоли исключены, следующий этап – дифференциальный диагноз между «нецирротическим, неопухолевым» ТВВ и ЦП класса А по Child–Pugh. Эластометрия печени, которая может быть проведена одновременно с УЗИ или после визуализирующих ВВ исследований, позволит с высокой вероятностью провести дифференциальный диагноз между ЦП класса А по Child–Pugh, осложненным развитием ТВВ, и «нецирротическим» ТВВ. Точкой разделения может служить показатель плотности печени 11,5 кПа. Если плотность печени выше этого показателя, необходимо искать причину развития ЦП, если ниже, нужно устанавливать причину возникновения ТВВ (см. табл. 1). Для построения многофакторной модели необходимо дальнейшее проведение исследований с большим числом пациентов.

Выводы

Эластографию печени целесообразно проводить больным с впервые выявленными ПГ и ТВВ. Для дифференциального диагноза между ТВВ, обусловленным ЦП и «нецирротическими» причинами, может служить точка разделения 11,5 кПа.

Диагностическое значение исследования плотности селезенки как неинвазивного метода оценки выраженности ПГ у больных с «нецирротическим» ТВВ подтверждают опубликованные данные. Для определения точки разделения с целью

прогнозирования развития ВРВП и кровотечений у больных этой категории требуются большее число пациентов и учет «вмешивающихся» факторов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. *de Franchis R.* on behalf of the Baveno VI Faculty, Expanding consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63(3):743-52. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016;64(1):179-202. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.040.
3. *Rajani R., Bjornsson E., Bergquist A., Danielsson A., Gustavsson A., Grip O., Melin T., Sangfelt P., Wallerstedt S., Almer S.* The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: A multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:1154-62.
4. *Valla D.C.* Vascular diseases of the liver. In: *Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J.*, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management.* 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p.1393-1408.
5. *Pavlov C.S., Casazza G., Nikolova D., Tsochatzis E., Burroughs A.K., Ivashkin V.T., Gluud C.* Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD010542. doi: 10.1002/14651858.CD010542.pub2.
6. *Colecchia A., Montrone L., Scafoli E., Bacchi-Reggiani M.L., Colli A., Casazza G., Schiumerini R., Turco L., Biase A., Mazzell G., Marzi L., Arena U., Pinzani M., Festi D.* Measurement of Spleen Stiffness to Evaluate Portal Hypertension and the Presence of Esophageal Varices in Patients With HCV-Related Cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143(3):646-54.
7. *Zyklus R., Jonaitis L., Petrenkiene V., Pranculis A., Kupcinskis L.* Liver and spleen transient elastography predicts portal hypertension in patients with chronic liver disease: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2015;15(1):183. doi: 10.1186/s12876-015-0414-z.
8. *Sharma P., Kirnake V., Tyagi P., Bansal N., Singla V., Kumar A., Arora A.* Spleen stiffness in patients with cirrhosis in predicting esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 2013;108(7):1101-7. doi: 10.1038/ajg.2013.119.
9. *Guo Y.L., Lu X.L., Cheng Y., Shi H.T., Xie D.H., Li H., Dong L.* Combination measurement of liver and spleen stiffness with portal vein width to evaluate risk of bleeding in esophageal and gastric varices patients. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2016;24(1):56-61. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.01.011.
10. *Gao J., Zheng X., Zheng Y.Y., Zuo G.Q., Ran H.T., Auh Y.H., Waldron L., Chan T., Wang Z.G.* Shear Wave Elastography of the Spleen for Monitoring Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Function: A Pilot Study. *J Ultrasound Med* 2016;35(5):951-8.
11. *Chin J.L., Chan G., Ryan J.D., McCormick P.A.* Spleen stiffness can non-invasively assess resolution of portal hypertension after liver transplantation. *Liver Int* 2015;35(2):518-23. doi: 10.1111/liv.12647.
12. *Novelli P.M., Cho K., Rubin J.M.* Sonographic assessment of spleen stiffness before and after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement with or without concurrent embolization of portal systemic collateral veins in patients with cirrhosis and portal hypertension: a feasibility study. *J Ultrasound Med* 2015;34(3):443-9. doi: 10.7863/ultra.34.3.443.
13. *Iurlo A., Cattaneo D., Giunta M., Gianelli U., Consonni D., Fraquelli M., Orofino N., Bucelli C., Bianchi P., Augello C., Bosari S., Colombo M., Cortelezzi A.* Transient elastography spleen stiffness measurements in primary myelofibrosis patients: a pilot study in a single centre. *Br J Haematol* 2015;170(6):890-2. doi: 10.1111/bjh.13343.
14. *Seijo S., Reverter E., Miquel R., Berzigotti A., Abraldes J.G., Bosch J., Garcia-Pagón J.C.* Role of hepatic vein catheterisation and transient elastography in the diagnosis of idiopathic portal hypertension. *Dig Liver Dis* 2012;44(10):855-60. doi: 10.1016/j.dld.2012.05.005.
15. *Sharma P., Mishra S.R., Kumar M., Sharma B.C., Sarin S.K.* Liver and spleen stiffness in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Radiology* 2012 Jun;263(3):893-9. doi: 10.1148/radiol.12111046. Epub 2012 Apr 20.
16. *Cosgrove D., Piscaglia F., Bamber J., Bojunga J., Correas J.M., Gilja O.H., Klauser A.S., Sporea I., Calliada F., Cantisani V., D'Onofrio M., Drakonaki E.E., Fink M., Friedrich-Rust M., Fromageau J., Haere R.F., Jenssen C., Ohlinger R., Sftoiu A., Schaefer F., Dietrich C.F.* EFSUMB. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med* 2013;34(3):238-53. doi: 10.1055/s-0033-1335375.
17. *Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т.* Современные возможности эластометрии, Фибро- и АктиТеста в диагностике фиброза печени. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2008;18(4):43-52. [*Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Ivashkin V.T.* Modern options of elastometry, Fibro and Aktitest in liver fibrosis diagnostics. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2008;18(4):43-52].