

Эластометрия в диагностике портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени

Е.О. ЛЮСИНА, Ч.С. ПАВЛОВ, В.Т. ИВАШКИН

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Установить диагностическую точность измерений плотности печени (ПП) и плотности селезенки (ПС) у пациентов с компенсированным алкогольным циррозом печени (ЦП) в диагностике портальной гипертензии.

Материалы и методы. В исследование включили 83 пациентов с компенсированным ЦП алкогольной и вирусной (вирус гепатита С — HCV) этиологии. Всем пациентам проведено измерение ПП и ПС, а также ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эндоскопию для выявления варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП), показателей крови.

Результаты. При вирусном ЦП выявлены существенные различия ПП у пациентов с и без ВРВП. У пациентов с ВРВП определена более высокая ПП — 27,9 (21—45) кПа, чем у пациентов без ВРВП — 19,5 (16—26,2) кПа. ПС в группе с ВРВП также статистически значимо выше, чем у пациентов без ВРВП ($p < 0,001$). Статистически значимых различий по ПС и ПП или размеру селезенки у пациентов с алкогольным ЦП в зависимости от наличия ВРВП не наблюдалось. Выявлены различия уровня тромбоцитов и размеров селезенки при сравнении пациентов с ВРВП разной этиологии. Тромбоцитопения более выражена у пациентов с HCV-ЦП ($p = 0,04$). Размеры селезенки у пациентов с ЦП вирусной этиологии превышали аналогичные показатели в группе больных с алкогольным ЦП.

Заключение. Эластометрия селезенки и печени может быть использована для выявления портальной гипертензии у пациентов с вирусным (HCV) ЦП (чувствительность 83%, специфичность 75%) с пороговыми значениями: ПП 26 кПа, ПС 50 кПа. Пороговые значения ПП и ПС, полученные для вирусного ЦП, не позволяют диагностировать клинически значимую портальную гипертензию (ВРВП) с алкогольным ЦП. В целях определения оптимальных пороговых значений ПП и ПС для диагностики ВРВП необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: портальная гипертензия, эластометрия, цирроз печени, неинвазивная диагностика.

Elastography in the diagnosis of portal hypertension in patients with liver cirrhosis

E.O. LIUSINA, Ch.S. PAVLOV, V.T. IVASHKIN

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To establish the diagnostic accuracy of liver and spleen density (LD and SD) measurements in patients with compensated alcoholic liver cirrhosis (LC) in the diagnosis of portal hypertension.

Subjects and methods. The investigation enrolled 83 patients with compensated alcoholic and viral (hepatitis C virus) LC. All the patients underwent LD and SD determinations, abdominal ultrasonography, and endoscopy to detect esophageal varices (EV), as well as examination of blood indices.

Results. In viral LC, there were substantial LD differences in patients with and without EV. The patients with EV were ascertained to have higher LD [27.9 (21—45) kPa] than those without EV [19.5 (16—26.2) kPa]. SD was also significantly higher than that in the EV group than in the non-EV group ($p < 0.001$). There were no statistically significant differences in SD and LD or in spleen size in patients with alcoholic LC in relation to the presence of EV. Comparison of patients with EV of different etiology revealed differences in platelet count and spleen size. Thrombocytopenia was more pronounced in HCV-related LC patients ($p = 0.04$). The spleen size in patients with viral LC was higher than that in those with alcoholic LC.

Conclusion. Elastography of the spleen and liver may be used to identify portal hypertension in patients with viral (HCV) LC (83% sensitivity, 75% specificity) with the following threshold values: LD=26 kPa and SD=50 kPa. The threshold LD and SD values obtained for viral LC do not make possible to diagnose clinically significant portal hypertension (EV) in patients with alcoholic LC. There is a need for further investigations to determine the optimal threshold values of LD and SD for the diagnosis of EV.

Keywords: portal hypertension, elastography, liver cirrhosis, noninvasive diagnosis.

ВРВП — варикозно-расширенные вены пищевода
 ПГ — портальная гипертензия
 ПП — плотность печени
 ПС — плотность селезенки

УЗИ — ультразвуковое исследование
 ЦП — цирроз печени
 HCV — вирус гепатита С

Среди хронических диффузных заболеваний печени наиболее распространены алкогольная болезнь печени и хронический гепатит С, и именно их прогрессирование наиболее часто приводит к формированию цирроза печени (ЦП) [1, 2]. Ежегодно от причин, связанных с употреблением алкоголя, умирают 2,5 млн человек, среди которых 320 тыс. в возрасте от 15 до 29 лет [3]. Длительное те-

чение заболевания печени вне зависимости от этиологии приводит к формированию последовательных стадий фиброза. На конечной стадии происходят рассечение ткани печени фиброзными септами и образование узлов регенерации в печени, окруженных широкими полями фиброзной ткани, что служит основным морфологическим критерием ЦП [4, 5]. Клинически принято выделять компен-

сированный и декомпенсированный ЦП. Пациент с ЦП и компенсированной функцией печени часто не предъявляет жалоб и не обращается к врачу, при объективном осмотре не всегда можно выявить признаки заболевания. У таких больных ЦП диагностируется, как правило, при случайном обследовании, когда проводится анализ крови, позволяющий косвенно предположить патологию печени [6, 7]. В настоящее время все пациенты с ЦП рассматриваются как группа, разнородная по прогнозу, который во многом определяется степенью портальной гипертензии (ПГ). В норме давление в системе воротной вены не превышает 5 мм рт.ст. При увеличении этого показателя более 10 мм рт.ст. происходит формирование варикозно-расширенных вен пищевода — ВРВП (развивается клинически значимая ПГ) [8]. Одновременно с увеличением давления в воротной вене возрастает риск смерти пациента. У пациентов с ЦП и давлением в портальной системе менее 10 мм рт.ст. составляет меньше 2%, но при повышении давления до 20 мм рт.ст. он в течение года превышает 70% [9]. «Золотым стандартом» измерения давления в воротной вене является определение внутрипеченочного градиента давления. При проведении этой процедуры баллонный катетер под ультразвуковым и рентгенологическим контролем вводится в правую яремную вену и в последующем проводится в правую печеночную вену. Градиент давления определяется разницей между давлением, измеренным свободным катетером, и давлением заклинивания. Использование метода ограничено его инвазивностью, стоимостью, необходимостью специальной техники и квалифицированных специалистов [10]. Эластометрия — метод, разработанный для неинвазивной диагностики фиброза печени у пациентов с диффузными заболеваниями печени [11]. В последние годы проведены исследования, оценивающие возможность использования данного метода в ранней диагностике клинически значимой ПГ. Исследования продемонстрировали возможность использования эластометрии печени или селезенки у пациентов с ЦП вирусной (вирус гепатита С — HCV) этиологии [12, 13]. Однако диагностическая точность этого метода недостаточно изучена у пациентов с ЦП другой этиологии [14].

Цель настоящего исследования — установить диагностическую точность измерений плотности печени (ПП) и плотности селезенки (ПС) у пациентов с компенсированным алкогольным ЦП в диагностике ПГ.

Материалы и методы

В проспективное когортное сравнительное наблюдательное исследование включили 26 пациентов с ЦП алкогольной этиологии и 50 пациентов с ЦП-HCV (группа сравнения), находившихся

на обследовании и лечении в отделении гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с 01.11.13 по 01.11.15 г. Схема включения пациентов представлена на рис. 1. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике.

Критерии включения в исследование: подписание информированного согласия на участие в исследовании, возраст старше 18 лет, диагноз ЦП алкогольной или вирусной (HCV) этиологии, подтвержденный анамнестическими и клиническими данными с компенсированной функцией печени. В исследование не включали пациентов, не давших согласия на участие в исследовании; с ЦП другой этиологии (в том числе смешанной); острым гепатитом или острой печеночной недостаточностью, развившейся на фоне хронической; при наличии асцита; с данными в пользу тромбоза в системе воротной вены; после трансплантации печени; с онкологическим заболеванием (в том числе гепатоцеллюлярной карциномой, лимфопролиферативными заболеваниями) на момент включения в исследование; при сопутствующей тяжелой патологии сердца или наличием электрокардиостимулятора/кардиовертера-дефибриллятора; с сочетанной инфекцией HBV и ВИЧ, а также беременных. Обследование пациентов проводили в соответствии с задачами настоящего исследования по единому плану, который предусматривал проведение физического исследования (расспрос, осмотр, применение методов пальпации, перкуссии и аускультации); лабораторных исследований (клинический, биохимический анализы крови, коагулограмма); инструментальных исследований: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, эластометрия печени и селезенки).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы пакета SPSS, ver. 21.0. При проверке распределения данных на нормальность с применением одновыборочного критерия Колмогорова—Смирнова получено ненормальное распределение, в связи с чем использовали непараметрические статистические методы. Результаты обработки данных представлены медианой и межквартильным размахом с приведением минимальных и максимальных значений при необходимости. При сравнении двух независимых выборок с порядковыми данными применяли критерий *U* Манна—Уитни, сравнение номинальных признаков проведено с использованием критерия χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Чувствительность, специфичность рассчитывались с использованием таблиц 2×2 с подсчетом истинно положительных, истинно отрицательных, ложноположительных и ложноотрицательных результатов, отношений правдоподобия положительного и отрицательного результата, а также прогностической ценности положительного результата, прогностической ценности отрицательного результата. Для оценки диагностической точности метода выполняли ROC-анализ с подсчетом площади под кривой (AUROC). При помощи индекса Йодена определяли пороговые значения эластометрии с максимальными показателями чувствительности и специфичности.

Результаты

Средний возраст пациентов в исследовании составил $52,00 \pm 10,3$ года; соотношение мужчин и женщин 1:1. Все пациенты, включенные в исследование, имели ЦП класса А по Child—Pugh. При опросе пациентов и анализе медицинской документации выявлено, что у 25 (32%) имелись в анамнезе эпизод кровотечения или госпитализация по поводу развития декомпенсации (асцит, ПЭ, желтуха). Из 76 пациентов с ЦП у 47 (63%) выявлены ВРВП по данным

Контактная информация:

Люсина Екатерина Олеговна — аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета; 199991 Москва, ул. Погодина 1, стр. 1; e-mail: eka-lusina@yandex.ru

Сведения об авторах:

Ивашкин Владимир Трофимович — акад. РАН, проф., главный гастроэнтеролог Минздрава РФ, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, президент Российского общества по изучению печени, президент Российской гастроэнтерологической ассоциации

Павлов Чавдар Саов — д.м.н., проф., зав. НИО инновационной терапии НОК центра ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», вице-президент Российского общества по изучению печени

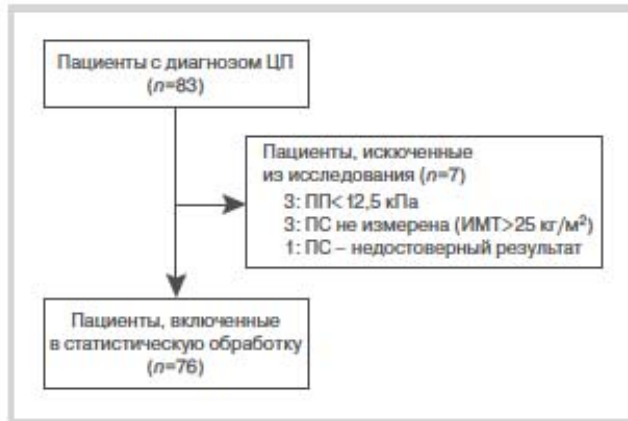


Рис. 1. Схема включения пациентов в исследование. ИМТ — индекс массы тела.

эзофагогастродуоденоскопии. Среди них у 50% выявлены ВРВП II степени (определяемые как вены, занимающие менее 1/3 просвета пищевода по классификации ВОЗ, 2014) и приблизительно в равном соотношении 27% — I степень, т.е. незначительно выступающие над поверхностью пищевода, и 23% — III степень расширения ВРВП (занимающие более 1/3 просвета пищевода). Основные характеристики пациентов, представлены в табл. 1.

В зависимости от наличия клинически значимой ПГ всех 76 пациентов, включенных в исследование, разделили на 2 группы: 1-я — 47 больных с ВРВП; 2-я — 29 без ВРВП. В 1-й группе выявлены более низкий уровень тромбоцитов ($p < 0,001$), больший размер селезенки по данным УЗИ ($p = 0,074$). Во 2-й группе отмечались более высокие показатели АЛТ ($p = 0,036$). Получены статистически значимые различия по ПП между группами: в 1-й группе ПП составила 29,7 (24,5–48) кПа, во 2-й группе — 23,3 (17–35,8) кПа ($p = 0,033$). Кроме того, статистически значимые различия получены при сравнении ПС. В 1-й

Таблица 1. Характеристики 76 пациентов с ЦП, включенных в исследование

Признак	Значение
Средний возраст, годы	53±0,3 (29–74)
Пол м/ж	38/38
Алкоголь	26 (34)
НСV	50 (65)
Класс А по Child–Pugh	76 (100)
Наличие ВРВП	47 (63)

Примечание. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (min, max) или в виде абсолютного числа больных и в %.

Таблица 2. Характеристики неинвазивных тестов в диагностике клинически значимой ПГ у пациентов с ЦП-НСV

Переменная	Порог отсечения	Se, %	Sp, %	LR+	LR–	PPV	NPV
ПП	26,8	60	85	4,0	0,47	86	59
ПС	50,25	83	75	3,3	0,22	84	75

Примечание. Se — чувствительность; Sp — специфичность; LR+ — отношение правдоподобия положительного результата; LR– — отношение правдоподобия отрицательного результата; PPV — прогностическая ценность положительного результата; NPV — прогностическая ценность отрицательного результата.

группе ПС оказалась выше и составила 67,9 (49,6–75,0) кПа, в то время как у пациентов без ВРВП — 48,8 (35,3–59,2) кПа ($p = 0,02$). При анализе ПП и ПС в подгруппах в зависимости от этиологического фактора заболевания статистически значимые различия сохранялись у пациентов с ЦП вирусной этиологии. ПП в группе ВРВП 27,9 кПа (19,5–46,8), без ВРВП — 19,5 кПа (16,9–26,3); ПС — 75,0 (52,9–75,0) кПа у пациентов с ВРВП и 38,3 кПа (33,9–53,83) без эндоскопических признаков ПГ. В то же время ПП и ПС у пациентов с алкогольным ЦП статистически значимо не различались в зависимости от наличия клинически значимой ПГ (рис. 2). Диагностическую точность показателей ПП и ПС оценивали при помощи ROC-анализа и подсчета площади под кривой (AUROC). AUROC ПС для диагностики ВРВП у пациентов с ЦП-НСV составила 0,911. Качество параметра для диагностики ВРВП можно расценивать как отличное, в то время как ПП — хорошее (AUROC 0,63).

В табл. 2 представлены характеристики неинвазивных тестов в диагностике ВРВП у пациентов с ЦП-НСV. ПП обладает наилучшими характеристиками в диагностике клинически значимой ПГ, значение этого показателя более 50,25 кПа обладает 83% чувствительностью при высокой положительной и отрицательной прогностической значимости.

Анализ диагностической точности ПП и ПС у пациентов с алкогольным ЦП продемонстрировал, что площадь под кривой для ПС составила менее 0,5, что свидетельствует о непригодности этих параметров для диагностики клинически значимой ПГ у пациентов с алкогольным ЦП. Значение AUROC для ПП составил 0,53 при $p = 0,796$ (рис. 3).

Обсуждение

Возможности неинвазивной диагностики в последние годы обусловили существенное увеличение числа пациентов, у которых хронические диффузные заболевания печени выявлены на более ранних стадиях фиброза. Даже в отсутствие симптомов заболевания и при компенсированном ЦП существует риск декомпенсации, формирования ВРВП и кровотечения, поэтому таким пациентам рекомендовано ежегодное проведение эндоскопического исследования. В связи с этим существует необходимость малоинвазивной диагностики клинически значимой ПГ у пациентов на ранних стадиях заболевания.

Наши результаты согласуются с данными других исследований и подтверждают возможность использования эластометрии печени и селезенки для неинвазивной диагностики ВРВП у пациентов с ЦП вирусной этиологии [8]. ПС, по данным нашего исследования, характеризуется более высокой диагностической точностью для прогнозирования наличия ВРВП в этой группе пациен-

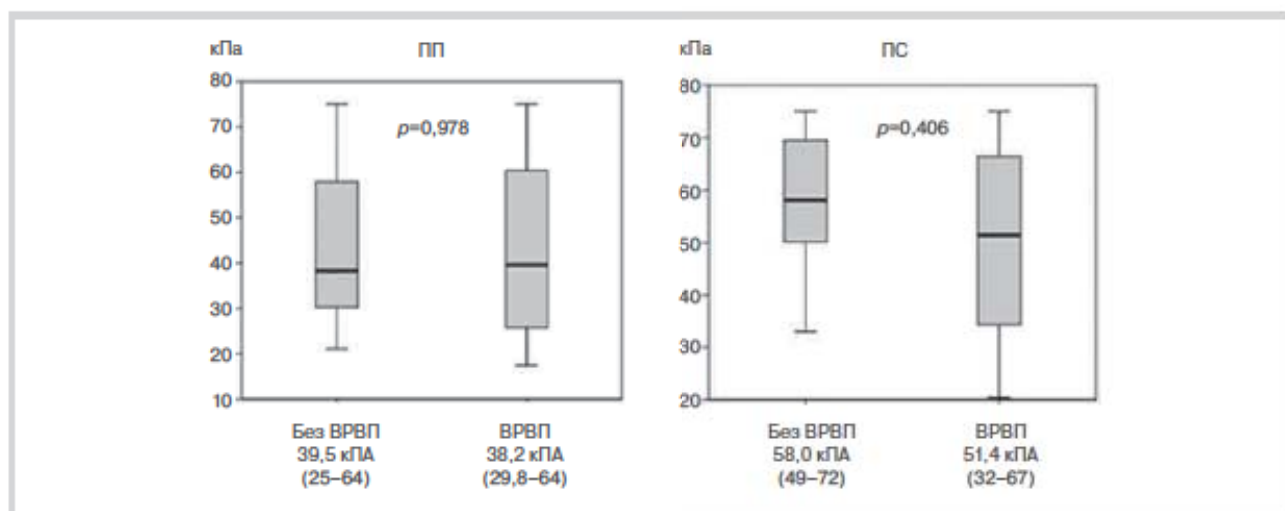


Рис. 2. Результаты эластометрии печени и селезенки у пациентов с алкогольным ЦП.
p – критерий Манна–Уитни.

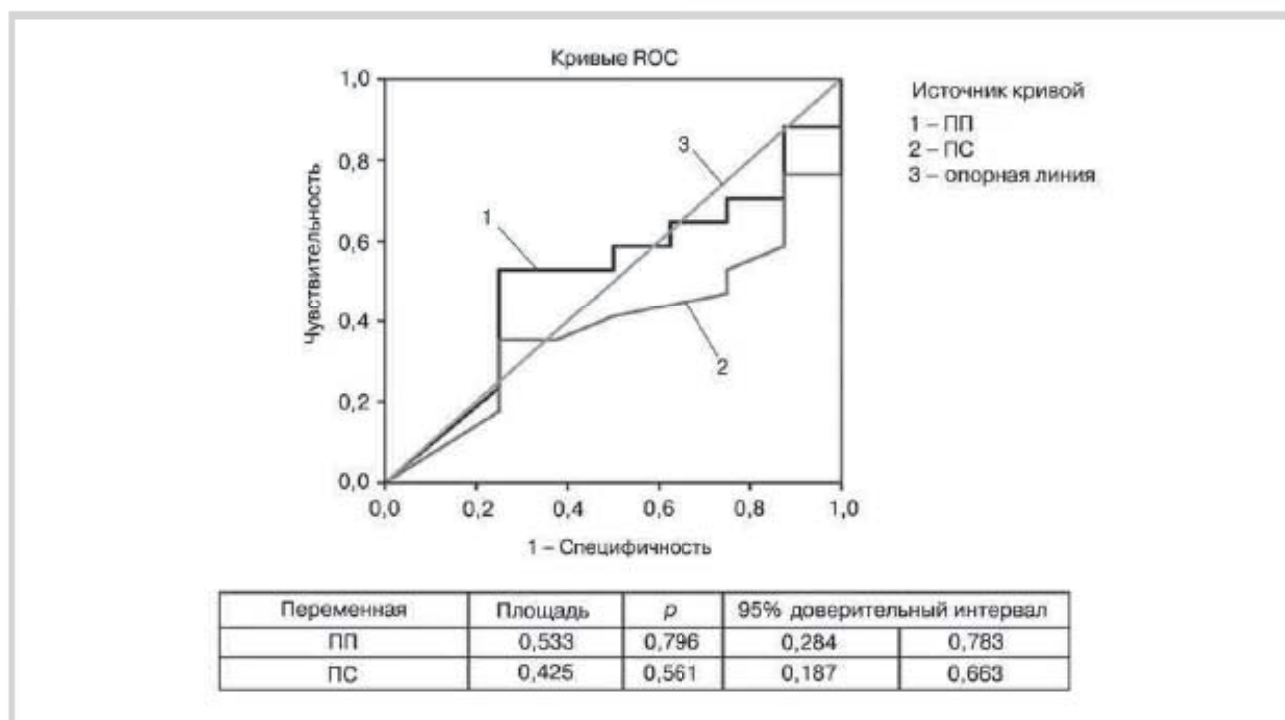


Рис. 3. ROC-кривые для ПП и ПС у пациентов с алкогольным ЦП.

тов. Чувствительность ПС с пороговым значением 50 кПа для выявления ВРВП составляет 75%, а специфичность — 83%, при этом отношение правдоподобия отрицательного результата составило 0,22, свидетельствуя о том, что метод не позволяет достоверно исключить ВРВП у пациентов с меньшей ПС. В рекомендациях Vavero VI для диагностики клинически значимой ПН рассматривалось пороговое значение ПП 20–23 кПа. По данным нашего исследования, ПП (пороговое значение 26 кПа) обладает более высокими чувствительностью (85%) и прогностической ценностью положительного результата (85,7%) при низких значениях отношения правдоподобия отрицательного результата и прогности-

ческой ценности отрицательного результата. Это свидетельствует, что 40% пациентов с ПП <26 кПа могут иметь ложноотрицательный результат. В то же время у пациентов с алкогольной этиологией заболевания ПП более высокая, а ПС более низкая, чем при ЦП вирусной этиологии. При этом не выявлено различий по плотности двух органов у пациентов в группах с клинически значимой ПП и без нее. Кроме того, при сравнении пациентов с ВРВП выявлено, что при вирусной этиологии заболевания отмечаются больший размер селезенки, ее большая плотность, а в крови — более низкий уровень тромбоцитов по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с алкогольным ЦП.

Заключение

Результаты нашего исследования демонстрируют высокие чувствительность (83%) и специфичность (75%) эластометрии печени и селезенки у пациентов с ЦП-НСВ в диагностике клинически значимой ПГ. ПП 26 кПа и более, а ПС 50 кПа и более с высокой диагностической значимостью положительного результата (86 и 84% соответственно) свидетельствует о наличии ВРВП у пациентов с ЦП вирусной этиологии. При этом отношение правдоподобия отрицательного результата (LR-) не было опти-

мальным (менее 0,001), свидетельствуя, что значения плотности меньше пороговых не позволяют исключить ВРВП. В то же время пороговые значения ПП и ПС, полученные для вирусного ЦП, не позволяют диагностировать клинически значимую ПГ (ВРВП) с алкогольным ЦП. Для определения оптимальных пороговых значений ПП и ПС для диагностики ВРВП необходимы дальнейшие исследования.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fleming KM, Aithal GP, Solaymani-Dodaran M, Card TR West J. Incidence and prevalence of cirrhosis in the United Kingdom, 1992–2001: a general population-based study. *J Hepatol.* 2008; 49(5):732-738.
doi: 10.1016/j.jhep.2008.05.023
2. Комова А.Г. *Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе: дис. ... канд. мед. наук.* М.; 2014. 130 с.
3. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Ivashkin VT, Gluud C. Systematic review with meta-analysis: diagnostic accuracy of transient elastography for staging of fibrosis in people with alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(5):575-585.
doi: 10.1111/apt.13524
4. Ивашкин В.Т., ред. *Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей.* 2-е изд., испр. и доп. М.: Изд. Дом «М-Вест»; 2005. 536 с.
5. La Mura V, Nicolini A, Tosetti G, Primignani M. Cirrhosis and portal hypertension: The importance of risk. *World J. Hepatol.* 2015;7(4): 688-695.
doi: 10.4254/wjh.v7.i4.688
6. Герок В., Блюм Х.Е. *Заболевания печени и желчевыводящей системы.* М.: МЕДпрессинформ; 2009. 200 с. ISBN 978-3-7945-2222-4
7. Chawla YK, Bodh V. Clinical clues to the diagnosis of cirrhosis. In: Lee SS, Moreau R, eds. *Cirrhosis. A practical guide to management.* Wiley-Blackwell; 2-15:3-12.
8. de Franchis R. on behalf of the Baveno VI Faculty, Expanding consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2015;63(3):743-752.
doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.022
9. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217-231.
doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013
10. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(10):573-582.
doi: 10.1038/nrgastro.2009
11. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Шульпекова Ю.О., Коган Е.А., Ивашкин В.Т. Современные методы ранней диагностики фиброза печени. *Клин. мед.* 2005;83(12):58-60.
12. Colecchia A, Montrone L, Scaiola E, Bacchi-Reggiani ML, Colli A, Casazza G, et al. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology.* 2012;143(3):646-654.
doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.035
13. Stefanescu H, Grigorescu M, Lupsor M, Procopet B, Maniu A, Badea R. Spleen stiffness measurement using Fibroscan for the noninvasive assessment of esophageal varices in liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(1):164-170.
doi: 10.3748/wjg.v20.i45.16811
14. Mueller S, Seitz HK, Rausch V. Non-invasive diagnosis of alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(40):14626-14641.
doi: 10.3748/wjg.v20.i40.14626

Поступила 06.04.2016