

Неинвазивная оценка портальной гипертензии с помощью ультразвуковой эластографии

Annalisa Berzigotti*

Swiss Liver Center, Hepatology, University Clinic for Visceral Surgery and Medicine, Inselspital, University of Bern, Switzerland

Портальная гипертензия (ПГ) при хронических заболеваниях печени (ХЗП) приводит к таким тяжелым осложнениям, как кровотечение вследствие варикозного расширения вен пищевода и желудка, асцит и портосистемная энцефалопатия. «Золотым стандартом» диагностики ПГ и ее осложнений являются измерение градиента печеночного венозного давления и эндоскопия, но это инвазивные, затратные и не всем клиникам доступные методы. Альтернативным неинвазивным методом за последние 20 лет посвящено множество исследований. В данном обзоре основное внимание уделяется ультразвуковой эластографии — новой группе неинвазивных методов измерения плотности органов. При ХЗП эластографию используют для диагностики ПГ, оценки ее тяжести и риска связанных с ней осложнений. Предметом обзора являются обоснование, опыт применения, преимущества и недостатки оценки плотности печени и селезенки разными методами ультразвуковой эластографии на поздних стадиях ХЗП, а также при нецирротических формах ПГ.

© 2017 European Association for the Study of the Liver.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, поздние стадии, цирроз, неинвазивная оценка, варикозное расширение вен, декомпенсация.

Получено 20 декабря 2016 г.; получено с поправками 4 февраля 2017; принято в печать 6 февраля 2017 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Swiss Liver Center, Hepatology, University Clinic for Visceral Surgery and Medicine, Inselspital, University of Bern, MEM F807, Murtenstrasse 35, CH – 3010 Berne, Switzerland. Tel.: +41 31 632 87 27; fax: +41 31 632 49 97.

E-mail: annalisa.berzigotti@insel.ch

Сокращения: 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; 2D-SWE — эластография двумерной сдвиговой волны; AUROC — площадь под рабочей характеристической кривой; HBV — вирус гепатита В; HCV — вирус гепатита С; LSPS — индекс отношения ПП-диаметр селезенки к количеству тромбоцитов; pSWE — точечная эластография сдвиговой волны; SSI — оценка Supersonic Imagine; VTQ — виртуальная тактильная количественная оценка; ГПВД — градиент печеночного венозного давления; КЗПГ — клинически значимая портальная гипертензия; ВРВП — варикозное расширение вен пищевода; ПГ — портальная гипертензия; ПП — плотность печени; ПС — плотность селезенки; СБК — синдром Бадда—Киари; ТЭ — транзитная эластография; ХЗП — хроническое заболевание печени.

Введение

Портальная гипертензия (ПГ) — часто встречающийся клинический синдром. С точки зрения гемодинамики ПГ определяют как увеличение градиента печеночного венозного давления (ГПВД), т. е. расчетного показателя разницы между притоком через воротную вену и оттоком через печеночные вены.

Давление в портальной системе, как и в других сосудистых системах, определяется двумя независимыми факторами: сопротивлением кровотоку и его объемом:

$$\text{Давление} = \text{Сопротивление} \times \text{Поток.}$$

Повышение сопротивления портальному кровотоку приводит к повышению портального давления. Сопротивление может локализоваться на любом уровне печеночного кровообращения — предпеченочном, внутрипеченочном и постпеченочном. В развитых странах причинами ПГ приблизительно в 90 % случаев бывают далеко зашедшие хронические заболевания печени (ХЗП) или цирроз, которые приводят к структурным повреждениям за счет фиброгенеза и к гибели и регенерации печеночной паренхимы. ПГ в этих случаях развивается вследствие возрастания сопротивления кровотоку на уровне внутрипеченочных синусоидов [1].

Менее распространенные причины заболевания сосудов печени — внепеченочная обструкция воротной вены, тромбоз печеночной вены (синдром Бадда—Киари [СБК]) и идиопатическая ПГ [2]. При превышении порога портального давления 10 мм рт. ст. внепеченочные сосудистые изменения, инициируемые ангиогенезом, приводят к развитию портосистемных коллатералей и расширению сосудов органов брюшной полости, а они, в свою очередь, — к дальнейшему нарастанию портального давления [3].

ПГ может оставаться бессимптомной при наличии указывающих на нее данных визуализирующих и лабораторных исследований многие годы. Очень часто первым клиническим проявлением ПГ бывает спленомегалия, которая вследствие гиперспленизма обычно приводит к тромбоцитопении [4].

Клиническое значение ПГ обусловлено ее тяжелыми осложнениями: кровотечением вследствие варикозного расширения вен пищевода и желудка, асцитом, спонтанным бактериальным перитонитом, гепаторенальным

Обзор

синдромом и печеночной энцефалопатией [5]. Риск их развития можно значительно снизить надлежащим немедикаментозным лечением и лекарственной терапией, направленной на снижение портального давления [6, 7].

Портальная гипертензия при хронических заболеваниях печени

При хронических прогрессирующих заболеваниях в печени происходит накопление внеклеточного матрикса (фиброгенез) [8, 9]. Позднее развивается фиброз, который сопровождается еще более глубокими нарушениями внутрипеченочной структуры, в т. ч. перестройкой сосудов (капилляризацией синусоидов и неоангиогенезом), образованием внутрипеченочных шунтов, повышением сосудистого тонуса за счет активного сокращения звездчатых клеток печени, миофибробластов и гладкомышечных клеток. Различают две стадии далеко зашедших ХЗП: прогностически более благоприятную компенсированную и декомпенсированную с неблагоприятным прогнозом. Компенсированная бессимптомная стадия наступает за несколько лет до неблагоприятных клинических событий и ненамного отягощает прогноз [7]. Прежде диагностика этой стадии представляла значительные трудности, т. к. основывалась исключительно на данных биопсии. Появление доступных неинвазивных методов, в частности ультразвуковой эластографии, значительно облегчило диагностику бессимптомной стадии далеко зашедших ХЗП, которая при дальнейшем прогрессировании приводит к клинически значимой ПГ и последующим осложнениям (декомпенсированной стадии) [7, 10]. ПГ стимулирует развитие этих осложнений [7].

Ключевой момент

В развитых странах причиной 90 % случаев портальной гипертензии являются хронические заболевания печени.

Портальная гипертензия при циррозе печени: инвазивные методы диагностики

Надежным и безопасным методом диагностики синусоидальной ПГ является измерение ГПВД путем катетериза-

ции печеночной вены. Однако при первичном билиарном холангите измерение ГПВД недостаточно отражает тяжесть ПГ, т. к. при этом заболевании (особенно на ранних его стадиях) она может иметь предсинусоидальный компонент [4].

ГПВД ≤ 5 мм рт. ст. рассматривается как норма, 6–9 мм рт. ст. — как субклиническая ПГ. ГПВД ≥ 10 мм рт. ст. свидетельствует о переходе ПГ на клинически значимый уровень [4], угрожающий развитием варикозного расширения вен пищевода и желудка, гипердинамического типа кровообращения и клинической декомпенсации. Следовательно, в компенсированной стадии далеко зашедших ХЗП требуется обследование для выявления клинически значимой ПГ (КЗПГ), а при последней — диагностика варикозных изменений с высоким риском кровотечения. Тяжелая (ГПВД ≥ 12 мм рт. ст.) и очень тяжелая (ГПВД ≥ 16 мм рт. ст.) ПГ сопровождаются высоким риском кровотечения из варикозных узлов и смерти (табл. 1) [1].

О клинической декомпенсации свидетельствует развитие асцита, кровотечения из варикозных узлов, желтуха и печеночная энцефалопатия. Это признаки терминальной стадии цирроза, для которой характерна очень высокая смертность. Эта стадия сопровождается ПГ в 100 % случаев, и ее наличие сомнений не вызывает [7]. Однако даже в этой стадии варикозное расширение вен не всегда требует лечения, так что эндоскопия необходима в любом случае [7].

Эзофагогастродуоденоскопия — лучший метод выявления варикозного расширения вен пищевода и желудка, позволяющий, кроме того, оценить риск кровотечения по размеру варикозных узлов и наличию признака красных полос [11]. Методы послойной визуализации, такие как компьютерная и магнитно-резонансная томография с контрастным усилением, позволяют увидеть большие пищеводно-желудочные коллатерали, но из-за ограниченной чувствительности эндоскопию заменить не могут. При наличии крупных варикозных узлов или узлов с признаком красных полос показана первичная профилактика кровотечения неселективными β -блокаторами или эндоскопическая терапия (лигирование латексными полосками) [7, 12]. При декомпенсированном циррозе (класс С по Чайлду—Пью) возможно кровотечение даже из мелких варикозных узлов, поэтому его первичную профилактику начинают немедленно по выявлении варикозного расширения вен [7, 12].

Таблица 1. Пороговые уровни ГПВД в соответствии с классификацией клинического риска при ХЗП

	Гемодинамический порог	Повышение риска следующих событий
Компенсированные прогрессирующие ХЗП	10 мм рт. ст.	Наличие или развитие варикозных изменений вен пищевода и желудка [74, 75], начало клинической декомпенсации в отсутствие варикозных изменений [76], послеоперационная декомпенсация после удаления ГЦР [77, 78], развития ГЦР [79]
	12 мм рт. ст.	Кровотечение из варикозных узлов [74, 80]
	16 мм рт. ст.	Начало клинической декомпенсации при наличии варикозных изменений [81], смерть [82]
Декомпенсированный цирроз	16 мм рт. ст.	Повторное кровотечение и смерть [83]
	20 мм рт. ст.	Не поддающееся остановке кровотечение из варикозных узлов [84], смерть [85]
	22 мм рт. ст.	Смерть больных алкогольным циррозом и ОАГ [86]
	30 мм рт. ст.	Спонтанный бактериальный перитонит [87]

ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; ОАГ — острый алкогольный гепатит.

Потребность в неинвазивных методах оценки портальной гипертензии при хронических заболеваниях печени

Измерение ГПВД и эндоскопия — основа оценки ПГ при ХЗП [7, 12], но это инвазивные методы, которые могут (хотя и редко) приводить к осложнениям. Кроме того, они доступны только в специализированных центрах, где есть соответствующее оборудование и владеющие методами специалисты, и весьма затратны. Разработка простых неинвазивных методов, позволяющих быстро и точно дифференцировать больных с низкой вероятностью КЗПГ и требующих лечения варикозных изменений, которым инвазивные исследования не нужны, и больных с КЗПГ, угрожающей осложнениями, и варикозным расширением вен, требующим лечения, которым показано дальнейшее обследование, станет важным достижением на пути к индивидуализированной медицине. Наличие таких методов позволит создать идеальный алгоритм обследования в зависимости от категории риска. Первый шаг к созданию такого неинвазивного прикроватного «сфигмоманометра» для измерения портального давления сделан благодаря разработке ультразвуковой эластографии.

Общая информация о методах ультразвуковой эластографии

Эластография опирается на общий принцип оценки механических и эластических свойств тканей — создание деформации в толще ткани и анализ ответа на нее. Создать деформацию и анализировать ответ ткани на нее можно разными методами. Термин «ультразвуковая эластография» относят к группе методов, в которых для определения скорости индуцированных микросмещений (возникающих в ткани сдвиговых волн) используется ультразвук. Исчерпывающее описание технических деталей методов можно найти в литературе [13, 14].

При поражениях печени эластография используется для оценки изменения ее механических свойств вследствие структурной перестройки тканей, например фиброза.

Первым методом, надежность которого в оценке фиброза печени изучена и подтверждена, стала транзитная эластография (ТЭ) с контролируемой вибрацией с помощью аппарата FibroScan®. Источником передающейся на печень вибрации является датчик, прикладываемый к коже правых межреберных промежутков. Смещение сдвиговой волны измеряется ультразвуковым лучом на конце датчика и указывается аппаратом в килопаскалях (кПа). Область исследования ограничивается одной плоскостью [15]. Позднее появились более совершенные аппараты, в которых для создания сдвиговой волны используются узконаправленные кратковременные звуковые импульсы, прилагаемые к одной точке (точечная эластография сдвиговой волны — *pSWE*) или к более обширной области (эластография двумерной сдвиговой волны — *2D-SWE*) [13, 14, 16]. Эти аппараты дают возможность визуализации исследуемой области в реальном масштабе времени с полуколиче-

ственной оценкой эластичности путем цветового кодирования или количественным ее выражением в м/с или кПа. Наиболее близки к подтверждению надежности в диагностике фиброза печени методом *pSWE* визуализирующий аппарат виртуальной тактильной оценки (*VTQ*) узконаправленным звуковым импульсом компании Siemens (Германия), методом *2D-SWE* с оценкой *Supersonic Imagine (SSI; Aixplorer, Франция)* [13, 14, 16]. Практически все производители ультразвуковой диагностической техники сейчас выпускают аппаратуру с разным программным обеспечением, на которой можно выполнять *pSWE*- или *2D-SWE*-эластометрию. Подобно ТЭ, все методы ультразвуковой эластографии могут быть применены у постели больного, но для надлежащего их использования требуется знание хотя бы основных принципов ультразвуковой визуализации. Кроме того, не полностью определены точные количественные критерии интерпретации результатов.

Ключевой момент

Измерение плотности ткани печени (показатель ПП) облегчило оценку уровня риска в компенсированной стадии прогрессирующих хронических заболеваний печени. Более чем в 90 % случаев показатель ПП 20–25 кПа, определенный методом транзитной эластометрии, свидетельствует о наличии клинически значимой портальной гипертензии.

Измерение плотности печени в диагностике портальной гипертензии: обоснование и точность

Показатель плотности печени (ПП) при ХЗП точно отражает степень ее фиброза [17] — основного, как сказано выше, компонента механизма повышения внутрипеченочного сосудистого сопротивления, приводящего к ПГ. Отсюда интерес к ПП как к потенциальному суррогатному маркеру ПГ (рис. 1). Первые данные, подтверждающие тесную связь между ПП и ГПВД при ХЗП, полученные при ТЭ у больных с рецидивом гепатита С после ортотопической трансплантации печени, опубликованы 10 лет назад [18]. С тех пор появилось более 20 исследований, в которых сравнивались показатели ПП, полученные различными методами эластографии, и ГПВД у больных с циррозом (табл. 2).

Vizzutti et al. наблюдали тесную корреляцию между ПП и повышением ГПВД до 10–12 мм рт. ст. при прогрессирующем ХЗП у больных хроническим гепатитом С. Однако при превышении этого гемодинамического порога корреляция значительно уменьшалась [19]. Эти данные соответствуют представлению о том, что после достижения КЗПГ ее тяжесть зависит отчасти от нарастания портосистемного кровотока (расширения сосудов органов брюшной полости, установления гипердинамического типа кровообращения и образования портосистемных коллатералей), которого ПП не отражает. Примечательно, что уменьшение зависимой от кровотока составляющей тяжелой ПГ путем постоянного применения неселективных β -блокаторов усиливает корреляцию между ПП и ГПВД [20].

Обзор

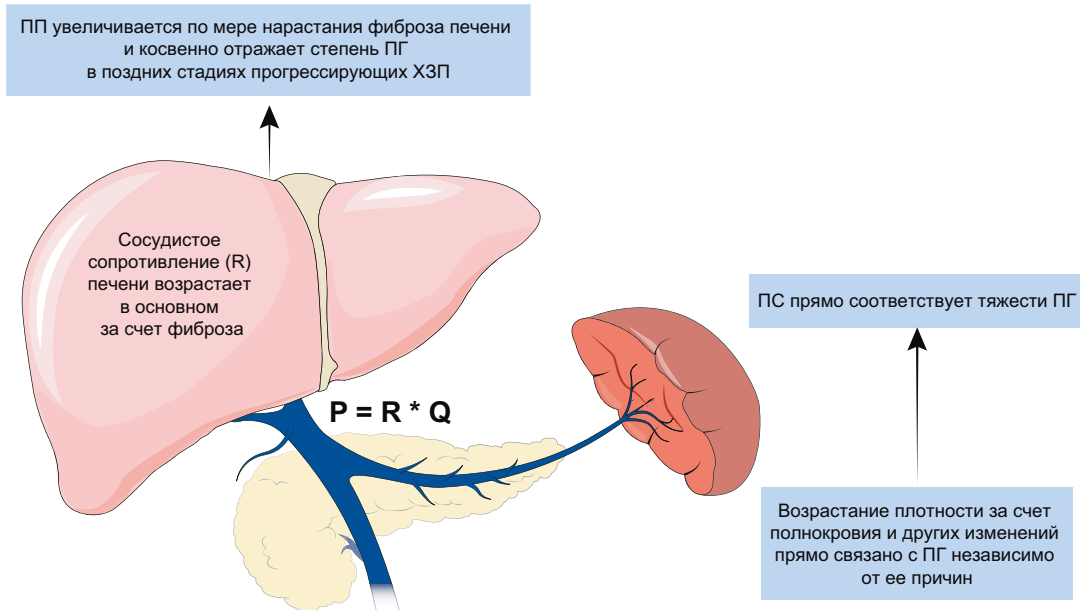


Рис. 1. Обоснование использования показателей ПП и ПС для оценки ПГ. ПС может отражать ПГ независимо от причины последней более точно. * $P = R \times Q$, Давление = Сопротивление \times Поток.

Таблица 2. Точность показателя ПП, определенного методами ультразвуковой эластографии, в диагностике КЗПГ

Автор	Год	Тип исследования и методы определения	Исследуемая группа	Коэффициент корреляции между ПП и ГПВД	AUROC для КЗПГ	Пороговый уровень для КЗПГ	Чувствительность	Специфичность
Carrion et al. [18]	2006	Проспективное, ТЭ	129 больных после ОТП с рецидивом HCV-инфекции	0,840	НП 0,930 для \geq 6 мм рт. ст.	НП 8,74 кПа для ГПВД > 6 мм рт. ст.	100,0 %	60,8 %
Vizzutti et al. [19]	2007	Ретроспективное, ТЭ	61 больной далеко зашедшим ХЗП HCV-этиологии	0,781	0,990	13,6 кПа	97,0 %	92,0 %
Bureau et al. [21]	2008	Проспективное, ТЭ	144 больных с циррозом (алкогольным и HCV-этиологии) с ВРВП	0,858	0,945	21 кПа	89,9 %	93,2 %
Lemoine et al. [88]	2008	Ретроспективное, ТЭ	92 больных с компенсированным алкогольным или HCV-циррозом	0,728	0,840 для всех 0,940 для алкогольного цирроза	НП 34,9 кПа	НП 90,0 %	НП 88,0 %
Sanchez-Conde et al. [89]	2011	Проспективное, ТЭ	38 больных с HCV-циррозом с сопутствующей ВИЧ-инфекцией	0,678	0,800 0,800 для > 12 мм рт. ст.	14 кПа	92,8 %	50,0 %
Colecchia et al. [52]	2012	Проспективное, ТЭ	100 больных с HCV-циррозом	0,836	0,920	24,2 кПа	52,3 %	97,1 %
Llop et al. [24]	2012	Проспективное, ТЭ	79 больных с циррозом (преимущественно, вирусной этиологии) класса А по Чайлду—Пью и операбельным ГЦР	0,552	0,840	Исключающий: 13,6 кПа Подтверждающий: 21 кПа	91,0 % 58,0 %	57,0 % 91,0 %
Reiberger et al. [90]	2012	Ретроспективное, ТЭ	502 больных ХЗП разной этиологии, некоторые — без цирроза, некоторые — с декомпенсированным циррозом	0,794	0,871	18 кПа	82,2 %	83,4 %
Hong et al. [91]	2013	Ретроспективное, ТЭ	59 больных с циррозом	0,704	0,851	21,95 кПа	82,5 %	73,7 %

Автор	Год	Тип исследования и методы определения	Исследуемая группа	Коэффициент корреляции между ПП и ГПВД	AUROC для КЗПГ	Пороговый уровень для КЗПГ	Чувствительность	Специфичность
Augustin et al. [39]	2014	Проспективное, ТЭ	40 больных в бессимптомной стадии далеко зашедшего ХЗП	НП	НП	25 кПа	65,0 %	93,0 %
Schwabl et al. [92]	2015	Ретроспективное, ТЭ	188 больных ХЗП	0,846	0,957	16,1 кПа	94,8 %	86,9 %
Kitson et al. [93]	2015	Проспективное, ТЭ	95 больных с циррозом	НП	0,900	29 кПа	71,9 %	100,0 %
Cho et al. [94]	2015	Ретроспективное, ТЭ	219 поступивших за период исследования больных с алкогольным циррозом, у некоторых — декомпенсированным	НП	0,850	НП	НП	НП
Zykus et al. [95]	2015	Проспективное, ТЭ	107 больных с циррозом разной этиологии, у 67 % — класса А по Чайлду—Пью	0,750	0,949	17,4 кПа	88,0 %	87,5 %
Salzl et al. [28]	2014	Проспективное, ТЭ и pSWE (VTQ)	88 больных с циррозом, (половина — с декомпенсированным)	ТЭ: 0,765 pSWE: 0,646	0,870 0,855	16,8 кПа 2,58 м/с	89,7 % 71,4 %	75,0 % 87,5 %
Takuma et al. [29]	2016	Проспективное, pSWE (VTQ)	60 больных с вирусными гепатитами	0,609	0,833	НП	НП	НП
Attia et al. [27]	2015	pSWE (VTQ)	78 больных, смешанная группа, некоторые — с декомпенсированным циррозом, у 90 % КЗПГ, у 76 % ВРВП	0,444	0,929	2,17 м/с	97,0 %	89,0 %
Procopet et al. [32]	2015	Проспективное, ТЭ и 2D-SWE (SSI)	88 поступивших за период исследования больных ХЗП в стадии компенсации	Все случаи 2D-SWE: 0,611 ТЭ: 0,699	2D-SWE: 0,858 (при компенсации) 2D-SWE при надежности измерения 0,948	2D-SWE: 17 кПа 2D-SWE при надежности измерения: 15,4 кПа	80,8 % 91,3 %	82,1 % 90,9 %
Kim et al. [31]	2015	Проспективное, 2D-SWE (SSI)	115 больных с циррозом разной этиологии, у некоторых — декомпенсированным; в анализ вошло 92 пациента	0,646 (0,587 при асците)	0,819 0,867 при ГПВД ≥ 12 мм рт. ст.	15,2 кПа при КЗПГ 21,6 кПа при ГПВД ≥ 12 мм рт. ст.	85,7 % 83,3 %	80,0 % 80,8 %
Elkrief et al. [30]	2015	Проспективное, 2D-SWE (SSI) и ТЭ	79 больных, смешанная группа (у 55 асцит; у 70 КЗПГ)	0,578 (колебания между измерениями < 10 %) ТЭ: НП	2D-SWE: 0,790 ТЭ: 0,780	2D-SWE: 24,5 кПа ТЭ: 65,3 кПа	81,0 % 52,0 %	88,0 % 100,0 %
Jansen et al. [59]	2016	Проспективное, 2D-SWE (SSI)	158 больных, смешанная группа (некоторые — с декомпенсацией)	0,626	0,860	24,6 кПа Исключающий: < 16 кПа Подтверждающий: > 29,5 кПа	68,3 %	80,4 %

ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; НП — неприменимо; ОТП — ортопеченочная трансплантация печени.

Ключевой момент

Транзиентная эластография — наиболее изученный к настоящему времени метод эластографии, относительно применения которого и предполагаемых пороговых показателей накоплено наибольшее количество данных. В настоящее время доступны более совершенные методы, оценка диагностической значимости которых продолжается.

ПП не позволяет надежно рассчитать ГПВД (пределы корреляции, по данным опубликованных серий наблюдений, 0,59–0,70), но дает возможность точно разграничить бессимптомную и клинически значимую ПГ [19, 21]. По опубликованным данным, площадь под рабочей характеристической кривой (AUROC) составляет 0,82–0,94 [22]. Последний метаанализ подтвердил эти данные [23]. Многоуровневая сводная AUROC для отграничения КЗПГ

Обзор

составила 0,90 при чувствительности и специфичности свыше 85 % (чувствительность 87,5 %; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 75,8–93,9 %; специфичность 85,3 %; 95% ДИ 76,9–90,9 %), сводный коэффициент корреляции между ГПВД и ПП — 0,783 (95% ДИ 0,737–0,823). Пороговый уровень 13,6 кПа был высокочувствительным (> 90 %) [19, 21], тогда как 21 кПа — высокоспецифичным (> 90 %), подтверждающим наличие КЗПГ [21]. Этого высокоспецифичного порога придерживаются при оценке уровня риска до операции у больных с потенциально резектабельным гепатоцеллюлярным раком [24]. Принимая во внимание количество и качество существующих данных, консенсус Vaveno VI по ПП принял решение рекомендовать как пороговое значение ПП для идентификации КЗПГ по результату ТЭ > 20–25 кПа (рис. 2) [12]. Однако у большинства пациентов, включенных в исследование пороговых уровней, поражение печени имело вирусную этиологию. Относительно ХЗП иной этиологии данных недостаточно. Пороговые уровни позволяют просто и четко оценить уровень риска у больных с компенсированным циррозом. Однако ПП представляет собой непрерывную количественную переменную, поэтому использование пороговых уровней влечет за собой потерю значимой информации (например, относительно уровня риска при ПП 50 кПа по сравнению с уровнем при 21 кПа). Точная оценка индивидуального риска по какому-то критерию без потери информации требует калибровки модели вероятности и использования номограмм, полученных путем математических расчетов [25].

Ключевой момент

При компенсированном циррозе нехолестатической этиологии от эндоскопии можно безобязательно воздержаться, используя показатель ПП в сочетании с уровнем тромбоцитов. При ПП < 20 кПа и количестве тромбоцитов > $150 \times 10^9/\text{л}$ вероятность обнаружения при эндоскопии варикозных узлов, требующих лечения, очень мала (< 5 %).

Точность оценки по ПП можно повысить, сочетая ее с другими связанными с ПП показателями, например числом тромбоцитов и размером селезенки [26].

В 3 исследованиях, которые сравнивали результаты pSWE узконаправленным звуковым импульсом на аппарате VTQ (компании Siemens) с гемодинамическими показателями [27–29], приложимость результатов эластографии оценена как близкая к 100 %. Точность отграничения КЗПГ была очень высокой (AUROC 0,82–0,90).

В 4 исследованиях с ГПВД сравнивался ПП, определенный методом 2D-SWE (эластографии двумерной сдвиговой волны) с помощью программного обеспечения системы Aixplorer (компании Supersonic Imagine, Франция) [30–34]. Этот метод продемонстрировал такую же точность отграничения КЗПГ, как pSWE и ТЭ (AUROC 0,82–0,90). Два прямых сравнительных исследования 2D-SWE и ТЭ [30, 32] как методов диагностики КЗПГ дали противоречивые результаты. Одно показало более высокую точность 2D-SWE по сравнению с ТЭ [30], другое, использовавшее количественные критерии, значительной разницы не выявило [32].

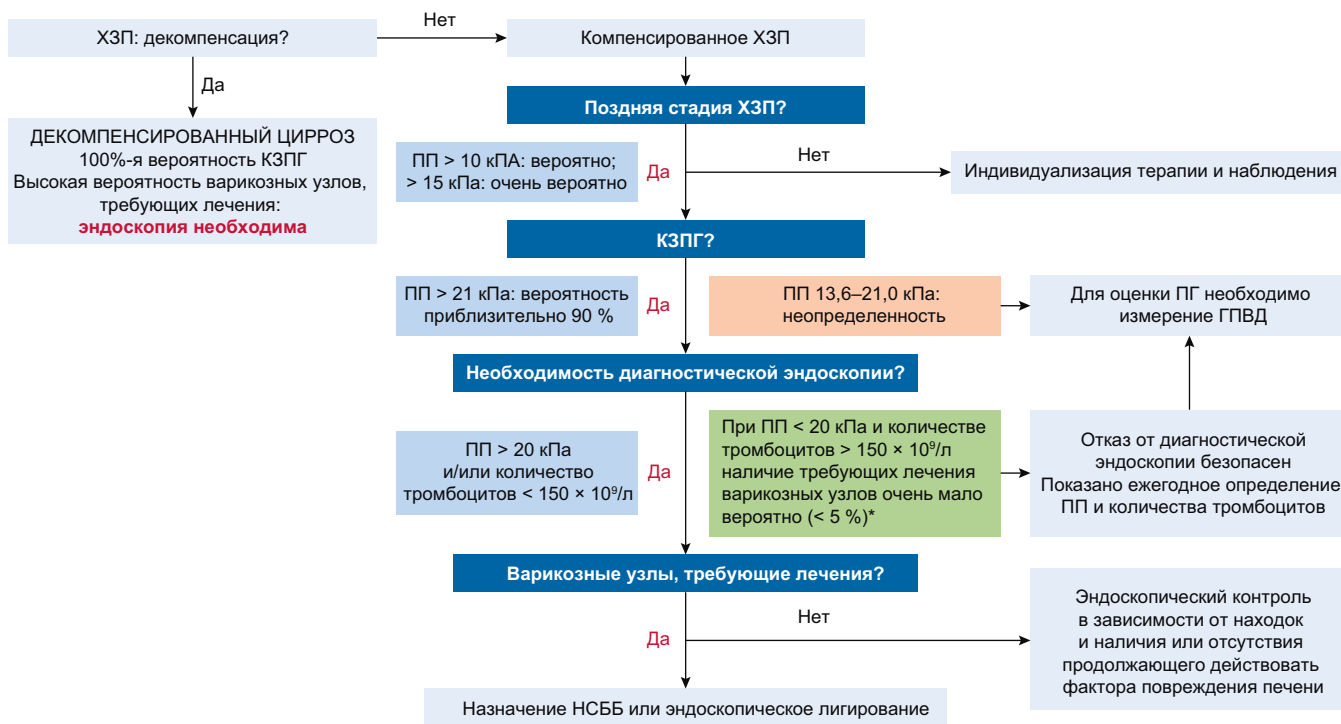


Рис. 2. Практическое применение показателя ПП для оценки необходимости дальнейшего обследования больных с далеко зашедшими ХЗП, согласно консенсусным рекомендациям Vaveno VI. ПП помогает выбрать более рациональную тактику с учетом уровня риска.

* К холестатическим ХЗП данное правило неприменимо.

НСББ — неселективные β-блокаторы.

Плотность печени в диагностике варикозного расширения вен пищевода и желудка, сама по себе и в сочетании с другими методами

Диагностическая точность ПП в прогнозировании наличия и тяжести варикоза была предметом более чем 50 исследований. У больных с варикозным расширением вен пищевода (ВРВП) ПП была относительно высокой и имела тенденцию к повышению по мере утяжеления ВРВП, т. е. обладала высокой точностью как единственный в этой области неинвазивный предиктор. Однако его прогностическая точность ниже, чем инвазивного определения ГПВД [35]. По данным систематического обзора и мета-анализа 18 исследований, включавших 3644 больных, сводная AUROC составила для ВРВП 0,84, для тяжелого ВРВП — 0,78, сводная чувствительность и специфичность для ВРВП — 0,87 (95% ДИ 0,80–0,92) и 0,53 (95% ДИ 0,36–0,69), для тяжелого ВРВП — 0,86 (95% ДИ 0,71–0,94) и 0,59 (95% ДИ 0,45–0,72) соответственно. В целом вероятность точной диагностики ВРВП при указывающей на него ПП не превышала 70 % [35].

Для подтверждения того, что сочетание ПП с другими связанными с портальным давлением показателями, такими как количество тромбоцитов и размер селезенки, может повысить точность диагностики ВРВП, необходимы дальнейшие исследования. В первоначальном исследовании у больных с хроническим поражением печени HBV-этиологии более высокую, чем сама по себе ПП, прогностическую точность показало отношение ПП-диаметр селезенки к количеству тромбоцитов (индекс LSPS) [35] (AUROC 0,95 vs 0,88; $p < 0,001$). Использование двух пороговых уровней — исключаящего (LSPS < 3,5) и подтверждающего (LSPS > 5,5) варикозное расширение вен — обеспечило точную стратификацию в 90 % случаев при незначительном числе неопределенных находок [36]. Более высокая точность LSPS по сравнению с ПП подтверждена двумя независимыми исследованиями при поздних стадиях прогрессирующих ХЗП разной этиологии [26, 37], продемонстрировавшими точность стратификации с помощью LSPS более чем в 85 % случаев. Однако в этих исследованиях использовались иные, чем в первоначальной публикации Kim et al., пороговые уровни [36].

Учитывая, что определение размеров селезенки не всегда возможно, изучалось и сочетание ПП с показателем количества тромбоцитов [38, 39]. Оно показало высокую эффективность как прогностический фактор, исключаящий наличие варикозных узлов, которые требуют лечения (низкую частоту ложноотрицательных результатов при ПП < 20–25 кПа и числе тромбоцитов > 120–150 × 10⁹/л). Эксперты консенсуса Baveno VI по ПГ согласились с возможностью безопасного отказа от диагностической эндоскопии с помощью неинвазивных тестов [12] при более строгих пороговых уровнях (количестве тромбоцитов > 150 × 10⁹/л и ПП < 20 кПа (см. рис. 2). Анализ эффективности этих критериев в компенсированной и далеко зашедшей стадии ХЗП уже опубликованы [25, 40, 41]. Они подтверждают, что отказ приблизительно от 20 % эндоскопий безопасен. Вероятность не диагностировать варикозные узлы, требующие лечения, не превышает при этом 4 %. Однако упомянутые исследования не касались

холестатических ХЗП и неприменимы к ним из-за особенностей ПГ при них (например, наличия предсинусидального компонента, который ПП отражает недостаточно).

Успешная разработка неинвазивных диагностических критериев для уменьшения количества неоправданных эндоскопий значительно меняет подход к ведению больных с далеко зашедшими прогрессирующими ХЗП. Для повышения эффективности этих критериев, уменьшающих количество ненужных эндоскопий и связанные с ними неоправданные затраты, необходимы дальнейшие исследования. Перейти к тактике ведения, исходя из индивидуального риска, — принципу, который положен в основу недавно опубликованного многоцентрового исследования [25], может помочь более строгий подход к использованию ПП.

Эффективность показателя ПП, определенного методом pSWE (аппаратом VTQ компании Siemens, Германия), в диагностике и оценке тяжести ВРВП изучалась в немногих исследованиях. Повышение ПП, определенной на VTQ, у больных ВРВП, особенно тяжелым [27, 28], аналогично таковому по результатам ТЭ. Пороговые значения ПП при этом методе определения пока не установлены, так же как и при определении методом 2D-SWE.

Ограничения показателя плотности печени

ПП отражает механические свойства ее тканей. Фиброз — главный, но не единственный фактор, определяющий ее количественную характеристику (ПП) в поздних стадиях прогрессирующих ХЗП. Повышение ПП зависит также от воспаления, наличия инфильтративного процесса и венозного полнокровия, которые независимо от метода эластографии могут искажать связь между ПП и портальным давлением [16]. При любом методе определения у больных с поздними стадиями прогрессирующих ХЗП и ПГ ПП повышается после приема пищи [42–45], поэтому эластография должна проводиться натощак [17].

Ожирение снижает точность определения ПП путем ТЭ, но эта проблема отпала с появлением специального датчика (XL) для больных с избыточной массой тела. Определение с помощью такого зонда дает у них меньшие значения ПП, чем определение с помощью стандартного (M) датчика, но данных относительно пороговых значений ПП, определенной датчиком XL, для диагностики КЗПГ и варикозного расширения вен пока не опубликовано. Требуются дальнейшие исследования по этому вопросу.

Специфическое техническое ограничение методов pSWE и 2D-SWE — необходимость знания физических основ УЗИ для правильного размещения датчика и интерпретации возможных артефактов во избежание неверных результатов [15].

Значения ПП, определенные разными методами эластографии и с помощью аппаратов разных моделей, тесно коррелируют друг с другом, но неидентичны и отличаются от полученных методом ТЭ [16, 47, 48], поэтому для получения соответствующих результатов и их надлежащего клинического приложения необходимы знание технических основ и опыт работы с аппаратами разных моделей, а также опыт интерпретации находок.

Обзор

Внепеченочная эластография в диагностике портальной гипертензии: определение плотности селезенки

Паренхима селезенки при ПГ претерпевает перестройку, отчасти связанную с пассивным полнокровием и увеличением артериального кровотока, отчасти — с увеличением активности лимфоидной ткани селезенки и усилением ангио- и фиброгенеза [49], которые в большинстве случаев приводят к прогрессирующей спленомегалии. В 1980–1990-е годы исследования ультразвукографическими методами (доплеровское исследование кровотока и определение индекса резистентности) выявили повышение сопротивления сосудов селезенки при ПГ и его корреляцию с тяжестью и осложнениями ПГ [50]. В этой связи возникло предположение, что показатель плотности селезенки (ПС), определенный путем ультразвуковой эластометрии, может послужить точным неинвазивным суррогатным маркером ПГ, лишенным ограничений ПП (см. рис. 1). Сравнительные исследования ПП и ПС, определенных путем идентичной в техническом отношении ТЭ (при исследовании селезенки датчик размещался в соответствующем межреберном промежутке слева), показали, что селезенка значительно плотнее печени как у здоровых людей, так и у больных ХЗП [51]. По одним данным, ПС коррелирует с ГПВД [52], наличием КЗПГ и тяжестью ВРВП теснее, чем ПП [51, 52], по другим — так же, как ПП, или менее тесно (табл. 3). Метаанализ 16 сравнительных исследований точности ПС и ПП в прогнозировании наличия ВРВП (в 10 работах эти показатели определялись путем ТЭ, в 3 — pSWE-VTQ и в 3 — 2D-SWE-SSI) выявили значительное преимущество ПС перед ПП [53]. Однако эти исследования включали больных как с компенсированным циррозом (что соответствовало поставленной задаче), так и с декомпенсированным, поэтому их результаты не могут служить безоговорочным подтверждением преимущества ПС по сравнению ПП как маркера ПГ при компенсированных поздних стадиях прогрессирующих ХЗП.

Ключевой момент

Показатель плотности селезенки (ПС) зависит от портальной гипертензии. Его повышение при предпеченочной ПГ указывает, что он может служить суррогатным маркером ПГ независимо от ее этиологии.

Ключевой момент

ПС — перспективный показатель для использования в качестве маркера наличия и тяжести варикозных изменений.

Ключевой момент

ПП можно использовать как прогностический показатель клинической декомпенсации у больных с компенсированными далеко зашедшими ХЗП. Целесообразность аналогичного использования показателя плотности селезенки требует дальнейшего изучения.

ТЭ применима для определения ПС приблизительно в 70 % случаев, т. к. оно технически возможно только при увеличении размеров селезенки. Кроме того, максимальный показатель ПС при определении современными методами ТЭ достигает 75 кПа. Поскольку селезенка плотнее печени, при тяжелой ПГ максимальные значения ПС настолько велики, что стратифицировать по ним уровень риска невозможно. Расширение границы определения до 150 кПа и опробование разработанного для этого программного обеспечения показали, что при тяжелой ПГ и уже осложнявшихся кровотечениями варикозных узлах ПС часто превышает 75 кПа [54]. Определение методами pSWE [29, 37, 55] и 2D-SWE [32, 56], которые стали применяться позднее, таких высоких значений не дает. Применение 2D-SWE-SSI, подобно ТЭ, возможно только при увеличении селезенки [32, 56, 57], определение ПС с помощью pSWE-VTQ удается в 95 % случаев [37], но разброс результатов значительно больше, чем при определении ПП тем же методом [58].

Из-за упомянутых ограничений определение ПС в повседневную клиническую практику пока не вошло. Будущие исследования покажут, целесообразно ли оно в дополнение к ПП в диагностике КЗПГ, как рекомендует недавно опубликованное исследование [59], поможет ли одновременное использование этих двух показателей избежать неоправданных эндоскопий больным, не соответствующим необходимым для этого критериям Baveno, и повысит ли точность стратификации риска ВРВП при холестатических ХЗП. Технические усовершенствования, такие как создание специальных датчиков для определения ПС путем ТЭ, облегчат проведение подобных исследований в клиниках, использующих ультразвуковую эластографию.

Прогнозирование клинической декомпенсации путем определения плотности печени и селезенки и использование этих показателей у больных с портальной гипертензией

Несколько исследований, в которых в основном использовалась ТЭ, а также метаанализ [60] подтвердили прогностическую ценность ПП относительно неблагоприятных исходов ХЗП (клинической декомпенсации, гепатоцеллюлярного рака и смерти). Параллельное определение ПП и ГПВД у больных с компенсированными далеко зашедшими ХЗП с последующим 2-летним наблюдением показало равную точность обоих методов в прогнозировании первого эпизода декомпенсации. Все эпизоды декомпенсации возникли у больных с ПП > 21,1 кПа (определение путем ТЭ, показатель с высокой специфичностью в отношении КЗПГ) [61]. Исследование подтверждает ценность этого показателя для прогнозирования связанных с ПГ событий. Другое исследование продемонстрировало прогностическую ценность в отношении клинической декомпенсации цирроза HCV-этиологии как ПП, так и ПС [62], однако многофакторный анализ подтвердил связь с возникновением первого эпизода декомпенсации только оценки по шкале MELD и ПС (пороговое дискриминационное значение ПС 54 кПа). В табл. 4 суммированы результаты долгосрочных исследований ПП и ПС как предикто-

Таблица 3. Точность показателя ПС, определенного методами ультразвуковой эластографии, в диагностике КЗПГ и ВРВП при далеко зашедших ХЗП

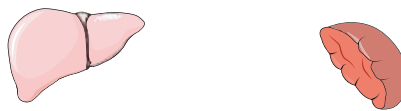
Автор	Год	Метод исследования	Число и этиология случаев	Оцениваемый показатель	AUROC для избранного показателя	Пороговый уровень, принятый для избранного оценочного показателя	Чувствительность	Специфичность
Stefanescu et al. [51]	2011	ТЭ	174, разная	ВРВП	0,781	46,4 кПа	83,6 %	61,4 %
Colecchia et al. [52]	2012	ТЭ	141, HCV, компенсированный цирроз	КЗПГ	0,966	Исключающий: 40 кПа	98,5 %	74,3 %
				ВРВП	0,941	Подтверждающий: 52,8 кПа	76,9 %	97,1 %
						Исключающий: 41,3 кПа	98,1 %	66,0 %
Sharma et al. [96]	2013	ТЭ	200, разная	ВРВП	0,898	Подтверждающий: 55 кПа	71,7 %	95,7 %
Calvaruso et al. [54]	2013	ТЭ, (пороговые значения модифицированы)	112, HCV, компенсированный цирроз	Тяжелое ВРВП	0,820	40,8 кПа	94,0 %	76,0 %
						54 кПа	80,0 %	70,0 %
Wong et al. [97]	2016	ТЭ	144, HBV	ВРВП	0,685	Исключающий: 18,9 кПа	ОПЦ 92,1 %	ППЦ 56,1 %
						Подтверждающий: 54,9 кПа		
Vermehren et al. [98]	2012	pSWE (VTQ)	166, разная	Тяжелое ВРВП	0,580	3,4 м/с	87,0 %	31,0 %
Zyklus et al. [95]	2015	ТЭ	107, разная	КЗПГ	0,846	47,6 кПа	77,3 %	79,2 %
Rifai et al. [99]	2011	pSWE (VTQ)	100, разная	КЗПГ	0,680	3,29 м/с	47,0 %	73,0 %
Mori et al. [100]	2013	pSWE (VTQ)	33, HCV	ВРВП	0,800	3,41 м/с	НП	НП
Attia et al. [27]	2015	pSWE (VTQ)	78, разная (у некоторых — декомпенсированный цирроз; у 90 % КЗПГ; у 76 % ВРВП)	КЗПГ	0,968	2,32 м/с	96,0 %	89,0 %
Takuma et al. [29]	2016	pSWE (VTQ)	60, вирусная	КЗПГ	0,943	3,1 м/с	97,1 %	57,7 %
				ГПБД ≥ 12 мм	0,963	3,15 м/с	96,6 %	61,3 %
				рт. ст.	0,937	3,36 м/с	95,8 %	77,8 %
				ВРВП	0,955	3,51 м/с	93,8 %	84,1 %
				Тяжелое ВРВП				
Bota et al. [101]	2012	pSWE (VTQ)	140, разная	ВРВП	0,578	2,55 м/с	96,7 %	21,1 %
Kim et al. [102]	2015	pSWE (VTQ)	125, разная	ВРВП	0,768	3,16 м/с	87,0 %	60,4 %
				Тяжелое ВРВП	0,786	3,4 м/с	78,9 %	63,0 %
Rizzo et al. [103]	2014	pSWE (VTQ)	54, разная + контрольная группа	ВРВП	0,959	3,1 м/с	96,4 %	88,5 %
Takuma et al. [37]	2013	pSWE (VTQ)	340, разная	ВРВП	0,937 (при вирусной этиологии); 0,923 (в остальных случаях)	3,18 м/с	98,5 %	60,1 %
				Тяжелое ВРВП		3,24 м/с	97,7 %	65,2 %
						3,3 м/с	98,9 %	62,9 %
Ye et al. [104]	2012	pSWE (VTQ)	204, HBV	ВРВП	0,830	3,16 м/с	84,1 %	81,0 %
Elkrief et al. [30]	2015	2D-SWE (SSI) ТЭ	79, разная (у большинства — стадия декомпенсации; у 89 % КЗПГ; у 69 % класс В-С по Чайлду—Пью; у 34 тяжелое ВРВП)	КЗПГ	0,630	34,7 кПа	40,0 %	100,0 %
				Тяжелое ВРВП	0,580	32,3 кПа	48,0 %	71,0 %
				КЗПГ	0,640	56,3 кПа	73,0 %	67,0 %
				Тяжелое ВРВП	0,650	73,5 кПа	54,0 %	78,0 %
Procopet et al. [32]	2015	2D-SWE (SSI) ТЭ	55, разная, компенсированная стадия	КЗПГ	0,725	Исключающий: 22,7 кПа	90,0 %	НП
						Подтверждающий: 40 кПа	НП	90,0 %
Cassinotto et al. [57]	2015	2D-SWE (SSI)	401, разная (у части больных — декомпенсированный цирроз)	Тяжелое ВРВП	0,800	25,6 кПа (избран по максимальной чувствительности)	94,0 %	36,0 %
Jansen et al. [59]	2016	2D-SWE (SSI)	158, разная (у части больных — декомпенсированный цирроз)	КЗПГ	0,840	26,3 кПа	79,7 %	84,2 %
						Исключающий: ≤ 21,7 кПа		
						Подтверждающий: > 35,6 кПа		

НП — неприменимо; ОПЦ — отрицательная прогностическая ценность; ППЦ — положительная прогностическая ценность.

Таблица 4. Показатели ПП и ПС, определенные методами ультразвуковой эластографии, как предикторы связанных с ПГ исходов при длительном проспективном наблюдении

Оцениваемый показатель	Автор	Год	Параметры и методы определения	Число и этиология случаев; продолжительность наблюдения	Кумулятивная частота оцениваемого показателя	AUROC для избранного показателя	Пороговый уровень, принятый для избранного оцениваемого показателя	Примечания
Клиническая декомпенсация	Robic et al. [61]	2011	ПП; ТЭ	96 больных с циррозом разной этиологии; средний срок наблюдения 245 ± 244 дня	41,0 %	0,815	21,1 кПа	Чувствительность и ОПЦ 100 %; специфичность относительно ГПВД 41 % на основании AUROC 0,837
	Kitson et al. [93]	2015	ПП; ТЭ	95 больных с циррозом; средний срок наблюдения 15,1 мес.	29,5 %	0,730	34,5 кПа	ПП: чувствительность 75,0 %, специфичность в отношении ГПВД 69,4 %, чувствительность 100 %, специфичность 40,3 %
	Merchante et al. [105]	2012	ПП; ТЭ	239 больных со смешанной ВИЧ/НСV-инфекцией и циррозом; медианный срок наблюдения 20 мес.	12,9 %	НП	40 кПа	Пограничная прогностическая ценность ПП (ОР 1,03; $p = 0,08$)
	Colecchia et al. [62]	2014	ПС; ТЭ	92 больных с циррозом НCV-этиологии; средний срок наблюдения 24 мес.	32,6 %	0,678	54 кПа	ОПЦ 97,5 %; AUROC для ГПВД 0,830
	Grgurevic et al. [106]	2015	ПП и ПС; 2D-SWE (SS)	44 больных с компенсированным циррозом; средний срок наблюдения 28 мес.	40,9 %	НП	ПП: 21,5 кПа ПС: 31,7 кПа	Риск декомпенсации при уровне выше порогового повышается в 3,4 раза Как ПП, так и ПС являются предикторами декомпенсации, но прогностическая ценность ПП выше
Клиническое ухудшение, определяемое как прогрессирование эндоскопических изменений и других симптомов или развитие ГЦР	Wang et al. [107]	2014	ПП; ТЭ	220 больных с циррозом вирусной этиологии; медианный срок наблюдения 36,9 мес.	12,8 % за 3 года	Прогрессирование ВРВ: 0,744 Клиническая декомпенсация: 0,929 Прогностической ценности в отношении ГЦР не выявлено	17 кПа 21,1 кПа	ПП определяли каждые 6–12 мес., но прогностическая ценность ее изменений в динамике осталась неясной
Кровотечение из варикозных узлов	Kim et al. [108]	2011	ПП; ТЭ + размеры селезенки и количество тромбоцитов (индекс LSPS)	577 больных с циррозом НВУ-этиологии; 150 из них с ВРВ, требующим лечения; медианный срок наблюдения 29 мес.	4,3 % (16,7 % с ВРВ, требующим лечения)	0,929	LSPS > 6,5	Индекс LSPS является независимым прогностическим показателем нарастающих размеров варикозных узлов и классом В или С по Чайлду—Пью ОПЦ 100 %
	Merchante et al. [109]	2016	ПП; ТЭ	446 больных со смешанной ВИЧ/НСV-инфекцией и циррозом; медианный срок наблюдения 49 мес.	3,4 %	НП	21 кПа	
	Takuma et al. [55]	2016	ПС; pSWE (VTQ)	446 больных с циррозом; средний срок наблюдения 32,7 мес.	7,4 %	0,857 в целом 0,911 при компенсированном циррозе	3,64 м/с в целом 3,48 м/с при компенсированном циррозе	Независимыми предикторами кровотечения при ВРВ являются оценка по MELD, признак красных полос и SS; наибольшей прогностической ценностью обладает ПС

MELD — модель терминальной стадии поражения печени; ВРВ — варикозное расширение вен; ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; НП — неприменимо; ОПЦ — отрицательная прогностическая ценность; ОР — отношение рисков.



Локализация сопротивления портальному кровотоку		ПП	ПС	ГПВД
Предпеченочная ПГ (ВПОВВ)		Нормальная	Повышенная	Нормальный
Внутрипеченочная ПГ	Предсинусоидальная ПГ (идиопатическая ПГ)	Нормальная или слегка повышена (< 12 кПа)	Повышенная	Нормален или слегка повышен (< 10 мм рт. ст.) Часто имеются вено-венозные коммуникации
	Синусоидальная ПГ (цирротической и иной этиологии)	Повышена > 13,6 кПа ПП ≥ 21 кПа: вероятность КЗПГ > 90 %	Повышенная	Повышен: ГПВД ≥ 10 мм рт. ст. подтверждает КЗПГ
Постпеченочная ПГ (СБК)		Опубликованных данных нет; вероятно, повышение вследствие венозного полнокровия	Опубликованных данных нет; вероятно, повышена вследствие ПГ	Нормален или повышен, высокое свободное портальное давление

Рис. 3. Показатели ПП и ПС и ГПВД при ПГ: классификация по уровню локализации сопротивления портальному кровотоку. Показатели ПП и ПС в сочетании характеризуют ПГ неясной этиологии более точно, хотя для подтверждения этого диагноза биопсия печени остается необходимой. ВПОВВ — внепеченочная обструкция воротной вены.

ров клинических событий, связанных с ПГ. Большинство опубликованных исследований ограничивалось малой или средней численностью участников и относительно короткими сроками проспективного наблюдения.

Данные о взаимосвязи изменений ПП с изменениями портального давления и клинического риска ограничены. Рекомендации консенсусной конференции по ПГ в 2015 г. в Бавено указывают, что у больных, которым, согласно неинвазивным критериям при поступлении под наблюдение, диагностическая эндоскопия не потребовалась, определение ПП и уровня тромбоцитов следует повторять ежегодно, чтобы не пропустить момент, когда она потребуется [12]. Эта рекомендация еще не прошла подтверждения.

Одно исследование не обнаружило изменения ПП, определяемого с помощью ТЭ, при снижении ГПВД под влиянием неселективных β-блокаторов [20]; другое, наоборот, выявило тесную корреляцию между изменениями ПП при определении методом 2D-SWE-SSI и ГПВД ($r = 0,863$) [63].

Влияние терапии неселективными β-блокаторами на показатель ПС не исследовано. Однако снижение ПС при определении методом rSWE (аппаратом Philips iU22) после трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования указывает на возможность использования этого показателя для контроля эффективности терапии ПГ и заслуживает дальнейшего изучения [64, 65]. Данных о пригодности ПП или ПС для выявления больных с циррозом, у которых риск осложнений ПГ сохраняется после излечения HCV-инфекции, мало. Одно исследование последнего времени продемонстрировало быстрое снижение ПП после элиминации вируса, но оно могло быть результатом стихания воспалительного процесса в печени [66], поэтому интерпретировать прогностическую ценность ПП после противовирусной терапии трудно. Значительных посттерапевтических изменений ПС это исследование не выявило, что, возможно, указывает на стойкость ПГ у данной группы больных [66]. Необходимо длительное проспективное наблюдение с многократной оценкой исследуемых показателей.

Эластография при портальной гипертензии неясной или нецирротической этиологии [2]

Первый шаг к определению точной характеристики предполагаемой ПГ — установление ее причины. При исключении тромбоза портальной и/или печеночной вены путем УЗИ дифференциальный диагноз сужается до внутрипеченочных форм ПГ. Более чем в 90 % случаев их причинами бывают далеко зашедшие прогрессирующие ХЗП, но возможны и редкие по этиологии формы (идиопатическая ПГ, шистосомоз, амилоидоз, лимфома, туберкулез, миелоидная метаплазия печени как проявление экстрамедуллярного кроветворения при миелолифоидных новообразованиях). В отсутствие явной причины прогрессирующего ХЗП исключительную роль в диагностике приобретает биопсия. Однако определение ПП и ПС может помочь сориентироваться на первых этапах обследования (рис. 3). При идиопатической ПГ ПП обычно повышается умеренно (среднее значение $8,4 \pm 3,3$ кПа) [67], что для цирротической ПГ совершенно нехарактерно, однако ПС — до того же уровня, что при цирротической ПГ, и даже больше [68]. Визуализирующие исследования при цирротической и идиопатической ПГ часто дают идентичную картину, поэтому соотношение ПП и ПС помогает диагностировать идиопатическую ПГ и избежать ошибочного диагноза криптогенного цирроза.

При внепеченочной обструкции воротной вены ПС увеличивается [67, 69]. У больных с варикозным расширением вен пищевода и желудка, уже перенесших кровотечение, показатель ПС бывает выше, чем при ВРВП без предшествующих кровотечений [69]. Следовательно, ПС может служить ценным инструментом стратификации тяжести ПГ при внепеченочной обструкции воротной вены в случаях, когда показатель ГПВД ненадежен (при предпеченочной ПГ).

Опубликованных данных относительно ПП при СБК нет, но автор располагает собственным опытом. ПП при СБК часто значительно повышается, по-видимому, из-за

Обзор

полнокровия печени [70]. В исследовании на модели стойкой гепатопатии у мышей [71] хронический венозный стаз, несмотря на отсутствие фиброза, приводил к увеличению ПП (по данным магнитно-резонансной эластографии), по-видимому, вследствие механического напряжения из-за растяжения переполненных кровью сосудов. В исследовании *in vitro* авторы показали, что циклическое механическое растяжение увеличивает секрецию фибронектина звездчатыми клетками печени и усиливает комплектование матричных волокон. Вероятно, действие механических сил, такое как растяжение синусоидов вследствие полнокровия, индуцирует на первых порах развитие матрикса [71]. Таким образом, прогностическое значение ПП при прогрессирующих ХЗП может быть отчасти связано с уплотнением печени вследствие нарастания фиброгенеза.

Исследования ПГ при билиарной атрезии у детей показывают, что эластография печени и селезенки путем ТЭ или pSWE может быть ценным инструментом прогнозирования исхода до хирургического лечения и контроля состояния печени и ПГ после операции Касаи.

Заключение

Ультразвуковая эластография стала принятым и успешно применяемым в гепатологии методом исследования и количественной оценки ПП и ПС, связанных с ПГ и ее осложнениями, позволяющим быстро оценить уровень риска и выявить больных, которым требуется дальнейшее обследование, обычно инвазивное. Из методов эластографии наиболее изучена ТЭ. Определенный с ее помощью показатель ПП не отражает точного значения ГПВД и не позволяет с высокой степенью определенности диагностировать ВРВП, но может подтвердить наличие КЗПГ. Еще более важно то, что в сочетании с количеством тромбоцитов ПП стала компонентом алгоритма выбора тактики при компенсированных прогрессирующих ХЗП, позволяющим избежать эндоскопии при низкой вероятности наличия варикозных узлов, требующих лечения.

ПП не может быть заменой измерению ГПВД как показателя гемодинамического ответа на терапию неселективными β -блокаторами. Лучше ли ПС отражает изменения ГПВД во времени или под влиянием терапии, предстоит выяснить.

Область применения ультразвуковой эластографии быстро расширяется. Растет доступность ее новых методов. Их эффективность в диагностике ПГ пока не установлена, но, по-видимому, она не отличается от таковой ТЭ. Гепатолог-клиницист должен понимать специфику каждого метода, владеть навыками его выполнения и оценки, знать ограничения и источники возможных искажений. Для выбора наиболее информативных при отдельных клинических сценариях ПГ методов, несомненно, необходимы прямые сравнительные исследования.

Спонсоры

Междисциплинарный грант Бернского университета (Швейцария) в 2015 г. (UniBe-ID 2015).

Конфликты интересов

Автор заявила об отсутствии конфликтов интересов в связи с финансированием и опубликованием данной рукописи.

Литература

- [1] Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:573–582.
- [2] Valla D. Splanchnic Vein Thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2015;41: 494–502.
- [3] Bosch J. Vascular deterioration in cirrhosis: the big picture. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:S247–S253.
- [4] Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:141–155.
- [5] Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014;383: 1749–1761.
- [6] Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:902–908.
- [7] Garcia-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* 2016.
- [8] Rosselli M, MacNaughtan J, Jalan R, Pinzani M. Beyond scoring: a modern interpretation of disease progression in chronic liver disease. *Gut* 2013;62:1234–1241.
- [9] Saffiotti F, Pinzani M. Development and regression of cirrhosis. *Dig Dis* 2016;34:374–381.
- [10] Patel K, Bedossa P, Castera L. Diagnosis of liver fibrosis: present and future. *Semin Liver Dis* 2015;35:166–183.
- [11] de Franchis R. Cirrhosis: screening for esophageal varices. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:449–450.
- [12] de Franchis R, Baveno VIF. 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.
- [13] Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med* 2013;34:169–184.
- [14] Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol* 2015;41:1126–1147.
- [15] Piscaglia F, Marinelli S, Bota S, Serra C, Venerandi L, Leoni S, et al. The role of ultrasound elastographic techniques in chronic liver disease: current status and future perspectives. *Eur J Radiol* 2014;83:450–455.
- [16] Friedrich-Rust M, Poynard T, Castera L. Critical comparison of elastography methods to assess chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:402–411.
- [17] European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237–264.
- [18] Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Fornis X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1791–1798.

- [19] Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:1290–1297.
- [20] Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Pinter M, Homoncik M, Peck-Radosavljevic M, et al. Non-selective beta-blockers improve the correlation of liver stiffness and portal pressure in advanced cirrhosis. *J Gastroenterol* 2012;47:561–568.
- [21] Bureau C, Metivier S, Peron JM, Selves J, Robic MA, Gourraud PA, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1261–1268.
- [22] Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol* 2012;56:696–703.
- [23] You MW, Kim KW, Pyo J, Huh J, Kim HJ, Lee SJ, et al. A meta-analysis for the diagnostic performance of transient elastography for clinically significant portal hypertension. *Ultrasound Med Biol* 2017;43:59–68.
- [24] Llop E, Berzigotti A, Reig M, Erice E, Reverter E, Seijo S, et al. Assessment of portal hypertension by transient elastography in patients with compensated cirrhosis and potentially resectable liver tumors. *J Hepatol* 2012;56:103–108.
- [25] Abraldes JG, Bureau C, Stefanescu H, Augustin S, Ney M, Blasco H, et al. Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: The “Anticipate” study. *Hepatology* 2016.
- [26] Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes JG, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:e101.
- [27] Attia D, Schoenemeier B, Rodt T, Negm AA, Lenzen H, Lankisch TO, et al. Evaluation of liver and spleen stiffness with acoustic radiation force impulse quantification elastography for diagnosing clinically significant portal hypertension. *Ultraschall Med* 2015;36:603–610.
- [28] Salzl P, Reiberger T, Ferlitsch M, Payer BA, Schwengerer B, Trauner M, et al. Evaluation of portal hypertension and varices by acoustic radiation force impulse imaging of the liver compared to transient elastography and AST to platelet ratio index. *Ultraschall Med* 2014;35:528–533.
- [29] Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, Tomokuni J, Sahara A, Takabatake H, et al. Portal hypertension in patients with liver cirrhosis: diagnostic accuracy of spleen stiffness. *Radiology* 2016;279:609–619.
- [30] Elkrief L, Rautou PE, Ronot M, Lambert S, Dioguardi Burgio M, Francoz C, et al. Prospective comparison of spleen and liver stiffness by using shear-wave and transient elastography for detection of portal hypertension in cirrhosis. *Radiology* 2015;275:589–598.
- [31] Kim TY, Jeong WK, Sohn JH, Kim J, Kim MY, Kim Y. Evaluation of portal hypertension by real-time shear wave elastography in cirrhotic patients. *Liver Int* 2015;35:2416–2424.
- [32] Procopet B, Berzigotti A, Abraldes JG, Turon F, Hernandez-Gea V, Garcia-Pagan JC, et al. Real-time shear-wave elastography: applicability, reliability and accuracy for clinically significant portal hypertension. *J Hepatol* 2015;62:1068–1075.
- [33] Jansen C, Bogs C, Verlinden W, Thiele M, Moller P, Gortzen J, et al. Algorithm to rule out clinically significant portal hypertension combining Shear-wave elastography of liver and spleen: a prospective multicentre study. *Gut* 2016. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311536>, [Epub ahead of print].
- [34] Choi S-Y, Jeong WK, Kim Y, Kim J, Kim TY, Sohn JH. Shear-wave elastography: a noninvasive tool for monitoring changing hepatic venous pressure gradients in patients with cirrhosis. *Radiology* 2014;273:917–926.
- [35] Shi KQ, Fan YC, Pan ZZ, Lin XF, Liu WY, Chen YP, et al. Transient elastography: a meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease. *Liver Int* 2013;33:62–71.
- [36] Kim BK, Han KH, Park JY, Ahn SH, Kim JK, Paik YH, et al. A liver stiffness measurement-based, noninvasive prediction model for high-risk esophageal varices in B-viral liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1382–1390.
- [37] Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, Tomokuni J, Sahara A, Toshikuni N, et al. Measurement of spleen stiffness by acoustic radiation force impulse imaging identifies cirrhotic patients with esophageal varices. *Gastroenterology* 2013;144:e102.
- [38] Ding NS, Nguyen T, Iser DM, Hong T, Flanagan E, Wong A, et al. Liver stiffness plus platelet count can be used to exclude high-risk oesophageal varices. *Liver Int* 2016;36:240–245.
- [39] Augustin S, Millan L, Gonzalez A, Martell M, Gelabert A, Segarra A, et al. Detection of early portal hypertension with routine data and liver stiffness in patients with asymptomatic liver disease: a prospective study. *J Hepatol* 2014;60:561–569.
- [40] Maurice JB, Brodtkin E, Arnold F, Navaratnam A, Paine H, Khawar S, et al. Validation of the Baveno VI criteria to identify low risk cirrhotic patients not requiring endoscopic surveillance for varices. *J Hepatol* 2016;65:899–905.
- [41] Marot A, Treppe E, Doerig C, Schoepfer A, Moreno C, Deltenre P. Liver stiffness and platelet count for identifying patients with compensated liver disease at low risk of variceal bleeding. *Liver Int* 2016.
- [42] Arena U, Lupsor Platon M, Stasi C, Moscarella S, Assarat A, Bedogni G, et al. Liver stiffness is influenced by a standardized meal in patients with chronic hepatitis C virus at different stages of fibrotic evolution. *Hepatology* 2013;58:65–72.
- [43] Berzigotti A, De Gottardi A, Vukotic R, Siramolpiwat S, Abraldes JG, Garcia-Pagan JC, et al. Effect of meal ingestion on liver stiffness in patients with cirrhosis and portal hypertension. *PLoS One* 2013;8:e58742.
- [44] Popescu A, Bota S, Sporea I, Sirlu R, Danila M, Racean S, et al. The influence of food intake on liver stiffness values assessed by acoustic radiation force impulse elastography—preliminary results. *Ultrasound Med Biol* 2013;39:579–584.
- [45] Gersak MM, Badea R, Lenghel LM, Vasilescu D, Botar-Jid C, Duda SM. Influence of food intake on 2-D shear wave elastography assessment of liver stiffness in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol* 2016;42:1295–1302.
- [46] Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010;51:828–835.
- [47] Ferraioli G, Filice C, Castera L, Choi BI, Sporea I, Wilson SR, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: liver. *Ultrasound Med Biol* 2015;41:1161–1179.
- [48] Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correias JM, Gilja OH, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: clinical applications. *Ultraschall Med* 2013;34:238–253.
- [49] Mejias M, Garcia-Pras E, Gallego J, Mendez R, Bosch J, Fernandez M. Relevance of the mTOR signaling pathway in the pathophysiology of splenomegaly in rats with chronic portal hypertension. *J Hepatol* 2010;52: 529–539.
- [50] Piscaglia F, Donati G, Cecilioni L, Celli N, Stagni B, Pini P, et al. Influence of the spleen on portal haemodynamics: a non-invasive study with Doppler ultrasound in chronic liver disease and haematological disorders. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1220–1227.
- [51] 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;26:164–170.
- [52] Colecchia A, Montrone L, Scaiola E, Bacchi-Reggiani ML, Colli A, Casazza G, et al. Measurement of spleen stiffness to evalu-

ate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143:646–654.

- [53] Ma X, Wang L, Wu H, Feng Y, Han X, Bu H, et al. Spleen stiffness is superior to liver stiffness for predicting esophageal varices in chronic liver disease: a meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0165786.
- [54] Calvaruso V, Bronte F, Conte E, Simone F, Craxi A, Di Marco V. Modified spleen stiffness measurement by transient elastography is associated with presence of large oesophageal varices in patients with compensated hepatitis C virus cirrhosis. *J Viral Hepat* 2013;20:867–874.
- [55] Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, Tomokuni J, Sahara A, Takabatake H, et al. Prediction of oesophageal variceal bleeding by measuring spleen stiffness in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2016;65:354–355.
- [56] Garcia-Pagan JC, Di Pascoli M, Caca K, Laleman W, Bureau C, Appenrodt B, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol* 2013;58:45–50.
- [57] Cassinotto C, Charrie A, Mouries A, Lapuyade B, Hiriart JB, Vergniol J, et al. Liver and spleen elastography using supersonic shear imaging for the noninvasive diagnosis of cirrhosis severity and oesophageal varices. *Dig Liver Dis* 2015;47:695–701.
- [58] Balakrishnan M, Souza F, Munoz C, Augustin S, Loo N, Deng Y, et al. Liver and spleen stiffness measurements by point shear wave elastography via acoustic radiation force impulse: intraobserver and interobserver variability and predictors of variability in a US population. *J Ultrasound Med* 2016;35: 2373–2380.
- [59] Jansen C, Bogs C, Verlinden W, Thiele M, Moller P, Gortzen J, et al. Shear-wave elastography of the liver and spleen identifies clinically significant portal hypertension: a prospective multicentre study. *Liver Int* 2016.
- [60] Singh S, Fujii LL, Murad MH, Wang Z, Asrani SK, Ehman RL, Kamath PS, et al. Liver stiffness is associated with risk of decompensation, liver cancer, and death in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1573–1584, e1571–1572; quiz e1588–1579.
- [61] Robic MA, Procopet B, Metivier S, Peron JM, Selves J, Vinel JP, et al. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study. *J Hepatol* 2011;55:1017–1024.
- [62] Colechia A, Colli A, Casazza G, Mandolesi D, Schiumerini R, Reggiani LB, et al. Spleen stiffness measurement can predict clinical complications in compensated HCV-related cirrhosis: a prospective study. *J Hepatol* 2014;60: 1158–1164.
- [63] Choi SY, Jeong WK, Kim Y, Kim J, Kim TY, Sohn JH. Shear-wave elastography: a noninvasive tool for monitoring changing hepatic venous pressure gradients in patients with cirrhosis. *Radiology* 2014;273:917–926.
- [64] Novelli PM, Cho K, Rubin JM. 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;34:443–449.
- [65] Ran HT, Ye XP, Zheng YY, Zhang DZ, Wang ZG, Chen J, et al. Spleen stiffness and splenoportal venous flow: assessment before and after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement. *J Ultrasound Med* 2013;32: 221–228.
- [66] Verlinden W, Francque S, Michielsen P, Vanwolleghem T. Successful antiviral treatment of chronic hepatitis C leads to a rapid decline of liver stiffness without an early effect on spleen stiffness. *Hepatology* 2016;64:1809–1810.
- [67] Seijo S, Reverter E, Miquel R, Berzigotti A, Abraldes JG, Bosch J, et al. Role of hepatic vein catheterisation and transient elastography in the diagnosis of idiopathic portal hypertension. *Dig Liver Dis* 2012;44:855–860.
- [68] Furuichi Y, Moriyasu F, Taira J, Sugimoto K, Sano T, Ichimura S, et al. Noninvasive diagnostic method for idiopathic portal hypertension based on measurements of liver and spleen stiffness by ARFI elastography. *J Gastroenterol* 2013;48:1061–1068.
- [69] Sharma P, Mishra SR, Kumar M, Sharma BC, Sarin SK. Liver and spleen stiffness in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Radiology* 2012;263:893–899.
- [70] Colli A, Pozzoni P, Berzuini A, Gerosa A, Canovi C, Molteni EE, et al. Decompensated chronic heart failure: increased liver stiffness measured by means of transient elastography. *Radiology* 2010;257:872–878.
- [71] Simonetto DA, Yang HY, Yin M, de Assuncao TM, Kwon JH, Hilscher M, et al. Chronic passive venous congestion drives hepatic fibrogenesis via sinusoidal thrombosis and mechanical forces. *Hepatology* 2015;61:648–659.
- [72] Colechia A, Di Biase AR, Scafoli E, Predieri B, Iughetti L, Reggiani ML, et al. Non-invasive methods can predict oesophageal varices in patients with biliary atresia after a Kasai procedure. *Dig Liver Dis* 2011;43:659–663.
- [73] Uchida H, Sakamoto S, Kobayashi M, Shigeta T, Matsunami M, Sasaki K, et al. The degree of spleen stiffness measured on acoustic radiation force impulse elastography predicts the severity of portal hypertension in patients with biliary atresia after portocenterostomy. *J Pediatr Surg* 2015;50:559–564.
- [74] Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985;5:419–424.
- [75] Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:2254–2261.
- [76] Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481–488.
- [77] Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015;61:526–536.
- [78] Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018–1022.
- [79] Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2009;50: 923–928.
- [80] Merkel C, Bolognesi M, Bellon S, Zuin R, Noventa F, Finucci G, et al. Prognostic usefulness of hepatic vein catheterization in patients with cirrhosis and esophageal varices. *Gastroenterology* 1992;102:973–979.
- [81] Berzigotti A, Rossi V, Tiani C, Pierpaoli L, Zappoli P, Riili A, et al. Prognostic value of a single HVPG measurement and Doppler-ultrasound evaluation in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Gastroenterol* 2011;46: 687–695.
- [82] Merkel C, Marin R, Sacerdoti D, Donada C, Cavallarin G, Torboli P, et al. Long-term results of a clinical trial of nadolol with or without isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2000;31:324–329.
- [83] Stanley AJ, Robinson I, Forrest EH, Jones AL, Hayes PC. Haemodynamic parameters predicting variceal haemorrhage and survival in alcoholic cirrhosis. *QJM* 1998;91:19–25.
- [84] Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmeron JM, Garcia-Pagan JC, Rodes J, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999;117:626–631.

- [85] Abraldes JG, Villanueva C, Banares R, Aracil C, Catalina MV, Garcı APJC, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol* 2008;48:229–236.
- [86] Rincon D, Lo Iacono O, Ripoll C, Gomez-Camarero J, Salcedo M, Catalina MV, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient for in-hospital mortality of patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:841–848.
- [87] Serste T, Bourgeois N, Lebrec D, Evrard S, Deviere J, Le Moine O. Relationship between the degree of portal hypertension and the onset of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *Acta Gastroenterol Belg* 2006;69:355–360.
- [88] Lemoine M, Katsahian S, Ziol M, Nahon P, Ganne-Carrie N, Kazemi F, et al. Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1102–1110.
- [89] Sanchez-Conde M, Miralles P, Bellon JM, Rincon D, Ramirez M, Gutierrez I, et al. Use of transient elastography (FibroScan(R)) for the noninvasive assessment of portal hypertension in HIV/HCV-coinfected patients. *J Viral Hepat* 2011;18:685–691.
- [90] Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Pinter M, Schwabl P, Stift J, et al. Noninvasive screening for liver fibrosis and portal hypertension by transient elastography—a large single center experience. *Wien Klin Wochenschr* 2012;124:395–402.
- [91] Hong WK, Kim MY, Baik SK, Shin SY, Kim JM, Kang YS, et al. The usefulness of non-invasive liver stiffness measurements in predicting clinically significant portal hypertension in cirrhotic patients: Korean data. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:370–375.
- [92] Schwabl P, Bota S, Salz P, Mandorfer M, Payer BA, Ferlitsch A, et al. New reliability criteria for transient elastography increase the number of accurate measurements for screening of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int* 2015;35:381–390.
- [93] Kitson MT, Roberts SK, Colman JC, Paul E, Button P, Kemp W. Liver stiffness and the prediction of clinically significant portal hypertension and portal hypertensive complications. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:462–469.
- [94] Cho EJ, Kim MY, Lee JH, Lee IY, Lim YL, Choi DH, et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive predictors of portal hypertension in patients with alcoholic cirrhosis. *PLoS One* 2015;10:e0133935.
- [95] Zykus R, Jonaitis L, Petrenkiene V, Pranculis A, Kupcinskas L. Liver and spleen transient elastography predicts portal hypertension in patients with chronic liver disease: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2015;15:183.
- [96] Sharma P, Kirnake V, Tyagi P, Bansal N, Singla V, Kumar A, et al. Spleen stiffness in patients with cirrhosis in predicting esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1101–1107.
- [97] Wong GL, Kwok R, Chan HL, Tang SP, Lee E, Lam TC, et al. Measuring spleen stiffness to predict varices in chronic hepatitis B cirrhotic patients with or without receiving non-selective beta-blockers. *J Dig Dis* 2016;17:538–546.
- [98] Vermehren J, Polta A, Zimmermann O, Herrmann E, Poynard T, Hofmann WP, et al. Comparison of acoustic radiation force impulse imaging with transient elastography for the detection of complications in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2012;32:852–858.
- [99] Rifai K, Cornberg J, Bahr M, Mederacke I, Potthoff A, Wedemeyer H, et al. ARFI elastography of the spleen is inferior to liver elastography for the detection of portal hypertension. *Ultraschall Med* 2011;32(Suppl 2):E24–30.
- [100] Mori K, Arai H, Abe T, Takayama H, Toyoda M, Ueno T, et al. Spleen stiffness correlates with the presence of ascites but not esophageal varices in chronic hepatitis C patients. *Biomed Res Int* 2013;2013:857862.
- [101] Bota S, Sporea I, Sirlı R, Focsa M, Popescu A, Danila M, et al. Can ARFI elastography predict the presence of significant esophageal varices in newly diagnosed cirrhotic patients? *Ann Hepatol* 2012;11:519–525.
- [102] Kim HY, Jin EH, Kim W, Lee JY, Woo H, Oh S, et al. The role of spleen stiffness in determining the severity and bleeding risk of esophageal varices in cirrhotic patients. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1031.
- [103] Rizzo L, Attanasio M, Pinzone MR, Berretta M, Malaguarnera M, Morra A, et al. A new sampling method for spleen stiffness measurement based on quantitative acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of esophageal varices in newly diagnosed HCV-related cirrhosis. *Biomed Res Int* 2014;2014:365982.
- [104] Ye XP, Ran HT, Cheng J, Zhu YF, Zhang DZ, Zhang P, et al. Liver and spleen stiffness measured by acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis and esophageal varices in patients with chronic hepatitis B. *J Ultrasound Med* 2012;31:1245–1253.
- [105] Merchante N, Rivero-Juarez A, Tellez F, Merino D, Jose Rios-Villegas M, Marquez-Solero M, et al. Liver stiffness predicts clinical outcome in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated liver cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:228–238.
- [106] Grgurevic I, Bokun T, Mustapic S, Trkulja V, Heinzl R, Banic M, et al. Real-time two-dimensional shear wave ultrasound elastography of the liver is a reliable predictor of clinical outcomes and the presence of esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Croat Med J* 2015;56:470–481.
- [107] Wang JH, Chuah SK, Lu SN, Hung CH, Kuo CM, Tai WC, et al. Baseline and serial liver stiffness measurement in prediction of portal hypertension progression for patients with compensated cirrhosis. *Liver Int* 2014;34: 1340–1348.
- [108] Kim BK, Kim DY, Han KH, Park JY, Kim JK, Paik YH, et al. Risk assessment of esophageal variceal bleeding in B-viral liver cirrhosis by a liver stiffness measurement-based model. *Am J Gastroenterol* 2011;106(1654–1662):1730.
- [109] Merchante N, Rivero-Juarez A, Tellez F, Merino D, Rios-Villegas MJ, Ojeda-Burgos G, et al. Liver stiffness predicts variceal bleeding in HIV/HCV-coinfected patients with compensated cirrhosis. *AIDS* 2016.