

УДК 616.36-004-06:616.145.74-007.64-005.1

Методы прогнозирования риска и мониторинг эффективности терапии кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени

Д.В. Гарбузенко

Челябинская государственная медицинская академия

Methods of risk prediction and monitoring of treatment response rate of bleedings from esophageal varices in patients with liver cirrhosis

D.V. Garbuzenko

Chelyabinsk State Medical Academy

Цель обзора. Описать методы прогнозирования риска кровотечений из *варикозно-расширенных вен пищевода* (ВРВП) у больных циррозом печени и показать роль некоторых из них в мониторинге эффективности терапии этого осложнения.

Основные положения. Фиброгастродуоденоскопия и измерение градиента печеночного венозного давления в настоящее время остаются общепринятыми методами скрининга больных циррозом печени для определения риска развития кровотечений из ВРВП. Присущие им недостатки способствовали изучению чувствительности и специфичности других предикторов этого осложнения, а также технологий, оценивающих тяжесть портальной гипертензии, таких как капсульная эндоскопия, доплеросонография, мультиспиральная компьютерная томография, неинвазивные способы диагностики фиброза печени и ряда других.

Заключение. Оптимизация известных методов оценки портальной гипертензии, а также разработка новых, основанных на патофизиологических механизмах ее развития, позволит повысить эффективность мероприятий, направленных на профилактику кровотечений из ВРВП у больных циррозом печени.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, прогнозирование риска.

The aim of review. To describe methods of bleeding from *varicose esophageal veins* (VEV) risk estimation in patients with liver cirrhosis and to demonstrate a role of some of them in monitoring of treatment response rate.

Original positions. Gastroduodenoscopy and hepatic venous pressure gradient measurement remain to be the standard methods of screening diagnostics of patients with liver cirrhosis for estimation of VEV bleeding risk nowadays. Their inherent disadvantages promoted studying of sensitivity and specificity of other predictors of this complication, as well as technologies estimating severity of portal hypertension, such as capsule endoscopy, Doppler ultrasound, multispiral computer tomography, non-invasive methods of liver fibrosis diagnostics and of some others.

Conclusion. Optimization of known methods of assessment of portal hypertension, and development of new, pathophysiologically based methods, allows to increase efficacy of VEV bleedings prophylaxis in patients with liver cirrhosis.

Key words: liver cirrhosis, portal hypertension, bleedings from varicose esophageal veins, risk prediction.

Гарбузенко Дмитрий Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Росздрава. Контактная информация: garb@inbox.ru; 454080, г. Челябинск, а/я 12317

Garbuzenko Dmitry Victorovich – doctor of medicine, professor of Department of Faculty Surgery, State Budget Higher Educational Institution: «Chelyabinsk State Medical Academy» of the Russian Federation. Contact information: garb@inbox.ru; POBox 12317, Chelyabinsk, 454080, Russia

Варикозно-расширенные вены пищевода (ВРВП) у больных циррозом печени (ЦП) встречаются в результате развития коллатерального кровообращения в области гастроэзофагеального соединения как следствие *портальной гипертензии* (ПГ). Кровотечения из них являются тяжелым осложнением и сопровождаются высокой летальностью.

Анатомия венозной системы дистальной части пищевода включает внутриэпителиальные вены, поверхностное венозное сплетение, глубокие вены подслизистого сплетения и адвентициальное венозное сплетение. Наиболее крупные варикозы, как правило, локализуются в 2–3 см выше и 2 см ниже кардии преимущественно поверхностно в собственной пластинке слизистой оболочки и имеют вид либо палисадника, либо полос. Для первого типа характерны расширенные внутриэпителиальные каналы и мелкие множественные поверхностные вены, для второго – несколько расширенных субэпителиальных поверхностных и глубоких подслизистых вен, перфорирующих эпителий [30].

Морфологические изменения ВРВП при ПГ проявляются гиперплазией эластических волокон, склерозом и истончением их стенок [2].

В месте перехода пищевода в желудок описаны четыре интрамуральные сосудистые зоны, обозначенные как желудочная, палисадная, перфорирующая и стволовая. При повышении давления в системе воротной вены здесь формируются естественные портокавальные шунты [62].

1. *Желудочная зона*. Ее вены локализуются в собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе проксимального отдела желудка и расположены продольно. Ближе к пищеводу они более многочисленны, имеют малый диаметр и образуют группы из нескольких небольших продольных сосудов. В дистальной же части желудочной зоны вены в подслизистом слое сливаются, формируя большие извилистые стволы, дренирующиеся в сосуды системы воротной вены.

2. *Палисадная зона* является продолжением желудочной зоны. Она начинается в проекции гастроэзофагеального соединения и простирается на 2–3 см выше его. Вены здесь расположены беспорядочно, в непосредственной близости друг от друга и проходят параллельно и продольно в виде палисадника. Выявлены многочисленные анастомозы как между ними, так и между сосудами желудочной зоны. В области гастроэзофагеального соединения они локализуются в подслизистой основе, пронизывают мышечную пластинку слизистой оболочки и проходят в собственной пластинке в основном в продольном направлении.

В проксимальной части палисадной зоны вены одновременно сходятся в одной точке и, перфорируя мышечную пластинку слизистой оболочки, переходят опять в подслизистую основу в виде

четырёх или пяти больших стволов. Между ними существуют поперечные дугообразные анастомозы. В этой зоне не обнаружено вен, перфорирующих мышечную оболочку пищевода.

3. *Перфорирующая зона*. Вены этой зоны, расположенной на 3–5 см выше гастроэзофагеального соединения, не так однородны и постоянны.

В собственной пластинке слизистой оболочки пищевода (как продолжение вен палисадной зоны) сосуды формируют пять полигональных сетей и перфорируют мышечную оболочку, сообщаясь с адвентициальными венами, расположенными на наружной поверхности пищевода. Ввиду их сходства с музыкальными символами они были обозначены как вены «скрипичные ключи» [англ. – «*treble clef*» veins].

Перфорирующая зона является «критической территорией» для разрыва пищеводных варикозов при ПГ. Это связано с увеличенным сопротивлением кровотоку в данной анатомической области, а также с повышенной хрупкостью и поверхностным расположением перфорантных вен [50].

4. *Стволовая зона* определена как область от 8 до 10 см в длину с нижним краем на 5 см выше гастроэзофагеального соединения.

Большие продольные венозные стволы, обнаруженные здесь в собственной пластинке, представляющей собой продолжение полигональных сосудистых сетей перфорирующей зоны. В проксимальной части они имеют небольшой диаметр. Между ними несколько поперечно ориентированных анастомозов.

Перфоранты, расположенные беспорядочно вдоль этой зоны, проходят из подслизистой основы на внешнюю поверхность пищевода и сообщаются с адвентициальным венозным сплетением.

В физиологических условиях палисадная зона является наиболее важным звеном в сосудистой структуре гастроэзофагеального соединения. Вены здесь находятся преимущественно в собственной пластинке. Их поверхностное расположение снижает до минимума сопротивление венозному кровотоку, которое в противном случае возникло бы в зоне высокого давления в области нижнего пищеводного сфинктера.

Большое количество сосудов мелкого калибра в палисадной зоне, имеющих продольный ход параллельно друг другу, идеально приспособлены к физиологическим колебаниям давления при дыхании, которые приводят к двунаправленности циркуляции. Когда венозный отток происходит в каудальном направлении, желудочная зона собирает и дренирует кровь в систему воротной вены.

При ПГ в результате оттока в краниальном направлении расширенные глубокие вены подслизистого сплетения через многочисленные вены, прободающие мышечную оболочку пищевода в перфорирующей зоне, посылают кровь в

расширенные вены адвентициального сплетения (перизофагеальные коллатеральные вены), которые сообщаются с параэзофагеальными коллатеральными венами, расположенными в заднем средостении. От них кровь обычно дренируется в непарную вену [39].

Главным фактором, способствующим развитию ВРВП и возникновению кровотечений из них, являются гемодинамические расстройства, характерные для ЦП. Диффузный фиброз и сформировавшиеся узлы регенерации, как и дисфункция эндотелия синусоидов, нарушающая баланс между местно действующими вазоконстрикторами и вазодилататорами, приводят к увеличению печеночного сосудистого сопротивления. Последующее развитие гипердинамического циркуляторного статуса, несмотря на формирование естественных портосистемных шунтов, потенцирует прогрессирование ПГ. К тому же, в последние годы было установлено, что важную роль в патогенезе последней играют перестройка сосудистого русла и ангиогенез [1].

Считается, что непосредственной причиной разрыва варикозных узлов является комбинация повышения давления внутри их просвета и слабости стенки сосуда. Очевидно, что чем крупнее варикоз, тем риск кровотечения выше [27]. Кроме того, этому способствуют поверхностное расположение ВРВП, их связь с наполненными кровью внутриэпителиальными каналами, что соответствует эндоскопическим понятиям «вишнево-красные пятна» или «варикоз на варикозе» [англ. — *cherry red spots, varices on top of the varices*], а также воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода и желудка [21]. Таким образом, оценка выраженности этих патологических нарушений у больных ЦП имеет важное клиническое значение.

Следует отметить, что примерно у 50% пациентов с ЦП варикозное расширение вен пищевода отсутствует, ежегодно у 5–12% наблюдается его формирование, а в течение двух лет у 6–70% — увеличение размера. Поэтому все больные ЦП каждые 1–3 года должны подвергаться скринингу как на наличие пищеводных варикозов, так и для оценки динамики их роста [19].

Традиционно с этой целью используется *фиброгастродуоденоскопия* (ФГДС), которая является «золотым» стандартом определения риска гастроэзофагеальных кровотечений. Она позволяет не только обнаружить ВРВП, но и измерять в них давление. Последнее осуществляется либо посредством пункции (обычно во время проведения склеротерапии), либо, что более целесообразно из-за отсутствия риска кровотечения, с помощью пресс-чувствительного датчика, прикрепленного к дистальному концу эндоскопа. Несмотря на то, что значения варикозного давления у больных ЦП, как правило, ниже портального [10] и

не коррелируют с изменениями гемодинамики в ответ на фармакотерапию [25], его исследование имеет важное прогностическое значение относительно риска возникновения первого варикозного кровотечения [49], развития рецидива на фоне консервативного лечения [23] или склеротерапии [31], а также эволюции острого кровотечения [53].

Однако метод ФГДС имеет определенные недостатки. В частности, инвазивность, дискомфорт, который испытывают больные при выполнении процедуры, приводят к тому, что в ряде случаев они отказываются от ее проведения и фактически не поддаются наблюдению. Кроме того, данное исследование нельзя осуществить при тяжелом состоянии пациента. Поэтому в настоящее время изучается чувствительность и специфичность некоторых более толерантных технологий для оценки как наличия и размера пищеводных варикозов, так и риска предполагаемого кровотечения.

Капсульная эндоскопия была внедрена в медицинскую практику в 2001 г. с целью диагностики заболеваний тонкой кишки. После попадания миниатюрной капсулы (PillCam®) в пищеварительный тракт помещенная в нее видеокамера с частотой два изображения в секунду, углом поля зрения 140° и восьмикратным увеличением регистрирует все, что фиксирует ее объектив. Через датчик, установленный в области живота, видеосигнал передается на записывающее устройство, размещенное на поясе пациента. Емкости источника питания капсулы хватает на 8 ч бесперебойной работы. Далее изображения загружаются на компьютер и в течение 40–60 мин оцениваются специалистом [45].

Мета-анализ 7 исследований по применению этого метода у больных с ПГ показал: несмотря на приемлемую чувствительность и специфичность в идентификации пищеводных варикозов (85,8 и 80,5% соответственно), капсульная эндоскопия хуже, чем ФГДС, дифференцирует их по степеням, что необходимо для определения лечебной тактики [55].

Практически все осложнения ЦП, в том числе кровотечения из ВРВП, являются следствием увеличения портального давления, причем выраженность ПГ коррелирует как с тяжестью гепатоцеллюлярной недостаточности [56], так и с нарушением гистологической структуры печени [42]. Отсюда следует, что разработка методов его оценки имеет важное практическое значение. В 1896 г. впервые давление в системе воротной вены измерили L. Hallion и С.А. Francois-Frank, поместив соединенную с водным манометром канюлю в брыжеечную вену собаки. Так как данный способ был неудобным и клинически невыполнимым, в 1951 г. J.D. Myers и W.J. Taylor описали методику определения заклиненного

печеночного венозного давления, позволяющую оценить давление в синусоидах, которое при ЦП, как правило, эквивалентно портальному. С этой целью через кубитальную, внутреннюю яремную либо бедренную вену в одну из ветвей печеночной вены вводят до упора катетер и раздувают расположенный на его конце баллон, препятствуя оттоку крови. После измерения заклиненного печеночного венозного давления баллон распускают и определяют свободное печеночное давление [12].

Но поскольку значения заклиненного печеночного венозного давления могут быть ошибочными, например при абдоминальной гипертензии или асците, считается, что наиболее точным отражением выраженности ПГ является *градиент печеночного венозного давления* (ГПВД), который представляет собой разницу между заклиненным и свободным печеночным венозным давлением. На его величину влияют два фактора: печеночное сосудистое сопротивление и резистентность в коллатеральной сети. Установлено, что если нормальные показатели ГПВД находятся в пределах 1–5 мм рт. ст., то уровень, превышающий эти границы до значений 10 мм рт. ст., свидетельствует о наличии ПГ, невзирая на клинические проявления. При 10–12 мм рт. ст. формируются пищеводные варикозы, а дальнейшее увеличение ГПВД существенно усугубляет риск кровотечений из них [11].

Следует отметить, что динамика ГПВД на фоне проводимой терапии может определять как краткосрочный прогноз острого варикозного кровотечения, так и угрозу его рецидива в отдаленном периоде. Так, J.G. Abraldes и соавт. [3] выявили, что при консервативном и эндоскопическом лечении этого осложнения величина ГПВД выше 20 мм рт. ст., сохраняющаяся в течение первых 48 ч от его возникновения, была неблагоприятным признаком, влияющим на 5-дневную выживаемость. Вместе с тем редукция ГПВД более чем на 12% от исходного после внутривенного введения неселективного β -адреноблокатора пропранолола (0,15 мг/кг) свидетельствовала о хороших перспективах дальнейшей профилактической терапии этим препаратом [44]. Мета-анализ 12 клинических испытаний, включавший 943 пациента, перенесших кровотечения из ВРВП, показал, что хороший гемодинамический ответ на фармакотерапию, способствующий снижению ГПВД более чем на 20% от исходного и/или менее 12 мм рт. ст., существенно уменьшал риск их рецидива в отдаленные сроки [18].

К сожалению, прямое измерение ГПВД в большинстве случаев не может быть применено в обычной клинической практике, поэтому в настоящее время рассматриваются альтернативные способы, дающие возможность изучить тяжесть ПГ, прогнозировать угрозу развития кровотечений из ВРВП и оценить эффективность лечебных мероприятий.

В качестве одного из таких способов предлагается доплеросонографическое исследование, позволяющее определить характер гемодинамических нарушений, свойственных больным ЦП. Однако сообщения о пользе этого метода при оценке ПГ противоречивы, что связано с многообразием сопровождающих ее расстройств кровообращения [5]. В частности, следует отметить, что в данной патофизиологической ситуации по мере прогрессирования заболевания портальный венозный приток, поступающий в систему воротной вены из внутренних органов, увеличивается, отражая развитие гипердинамического циркуляторного статуса, а портальный кровоток, перфузирующий печень, в процессе формирования коллатерального кровообращения снижается [64]. Кроме того, надо учитывать, что при наличии расширенных околопупочных вен интерпретация значений кровотока в воротной вене и ее ветвях может быть ошибочной [29]. С другой стороны, можно считать, что визуализация при доплеросонографии естественных портосисемных шунтов свидетельствует о выраженной ПГ [8].

В настоящее время для более точной характеристики портальной гипертензии рекомендуется использовать различные доплеросонографические индексы, которые рассчитываются исходя из параметров портального, печеночного и селезеночного артериального кровотока. Было показано, что индекс резистентности в печеночной артерии (отношение разности максимальной систолической и конечной диастолической скорости кровотока к максимальной систолической скорости кровотока) и пульсационный индекс в печеночной артерии (отношение разности максимальной систолической скорости кровотока и минимальной систолической скорости кровотока к средней скорости в течение сердечного цикла), а также печеночный сосудистый индекс (отношение средней линейной скорости кровотока в воротной вене к пульсационному индексу в печеночной артерии) коррелируют с величиной портального давления, измеренного во время операции [66]. Помимо этого, индекс ПГ (отношение произведения индекса резистентности в печеночной артерии \times 0,69 и индекса резистентности в селезеночной артерии \times 0,87 к средней линейной скорости кровотока в воротной вене) [60] и спленопортальный индекс (отношение объемной скорости кровотока в селезеночной вене к объемной скорости кровотока в воротной вене) [48] позволяют достаточно точно идентифицировать больных компенсированным ЦП с наличием варикозного расширения вен пищевода.

Изучение характера печеночного венозного кровотока по данным доплеросонографии также представляет интерес при оценке тяжести ПГ. В норме он носит трех (четырёх-, пяти-) фазный характер, что является следствием различий в

центральном венозном давлении, обусловленных сердечным циклом. У больных ЦП печеночный венозный кровоток становится бифазным, а по мере роста ГПВД — монофазным, коррелируя со степенью варикозного расширения вен пищевода [34]. Было установлено, что назначение терлипрессина [6] либо карведилола [32] способствовало улучшению его гемодинамических характеристик.

Перспективным в диагностике ПГ у больных циррозом может быть определение внутрипеченочного циркуляторного времени. После введения в локтевую вену воздушных микропузырьков (контрастно-диагностического средства для улучшения изображения при ультразвуковом исследовании) подсчитывается разница между временем их поступления в печеночную вену и печеночную артерию (при ЦП уменьшается), а также между временем их поступления в воротную вену и печеночную артерию (при ЦП увеличивается) [65].

Характер гепатофугального кровотока по портосистемным коллатералям у больных циррозом может быть определяющим в развитии кровотечений из ВРВП. Наиболее важным здесь является гастроэзофагеальный путь шунтирования, главная роль в формировании которого принадлежит левой желудочной вене. Она дренирует обе желудочные поверхности, восходит по малой кривизне влево в малый сальник к пищеводному отверстию диафрагмы, где сообщается с венами пищевода, и затем, изгибаясь обратно вниз и вправо позади сальниковой сумки, впадает в воротную вену. Анастомозы между левой и правой желудочными венами и левой и короткими желудочными венами, обозначенные соответственно терминами «коронарная вена» и «задняя желудочная вена», имеют клиническое значение лишь при ПГ, поскольку участвуют в формировании пищеводных и связанных с ними околопищеводных варикозов [16]. Отмечалось, что диаметр левой желудочной вены, превышающий 6 мм, и увеличение средней линейной скорости кровотока в ней по данным цветного доплеровского картирования могут свидетельствовать о наличии пищеводных варикозов высокого риска [4].

Одним из методов исследования гепатофугального кровотока в области гастроэзофагеального соединения является цветная эндосонография. Посредством ее было выявлено, что у больных ЦП значительно увеличенный кровоток в ВРВП, непарной и межреберных венах уменьшался при назначении пропранолола и нитроглицерина [58], терлипрессина и соматостатина [46]. Помимо оценки эффективности фармакотерапии эндосонография за счет хорошей визуализации перфорантных, левой желудочной и параэзофагеальных коллатеральных вен может быть применена для мониторинга эндоскопических методов лечения пищеводных варикозов [54].

Мультиспиральная компьютерная томография с трехмерной реконструкцией изображения обычно выполняется большим ЦП для скрининга на наличие гепатоцеллюлярной карциномы. Она позволяет также выявить изменения, характерные для ПГ — параэзофагеальные коллатеральные вены, спленомегалию, асцит, ВРВП, которые визуализируются как выпячивания, выступающие в просвет пищевода, имеющего при этом неравномерно утолщенные стенки. Учитывая, что указанные признаки не являются специфичными и могут быть вызваны разными причинами, в частности, перистальтикой или избыточными складками слизистой оболочки, для более четкой визуализации варикоза необходимо раздуть пищевод воздухом либо заполнить его просвет контрастным веществом, например бариевой взвесью.

Данный метод для диагностики ВРВП был применен в трех исследованиях и показал хорошие результаты [37, 38, 51]. Его чувствительность и специфичность составили соответственно от 63 до 93% и от 76 до 97%, в том числе при обнаружении больших варикозов — от 56 до 92% и от 84 до 92%. В сравнении с ФГДС недостатком мультиспиральной компьютерной томографии является плохая дифференцировка варикоза по степеням, невозможность оценки состояния слизистой оболочки пищевода, а также повышенный риск облучения пациента. К достоинствам, особенно при использовании мультипланарных реконструкций изображения, можно отнести хорошую визуализацию естественных портосистемных шунтов, что помогает прогнозировать рецидив пищеводного варикоза после эндоскопической склеротерапии [40].

Кроме того, мультиспиральная компьютерная томография, дополненная портографией, так же как магнитно-резонансная ангиография, позволяет выявить локализацию, природу и тип коллатеральной циркуляции по параэзофагеальным венам. При этом не установлено корреляции между их диаметром и степенью варикозного расширения вен пищевода [22], что можно объяснить патофизиологической ролью этого пути окольного кровообращения, заключающегося не в развитии и сохранении пищеводного варикоза при ПГ, а в стабилизации портального давления у больных ЦП [33].

Портальная сцинтиграфия с применением ^{99m}Tc , выполненная через прямую кишку, является неинвазивным методом для изучения портального шунтирующего индекса. Полученные в результате исследования значения, которые рассчитывались из кривых радиоактивности печени и сердца, хорошо коррелировали с величиной портального давления. Отмечалось, что если его показатели выше 20%, у больных циррозом развиваются ВРВП, а при значениях более 60% резко увеличивается угроза кровотечения из них [17].

Аналогичная трансселезеночная методика, несмотря на большую травматичность и практически одинаковую эффективность, позволяет также определить характер гепатодуфального кровотока по портосистемным коллатералиям [26].

Неинвазивные методы диагностики фиброза печени, активно разрабатываемые в последние годы, стали использоваться и для оценки ПГ, являющейся следствием ЦП. К ним относятся исследование сывороточных маркеров фиброза, применение фибро-теста и эластометрия печени. Было показано, что хотя сывороточные уровни ламинина и гиалуроновой кислоты, как и биохимические показатели фибро-теста, включающие α -2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, γ -глутамилтранспептидазу и общий билирубин, коррелировали со значениями ГПВД, в качестве прогностического критерия риска кровотечений из ВРВП они оказались несостоятельными [43, 61].

Эластометрия позволяет при помощи аппарата «Фиброскан» («Echosens», Франция) за счет колебаний средней амплитуды и низкой частоты получить количественную оценку эластичности печени для определения стадии фиброза (по системе Metavir), выраженной в килопаскалях (кПа). Взаимосвязь ее значений с ГПВД изучалась в трех исследованиях, включавших пациентов с бессимптомным или компенсированным ЦП [13, 47, 63]. Несмотря на то, что при величине ГПВД от 5 до 10–12 мм рт. ст. была выявлена хорошая корреляция между изучаемыми показателями, при более высоких цифрах она была несущественной. Этот феномен можно объяснить с позиций патогенеза ПГ при ЦП. Действительно, эластометрия может отражать увеличение печеночного сосудистого сопротивления лишь за счет накопления волокон внеклеточного матрикса и не учитывает изменения, которые вызваны дисфункцией эндотелия синусоидов, ухудшающиеся по мере прогрессирования заболевания. Кроме того, она не в состоянии оценить сложные гемодинамические нарушения, характерные для ПГ в ее поздней стадии. Тем не менее, результаты исследований позволяют считать, что тяжелая ПГ может быть диагностирована при показателях эластичности печени от 13,6 до 34,9 кПа, а при значениях, превышающих 40 кПа, существует большая вероятность развития крупных пищеводных варикозов с высоким риском кровотечения из них.

Н. Stefanescu и соавт. [57] для оценки выраженности варикозного расширения вен пищевода предложили при помощи аппарата «Фиброскан» последовательно исследовать степень фиброза печени и селезенки. Алгоритм, описанный авторами, заключается в первоначальном измерении показателей эластичности печени, и если они более 19 кПа, выполняется эластометрия селезенки. По их мнению, полученные при этом

значения, превышающие 55 кПа, могут свидетельствовать о наличии высокого риска пищеводного варикоза.

Ранее было установлено, что морфологические изменения в селезенке при ЦП включают в себя — помимо полнокровия красной пульпы, гиперплазии гистиоцитов, удлинения и утолщения стенок артериол — увеличение количества ретикулярных волокон и субкапсулярных миофибробластов, что сопровождается диффузным фиброзом ее паренхимы. Однако, несмотря на то, что роль указанных структурных нарушений в формировании ВРВП остается неясной [9], спленомегалия может быть одним из предикторов их развития [24].

Для повышения точности этого прогностического параметра в последние годы были разработаны тесты, которые предусматривают определение диаметра селезенки в сочетании с другими показателями, например числом тромбоцитов в периферической крови, эластичностью печени, тяжестью нарушения ее функции.

Известно, что тромбоцитопения является типичным осложнением ЦП и обусловлена гиперспленизмом. Сама по себе она имеет невысокую чувствительность и специфичность как предиктор варикозного расширения вен пищевода и риска кровотечения из них [52]. Тем не менее, хорошим прогностическим критерием может быть совокупность снижения числа тромбоцитов до уровня менее $90 \times 10^9/\text{л}$ с тяжелыми нарушениями функции печени (по Child–Pugh B, C) [14], как и сочетание этих параметров с величиной диаметра селезенки, превышающей 160 мм [15]. Кроме того, предлагается рассчитывать вероятность развития пищеводного варикоза высокого риска исходя из отношения произведения значений эластичности печени и диаметра селезенки (мм) к числу тромбоцитов [35], а также отношения квадрата числа тромбоцитов к произведению фракций моноцитов и сегментоядерных нейтрофилов (%) [36]. При этом в первом случае определяющей является величина превышающая 5,5, во втором — менее 11. E.G. Giannini и соавт. [28] считают целесообразным проведение профилактических мероприятий по предотвращению кровотечений из ВРВП при значениях отношения числа тромбоцитов в периферической крови к диаметру селезенки $[(\text{N}/\text{мм}^3)/\text{мм}]$ менее 909. Однако, по мнению A.Z. de Mattos и соавт. [20], чувствительность и специфичность данного метода достаточно низкие, чтобы делать вывод о его клиническом применении.

Нарушения функции печени могут быть важным фактором риска возникновения кровотечения из пищеводных варикозов. Было показано, что сочетание высоких величин международного нормализованного отношения со снижением значений альбумина и аланинаминотрансферазы у больных компенсированным ЦП (Child–Pugh A)

косвенно свидетельствует о формировании варикозного расширения вен пищевода [7], а совокупность уровня холинэстеразы менее 2250 Ед/л и международного нормализованного отношения более 1,2 — о высокой вероятности развития кровотечения из них [59]. Уровень общего билирубина, превышающий 51 ммоль/л, в сочетании с трансфузией более 6 единиц крови при остром варикозном кровотечении у больных ЦП являются факторами опасности его рецидива [41].

Заключение

Таким образом, несмотря на то, что фиброгастроуденоскопия в настоящее время остается

общепринятым инструментом скрининга больных ЦП для определения риска развития кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода, она имеет ряд недостатков, снижающих ее прогностическое значение. Отсюда следует, что оптимизация других известных методов оценки ПГ, а также разработка новых, основанных на патофизиологических механизмах ее развития, позволит повысить эффективность мероприятий, направленных на профилактику этого тяжелого осложнения.

Список литературы

1. *Garbuzenko D.V.* Патофизиологические механизмы и новые направления терапии портальной гипертензии при циррозе печени // *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* — 2010. — № 6. — С. 11–20.
1. *Garbuzenko D.V.* Pathophysiological mechanisms and recent trends of treatment of portal hypertension in liver cirrhosis // *Klin. perspektivy gastroenterol. hepatol.* — 2010. — N 6. — P. 11–20.
2. *Турмаханов С.Т., Асадулаев Ш.М., Ахметкалиев М.Н.* Морфофункциональные изменения непарной вены и вен гастроэзофагеальной зоны при портальной гипертензии // *Анн. хирург. гепатол.* — 2008. — Т. 13, № 2. — С. 58–65.
2. *Turmakhonov S.T., Asadulayev Sh.M., Akhmetkaliyev M.N.* Morphological changes of azygous vein and veins of gastroesophageal region in portal hypertension // *Ann. khirurg. hepatol.* — 2008. — Vol. 13, N 2. — P. 58–65.
3. *Abraldes J.G., Villanueva C., Bañares R.* et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy // *J. Hepatol.* — 2008. — Vol. 48, N 2. — P. 229–236.
4. *Adithan S., Venkatesan B., Sundarajan E.* et al. Color Doppler evaluation of left gastric vein hemodynamics in cirrhosis with portal hypertension and its correlation with esophageal varices and variceal bleed // *Indian J. Radiol. Imaging.* — 2010. — Vol. 20, N 4. — P. 289–293.
5. *Baik S.K.* Haemodynamic evaluation by Doppler ultrasonography in patients with portal hypertension: a review // *Liver Int.* — 2010. — Vol. 30, N 10. — P. 1403–1413.
6. *Baik S.K., Kim J.W., Kim H.S.* et al. Recent variceal bleeding: Doppler US hepatic vein waveform in assessment of severity of portal hypertension and vasoactive drug response // *Radiology.* — 2006. — Vol. 240, N 2. — P. 574–580.
7. *Berzigotti A., Gilabert R., Abraldes J.G.* et al. Non-invasive prediction of clinically significant portal hypertension and esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103, N 5. — P. 1159–1167.
8. *Berzigotti A., Rossi V., Tiani C.* et al. Prognostic value of a single HVPG measurement and Doppler-ultrasound evaluation in patients with cirrhosis and portal hypertension // *J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 46, N 5. — P. 687–695.
9. *Bolognesi M., Merkel C., Sacerdoti et al.* The role of spleen enlargement in cirrhosis with portal hypertension // *Dig. Liver Dis.* — 2002. — Vol. 34, N 2. — P. 144–150.
10. *Bosch J., Bordas J.M., Rigau J.* et al. Noninvasive measurement of the pressure of esophageal varices using an endoscopic gauge: Comparison with measurements by variceal puncture in patients undergoing endoscopic sclerotherapy // *Hepatology.* — 1986. — Vol. 6, N 4. — P. 667–672.
11. *Bosch J., Garcia-Pagan J.C., Berzigotti A., Abraldes J.G.* Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease // *Semin. Liver Dis.* — 2006. — Vol. 26, N 4. — P. 348–362.
12. *Boyer T.D.* Wedged hepatic vein pressure (WHVP): ready for prime time // *Hepatology.* — 2006. — Vol. 43, N 3. — P. 405–406.
13. *Bureau C., Metivier S., Peron J.M.* et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 27, N 12. — P. 1261–1268.
14. *Burton J.R., Liangpunsakul S., Lapidus J.* Validation of a multivariate model predicting presence and size of varices // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 41, N 6. — P. 609–615.
15. *Cherian J.V., Deepak N., Ponnusamy R.P.* et al. Non-invasive predictors of esophageal varices // *Saudi J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17, N 1. — P. 64–68.
16. *Chiang J.H., Lee R.C., Huang S.S.* et al. Hepatofugal collaterals in advanced liver cirrhosis: Identification with CT portography // *Chin. J. Radiol.* — 2006. — Vol. 31. — P. 1–13.
17. *Chitapanarux T., Praisontarangkul O., Thongsawat S.* et al. Per rectal portal scintigraphy as a useful tool for predicting esophageal variceal bleeding in cirrhotic patients // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13, N 5. — P. 791–795.
18. *D'Amico G., Garcia-Pagan C., Luca A., Bosch J.* Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: A systematic review // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 131, N 5. — P. 1611–1624.
19. *De Franchis R., Dell'Era A., Iannuzzi F.* Diagnosis and treatment of portal hypertension // *Dig. Liver Dis.* — 2004. — Vol. 36, N 12. — P. 787–798.
20. *De Mattos A.Z., De Mattos A.A., Vianna F.F.* et al. Platelet count/spleen diameter ratio: analysis of its capacity as a predictor of the existence of esophageal varices // *Arq. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 47, N 3. — P. 275–278.
21. *El-Zayadi A., Montasser M.F., Girgis F.* et al. Histological changes of the esophageal mucosa in bleeding versus non-bleeding varices // *Endoscopy.* — 1989. — Vol. 21, N 5. — P. 205–207.
22. *Erden A., Idilman R., Erden I.* et al. MR angiography of esophageal mural veins in portal hypertension: a correlation with endoscopic grades of esophageal varices // *Turk. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 21, N 3. — P. 275–279.
23. *Escorsell A., Bordas J.M., Castañeda B.* et al. Predictive

- value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 31, N 5. – P. 1061–1067.
24. *Fagundes E.D., Ferreira A.R., Roquete M.L.* et al. Clinical and laboratory predictors of esophageal varices in children and adolescents with portal hypertension syndrome // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2008. – Vol. 46, N 2. – P. 178–183.
 25. *Feu F., Bordas J.M., Luca A.* et al. Reduction of variceal pressure by propranolol: comparison of the effects on portal pressure and azygos blood flow in patient with cirrhosis // *Hepatology*. – 1993. – Vol. 18, N 5. – P. 1082–1089.
 26. *Gao L., Yang F., Ren C.* et al. Diagnosis of cirrhotic portal hypertension and compensatory circulation using transsplenic portal scintigraphy with (99m)Tc-phytate // *J. Nucl. Med.* – 2010. – Vol. 51, N 1. – P. 52–56.
 27. *Garcia-Tsao G., Groszmann R.J., Fisher R.L.* et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding // *Hepatology*. – 1985. – Vol. 5, N 3. – P. 419–424.
 28. *Giannini E.G., Zaman A., Kreil A.* et al. Platelet count/spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices: results of a multicenter, prospective, validation study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101, N 11. – P. 2511–2519.
 29. *Gupta D., Chawla Y.K., Dhiman R.K.* et al. Clinical significance of patent paraumbilical vein in patients with liver cirrhosis // *Dig. Dis. Sci.* – 2000. – Vol. 45, N 9. – P. 1861–1864.
 30. *Hashizume M., Kitano S., Sugimaschi K., Sueishi K.* Three-dimensional view of the vascular structure of the lower esophagus in clinical portal hypertension // *Hepatology*. – 1988. – Vol. 8, N 6. – P. 1482–1487.
 31. *Hosking S.W., Robinson P., Johnson A.G.* Usefulness of manometric assessment of varices in maintenance sclerotherapy A controlled trial // *Gastroenterology*. – 1987. – Vol. 93, N 4. – P. 846–851.
 32. *Hussain Q., Badruddin A.H., Chaudhry M.A.* et al. Effect of carvedilol on portal pressure estimated by hepatic vein Doppler ultrasound waveform and damping index in cirrhotic patients // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2010. – Vol. 20, N 9. – P. 586–589.
 33. *Irisawa A., Obara K., Bhutani M.S.* et al. Role of para-esophageal collateral veins in patients with portal hypertension based on the results of endoscopic ultrasonography and liver scintigraphy analysis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2003. – Vol. 18, N 3. – P. 309–314.
 34. *Joseph T., Madhavan M., Devadas K., Ramakrishnannair V.K.* Doppler assessment of hepatic venous waves for predicting large varices in cirrhotic patients // *Saudi J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17, N 1. – P. 36–39.
 35. *Kim B.K., Han K.H., Park J.Y.* et al. A liver stiffness measurement-based, noninvasive prediction model for high-risk esophageal varices in B-viral liver cirrhosis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105, N 6. – P. 1382–1390.
 36. *Kim B.K., Han K.H., Park J.Y.* et al. Prospective validation of P2/MS noninvasive index using complete blood counts for detecting esophageal varices in B-viral cirrhosis // *Liver Int.* – 2010. – Vol. 30, N 6. – P. 860–866.
 37. *Kim S.H., Kim Y.J., Lee J.M.* et al. Esophageal varices in patients with cirrhosis: Multidetector CT esophagography – comparison with endoscopy // *Radiology*. – 2007. – Vol. 242, N 3. – P. 758–768.
 38. *Kim Y.J., Raman S.S., Yu N.C.* et al. Esophageal varices in cirrhotic patients: Evaluation with liver CT // *Am. J. Radiol.* – 2007. – Vol. 188, N 1. – P. 139–144.
 39. *Kimura T., Moriyasu F., Kawasaki T.* et al. Relationship between esophageal varices and azygos vein evaluated by cineportography // *Hepatology*. – 1991. – Vol. 13, N 5. – P. 858–864.
 40. *Kodama H., Aikata H., Takaki S.* et al. Evaluation of patients with esophageal varices after endoscopic injection sclerotherapy using multiplanar reconstruction MDCT images // *Am. J. Roentgenol.* – 2009. – Vol. 192, N 1. – P. 122–130.
 41. *Krige J.E., Kotze U.K., Distiller G.* Predictive factors for rebleeding and death in alcoholic cirrhotic patients with acute variceal bleeding: a multivariate analysis // *World J. Surg.* – 2009. – Vol. 33, N 10. – P. 2127–2135.
 42. *Krogsgaard K., Gluud C., Henriksen J.H.* et al. Correlation between liver morphology and portal pressure in alcoholic liver disease // *Hepatology*. – 1984. – Vol. 4, N 3. – P. 699–703.
 43. *Kropf J., Gressner A.M., Tittor W.* Logistic-regression model for assessing portal hypertension by measuring hyaluronic acid (hyaluronan) and laminin in serum // *Clin. Chem.* – 1991. – Vol. 37, N 1. – P. 30–35.
 44. *La Mura V., Abraldes J.G., Raffa S.* et al. Prognostic value of acute hemodynamic response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 51, N 2. – P. 279–287.
 45. *Lee N.M., Eisen G.M.* 10 years of capsule endoscopy: an update // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 4, N 4. – P. 503–512.
 46. *Lee Y.T., Sung J., Yung M.Y.* et al. Use of color Doppler EUS in assessing azygos blood flow for patients with portal hypertension // *Gastrointest. Endosc.* – 1999. – Vol. 50, N 1. – P. 47–52.
 47. *Lemoine M., Katsahian S., Ziol M.* 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. – Vol. 28, N 9. – P. 1102–1110.
 48. *Liu C.H., Hsu S.J., Liang C.C.* et al. Esophageal varices: noninvasive diagnosis with duplex Doppler US in patients with compensated cirrhosis // *Radiology*. – 2008. – Vol. 248, N 1. – P. 132–139.
 49. *Merkel C., Bolognesi M., Sacerdoti D.* et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 32, N 5. – P. 930–934.
 50. *Noda T.* Angioarchitectural study of esophageal varices with special reference to variceal rupture // *Virchows Arch.* – 1984. – Vol. 404, N 4. – P. 381–392.
 51. *Perri R.E., Chiorean M.V., Fidler J.* et al. A prospective evaluation of computerized tomographic (CT) scanning as a screening modality for esophageal varices // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47, N 5. – P. 1587–1594.
 52. *Qamar A.A., Grace N.D., Groszmann R.J.* et al. Platelet count is not a predictor of the presence or development of gastroesophageal varices in cirrhosis // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47, N 1. – P. 153–159.
 53. *Ruiz del Arbol L., Martin de Argila C., Vazquez M.* et al. Endoscopic measurement of variceal pressure during hemorrhage from esophageal varices // *Hepatology*. – 1992. – Vol. 16 (suppl. 1). – P. 147A.
 54. *Sato T., Yamazaki K., Toyota J.* et al. Endoscopic ultrasonographic evaluation of hemodynamics related to variceal relapse in esophageal variceal patients // *Hepatol. Res.* – 2009. – Vol. 39, N 2. – P. 126–133.
 55. *Schreibman I., Meitz K., Kunselman A.R.* et al. Defining the threshold: new data on the ability of capsule endoscopy to discriminate the size of esophageal varices // *Dig. Dis. Sci.* – 2011. – Vol. 56, N 1. – P. 220–226.
 56. *Silkauskaitė V., Pranculis A., Mitraitė D.* et al. Hepatic venous pressure gradient measurement in patients with liver cirrhosis: a correlation with disease severity and variceal bleeding // *Medicina (Kaunas)*. – 2009. – Vol. 45, N 1. – P. 8–13.

57. *Stefanescu H., Grigorescu M., Lupsor M.* et al. Spleen stiffness measurement using Fibroscan for the noninvasive assessment of esophageal varices in liver cirrhosis patients // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 26, N 1. – P. 164–170.
58. *Sukigara M., Shimoji K., Ohata M.* et al. Effects of propranolol and nitroglycerin on cephalad collateral venous flow in patients with cirrhosis: evaluation using transesophageal real-time two-dimensional Doppler echography // *Am. J. Gastroenterol.* – 1988. – Vol. 83, N 11. – P. 1248–1254.
59. *Tacke F., Fiedler K., Trautwein C.* A simple clinical score predicts high risk for upper gastrointestinal hemorrhages from varices in patients with chronic liver disease // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42, N 3. – P. 374–382.
60. *Tarzammi M.K., Somi M.H., Farhang M., Jalilvand M.* Portal hemodynamics as predictors of risk esophageal varices in cirrhotic patients // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, N 12. – P. 1898–1902.
61. *Thabut D., Imbert-Bismut F., Cazals-Hatem D.* et al. Relationship between the Fibrotest and portal hypertension in patients with liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 26, N 3. – P. 359–368.
62. *Vianna A., Hayes P.C., Moscoso G.* et al. Normal venous circulation of the gastroesophageal junction // *Gastroenterology* – 1987. – Vol. 93, N 4. – P. 876–889.
63. *Vizzutti F., Arena U., Romanelli R.G.* Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 45, N 5. – P. 1290–1297.
64. *Vorobioff J., Bredfeldt J.E., Groszmann J.* Hyperdynamic circulation in portal hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension // *Am. J. Physiol.* – 1983. – Vol. 244, N 1. – P. 52–57.
65. *Zhang C.X., Hu J., Hu K.W.* et al. Noninvasive analysis of portal pressure by contrast-enhanced sonography in patients with cirrhosis // *J. Ultrasound Med.* – 2011. – Vol. 30, N 2. – P. 205–211.
66. *Zhang L., Duan Y.Y., Li J.M., Yin J.K.* Hemodynamic features of doppler ultrasonography in patients with portal hypertension: Intraoperative direct measurement of portal pressure in the portal venous system // *J. Ultrasound Med.* – 2007. – Vol. 26, N 12. – P. 1689–1696.