



Е. А. Киценко, Е. Д. Любимый,
Е. Е. Фандеев, Е. П. Сысоева,
Е. В. Дмитренко, Д. Ю. Белов

Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Российский научный центр
хирургии им. академика
Б. В. Петровского» РАМН

Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Гематологический научный
центр» МЗРФ

© Коллектив авторов

ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОЗА СИСТЕМЫ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ У БОЛЬНЫХ С ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Резюме. Тромбоз воротной вены (ТВВ) является главным патогенетическим звеном в развитии внепечёночной портальной гипертензии (ВПГ). Ведущими факторами риска ТВВ являются наследственные и приобретённые тромбофилии. Изучено 120 пациентов (53 мужчины и 67 женщин, средний возраст 45,2 лет) в период с 2006 по 2012 гг. У всех исследуемых пациентов были выявлены мутации генов свертывающей системы крови в различных комбинациях: у 56,9 % пациентов наблюдалось сочетание 5 и более полиморфизмов (максимально – до 9). Мутация генов фактора V (Leiden) и фактора II (G20210A) встречались редко, и выявлены у 4,2 % и 3,3 % пациентов, соответственно. Самыми часто встречающимися мутациями были полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) – 55,8 %. Портокавальное шунтирование (ПКШ) является наиболее предпочтительной у этих больных, но неприменим при тотальном тромбозе сосудов портальной системы. При выявлении протромботических состояний в до- и послеоперационном периоде необходимо проводить антикоагулянтную терапию, а при хронических миелопролиферативных заболеваниях – в сочетании с циторедуктивной терапией совместно с гематологами.

Ключевые слова: *тромбофилия, тромбоз воротной вены, внепеченочная портальная гипертензия, миелопролиферативные заболевания, портокавальное шунтирование, антикоагулянтная терапия.*

Введение

Тромбоз воротной вены (ТВВ) – патологический процесс, характеризующийся окклюзией ствола воротной вены, а также её внутрипечёночных ветвей [4]. Патологический процесс тромбообразования, кроме того, может распространяться и на притоки воротной вены: селезёночную и верхнюю брыжеечную вены. ТВВ является главным патогенетическим звеном в развитии внепечёночной портальной гипертензии (ВПГ) и угрожающих жизни кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка [1–3, 5, 6]. В различных регионах частота его значительно варьирует: от 5–10 % на Западе до 20–30 % в странах Азии [6]. За последнее время диагностические возможности выявления ТВВ значительно возросли, что позволяет своевременно поставить диагноз и начать лечение. Этиологические факторы ТВВ принято разделять на системные и локальные. Группа локальных факторов включает различные воспалительные процессы в брюшной полости [5, 8], а также повреждение воротной вены (в том числе и ятрогенное) [5, 7, 8]. К системным относятся, главным образом,

наследственные и приобретённые тромбофилии [3, 4, 7]. Главным этиологическим фактором среди приобретённых тромбофилий выступают хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ), частота их выявления при ВПГ составляет от 35 до 55 % [1, 6, 7, 9]. Врождённые системные факторы ТВВ: дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбин, протеины С и S), мутации генов II и V факторов свертывания, ферментов фолатного обмена также выступают инициаторами тромбоза у данной категории больных. Их частота значительно колеблется по данным различных исследований [3, 6, 7, 9]. Данное обстоятельство послужило поводом к изучению роли указанных этиологических факторов у пациентов, получавших лечение в нашей клинике, с диагнозом ВПГ вследствие ТВВ.

Цель исследования

Выявление частоты различных тромбофилий у пациентов с ВПГ, развившейся вследствие тромбоза сосудов портальной системы и оптимизация тактики их лечения.



Материалы и методы исследования

Были исследованы 120 пациентов с ТВВ и ВПГ (53 мужчины и 67 женщин, средний возраст 45,2 лет) в период с 2006 по 2012 г. Верификация ТВВ осуществлялась с помощью ультразвукового доплерографического исследования сосудов портальной системы, а также мультиспиральной компьютерной или магнитно-резонансной томографии или их сочетания. Основным маркером и критерием диагностики в этих исследованиях при ТВВ было наличие так называемой портальной каверномы (кавернозной трансформации ВВ), представляющей собой сеть портопортальных коллатералей в воротах печени (рис. 1).



Рис. 1. Допплерографическая картина кавернозной трансформации вены (портальной каверномы). Множественные портопортальные коллатерали в области ворот печени и вокруг поджелудочной железы

Кроме того, в ряде наблюдений удавалось визуализировать дефект (или отсутствие) контрастирования ствола ВВ или фиброзный тяж на её месте. Спленомегалия, развитая сеть портопортальных и портосистемных коллатералей в области селезёнки, большого сальника и др. органов брюшной полости часто обнаруживались вместе с кавернозной трансформацией ВВ.

Наличие ВРВ пищевода и желудка, а также их топография и размеры определялись с помощью эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). Характерной особенностью эндоскопической картины у больных ВПГ являлся часто встречаемый тотальный варикоз пищевода на всем его протяжении, начиная с верхней его трети (рис. 2). ВРВ желудка распространялись от кардиоэзофагеального перехода на кардию, дно и тело желудка; кроме того, в нескольких наблюдениях был выявлен варикоз антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки (эктопические ВРВ).

Диагностика тромбофилий осуществлялась путем изучения полиморфизмов генов системы свертывания крови, а также маркера ХМПЗ

– мутации V617F гена фермента янус-киназы 2 (JAK 2) методом полимеразной цепной реакции. Подтверждение ХМПЗ осуществлялось путем патологоанатомического исследования трепанобиоптатов подвздошной кости. Полученные биоптаты красного костного мозга фиксировали в забуференном нейтральном формалине, декальцинировали в смеси Де Кастро и заливали в парафин. Далее применялась окраска гематоксилином и эозином, ШИК-реакция, окраска по методу Ван-Гизон и импрегнация срезов по методу Гомори.



Рис. 2. Эндоскопическая картина ВРВ пищевода у пациента с ТВВ и ВПГ

Результаты исследования и их обсуждение

У всех исследуемых пациентов были выявлены мутации генов свертывающей системы крови в различных комбинациях: у 56,9 % пациентов наблюдалось сочетание 5 и более мутаций (максимально – до 9). Тем не менее, наиболее значимые тромбофилии наблюдались не так часто: мутация гена фактора V (Leiden) обнаружена у 5 пациентов (4,2 %), причем в 1 наблюдении она сочеталась с ХМПЗ (0,83 %). Полиморфизм G20210A гена фактора II выявлен у 4 пациентов (3,3 %). Самыми часто встречающимися мутациями были полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-I), обнаруженный у 67 больных (55,8 %), причём, более, чем в половине наблюдений – в гомозиготной форме; а также полиморфизмы генов метилентетрагидрофолатредуктазы и других ферментов фолатного обмена (60,8 %). Также в различных сочетаниях друг с другом встречались мутации генов интегрин α -2, тромбоцитарных гликопротеинов и др. ХМПЗ в качестве этиологического фактора ТВВ и последующего развития ВПГ верифицирована у 49 больных (40,8 %).

Значительная часть пациентов – 49 (40,8 %) поступала с картиной продолжающегося или состоявшегося пищеводно-желудочного кро-



вотечения. С учетом данного обстоятельства был выработан определенный алгоритм ведения больных. В экстренном порядке всем поступавшим производилась ЭГДС, в ходе которой определялась топография и размер ВРВ; кроме того, процедура дополнялась, при наличии такой возможности, лечебными манипуляциями (ЭС, ЭЛ). В случае неэффективности последних производилась постановка зонда-обтуратора, достигался гемостаз. В дальнейшем применение мер комплексной интенсивной терапии (трансфузия компонентов крови, коррекция коагулопатии, водно-электролитных, кислотно-основных нарушений и пр.) позволяло в достаточной мере компенсировать состояние больного и подготовить его к плановому оперативному вмешательству.

В качестве хирургического лечения портальной гипертензией и варикозных кровотечений (и их профилактики) операцией выбора являлось портокавальное шунтирование (ПКШ) (дистальный спленоренальный или мезентерикокаваальный шунт, «бок в бок» или «Н»-типа с интерпозицией синтетического сосудистого протеза). Однако данный вид оперативного пособия применим далеко не у всех больных, так как у многих из них тромбоз портальной системы носит тотальный характер, не оставляя пригодных для шунтирования сосудов. По данной причине СПКШ было выполнено только 29 больным (24,2 %). При отсутствии возможности выполнения шунтирующих операций, пациентам для профилактики варикозных кровотечений (ВК) выполнялась операция М. Д. Пациоры (гастротомия с прошиванием ВРВ пищевода и желудка), дополненная деваскуляризацией желудка – 72 пациента (60 %). Эндоскопические методы лечения (эндоскопическое лигирование (ЭЛ) и склеротерпия (ЭС)) в качестве самостоятельной методики применены у 19 пациентов (15,8 %). Летальности в раннем послеоперационном периоде отмечено не было. В отдаленном периоде (срок наблюдения от 1 до 5 лет) умерло 2-е больных (1,7 %) от прогрессирования ХМПЗ. Летальность от ВК не было. У 8 пациентов (6,7 %) после операции М. Д. Пациоры в отдаленном периоде наблюдались рецидивы ВК, что потребовало дополнительного применения эндоскопического лечения (ЭЛ и ЭС).

Диагностика наследственных тромбофилий у больных с ВПГ позволила разработать комплексную лечебную тактику (с применением антикоагулянтной терапии (АКТ) и спец-

ифической циторедуктивной терапией (при ХМПЗ), что дало возможность избежать тромботических (в т. ч. и тромбоза портокаваального шунта) и тромбоэмболических осложнений в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах.

Верификация диагноза ТВВ на поздней стадии, когда уже произошло развитие синдрома ВПГ, а ствол ВВ (часто вместе с другими магистральными сосудами портальной системы) отсутствует как таковой, представляя собой сеть венозных коллатералей, не способных полноценно компенсировать падающую на них гемодинамическую нагрузку, лишает таких больных возможности добиться реканализации тромбированных сосудов. Однако, полученные нами отдаленные результаты комплексного подхода к лечению этих пациентов, свидетельствующие о снижении частоты ВК и интенсивности формирования новых ВРВ пищевода и желудка, дают основание предполагать, что проводимая АКТ препятствует рецидиву и распространению тромбоза в системе ВВ.

Выводы

Наследственные и приобретенные тромбофилии являются основными факторами риска тромбоза в сосудах системы ВВ. Важным аспектом успешного лечения ТВВ является его диагностика на ранней стадии заболевания: до кавернозной трансформации ВВ и формирования портальной каверномы; раннее начало АКТ в данной ситуации предоставляет возможность добиться частичной или полной реканализации ствола ВВ и предотвратить развитие синдрома ПГ. С этой целью всем больным с абдоминальным болевым синдромом в рамках диагностического обследования необходимо проведение доплерографического исследования сосудов портальной системы, являющегося «золотым стандартом» диагностики ТВВ и ВПГ [7]. Пациентам с ТВВ необходимо проводить обследование на наследственные и приобретенные тромбофилии. При выявлении тромбофилических состояний в до- и послеоперационном периоде необходимо проводить АКТ, а при выявлении ХМПЗ – сочетать ее с циторедуктивной терапией совместно со специалистами-гематологами. Применение комплексного этиопатогенетического подхода к лечению ВПГ и ТВВ на фоне тромбофилии значительно улучшает ближайшие и отдаленные результаты лечения и прогноз у данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитренко Е.В. Лечение и профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных с внепеченочной портальной гипертен-

зией и заболеваниями системы крови : дисс. канд. мед. наук / Е.В. Дмитренко. – М. 2009; 158 с.



2. Переоценка взглядов на сосудистые портокавальные анастомозы в хирургии портальной гипертензии. / А. К. Ерамишанцев, В. М. Лебезев, А. Г. Шерцингер, К. Н. Цацаниди // Хирургия. – 1991. – № 6. – С. 78-82.

3. Тромбофилия как причина внепеченочной портальной гипертензии. / Е. А. Киценко, Е. Д. Любвиный, Е. А. Лукина, И. Б. Коршунов // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – № 12. № 2, С. 26-30.

4. De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. / R. De Franchis // J. Hepatol. – 2010. – Vol. 53. – P. 762-768.

5. Members of the APASL Working Party on Portal Hypertension. Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction. / S. K. Sarin, J. D. Sollano, Y. K. Chawla [et al.] // Liver Int. – 2006. – № 26. – P. 512-519.

6. Portal vein thrombosis: Insight into physiology, diagnosis, and treatment. / F. R. Ponziani, M. A. Zocco, C. Campanale, E. Rinninella [et al.] // World J Gastroenterol. – 2010. – Vol. 14, № 16 (2). – P. 143-155.

7. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. / M. Primignani, I. Martinelli, P. Bucciarelli [et al.] // Hepatology. – 2005. – Vol. 41, № 3. – P. 603-608.

8. Rosendaal F. R. Venous thrombosis: a multicausal disease. / F. R. Rosendaal // Lancet. – 1999. – Vol. 353 (9159). – P. 1167-1173.

9. Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. / M. Primignani, G. Barosi, G. Bergamaschi [et al.] Hepatology. – 2006. – Vol. 44, № 6. – P. 1528-1534.

ФАКТОРИ РИЗИКУ ТРОМБОЗУ СИСТЕМИ ВОРОТНОЇ ВЕНИ У ХВОРИХ З ПОЗАПЕЧІНКОВОЮ ПОРТАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

*Є. А. Кіценко, Є. Д. Любвиный,
Є. Є. Фандєєв, Є. П. Сисосєва,
Є. В. Дмитренко, Д. Ю. Бєлов*

Резюме. Тромбоз воротной вени (ТВВ) є главною патогенетичною ланкою у розвитку позапечінкової портальної гіпертензії (ППГ). Провідними факторами ризику ТВВ є спадкові та набуті тромбофілії. Вивчено 120 пацієнтів (53 чоловіки та 67 жінок, середній вік 45,2 роки) у період з 2006 по 2012 рр. У всіх пацієнтів, які досліджувалися були виявлені мутації генів згортаючої системи крові в різних комбінаціях: у 56,9 % пацієнтів спостерігалось поєднання більше за 5 поліморфізмів (максимально – до 9). Мутація генів фактору V (Leiden) і фактору II (G20210A) зустрічалися рідко, та виявлені у 4,2 і 3,3 % пацієнтів, відповідно. Найчастіше зустрічалися мутації поліморфізму гену інгібітору активатора плазміногену (PAI-I) – 55,8 %. Портокавальне шунтування (ПКШ) є найбільш переважним у цих хворих, але неможливе за тотального тромбозу судин портальної системи. При виявленні протромботичних станів у до- та післяопераційному періоді необхідно проводити антикоагулянтну терапію, а при хронічних мієлопроліферативних захворюваннях – у поєднанні з циторедуктивною терапією спільно з гематологами.

Ключові слова: *тромбофілія, тромбоз воротної вени, позапечінкова портальна гіпертензія, мієлопроліферативні захворювання, портокавальне шунтування, антикоагулянтна терапія.*

RISK FACTORS FOR THROMBOSIS OF PORTAL VENOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH EXTRAHEPATIC PORTAL VEIN OBSTRUCTION

*E. A. Kitsenko, E. D. Lubiviy,
E. E. Fandeev, E. P. Sysoeva,
E. V. Dmitrenko, D. Y. Belov*

Summary. Portal vein thrombosis (PVT) is the main pathogenetic unit in extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO). Hereditary and acquired thrombophilia are the main risk factors for PVT. One hundred and twenty patients were investigated (53 men and 67 women, middle age was 45,2 years) in the period from 2006 to 2012 year. All investigated patients had coagulating system gene mutations in different combinations: 56,9 % had combination of 5 or more polymorphisms (9 were maximal). Factor V (Leiden) and factor II (G20210A) mutations were rare and found in 4,2 % and 3,3 % respectively. The most frequent mutations were polymorphism in plasminogen activator inhibitor gene (PAI-I) – 55,8 %. Portocaval shunting is more preferential operation in these patients but cant be used in case of total thrombosis of the portal system. After detection of prothrombotic states anticoagulation therapy should be performed during pre- and postoperative period. In case of chronic myeloproliferative diseases cytoreductive therapy should be added as well, and should be conducted under observation of hematologist.

Key words: *thrombophilia, extrahepatic portal vein obstruction, myeloproliferative diseases, portocaval shunting, anticoagulation therapy.*