ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Б.В. ПЕТРОВСКОГО»

На правах рукописи

ЛЮБИВЫЙ
Евгений Дмитриевич

СИНДРОМ ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ВЗРОСЛЫХ (ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ)

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук
профессор А. Г. Шерцингер

Москва – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ..... 4
ВВЕДЕНИЕ..... 7
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИНДРОМЕ ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (обзор литературы) 16
1.1 Внепеченочная портальная гипертензия: общие представления, терминология, распространенность, этиология и патогенез..... 16
1.2 Особенности внепеченочного тромбоза воротной вены 24
1.2.1 Этиология и патогенез тромбоза воротной вены..... 25
1.2.2 Клинические проявления и диагностика тромбоза воротной вены 35
1.2.3 Прогноз при тромбозе воротной вены 42
1.3 Современные подходы к лечению тромбоза воротной вены..... 45
1.4 Особенности патогенеза, диагностики и лечения тромбоза воротной вены при отдельных заболеваниях и патологических состояниях..... 55
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 60
2.1. Программа и этапы работы..... 60
2.2. Особенности оказания специализированой помощи больным с внепеченочной портальной гипертензией..... 60
2.3. Характеристика клинических наблюдений..... 64
2.4 Методы профилактики и лечения пищеводно-желудочных кровотечений у больных с внепеченочной портальной гипертензией и тромбозом воротной вены..... 71
2.5 Методы исследования 91
2.6 Статистическая обработка результатов..... 100
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ВПГ 101
3.1 Диагностика тромбофилий у больных с внепеченочной портальной гипертензией 101
3.2 Сравнение групп больных по полу, возрасту, длительности заболевания и количеству ПЖК в анамнезе в зависимости от этиологического фактора..... 105
3.3 Анализ данных УЗИ и ангиографического исследования..... 106
3.4 Результаты эндоскопического обследования больных..... 109
3.5 Морфофункциональное состояние печени у обследуемых больных.. 113

ГЛАВА 4. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 121

4.1 Анализ результатов применения различных методов лечения..... 121

4.2 Характеристика осложнений в ближайшем послеоперационном периоде 126

ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДАЛЕННОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 132

5.1 Характеристика геморрагических осложнений..... 133

5.2 Анализ тромбоэмболических осложнений в отдаленном периоде 146

5.3 Частота выполнения повторных вмешательств..... 153

5.4 Анализ выживаемости больных внепеченочной портальной гипертензией 168

5.5 Анализ клинической эффективности разработанного подхода к ведению больных внепеченочной портальной гипертензией..... 174

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 193

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... 219

ПЕРЕЧЕНЬ ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АКТ – антикоагулянтнаятерапия

АЛТ – аланиламинотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АФС – антифосфолипидный синдром

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВБВ – верхняя брыжеечная вена

ВВ – воротная вена

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВМП – высокотехнологичная медицинская помощь

ВОВВ – внепеченочная обструкция воротной вены

ВПГ – внепеченочная портальная гипертензия

ВРВ –варикозно расширенные вены

ВРВЖ – варикозно расширенные вены желудка

ВРВП – варикозно расширенные вены пищевода

ВТВВ – внепеченочный тромбоз воротной вены

ГГТП – γ-глутамилтранспептидаза

ГС – генерализованная склеродермия

ГТА – гастротомия абдоминальным доступом

ГТТ – гастротомиятрансторакальным доступом

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДИ – доверительный интервал

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИПГ – идиопатическая портальная гипертензия

ИФР – инсулиноподобный фактор роста

КТ – компьютерная томография

КФК – креатинфосфокиназа

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛПВ – левая почечная вена

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

ЛС – лекарственные средства

МКА–мезентерикокавальныйанастомоз

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МТГФР – метилентетрагидрофолатредуктаза

НПВ – нижняя полая вена

НРГ – нодулярная регенеративная гиперплазия

НЦПФ – нецирротический портальный фиброз

ОАК – общий анализ крови

ОВК – острое варикозное кровотечение

ОЦК– объем циркулирующей крови

ПГ – портальная гипертензия

ПЖ – поджелудочная железа

ПЖК – пищеводно-желудочное кровотечение

ПКА – портокавальный анастомоз

ПКШ – портокавальноешунтирование

ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия

ПТИ – протромбиновый индекс

ПЦР – полимеразная цепная реакция

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СВ – селезеночная вена

СЗП – свежезамороженная плазма

СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани

СКВ – системная красная волчанка

СРА – Спленоренальный анастомоз

СЭ – спленэктомия

ТВВ – тромбоз воротной вены

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

УЗДГ – ультразвуковая допплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО – фактор некроза опухоли

ХМПЗ – хроническое миелопролиферативное заболевание

ЦП – цирроз печени

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭЛ – эндоскопическое лигирование

ЭС – эндоскопическая склеротерапия

JAK 2 – (janus-kinase, type 2) янус-киназа 2 типа

OR – (odds ratio) отношение шансов

TIPS – (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunting) трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Синдром портальной гипертензии (ПГ) нецирротического и неонкологического генеза включает широкий спектр заболеваний различной этиологии и патогенеза, основным звеном которого является поражение сосудистой системы печени на различном уровне: от микроциркуляторного до магистральных сосудов.

Перечень основных заболеваний, ведущих к развитию нецирротической ПГ, включает внепеченочную обструкцию (тромбоз) воротной вены (ВВ), нецирротический портальный фиброз (идиопатическая ПГ), узловую регенераторную гиперплазию, частичную узловую трансформацию, врожденный портальный фиброз печени, шистосомоз, пелиоз печени и др. [Wani H. etal., 2010; Garbuzenko D.V., 2012; Khanna R., SarinS.K., 2014].

Тромбоз воротной вены (ТВВ) является фактически обструкцией внепеченочной части ее ствола, долевых ветвей и/или притоков. Это состояние характеризуется развитием симптомов острого тромбоза или синдрома ПГ и кавернозной трансформацией ВВ (формирование так называемой «портальной каверномы»). Это понятие не включает тромбоз, возникший на фоне цирроза печени (ЦП) или опухолевого поражения, а также изолированный тромбоз селезеночной вены (СВ) [DeFranchisR. etal., 2010].

При ТВВ процесс тромбообразования, как правило, начинается с места формирования ствола ВВ. Также тромбоз СВ, распространяясь, может поражать ствол, ветви воротной вены, такие признаки часто отмечаются при остром либо рецидивирующем панкреатите [Ерамишанцев А.К., 1983; Chawla Y. et al., 2009; De Stefano V. etal., 2011]. В общей популяции тромбоз

ВВ является достаточно редким феноменом, с частотой около 1,1%; при этом до 30% приходится именно на ВТВВ [ÖgrenM. et al., 2006].

В развитых странах среди больных с ПГ доля внепеченочного тромбоза воротной вены (ВТВВ) составляет от 5 до 10%, в развивающихся странах частота этой патологии достигает 30 – 40%, что объясняется худшими социально-экономическими условиями и низким качеством медицинской помощи [Разумовский А. Ю., 2012; Шерцингер А.Г. и др., 2012; Фандеев Е.Е., 2014; De Stefano V. et al., 2011; Condat B. Et al., 2006; 2008]. Сообщают, что ВТВВ может являться причиной почти трети кровотечений из варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка [Garcia–Pagán J.C. et al., 2008; Hoekstra J., Janssen H.L., 2009; Poddar U., Borkar V.,2011].

Однако до настоящего времени не создана целостная и комплексная система лечения больных ВПГ как составной части программы государственных гарантий обеспечения населения бесплатной медицинской помощью [Пушкарев О.В., 2008]. Отсутствуют достоверные данные как о потребностях в хирургическом лечении больных с ВПГ, так и о фактически выполненных объемах этих вмешательств в специализированных медицинских учреждениях.

Актуальным является совершенствование системы оказания медицинской помощи данному контингенту пациентов. При этом в отечественной литературе практически отсутствуют данные по изучению популяции пациентов ВПГ, нуждающихся в хирургической коррекции данной патологии, а также периоперационного ведения. В связи с вышеизложенным, крайне необходимо всестороннее изучение проблемы диагностики и лечения ВПГ с позиций полиэтиологического подхода и учетом патогенетических особенностей развития данного заболевания для повышения клинической эффективности лечения и реабилитации указанного контингента больных.

Цель исследования

Разработать основные направления совершенствования системы хирургической помощи больным с синдромом внепеченочной портальной гипертензии вследствие тромбоза воротной вены.

Задачи исследования

1. Изучить значимость фоновых протромботических состояний как факторов риска хирургического лечения больных ВПГ и ТВВ.
2. Разработать алгоритм ведения пациентов с внепеченочным тромбозом воротной вены в различных клинических ситуациях (при наличии и отсутствии признаков острого желудочно-кишечного кровотечения).
3. Оптимизировать варианты хирургической тактики лечения этого контингента больных.
4. Выполнить сравнительную оценку течения раннего послеоперационного периода у больных с ВПГ в зависимости от этиологических факторов заболевания и подхода к лечению.
5. Изучить особенности течения отдаленного периода после хирургического лечения больных с ВПГ в зависимости от использованного подхода к лечению.
6. Выполнить оценку клинической эффективности разработанного подхода к лечению данного контингента больных по показателям выживаемости и частоты осложнений.
7. Оценить значимость антикоагулянтной терапии у больных с ВПГ в отношении эффективности хирургического лечения.
8. Разработать предложения по совершенствованию комплекса диагностических исследований для подтверждения диагноза ВПГ.

Научная новизна

Научная новизна исследования заключается в разработке методологических подходов к формированию и дальнейшему совершенствованию системы хирургической помощи контингенту больных с ВПГ.

Представлены результаты анализа лечения пациентов с ВПГ и ТВВ в зависимости от факторов риска развития этих патологических состояний. Показана полиэтиологичность заболевания, требующая комплексного подхода к диагностике и лечению ВПГ.

Показаны результаты сравнительной оценки эффективности применения различных подходов к хирургическому лечению данной категории больных. На обширном клиническом материале проведено изучение ближайших и отдаленных результатов за 10-летний период наблюдения больных с ВПГ, проанализированы частота и особенности развития осложнений в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах.

Доказана необходимость проведения больным с системной тромбофилией, а также пациентам, которым выполняется ПКШ, длительной антикоагулянтной терапии, вплоть до пожизненного ее применения, дополненной, при необходимости (у больных с заболеваниями системы крови), применением цитостатиков.

Разработан детальный алгоритм тактики ведения пациентов с ВПГ и ТВВ в плановой ситуации и при развитии варикозного кровотечения, произведена оценка выживаемости данной группы больных.

Теоретическая и практическая значимость работы

Данные, полученные в ходе выполнения работы, использованы при подготовке предложений по созданию и совершенствованию системы

оказания медицинской помощи больным с ВПГ. На основании результатов работы:

разработаны стандарты хирургической помощи данной категории больных, которые используются в практической деятельности специализированного отделения РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского, что позволяет оптимизировать технологию лечебно-диагностического процесса и выполнять экономические расчеты стоимости лечения;

Продемонстрирована необходимость дифференциального подхода к лечению больных с ВПГ с учетом наличия фоновых протромботических состояний – наследственной и приобретенной тромбофилии. Обосновано, что лечение данного контингента пациентов следует осуществлять в специализированном хирургическом центре с обязательным участием специалистов-гематологов.

Обоснована необходимость проведения длительной антикоагулянтной терапии (АКТ) у больных с ВПГ в раннем и отдаленном периодах после хирургического лечения, что имеет решающее значение в отношении профилактики рецидивов тромбоза сосудов портальной системы и прогрессирования заболевания.

Представлены доказательства необходимости комплексного лечения этих пациентов для предотвращения прогрессирования ПГ, профилактики рецидивов кровотечений. Обоснована необходимость осуществления антитромботической профилактики для предупреждения развития у этих больных рецидивов тромбозов портальной системы (и иной локализации), рецидивов образования варикозных вен пищевода и желудка икровотечений из них.

Показано, что при выборе лечебной тактики в послеоперационном периоде хирург (при необходимости с привлечением специалистов гематологического профиля) должен руководствоваться данными мониторинга данной категории больных, включающего эндоскопический и

ультразвуковой контроль, позволяющего адекватно и своевременно оценивать как динамику течения заболевания, так и эффективность хирургического лечения, сводя к минимуму частоту осложнений и дополнительных хирургических вмешательств в отдаленном периоде после операции, что позволяет добиться высоких показателей выживаемости у пациентов с ВПГ.

Внедрение в практику

Данные, полученные в результате проведенного исследования, внедрены в клиническую практику отделения экстренной хирургии и портальной гипертензии (руководитель – д. м. н., Г. В. Манукьян) ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского» (директор – академик РАН, д. м. н., профессор Ю. В. Белов) и на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А. К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения города Москвы» (главный врач – д. м. н. А. А. Крапивин).

Результаты исследования используются в учебном процессе (в т. ч., послевузовского профессионального образования), осуществляемом отделом научных программ и подготовки кадров РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского, а также на кафедре госпитальной хирургии №1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Комплексное лечение внепеченочной портальной гипертензии следует проводить осуществлять в специализированном хирургическом центре с обязательным участием специалистов-гематологов, при выборе мероприятий необходимо учитывать наличие фоновых протромботических состояний у больных – наследственной либо приобретенной тромбофилии.

2. Проведение длительной антикоагулянтной терапии у больных с ВПГ в раннем и отдаленном периодах после хирургического лечения имеет решающее значение в отношении профилактики рецидивов тромбоза сосудов портальной системы и прогрессирования заболевания.

3. Выбор лечебной тактики в послеоперационном периоде следует осуществлять на основании результатов мониторинга данной категории больных, включающего эндоскопический и ультразвуковой контроль, что позволяет адекватно и своевременно оценивать как динамику течения заболевания, так и эффективность хирургического лечения, сводя к минимуму частоту осложнений и дополнительных хирургических вмешательств в отдаленном периоде после операции.

4. Включение по инициативе специалистов РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского внепеченочной портальной гипертензии и методов ее комбинированного лечения в руководящие документы Министерства здравоохранения Российской Федерации, определяющие порядок оказания высокотехнологичной медицинской помощи населению, явилось важнейшим этапом совершенствования системы специализированной медицинской помощи данному контингенту больных и позволило значительно повысить объем и качество специализированной хирургической помощи, оказываемой этим пациентам.

Апробация работы

Результаты исследования доложены и обсуждены на

- ✓ Конференции общества им. Шмидта-Кудряшова (Москва, 2009),
- ✓ Международном симпозиуме «Falk Symposium № 171, Liver and Metabolic Syndrome (Ганновер, Германия, 2009),
- ✓ Международном симпозиуме «Falk Symposium № 175, Liver and Pancreatic Diseases: Consequences of Chronic Alcoholic Consumption» (Фрайбург, Германия, 2010),

- ✓ Областной конференции хирургов (Московская область, г. Видное, 2010),
- ✓ Всероссийской конференции «Тромбозы, кровоточивость, ДВС-синдром: современные подходы к диагностике и лечению» (Москва, 2010),
- ✓ XI съезде научного общества гастроэнтерологов России (Москва, 2011),
- ✓ XVI российском конгрессе «Гепатология сегодня» (Москва, 2011),
- ✓ Научно-практической конференции радиологов (Вена, 2012),
- ✓ XIX Международном конгрессе хирургов-гепатологов России и стран СНГ (Иркутск, 2012),
- ✓ Научно-практической конференции с международнм участием «Актуальні питання невідкладної хирургії» (Харьков, 2013),
- ✓ Конференции молодых ученых «Актуальные вопросы диагностики и лечения в абдоминальной хирургии» (Москва, 2014),
- ✓ XX Юбилейном Международном конгрессе «Гепатология сегодня» (Москва, 2015),
- ✓ Международной конференции по портальной гипертензии «Baveno VI Consensus Workshop: Stratyfying Risk and Individualizing Care for Portal Hypertension» (г. Бавено, Италия, 2015).
- ✓ Международном конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» (г. Ташкент, Узбекистан, 2015).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 50 научных работ, из них: 10 – в зарубежных изданиях, 10 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 264 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, заключения и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Работа иллюстрирована 35 рисунками и содержит 54 таблицы. Указатель используемой литературы содержит 419 библиографических источников, в том числе 71 отечественную и 348 иностранных публикаций.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИНДРОМЕ ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (обзор литературы)

1.1 Внепеченочная портальная гипертензия: общие представления, терминология, распространенность, этиология и патогенез

В настоящее время термином «портальная гипертензия» характеризуют синдром повышения градиента давления между воротной веной и нижней полой веной более чем на 5 мм рт. ст. [Сапронова Н.Г., 2014; Khanna R., Sarin S.K., 2014; Sanyal A.J. et al., 2008; Strauss E., Valla D., 2014]. Наиболее распространенной причиной портальной гипертензии является цирроз печени. Однако существует целый ряд заболеваний, вызывающих портальную гипертензию без развития ЦП. В 1967 г. Boyer был предложен термин идиопатическая портальная гипертензия (ИПГ) при исключении цирроза печени из синдрома Банти [Boyer J. et al., 1967].

Внепеченочную портальную гипертензию рассматривают как полиэтиологическое заболевание или синдром, который может быть следствием целого ряда патологических состояний [Алиев М.М. и др., 2010 Celtik C. et al., 2014; De Franchis R., 2000; 2001; Denninger M.H. et al., 2000; Jaeger A., 2013]. Термин «синдром внепеченочной портальной гипертензии» по существу отражает лишь сам факт повышенного давления в системе ВВ вследствие препятствия току крови в ней или на различных уровнях этой системы.

Портальную гипертензию подразделяют на подпеченочную (внепеченочную), внутрипеченочную (пресинусоидальную, синусоидальную и постсинусоидальную) и надпечёночную [Сапронова Н.Г., 2014; Khanna R., Sarin S.K., 2014; Segawa M., Sakaida I., 2009; Spaander V.M. et al., 2007]. Такое деление основано на рассмотрении патологических процессов, не

приводящих к печеночной недостаточности при пресинусоидальной ПГ и приводящих к печеночной недостаточности при печеночной и надпеченочной ПГ [Мансуров Х.Х., 1997; Sarin S.K. et al., 2006; Schouten J.N.L. et al., 2011].

Отечественные исследователи на основании величины градиента между давлением заклинивания печёночных вен и портальным венозным давлением различают

1) подпечёночную;

2) внутрипечёночную;

3) надпечёночную;

4) смешанную портальную гипертензию [Пациора М.Д., 1974].

При цирротической ПГ градиент давления в печеночной вене повышается преимущественно вследствие увеличения синусоидального сопротивления, при нецирротической (подпеченочной) ПГ – градиент давления в печеночной вене остается на нормальном уровне или повышается незначительно [Khanna R., Sarin S.K., 2014]. ПГ нецирротического и неонкологического генеза может выступать в качестве проявления широкого спектра заболеваний, основным звеном патогенеза этого синдрома является поражение сосудистой системы печени на различных уровнях – от микроциркуляторного до магистральных сосудов. В качестве заболеваний и патологических состояний, приводящих к развитию нецирротической ПГ, в настоящее время рассматривают: внепеченочную обструкцию (тромбоз) воротной вены (ВВ), нецирротический портальный фиброз (НЦПФ), или идиопатическую ПГ, частичную узловую трансформацию, узловую регенераторную гиперплазию, врожденный пелиоз печени, шистосомоз, вроженный портальный фиброз печени и другие варианты патологии [Khanna R., Sarin S.K., 2014; Seijo S. et al., 2013]. Для обозначения НЦПФ японские исследовательские группы обычно используют термин «идиопатическая портальная гипертензия», в то время как, например, специалисты из Индии и стран Запада предпочитают термин

«нецирротический портальный фиброз». Ученые из западных стран предложили такие термины, как «нодулярная регенеративная гиперплазия (НРГ)», «гепатопортальный склероз» [Mikkelsen W.P. et al., 1965] или идиопатическая нецирротическая портальная гипертензия [Schouten J.N. et al., 2011]. Однако, сложность выявления причин ВПГ связана прежде всего с тем, что сформировавшаяся патология портальной системы и соответствующий ей клинический симптомокомплекс проявляются, как правило, внезапно, в виде остро развивающегося пищеводно-желудочного кровотечения (ПЖК) или случайно выявленной спленомегалией без предшествующего анамнеза [Aydogan A. et al., 2011; Khanna R., Sarin S.K., 2014; Spaander V.M. et al., 2007; 2010].

Это патологическое состояние встречается по всему миру, наиболее часто – в развивающихся странах [Aoki H. et al., 1988; Dhiman R.K. et al., 2002; Nayak N.C., Ramalingaswami B., 1969; Qureshi H. et al., 1991; Sarin S.K., Agarwal S.R., 1998; Vakili C. et al., 1992]. По данным Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени (Asian Pacific Association for the Study of the Liver – APASL), ВПГ является причиной 10 – 30% всех кровотечений из варикозно расширенных вен в ряде регионов [Симоненко В.Б. и др., 2009; Sarin S.K. et al., 2006; 2010; 2011], чаще развивается у мужчин в возрасте 30 – 50 лет, принадлежащих к малообеспеченным слоям населения [Agarwal S.R., 1998; Dhiman R.K. et al., 2002; Madhu K. et al., 2009; Pande C. et al., 2006; Vakili C. et al., 1992].

По данным ряда исследователей из Японии и западных стран, ВПГ преимущественно встречается у женщин в возрасте 50 – 60 лет [Cazals-Hatem D. et al., 2011; Hillaire S. et al., 2002; Schouten J.N. et al., 2012]. Противоречивость эпидемиологических данных по этой патологии, в определенной степени, связана с различием используемых диагностических критериев, а также с уровнем жизни, этническим фактором, средней продолжительностью жизни населения. Существует мнение о том, что частота встречаемости данного заболевания снижается, что, вероятно,

связано с развитием гигиенических стандартов и перинатального ухода, уменьшающих риск развития умбиликального сепсиса и диареи новорожденных [Sarin S.K. et al., 2007].

В западных странах заболеваемость ВПГ достаточно низкая, в то время как, например, в Индии данная патология встречается часто [Sarin S.K., Kapoor D., 2002]. Однако, несмотря на ограниченность данных об эпидемиологии этого патологического состояния, сообщается, что мужчины несколько больше предрасположены к данному заболеванию [Sama S.K. et al., 1971].

Внепеченочная окклюзия воротной вены является общей причиной портальной гипертензии в развивающихся странах, в развитых странах Запада частота ее выявления, как правило, находится на втором месте после ЦП [Bernal F., 2005; Shah S.R. et al., 2005]. Она характеризуется обструкцией в предпеченочной части воротной вены и может сопровождаться тромбозом селезеночной или брыжеечных вен [Maddrey W.C. et al., 1968].

Относительно низкая распространенность ВПГ в развитых странах и уменьшение частоты встречаемости этой патологии на фоне улучшения гигиенических условий и уровня жизни подтверждают роль инфекционных заболеваний раннего детского возраста в ее развития [Madhu K. et al., 2009; Omanwar S. et al., 2004]. Одна из гипотез рассматривает роль повреждения, индуцированного эндотоксинами, с развитием аутоиммунной реакции или таковой в развитии ВПГ [Pola S. et al., 2014; Tripathi D.M., Sarin S.K., 2012].

Причинами подпеченочной портальной гипертензии могут быть: гнойно-воспалительные заболевания брюшной полости (в частности, сепсис, перитонит, острый аппендицит, омфалит, пупочный сепсис, пилефлебит после катетеризации пупочной вены у детей), забрюшинный фиброз, миелопролиферативные заболевания, болезнь Ходжкина, опухоли забрюшинного пространства; травмы, ятрогенные повреждения, в том числе абдоминальные операции, трансплантация поджелудочной железы; аневризма селезеночной артерии, врожденные аномалии развития, прием

пероральных контрацептивов [Иванов А.С. и др., 2014; Леонтьев А.Ф. и др., 2010; Сухов М.Н. и др., 2010; Сысоева Е.П. и др., 2014; Bhurtel D.R., Losa I., 2010; Strauss E., Valla D., 2014]. В большинстве случаев ПГ возникает в качестве поздней манифестации основного заболевания [Garcia-Pagan J.C. et al., 2008; Sarin S.K., Kumar A., 2006; Schouten J.N.L. et al., 2011; 2012].

Большинство исследователей сходятся в том, что ВПГ является мультифакторным патологическим процессом [Лукина Е.А. и др., 2009; Сапронова Н.Г. и др., 2013; 2014; Goel P. et al., 2010; Sinha A. et al., 2011]. Согласно различным гипотезам, ВПГ может быть следствием иммунологических расстройств, в основе ее развития, возможно – генетическая предрасположенность, сообщают об этиологической роли инфекционных поражений. Предложена так называемая «теория тромбоза», согласно которой ВПГ связана с протромботическими состояниями [Hillaire S. et al., 2002; Matsutani S. et al., 2005].

Показано, что в 5 – 7% наблюдений при ВПГ развиваются гемодинамические нарушения по левостороннему типу [Chin A.C. et al., 2008]. ПГ может вызывать изолированная обструкция селезёночной вены, панкреатит (в 39 – 65% наблюдений), хронический панкреатит в сочетании с псевдокистами поджелудочной железы (14 – 33%), а также доброкачественная либо злокачественная опухоль (4 – 35%) [Козлов И.А., Пашовкин И.Т., 2010; Коробка В.Л. и др., 2012; Пашовкин И.Т., 2010].

Развитие надпеченочной ПГ обусловлено нарушениями оттока крови от печени по печеночным венам из-за их сужения или непроходимости (синдром Бадд-Киари), что может наблюдаться при системной красной волчанке, идиопатическом гранулематозном васкулите, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, травмах, опухоли почки, опухоли надпочечника, инвазии опухоли печени, метастазах опухоли Вильмса, при недостаточности естественных антикоагулянтов, при болезни Бехчета, а также при беременности или приеме пероральных контрацептивов [Chiu B.

et al., 2007; De Stefano V., Martinelli I., 2010; Fagundes E.D. et al., 2008; Hennenberg M. et al., 2008].

Смешанный тип ПГ вызван, как правило, влиянием ряда факторов, способствующих развитию блока воротной вены – в частности, ЦП, гепатоцеллюлярной карциномой, вызывающими тромбоз воротной вены [Фандеев Е.Е., 2014; Siramolpiwat S. et al., 2014; Walser E.M., Runyan B.R., 2011]. Такое состояние может быть выявлено и при узловой трансформации печени, которую может вызвать синдром Бадд–Киари [Ferri P.M. et al., 2012; Glatard A.S. et al., 2012; Shinkai M. et al., 2011].

Синдром ПГ в начальном периоде развития заболевания выступает как приспособительное явление, однако в дальнейшем при прогрессировании патологического процесса трансформируется в ведущий патогенетический фактор. Основными клиническими проявлениями ВПГ становятся массивные пищеводно-желудочные кровотечения, спленомегалия с явлениями гиперспленизма, увеличение объема крови в органах, эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [Чикотеев С.П. и др., 2012; Юрчук В.А. и др., 2011; Household K.C., Bowie M.D., 1983; Jeon H.K. et al., 2013; Jha S.K. et al., 2009; 2010; Kinkhabwala M. et al., 1977].

К настоящему времени предложен целый ряд теорий патогенеза ВПГ [Sarin S.K., Kumar A., 2006; Sato Y., Nakanuma Y., 2013; Schouten J.N.L. et al., 2011]. Роль протромботических состояний в развитии ВПГ подтверждается данными аутопсии, при которой с высокой частотой обнаруживается тромбоз портальной вены, а также результатами исследований, в которых было показано наличие связи между наличием ВПГ и изменениями уровней протромботических факторов [Cazals-Hatem D. et al., 2011; Hillaire S. et al., 2002].

Обсуждается этиологическая роль длительного приема лекарственных средств (ЛС) и влияния токсинов, в особенности, мышьяка, в патогенезе ВПГ [Dutta D.V. et al., 1979; Maida I. et al., 2008].

В ряде экспериментальных исследований было выполнено моделирование роли инфекционных и иммунологических факторов в развитии ВПГ [Albini B. et al., 1983; Kathayat R. et al., 2002]. Установлено, что у подопытных животных развивалась спленомегалия, обнаруживалось высокое давление в портальной вене и низкое артериальное давление при сохранной структуре и функциях печени, что, по мнению авторов, свидетельствовало о роли сосудистого компонента в патогенезе ВПГ. У животных, постоянно подвергавшихся воздействию мышьяка, наблюдалось повышение уровня гидроксипролина и коллагена при отсутствии значимых фиброзных изменений печени [Sarin S.K. et al., 1999].

Более высокая частота встречаемости среди женщин, связь с некоторыми иммунными и аутоиммунными заболеваниями, обнаружение в сыворотке крови различных антител подтверждают возможность иммунного генеза этого патологического состояния [Saito K. et al., 1993]. Из иммунологических нарушений у больных ВПГ нередко выявляется наличие: генерализованной склеродермии (ГС), системной красной волчанки (СКВ) и/или смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСТ). Кроме того, у таких пациентов зачастую наблюдается гипергаммаглобулинемия и высокий титр аутоантител, подтверждающие возможную связь между ВПГ и наличием иммунологических сдвигов [Terada T. et al., 1991; Tsuneyama K. et al., 2002]. В клетках эндотелия ветвей ВВ у рассматриваемой категории больных нередко наблюдается выраженная экспрессия HLA-DR и VCMA-1, в связи с чем эндотелиоциты рассматривают в качестве мишени развитии аутоиммунных реакций [Yamaguchi N. et al., 1999].

Рассматривая роль инфекционного фактора в патогенезе ВПГ, исследователи полагают, что хронический контакт с антигенами кишечной флоры вызывает воспалительные реакции, сопровождающиеся гистологическими изменениями, приводящими в итоге к развитию ВПГ. Эта гипотеза подтверждается эпидемиологическими данными: так, заболеваемость ВПГ наиболее высока в регионах с низким социально-

экономическим уровнем развития [Wani H. et al., 2010]. Полагают, что кишечные инфекции при родах или в раннем детском возрасте могут играть существенную роль в дальнейшем в развитии этой патологии [Sarin S.K., 1989]. В экспериментальных условиях было показано, что инъекция культуры Escherichia coli в ВВ на животных моделях приводит к развитию ВПГ-подобных симптомов [Копо K. et al., 1988].

Предложена гипотеза о генетической природе заболевания, которая основывается на семейной распространенности случаев ВПГ [Barnett J.L. et al., 1992; Sarin S.K. et al., 1987; 2002; Shah I., Bhatnagar S., 2009], ассоциации выявления этой патологии с лейкоцитарным антигеном HLA-DR3 и некоторыми генетическими синдромами [Sarin S.K. et al., 1987]. Кроме того, ВПГ нередко выявляется у пациентов с врожденными заболеваниями, в частности, при синдроме Адамса-Оливера [Girard M. et al., 2005; Schwarzler P. et al., 1999] или при синдроме Тернера [Roulot D. et al., 2004].

Таким образом, ПГ нецирротического генеза (нецирротический портальный фиброз, идиопатическая портальная гипертензия, гепатопортальный склерозом, облитерирующая венопатия печени), является полиэтиологическим заболеванием неизвестной этиологии, для которого характерно наличие признаков портальной гипертензии, спленомегалии с гиперспленизмом или без такового, при сохранных функциях печени и проходимости портальных и печеночных вен [Sarin S.K., Kumar A., 2006; Schouten J.N.L. et al., 2011; Takahashi T. et al., 2009; Webb L.J., Sherlock S., 1979]. Течение ВПГ, как правило, можно спрогнозировать, ведение пациентов с данной патологией заключается в своевременном выполнении эндоскопических, рентгенэндоваскулярных или хирургических вмешательств при варикозно расширенных венах (ВРВ) пищевода и спленомегалии [Жигалова С.Б. и др., 2012; Котельникова Л.П. и др., 2013; Якупов А.Ф. и др., 2013; Ahluwalia A.S. et al., 2007; Sawada S. et al., 2007; Strauss E., Valla D., 2014].

1.2 Особенности внепеченочного тромбоза воротной вены

Поскольку наше исследование посвящено контингенту больных, у которых в качестве основного звена патогенеза ВПГ выступает внепеченочный тромбоз воротной вены, в дальнейшем под пациентами с ВПГ мы будет подразумевать именно эту категорию больных. Внепеченочный ТВВ – это обструкция внепеченочной части ВВ, ее долевых ветвей и/или притоков, характеризующаяся развитием симптомов острого тромбоза или развитием синдрома ПГ и кавернозной трансформацией ВВ (формирование так называемой «портальной каверномы») [Abd El-Hamid N. et al., 2008; Xing-Shun Qi et al., 2013]. В то же время, это понятие не включает тромбоз, развившийся на фоне цирроза либо опухолевого поражения, а также изолированный тромбоз селезеночной вены либо брыжеечной вены [De Franchis R. et al., 2010; Orr D.W. et al., 2007; Sarin S.K., Agarwal S.R., 2002]. Это состояние является основной причиной ПГ (54%) и кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей (68 – 84%) в развивающихся странах [Poddar U. et al., 2004; 2008; 2011; Yachha S.K., 2002]. В то же время, в странах Запада тромбоз портальной вены нецирротической и неопухолевой природы является второй по частоте причиной развития ПГ у взрослых [Garcia-Pagan J.C. et al., 2008], тогда как у детей частота его развития невелика (11%) [Fagundes E.D. et al., 2008].

Еще в XIX в. Balfour G. и Stewart T. впервые описали случай ТВВ у пациента с асцитом, спленомегалией и варикозным расширением вен [Balfour G.W., Stewart TG., 1869]. К настоящему времени это патологическое состояние хорошо изучено и описано как у пациентов с ЦП, так и у пациентов без него.

1.2.1 Этиология и патогенез тромбоза воротной вены

Согласно определению Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени ВТВВ представляет собой сосудистое заболевание печени, характеризующееся обструкцией внепеченочных отделов ВВ вне зависимости от вовлечения внутрипеченочных ветвей, селезеночной и верхней брыжеечной вен [Sarin S.K. et al., 2011]. Определение, данное консенсусом Baveno V, является более полным, включает упоминания о свежих тромбозах и портальной каверноме и является на сегодняшний день общепринятым: *ВТВВ – обструкция внепеченочной части ВВ, с вовлечением ее внутрипеченочных ветвей и притоков или без него. Характеризуется проявлениями острого тромбоза или развитием ПГ и формированием так называемой «портальной каверномы», являющимися последствиями обструкции ВВ.* [De Franchis R. et al., 2010].

Распространенность ТВВ у пациентов с компенсированными заболеваниями печени составляет по различным данным от 0,6 до 16%. В популяции пациентов, ожидающих трансплантации печени, в среднем, данная патология встречается примерно в 15% наблюдений (от 5 до 26%) [Rajani R. et al., 2010]. В макропрепаратах печени после ее удаления признаки тромбоза обнаруживаются в 36% случаев [Gaiani S. et al., 1991; Manzanet G. et al., 2001].

У 35% пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, развившейся на фоне цирроза печени, также выявляется ТВВ [Amitrano L. et al., 2004; 2006]. Пожизненный риск развития ТВВ в общей популяции составляет около 1% [Ögren M. et al., 2006].

Этиологические факторы ТВВ принято разделять на системные и локальные. К первым относятся, главным образом, наследственные и приобретённые тромбофилии [Зубаиров Д.М., 1997; De Franchis R. et al., 2010; Janssen H.L. et al., 2001; Garcia-Pagán J.C. et al., 2008]. Группа локальных факторов включает различные воспалительные процессы в

брюшной полости [Primignani M. et al., 2005; Sarin S.K. et al., 2006; Wang J.T. et al., 2005], а также повреждение ВВ (в том числе и ятрогенное) [Fujita F. et al., 2003; Rosendaal F.R., 1999; Sarin S.K. et al., 2006; 2007; 2008; Valla D.C. et al., 2002; Wang J.T. et al., 2005].

Наличие локального фактора риска не исключает присутствия одного или нескольких системных факторов. Совершенствование диагностических технологий с возможностью проведения исследований на молекулярно-генетическом уровне, в частности, разработка методов диагностики тромбофилических состояний, способствовали существенному расширению этиологического спектра ВТВВ. При этом из приобретённых системных тромбофилий первое место занимают хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ), составляя в этой группе от 35 до 55% [Боровков Н.Н и др., 2002; Воробьев А.И., 2007; Дмитренко Е.В., 2009; Amitrano L. et al., 2007; Bhattacharyya M. et al., 2004; Bombeli T. et al., 2002; Cwikiel W. et al., 2003; Pal S., Sahni P., 2009; Ponziani F.R. et al., 2010; Primignani M. et al., 2006;]. Причинами ВТВВ могут служить и пароксизмальная ночная гемоглобинурия, антифосфолипидный синдром [Воронкова Е.В. и др., 2008; Яковлева Е.В., 2012; Chawla Y. et al., 2009; Hoekstra J., Janssen H.L., 2009; Ponziani F.R. et al., 2010].

Факторы, приводящие к развитию ВТВВ, подразделяют в зависимости от локализации процесса: в просвете вены, в стенке сосуда и вне его просвета. Причины тромбозов группируют также в зависимости от наличия наследственных или приобретенных протромботических состояний, а также наличия признаков локальных изменений тканей: травма, повреждение, воспаление.

Наиболее часто встречающиеся протромботические состояния у детей – мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) и мутации гена протромбина (G20201A), у взрослых пациентов – первичные миелопролиферативные заболевания (с наличием или отсутствием мутации V617F гена фермента янус-киназы 2 (JAK2) [Colaizzo D. et al., 2007].

По данным ряда авторов, у 28 – 62% больных выявляется одно или несколько протромботических состояний. При этом следует отметить, что не все известные нозологии такого рода выявляются при обследовании пациентов [El-Karaksy H. et al., 2004; Sharma S. et al., 2006; 2009; 2012; Yachha S.K. et al., 2001; 2002].

В ходе недавно проведенного мета-анализа было выявлено, что миелопролиферативные заболевания и мутация JAK2 встречаются соответственно у 31,5 и 27% пациентов с тромбозом ВВ [Smalberg J.H. et al., 2012]. С другой стороны, среди больных с неопухолевым нецирротическим тромбозом, значение отношения шансов (OR) для таких факторов, как прием оральных контрацептивов, наличие мутаций гена протромбина, фактора V Лейдена, недостаточности протеина С, протеина S, антитромбина III составило соответственно 50; 7; 1,5; 5; 3 и 1 [D'Amico M. et al., 2009; Valla D.C., 2008].

Врождённые системные факторы ВТВВ, такие как дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбин, протеины С и S), мутации генов II и V факторов свертывания, метилентетрагидрофолатредуктаза (МТГФР) также выступают инициаторами тромбоза у данной категории больных с различной частотой [Amitrano L. et al., 2007; Bajaj J.S. et al., 2001; Bhattacharyya M. et al., 2004; Bombeli T. et al., 2002; Hall T.C. et al., 2013; Janssen H.L et al., 2000; Primignani M. et al., 2006; Wolff M., Hirner A., 2003; Xavier S.G. et al., 2009]. Сравнительно недавно обнаружена ещё одна мутация в гене активируемого тромбином ингибитора фибринолиза [De Bruijne E.L. et al., 2007; Martinelli I. et al., 2009].

Необходимо также сказать, что ЦП, синдром Бадд-Киари, гепатоцеллюлярная карцинома и онкологические заболевания других органов, трансплантация печени, несомненно, являются факторами риска тромбоза портальной системы.

Помимо вышеперечисленных, факторами, способствующими развитию ВТВВ, являются: наличие локального воспалительного процесса в брюшной

полости, наличие новообразования, травматическое повреждение воротной вены, а также ятрогенная патология, способная привести впоследствии к формированию тромбоза.

Редко выявляются врожденные аномалии формирования и развития сосудов портального тракта, такие, как стеноз, атрезия и агенезия, сопровождающиеся, как правило, сосудистыми мальформациями других локализаций, в первую очередь сосудов сердца, которые также могут приводить к развитию ВТВВ, однако их частота невелика (около 2%) [Sarin S.K., Agarwal S.R., 2002].

Тромбообразование при ТВВ начинается чаще всего с места формирования ствола ВВ. Распространение тромбоза из селезеночной вены может поражать ствол и ветви ВВ, что часто отмечается при панкреатите, остром и рецидивирующем [Chawla Y. et al., 2009; De Leve L.D. et al., 2009; Wang J.T. et al., 2005]. В целом тромбоз ВВ представляет собой относительной редкий феномен, в общей популяции встречается в 1,1% наблюдений, однако примерно треть его случаев приходится на ВТВВ [Ögren M. et al., 2006].

Патологический процесс при ТВВ может распространяться до селезеночной или верхней брыжеечной вен, либо в направлении печени, вплоть до внутрипеченочных ветвей воротной вены. Патофизиология ТВВ включает в себя нарушения кровотока в ВВ, усиление свертываемости крови, повреждение эндотелиальной выстилки сосуда [Chiu B. et al., 2007].

Рассматривая прокоагулянтные состояния в качестве этиологического фактора ТВВ, следует отметить, что в настоящее время выявлен ряд прокоагулянтных состояний. Значительные успехи, достигнутые в данной области за последнее десятилетие, позволили объяснить механизмы, лежащие в основе тромбоза, ранее считавшегося идиопатическим [Pulvirenti F. et al., 2014; Tanaka T. et al., 2013]. На сегодня подобные случаи связывают с признаками тромбофилии, которые обнаруживаются примерно у 60% пациентов, в то время как дополнительные локальные факторы,

предрасполагающие к развитию ТВВ, обнаруживаются в 30–40% наблюдений. До 80% тромбоза удается объяснить при условии тщательно проведенного диагностического поиска [Bombeli T. et al., 2002; Bhattacharyya M. et al., 2004; Primignani M. et al., 2005; Turnes J. et al.,2008].

В некоторых случаях ТВВ может развиваться под влиянием нескольких протромботических факторов [Janssen H.L. et al., 2001; De Franchis R., 2005]. В одном из исследований у таких больных были выявлены один или несколько факторов риска (тромбофилия, абдоминальный воспалительный процесс и проч.) у 87% пациентов [Sogaard K.K. et al., 2007]. Среди тромбофилических состояний лидирующее место занимают миелопролиферативные заболевания, которые выявляются в 30,5% наблюдений [Condat B., Valla D., 2006; Tefferi A. et al., 2007].

Рассматривая гипотезы патогенеза этого состояния, следует отметить, что катетеризация пупочной вены и умбиликальный сепсис отмечаются у 9% пациентов с ВТВВ [Gibelli N.E. et al., 2011; Valla D.C., 1988; 2008]. Несмотря на относительно противоречивые результаты прошлых лет, в которых были обследованы новорожденные с этой патологией, а также с гемотрансфузиями в анамнезе [Thompson E.N., Sherlock S., 1964], в последующем в проспективных исследованиях с применением ультразвукового исследования (УЗИ) было выявлено, что в большинстве наблюдений первичный ТВВ разрешался, не приводя к формированию ВТВВ при условии нетяжелого умбиликального сепсиса, проведения адекватной антибиотикотерапии и отсутствии травматических повреждений, связанных с катетеризацией пупочной вены [Sakha S.H. et al., 2007; Yadav S. et al., 1993]. Острый тромбоз ВВ у данной категории больных нередко остается нераспознанным, и постепенно формируется организованный тромб.

Вокруг портального тракта формируются многочисленные гепатопетальные коллатерали; это происходит в течение 6 – 20 дней и через 3 недели приводит к образованию портальной каверномы [De Gaetano A.M. et al., 1995]. Обходя зону обструкции и впадая в русло внутрипеченочных

сосудов среднего диаметра, коллатерали компенсируют недостаточность печеночного кровотока, но не способны нормализовать давление в сосудах бассейна селезенки [Debnath J. et al., 2007]. В итоге гепатофугальные сосуды развиваются в зонах близкого расположения сосудов портальной и кавальной систем и формируют варикозные утолщения, геморроидальные узлы и коллатерали, которые, в свою очередь, могут преобразовываться в патологические портокавальные анастомозы [Ерамишанцев А.К. и др., 1991; Sarin S.K., Agarwal S.R., 2002].

Рассматривая классификацию ВТВВ, следует отметить, что Jamiesson N.V. (2000) в соответствии с топографией выделяет 4 его типа:

I – тромбоз ствола ВВ выше конфлюэнса;

II – распространение ВТВВ на ствол верхней брыжеечной вены;

III – тотальный тромбоз спленопортальной оси с выраженным развитием коллатералей;

IV – тотальный тромбоз спленопортальной оси со скудным развитием венозных коллатералей [Jamieson N.V., 2000].

Уточняется степень перекрытия сосуда – окклюзирующий или неокклюзирующий тромбоз, по срокам развития отмечают острый и хронический ВТВВ [Chawla Y. et al., 2009; De Stefano V. et al., 2011; Garbuzenko D.V., 2012], при этом симптомы острого тромбоза развиваются не более чем за 60 суток до госпитализации [Plessier A. et al., 2007; 2010; Sarin S.K. et al., 2006]. В то же время, в качестве первого симптома ВТВВ может выступать варикозное кровотечение, что свидетельствует о давно существующем тромбозе и развившейся ПГ. Поэтому более объективно осуществлять верификацию кавернозной трансформации ВВ или ее отсутствие, а также признаков портальной гипертензии, в качестве которых выступают спленомегалия, ВРВ пищевода и желудка и другие, при отсутствии ЦП [Garcia–Pagán J.C. et al., 2008; Hoekstra J., Janssen H.L., 2009; Poddar U., Borkar V., 2011].

Доля миелопролиферативных заболеваний в структуре этиологических факторов развития ТВВ возросла на 20% после открытия мутации V617F гена янус-киназы 2 (JAK 2). Наличие этой мутации отмечается у 17–35% пациентов с ТВВ. В настоящее время ВОЗ рекомендует рассматривать ТВВ в качестве одного из ведущих симптомов при подозрении на наличие у больного миелопролиферативного заболевания [Kiladjian J.J. et al., 2008; Patel R.K. et al., 2006; Tefferi A. et al., 2007].

Отмечено, что ТВВ выступает в качестве признака манифестации этой группы болезней у 22–48% больных. При этом в развитых западных странах миелопролиферативные заболевания латентного течения выявляется в 58% у больных с первоначальным диагнозом идиопатического ТВВ, при этом у 51% таких пациентов впоследствии отмечается развитие ХМПЗ с явной клинической картиной [Valla D., 2008].

В недавнем исследовании было показано, что первым проявлением миелопролиферативных заболеваний в 70% наблюдений (у 31 из 44 пациентов) является ТВВ [Hoekstra J. et al., 2011]. Мета-анализ показал, что средняя распространенность ХМПЗ у этой категории больных составляет 31,5% (95% ДИ (доверительный интервал) = 25,1–38,8%), в то время как мутация JAK2 выявляется в 27,7% (95% ДИ= 20,8–35,8%). По некоторым данным, как JAK 2- положительные, так и JAK 2- отрицательные миелопролиферативные заболевания чаще встречаются при синдроме Бадд-Киари, чем при ТВВ. Выявление этой мутации на фоне висцерального венозного тромбоза у больных без признаков ХМПЗ позволило обнаружить признаки наличия этих заболевания у 15,4% пациентов с ТВВ [Smalberg J.H. et al., 2012].

Установлено, что в странах Азии распространенность мутации JAK 2 составляет 24-26,6% при ТВВ, не сопровождающем цирроз и злокачественные новообразования в печени, и только 1,4% у пациентов на фоне ТВВ в сочетании с ЦП [Qi X. et al., 2011; 2012]. Индийское исследование показало распространенность мутации JAK 2 у 58% больных с

висцеральным венозным тромбозом (куда были включены пациенты с ТВВ и синдромом Бадд-Киари) на уровне 14 % [Deepak A. et al., 2011].

Как отмечено выше, к другим протромботическим состояниям, которые приводят к развитию ТВВ, относят пароксизмальную ночную гемоглобинурию, антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемию, наследственные расстройства гемостаза: дефицит протеина С (у 0–9,1%), S (у 0,9–30%) и антитромбина III (у 0–4,5%), а также встречающиеся несколько реже мутацию фактора V Leiden (у 1,3–7,6%), мутацию G20210A фактора II (у 0–22%) и мутацию гена МТГФР [Bhattacharyya M. et al., 2004]. Эти наследственные заболевания могут быть следствием нарушения функции печени, их тяжесть усугубляться на фоне паренхиматозных заболеваний печени [Fisher N.C. et al., 2000; Primignani M. et al., 2005; 2006]. Сравнительно недавно была обнаружена связь мутации гена активируемого тромбином ингибитора фибринолиза с повышенным риском развития ТВВ [De Bruijne E.L. et al., 2007; Martinelli I. et al.,2009].

По данным D'Amico M. et al. (2013), миелопролиферативные заболевания наиболее часто становятся причиной ТВВ. Существуют данные, что одной из наиболее частых причин (55,5%) тромбоза у больных с ВПГ является гомо- или гетерозиготный полиморфизм 4G/5G гена PAI-1 (генотип 4G-4G ингибитора активатора плазминогена 1 типа, plasminogen activator inhibitor type 1). Менее распространены мутации МТГФР (28,6%), фактора V Leiden (7,4%) и гена протромбина (7,4%) [Фандеев Е.Е., 2014; Balta G. et al., 2002].

Мета-анализ частоты развития ТВВ на фоне тромбофилических расстройств показал, что частота выявления недостаточности антитромбина III составляет 3,9%, недостаточности протеина С – 5,6%, недостаточности протеина S – 2,6% [Qi X. et al., 2013].

Данные индийских исследований состояний повышенной свертываемости при тромбозе системы ВВ показали, относительно низкую частоту распространенности наследственных тромбофилий среди населения

этой страны. При этом недостаточность протеина С выявлена у 8–9% больных с ТВВ, недостаточность протеина S – в 3–4%, мутация фактора V Leiden – в 3–6%, антифосфолипидные антитела были отмечены у 18–23% больных [Koshy A., Jeyakumari M., 2006; Sharma S. et al., 2006]. При этом недостаточность антитромбина III и мутации гена протромбина, однако, встречались сравнительно редко.

Выявлена ассоциация с ТВВ ряда других состояний, в частности, приема оральных контрацептивов, наличия цитомегаловирусной инфекции [Amitrano L. et al., 2006; 2007], беременности, хронических воспалительных заболеваний, а также злокачественных опухолей, развивающихся на фоне вышеперечисленных протромботических факторов [Denninger M.H. et al., 2000].

Установлено, что локальные факторы риска ТВВ также могут приводить к тромбозу за счет активации протромботических факторов эндотелия при наличии ряда воспалительных заболеваний внутренних органов брюшной полости. Из такого рода заболеваний, приводящих к развитию сепсиса, при котором может наблюдаться ТВВ, необходимо отметить панкреатит, холецистит, холангит, аппендицит, абсцесс печени. Также тромбозу могут способствовать локальная травма оси воротной вены при лапароскопической спленэктомии, лапароскопической колэктомии, абдоминальной травме, портокавальном шунтировании и иных абдоминальных хирургических вмешательствах в ассоциации с врожденными или приобретенными протромботическими состояниями [Котив Б.Н. и др., 2009; Bernades P. et al., 1992; Fujita F. et al., 2003; Poultsides G.A. et al., 2005;].

Исследование с участием 102 пациентов с нецирротическим ТВВ в отсутствие злокачественных новообразований показало, что доля локальных факторов в этиологической структуре тромбоза составляет до 21%. При этом острый панкреатит явился наиболее частой причиной ТВВ, а на втором месте по частоте в рамках данного исследования были холецистит/холангит и

абсцесс печени [Петухова М.В. и др., 2012; Plessier A. et al., 2010]. ТВВ также может развиваться после таких процедур, как абляция гепатоцеллюлярной карциномы и тонкоигольная аспирация образований в поджелудочной железе [Matsumoto K. et al., 2003; Zheng R.Q. et al., 2003]. В отдельных случаях это состояние отмечается после трансплантации печени в области анастомоза вследствие несоответствия диаметров воротной вены донора и реципиента [Doria C., Marino I.R., 2003].

Преходящий ТВВ отмечается у 23% пациентов с острым панкреатитом и в 57% наблюдений при панкреонекрозе [Dorffel T. et al., 2000]. ТВВ также может проявляться в сочетании с синдромом Бадда-Киари, в основном вследствие застоя крови в воротной вене, обусловливающего развитие протромботического состояния [Murad S.D. et al., 2006].

Сравнительно недавно тромбоз воротной и брыжеечной вен стал все чаще встречаться среди неотложных состояний у военных, базирующихся на значительной высоте над уровнем моря в Индии [Anand A.C. et al., 2006].

В Азиатско-Тихоокеанском регионе развитие ТВВ у детей до недавнего времени связывался с омфалитом, неонатальным пупочным сепсисом (явным или скрытым) а также с катетеризацией пупочной вены [Yadav S. et al., 1993; 2010].

Прорастание сосуда гепатоцеллюлярной карциномой или холангиокарциономой приводит к злокачественной обструкции ВВ, при этом злокачественные новообразования выступают в качестве причины ТВВ в 21–24% наблюдений. Помимо непосредственно прорастания опухоли в просвет сосуда, определенный вклад в обструкцию вносят такие факторы, как сдавление сосуда объемным образованием и сопутствующее опухолевому процессу состояние гиперкоагуляции.

Рассматривая особенности развития хронического тромбоза ВВ – ее внепеченочной обструкции, следует отметить, что предполагают, что первоначально при этом развивается флебосклероз и только затем –

тромбоз как следствие инфекции либо первичного расстройства гемостаза [Stringer M.D. et al., 1994; 2007].

1.2.2 Клинические проявления и диагностика тромбоза воротной вены

Возможно острое и хроническое развитие ТВВ, хотя четкие временные критерии этого разграничения отсутствуют. Чаще всего тромбоз рассматривают в качестве острого в тех случаях, когда его проявления сформировались менее чем за 60 дней до госпитализации [Malkowski P. et al., 2003]. Однако, такой подход не всегда оправдан, в частности, не применим к случаям, когда первым проявлением ТВВ является кровотечение из верхних отделов ЖКТ. Дифференцируют острый и хронический ТВВ и по отсутствию выраженных портопортальных коллатералей на основании данных различных методов визуализации, а также признаков портальной гипертензии (спленомегалии, ВРВ пищевода).

При остром нецирротическом ТВВ наблюдается внезапное формирование тромба в просвете воротной вены, которое приводит к полной или частичной его обструкции. Острый ТВВ у таких пациентов в отсутствие злокачественных заболеваний чаще всего проявляется болью в животе (91%), лихорадкой (53%), асцитом (38%) небольшого объема, выявляемым только при инструментальном исследовании примерно в одной трети случаев и клинически выраженным у 5 % больных [Plessier A. et al., 2010].

Спленомегалия отмечается у 37% пациентов, у 40% из которых диагностируются ХМПЗ. У оставшихся примерно 63% больных без спленомегалии миелопролиферативные заболевания отмечаются в 5% наблюдений. Вовлечение в патологический процесс верхней брыжеечной вены и брыжеечных венозных арок может приводить к ишемии кишечника, инфаркту кишки и развитию кишечной непроходимости. Инфаркт кишки

одной из важнейших причин летальных исходов у пациентов с тромбозом системы воротной вены [Condat B. et al., 2001].

Частичная обструкция воротной вены, как правило, ассоциирована с меньшим количеством различных проявлений. Клиника острого ТВВ, как правило, неспецифична и может значительно видоизменяться под влиянием медицинских мероприятий.

При хроническом ТВВ наблюдаются осложнения, ассоциированные с портальной гипертензией: кровотечения из варикозно расширенных вен, спленомегалия, анемия, тромбоцитопения. Заболевание также может протекать бессимптомно и выявляется как случайная находка при инструментальном исследовании [Poddar U. et al., 2008; 2011]. При этом кровопотеря переносится удовлетворительно, что во многом обусловлено сохранностью функций печени. Преходящий асцит после эпизода кровотечения наблюдается примерно у 20% детей [Rangari M. et al., 2003], в 10% наблюдений в молодом возрасте отмечается изолированная спленомегалия [Arora N.K. et al., 1998].

Спленомегалия проявляется ощущениями дискомфорта (при увеличении селезенки) или боли (при инфаркте селезенки) в левом подреберье, либо признаками гиперспленизма. Гиперспленизм выявляется примерно у трети пациентов и чаще всего протекает бессимптомно. Выраженность спленомегалии может кратковременно уменьшаться во время кровотечения из ВРВ [Rajalingam R. et al., 2012].

У детей отмечается задержка роста – примерно в 50% наблюдений, что, предположительно, объясняется нарушением синтеза факторов роста: инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) и белка-3, связывающего ИФР, увеличением уровня гормона роста – все это приводит к развитию мальабсорбции [Borkar V.V. et al., 2014; Nihal N. et al., 2009]. Также у детей нередко отмечаются легкие когнитивные и психомоторные нарушения.

Эктопические варикозно расширенные сосуды в области двенадцатиперстной кишки, прямой кишки, толстой кишки, желчного пузыря

гораздо чаще встречаются при ТВВ, чем у пациентов с циррозом печени [Devadason D. et al., 2007; Ganguly S. et al., 1995; Helmy A. et al., 2008]. Асцит и энцефалопатия, как правило, непродолжительны и провоцируются кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. После хирургического шунтирования у детей нередко наблюдается резкое временное ускорение темпов роста [De Ville de Goyet J. et al., 1999]. Хотя в одном из исследований нарушений роста у детей с ТВВ выявлено не было [Bellomo-Brandao M.A. et al., 2003].

Хронический ТВВ у взрослых, как и у детей, проявляется рецидивирующими кровотечениями из верхних отделов ЖКТ. В качестве источника кровотечения могут выступать варикозно расширенные вены пищевода либо эктопические варикозные узлы двенадцатиперстной кишки и других локализаций. Выраженная печеночная энцефалопатия встречается редко, в то время минимальные проявления этого синдрома могут наблюдаться у 50% пациентов вследствие портосистемного шунтирования. Также у пациентов может развиваться билиопатия [Agarwal A.K. et al., 2011; Minguez B. et al., 2006]. Другими редкими клиническими проявлениями хронического ТВВ являются обструктивная желтуха, холангит, а также (на поздних стадиях заболевания, в отсутствие лечения) холедохолитиаз, возникающий как следствие псевдосклерозирующего холангита или портальной гипертензивной билиопатии [Chattopadhyay S. et al., 2012; Condat B. et al., 2003; Dhiman R.K. et al., 1999; 2007; Malkhan G.H. et al., 1999; Sezgin O. et al., 2003].

Функция печени у больных с ТВВ, как правило, не изменена либо ее показатели близки к норме. В отдельных случаях выявляются такие признаки, как атрофия и регенеративная узловая гиперплазия, обусловленные усилением апоптоза и компенсаторной артериальной вазодилатации при хроническом ТВВ. Уровни протромбина и других факторов свертывания могут быть снижены, в то время как концентрация D-димера чаще всего повышена [Kocher G., Himmelmann A., 2005]. У пациентов

с портальной гипертензионной билиопатией может наблюдаться повышение активности щелочной фосфатазы. [Kobayashi S. et al., 2004; 2010; Vilgrain V. et al., 2006].

Нарушения функции печени могут наблюдаться при ВОВВ, они проявляются асцитом, увеличением протромбинового времени и низким уровнем альбумина в сыворотке крови – все эти признаки выявляются на фоне длительно текущей ПГ [Rangari M. et al., 2003].

Методом выбора при диагностике ТВВ является ультразвуковое исследование. УЗИ позволяет обнаружить наличие плотной изо- или гипоэхогенной массы в воротной вене, частично или полностью заполняющей ее просвет [Van Gansbeke D. et al., 1985; Wang J.T. et al., 2005]. Чувствительность и специфичность УЗИ в отношении диагностики тромбоза воротной вены колеблются от 80 до 100% с достоверностью 88–98%.

Обнаружение портальной каверномы предполагает наличие хронического ТВВ и чаще всего ассоциировано со спленомегалией и формированием коллатералей. Цветная допплерография и импульсно-волновое УЗИ позволяют обнаружить снижение или полное отсутствие кровотока в ВВ [Алиев М.М. и др., 2010]. Специфичность и диагностическая чувствительность цветной допплерографии при диагностике ТВВ колеблется в пределах от 66 до 100% [Parvey H.R. et al., 1989; Tessler F.N. et al., 1991]. Контрастная эхография – еще один метод, эффективность которого превышает эффективность обычного УЗИ при диагностике нарушений кровотока в системе воротной вены, особенно при крайне низкой скорости портального кровотока. Эндоскопическое УЗИ также показывает высокую чувствительность (81%) и специфичность (93%) в отношении диагностики ТВВ [Lai L., Brugge W.R., 2004; Palazzo I. et al., 2000; Umpheren J.L. et al., 2004]. Варикозно расширенные вены желчного пузыря при ультразвуковом исследовании обнаруживаются у 12–30% взрослых пациентов с хроническим ТВВ [Chawla A. et al., 1995].

Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяют получить дополнительную информацию о состоянии пациента с ТВВ, в частности оценить степень выраженности тромбоза, выявить признаки инфаркта кишки и оценить состояние соседних органов [Vilgrain V. et al., 2006]. При бесконтрастной КТ тромбоз воротной вены выглядит как изоденсное по отношению к окружающим мягким тканям образование либо как гиперденсный участок, в случае, если тромбоз развился примерно в течение месяца [Parvey H. et al., 1994]. Использование контрастного вещества позволяет обнаружить неконтрастируемый тромб в просвете воротной вены, либо опухоль, которая накапливает контраст. Динамическая КТ, кроме того, позволяет выявить дефект контраста полностью или частично перекрывающий просвет сосуда с контрастным окаймлением стенки сосуда [Lee H.K. et al., 2008]. Для злокачественных опухолей характерны следующие КТ-признаки: экспансивный эффект (расширение просвета ВВ за счет объемного образования), изъеденность стенки сосуда и повышенную васкуляризацию.

Чувствительность и специфичность МРТ при диагностике ТВВ составляют 100% и 98% соответственно [Shah T.U. et al., 2006]. Магнитно-резонансная портография в отношении диагностики частичного тромбоза и окклюзии главной ВВ является более эффективной, чем цветная допплерография. Кроме того, данный метод позволяет обнаружить порто-селезеночные коллатерали и сосуды системы ВВ с точностью, которой невозможно добиться при цветной допплерографии. Окклюзия ВВ, выявленная при магнитно-резонансной портографии может быть не видна при цветной допплерографии (и наоборот) вследствие низкой скорости кровотока в ВВ [Cakmak O. et al., 2008].

МРТ является эффективным дополнением к МРТ-ангиографии с контрастом у сильно истощенных пациентов, у которых дыхательные движения могут служить причиной искажения изображения, либо в случае, когда введение контрастного вещества невозможно [Лебезев В.М. и др.,

2009; Smith C.S. et al., 2007]. Магнитно-резонансная портография является ценным методом оценки резектабельности новообразования, затрагивающего систему ВВ [Lin J. et al., 2003], а также планового наблюдения больных после проведения лечебных мероприятий, в частности, спленоренального или мезокавального шунтирования [Анисимов А.Ю. и др., 2008; Glockner J.F. et al., 2000; Luoto T. et al., 2012].

Магнитно-резонансная ангиография позволяет обойтись без использования эффективных, но более инвазивных методов, портографии с диоксидом углерода, внутриартериальной цифровой субтракционной ангиографии [Поляев Ю.А. и др., 2010; Vlachogiannakos J. et al., 2000; Kreft B. et al., 2000]. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография оказалась эффективной при дифференциальной диагностике доброкачественной и злокачественной обструкции воротной вены [Sun L. et al., 2008].

Спленопортовенография подразумевает введение красителя в пульпу селезенки, что позволяет не только диагностировать ТВВ, но и с помощью визуализации спленопортальной венозной оси оценить ее пригодность для осуществления последующего хирургического шунтирования. Данные, полученные еще до широкого распространения УЗ, КТ и МРТ, метод показал свою безопасность и эффективность. Кроме того, метод позволяет измерять давление в системе воротной вены и оценить эффективность терапии, так как градиент венозного давления в печени при ТВВ достоверно определить невозможно [Dilawari J. et al., 1990]. С развитием новых неинвазивных методов спленопортовенография вышла из употребления и на сегодняшний день считается устаревшей процедурой.

Для дифференциальной диагностики и оценки степени фиброза печени используют эластометрию [Kapoor S. et al., 2009; Seijo S. et al., 2012; Sharma P. et al., 2012].

Важнейшей процедурой при хроническом тромбозе является эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), которая позволяет определить

наличие и размер ВРВ в пищеводе и желудке и проводить динамический контроль эффективности лечения [Жигалова С.Б., 2011; Orr D.W. et al., 2005]. У больных с хроническим ТВВ часто отмечается распространение ВРВ на всем протяжении пищевода, в желудке – на кардию, тело и фундальный отдел [Sarin S.K. et al., 2011]. Кроме того ЭГДС дает возможность выявить эктопические ВРВ (антрального отдела желудка или двенадцатиперстной кишки). Проведение колоноскопии дает возможность диагностировать эктопические ВРВ прямой кишки и портальную колопатию. На фоне хронического ТВВ варикозное расширение вен пищевода наблюдается у 40% пациентов. Ректальные ВРВ вены наблюдаются у 80% пациентов [Sarin S.K. et al., 1992]. Крупные ВРВ являются независимым фактором риска кровотечения у пациентов с ТВВ [Антоненко И.В. и др., 2005; Villanueva C., Balanzó J., 2008]. Риск кровотечений у пациентов с ТВВ составляет 0,25% в течение 2 лет, что существенно ниже, чем у больных с ЦП и варикозным расширением вен (20–30% в течение 2 лет) [Бебуришвили А.Г. и др., 2013; Webster G.J. et al., 2005]. После постановки диагноза ТВВ следует провести тщательное обследование для выявления возможных протромботических расстройств и местных факторов гиперкоагуляции [De Leve L.D. et al., 2009].

Значения лабораторных показателей при остром и хроническим ТВВ, как правило, находятся в пределах нормы. Их сдвиги могут быть вызваны преобладанием того или иного синдрома в момент обследования, в связи с чем могут выявляться анемия, маркеры холестатического синдрома при портальной билиопатии и другие изменения [Ganguly S. et al., 1995]. Следует отметить, что изменения в системе гемостаза характерны для хронического ТВВ, их направленность может быть противоположной и проявляться как тромбогеморрагическим синдромом, так и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием [Фандеев Е.Е., 2014; Condat B., Valla D., 2006]. У 40 – 80% больных отмечаются признаки гиперспленизма [Дмитренко Е.В., 2009].

Нормальный либо повышенный уровень тромбоцитов в сочетании со спленомегалией свидетельствует о необходимости проведения диагностических мероприятий в отношении ХМПЗ [Дмитренко Е.В., 2009]. Для верификации последнего ХМПЗ следует выполнять трепанобиопсию костного мозга [Primignani M. et al., 2006; Smalberg J.H. et al., 2012]. В уточнении диагноза может помочь и гистологическое исследование селезенки [Sarin S.K. et al., 2006; Spaander M.C.W., 2010]. Биопсия печени не рекомендуется в качестве рутинной процедуры, хотя может быть выполнена в сложной диагностической ситуации [Ponziani F.R. et al., 2010].

1.2.3 Прогноз при тромбозе воротной вены

В прошлом смертность пациентов с острым нецирротическим ТВВ и других висцеральных сосудов составляла 20 – 50%, однако с развитием методов ранней диагностики и усилением клинической настороженности, а также в результате оптимизации диагностических алгоритмов и ранним назначением антикоагулянтной терапии пятилетняя выживаемость этого контингента больных возросла до 85% [Condat B. et al., 2000].

Для ТВВ характерны в целом благоприятные исходы. В качестве основной причины смерти у таких больных выступает, как правило, первичное заболевание на фоне ТВВ. Реже смерть наступает от последствий портальной гипертензии. Тем не менее, прогноз чаще всего благоприятный, при условии своевременного начала лечения до развития инфаркта кишки. При инфаркте кишки и развитии полиорганной недостаточности внутрибольничная летальность составляет 20–50% [Kumar S. et al., 2001].

Общая смертность от хронического ТВВ составляет менее 10% [Voorhees A.B., Price J.B., 1974], в то время как при циррозе и злокачественных новообразованиях ее уровень существенно выше – 26% [Sogaard K.K. et al., 2007]. Мультифакторный анализ факторов, влияющих на

выживаемость больных с ТВВ, показал, что пожилой возраст, наличие злокачественных новообразований, цирроз, тромбоз брыжеечных вен, отсутствие абдоминального воспаления, сывороточные уровни аминотрансфераз и альбумина – все эти факторы ассоциированы со снижением выживаемости [Janssen H.L. et al., 2001].

При хроническом ТВВ не наблюдается увеличения зоны тромбоза, что подтверждается повторными инструментальными исследованиями в течение 10 лет [Amitrano L. et al., 2007]. Рецидивы кровотечений из ВРВ после хирургического лечения возникают чаще всего в течение первых 4–10 лет, риск кровотечения со временем снижается, в особенности после 10 лет [Воробей А.В. и др., 2007; Thomas V. et al., 2009]. Существенной проблемой в долгосрочной перспективе становится развитие печеночной недостаточности. Другими нежелательными отдаленными последствиями являются психические нарушения [Minguez B. et al., 2006; Yadav S.K. et al., 2010], а также развитие портальной билиопатии [Agarwal A.K. et al., 2011; Oo Y.H. et al., 2009].

У больных с хроническим ТВВ показатели одно- и пятилетней выживаемости составляют 85,7 и 82,1% соответственно. Среди факторов, ассоциированных с улучшением выживаемости, были выявлены: применение бета-блокаторов и проведение АКТ. Наличие асцита и гипербилирубинемии во время первых клинических проявлений заболевания ассоциировано со снижением выживаемости [Orr D.W. et al., 2007].

Несмотря на то, что при внепеченочной обструкции воротной вены прогноз при хорошем контроле кровотечения является благоприятным, и долгосрочная (более 10 лет) выживаемость составляет почти 100%, необходимо уделить особое внимание некоторым аспектам течения болезни. У 37 – 54% и 31 – 57% больных соответственно отмечается общее истощение и задержка роста и физического развития. Процесс задержки роста у таких пациентов зависит от длительности существующей ПГ и прогрессирует с возрастом даже при адекватном питании [Mehrotra R.N. et al., 1997; Menon P.

et al., 2005; Nihal N. et al., 2009; Sarin S.K. et al., 1992]. Эти нарушения процесса роста могут быть связаны с недостаточностью портального кровотока, нехваткой гепатотропных факторов, мальабсорбцией, нарушением всасывания вследствие энтеропатии, вызванной ПГ [Menon P. et al., 2005]. Помимо этого, задержку роста может провоцировать анемия, гиперспленизм, а также невосприимчивость гормона роста, что наблюдается при высокой его концентрации [Krishna Y.R. et al., 2010; Menon P. et al., 2005; Nihal N. et al., 2009].

Течение ВПГ, как правило, считается доброкачественным до тех пор, пока удается контролировать возможность развития таких ее осложнений, как ВРВ пищевода и гиперспленизм, поскольку синтетическая функция печени, как правило, сохраняется. Пятилетняя летальность при этом патологическом состоянии близка к нулю [Фандеев Е.Е., 2014; Borner N. et al., 2013; Sarin S.K., Kapoor D., 2002], однако, данные последних лет свидетельствуют о 5-летней выживаемости на уровне 78% [Schouten J.N. et al., 2012].

Смертность от кровотечений при ВПГ ниже, чем при ЦП [Hillaire S. et al., 2002; Ichimura S. et al., 1993; Nevens F. et al., 1994], тем не менее, лечение ВРВ пищевода и желудка является важнейшим фактором при ведении этой категории больных, поскольку кровотечение из них является наиболее частой причиной летальных исходов у таких пациентов [Киценко Е.А., 2004; Ichimura S. et al., 1993]. При развитии асцита прогноз становится неблагоприятным [Schouten J.N. et al., 2012].

Оценивая прогностические критерии при ВПГ, Eapen C. et al. (2011) полагают, что более старший возраст больных при первом проявлении этого синдрома, наличие признаков печеночной энцефалопатии и ТВВ – все эти факторы способствуют снижению выживаемости больных [Eapen C. et al., 2011].

Пациентам с ВПГ следует каждые 6 месяцев проходить полное клиническое и лабораторное обследование с контролем степени

декомпенсации, ПГ, гепатопульмонального синдрома и билиопатии. Дети, страдающие ВТВВ, должны быть обследованы каждые 3 месяца с наблюдением процесса роста, размера селезенки, качества жизни, когнитивных функций и билиопатии. Эндоскопическое обследование необходимо проводить у пациентов после эрадикации варикозно расширенных сосудов каждые 3-6 месяцев, а в случае отсутствия эпизодов кровотечений – каждые 6-12 месяцев [Кошевой А.П. и др., 2012; Banares R. et al., 2002; Shah U.H., Kamath P., 2006].

Безусловно, у данной категории пациентов наблюдается снижение качества жизни, что выражается снижением уровня физического, социального и эмоционального функционирования по сравнению с основной популяцией. Тенденция к улучшению этих показателей наблюдается после выполнения шунтирующей операции, чего не происходит после прямых вмешательств на варикозных венах [Гунзынов Г.Д., 2004; Мансуров А.А. и др., 2005; Сухов М.Н. и др., 2011; Cabassu J. et al., 2011; Krishna Y.R. et al., 2010; Menon P. et al., 2005; Zong G.Q. et al., 2014].

1.3 Современные подходы к лечению тромбоза воротной вены

Целью АКТ у рассматриваемой категории пациентов является предотвращение распространения области тромбоза по системе ВВ и лечение осложнений развившегося ТВВ [Abraldes J.G. et al., 2008; Bari K., Garcia-Tsao G., 2012]. Выбор тактики ведения пациента должен быть индивидуальным и определяется в значительной степени локальным статусом. Систематические обзоры показывают, что до 83,3% случаев ТВВ не реканализуются в отсутствие противосвертывающей терапии. В оставшихся 16,7% реканализация происходит, как павило, после перенесенного острого панкреатита [Hall T.C. et al., 2011].

Рекомендации к применению АКТ у больных при остром ТВВ основаны на адекватных данных о безопасности и эффективности различных

препаратов и схем лечения этого состояния. В некоторых случаях необходимо раннее использование антикоагулянтов, в частности, при развитии ишемии кишечника, предшествующей последующему инфаркту, при декомпенсированной печеночной недостаточности.

В систематическом обзоре исследований, посвященных ведению пациентов с острым ТВВ в отсутствие злокачественных новообразований и ЦП, рассматривались доступные методы АКТ при различных путях введения препаратов – внутривенном, подкожном и пероральном [Hall T.C. et al., 2011]. Скорость реканализации варьировала в пределах от одного до 197 дней, что, могло быть результатом переоценки, возникшей вследствие временно́й задержки между установлением диагноза и повторным инструментальным исследованием. Тем не менее, длительная реканализация, как было показано в ряде исследований, может указывать на то, что противосвертывающую терапию необходимо продлить до 6 месяцев.

Отдельные авторы рекомендуют пожизненную АКТ при врожденных расстройствах свертывающей системы (тромбофилии), причем вне зависимости от этиологии этих нарушений [Hall T.C. et al., 2011]. В рамках многоцентрового двухлетнего исследования с участием 102 пациентов с острым ТВВ этот вариант лечения получали 95 больных [Plessier A. et al., 2010]. У таких пациентов частота реканализации в течение первого года составила 39%, при этом после 6 месяцев от момента начала АКТ не было отмечено ни одного случая реканализации. Проходимость селезеночной вены и верхней брыжеечной артерии были достигнуты соответственно в 80 и 73% наблюдений. Асцит и тромбоз селезеночной вены были отмечены в качестве независимых факторов, позволяющих прогнозировать отсутствие реканализации [Plessier A. et al., 2010].

Продолжительность АКТ до сих пор окончательно не установлена. Известно, что реканализация наступает в течение 4–6 месяцев после начала лечения, таким образом, эти пациенты должны получать такое лечение не менее 6 месяцев. Длительная терапия может быть рекомендована пациентам

с выявленными протромботическими расстройствами, рецидивами тромбозов либо при выявлении семейного анамнезом венозных тромбозов [Dolorich L.R. et al., 2000].

Лечение начинают с применения гепарина, который назначается на 2 – 3 недели. Затем необходимо назначить антагонисты витамина К для поддержания международного нормализованного отношения на уровне 2–3. [Francoz C. et al., 2005, De Franchis R. et al., 2010]. Показано, что АКТ уменьшает выраженность билиарных нарушений при развитии острого ТВВ [Поршенников И.А. и др., 2014; Louvet A. et al., 2006].

Рекомендуется раннее начало противосвертывающей терапии (предпочтительно в течение 30 дней от первых проявлений заболевания), поскольку пока не получено данных, свидетельствующих о возможности спонтанной реканализации, за исключением случаев, наблюдаемых при остром панкреатите. Вероятность реканализации составляет от 69% и выше в случае начала антикоагулянтной терапии в течение первой недели, на ее уровень снижается до 25% в тех случаях при начале лечения в течение второй недели [Bosch J. et al., 2004; Garcia-Tsao G. et al., 2007; Plessier A. et al., 2010; Turnes J. et al., 2008]. В одном из исследований раннее назначение противосвертывающих препаратов позволило добиться реканализации в 12 из 27 (40%) случаев, при этом ни в одном из 11 наблюдениях в группе сравнения самостоятельной реканализации у больных не наступило [Janssen H.L. et al., 2001]. В работе Amitrano L. et al. (2007) раннее проведение АКТ позволило достичь реканализации при остром селезеночном венозном тромбозе у 45,4% пациентов. Авторы считают, что вероятность реканализации снижается при распространенном тромботическом процессе вследствие наличия одного или более тромботического расстройства в сочетании с асцитом [Amitrano L. et al., 2007].

Раннее назначение АКТ при тромбозе брыжеечной и воротной вены позволяет минимизировать риск развития и выраженность серьезных осложнений, в частности, перитонита, возникающих вследствие некроза

кишки, а также значительно снизить риск осложнений, связанных с формирующимися ВРВ пищевода [Francoz C. et al., 2005; 2012].

Condat B. et al. (2001) проанализировали исходы ТВВ в зависимости от проведения АКТ. В исследование были включены 136 пациентов, из них 84 получали противосвертывающую терапию. В течение периода наблюдения (медиана составила 46 месяцев) частота желудочно-кишечных кровотечений составила 12,5 (95% ДИ 10 – 15%) на 100 пациенто-лет. ВРВ явились независимыми предикторами кровотечения. При этом проведение АКТ не увеличивало риск и тяжесть кровотечений. Частота тромботических событий составила 5,5 % (95% ДИ 3,8–7,2 %) на 100 пациенто-лет. Фоновое протромботическое состояние и отсутствие АКТ выступали в качестве независимых предикторов тромбоза. При этом у больных пациентов с фоновым протромботическим состоянием частота венозного висцерального инфаркта составляла 0,82 и 5,2 на 100 пациенто-лет соответственно на фоне проводимого лечения и без таковой (p=0,01). Двое пациентов, не получавших АКТ, погибли в результате кровотечения и тромбоза [Condat B. et al., 2001].

В другом недавно проведенном исследовании был выполнен ретроспективный анализ данных 120 пациентов с ТВВ, при этом было показано, что у 66 пациентов, получавших АКТ, общий риск тромбоза через 1 год, 5 и 10 лет составлял 19, 46 и 49% соответственно. Проведение этой терапии явилось предиктором кровотечения, однако не было ассоциировано с его тяжестью [Spaander M. et al., 2013].

При рассматриваемой патологии проводится и тромболитическая терапия, при условии относительно небольшого промежутка времени с момента тромбоза ВВ. Тромболизис может быть осуществлен посредством непрямого внутриартериального введения соответствующих веществ в верхнюю брыжеечную артерию, либо непосредственно через катетер, установленный в ВВ, либо через печень, через яремную вену [Aytekin C. et al., 2001; Borghei P. et al., 2014; Hollingshead M. et al., 2005].

Катетеризация верхней брыжеечной артерии и внутриартериальное введение тромболитических препаратов (рекомбинантного активатора тканевого плазминогена, урокиназы и стрептокиназы) показало свою эффективность и продемонстрировало удовлетворительные результаты [Henao E. et al., 2003; Tateishi A. et al., 2001]. Непрямое введение тромболитиков в верхнюю брыжеечную артерию является технически более простой процедурой, однако не позволяет вводить препараты непосредственно в область тромба. Это значит, что тромболитический препарат может направляться в коллатеральные сосуды, увеличивая тем самым общую длительность его действия.

Катетеризация ВВ несет риск последующего тромбоза, показано, что длительная катетеризация сопровождается повышенным риском эмболизации верхней брыжеечной артерии и ее ветвей [Aytekin C. et al., 2001; Seijo S. et al., 2012]. В то же время непосредственный доступ в ВВ через яремную вену или чрескожно чреспеченочно позволяет воздействовать непосредственно на тромб, обеспечивает улучшение кровотока и клинической картины. Такой способ введения препарата менее продолжителен, более эффективен и требует меньшей дозы лекарственного средства, соответственно, сопровождается меньшим количеством посттромболитических осложнений [Smalberg J.H. et al., 2008; Wang M.Q. et al., 2011].

Liu F. et al. (2009) проанализировали данные 46 пациентов с острым симптомным портально-брыжеечным венозным тромбозом, которым был выполнен тромболизис. 26 больным был выполнен прямой тромболизис через трансъюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт. 6 пациентам препарат вводился через чрескожный чреспеченончй зонд, 10 больным выполнялся непрямой тромболизис через бедренную артерию, через катетер, в верхнюю мезентериальную артерию, в 4 случаях через лучевую артерию. Полного или частичного улучшения удалось добиться в 33 наблюдениях. У 11 пациентов на фоне отсутствия реперфузии произошло

значительное увеличение диаметра коллатеральных сосудов. У 45 пациентов наблюдалось выраженное уменьшение клинических проявлений тромбоза, однако один из больных не ответил на проводимую терапию, у него развился инфаркт кишечника, потребовавший экстренного хирургического вмешательства [Liu F. et al., 2009].

Malkowski P. et al. (2003) в рамках ретроспективного анализа 33 историй болезни пациентов с ТВВ установил: все 5 пациентов, получавших консервативную терапию, погибли, в то время как из 28 пациентов, получавших стрептокиназу или рекомбинантный тканевой активатор плазминогена, у 10 больных наблюдалась реканализация (у всех 10 заболевание продолжалось не более 2 недель). У 13 пациентов с более длительным течением заболевания частичная окклюзия сохранялась. У пяти больных с течением заболевания более 30–40 дней тромболизис оказался неэффективен. 4 пациента погибли (2 в результате повторного тромбоза воротной вены и один вследствие инсульта на фоне печеночной недостаточности) [Malkowski P. et al., 2003].

В настоящее время в большинстве медицинских центров отдается предпочтение более консервативной тактике [Kercher K.W. et al., 2002; Schwarz S. et al., 2014]. В группе из 12 пациентов с острым клинически выраженным тромбозом верхней брыжеечной вены проводилась терапия урокиназой, которая вводилась через трансъюгулярный доступ. В результате проведенной терапии удалось добиться значимого клинического улучшения у больных. Тромботические массы в просвете верхней брыжеечной вены полностью рассосались, рецидивов тромбоза не наблюдалось ни в одном случае. Однако у всех этих пациентов противосвертывающая терапия оказалась неэффективной, в результате чего пришлось проводить тромболизис по жизненным показаниям [Wang M.Q. et al., 2011]. Еще в 12 случаях тромболизис оказался полностью успешным у 3 и частично — у одного пациента. Небольшое кровотечение было выявлено у 2 (17%) и значительное — у 6 (50%) пациентов. У двух пациентов кровотечение

закончилось летальным исходом [Smalberg J.H. et al., 2008]. Обсуждаются в литературе и варианты осуществления тромболизиса через катетер, установленный в сальниковую вену и посредством создания внутрипеченочного портосистемного шунта [Fonseca A. et al., 2013; Luo J. et al., 2011].

Проведение хирургической тромбэктомии при рассматриваемом патологическом состоянии ассоциировано с рецидивами тромбоза и вероятностью летального исхода, поэтому не рекомендуется. Механическая тромбэктомия чрескожным чреспеченочным доступом дает возможность быстро удалить тромботические массы при условии, что прошло менее 30 дней с момента формирования тромба. Однако такое вмешательство сопровождается повреждением интимы воротной вены, которое может приводить к повторному тромбозу [Oguzkurt P. et al., 2008].

Механическая аспирационная тромбэктомия во время установки трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта была успешно выполнена отдельными специалистами [Мухамедьянов И.Ф. и др., 2010; Хоронько Ю.В. и др., 2013; Senzolo M. et al., 2007]. При этом сообщают, что лекарственный лизис тромба локальным введением урокиназы и его локальное извлечение позволило восстановить нормальный кровоток в печени у отдельных пациентов [Ferro C. et al., 2007].

Переходя к рассмотрению методов лечения хронического ТВВ, необходимо отметить, что острое желудочно-кишечное кровотечение из ВРВ на фоне тромбоза лечится так же, как и при ЦП. К настоящему времени исследований, посвященных использованию сосудосуживающих препаратов, при этом состоянии недостаточно, хотя предполагается, что данная группа препаратов может несколько повышать риск ТВВ при условии наличия прокоагулянтных факторов. Отсутствуют исследования и о роли первичной профилактики ТВВ-ассоциированной портальной гипертензии [Лесовик В.С. и др., 2013]. Существуют опасения, что бета-блокаторы, так же, как и вазопрессорные препараты, способны вызывать увеличение протяженности

тромбоза за счет снижения висцерального кровотока [Brearley S. et al., 1985; Webster G.J. et al., 2005].

Безопасным и высокоэффективным методом лечения ВРВ является эндоскопическое лигирование у пациентов с ТВВ [Крюкова И.Е., 2013; Лебезев В.М. и др., 2007; Spaander M.C. et al., 2008; Srivastava A. et al., 2011; Yoshida H. et al., 2009]. Лигирование в сочетании со склеротерапией считается более предпочтительным методом лечения ТВВ и более эффективным, чем склеротерапия, поскольку требует меньшего количества сеансов и сопровождается снижением частоты осложнений [Дибиров М.Д. и др., 2013; Пузакова О.Ю. и др., 2005; Avgerinos A. et al., 2004; Chawla Y.K. et al., 1997; Maksoud-Filho J.G. et al., 2009; Poddar U. et al., 2005; Vleggaar F.P. et al., 1998; Zargar S.A. et al., 2004]. Показано, что облитерация ВРВ после эндоскопической склеротерапии приводит к спонтанному открытию шунтов из-за возможного увеличения давления в системе ВВ у 40% пациентов, что, в свою очередь, снижает вероятность будущих кровотечений и рецидивов ВРВ [Корнилов Н.Г. и др., 2012; Сенько В.В. и др., 2008; Dilawari J.B. et al., 1989].

Возможность выполнения шунтирования с целью декомпрессии рассматривают при неэффективности эндоскопического вмешательства, однако у 37% пациентов с ТВВ также выявляется тромбоз селезеночной и верхней брыжеечной вены [Srivastava A. et al., 2010; Wolff M., Hirner A., 2003]. Применение данного метода лечения показано также при клинически выраженной портальной гипертензионной билиопатии, гиперспленизме, кровотечениях из эктопически расположенных ВРВ [Поршенников И.А. и др., 2010; Шерцингер А.Г. и др., 2009; Oo Y.H. et al., 2009].

Применяют селективные и неселективные шунты. Неселективные шунты бывают следующих видов: прямые портокавальные и проксимальные спленоренальные («конец в бок» или «бок в бок»); мезентерикокавальные («конец в бок» или «бок в бок»); интерпозиционные спленоренальные или мезентерикокавальные достаточного диаметра (8 – 10 мм). К селективным

шунтам относятся: дистальный спленоренальный, и обходной анастомоз брыжеечной и левой воротной вен (мезопортальный, или Rex-шунт), который позволяет восстановить ток крови из брыжеечной вены в печень через sinus Rexi (интерпозиция аллотрансплантата яремной вены между верхней брыжеечной веной и левой внутрипеченочной ветвью воротной вены) [Chaves I.J. et al., 2012; Lautz T.B. et al., 2012; Reichman T.W. et al., 2011; Vanderlan W.B. et al., 2009; De Goyett].

Дистальные спленоренальные шунты Warren Zeppa позволяют эффективно контролировать эпизоды кровотечений и долгосрочную выживаемость пациентов с ТВВ [Chen J.S. et al., 2013; Livingstone A.S. et al., 2006]. При невозможности формирования шунта по Warren может быть необходимым выполнение мезокавального шунтирования. Показано, что спленоренальные шунты по принципу «бок в бок» эффективны не только в отношении профилактики рецидивов кровотечения, но также позволяют коррегировать гиперспленизм [Sharma B.C. et al., 1997].

Шунт Rex (мезопортальный обходной шунт) между верхней брыжеечной веной и левой воротной веной в настоящее время широко используется в клинической практике, считается более физиологичным, чем другие шунты, по которым кровь не попадает непосредственно в печень, однако применим, как правило, только в педиатрической практике [Dasgupta R. et al., 2006; Krebs-Schmitt D. et al., 2009]. При этом доступ к внутрипеченочной воротной вене формируется путем диссекции конечных ветвей левой портальной вены в sinus Rexi между III и IV сегментами левой доли печени. Для обеспечения адекватного кровотока вена должна иметь сравнительно большой диаметр. Подобный анастомоз требует применения аутологичного венозного трансплантата, для чего используется внутренняя яремная вена [Kim H.B. et al., 2005; Query J.A. et al., 2007].

Применяются и иные хирургические операции, в частности поперечное рассечение пищевода со спленэктомией или без таковой. Это вмешательство менее эффективно в отношении контроля кровотечений за счет высокого

риска поздних рецидивов и повторного формирования варикозных расширений вен, однако может применяться в качестве альтернативы шунтированию у пациентов с порто-системной энцефалопатией, гепато-пульмональным синдромом или порто-пульмональным синдромом [Ryan B.M. et al., 2004]. Следует учитывать, что при миелопролиферативных заболеваниях селезенка становится органом экстрамедуллярного гемостаза и должна быть сохранена [Chait Y. et al., 2005; Sharma B.C. et al., 1997].

Назначение АКТ терапия при хроническом ТВВ рекомендуется только пациентам с фоновыми протромботическими состояниями и используется примерно у 30% больных. Condat B. et al. (2000), обсуждая применение противотромботической терапии на фоне хронического ТВВ, показали, отсутствие значимых различий по частоте и тяжести кровотечений. При этом на фоне такого лечения отмечалось выраженное снижение частоты эпизодов тромбоза.

Ретроспективное исследование Hoekstra J. et al. (2012) показало, что применение противосвертывающей терапии при беременности на фоне хронического ТВВ в большинстве наблюдений благоприятно влияет как на исходы беременности, так и на состояние новорожденных. При этом было установлено, что в таких случаях тромбоцитоз является фактором риска нежелательного исхода беременности. Кровотечения из ВРВ наблюдались у трех пациенток на фоне отсутствия адекватной профилактики. В течение всей беременности и в послеродовом периоде не было отмечено случаев тромбоза вен нижних конечностей и тромбоза брыжеечной вены [Hoekstra J. et al., 2012].

Применение трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования – Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunting (TIPS) у больных с ТВВ подвергается сомнению, что обусловлено техническими аспектами проведения процедуры, невозможностью применения метода при далеко зашедшем циррозе и опасностью последующего повреждения трансплантата при неправильном размещении шунта [Lo G.H. et al., 2007].

При оценке эффективности этого вмешательства при ТВВ оценивали возможность достижения реканализации за счет разрушения тромба с помощью механической тромбэктомии. При этом цель операции была достигнута в 75–100% случаев, показатели проходимости в отдаленном периоде остаются удовлетворительными и без применения противосвертывающей терапии [Francoz C. et al., 2012].

В ряде случаев применение TIPS оказалось эффективным при лечении портальной билиопатии на фоне ТВВ, а также ТВВ при синдроме Бадд-Киари [Bilbao J.I. et al., 2004; Chandra R. et al., 2001; Van Ha T.G. et al., 2006]. Применение этого вмешательства оказалось эффективным у 75% пациентов с каверноматозной трансформацией и у 94% больных с острым ТВВ, при этом общая выживаемость пациентов составила 87%. На основании вышеперечисленного ряд исследователей рассматривают TIPS в качестве эффективного метода лечения ТВВ у отдельных категорий пациентов. Тем не менее, наличие портальной каверномы резко ограничивает применение данного метода ввиду отсутствия полноценного сосуда для шунтирования [Fanelli F. et al., 2011; Han G. et al., 2011; Luo X. et al., 2014; Qi X. et al., 2012; Superina R. et al., 2006].

1.4 Особенности патогенеза, диагностики и лечения тромбоза воротной вены при отдельных заболеваниях и патологических состояниях

Обструкция ВВ нередко наблюдается при гепатоцеллюлярной карциноме. Опухоль ассоциирована с худшей выживаемостью и указывает на запущенность заболевания [Connolly G.C. et al., 2008; Kessler A. et al., 2007].

Отдельного упоминания, по мнению ряда авторов, требует наличие ВПГ фоне имеющейся у пациента ВИЧ-инфекции или СПИДа [Cach E.R. et al.,2011; Jackson B.D. et al., 2012; Tuyama A. et al., 2010; Vispo E. et al., 2010].

Частота встречаемости НЦПФ у больных с ВИЧ-инфекцией составляет 0,45-1%, однако наблюдается интенсивный рост этого показателя, что связано с увеличением продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных пациентов вследствие применения активной антиретровирусной терапии (HAART) и может быть обусловлено одним или несколькими из следующих факторов: рецидивирующие оппортунистические инфекции желудочно-кишечного тракта, применение диданозина в рамках терапии HAART, гиперкоагуляция и непосредственное влияние ВИЧ-инфекции [Tuyama A. et al., 2010].

При этом мнения о роли сопутствующих протромботических состояний в развитии ВПГ у данной категории пациентов остаются противоречивыми [Cachay E.R. et al., 2011; Chang P.E. et al., 2009]. Непосредственное влияние ВИЧ на патогенез ВПГ может быть обусловлено тропностью вируса к звездчатым гепатоцитам и его способностью провоцировать повреждение эндотелия за счет эндотелина-1, интерлейкина-1 и -6, а также тромбоцитарного фактора роста [Tuyama A. et al., 2010]. Для пациентов этой группы характерным является длительный прием таких ЛС, как как диданозин, ставудин и тенофивир [Chang P.E. et al., 2009; Vispo E. et al., 2010].

Одной из причин развития ВПГ может стать шистосомоз печени. Это заболевание вызывают два вида трематод: Schistosoma mansoni и japonicum. Первый встречается в основном в странах Африки и Южной Америки, последний распространен на территории восточной Азии, особенно в Китае. Личиночные формы Schistosoma mansoni закрепляются в венах ободочной и прямой кишки, а Schistosoma japonicum – в верхней брыжеечной вене. Поражение печени развивается вследствие ущемления личинок в просвете портальных венул, диаметр которых не превышает 50 мкм, с формированием гранулематозного воспаления, впоследствии приводящего к фиброзу в 4 – 8% наблюдений и пресинусоидальной портальной гипертензии [Ross A.G. et al., 2002]. Воспалительный ответ, вызываемый живыми личинками,

первоначально реализуется за счет Th1-клеток, но в последующем замещается Th2-ответом с формированием фиброза [Harvie M. et al., 2007].

Клинические проявления заболевания сходны с таковыми при ВТВВ. Диагноз ставится на основании обнаружения яиц паразита в стуле или биоптатах прямой кишки, выполняется микроскопическое исследование стула. Серологическое исследование проводится методом иммуноферментного анализа с антигеном Schistosoma mansoni [Ruiz-Guevara R. et al., 2007]. При ультразвуковом исследовании определяется утолщение стенок ветвей ВВ и изменение архитектоники паренхимы по типу рыбьей чешуи. По результатам КТ выявляется кальцификация капсулы и септальных перегородок, неровный контур печени и кольцевидные структуры пониженной плотности вокруг портальных трактов, создающие картину, похожую на рисунок черепашьего панциря [Петухова М.В., 2012; Чикотеев С.П. и др., 1998; Ross A.G. et al., 2002].

Лечение празиквантелом обеспечивает полный регресс перипортальных изменений в 28,2% наблюдений в течение 3 – 5 лет, при этом происходит уменьшение размеров селезенки и диаметра брыжеечной и селезеночной вен [Ruiz-Guevara R. et al., 2007]. По результатам проведенного недавно мета-анализа комбинация празиквантела и артемизинина показала бóльшую эффективность по сравнению с монотерапией празиквантелом [Del Villar L.P. et al., 2012]. С целью лечения проявлений ПГ используется пропранолол, эндоскопические и хирургические методики. У больных шистосомозом эзофагогастральная деваскуляризация со спленэктомией оказалась эффективной в купировании гипердинамического состояния, и показала меньшую частоту осложнений и смертности по сравнению с дистальным спленоренальным шунтированием [De Cleva R. et al., 2007; Raia S. et al., 1994].

Врожденный фиброз печени является редко встречающейся аномалией развития, чаще аутосомно-рецессивной, с первичным вовлечением почечной и гепатобилиарной систем [Odievre M. et al., 1977]. Патологические

изменения представляют собой мальформации дерева желчных протоков с формированием внутрипеченочных желчных протоков неправильной формы и развитием перипортального фиброза, приводящего к развитию портальной гипертензии. У большинства таких пациентов (64%) имеется сопутствующий аутосомно-рецессивный поликистоз почек, вызванный мутацией гена PKHD1, кодирующего белок фиброцитстин/полицистин, ответственный за формирование правильной структуры эндотелия почечных и желчных протоков.

На долю нодулярной регенераторной гиперплазии приходится 27 и 14% всей ВПГ соответственно в Европе и Японии [Hartleb M. et al., 2011]. Распространенность этой патологии в популяции по данным аутопсии составляет 2,6%, причем у пациентов старше 80 лет частота встречаемости в 7 раз выше [Wanless I.R., 1990]. Наличие нодулярной регенераторной гиперплазии ассоциировано с приемом химиотерапевтических и иммуносупрессивных препаратов, гематологическими, аутоиммунными, воспалительными и опухолевыми заболеваниями. Патогенетический механизм может быть связан с гиперпластической реакцией в ответ на механические и функциональные нарушения портального кровотока [Чикотеев С.П. и др., 2013; Bissonnette J. et al., 2012; Morris J.M. et al., 2010]. Морфологическая картина представлена частичной или полной трансформацией паренхимы печени в регенеративные узелки диаметром 1-3 мм, иногда сливающиеся в более крупные узлы. Наличие регенеративных изменений с отсутствием септальных перегородок между узелками позволяет дифференцировать нодулярную гиперплазию и цирроз печени. В центральной части долек обнаруживаются гипертрофированные гепатоциты, в периферических областях – атрофия [Hartleb M. et al., 2011].

* * *

Таким образом, внепеченочная портальная гипертензия представляет собой гетерогенное патологическое состояние (заболевание) с различными клиническими проявлениями, важнейшим из которых являются ТВВ и кровотечения из ВРВ. Предложен ряд гипотез этиологии и патогенеза этой патологии, однако до настоящего времени не достигнут консенсус относительно схемы лечения ВПГ и ее осложнений, в первую очередь, варикозных кровотечений и спленомегалии. Интенсивно дискутируются вопросы диагностической и лечебной тактики.

В то же время общепризнано, что несмотря на длительное и нередко тяжелое течение патологии и наличие серьезных осложнений, проведение адекватного комплексного лечения и осуществление необходимых профилактических мероприятий, прогноз при ВПГ, в частности, при ТВВ является благоприятным. Своевременная диагностика этого патологического состояния с проведением в дальнейшем длительной АКТ дает пациенту шанс на полное выздоровление.

Тем не менее, анализ данных литературы свидетельствует о том, что во многом не изученными остаются различные аспекты изменений гемодинамики после проведенного хирургического лечения у пациентов с ВПГ, практически отсутствуют данные по отдаленным результатам состояния данной категории больных. Вышеизложенное свидетельствует о необходимости совершенствования различных аспектов оказания помощи больным с ВПГ, в первую очередь с ТВВ, этим аспектам и посвящена наша работа.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Программа и этапы работы

На базе отделения экстренной хирургии и портальной гипертензии Российского научного центра хирургии им. академика Б.В. Петровского (директор – акад. РАН, д. м. н. проф. Ю.В. Белов, зав. отделением д. м. н. Г. В. Манукьян) проведено комплексное исследование состояния, эффективности и перспектив развития системы специализированной медицинской помощи больным с ВПГ.

На основном этапе работы было выполнено обследование и лечение 285 пациентов с ВПГ, развившейся вследствие тромбоза сосудов портальной системы, проходивших лечение в отделении в период с 2003 по 2014 гг.;

Клиническое исследование включало:

- ретроспективный анализ ранних и отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с ВПГ, явившейся следствием тромбоза сосудов портальной системы;
- сравнительное проспективное исследование в параллельных группах по оценке эффективности применения разработанного автором комплекса лечебно-диагностических мероприятий в отношении больных с ВПГ.

2.2. Особенности оказания специализированой помощи больным с внепеченочной портальной гипертензией

Система оказания помощи больным ВПГ была создана на нормативно-правовой базе, в соответствии с которой регулируется обеспечение медицинской помощью населения Российской Федерации (Законы Российской Федерации, нормативные правовые акты Правительства Российской Федерации и федеральных органов исполнительной власти). В

настоящее время высокотехнологичная помощь оказывается в соответствии с приказом Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 930н «Об утверждении Порядка организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи с применением специализированной информационной системы», которым утвержден порядок организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

В 2010-2012 гг. сотрудниками РНЦХ им. академика Б.В.Петровского был предпринят ряд мероприятий, направленных на включение хирургического лечения больных ВПГ в перечень видов высокотехнологичной помощи. В 2011 г. было направлено обращение к Директору департамента высокотехнологичной медицинской помощи Минздравсоцразвития РФ с просьбой внести в новую редакцию перечня видов ВМП на 2011 г. раздел по реконструктивными операциям на сосудах системы ВВ и разобщающим операциям на венах пищевода при ПГ, которые относятся к ВМП (исх. 01.2/ 0052 от 03.03.2011 г.).

Департаментом было рассмотрено это обращение и в аспекте работы по совершенствованию видов ВМП было признано целесообразным направить предложения главному внештатному специалисту Миндравсоцразвития России для рассмотрения и возможного учета при оптимизации перечня видов ВМП для формирования государственного задания на оказание ВМП на 2012 г. Было предложено внести изменения в приложение № 4 к приказу № 1248 от 31.12.2010 г. в следующей редакции:

В разделе «Абдоминальная хирургия», вид 01.00.002 добавить в коды по МКБ К76.6 (портальная гипертензия), в раздел «Модель пациента» ввести диагнозы «цирроз печени и аномалия воротной вены».

В соответствии с письмом МЗСР РФ от 22.03.2011 № 26-3-746 после проработки перечень видов ВМП был согласован и утвержден на расширенном совещании главных внештатных специалистов Минздравсоцразвития России под председательством заместителя Министра здравоохранения и социального развития РФ В.И.Скворцовой 30.09.2011 г.

Было признано целесообразным направить эти предложения главному специалисты – хирургу Минздравсоцразвития России Савельеву В.С. для рассмотрения и возможного учета при оптимизации перечня видов ВМП для формирования государственного задания на оказание ВМП на 2012 г.

В письме 01.1/0473 от 10.03.11 Министру здравоохранения и социального развития РФ была представлена просьба изыскать возможность рассмотрения включения в список ВМП нозологий и хирургических операций, в частности, комбинированного лечения синдрома портальной гипертензии.

В соответствии с Приказом Министра здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1629н «Об утверждении перечня видом высокотехнологичной медицинской помощи» в раздел «Абдоминальная хирургия» были внесены соответствующие дополнения, графы пп.2 изложены следующим образом:

«Наименование вида ВМП»: «Микрохирургические и реконструктивно-пластические операции на печени, желчных протоках и сосудах печени, в том числе эндоваскулярные операции на сосудах печени и реконструктивные операции на сосудах системы воротной вены, стентирование внутри- и внепеченочных желчных протоков»,

«Модель пациента»: «Заболевания, врожденные аномалии печени, желчных протоков, воротной вены…»,

«Методы лечения»: «Портокавальное шунтирование. Операции азигопортального разобщения. Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование».

Процесс предоставления помощи больному ВМП, в том числе и пациентам с ВПГ может быть рассмотрен как последовательность событий, наступление которых связано с определенными условиями. Этапы процесса представлены на рисунке 2.1.

Рисунок 2.1. Блок-схема отбора и направления пациентов с ВПГ для оказания высокотехнологичной медицинской помощи

2.3. Характеристика клинических наблюдений

Критерии включения больных в исследование:

1. Наличие признаков синдрома ВПГ, подтвержденных результатам клинических и инструментальных исследований.

2. Наличие тромбоза сосудов портальной системы и/или кавернозной трансформации ВВ, верифицированное на основании результатов инструментальных исследований.

Критерии исключения из исследования:

1. Результаты инструментальных методов исследования, подтверждающие проходимость ствола ВВ и ее ветвей.

2. Тромбоз портальной системы, развившийся на фоне ЦП и/или другого поражения паренхимы печени (диффузного или очагового).

3. Наличие признаков онкологического процесса любой локализации.

4. Наличие признаков изолированного тромбоза брыжеечных вен или селезеночной вены.

5. Возраст больных до 15 лет.

Всего в исследование было включено 285 больных.

Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в таблице 2.1. Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, составила 34,8 лет (15,7 – 73,8 лет). Доля женщин составила 53,7% (153 пациентки) и была несколько выше, чем доля мужчин: 46,3% (132 человека).

Таблица 2.1.

Распределение пациентов с ВПГ по полу и возрасту (Абс./%)

Пол	Возрастные группы пациентов, лет						Всего
	< 20	21-30	31-40	41-50	51-60	60-72	
Мужской	19 (6,7)	41 (14,4)	26 (9,1)	24 (8,4)	16 (5,6)	6 (2,1)	132 (46,3)
Женский	22 (7,7)	50 (17,5)	26 (9,1)	27 (9,5)	15 (5,3)	13 (4,6)	153 (53,7)
Всего	41 (14,4)	91 (31,9)	52 (18,3)	52 (18,3)	31 (10,9)	19 (6,7)	285 (100)

Как видно из таблицы 2.1., превалировала доля лиц молодого возраста: до 40 лет – 184 пациента (64,6%) и среднего возраста (41 – 60 лет) – 83 пациента (29,1%). Минимальной была доля больных старше 60 лет, которая составила 6,7 % – 19 пациентов.

Различалась и длительность заболевания на момент включения в исследование (таблица 2.2.). Так, более чем у половины пациентов (54,0%) этот срок составил более 5 лет, при этом доля больных с верифицированным диагнозом ВПГ была в этой подгруппе максимальной, но составила лишь 7,0%. Количество пациентов, у которых был отмечен дебют заболевания, составило 11,6%, из этих 33 больных только у 1 пациента (0,4%) диагноз ВПГ был верифицирован ранее.

У 98 больных (34,4%) длительность заболевания составила от 1 до 5 лет, из них диагноз был установлен 20 пациентам, что составило лишь 7,0%.

Таблица 2.2.

Распределение больных ВПГ по длительности заболевания

Длительность заболевания, лет	Количество больных n = 285		Больные с ранее верифицированным диагнозом ВПГ и ТВВ	
	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)
< 1 (дебют)	33	11,6	1	0,4
1	30	10,5	8	2,8
2- 5	68	23,9	12	4,2
Более 5	154	54,0	20	7,0
Всего	285	100	41	14,4

При клинически выраженном начале заболевания, сопровождавшемся проявлением абдоминальной симптоматики, пациенты госпитализировались для обследования и лечения в различные стационары. К сожалению, это обследование пациентов не всегда позволяло верифицировать ТВВ. Клиническая картина у значительной доли больных расценивалась как острый гастрит, пищевая токсикоинфекция, острый некалькулезный холецистит, острый панкреатит, функциональные нарушения деятельности кишечника и пр. В большинстве наблюдений отсутствовало четкое лабораторно-инструментальное подтверждение установленного диагноза.

Как видно из таблицы 2.3., у абсолютного большинства пациентов в дебюте заболевания отмечался абдоминальный болевой синдром и диспепсия – 179 (62,8%) больных. Реже наблюдались спленомегалия – в 49 (17,2%) наблюдениях и ПЖК – у 39 (13,7%) пациентов. Признаки ишемии кишечника в дебюте заболевания были выявлены у 18 больных (6,3%).

Таблица 2.3.

Распределение больных ВПГ по ведущему синдрому в дебюте заболевания

Синдром	Количество больных	
	абс. n = 285	отн. (%)
Абдоминальный болевой синдром, диспепсия	179	62,8
Спленомегалия	49	17,2
Ишемия кишечника	18	6,3
Пищеводно-желудочное кровотечение	39	13,7

Вследствие относительно быстрого купирования абдоминального болевого синдрома и отсутствия проявлений и осложнений основного заболевания, острый тромбоз ВВ у таких пациентов не был диагностирован, не было назначено и адекватной терапии. У абсолютного большинства пациентов временной интервал от момента первых проявлений патологии до развития пищеводно-желудочного кровотечения или иных хирургических осложнений ВПГ протекал относительно благополучно. При этом, как правило, не отмечалось выраженных проявлений заболевания, заметных для пациента.

В качестве факторов риска, которые могли спровоцировать развитие ТВВ и ВПГ, рассматривали следующие патологические состояния либо их сочетания:

1. Различные варианты наследственной тромбофилии, подтверждением чего служило обнаружение дефицита естественных антикоагулянтов или полиморфизма генов системы гемостаза.

2. Верификация впервые выявленной или диагностированной ранее приобретенной тромбофилии (ХМПЗ, ПНГ, АФС).

3. Наличие локальных факторов риска тромбоза. К таким факторам относили омфалит, перенесенный в постнатальном периоде, пупочный сепсис, катетеризацию пупочной вены, ряд заболеваний органов брюшной полости (острый панкреатит, панкреонекроз, острый холецистит и др.), перенесенные менее чем за год до первых проявлений заболевания; а также перенесенные в течение данного срока хирургическое вмешательство на органах брюшной полости (аппендэктомия, посттравматическая спленэктомия, холецистэктомия, санация брюшной полости и т. п.) либо абдоминальная травма.

4. В качестве этиологического фактора риска ВПГ и ТВВ у женщин рассматривали прием оральных контрацептивов в течение 6 месяцев либо свыше этого срока.

Вышеперечисленные факторы выявлялись как отдельно, так и нередко отмечались у одного пациента в различных сочетаниях. У четырех больных наблюдениях ВПГ была расценена в качестве следствия аномалии развития ВВ, что, по нашему мнению, было обусловлено сочетанием наличия сосудистых аномалий различных локализаций, в т. ч. брюшной полости, наряду с отсутствием значимых факторов риска тромбоза и дебютом заболевания в раннем возрасте. У 55 (19,3%) пациентов ранее были диагностированы тромбозы, которые имели иную локализацию и проявлялись в различных сочетаниях: ТЭЛА, тромбозами нижней полой вены, вен конечностей, мезентериальных сосудов, сосудов головного мозга (таблица 2.4.). У 3 пациентов (1,1%) отмечалось 4 различных локализации тромбозов, у 8 (2,8%) – три локализации, у 12 (4,2%) – две локализации и у 32 (11,2%) пациентов было выявлено (помимо ТВВ) по одному локусу тромбоза.

Таблица 2.4.

Сочетание ТВВ у больных с ВПГ с тромбозами иных локализаций

Количество локализаций	Количество больных	
	абс.	отн. (%)
Одна	32	11,2
Две	12	4,2
Три	8	2,8
Четыре	3	1,1

У абсолютного большинства пациентов, включенных в исследование, в анамнезе отмечались эпизоды ПЖК: у 227 больных – 79,6%. Не было отмечено таких эпизодов только у 58 пациентов (20,4%) (таблица 2.5.). Более чем у трети больных – в 110 наблюдениях (38,6%) – было отмечено 3 и более эпизода ПЖК, по 2 эпизода отмечено у 44 пациентов (15,4%), по одному – у 73 (25,6%) пациентов.

Таблица 2.5.

Распределение больных с ВПГ по частоте пищеводно-желудочных кровотечений

Количество эпизодов кровотечений	Количество больных	
	абс. n = 285	отн. (%)
Не было	58	20,4
1 эпизод	73	25,6
2	44	15,4
3 и более	110	38,6

Как видно из таблицы 2.6, госпитализация в связи с продолжающимся кровотечением была осуществлена у 15 больных (5,3 %), у 67 пациентов (23,5%) госпитализация была осуществлена после состоявшегося кровотечения. В 71,2% – у 203 больных – не было ПЖК, кровотечение не явилось основанием для госпитализации пациента в стационар.

Таблица 2.6.

Распределение больных в зависимости от порядка госпитализации в стационар

Порядок госпитализации	Количество больных	
	абс. n = 285	отн. (%)
ПЖК нет	203	71,2
Состоявшееся ПЖК	67	23,5
Продолжающееся ПЖК	15	5,3

В таблице 2.7 представлено распределение больных с ВПГ по степени тяжести кровопотери при ПЖК, которая оценивалась по классификации А. И. Горбашко (1982). Как видно, из всех 82 больных с картиной состоявшегося или продолжающегося кровотечения наиболее часто отмечалась кровопотеря III степени тяжести – у 36 (43,9%) больных, несколько реже – II степени – в 31 (37,8%) случае наблюдений. Кровопотеря I степени наблюдалась у 15 (18,3%) пациентов.

Таблица 2.7.

Распределение больных по степени тяжести кровопотери (классификация А. И. Горбашко (1982)) (n=82)

Степень	Количество больных	
	абс.	отн. (%)
I	15	18,3
II	31	37,8
III	36	43,9

2.4 Методы профилактики и лечения пищеводно-желудочных кровотечений у больных с внепеченочной портальной гипертензией и тромбозом воротной вены

При проведении лечения, а также с целью профилактики ПЖК, использовали хирургические и эндоскопические методы. Части пациентов была проведена консервативная терапия.

В качестве показаний к применению хирургических и эндоскопических методов лечения рассматривали ПЖК (в том числе рецидивирующие), а также эндоскопическую картину, свидетельствующую о высокой угрозе развития кровотечения. Для анализа результатов пациентов разделили на 3 группы в зависимости от этиологического фактора развития тромбоза ВВ (таблица 2.8).

Таблица 2.8.
Распределение больных в зависимости от этиологического фактора тромбоза

Группа	Количество больных	
	абс. n = 285	отн. (%)
Группа 1 (больные с наследственной тромбофилией)	95	33,3
Группа 2 (больные с приобретенной тромбофилией)	86	30,2
Группа 3 (тромбофилии не выявлено)	104	36,5

В группу 1 было включено 95 больных с различными видами наследственной тромбофилии и их сочетанием. Во вторую группу были включены 86 пациентов с приобретенной тромбофилией. Группу 3 составили больные, у которых результаты диагностического обследования свидетельствовали об отсутствии признаков тромбофилии.

В случае выявления нескольких факторов риска ТВВ у одного пациента, включение их в группы исследования осуществляли следующим образом.

При выявлении ХМПЗ в сочетании с наследственной тромбофилией, пациента включали в группу 2, поскольку наличие заболевания системы крови требует назначения циторедуктивной терапии, которая существенно влияет на клинические и лабораторные характеристики заболевания в течение всего периода комплексного лечения таких больных.

При наличии у больного одного или нескольких локальных факторов риска на фоне выявленного протромботического состояния (наследственной или приобретенной тромбофилии) пациент был отнесен к первой или второй группе исследования соответственно. Локальные факторы риска рассматривали в качестве «триггеров» проявлений тромбофилии, одним из которых является развитие ТВВ.

В таблице 2.9 представлены группы больных в зависимости от использованных методов лечения и основного этиологического фактора тромбоза.

Таблица 2.9.

Распределение больных в зависимости от использованных методов лечения

Группы больных	Больные, которым проводилось хирургическое лечение		Больные, которым проводилось эндоскопическое лечение		Больные, которым проводилось консервативное лечение	
	абс.	%	абс.	%	Абс.	%
Группа 1 (n=95)	73	25,6	5	1,8	17	6,8
Группа 2 (n=86)	60	21,1	11	3,9	15	5,3
Группа 3 (n=104)	79	27,7	22	7,7	3	1,1
Всего	212	74,4	38	13,3	35	12,3

Как видно, оперативное лечение было выполнено 212 больным (74,4%), эндоскопические методы (ЭЛ, ЭС) использовали в лечении 38 пациентов (13,3%), консервативное лечение было выполнено в 35 наблюдениях (12,3%).

Распределение больных в зависимости от использованных методов лечения представлено в таблице 2.10.

Таблица 2.10.

Распределение больных по виду выполненного вмешательства

Вид лечения		Количество больных (n = 285)		Всего	
		абс.	(%)	абс.	%
ПКШ	МКА	74	26,0	96	33,7
	СРА	17	6,0		
	СРА+ГТА	5	1,8		
ГТ	ГТА	84	29,5	116	40,7
	ГТТ	11	3,9		
	ГТА+СЭ	18	6,3		
	ГТТ+СЭ	3	1,1		
Эндоскопическое лечение	ЭЛ	28	9,8	38	13,3
	ЭС	10	3,5		
Консервативная терапия		35	12,3	35	12,3

Выбор метода лечения осуществляли на основании результатов эндоскопического исследования (оценивали локализации и размеры ВРВ в пищеводе и желудке, вероятность развития рецидива ПЖК), а также данных УЗИ брюшной полости, дополненной, при необходимости, МСКТ-ангиографией (оценивали локализацию ТВВ, распространенность тромбоза на притоки ВВ, диаметр и топографию сосудов портальной системы). При выборе оперативного пособия предпочтение отдавали выполнению шунтирующих операций как наиболее радикальному способу лечения. В качестве показаний к хирургическому вмешательству рассматривали высокую вероятность возникновения (рецидива) кровотечения, локализацию ВРВ большого диаметра (III степени) в пищеводе и в желудке, с распространением на кардиальный отдел, дно и тело желудка.

В случае выявления нетромбированных притоков ВВ (верхней брыжеечной вены, селезеночной вены) достаточного диаметра (min 7-8 мм) в качестве метода выбора рассматривали выполнение операции ПКШ, которые были произведены 96 больным, что составляет 33,7% от общего количества выполненных вмешательств.

При этом мезентерикокавальные анастомозы были выполнены 74 пациентам (26,0%), спленоренальные – 22 (7,8 %). 5 больным спленоренальное шунтирование было дополнено гастротомией с прошиванием ВРВ пищевода и желудка по причине пограничного диаметра анастомоза. Анастомозы выполняли по методу «бок в бок» или «Н»-типа – с интерпозицией синтетического протеза сосуда (d= 9-10 мм), производитель НПК «Экофлон». Этапы выполнения шунтирующих операций были основаны на принципах, разработанных Ерамишанцевым А.К. (1983), Лебезевым В. М., Мусиным Р. А., Гунзыновым Г. Д. Цель операции – создание анастомоза между двумя сосудами – из портальной венозной системы и из системы нижней полой вены. Это обеспечивает уменьшение или нормализацию уровня портального давления, снижая выраженность ПГ и угрозу развития пищеводно-желудочного кровотечения (рисунки 2.2-2.5).

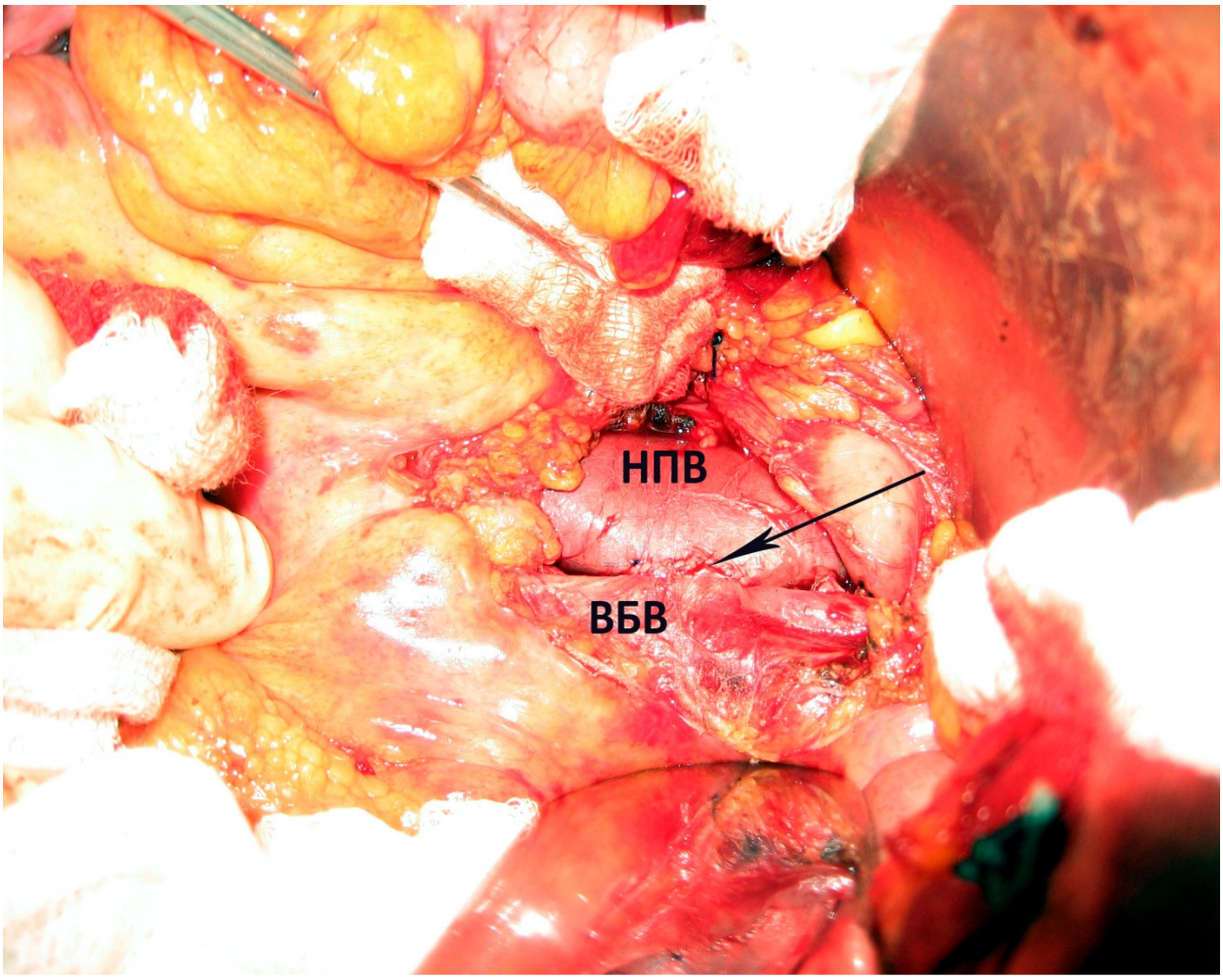

Рисунок 2.2. Мезентерикокавальный анастомоз «бок в бок» (стрелка). Интраоперационная фотография. НПВ – нижняя полая вена; ВБВ – верхняя брыжеечная вена

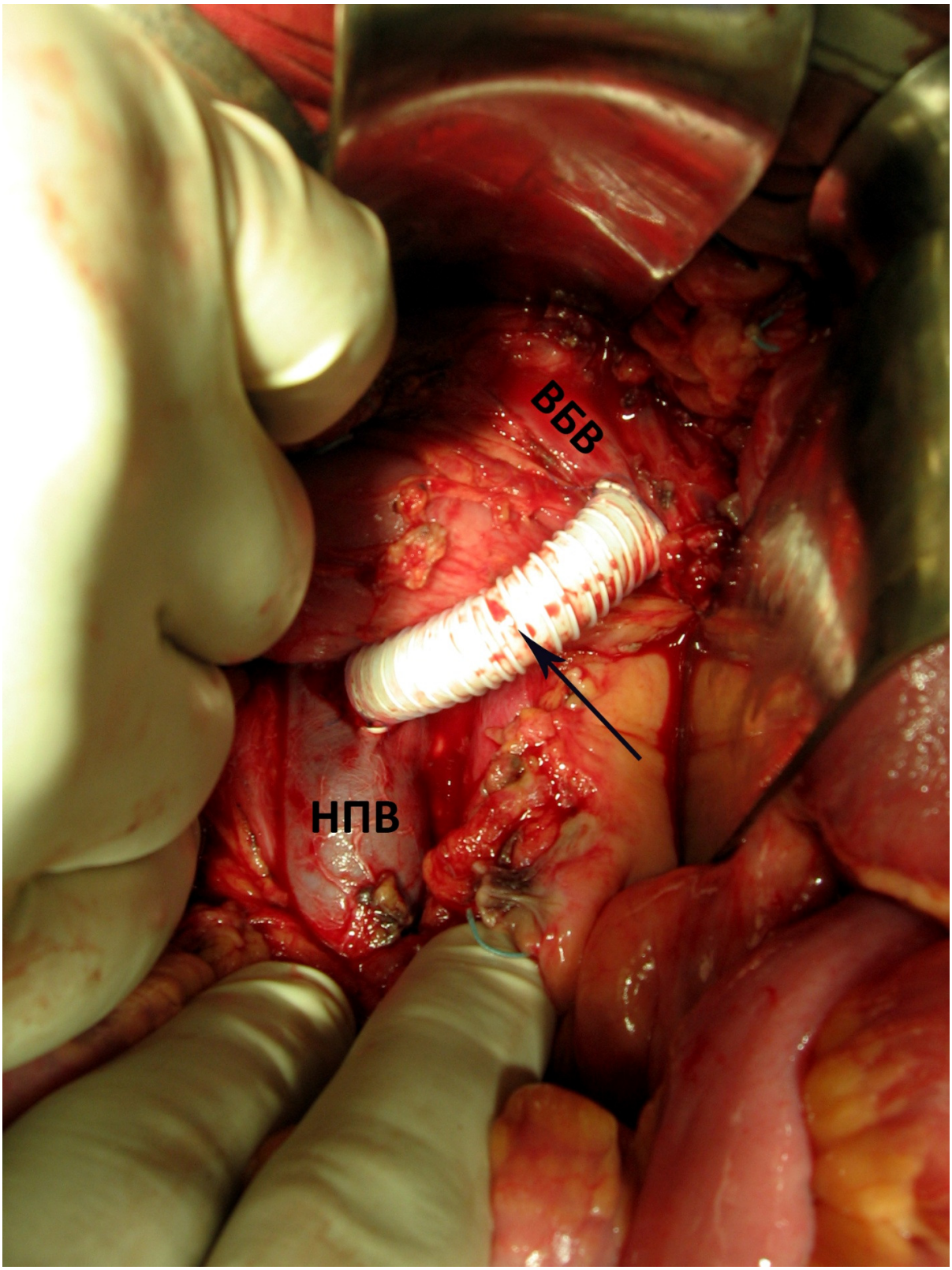

Рисунок 2.3. Мезентерикокавальный анастомоз «Н»-типа с интерпозицией синтетического армированного сосудистого протеза (стрелка). Интраоперационная фотография. НПВ – нижняя полая вена; ВБВ – верхняя брыжеечная вена

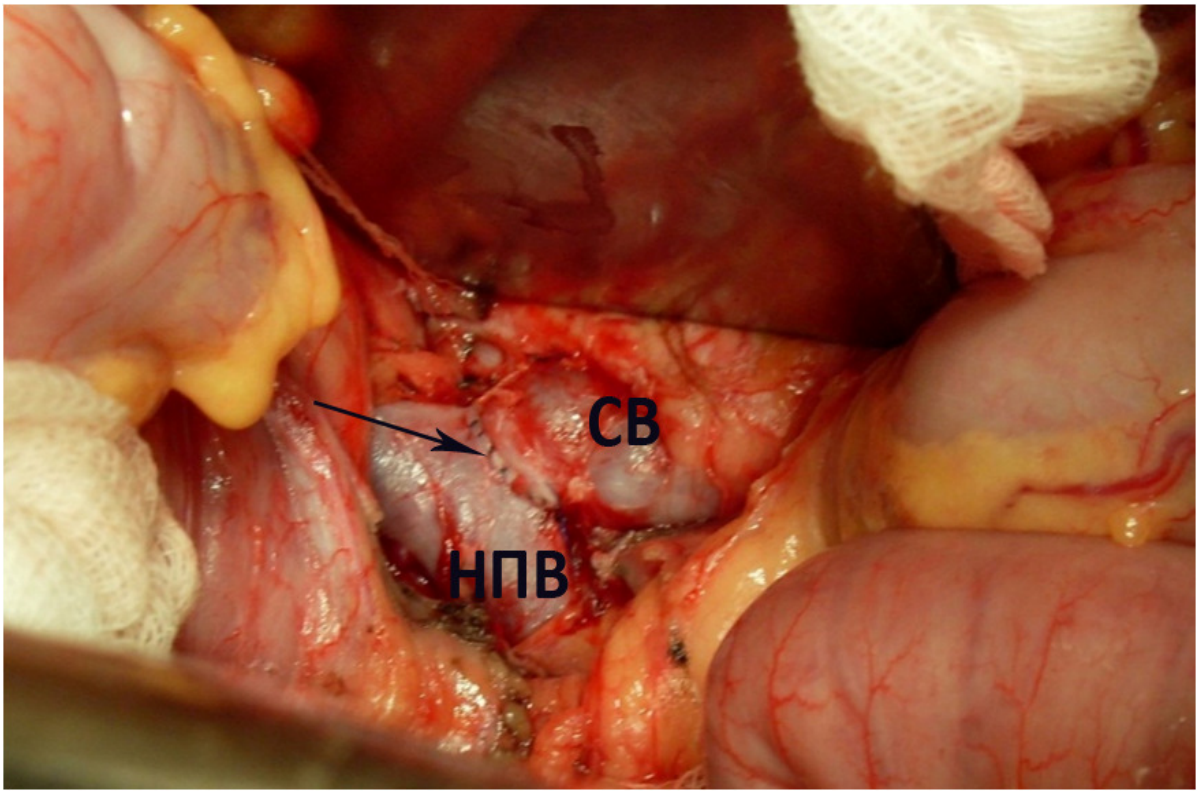

Рисунок 2.4. Спленоренальный анастомоз «бок в бок» (стрелка). Интраоперационная фотография. НПВ – нижняя полая вена; СВ – селезеночная вена

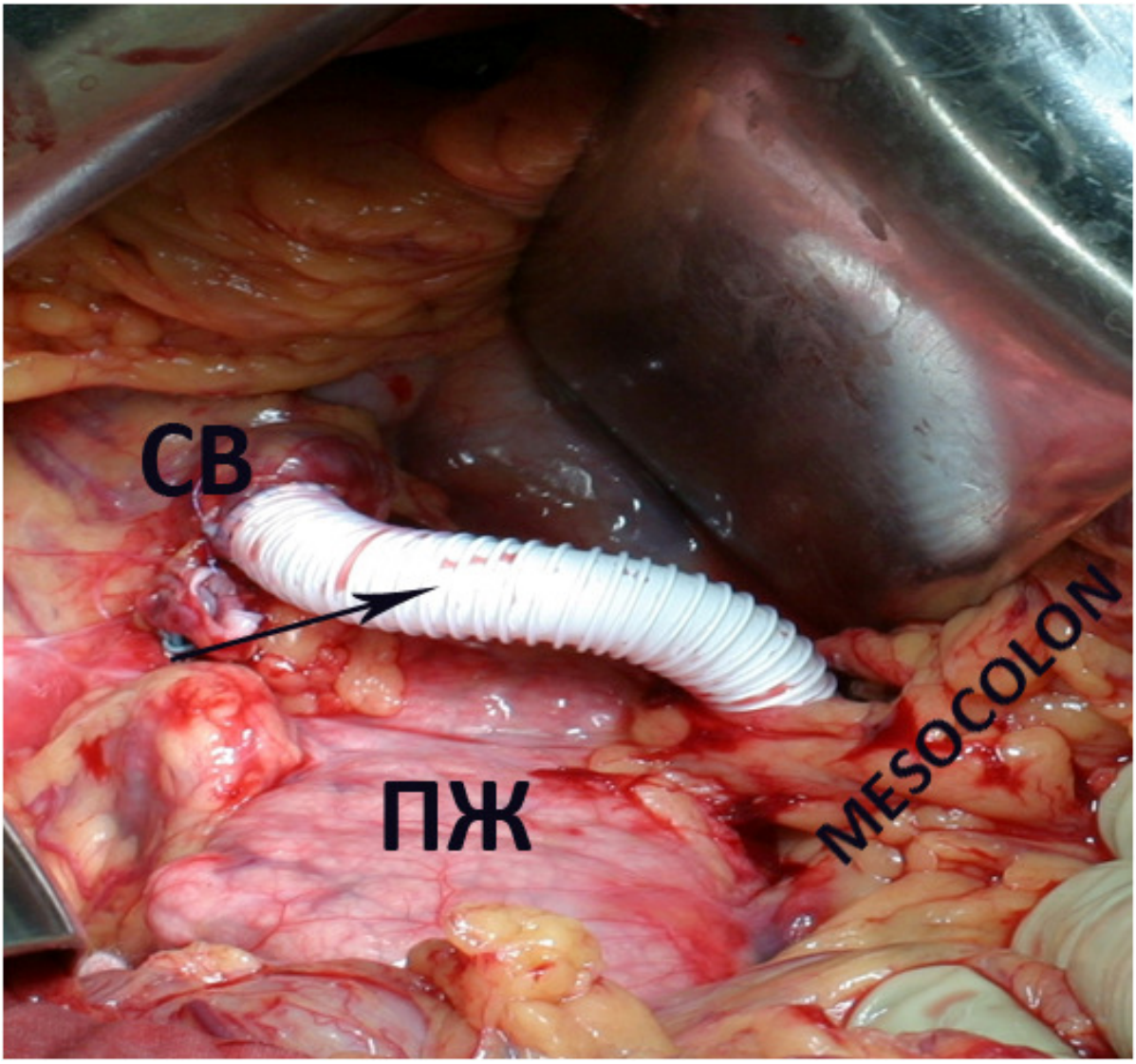

Рисунок 2.5. Спленоренальный анастомоз «Н»-типа с интерпозицией синтетического армированного сосудистого протеза (стрелка), сформированный между селезеночной веной (СВ) и нижней полой веной (прикрыта брыжейкой ободочной кишки (mesocolon)). Интраоперационная фотография. ПЖ - паренхима поджелудочной железы

Не всегда представлялось технически возможным выполнить шунтирующую операцию. При этом основным ограничивающим фактором является тотальный тромбоз портальной системы, отмеченный у 120 (42,0%) больных. Кроме того, у части пациентов в анамнезе были такие вмешательства, как резекция селезенки, спленэктомия, эмболизация селезеночных сосудов и др. В результаты их выполнения организм был лишен сосуда, пригодного для шунтирования, в ряде случаев единственного, подходящего для этой цели. Еще одним фактором было ранее выполненное ПКШ, после чего к моменту обследования происходил тромбоз шунта, в то время как иных сосудов, пригодных для создания анастомоза, у этих пациентов не было. Наконец, у части больных изначально отсутствовали сосуды подходящего диаметра для выполнения шунтирующего вмешательства, что было обусловлено индивидуальными анатомическими особенностями.

Таким образом, значительной доле больных не представлялось возможным выполнение ПКШ, которое могло бы адекватно разгрузить портальную систему. 116 (40,7%) больным была произведена гастротомия с прошиванием ВРВ желудка и абдоминального отдела пищевода по методу М.Д. Пациоры (1965). Эту операцию в отдельных случаях дополняли деваскуляризацией желудка (рисунок 2.6).

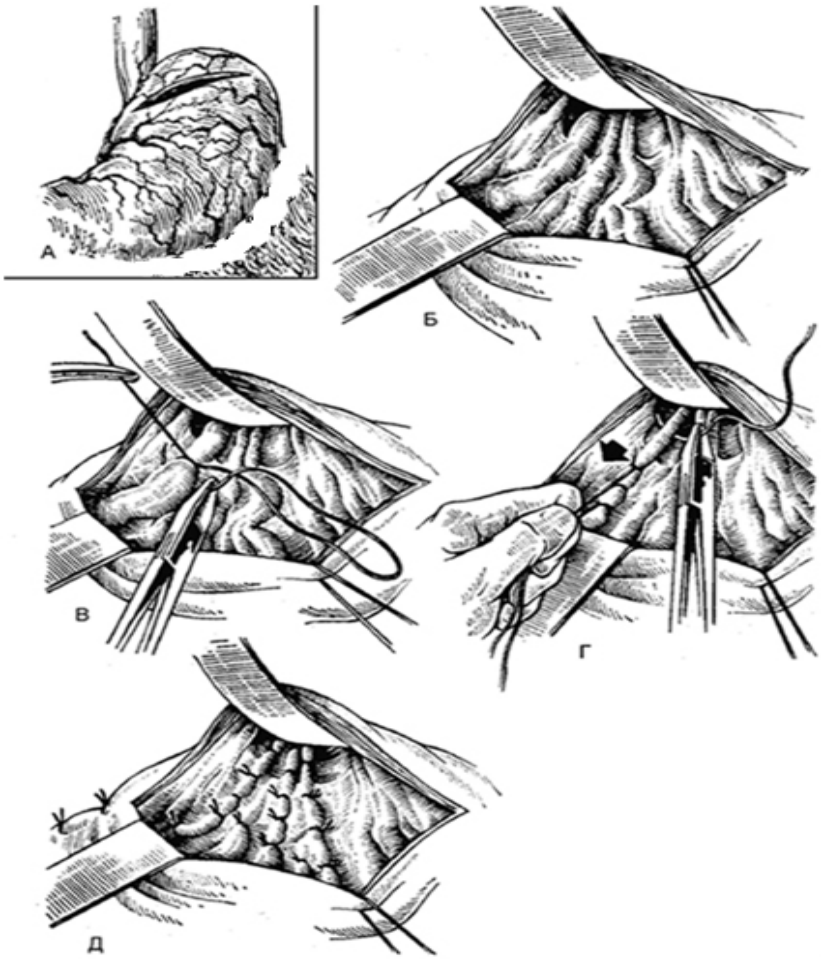

Рисунок 2.6. Этапы выполнения гастротомии с прошиванием варикозно расширенных вен пищевода и желудка [Нечаенко А.М., 2004]. А – гастротомия по передней стенке после выполнения деваскуляризации желудка; Б – в пищевод введен шпатель, передняя стенка желудка приподнята, видны варикозно расширенные вены кардиального отдела желудка, уходящие 4 стволами в пищевод; В – прошивание начинают с мощного ствола по малой кривизне; Г – подтягиванием за лигатуру низводят слизистую и прошивают вены абдоминального отрезка пищевода; Д – все видимые стволы варикозных вен прошиты на протяжении.

Из них у 21 пациента (8,4 % из всех прооперированных) операция сочетались с выполнением СЭ. Показанием к СЭ был гигантский размер селезенки, которая в ряде случаев занимала более двух третей брюшной полости. При этом не представлялось возможным выполнение полноценного прошивания варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Прошивание этих вен в сочетании с выполнением СЭ было необходимо только у пациентов двух первых групп (с наследственной либо приобретенной тромбофилией), тогда как больным третьей группы СЭ не выполнялась.

У 14 больных при выполнении операции М.Д. Пациоры в качестве доступа использовали торакотомию в VII или VIII межреберье слева и диафрагмотомию с обнажением стенки фундального отдела желудка, поскольку у этих пациентов был выявлен массивный спаечный процесс после ранее перенесенных вмешательств на органах брюшной полости. При этом техника выполнения основного этапа операции не отличалась от вышеописанной, за исключением того, что при трансторакальной гастротомии не производили деваскуляризацию желудка.

При локализации ВРВ преимущественно в пищеводе, осуществляли эндоскопическое лигирование (ЭЛ) или склеротерапию (ЭС). Последняя была выполнена 10 больным с ВРВ пищевода I-II степени**.** ЭС, как правило, проводилось с целью достижения гемостаза при продолжающемся кровотечении или же как мера профилактики кровотечения при наличии угрозы его возникновения. Процедуру выполняли путем паравазального склерозирования, для чего в подслизистый слой возле варикозной вены, выступающей в просвет пищевода, вводили по 20-40 мл 0,5% раствора полидоканола (этоксисклерола) (Kreussler Pharma, Германия) с помощью введенного в эндоскоп инъектора.

Отек подслизистого слоя пищевода, развивающийся непосредственно после такой процедуры, вызывал сдавление ВРВ и прекращение по ним кровотока. Позже (на 14-21 сутки) в месте введения препарата образовывался соединительнотканный рубец, который вовлекал ствол ВРВ (рисунок 2.7).

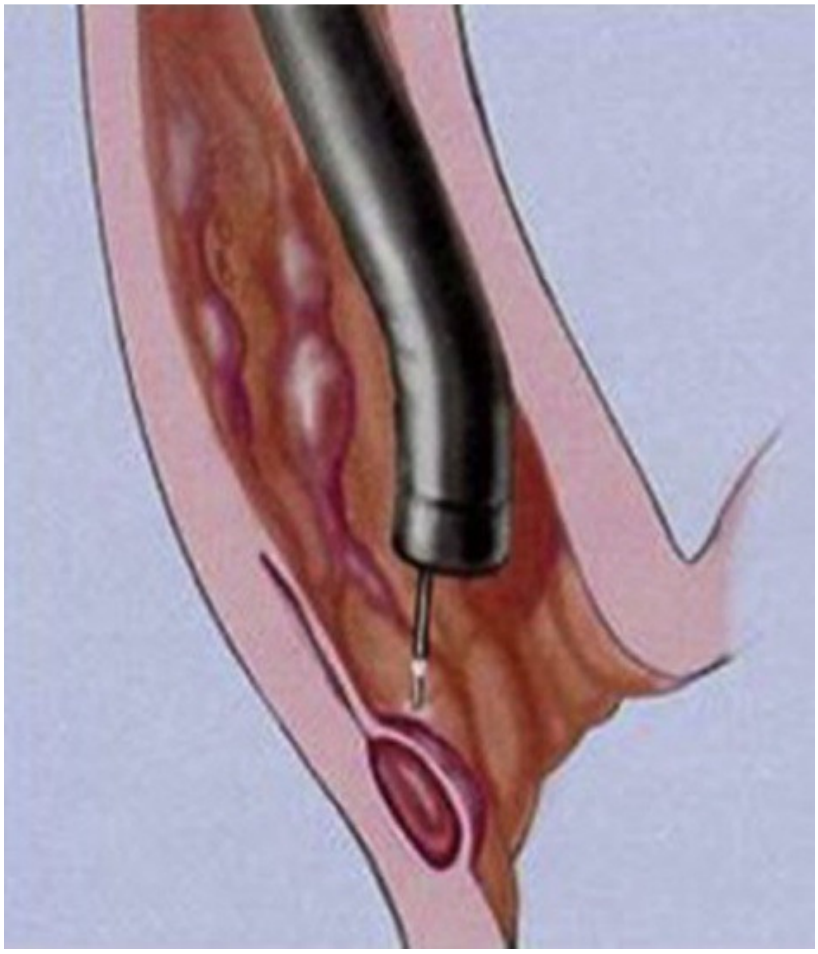

Рисунок 2.7. Схема эндоскопического склерозирования варикозных вен пищевода [Aabakken L., 2008]. Через специальную иглу в область варикозного узла вводится склерозирующий агент, который создает отек тканей, спадение вены с последующим фиброзом

ЭЛ ВРВ пищевода и желудка использовали как меру «первой линии» для остановки и профилактики кровотечения, а также для достижения эрадикации ВРВ пищевода после операций азигопортального разобщения в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде (рисунки 2.8-2.10).

Этот вариант вмешательства был осуществлен у 28 больных (9,8%) с локализацией ВРВ преимущественно в пищеводе. Выполнение такой операции производили с применением специальной насадки-лигатора MBL-10-F (Wilson Cook MedicalInc) с 10 закрепленными на ней кольцевидными латексными лигатурами. После установки лигатора на эндоскоп, последний вводили в пищевод. Лигирование выполнялось от зубчатой линии и далее – по спирали, снизу вверх. При этом эндоскоп извлекали постепенно: лигатор подводили к выступающему в просвет пищевода стволу ВРВ, с помощью аспиратора втягивали его в цилиндр, в этот момент сбрасывали латексную лигатуру на варикозный узел. Аспирацию прекращали, освобождая из аппарата лигированный узел (рисунок 2.8).

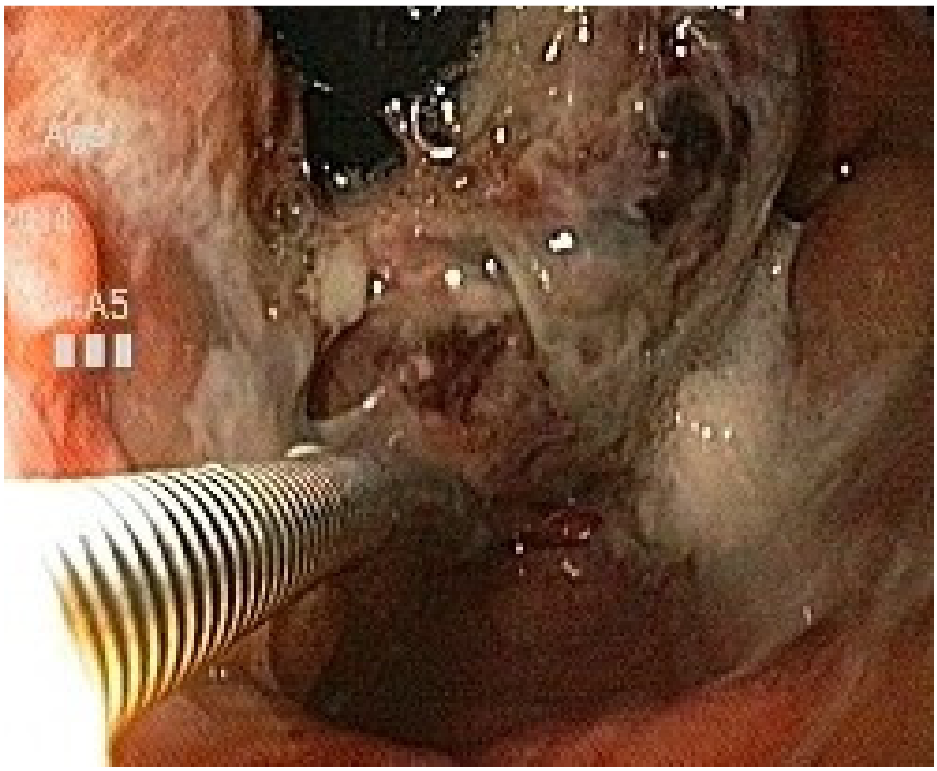

Рисунок 2.8. Эндоскопическая склеротерапия (интраоперационная фотография). К варикозному узлу кардии со сгустком крови на поверхности введена игла, по каналу которой вводится склерозирующее вещество

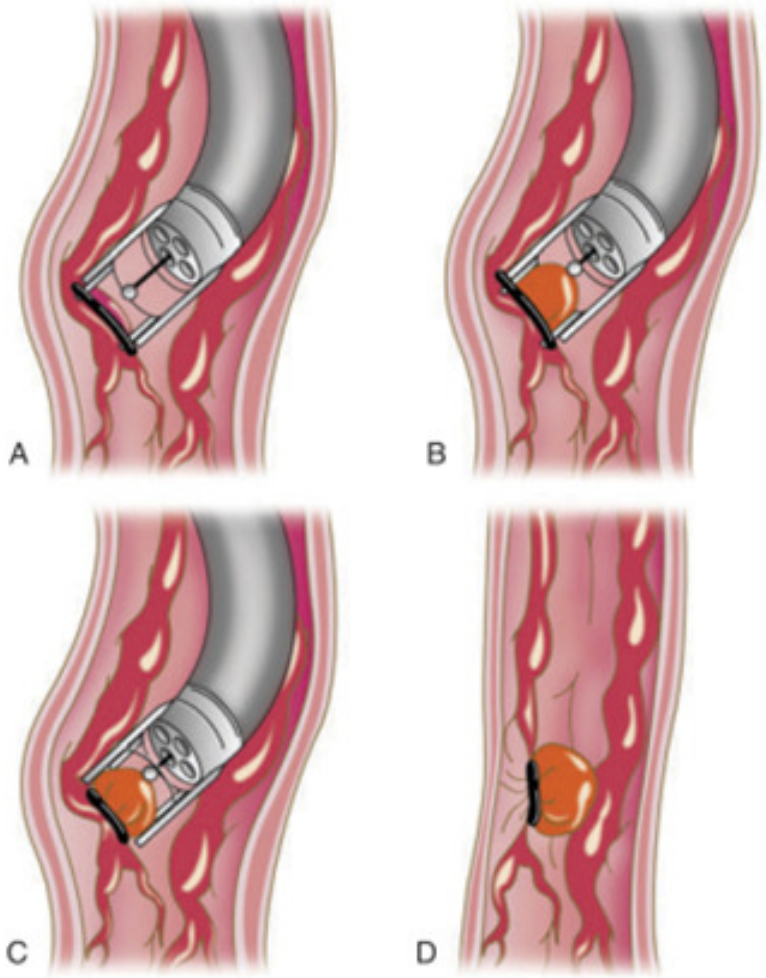

Рисунок 2.9. Схема эндоскопического лигирования варикозных вен [Cecil R.F. et al., 2007]. В полость специальной лигирующей насадки, закрепленной на эндоскопе, аспирируется венозный ствол, после чего на него накладывается и затягивается латексное кольцо или нейлоновая петля

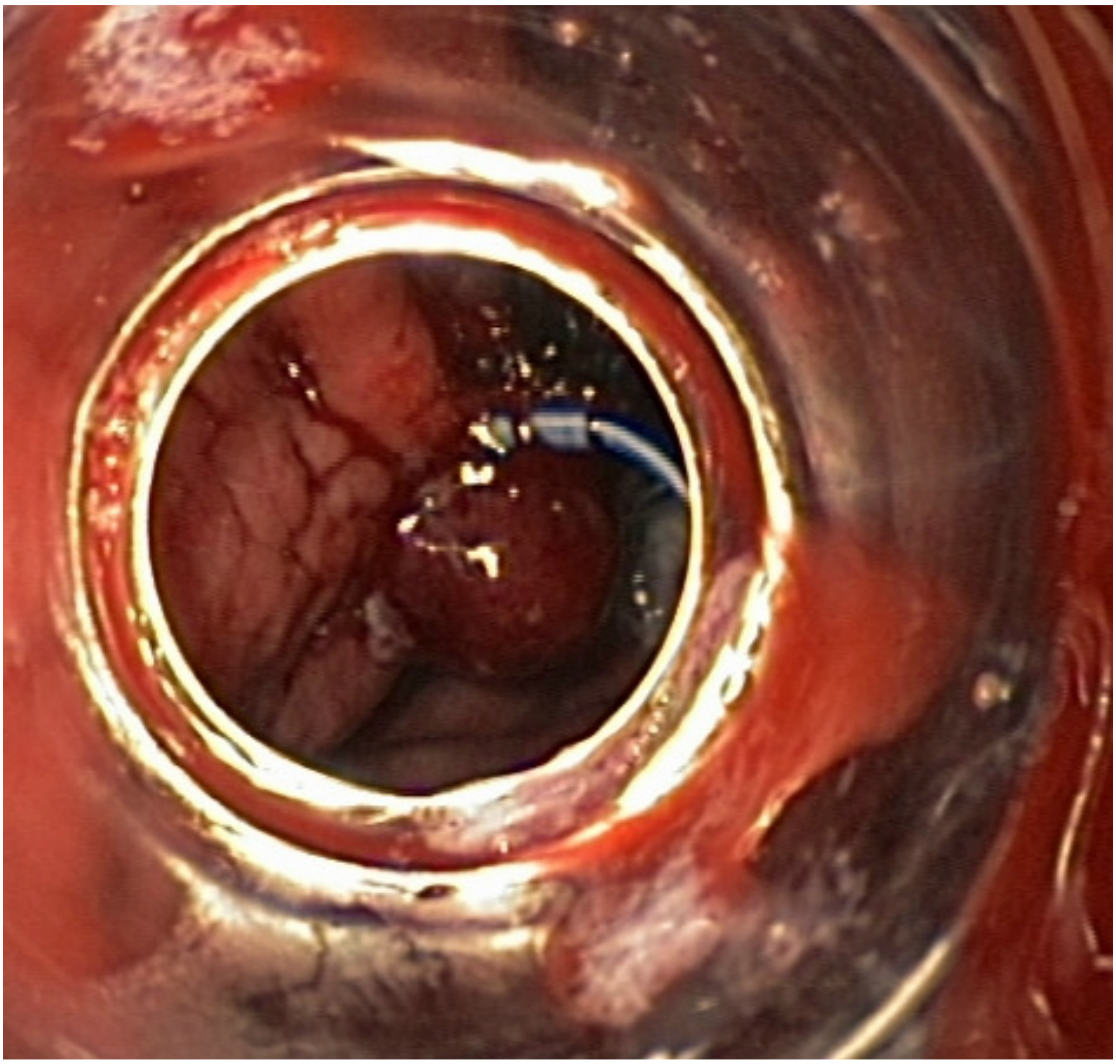

Рисунок 2.10. Эндоскопическое лигирование варикозных вен желудка (интраоперационная фотография). Из инверсионного положения эндоскопа на варикозный узел кардии наложена и затянута нейлоновая петля

Таким же образом накладывали все лигатуры, при этом для предотвращения развития дисфагии в послеоперационном периоде, избегали наложения лигатур по окружности пищевода, то есть в одной поперечной плоскости.

В желудке ЭЛ выполняли с использованием нейлоновых петель (d=13 мм) устойчивых к действию желудочного сока, с помощью лигирующего устройства «Olympus HX-21L-1». При этом к дистальному концу эндоскопа крепили пластиковую насадку, по его каналу проводили лигатор, с помощью

которого затягивали петлю. Петлю укладывали в специальную выемку на внутреннем крае насадки, после чего варикозный узел аспирировался внутрь насадки, петля затягивалась до упора. Затем ее отстреливали, таким образом, варикозный узел освобождали. Такое комбинированное ЭЛ было осуществлено в плановом порядке 9 больным.

В комплексе мероприятий по лечению пациентов, у которых при поступлении были выявлены признаки ПЖК, важнейшей составляющей является консервативная терапия. Комплексное консервативное лечение включало: постановку зонда-обтуратора при необходимости, проведение инфузионной терапии, направленной на восполнение объема циркулирующей крови, коррекцию водно-электролитных и кислотно-основных нарушений, трансфузию свежезамороженной плазмы и эритроцитарной массы, применение неселективных β-адреноблокаторов или периферических вазодилататоров (нитроглицерин) для уменьшения уровня портального давления, осуществление антибактериальной профилактики лекарственными средствами широкого спектра действия и другие мероприятия.

После стабилизации состояния и коррекции последствий перенесенного кровотечения пациента готовили к хирургическому лечению, вариант которого определяли на основании результатов обследования. При выявлении той или иной формы наследственной или приобретенной тромбофилии, проводили комплексную специфическую терапию. Последняя включала назначение цитостатических (циторедуктивная терапия применялась у больных с ХМПЗ и включала назначение гидроксикарбамида (гидреа)), антикоагулянтных (парентеральное введение низкомолекулярных гепаринов: эноксапарин натрия (клексан), надропарин кальция (фраксипарин) с последующим переходом на пероральный прием прямых ингибиторов тромбина (дабигатрана этексилат (прадакса) или ингибиторов фактора Ха свертывания (ривароксабан (ксарелто), апиксабан (эликвис)),

антиагрегантных препаратов (препараты клопидогреля (плавикс)), неселективных β-адреноблокаторов (пропранолол, карведилол) и др.

Препараты, их дозы, длительность применения, для специфического лечения назначали по согласованию с гематологами.

В качестве показаний к временной отмене АКТ в послеоперационном периоде выступали геморрагические осложнения (эрозивное или варикозное ПЖК, внутрибрюшное кровотечение и пр.). Консервативное лечение проведено 35 больным.

При анализе непосредственных результатов лечения учитывали эффективность гемостаза, отсутствие рецидивов пищеводно-желудочных кровотечений, динамику лабораторных показателей (уровни гемоглобина и гематокрита, количество эритроцитов и тромбоцитов в крови, а также значения биохимических показателей и параметров гемостаза).

У 285 больных, которым проводилось оперативное, эндоскопическое или консервативное лечение, результаты оценивали также по частоте летальных исходов, частоте и выраженности послеоперационных осложнений.

При анализе отдаленных результатов лечения учитывали частоту рецидивов ПЖК, динамику частоты ВРВ в пищеводе и желудке, частоту рецидивов тромбоза в портальной системе (в том числе портокавального анастомоза) и в сосудах другой локализации.

Также оценивали частоту повторных вмешательств у больных ВПГ и общую выживаемость пациентов в течение 10 лет после хирургического лечения.

Отдаленные результаты лечения были изучены 280 больных на основании проведения повторных консультаций в динамике, включая выполнение эндоскопического, ультразвукового исследований и, при необходимости, МСКТ-ангиографии брюшной полости, проведенных в ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровксого». У пяти пациентов произвести оценку отделенных результатов лечения не представлялось возможным: у 3

больных – по причине потери связи с ними (смена места жительства); 2 больных отказались предоставлять какие-либо сведения о своем состоянии.

После выписки из стационара всем больным было назначено комплексное специфическое лечение (антиагрегантная или антикоагулянтная терапия). Больным с заболеваниями системы крови терапию дополняли при необходимости назначением цитостатических препаратов.

Часть пациентов по различным причинам самостоятельно отказались от регулярного выполнения предписаний специфического лечения в отдаленном периоде наблюдения. В связи с этим в зависимости от использованного подхода к лечению больные были подразделены на группы, представленные в таблице 2.11:

- группа А (n=89) больные, получавшие антиагрегантную терапию (при необходимости в сочетании с цитостатической терапией);

- группа В (n=127) – получавшие антикоагулянтную терапию (при необходимости в сочетании с цитостатической терапией);

- группа С (n=64) – отказавшиеся от лечения.

В результате такого распределения в первую группу включали больных, получавших антиагрегантную терапию – клопидогрель. Во вторую группу были включены пациенты, которым проводилась АКТ – препараты низкомолекулярного гепарина с последующим переводом на пероральные антикоагулянты: антагонисты витамина К (варфарин натрия) с целевым значением МНО до 2,5-3 или ингибиторы тромбина – дабигатрана этексилат (прадакса) или прямые ингибиторы фактора свертывания Ха – ривароксабан (ксарелто), апиксабан (эликвис).

В третью группу включали больных, отказавшихся от лечения.

В случае выявления ХМПЗ пациентам назначали циторедуктивную терапию (гидроксимочевину), при этом показания к проведению такого лечения и дозу лекарственного средства определяли совместно с гематологом.

Таблица 2.11

Распределение больных в зависимости от проводимого консервативного специфического лечения в отдаленном периоде (n = 280)

Вариант лечения	Количество больных	
	абс.	отн. (%)
Группа А (ААТ)	89	31,7
Группа В (АКТ)	127	45,3
Группа С Отказ от специфического лечения	64	23,5

На заключительном этапе работы осуществлено дополнительное сравнение результатов лечения 88 больных ВПГ в отдаленном периоде. Пациенты были распределены на группы:

- основная группа – 32 пациента, которые проходили обследование и лечение в течение последних 5 лет (2009-2014 гг.), и которым был выполнен весь комплекс лечебно-диагностических мероприятий в соответствии вышеизложенным алгоритмом ведения больных с ВПГ: комплексное обследование на предмет выявления факторов риска (наследственных и приобретенных тромбофилий), диагностический комплекс для определения топографии и распространения тромбоза, диаметра и степени варикозно расширенных вен (эндоскопия), лабораторная диагностика, консультации специалистов различного профиля, индивидуальный подход к выбору метода хирургического лечения, комплекс реабилитационных мероприятий после операции);

- группа сравнения – 56 больных, которые проходили обследование и лечение в более ранний период (1998-2003 гг.) и, в силу различных причин (в первую очередь, недостаточного развития, внедрения и применения

технологий обследования и лечения данной категории пациентов, а также неправильной постановки первоначального диагноза), получали неадекватный, по современным представлениям, объем обследования и лечения.

Сравнивали частоту развития осложнений в течение 5 лет и повторных вмешательств, выполненных у пациентов в этот период.

2.5 Методы исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, было проведено обследование, включавшее стандартные общеклинические методы: электрокардиографию, рентгенографию грудной клетки, спирометрию, эхокардиографию.

Общий анализ крови (ОАК) позволял оценить степень анемии, наличие или отсутствие гиперспленизма. Результаты биохимического анализа крови с оценкой концентраций свободного и связанного билирубина, общего белка, альбумина, аланиламинотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП), α-амилазы, креатинина, глюкозы – позволяли прежде всего оценить функциональное состояние печени у обследуемых больных.

Оценивали также состояние свертывающей системы крови путем проведения коагулографии, включавшей показатели АЧТВ, ПТИ, МНО, уровень фибриногена, показатели агрегации тромбоцитов.

ЭГДС использовали в качестве основного метода диагностики, позволявшего оценить наличие, степень выраженности ВРВ пищевода и желудка, выявить источник пищеводно-желудочного кровотечения (при его наличии) и распознать признаки угрозы его развития, оценить изменения слизистой верхних отделов ЖКТ. С помощью этого метода оценивали ближайшие и отдаленные результаты лечения больных, а также

необходимость проведения дополнительных лечебных мероприятий: эндоскопического или оперативного лечения. Контрольные эндоскопические исследования выполняли в соответствии со стандартом клиники: Первое контрольное обследование через 3 месяца после выписки из стационара, далее – на основании результатов этого исследования: при отсутствии данных об угрозе кровотечения, ВРВ 1 степени – через 1 год; при наличии ВРВ 2 степени – спустя 6 месяцев.

Эндоскопическое исследование проводили с помощью эндоскопов «Olympus» и «Fujinon» (Япония) в соответствии с используемым в клинике алгоритмом [Шерцингер А.Г., 1986; Чаушев Н.П., 1987; Жигалова С.Б., 2011].

Наличие, диаметр и топографию ВРВ оценивали по классификации А. Г. Шерцингера (1986) и С. Б. Жигаловой (2011), включающей 3 степени их расширения и 4 типа локализации:

1 степень – диаметр от 2 до 3 мм;

2 степень – диаметр от 4 до 5 мм;

3 степень – диаметр более 5 мм.

ВРВ в пищеводе охватывало его нижнюю треть, нижнюю и среднюю трети или же наблюдалось на всем его протяжении. В желудке ВРВ обнаруживались в кардиальном отделе, распространялись на его малую и большую кривизну, а также тело и фундальный отдел.

I тип – ВРВ пищевода с распространением на кардиальный и субкардиальный отделы малой кривизны желудка (соответствует «GOV 1» по Sarin S.K. et al., 1992);

II тип – ВРВ пищевода с распространением на большую кривизну по направлению к фундальному отделу желудка. (соответствует «GOV 2» по Sarin S.K. et al., 1992);

III тип – изолированные ВРВ фундального отдела желудка (соответствует «IGV 1» по Sarin S.K., et al. 1992);

IV тип – изолированные эктопические узлы тела, антрального отдела желудка, двенадцатиперстной кишки (соответствует «IGV 2» по Sarin S.K. et al., 1992).

У значительной доли больных были выявлены ВРВ пищевода на всем его протяжении с распространением на малую, большую кривизну и дно желудка, что расценивалось нами в качестве сочетания I и II типов ВРВ, то есть «тотального варикоза» пищевода и желудка. Эктопические ВРВ антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки (IV тип) выявлялись также в сочетании с поражением пищевода, кардии, тела и дна желудка (сочетание I, II, III и IV типов ВРВ).

При проведении ЭГДС пациентам без клинической картины кровотечения оценивали угрозу его возникновения. При этом кроме локализации и степени расширения варикозно расширенных вен оценивали следующие факторы:

-наличие васкулопатии – такие изменения слизистой оболочки, как «красные маркеры», «пятна красной вишни», «суперварикcы» («red wale markings», «cherry red spots», «varices overlying varices », «red plugs») [Борисов А.Е. и др. 2001; Sarin S.K., et al., 1989; 1996];

- признаки воспалительных изменений в слизистой пищевода и желудка (наличие эрозивного, эрозивно-язвенного гастрита и/или эзофагита).

Повторное выполнение ЭГДС проводили пациентам, поступившим с картиной продолжающегося ПЖК, у которых верифицировать источник и произвести экстренный эндоскопический гемостаз не представлялось возможным. Этим больным перед повторной эндоскопией с целью гемостаза осуществляли постановку зонда-обтуратора Блекмора, в дальнейшем проводили комплексную интенсивную терапию, направленную на стабилизацию состояния пациента, затем исследование повторяли.

УЗИ с допплерографическим исследованием сосудов органов брюшной полости также производили всем больным, включенным в исследование.

Метод позволял оценить проходимость сосудов портальной системы (основной критерий включения), их диаметр и параметры кровотока (рисунки 2.11, 2.12). Оценивали также размеры и структуру паренхимы печени, селезенки, поджелудочной железы и почек (в том числе с целью исключения опухолевого поражения), наличие асцита и пр. Исследование выполняли на аппаратах ультразвуковой диагностики «Aloka» (Япония) и «Siemens» (Германия).

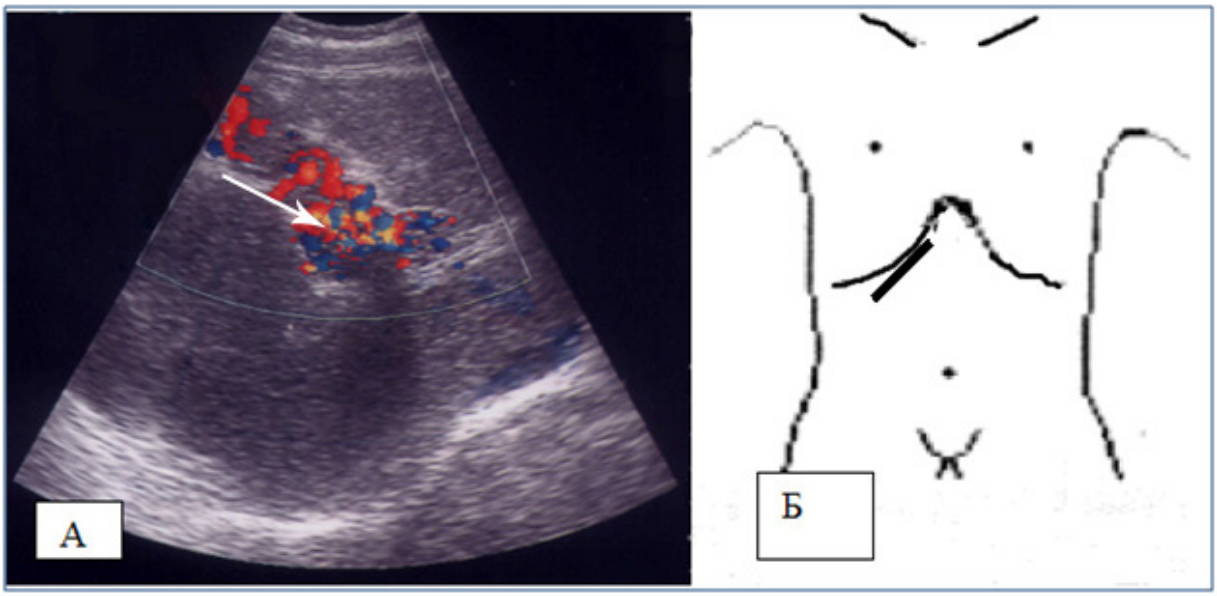

Рисунок 2.11. А. Ультрасонограмма в режиме ЦДК: в проекции воротной вены, вместо ее ствола, определяется сеть портопортальных венозных коллатералей с беспорядочным разнонаправленным кровотоком – портальная кавернома (стрелка), истинный ствол воротной вены отсутствует. Б. Положение ультразвукового датчика во время исследования

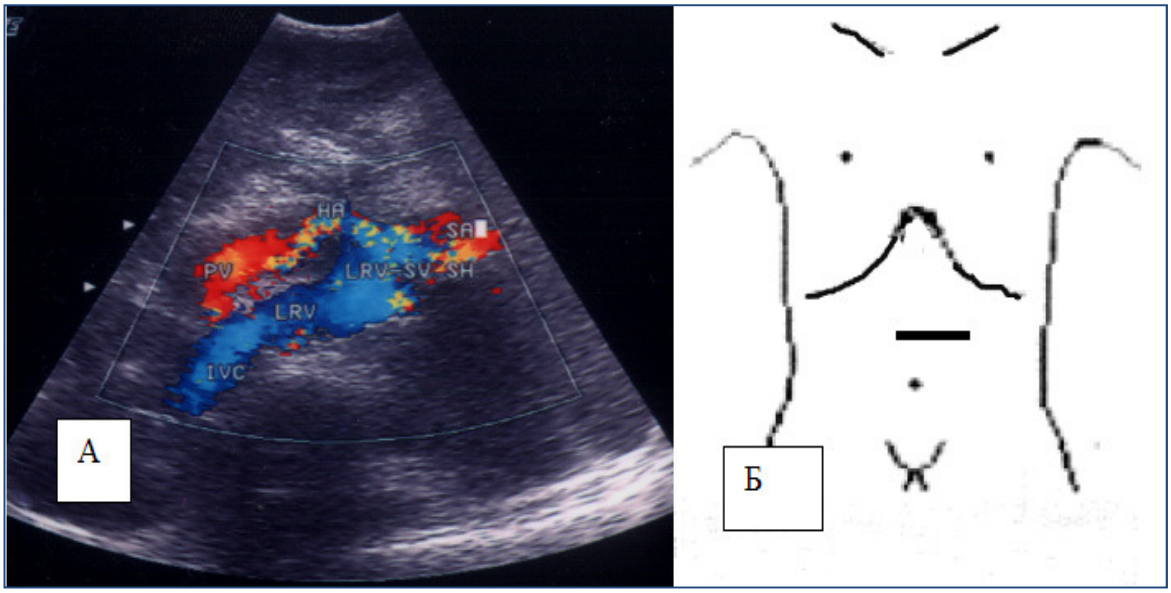

Рисунок 2.12. А. Ультрасонограмма больного после спленоренального шунтирования (послеоперационный контроль): между левой почечной (LRV) и селезеночной (SV) веной определяется проходимый шунт с турбулентным кровотоком. PV – Воротная вена; HA – собственная печеночная артерия; SA – селезеночная артерия; LRV-SV SH – спленоренальный шунт (между левой почечной веной и проксимальным участком селезеночной вены); IVC – нижняя полая вена. Б. Положение ультразвукового датчика во время исследования

143 больным была проведена мультиспиральная компьютерная томография – ангиография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием для оценки границ распространения тромбоза, уточнения топографии сосудов портальной системы, их синтопии с нижней полой веной и ее основными притоками. Эта информация позволяла оценить возможность последующего выполнения селективного портокавального шунтирования. Исследование производили на мультиспиральных компьютерных томографах «Toshiba Aquilion One» (Япония) и «Siemens Definition Flash» (Германия). Для внутривенного контрастирования использовали рентгенконтрастный препарат «Йогексол» («Омнипак»). Полученные томограммы обрабатывали с помощью компьютерной

программы «АРИС «Multivox» (г. Москва), при этом была выполнена трехмерная реконструкция полученных изображений (рисунки 2.13, 2,14).

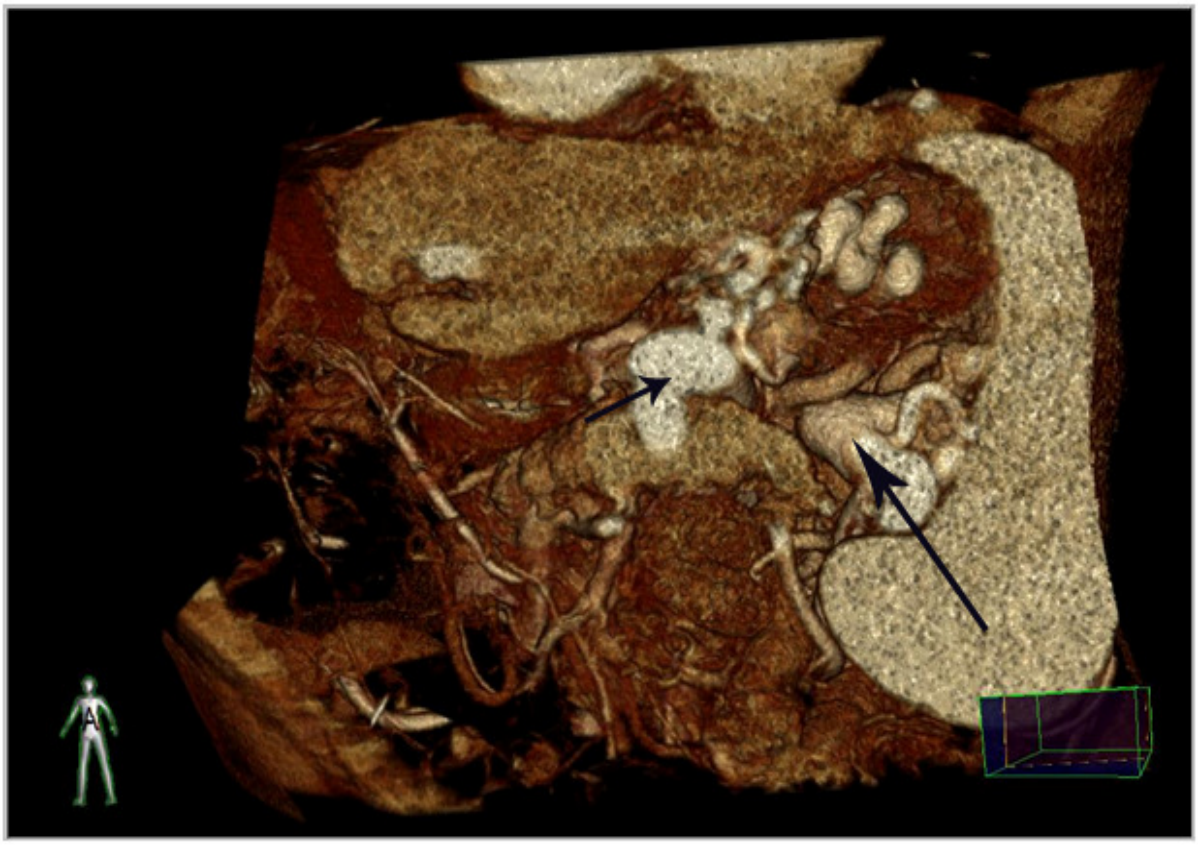

Рисунок 2.13. МСКТ-ангиография (реконструкция в режиме в режиме 3D) у больного с портальной гипертензией. Снимок позволяет оценить ауто- и синтопию левой почечной (короткая стрелка) и селезеночной (длинная стрелка) вен, а также их взаимоотношение с окружающими тканями, что, в свою очередь, позволяет определить возможность выполнения шунтирующей операции

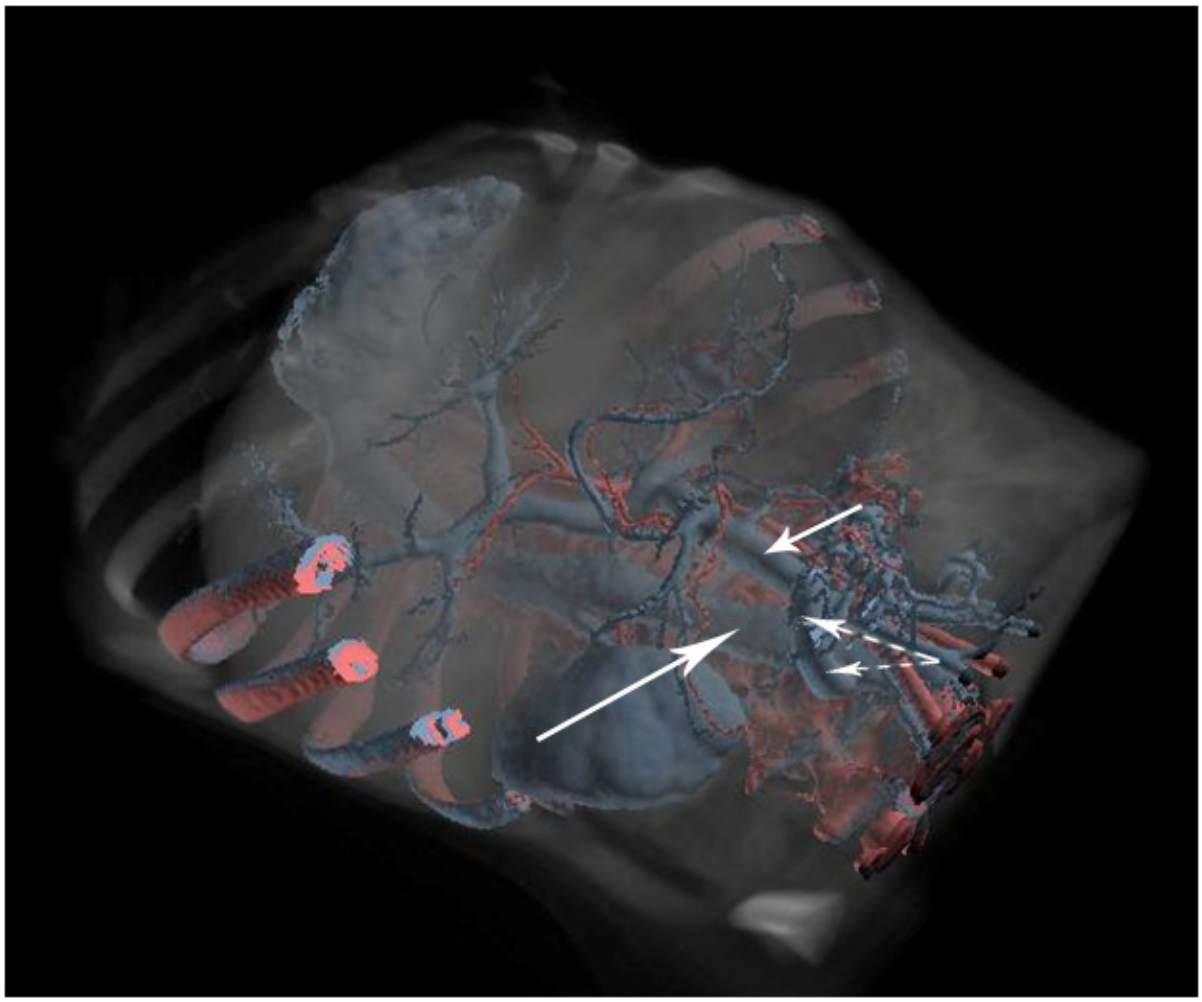

Рисунок 2.14. МСКТ-ангиография (реконструкция в режиме в режиме 3D) у больного с портальной гипертензией после мезентерикокавального шунтирования «Н»-типа (послеоперационный контроль). Между нижней полой веной (длинная стрелка) и основным притоком верхней брыжеечной вены (короткая стрелка) контрастирован проходимый шунт, выполненный с помощью синтетического сосудистого протеза (пунктирные стрелки)

УЗДГ и МСКТ-ангиографию сосудов брюшной полости использовали также в ходе контрольных обследований больных в ближайшем, а также в отдаленном периоде наблюдения.

Важнейшим этапом обследования больных, целью которого была верификация этиологического фактора внепеченочной портальной гипертензии, было обследование пациента на предмет наличия фонового

протромботического состояния (наследственной и приобретенной тромбофилии). Диагноз «наследственная тромбофилия» устанавливали на основании обнаружения полиморфизмов генов системы гемостаза, а также дефицита естественных антикоагулянтов и увеличения концентрации гомоцистеина плазмы, при этом выполняли анализ полиморфизмов генов системы свертывания крови, в который выявление мутации G20210A гена II фактора (протромбина), мутации G506A гена V фактора (Leiden), полиморфизма генов ингибитора активатора плазминогена (PAI-I), генов ферментов фолатного обмена (метилентетрагидрофолатредуктазы, метионинсинтазы и редуктазы метионинсинтазы), факторов свертывания VII и XII, фибриногена, тромбоцитарного рецептора фибриногена, тромбоцитарного гликопротеина 1β, интегринаα-2, P-селектин-лиганда гликопротеина (CD 162), C-реактивного белка.

Наличие у пациента тромбофилии диагностировали в следующих случаях:

- при обнаружении гомо- или гетерозиготной мутации одного из первых трех вышеперечисленных генов;
- выявлении у одного больного сочетания 4 и более других полиморфизмов;
- наличии сочетания мутаций генов ферментов фолатного обмена с верифицированным повышением уровня гомоцистеина в крови (гипергомоцистеинемия).

Молекулярно-генетическое исследование ДНК образцов венозной крови проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в лаборатории «Постгеномные и нанотехнологические инновации» («ПИННИ») и ООО НПФ «Литех» (г. Москва).

Оценку наличия дефицита естественных антикоагулянтов (антитромбина, протеинов «C» и «S»), который рассматривали в качестве фактором риска ТВВ. В случае выявления сниженного уровня этих факторов в плазме крови анализ повторяли, по меньшей мере, дважды. Для

исключения возможных ложноположительных результатов недостаточной выработки этих веществ печенью вследствие снижения ее белковосинтетической функции, достоверным считали сочетание пониженного уровня естественных антикоагулянтов с нормальными концентрациями альбумина и билирубина плазмы. Обязательным условием в момент исследования было отсутствие экзогенного введения альбумина и приема антикоагулянтных препаратов.

«Приобретенную тромбофилию» констатировали при выявлении у больного ХМПЗ, АФС или ПНГ.

1. При подозрении на ХМПЗ (обнаружение при ПЦР-диагностике полиморфизма V617F гена фермента JAK 2 и/или сочетания спленомегалии с отсутствием лабораторных данных, свидетельствующих о наличии гиперспленизма) с целью верификации диагноза выполняли трепанобиопсию красного костного мозга (подвздошной кости). Трепанобиоптаты фиксировали в забуференном нейтральном растворе формалина, декальцинировались в смеси Де Кастро и заливали в парафин. Окраску производили гематоксилином и эозином, применяли ШИК-реакцию, окраску по Ван-Гизон, импрегнацию срезов по Гомори.

2. Диагностика антифосфолипидного синдрома включала выявление одного из лабораторных критериев: волчаночного антикоагулянта, повышенного титра антикардиолипиновых антител классов IgM и IgG, антител классов IgM и IgG к β-2- гликопротеину.

3. Диагноз «пароксизмальная ночная гемоглобинурия» устанавливали на основании заключения гематолога ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ (выявление специфического фенотипа эритроцитов и гранулоцитов с использованием анти-CD59 и анти-CD55 антител с помощью цитометрического анализа).

Гистологическое исследование интраоперационных краевых клиновидных биоптатов левой доли печени выполняли 134 пациентам. При исследовании исключали цирротическое и опухолевое поражение печени

(основной критерий исключения). Оценивали степень выраженности других неспецифических изменений печеночной паренхимы. Биоптаты фиксировали в нейтральном забуференном формалине, заливали в парафин. Изготавливали срезы толщиной 3-5 мкм. Производили окраску гематоксилином и эозином и по методу Ван-Гизон.

2.6 Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов была выполнена с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA», версия 10.0.1011.6 (StatSoft, Inc., 2011).

Проверку данных на нормальность распределения осуществляли путем расчета критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Было установлено, что полученные индивидуальные показатели не являются нормально распределенными, поэтому для их оценки использовали непараметрические статистики. Парное сравнение количественных признаков осуществляли с использованием U-критерия Манна-Уитни, для множественных сравнений применяли H-критерий Крускала-Уоллиса.

Определение достоверности различий между качественными показателями было выполнено с использованием критерия χ^2(хи-квадрат).

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Для определения степени влияния факторов риска на изучаемые признаки рассчитывали показатель отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (95%ДИ).

При изучении отдаленных результатов лечения больных с ВПГ и ТВВ оценку частоты осложнений, повторных вмешательств и выживаемости больных проводили с применением метода Каплана-Майера. Для парного сравнения кривых Каплана-Майера использовали F-критерий Кокса.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ВПГ

3.1 Диагностика тромбофилий у больных с внепеченочной портальной гипертензией

В таблицах 3.1 и 3.2 приведены результаты обследования больных на наличие наследственных тромбофилий. Как видно из таблицы 3.1, чаще всего выявлялись гомо- и гетерозиготные мутации гена PAI-I: соответственно у 44 (15,4%) и 30 пациентов (10,5%). Мутации F5 были выявлены у 5 (1,8%) больных: гомозиготная и у 23 человек (8,1%) – гетерозиготная.

Таблица 3.1.

Частота выявления наследственных тромбофилий у больных с ВПГ (n=285)

Вариант тромбофилии	Гомозиготная мутация		Гетерозиготная мутация		Тромбофилии, диагностика которых не связана с определением генетического полиморфизма	
	абс.	%	абс.	%	Абс.	%
F2	-	-	7	2,5	-	-
F5	5	1,8	23	8,1	-	-
PAI-I	44	15,4	30	10,5	-	-
Антитромбин					7	2,5
Протеин С					14	4,9
ПротеинS					2	0,7
Гипергомоцистеинемия					8	2,8

Маркерами других тромбофилий, диагностика которых не связана с определением генетического полиморфизма, чаще всего выступали протеин «С» в 14 наблюдениях (4,9%). Тромбофилии, связанные с наследственным дефицитом антитромбина и гипергомоцистеинемией, были отмечены

соответственно у 7 (2,5%) и 8 (2,8%) пациентов. Дефицит протеина S был отмечен у 2 больных (0,7%).

Только у 36,5% больных не было выявлено маркеров тромбофилии. Частота сочетания нескольких факторов риска – полиморфизмов генов системы гемостаза и других маркеров системной тромбофилии – представлены в таблице 3.2. Так, почти у трети пациентов было отмечено от 4 до 9 этих маркеров – в 31,6% наблюдениях. У 16,8% больных был выявлен 1 фактор риска, доля пациентов с 2 и 3 такими факторами была примерно одинаково, соответственно 7,0 и 8,1%.

Таблица 3.2.

Частота выявления сочетания различных маркеров тромбофилии у больных с ВПГ (n = 285)

Количество маркеров	Количество больных	
	абс.	отн. (%)
Не выявлено	104	36,5
1	48	16,8
2	20	7,0
3	23	8,1
От 4 до 9	90	31,6

Мутация гена фактора V (Leiden), обнаруженная у 28 пациентов (5 – гомозиготных, 23 – гетерозиготных), встречалась как изолированно, так и в сочетании с иными полиморфизмами у 7 больных (у двух больных – 5 мутаций, у трех – 6, у двух пациентов – 8 мутаций). В 2 наблюдениях мутация Leiden была выявлена у больных с заболеванием системы крови. Полиморфизм гена протромбина – фактора свертывания II наблюдался только в гетерозиготном варианте, сочетаясь в 3 наблюдениях с 6 иными мутациями, а в 2 наблюдениях – с 8 мутациями.

Как указано выше, мутация гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-I) была выявлена у 74 больных, и только у 12 больных отсутствовало

ее сочетание с другими полиморфизмами. У 15 пациентов было выявлено сочетание мутации PAI-I с ХМПЗ. Полученные результаты свидетельствуют, что для больных с ВПГ с хроническим протромботическим состоянием достаточно характерным является сочетание ряда факторов риска тромбоза.

В таблице 3.3 представлена частота выявления различных вариантов приобретенной тромбофилии. Были отмечены следующие виды этого патологического состояния: ХМПЗ (идиопатический миелофиброз, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, неклассифицируемые МПЗ) – у 80 пациентов (28,1%). Чаще всего у больных с приобретенной тромбофилией выявлялось JAK-2-положительное ХМПЗ – у 53 пациентов (18,6%), на втором месте по частоте – JAK-2-отрицательное ХМПЗ – у 27 больных (9,5%). Антифосфолипидный синдром был выявлен у 6 пациентов (2,1%); ПНГ – у 4 больных (1,4%).

Таблица 3.3.

Частота встречаемости приобретенных тромбофилий у больных с ВПГ (n = 285)

Варианты тромбофилии	Количество больных	
	абс.	отн. (%)
JAK-2-отрицательное ХМПЗ	27	9,5
JAK-2-положительное ХМПЗ	53	18,6
АФС	6	2,1
ПНГ	4	1,4

Кроме системных факторов риска (наследственных и приобретенных тромбофилий), у 61 больного (21,4%) были выявлены различные локальные факторы тромбоза портальной системы (таблица 3.4). Локальными факторами риска ТВВ и развития ВПГ явились:

омфалит, пупочный сепсис и/или катетеризация пупочной вены в постнатальном периоде – у 31 больного (10,9%);

У 10 женщин (3,5%) ТВВ был выявлен на фоне приема оральных контрацептивов;

хирургическое лечение, которое предшествовало ТВВ – у 13 пациентов (4,6%), в том числе: холецистэктомия – у 7 больных, спленэктомия по поводу травмы селезенки – 4 случая, проникающего ранения брюшной полости с повреждением ВВ – у 2 пациентов).

Было отмечено также абдоминальное воспаление – инфекционно-воспалительный процесс в брюшной полости у 12 больных (острый панкреатит – 7 больных; панкреонекроз – 4 больных; внутриутробная инфекция (менингосепсис) – в 1 наблюдении). Аномалия развития ВВ была причиной ТВВ в раннем детском возрасте у 5 пациентов (1,4 %). У 34 больных (11,9 %) не был выявлен какой-либо фактор риска и отсутствовали маркеры перечисленных выше тромбофилий.

Таблица 3.4.

Частота локальных факторов риска у больных с тромбозом портальной системы (n = 285)

Факторы риска	Количество больных	
	абс.	отн. (%)
Омфалит, катетеризация пупочной вены, пупочный сепсис, внутриутробная инфекция	31	10,9
Использование препаратов оральных контрацептивов	10	3,5
Аномалии развития ВВ	5	1,4
Абдоминальное воспаление	12	4,2
Операции в анамнезе	13	4,6
Фактор риска не установлен	34	11,9

3.2 Сравнение групп больных по полу, возрасту, длительности заболевания и количеству ПЖК в анамнезе в зависимости от этиологического фактора

Распределение больных по полу в группах в зависимости от этиологического фактора не различалось. Возраст больных группы 2 (приобретенные тромбофилии) был несколько выше, чем в остальных группах больных, значение медианы составило – 42,9 ± 13,6 лет, в то время как в группах 1 и 3 медианы возраста составили соответственно 29,8 ± 11,5 и 31,2 ± 10,2 года ($p>0,05$), при этом значимых отличий показателей отмечено не было. Выявленная тенденция объясняется тем, что начало ХМПЗ в большинстве случаев отмечается в среднем возрасте [Дмитренко Е.В., 2009; Briere J.B., 2006; Dentali F. et al., 2009], в то время как наследственная тромбофилия является генетически обусловленным заболеванием, а у большей части пациентов без признаков тромбофилии в значительном числе наблюдений факторы риска оказывали свое влияние еще с раннего детского возраста.

Сравнение длительности заболевания у больных с ВПГ в зависимости от этиологического фактора показало, что в группе 3 (без тромбофилии) значение этого показателя составило 9,1±7,6 лет, в группе 1 срок болезни составил 19,5±10,5, что было значимо выше, чем в группе 2 – 6,8±5,7 лет ($p=0,002$) (рисунок 3.1). Выявленные различия, как и отличия по возрасту, также объясняются ранним, часто с детского возраста, проявлением влияний факторов риска ТВВ.

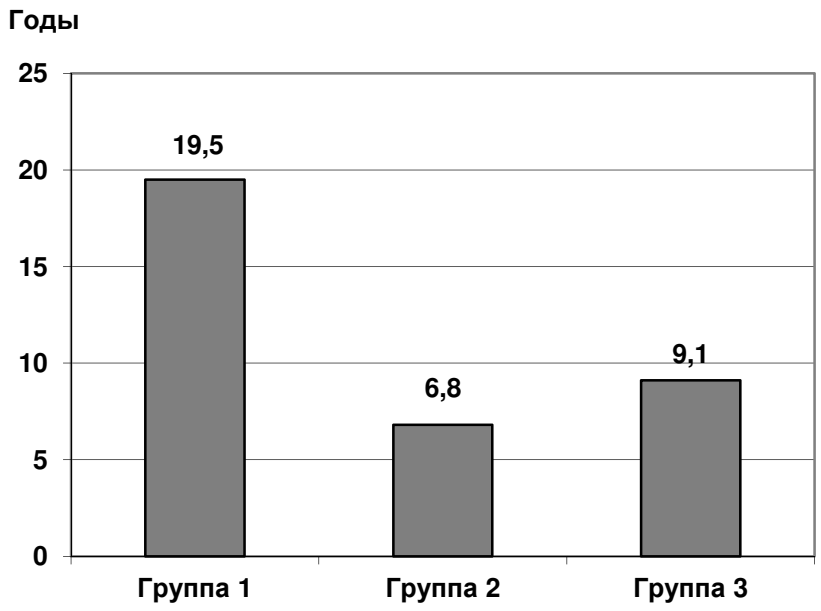

Рисунок 3.1. Длительность заболевания в группах больных

Этим же могут быть объяснены различия по количеству перенесенных ранее эпизодов ПЖК, в группе 2 они отмечались достоверно реже, чем в группе 1 и 3 ($p<0,014$), при этом значимых межгрупповых отличий между группами 1 и 3 по данному показателю отмечено не было.

3.3 Анализ данных УЗИ и ангиографического исследования

Данные, полученные при допплеросонографии и МСКТ-ангиографии сосудов портальной системы, свидетельствовали о наличии ряда отличий по степени распространения тромбоза сосудов портальной системы в группах обследуемых пациентов с ВПГ. Как представлено в таблице 3.5, изолированный ТВВ был выявлен у 81 больного (28,4%), тип I по Jamieson N.K. et al. (2000). Тромбоз воротной и верхней брыжеечной вен был отмечен у 23 (8,1 %) больных, тип II [Jamieson N.K. et al., 2000].

У 62 (21,7 %) пациентов наблюдалось распространение тромбоза селезеночной вены на ствол ВВ, что, как правило, явилось следствием панкреонекроза или СЭ у 28 (22,4%). Тотальный тромбоз портальных

сосудов (тип IV по Jamieson N.K., et al., 2000) был выявлен у 119 пациентов (41,8%).

Таблица 3.5.

Общее распределение больных по распространению тромбоза в портальной системе

Варианты тромбоза	Количество больных	
	абс.	отн. (%)
Изолированный ТВВ	81	28,4
ТВВ+СВ	62	21,7
ТВВ+ВБВ	23	8,1
Тотальный тромбоз	119	41,8

Сравнение частоты выявления вариантов тромбоза в группах больных в зависимости от этиологического фактора показало, что у пациентов 1 и 2 групп был характерен тотальный тромбоз портальной системы, который выявлялся соответственно в 44 (46,4%) и 54 (62,8%) наблюдениях, тогда как в группе больных без тромбофилии значения этого показателя было достоверно ниже, чем в группах 1 и 2 (соответственно p=0,034 и p=0,022) (таблица 3.6).

Минимальной была частота изолированного ТВВ в группе 2 – у 10 пациентов (11,6%), значение этого показателя было достоверно ниже, чем в группах 1 и 3, соответственно 34,7 % (p=0,08) и 36,5 % (p=0,010).

Оценка сопряженности системной тромбофилии и степени распространения тромбоза показала наличие достоверной связи между выявлением данного фактора риска и признаками тотального тромбоза в системе ВВ (ОШ = 4,38, 95% ДИ : 1,92 - 10,45). Также было установлено, что тотальный тромбоз может сочетаться с наличием ПЖК (состоявшимся или продолжающимся в момент поступления больного) (ОШ = 3,04, 95% ДИ: 1,27 – 6,12).

Таблица 3.6.

Распределение больных в зависимости от распространения тромбоза в портальной системе (n=285)

Вариант тромбоза	Группа 1 (n=95)		Группа 2 (n=86)		Группа 3 (n=104)	
	абс.	%	абс.	%	Абс.	%
Изолированный тромбоз воротной вены	33	34,7	10	11,6*	38	36,5#
ТВВ и СВ	12	12,6	12	14,0	39	37,5*
ТВВ и ВБВ	6	6,3	10	11,6	7	6,7
Тотальный тромбоз	44	46,4	54	62,8	20	19,3*#

Примечание: * - различия достоверны (при $p<0,05$) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 1
- различия достоверны (при $p<0,05$) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 2

Тот факт, что изолированный ТВВ был выявлен значительно реже у больных группы 2 относительно соответствующей частоты в других группах пациентов, а также высокая частота тотального тромбоза портальной системы свидетельствовали о низкой вероятности выполнения шунтирующих операций у данной категории больных.

Высокая частота сочетания тромбоза воротной и селезеночной вен у пациентов без признаков тромбофилии (группа 3) – в 37,5% наблюдений – по-видимому, объясняется тем, что одним из факторов риска у данной категории больных являются перенесенные ранее панкреатит и панкреонекроз, кроме того, у этих пациентов чаще, чем в группах 1 и 2, имела место СЭ.

Наличие у пациентов 1 и 2 групп фонового протромботического состояния (наследственной или приобретенной тромбофилии) было также сопряжено с увеличением в анамнезе частоты тромбоза другой локализации, в первую очередь тромбоэмболии легочной артерии, а также тромбозов глубоких вен нижних конечностей, тромбозом церебральных и коронарных сосудов. Как показано в таблице 3.7, частота сочетания ТВВ с тромбозами

других локализаций у больных ВПГ была максимальной в группе 2 – 38,4%, минимальной – в группе 3 – 23,1%, в то время как во второй группе значение этого показателя было на промежуточном уровне – 29,5%. Из всей выборки 285 пациентов у 85 (29,8%) в анамнезе возникали тромбозы других локализаций.

Таблица 3.7.

Частота сочетания тромбоза сосудов портальной системы с тромбозами иных локализаций у больных с различными факторами риска

Варианты тромбофилии	Количество больных	
	абс.	отн. (%)
Группа 1 (n=95)	28	29,5
Группа 2 (n=86)	33	38,4
Группа 3 (n=104)	24	23,1
Всего (n=285)	85	29,8

3.4 Результаты эндоскопического обследования больных

Результаты эндоскопического обследования больных с ВПГ представлены а таблицах 3.8 – 3.10. Во всех группах выявлена значительная доля пациентов с ВРВ пищевода 3 степени – 183 человека (64,2%) (таблица 3.8), с ВРВ желудка 3 степени – 215 больных (75,4%) (таблица 3.9). ВРВ меньшего диаметра выявлялись значительно реже – у 50 пациентов в пищеводе (17,5%) и у 34 человек (11,9%) – в желудке. Распространенность варикозных вен в пищеводе и степень выраженности ВРВ существенно не различались в группах обследуемых.

У 97 пациентов (34,0%) были найдены ВРВ, при этом отмечено поражение пищевода на всем его протяжении с распространением на желудок, у этих пациентов отмечено расширение вен 3 степени.

У 9 пациентов (3,2%) установлено тотальное ВРВ пищевода 3 степени при наличии ВРВ желудка 1 степени. В 19 случаях (6,7%) отмечен тотальный варикоз желудка 3 степени с наличием ВРВ пищевода – 1-2

степени; полное отсутствие ВРВ в пищеводе отмечено у 3 больных (1,1%), в желудке – у 14 пациентов (4,9%).

Выявленные варианты топографии и степени расширения ВРВ, а также их отсутствие в ряде случаев явились следствием ранее перенесенных прямых оперативных вмешательств как открытых, так и эндоскопических).

У 10 (3,5%) пациентов с тотальным ВРВ пищевода и желудка были отмечены эктопические ВРВ, располагавшиеся в антральном отделе желудка или в двенадцатиперстной кишке.

Анализ данных эндоскопического обследования пациентов не показал наличия значимых межгрупповых различий по локализации варикозно расширенных вен в пищеводе, и по степени ВРВ в желудке. Этот факт, по-видимому, обусловлен тем, что у большинства больных всех групп обнаруживались ВРВ 3 степени (в пищеводе и в желудке), распространявшиеся в пищеводе на всем его протяжении.

Таблица 3.8.

Выявление ВРВ пищевода при эндоскопическом обследовании больных с ВПГ (n=285)

Локализация в пищеводе	Группа 1 (n=95)			Группа 2 (n=86)			Группа 3 (n=104)		
	1 ст.	2 ст.	3 ст.	1 ст.	2 ст.	3 ст.	1 ст.	2 ст.	3 ст.
Нижняя треть	6	8	14	1	8	3	3	9	10
Нижняя и средняя треть	2	7	11	-	2	17	-	6	31
Тотальный варикоз	-	-	43	-	2	20	1	1	34

Таблица 3.9.

Выявление ВРВ желудка при эндоскопическом обследовании больных с ВПГ (n=285)

Локализация в желудке	Группа 1 (n=95)			Группа 2 (n=86)			Группа 3 (n=104)		
	1 ст.	2 ст.	3 ст.	1 ст.	2 ст.	3 ст.	1 ст.	2 ст.	3 ст.
Кардия	1	-	13	1	3	8	2	5	15
Кардия и тело	-	2	7	-	1	9	1	4	33
Тотальный варикоз	2	3	56 59,0%	-	6	50 58,1%	-	3	24 23,8 %*#

Исследование топографии ВРВ в желудке показало ряд межгрупповых различий для больных 3 группы и пациентов с тромбофилией (группы 1 и 2). Так, у пациентов с тромбофилиями частота тотального ВРВ желудка составила 59,0% и 58,1% соответственно в группах 1 и 2, что было обусловлено более высокой частой тотального тромбоза портальной системы. В то же время в группе 3 значение этого показателя было достоверно ниже и составило 23,8% (соответственно p=0,015 и p=0,004)

Эти данные были подтверждены и наличием значимой связи частоты тотального тромбоза портальной системы с тотальной распространенностью ВРВ в желудке, такое сочетание отмечалось существенно чаще, чем у пациентов с изолированным ТВВ и/или его сочетанием с тромбозом селезеночной либо верхней брыжеечной вен (ОШ=3,18; 95% ДИ: 2,16 – 5,14, p=0,017).

Следовательно, наличие у пациента фонового протромботического состояния ассоциировано с повышением риска тотального тромбоза сосудов портальной системы и чаще сочетается с тотальным распространением ВРВ в желудке и пищеводе, а также большей степенью расширения ВРВ.

Было установлено, что ПЖК, перенесенное в течение 3 мес. до госпитализации, либо кровотечение, выявленное при поступлении на

лечение, наблюдалось значимо чаще у пациентов с ВРВ 3 степени (ОШ = 4,41, 95% ДИ: 2,03 – 8,21).

Результаты эндоскопического обследования больных показали также наличие признаков угрозы (рецидива) ПЖК, в частности васкулопатии, которая была выявлена у 74 пациентов группы 1 (77,9%), во 2 группе – у 65 (75,6%) пациентов и у 92 больных (88,5%) 3 группы (таблица 3.10). Наличие воспалительных изменений слизистой было выявлено в 181 (63,5%) наблюдении, при этом отмечались эзофагиты и гастриты различной степени выраженности.

Таблица 3.10.

Результаты эндоскопического обследования (n=285)

Вариант тромбоза	Группа 1 (n=95)		Группа 2 (n=86)		Группа 3 (n=104)	
	абс.	%	абс.	%	Абс.	%
Васкулопатия	74	77,9	65	75,6	92	88,5
Воспалительные изменения слизистой	60	66,7	52	60,5	69	66,4

Полученные данные инструментального обследования позволили уточнить значимость факторов, влияющих на риск ПЖК у больных с ВПГ. Как видно из таблицы 3.11, увеличению риска развития ПЖК у обследуемого контингента способствуют в порядке возрастания степени влияния: тотальный тромбоз портальной системы, наличие ВРВ пищевода 3-й степени, распространение варикозно расширенных вен на тело, кардию, дно желудка, третья степень расширения вен.

Таблица 3.11.

Оценка факторов риска ПЖК у больных ВПГ

Признак	Критерий χ^2	ОШ (95 % ДИ)	p
Тотальный тромбоз портальной системы	3,58	2,62 (1,89-6,21)	0,008
ВРВ пищевода 3 ст	5,15	4,75 (2,67-10,55)	0,004
ВРВ кардии, тела и дна желудка	6,08	5,69 (3,18-13,82)	<0,001
ВРВ желудка 3 ст	9,21	6,21 (4,86-14,05)	<0,001

3.5 Морфофункциональное состояние печени у обследуемых больных

Оценка состояния печени была проведена с использованием методов ультразвукового исследования, мультиспиральной компьютерной томографии**,** концентрациям уровня общего белка, билирубина, активности печеночных ферментов. Исследования, проведенные при поступлении больных, показали, что функция печени у пациентов с ВПГ у большинства больных была в пределах нормы, существенных отклонений от референсных значений отмечено не было, результаты представлены в таблице 3.12.

Таблица 3.12.

Результаты оценки функционального состояния печени у больных с ВПГ

Показатель	Значение показателя M±m (n=95)	Референсные значения	Н-кр. Крускайл-Уоллеса	P
Общий белок, г/л	65,7±11,3	65-85	1,56	0,497
Альбумин, г/л	35,8±5,4	34-50	2,36	0,261
Креатинин, мкмоль/л	70,9±17,3	44-150	7,12	0,25
Общий билирубин, мкмоль/л	15,2±9,4	3,4-22,2	8,48	0,11
АЛТ, Ед/л	22,4±16,7	7-53	3,45	0,238
АСТ, Ед/л	27,5±9,9	11-47	7,53	0,21
ГГТП, Ед/л	45,3±21,2	2-76	5,92	0,42
ЩФ, Ед/л	219,4±42,4	до 204	1,38	0,582

Были отмечены некоторые отличия уровней креатинина, общего билирубина, активности АСТ и ГГТП в группах пациентов с ВПГ, хотя значимых межгрупповых отличий выявлено не было. Сопоставление показателей больных с референсными значениями было установлено отсутствие превышения таковых.

124 пациентам была произведена интраоперационная краевая клиновидная биопсия печени. В эту выборку были включены 38 больных с диагнозом ХМПЗ, который был подтвержден результатами трепанобиопсии подвздошной кости – пациенты из группы 2, а также 86 больных из групп 1 и 3, с другими причинами ВПГ. Данные пациентов этих групп объединили, поскольку специфические изменения паренхимы печени, выявляемые при наследственных тромбофилиях, а также у больных без тромбофилий, отсутствовали.

При интраоперационной оценке не было выявлено макроскопических изменений печени либо они были незначительными.

У абсолютного большинства больных размеры печени были нормальными, нередко отмечалась атрофия левой доли, что было

характерно для случаев гигантской спленомегалии. Поверхность печени была гладкой, блестящей, с заостренным передним краем. При пальпации паренхимы отмечали обычную плотность и однородность структуры. В большинстве наблюдений в области ворот печени отмечали развитую сеть портопортальных венозных коллатералей.

Результаты гистологического исследования свидетельствовали в большинстве наблюдений о неспецифическом характере выявляемых изменений, за исключением специфической инфильтрации паренхимы, характерной для ХМПЗ.

Сравнительная оценка результатов патоморфологического исследования ткани печени у больных с ВПГ показала следующие результаты.

Как видно из таблицы 3.13, частота наличия патоморфологических изменений в печеночной ткани значимо не различалась в сравниваемых группах больных ($p > 0,05$). Выявленные изменения паренхимы печени в первую очередь, характеризовались наличием портального фиброза у всех больных – 100% в обеих группах. При этом у абсолютного большинства пациентов была отмечена его слабая степень, соответственно в 81,6% и 72,1% наблюдений в группе больных с ХМПЗ и без этих признаков. Умеренная или тяжелая степень портального фиброза выявлена у 18,4% пациентов с ХМПЗ, несколько чаще во второй группе больных (27,9%), при этом значимых отличий показателей выявлено не было.

У всех пациентов отмечалась белковая дистрофия гепатоцитов, в большинстве случаев в обеих группах наблюдалось развитие внутридольковых фиброзных септ – у 94,7 – 95,3% больных. В 100% случаев были выявлены изменения клеточных ядер, проявлявшиеся различными их размерами, наличием двуядерных клеток и др.

Признаки перипортального воспаления были выявлены почти с одинаковой частотой: 15,8 – 16,3%; пролиферация мелких желчных протоков чаще наблюдалась у больных без признаков ХМПЗ – в 26,7%

наблюдений, тогда как в первой группе – у 13,2% пациентов, при этом значимых различий отмечено не было. В 24,4 – 26,3% наблюдалась скудная лимфоидная инфильтрация гепатоцитов.

Наличие некоторых патоморфологических признаков явилось результатом нарушения внутрипеченочного кровообращения, в частности: выраженное расширение портальных трактов, расширение венул портальных трактов, а также центральных, под- и междольковых вен, наблюдавшееся у абсолютного большинства пациентов – в 92,1% наблюдений у больных с ХМПЗ и у 84,9% больных без такового. При этом отмечалась пролиферация мелких вен у 60,6 – 65,7% пациентов, иногда отмечали наличие тромбов в мелких венах – в 5,3% наблюдений в группе больных с ХМПЗ и у 4,7% пациентов без признаков ХМПЗ. Относительно редко наблюдались изменения по типу «мускатной печени» (7,9 – 8,1%), а также отложения гемосидерина в клетках Купфера – в 15,8 – 16,3% биоптатов, что также в определенной степени подтверждало наличие нарушений внутрипеченочной гемодинамики у обследуемых больных с ВПГ.

Таблица 3.13.

Результаты биопсии печени (n=134)

Признак	ХМПЗ (n=38)		Без признаков ХМПЗ (n=86)	
	абс.	%	абс.	%
Портальный фиброз	38	100	86	100
- слабой ст.	31	81,6	62	72,1
- умеренный и тяжелый	7	18,4	24	27,9
Белковая дистрофия гепатоцитов	38	100	86	100
Внутридольковые фиброзные септы	36	94,7	82	95,3
Разнокабилерность ядер, двухъядерные гепатоциты, пузырьковые ядра	38	100	86	100
Расширение портальных трактов	34	89,5	81	94,2
Скудная лимфоидная инфильтрация портальных трактов	10	26,3	21	24,4
Пролиферация мелких желчных протоков	5	13,2	23	26,7
Выраженное расширение венул портальных трактов, центральных вен, под- и междольковых вен	35	92,1	73	84,9
Пролиферация венул и мелких вен	25	65,8	52	60,5
Перипортальное воспаление	6	15,8	14	16,3
Тромбы в мелких венах	2	5,3	4	4,7
Изменения по типу «мускатная печень»	3	7,9	7	8,1
Незначительные отложения гемосидерина в клетках Купфера	6	15,8	14	16,3
Специфическая инфильтрация, характерная для ХМПЗ	21	55,3	-	-

Специфические изменения, характерные для ХМПЗ, выявленные при изучении биоптатов, были отмечены более чем у половины обследуемых из этой группы – 55,3 % пациентов.

Таким образом, патоморфологическое исследование интраоперационных биоптатов печени пациентов с ВПГ показало отсутствие существенных различий частоты выявления неспецифических изменений ткани печени у данного контингента больных в зависимости от факторов риска ТВВ.

У большинства обследуемых больных отсутствовали признаки асцита либо его проявления были транзиторными, что является дополнительным подтверждением отсутствия выраженных нарушений морфофункционального состояния ткани печени у этих пациентов, что свидетельствует об отсутствии клинически выраженного внутрипеченочного блока. Об этом свидетельствуют и данные ряда исследователей [Chawla Y. et al., 2009; Ponziani F.R. et al., 2010; Condat B. et al., 2012].

При обследовании 285 пациентов асцит по данным УЗИ и МСКТ органов брюшной полости был отмечен у 90 (31,6%) больных. Степень его выраженности была в большинстве наблюдений незначительной, при этом асцит, как правило, был связан с перенесенным кровотечением, что наблюдалось у 76 больных и не было отмечено в 14 наблюдениях. Таким образом, в 5,42 раза чаще асцит был выявлен у тех пациентов, у которых недавно отмечен эпизод ПЖК.

Сравнение частоты выявления асцита показало, что у больных с системной тромбофилией, т. е. в группах 1 и 2 частота его выявления была несколько выше, чем в группе 3 – у пациентов без тромбофилии, соответственно 45,2 и 28,3%. Эти различия, по-видимому, были обусловлены большей частотой тотального тромбоза портальной системы у этой категории больных.

При этом асцит в 3 раза чаще отмечался у пациентов с тотальным тромбозом спленопортальной оси. У всех 90 больных асцит поддавался диуретической терапии или не потребовал ее назначения.

* * *

Таким образом, комплексное обследование больных с ВПГ показало, что у 251 пациента (88,1%) был определен этиологический фактор возникновения ТВВ и развившейся вследствие этого ВПГ. Причина ТВВ не была установлена у 34 больных (11,9%).

При изучении топографии тромбоза портальной системы у обследуемых больных выявлено наличие значимой связи между наличием фонового протромботического состояния (наследственной или приобретенной тромбофилии) и повышением риска тотального тромбоза сосудов портальной системы. Изолированный ТВВ чаще отмечается у пациентов групп 1 и 3, со сходной частотой, в то время как у больных группы 2 (с приобретенной тромбофилией) изолированный ТВВ выявлялся достоверно реже. Отмечена также связь выявления фонового протромботического состояния (как наследственной, так и приобретенной тромбофилии) с наличием в анамнезе больных тромбозов иных локализаций.

Показано, что для пациентов с ТВВ и ВПГ характерным является **тотальный** варикоз желудка и пищевода с расширением вен 3 степени. Тотальное распространение варикозно расширенных вен в большей степени является характерным для больных, у которых выявляются наследственные и приобретенные тромбофилии. Установлено, что такого рода тотальный тромбоз ассоциирован с более частым распространением ВРВ желудка на кардию, тело и дно. Показана значимая связь между частотой тотального тромбоза сосудов портальной системы и частотой ПЖК. При этом продолжающееся или недавно (до 3 месяцев) перенесенное ПЖК достоверно связано с тотальным тромбозом портальной системы, распространением

ВРВ желудка на кардию, дно, тело, а также расширением ВРВ в пищеводе или желудке 3 степени и наличием васкулопатии.

Изучение функций печени у обследованных больных свидетельствовало о ее сохранности или наличии незначительных показателей отклонений от референсных значений, что было подтверждено данными лабораторно-инструментального обследования. Результаты гистологического исследования не выявили признаков необратимых нарушений архитектоники печеночной ткани, отмеченные изменения были неспецифическими кроме специфической инфильтрации у пациентов с хроническими миелопролиферативных заболеваниями.

ГЛАВА 4. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

4.1 Анализ результатов применения различных методов лечения

В лечении абсолютного большинства пациентов, поступивших в клинику, был использован хирургический метод лечения – 212 человек (74,4%). Также было выполнено эндоскопическое лечение – ЭЛ и ЭС соответственно 28 и 10 больных (13,3%); 35 больных (12,3%) получали консервативное лечение.

Вмешательства в плановом порядке были произведены 208 пациентам (98,1% прооперированных). Из них 82 больных при поступлении имели картину состоявшегося или продолжающегося пищеводно-желудочного кровотечения (39,4 %). Экстренная операция потребовалась 4 больным (1,9%) вследствие неэффективности гемостатических мероприятий. В подобных ситуациях производили гастротомию с прошиванием ВРВ желудка и нижней трети пищевода.

У остальных 11 больных, поступавших с кровотечением, гемостаз был достигнут с помощью консервативного лечения, постановки зонда-обтуратора, либо с помощью ЭС. Использование этих мероприятий способствовало стабилизации состояния больных и позволяло осуществить подготовку к плановому вмешательству.

Останавливаясь более подробно на клинической характеристике больных с ВПГ, поступавших с продолжающимся или недавно перенесенным кровотечением, следует отметить ряд присущих им особенностей. В первую очередь – это высокая толерантность пациентов с ВПГ к кровотечениям: анамнестические данные и представленная больными медицинская документация свидетельствуют о неоднократных эпизодах варикозных кровотечений в прошлом, сопровождавшихся массивной кровопотерей. Несмотря на тяжелую кровопотерю, у данных пациентов не наблюдали

печеночной недостаточности, развитие которой в данных условиях столь характерно для больных ЦП. По нашим наблюдениям, это обусловлено исходно сохранной функцией печени, что позволяет, в определенной степени, «выиграть время» для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения, а спектр лечебных мероприятий, применимых в этих условиях, намного шире, чем у больных ЦП. Отсутствие грубых нарушений печеночной функции позволяет увеличить объем оперативного вмешательства в острой ситуации, а также сказывается на развитии осложнений ближайшего послеоперационного периода (в первую очередь, печеночной недостаточности и асцит-перитонита). Хотя следует отметить, что у больных с ВПГ и ТВВ в подобной ситуации на первое место выходят проявления тромбогеморрагического синдрома и его последствий.

Распределение больных по группам в зависимости от вида лечения представлено в таблице 4.1.

ПКШ выполнимо не всем пациентам. Так, среди больных наследственной тромбофилией (1 группа) наложение анастомоза удалось выполнить 33 больным (34,7%); во 2-й группе приобретенной тромбофилии это вмешательство выполнялось достоверно реже – 8 пациентам (9,3%) ($p=0,007$), в группе без тромбофилии (3 группа) произведено 55 операций (52,8%), достоверно чаще, чем в группах 1 и 2 (соответственно $p=0,020$ и $p<0,001$).

Меньший процент выполнения ПКШ больным с приобретенной тромбофилией был обусловлен высокой частотой тотального тромбоза сосудов портальной системы у этих пациентов и отсутствием технической возможности шунтирования сосудов.

Больным, которым не представлялось возможным наложение портокавального анастомоза ввиду тотального тромбоза сосудов портальной системы, выполняли операцию М. Д. Пациоры (применяли гастротомию с прошиванием ВРВ пищевода и желудка), которую при необходимости, дополняли деваскуляризацией желудка, чаще – пациентам 2 группы (52

наблюдения, 60,5%) и в 3 группе – достоверно реже – только 22 пациентам (21,2%, p<0,001). В 1 группе значение этого показателя было на промежуточном уровне и составило 44,2%, достоверно отличаясь от соответствующих значений в группах 2 и 3 (соответственно p=0,040 и p=0,002).

Таблица 4.1.

Распределение больных по виду проведенного лечения (n=285)

Вид лечения	Группа 1 (n=95)		Группа 2 (n=86)		Группа (n=104)	
	абс.	%	абс.	%	Абс.	%
ПКШ	33	34,7	8	9,3*	55	52,8*#
ГТ	42	44,2	52	60,5*	22	21,2*#
Эндоскопическое лечение	5	5,3	9	10,5	24	23,1*
Консервативное лечение	15	15,8	17	19,7	3	2,9*#

Примечание: * - различия достоверны (при p<0,05) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 1
- различия достоверны (при p<0,05) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 2

Эндоскопическое лечение – лигирование варикозных вен или склеротерапия – было произведено 38 пациентам: 5 больным 1 группы (5,3%), 9 пациентам 2 группы (10,5%) и 24 больным (23,1%) в группе 3. В последней группе больных при отсутствии тромбофилии этот вид лечения был использован значимо чаще, чем в группе 1 (p=0,001).

2 больным было выполнено ЭЛ в экстренном порядке при кровотечении в первую очередь для осуществления гемостаза. У 13 пациентов в качестве показания к эндоскопическому лечению варикозно расширенных вен выступала угроза рецидива кровотечения. При этом комбинированное лигирование было выполнено в плановом порядке 4 больным (3,2%).

У 35 пациентов методом выбора было консервативное лечение, при этом значения частоты его выполнения не различались в группах 1 и 2, составив соответственно 15,8 и 19,7%, тогда как в группе 3 было лишь 3 таких больных (2,9%), что было значимо реже, чем в группах 1 и 2 (соответственно p=0,008 и p=0,002). Показанием к проведению консервативного лечения было отсутствие эндоскопических признаков угрозы кровотечения по данным ЭГДС, а также впервые выявленное ХМПЗ, требовавшее подбора и проведения специфической (антитромботической терапии, при необходимости, в сочетании с циторедуктивной терапией). В подобных наблюдениях пациентам осуществлялся весь комплекс диагностических мероприятий, направленный на определение этиологического фактора риска ТВВ, определение топографии и распространения тромбоза в сосудах портальной системы, эндоскопическая оценка состояния ВРВ пищевода и желудка и т. д. После чего, на основании полученных данных больным назначалось специфическое лечение, включавшее антитромботическую профилактику препаратами низкомолекулярных гепаринов (клексан, фраксипарин), ингибиторов тромбина (прадакса) или ингибиторов фактора Ха свертывания (ксарелто, эликвис). Подбор дозы препаратов, длительность их применения, а также сроки отмены парентерального введения лекарственных средств и перевод на пероральный прием осуществлялся в индивидуальном порядке совместно с гематологами. В дальнейшем в ходе мониторинга больных, которым первично было назначено консервативное лечение, при тщательном соблюдении ими всех рекомендаций был констатирован регресс симптомов ПГ и распространения тромбоза в портальной системе, а в ряде наблюдений, отмечен регресс варикозного поражения вен пищевода и желудка. Результаты эндоскопического лечения больных с ВПГ представлены в таблице 4.2. В 15 наблюдениях ЭС не было основным способом эрадикации ВРВ: 9 больным при поступлении в стационар была выполнена склеротерапия в ходе осуществления эндоскопического гемостаза, в

последующем этих пациентов подготовили к плановому оперативному вмешательству – выполнению ПКШ и/или ГТ. У 6 пациентов данный метод лечения был использован при купировании эрозивного ПЖК: 4 больным после выполнения операции Пациоры, в 2 наблюдениях – при рецидиве эрозивного кровотечения после отторжения латексных колец, наложенных на ВРВ при выполнении ЭЛ.

Таблица 4.2.

Непосредственные результаты эндоскопического лечения больных

Группы больных	ЭЛ ВРВ пищевода	Комбини-рованное ЭЛ	ЭС	Всего
Группа 1 (n = 95)	3 (3,2%)	-	2 (2,1%)	5 (5,3%)
Группа 2 (n = 86)	3 (3,5%)	6 (7,0%)	-	9 (10,5%)
Группа 3 (n = 104)	13 (12,5%)	3 (2,9%)	8 (8,0%)	24 (23,1%)
Всего (n = 285)	19 (6,7%)	9 (3,2%)	10 (3,5%)	38 (13,3%)

Анализ результатов хирургического лечения больных, включенных в исследование, свидетельствовал о том, что фоновое протромботическое состояние у больного существенно ограничивает возможность выполнения операций ПКШ в отличие от пациентов с ТВВ другой этиологии. Эта особенность, в первую очередь, характерна для группы больных с приобретенными тромбофилиями, где вероятность выполнения такого рода вмешательства была значимо ниже – в 3,7 раза по сравнению с пациентами группы 1 с наследственной тромбофилией ($p=0,014$) и в 5,2 раза меньше, чем у пациентов без тромбофилии ($p<0,001$), что подтверждает гипотезу о повышении риска тотального тромбоза портальной системы с наличием тромбофилии.

4.2 Характеристика осложнений в ближайшем послеоперационном периоде

Летальных исходов в раннем послеоперационном периоде не было. Оценка частоты осложнений показала, что послеоперационный период протекал с различного рода осложнениями у 56 больных (19,7% во всей выборке), из них у 48 (85,7% в структуре осложнений) – после полостных операций и 8 (14,3%) после выполнения ЭЛ. Структура этих осложнений представлена в таблице 4.3.

Таблица 4.3.
Осложнения раннего послеоперационного периода у больных с ВПГ (n=250)

Вариант тромбоза	Группа 1 (n=80)		Группа 2 (n=69)		Группа 3 (n=101)	
	абс.	%	абс.	%	Абс.	%
Геморрагические	6	7,5	2	2,9	12	11,9
Тромбоэмболические	8	10,0	6	8,6	1	1,0*#
Гнойно-воспалительные	7	8,8	2	2,9	9	8,9
Сердечно-сосудистые	-	-	3	4,4	-	-
Всего	21	26,3	13	18,8	22	21,8
Без осложнений	59	73,8	56	81,2	79	78,2

Примечание: * - различия достоверны (при $p<0,05$) по критерию χ^2
по сравнению с соответствующим значением в группе 1
- различия достоверны (при $p<0,05$) по критерию χ^2
по сравнению с соответствующим значением в группе 2

Осложнения были гетерогенными, в связи с чем мы объединили их в группы: геморрагические, сердечно-сосудистые, тромбоэмболические и гнойно-воспалительные. Большинство осложнений, были связаны с нарушениями в системе гемостаза, чаще всего – геморрагические, которые диагностировали у 6 больных (7,5%) 1 группы, в 2 наблюдениях (2,9%) во 2 группе и у 12 больных (11,9%) в 3 группе. Эти осложнения включали:

- эрозивное ПЖК (11 пациентов);
- внутрибрюшное кровотечение (6 пациентов);
- кровотечения из острой язвы ДПК (3 пациента).

Эрозивное ПЖК во всех случаях было отмечено после выполнения ГТА; внутрибрюшные кровотечения и кровоточащая язва ДПК наблюдались после выполнения ПКШ.

Ранний послеоперационный период протекал с осложнениями у 40 (34,5%) из 116 больных, которым выполнялось ГТ. Осложнения после выполнения ГТ в сочетании с СЭ наблюдались в 8 случаях из 13 (61,5%). После выполнения ПКШ у 8 из 96 больных (8,3%) были отмечены осложнения, при выполнении МКА – в 2 наблюдениях; СРА – 3 и СРА в сочетании с ГТА – после 3 операций.

Все больные (включая тех, кому выполнено ЭЛ) у которых в послеоперационном периоде наблюдались эрозивные ПЖК, были госпитализированы с картиной состоявшегося или продолжающегося кровотечения из ВРВ пищевода и желудка. Частота геморрагических осложнений в ближайшем послеоперационном периоде была связана с изначальной тяжестью состояния больных, обусловленной недавно перенесенным ПЖК. Эрозии после ГТ возникали, в основном, вследствие прорезывания лигатур, а после ЭЛ – в результате преждевременного «соскакивания» латексного кольца или после его отторжения.

Борьба с геморрагическими осложнениями включала отмену лекарственных средств АКТ, назначение инфузионной терапии, трансфузию СЗП, и другие мероприятия. При эрозивных кровотечениях гемостаза добивались обкалыванием кровоточащих эрозий 0,5% раствором полидоканола (этоксисклерола) и 20% раствором глюкозы. При внутрибрюшном кровотечении и при кровоточащей язве ДПК была выполнена релапаротомия, при этом гемостаз осуществляли прошиванием спаек в брюшной полости и с помощью ушивания кровоточащей язвы двенадцатиперстной кишки.

После эндоскопического лечения было отмечено эрозивное ПЖК в 15,8% наблюдений (6 больных), эти больные поступили с клиническими признаками состоявшегося ПЖК. В 4 наблюдениях наблюдалась кровопотеря легкой степени. У этих пациентов гемостаз также осуществляли путем обкалывания кровоточащих эрозий 0,5% полидоканолом (этоксисклеролом). У других больных, у которых основным методом также лечения был эндоскопический, осложнений отмечено не было.

Тромбоэмболические осложнения (ТЭО) отмечены у 15 пациентов (5,3% во всей выборке), несмотря на проводимую АКТ с применением надропарина кальция, далтепарина натрия.

В группе 1 частота этих осложнений составила 10,0%, во 2 группе – 8,6%, что в обоих случаях было значимо выше соответствующего показателя в группе больных без признаков тромбофилии – 1,0% (соответственно p=0,011 и p=0,034).

На этапе обследования у всех этих больных было выявлено фоновое протромботическое состояние, связанное с ХМПЗ и наследственной тромбофилией (гомозиготной мутацией гена ингибитора активатора плазминогена, гетерозиготными мутациями в генах МС, МТГФР, МСР, фибриногена).

Признаки мезентериального тромбоза и ишемии кишечника отмечались на 3 сутки у 2 пациентов с наследственной тромбофилией, которым была выполнена ГТА. В этих случаях доза антикоагулянтов была увеличена в 2 раза, после этого признаки кишечной ишемии у этих больных были купированы.

У 3 пациентов с ХМПЗ к 3 суткам после выполнения ГТА была диагностирована ТЭЛА и альвеолярный отек легких.

По нашему мнению, наблюдавшееся развитие противоположных осложнений, обусловленных нарушениями гемостаза у больных с ВПГ, свидетельствуют о необходимости строгого учета этой характерной

особенности данного контингента пациентов – одновременная склонность к тромбозам и к кровотечениям.

Кроме геморрагических осложнений и ТЭО, у 18 (6,4%) исследуемых больных также был выявлен ряд гнойно-воспалительных осложнений. Пневмония в послеоперационном периоде была отмечена у 8 больных, 5 из которых была выполнена ГТА (3 группа), у 2 пациентов из 2 группы (ГТА в сочетании с СЭ) и у 1 больного группы 1 (ГТТ и СЭ). Назначали антибактериальную терапию: парентеральное введение цефалоспоринов 3 поколения.

У 2 пациентов, которым выполнялись ГТ и СЭ из трансторакального доступа, развился левосторонний плеврит наряду с пневмоний, что потребовало выполнения плевроцентеза.

У 4 больных ГТА с СЭ осложнились формированием поддиафрагмального абсцесса с послеоперационным панкреатитом. В этих случаях производили вскрытие и дренирование полости абсцесса. Лечение послеоперационного панкреатита осуществлялось с использованием антибактериальной, антисекреторной и спазмолитической инфузионной терапией и было дополнено применением октреотида (100 мкг х 3 / сут, в течение 5 сут.).

Нагноение послеоперационной раны было отмечено у 4 пациентов, которым выполнялась ГТА. Это потребовало снятия швов и ведения раны «открытым» способом, при этом раны зажили вторичным натяжением.

Описанные осложнения не закончилось летальным исходом, но потребовали принятия дополнительных лечебных мероприятий по борьбе с ними, а у отдельных больных – выполнения дополнительного хирургического вмешательства.

Анализ структуры осложнений раннего послеоперационного периода в зависимости от метода хирургического лечения показал, что чаще всего осложнений развивались после гастротомии с прошиванием ВРВ пищевода и желудка, особенно, при сочетании с выполнением СЭ.

Частота геморрагических осложнений у пациентов, которым была выполнена ГТ, была на том же уровне, что и после ПКШ, а также эндоскопического лечения. При этом после двух последних вариантов лечения отмечались только геморрагические осложнения, в то время как все остальные (гнойно-воспалительные, тромбоэмболические, сердечно-сосудистые) осложнения были отмечены после проведения ГТ. Данное обстоятельство обусловлено, в первую очередь, травматичностью вмешательства (особенно в сочетании с СЭ), а также тем, что выполнение ее основного этапа не является абсолютно стерильным, так как при этом осуществляется вскрытие просвета желудка и работа в его полости.

Еще одним осложнением, наблюдавшимся у всех пациентов, которым выполнялась СЭ, явился постспленэктомический синдром, который проявлялся лихорадкой в послеоперационном периоде с подъемом температуры тела до 39°С. У всех этих пациентов был отмечен тромбоцитоз. Повышенное количество тромбоцитов было характерны для больных с ХМПЗ, этим пациентам были увеличены дозы цитостатических и антикоагулянтных лекарственных средств. ТЭО удалось избежать у данной категории пациентов за счет назначения им комплексной специфической терапии.

В целом анализ послеоперационных осложнений, развившихся у больных с ВПГ в ближайшем послеоперационном периоде, показал, что наличие фонового протромботического состояния не оказывает влияния на общую частоту гнойно-воспалительных и геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде. В то же время ТЭО характерны именно для больных с системной тромбофилией. Полученные данные подтверждают тот факт, что наследственные и приобретенные тромбофилии могу выступать в качестве значимого фактора риска не только ТВВ как причины ВПГ, но и ТЭО в раннем послеоперационном периоде (и в последующем).

Назначение антикоагулянтной, а при необходимости – цитостатической терапии, существенно снижает частоту этих осложнений, сводя ее к

минимуму. При этом не отмечено их развития и на фоне постспленэктомического тромбоцитоза. Развитие эпизодов тромбоэмболических осложнений, несмотря на проводимое комплексное лечение у пациентов с фоновым протромботическим состоянием, свидетельствует о высокой опасности наличия тромбофилии как фактора риска тромбоза.

Выполнение операций азигопортального разобщения (ГТ, ЭЛ), связанных с прямым вмешательством на ВРВ пищевода и желудка, способствует увеличению риска развития геморрагических осложнений в виде эрозивных ПЖК в послеоперационном периоде. Наличие ПЖК во время или накануне поступления больного также выступает в качестве фактора риска геморрагических осложнений раннего послеоперационного периода, повышая риск их возникновения.

Объем кровопотери при наблюдавшихся в рамках нашего исследования геморрагических осложнениях был относительно небольшим, подобные осложнения возникали у больных не более 1 раза, своевременное принятие соответствующих мер (временная отмена антикоагулянтной терапии, ЭС, релапаротомия с ушиванием источника кровотечения) позволяло достичь гемостаза.

Полученные данные подтверждают необходимость назначения АКТ больным с ВПГ и тромбозом портальной системы, поскольку ее выполнение позволяет предотвратить развитие ТЭО, которые могут стать для больного фатальными. Также наши результаты свидетельствуют о том, что выполнение ГТ (по сравнению с другими видами вмешательств) может служить фактором риска гнойно-воспалительных осложнений у данной категории больных в раннем периоде после операции. В большей мере это характерно для сочетаний с СЭ. Значительное увеличение риска обусловлено высокой травматичностью операции и инфицированием операционного поля при вскрытии желудка. При сочетании же с СЭ присоединяется риск повреждения хвоста поджелудочной железы.

ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДАЛЕННОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В рамках данного этапа работы был выполнен анализ частоты развития различных осложнений у больных ВПГ в отдаленные сроки после проведенного лечения (геморрагических осложнений, ТЭО), а также частоты выполнения повторных вмешательств, была оценена выживаемость пациентов.

Проводили сравнительную оценку показателей отдаленного периода у 280 пациентов, которых подразделяли на группы следующим образом.

I. В зависимости от исходного предтромботического состояния:

- группа 1 (n=94) – больные с наследственной тромбофилией;
- группа 2 (n=84) – больные с приобретенной тромбофилией;
- группа 3 (n=102) – больные с отсутствием признаков тромбофилии.

II. В зависимости от использованного подхода к лечению:

- группа А (89) – больные, которые получали антиагрегантную терапию;
- группа В (127) – пациенты, которые получали антикоагулянтную терапию;
- группа С (64) – больные, отказавшиеся от лечения.

В отдаленном периоде наблюдения у больных с ВПГ были наблюдались геморрагические и тромбоэмболические осложнения, явившиеся причиной летальных исходов у 5 больных. По причине отсутствия данных о состоянии 5 из 285 пациентов, в дальнейшем был выполнен анализ отдаленных результатов лечения 280 больных, включавший оценку частоты осложнений, количества повторных вмешательств и показателей выживаемости больных. Оценивали причины развития осложнений, их сочетание с этиологическими факторами риска ТВВ и подходами к лечению данной категории больных.

5.1 Характеристика геморрагических осложнений

Результаты оценки частоты ***эрозивных*** пищеводно-желудочных кровотечений у больных с ВПГ приведены в таблице 5.1. Эти осложнения были отмечены только у пациентов, которым сначала производилось прямое вмешательство на ВРВ, что обусловлено тем, что эти вмешательства, являются паллиативными и не избавляют пациента от ПГ. Данное обстоятельство, в свою очередь, способствует как формированию новых стволов ВРВ, так и изменениям слизистой ЖКТ в виде эрозивного эзофагита и гастрита, а также васкулопатии и гастропатии.

Как видно, общая их частота составила 17,1%, при этом максимальным значение данного показателя было в группе 2 – 23,8%, в группе 1 – несколько ниже – 17,0%. Минимальной была частота эрозивных ПЖК в группе 3 (отсутствие тромбофилии) – 11,8%.

Таблица 5.1.

Частота эрозивных ПЖК у больных с ВПГ в отдаленном периоде (n=280)

Группы больных	Первичная операция	Лечение в отдаленном периоде		Всего	
		ЭЛ+ЭС	Консерва-тивное	Абс.	%
Группа 1 (n=94)	ГТА	4	7	11	17,0
	ГТТ+СЭ	-	5	5	
Группа 2 (n=84)	ГТА	5	15	20	23,8*
Группа 3 (n=102)	ГТА	4	8	12	11,8
Всего (n=280)		13	35	48	17,1

Примечание: * - различия достоверны (при $p<0,05$) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 3

Результаты оценки частоты ***варикозных*** ПЖК в группах больных с ВПГ приведены в таблице 5.2. Общая частота этих кровотечений составила 17,5%, при этом максимальным значение данного показателя было в группе 2

и составило 25,0%, в группе 1 – было несколько ниже – 20,2%. Минимальной была частота варикозных кровотечений в группе 3 – 8,8%.

Таблица 5.2.

Частота варикозных ПЖК у больных ВПГ в отдаленном периоде

Группы больных	Первичная операция	Лечение в отдаленном периоде			Всего	
		ЭС	ГТ	Консерв	Абс.	%
Группа 1 (n=94)	ГТ	11	-	8	19	20,2*
Группа 2 (n=84)	ГТ+СЭ	4	-	-	21	25,0*
	ГТ	3	4	4		
	МКА**	3	-	-		
	ЭЛ	-	3	-		
Группа 3 (n=102)	ЭЛ	9	-	-	9	8,8
Всего		30	7	12	49	17,5

Примечание: * – различия достоверны (при $p<0,05$) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 3

** – варикозное ПЖК при наличии проходимого портокавального анастомоза

Следует сказать, что из 96 пациентов, которым первично выполнялось ПКШ, тромбоз шунта впоследствии был диагностирован у 19 больных, что явилось причиной рецидива ПЖК из вновь образованных ВРВ. Однако, ввиду того, что в подобных наблюдениях варикозное кровотечение не было первичным осложнением, а явилось следствием другого осложнения – тромбоза, их анализ будет произведен в разделе «тромбоэмболические осложнения».

Варианты комплексной консервативной терапии пациентов в отдаленном периоде различалось, поскольку одни больные получали антитромботичскую терапию, другие же отказались от нее. Применение консервативных методов гемостаза было эффективным у 24 из 33 (72,7%) больных у которых отмечались эрозивные ПЖК, в 9 случаях (27,3%) выполнялось обкалывание эрозий 0,5% раствором полидоканола (этоксисклерола). В то же время при рецидивах кровотечения, источником

которых выступали вновь образованные ВРВ пищевода и желудка, эти варианты лечения оказались успешны только в 3 из 12 случаев (25,0%), при этом в качестве основного способа лечения использовали эндоскопический – у 9 больных (75,0%), а 3 (25,0%) пациентам понадобилось выполнение ГТ.

На рисунке 5.1 представлены кривые Каплана-Майера, отражающие показатели кумулятивной частоты рецидивов эрозивных и варикозных ПЖК в отдаленном периоде. Частота эрозивных ПЖК у больных с ВПГ и тромбозом портальной системы составила: в течение 1 года – 0,7%, к концу 5 года – 12,1%, в срок более 5 лет – 17,1%. В то же время, частота рецидивов варикозных ПЖК к концу 1 года составила 0,7%, к концу 5 года – 15,0%, в срок более 5 лет – 17,5% (таблица 5.3). Значимых отличий по общей частоте различных видов кровотечений в различные сроки отдаленного наблюдения за больными с ВПГ выявлено не было.

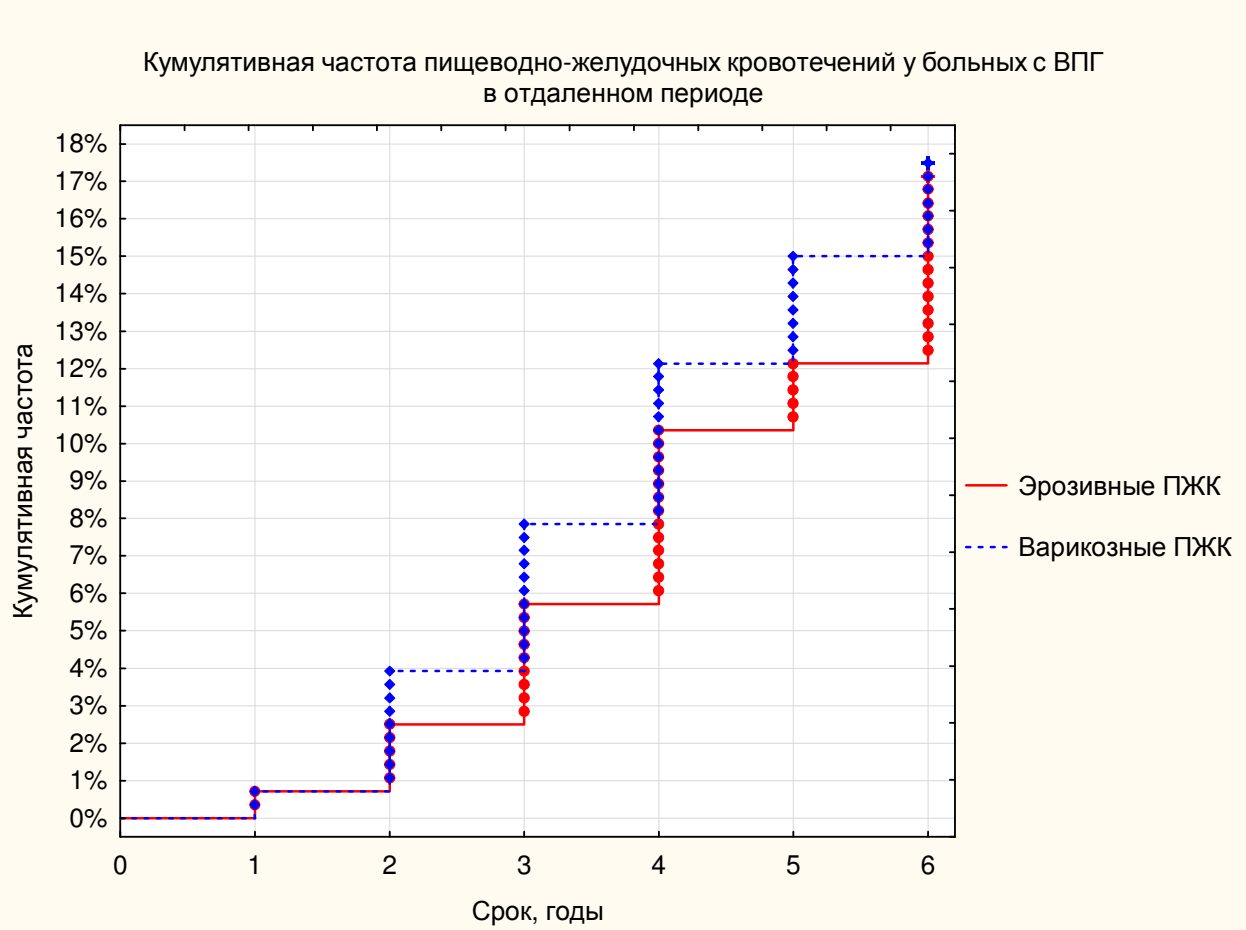

Рисунок 5.1. Кумулятивная частота пищеводно-желудочных кровотечений в отдаленном периоде у больных с ВПГ

Таблица 5.3.

Кумулятивная частота пищеводно-желудочных кровотечений в отдаленном периоде у больных с ВПГ (n=280)

Сроки наблюдения	Эрозивные ПЖК		Варикозные ПЖК	
	абс.	%	абс.	%
1	2	0,7	2	0,7
2	7	2,5	11	3,9
3	16	5,7	22	7,9
4	29	10,4	34	12,1
5	34	12,1	42	15,0
Более 5 лет	48	17,1	49	17,5

Сравнение частоты ***варикозных*** кровотечений показало наличие статистически значимых различий, в частности, между группами 1 и 3 (p=0,023) (таблица 5.4). В группе 3 частота этого вида кровотечения была также достоверно ниже, чем во второй группе (p=0,003). Доля пациентов с отсутствием ПЖК в группе 3 была максимальной – 79,4%, значение этого показателя значимо превышало соответствующие уровни в группах 1 – 62,8% (p<0,001) и 2 – 51,2% (p=0,01). Очевидно, наличие тромбофилии повышает риск образования новых ВРВ вследствие рецидивов тромбоза в портальной системе и существующих коллатералях, что ведет к усилению застоя в портальной системе и повышению риска ПЖК.

Таблица 5.4.

Частота ПЖК в отдаленном периоде у больных с ВПГ в зависимости от исходного предтромботического состояния (n=280)

Вариант ПЖК	Группа 1 (n=94)		Группа 2 (n=84)		Группа 3 (n=102)	
	абс.	%	абс.	%	Абс.	%
Эрозивное	16	17,0	20	23,8	12	11,8
Варикозное	19	20,2	21	25,0	9	8,8*#
Не было ПЖК	59	62,8	43	51,2	81	79,4*#

Примечание: * - различия статистически значимы (при p<0,05) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 1
- различия статистически значимы (при p<0,05) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 2

В таблице 5.5 и на рисунке 5.2 представлены значения кумулятивной частоты рецидивов эрозивных ПЖК в отдаленном периоде у больных с ВПГ в зависимости от исходного предтромботического состояния. В группе 1 на 1-м году кровотечений не отмечено, через 2 и 3 года их частота составила 1,1 и 5,3% соответственно, спустя 4 года – 9,6%, через 5 – 16,0%, более чем через 5 лет – 17,0%.

Во 2-й группе значения данного параметра существенно не различались от уровня 1-й группы, при этом кумулятивная частота рецидивов эрозивных ПЖК через 1 год была на уровне 2,4%, спустя 5 лет – 21,4%, а на сроке более 5 лет – 23,8%. Уровень этого показателя в 3-й группе через 2 и 3 года после хирургического лечения составил соответственно 2,0 и 4,9%, спустя 4 года незначительно повысился до 6,9%. В последующем кумулятивная частота эрозивных ПЖК у больных 3 группы составила через 5 лет – 10,8%, а спустя 5 лет и более – 11,8%.

Оценка кумулятивной частоты эрозивных ПЖК в отдаленном периоде в зависимости от исходного предтромботического состояния показало отсутствие значимых различий между группами 1 и 2 по кумулятивной частоте эрозивных ПЖК (значение F-критерия Кокса 1,155, p=0,248). Также не было отмечено статистически значимых различий по кумулятивной

частоте эрозивных ПЖК между группами 1 и 3 (значение F-критерия Кокса – 1,026, p=0,305). В группе 2 кумулятивная частота эрозивных ПЖК была выше, чем в группе 3, различия оказались статистически значимыми (значение F-критерия Кокса – 2,164; p=0,030).

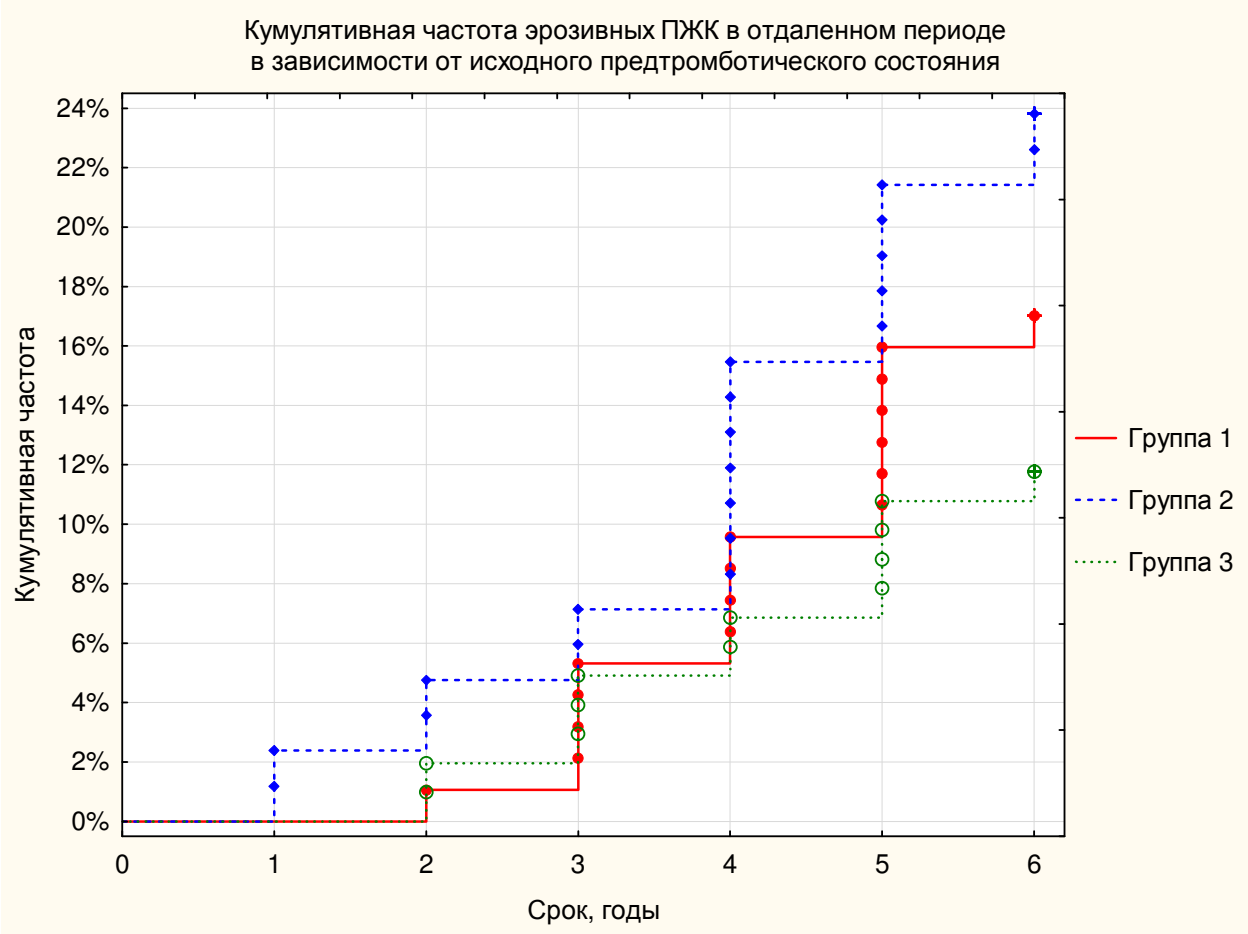

Рисунок 5.2. Кумулятивная частота эрозивных ПЖК в отдаленном периоде в зависимости от исходного предтромботического состояния

Таблица 5.5.

Кумулятивная частота эрозивных ПЖК в отдаленном периоде в зависимости от исходного предтромботического состояния (n=280)

Сроки наблюдения	Группа 1 (n=94)		Группа 2 (n=84)		Группа 3 (n=102)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	-	-	2	2,4	-	-
2	1	1,1	4	4,8	2	2,0
3	5	5,3	6	7,1	5	4,9
4	9	9,6	13	15,5	7	6,9
5	15	16,0	18	21,4	11	10,8
Более 5 лет	16	17,0	20	23,8	12	11,8#

Примечание: * - различия статистически значимы (при p<0,05) по F-критерию Кокса по сравнению с соответствующим значением в группе 1
- различия статистически значимы (при p<0,05) по F-критерию Кокса по сравнению с соответствующим значением в группе 2

В таблице 5.6 и на рисунке 5.3 представлена кумулятивная частота ***варикозных*** кровотечений в зависимости от исходного предтромботического состояния, которая была максимальной у больных с приобретенной тромбофилией (в группе 2). Сравнение кумулятивной частоты варикозных ПЖК в отдаленном периоде в зависимости от исходного предтромботического состояния показало, что между группами 1 и 2 статистически значимых различий по кумулятивной частоте варикозных ПЖК выявлено не было (значение F-критерия Кокса 0,866, p=0,386). В группе 1 кумулятивная частота варикозных ПЖК была значимо выше, чем в группе 3, различия оказались статистически значимыми (значение F-критерия Кокса – 2,239, p=0,025). В то же время, в группе 2 кумулятивная частота варикозных ПЖК была выше, чем в группе 3, различия оказались статистически значимыми (значение F-критерия Кокса –3,009, p=0,003).

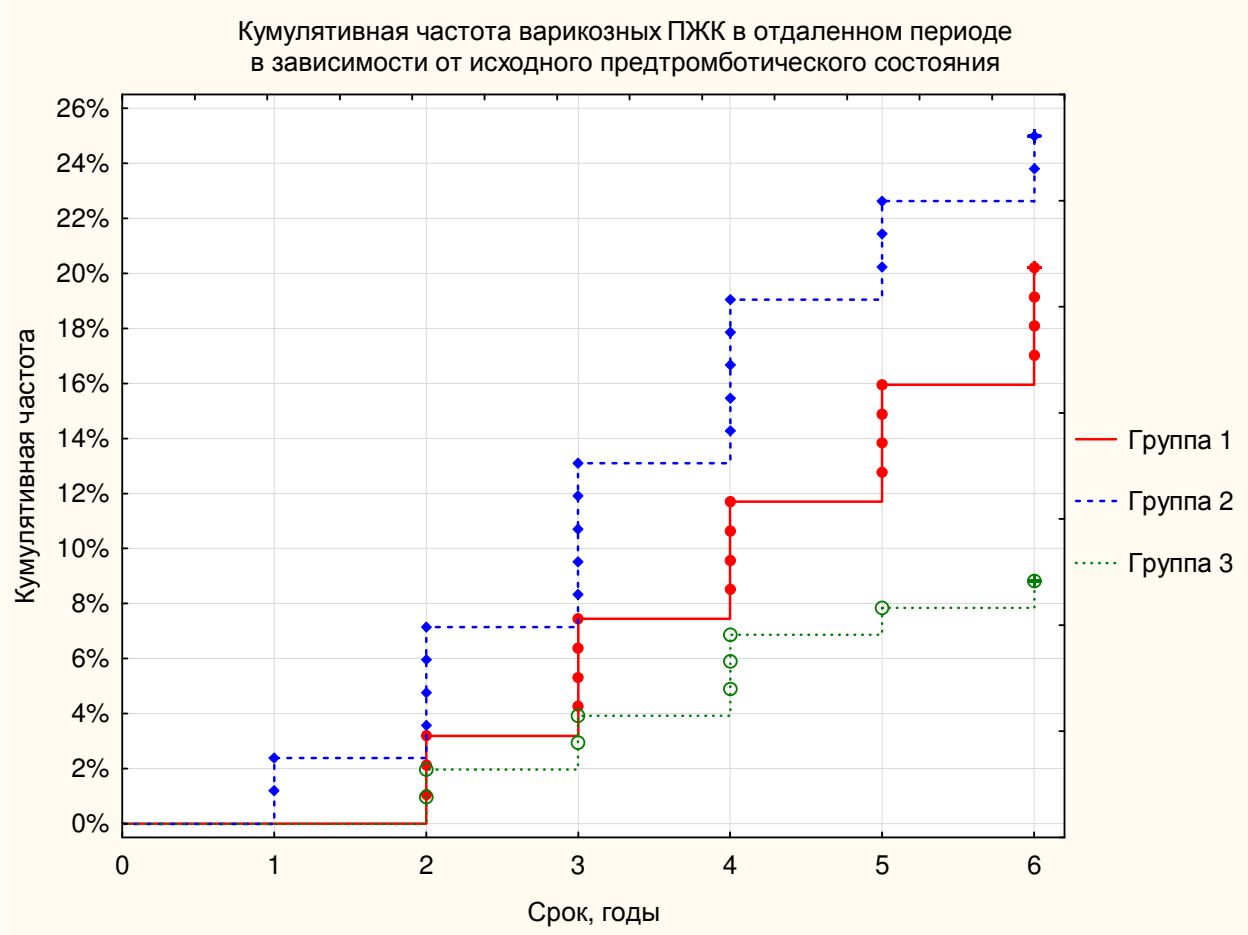

Рисунок 5.3. Кумулятивная частота варикозных пищеводно-желудочных кровотечений в отдаленном периоде в зависимости от исходного предтромботического состояния

Таблица 5.6.

Кумулятивная частота варикозных пищеводно-желудочных кровотечений в отдаленном периоде в зависимости от исходного предтромботического состояния (n=280)

Сроки наблюдения	Группа 1 (n=94)		Группа 2 (n=84)		Группа 3 (n=102)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	-	-	2	2,4	-	-
2	3	3,2	6	7,1	2	2,0
3	7	7,5	11	13,1	4	3,9
4	11	11,7	16	19,1	7	6,9
5	15	16,0	19	22,6	8	7,8
Более 5 лет	19	20,2	21	25,0	9	8,8*#

Примечание: * - различия статистически значимы (при p<0,05) по F-критерию Кокса по сравнению с соответствующим значением в группе 1
- различия статистически значимы (при p<0,05) по F-критерию Кокса по сравнению с соответствующим значением в группе 2

Исходя из различий по проведению консервативного лечения, больным с ВПГ в отдаленном периоде (как было указано выше, одни пациенты получали антитромботическую терапию, другие отказались от нее) проводили сравнение частоты развития осложнений в отдаленном периоде, результаты представлены в таблице 5.7.

Максимальной была частота эрозивных кровотечений в группе С – 39,1%, что было значимо выше, чем в группах А и В, соответственно 18,0 и 5,5% (p=0,007 и p=0,0004). Частота варикозных ПЖК у пациентов с ВПГ также была максимальной в группе С – 28,1%, значимо не отличаясь от таковой в группе А – 22,5%. Минимальной частота варикозных кровотечений была у больных группы В – 8,7%, что было достоверно меньше, чем у больных групп А и С (соответственно 0, 004 и <0,0001).

Доля больных, у которых в отдаленном периоде не отмечалось кровотечений, была минимальной в группе С и составила 32,5%, что было достоверно ниже соответствующих значений в группе А – 59,5% (p=0,003) и В – 85,8% (p<0,001). При этом количество таких пациентов в группе В было значимо выше соответствующего уровня в группе А (p=0,006).

Таблица 5.7.

Частота ПЖК в отдаленном периоде у больных с ВПГ в зависимости от проводимого лечения (n=280) (группа А – пациенты, получавшие антиагрегантную терапию, группа В – антикоагулянтная терапия, группа С – пациенты, отказавшиеся от лечения)

Вариант ПЖК	Группа А (n=89)		Группа В (n=127)		Группа С (n=64)	
	абс.	%	абс.	%	Абс.	%
Эрозивное	16	18,0	7	5,5	25	39,1*#
Варикозное	20	22,5	11	8,7*	18	28,1#
Не было ПЖК	53	59,5	100	85,8*	21	32,8*#

Примечание: * - различия статистически значимы (при p<0,05) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 1
- различия статистически значимы (при p<0,05) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 2

Кумулятивная частота ***эрозивных*** кровотечений у больных с ВПГ в отдаленном периоде в зависимости от проводимого лечения представлена на рисунке 5.4 и в таблице 5.8. Частота кровотечений у пациентов группы В была ниже, чем в группе А, во все сроки наблюдения. Кумулятивная частота эрозивных ПЖК в группе В была также достоверно ниже, чем в группе А (значение F-критерия Кокса 2,872, p=0,004).

У больных группы С кумулятивная частота эрозивных ПЖК была выше, чем в группе А, различия оказались статистически значимыми (значение F-критерия Кокса 2,994, p=0,003). Значение этого показателя в группе пациентов, отказавшихся от лечения (группа С), также достоверно превышало таковое в группе В (значение F-критерия Кокса 5,921, p<0,00001).

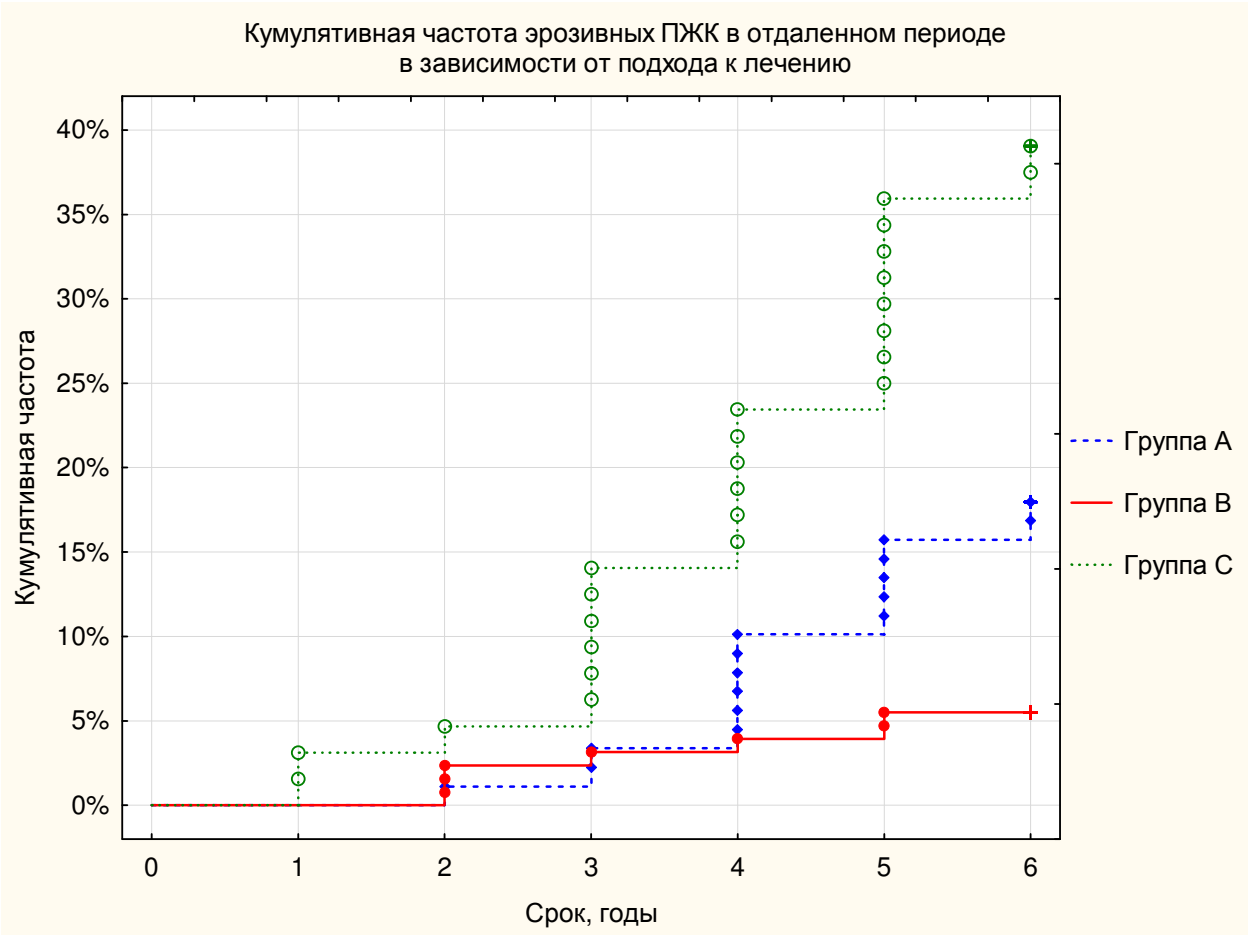

Рисунок 5.4. Кумулятивная частота эрозивных пищеводно-желудочных кровотечений в отдаленном периоде в зависимости от проводимого лечения

Таблица 5.8.

Кумулятивная частота эрозивных пищеводно-желудочных кровотечений в отдаленном периоде в зависимости от проводимого лечения (n=280) (группа А – больные, получавшие антиагрегантную терапию, группа В – получавшие антикоагулянтную терапию, группа С – отказавшиеся от лечения)

Сроки наблюдения	Группа А (n=89)		Группа В (n=127)		Группа С (n=64)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	-	-	-	-	2	3,1
2	1	1,1	3	2,4	3	4,7
3	3	3,4	4	3,2	9	14,1
4	9	10,1	5	3,9	15	23,4
5	14	15,7	7	5,5	23	35,9*#
Более 5 лет	16	18,0	7	5,5	25	39,1*#

Примечание: * - различия статистически значимы (при p<0,05) по F-критерию Кокса по сравнению с соответствующим значением в группе 1
- различия статистически значимы (при p<0,05) по F-критерию Кокса по сравнению с соответствующим значением в группе 2

Результаты оценки частоты варикозных ПЖК представлены в таблице 5.9 и на рисунке 5.5. Как видно, кумулятивная частота в зависимости от проводимого лечения составила: в группе А на 1 году кровотечений не отмечено, через 2 и 3 года – соответственно 1,1 и 7,9%, спустя 4 года – 12,4%, через 5 лет – 16,9%, более чем 5 лет – 22,5%.

В группе В значения данного параметра были ниже, чем в первой, кумулятивная частота рецидивов варикозных ПЖК через 2 и 3 года была на уровне соответственно 3,2 и 6,3%, а спустя 5 и более 5 лет – соответственно 7,9 и 8,7%.

Максимальными были уровни этого показателя в отдаленном периоде у больных, отказавшихся от лечения: в группе С через 1 и 2 года после хирургического лечения составили соответственно 3,1 и 9,4%. Через 3 года значение данного показателя было достоверно выше, чем в группе А – 14,1% (p=0,043). В последующем кумулятивная частота эрозивных ПЖК у больных

группы С также была значимо выше, чем в остальных группах, составив через 4 и 5 лет соответственно 23,4 и 25,6%, а более чем через 5 лет – 28,1%.

Сравнение кумулятивной частоты варикозных пищеводно-желудочных кровотечений с помощью F-критерия Кокса показало, что в группе А кумулятивная частота варикозных ПЖК была выше, чем в группе В, различия оказались статистически значимыми (значение F-критерия Кокса – 2,614, p=0,009). Между группами А и С статистически значимых различий по кумулятивной частоте данного вида кровотечений выявлено не было (значение F-критерия Кокса 1,260, p=0,208), в то время как значение этого показателя в группе В было значимо ниже такового в группе С (значение F-критерия Кокса 3,597, p=0,0003).

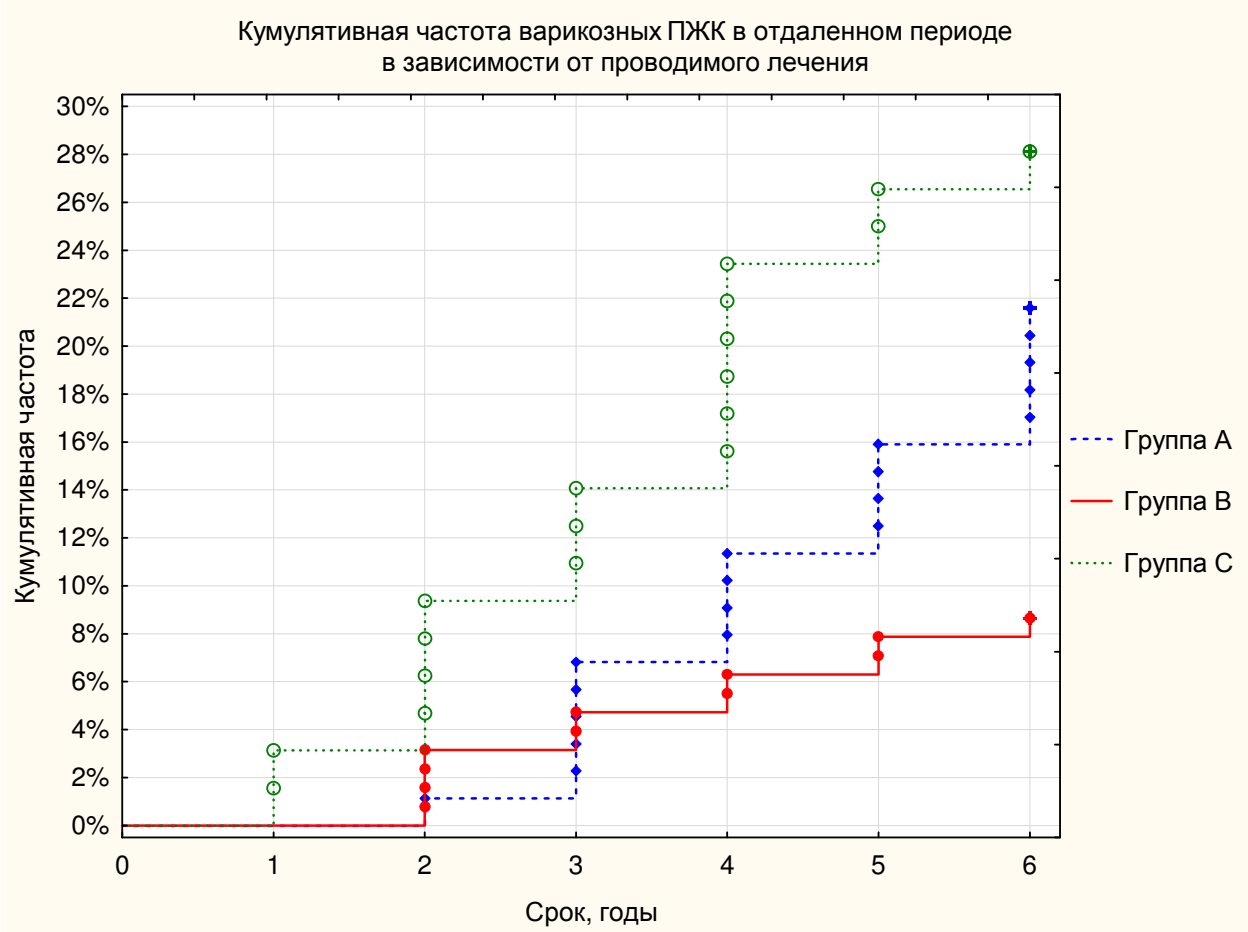

Рисунок 5.5. Кумулятивная частота варикозных ПЖК в отдаленном периоде в зависимости от проводимого лечения

Таблица 5.9.

Кумулятивная частота варикозных ПЖК в отдаленном периоде в зависимости от проводимого лечения (n= 280) (группа А – больные, получавшие антиагрегантную терапию, группа В – получавшие антикоагулянтную терапию, группа С – отказавшиеся от лечения)

Сроки наблюдения	Группа А (n=89)		Группа В (n=127)		Группа С (n=64)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	-	-	-	-	2	3,1
2	1	1,1	4	3,2	6	9,4
3	7	7,9	6	4,7	9	14,1
4	11	12,4	8	6,3	15	23,4
5	15	16,9	10	7,9	17	26,6
Более 5 лет	20	22,5	11	8,7*	18	28,1#

Примечание: * - различия статистически значимы (при $p<0,05$) по F-критерию Кокса по сравнению с соответствующим значением в группе 1
- различия статистически значимы (при $p<0,05$) по F-критерию Кокса по сравнению с соответствующим значением в группе 2

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что отказ больных от лечения выступает в качестве фактора риска рецидива тромбоза в портальной системе, что в свою очередь провоцирует развитие характерных изменений слизистой пищевода и желудка (эрозивные поражения, васкулопатии), которые впоследствии могут стать источниками ПЖК. Не исключается, что, эрозивные кровотечения могут быть следствием специфической терапии и проявлениями побочного действия антиагрегантов и антикоагулянтов. У части больных наблюдались такие жалобы, как кровоточивость носа, десен и появление подкожных кровоизлияний на теле – в 15 наблюдениях, в 5 наблюдениях эти симптомы сочетались с проявлением эрозий ЖКТ. В то же время никто из пациентов 3 группы таких жалоб в отдаленном периоде не предъявлял, что в определенной мере может подтверждать гипотезу о возникновении эрозий и большей частотой кровотечений у больных ВПГ, которые отказывались от лечения.

Проявления побочного действия ЛС не приводили к развитию серьезных геморрагических осложнений и были купированы за счет

коррекции дозы, что выполнялось совместно с гематологами. Кроме того, их частота у больных, получавших АКТ, была ниже во всех сроки наблюдения.

5.2 Анализ тромбоэмболических осложнений в отдаленном периоде

Как было отмечено выше, спектр осложнений в отдаленном периоде, кроме геморрагических, включал также тромбоэмболические осложнения. Тромбозы различных локализаций в отдаленном периоде наблюдения диагностированы у 31 больного (11,1%). По локализации тромбозы распределились следующим образом:

- рецидив тромбоза в портальной системе наблюдался у 20 больных (7,1%), из них в сочетании с тромбозом портокавального шунта – у 19 пациентов (6,8%), в сочетании с мезентериальным тромбозом, вызывавшим некроз тонкого кишечника – у 2 пациентов (0,7%);

- ТГВНК – 11 больных (3,9%): из них в сочетании с ТЭЛА – 2 больных (0,7%). У одного из этих больных вскоре после развития осложнений наступил летальный исход на фоне прогрессирования ХМПЗ.

В таблице 5.10 приведено распределение пациентов с ТЭО в отдаленном периоде наблюдения в зависимости от этиологии процесса и особенностей лечения.

Таблица 5.10.

Частота тромбоэмболических осложнений в отдаленном периоде у больных ВПГ (n=280)

Группы больных	ТЭО			Всего
	Антиагре-гантная терапия	Антикоагу-лянтная терапия	Отказ от терапии	
Группа 1 (n=94)	2	2	4	94
Группа 2 (n=84)	7	3	7	84
Группа 3 (n=102)	3	-	3	102
Всего	89	127	64	280

54,8% всех ТЭО в отдаленном периоде диагностировано у больных 2-й группы: 17 пациентов с приобретенной тромбофилией, из них у четверых – после отказа от специфической терапии (антикоагулянтной, цитостатической) (таблица 5.11). Тромбоз ПКА, несмотря на проведение АКТ у 1 больного наблюдался на фоне прогрессирования ХМПЗ.

Таблица 5.11.

Частота тромбоэмболических осложнений у больных с ВПГ (n=280)

Наличие тромбоза	Группа 1 (n=94)		Группа 2 (n=84)		Группа 3 (n=102)	
	абс.	%	абс.	%	Абс.	%
Есть	8	8,5	17	20,2*	6	5,9#
Нет	86	91,5	67	79,8*	96	94,1#

Примечание: * - различия достоверны (при $p<0,05$) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 1
- различия достоверны (при $p<0,05$) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 2

Важнейшим аспектом рассматриваемой проблемы является тромбоз анастомоза после выполнения ПКШ, развитие которого нивелирует радикализм данного вмешательства и неизбежно влечет за собой повторное развитие синдрома ПГ со всем присущим ему спектром осложнений. Обычно это осложнение требовало дополнительных мероприятий по борьбе с рецидивом ВРВ пищевода и желудка, что часто не ограничивается использованием малоинвазивных вмешательств.

Из 96 больных, которым выполнялось ПКШ, тромбоз анастомоза был диагностирован в 19 случаях (19,8%) в отдаленном периоде после операции. У 12 пациентов с наследственной тромбофилией (гомозиготная мутация гена PAI-I), в 3 случаях при наличии приобретенной тромбофилии (ХМПЗ), а также у 4 больных, у которых первично в качестве причины ТВВ выступал панкреатит. При этом тромбоз шунта в 18 наблюдениях развился после самостоятельной отмены больными проводимого лечения – АКТ.

Следует отметить, что из 56 пациентов, которым проводилась АКТ, тромбоз был выявлен только у 1 больного (1,8%), в то время как без проведения специфического лечения тромбоз ПКА отмечался в 18 наблюдениях из 40 (45,0%), то есть значимо чаще ($p<0,0006$).

Таким образом, результаты анализа частоты развития ТЭО у больных с ВПГ свидетельствуют о значительной частоте этих осложнений в отдаленном периоде у пациентов с фоновым протромботическим состоянием. Полученные данные свидетельствуют о том, что ТЭО развиваются существенно чаще у пациентов с приобретенной тромбофилией.

Важнейшим фактором риска развития ТЭО у обследуемых больных в отдаленном периоде был отказ от специфического лечения: у этих пациентов был зафиксирован максимальный уровень кумулятивной частоты этих осложнений в течение 5-летнего срока наблюдения. Полученные результаты свидетельствуют об особой значимости специфической антитромботической профилактики у пациентов, перенесших ПКШ в послеоперационном периоде. При ее отсутствии отмечена высокая частота тромбоза шунта у больных, отказавшихся от лечения, при этом значительная доля тромбозов ПКА отмечена в течение первого года после выполнения операции. Таким пациентам потребовалось выполнение повторных вмешательств, направленных на купирование кровотечений из ВРВ пищевода и желудка.

Анализ кумулятивной частоты ТЭО в отдаленном периоде в зависимости от этиологического фактора ТВВ показал наличие существенных отличий значения у пациентов 2 группы (приобретенная тромбофилия) по сравнению с соответствующими уровнями в остальных группах больных с ВПГ (таблица 5.12, рисунок 5.6). Значение кумулятивной частоты ТЭО у больных группы 2 через 1 и 2 года составило соответственно 2,4 и 3,6%, спустя 3 года – 7,1%. У пациентов групп 1 и 3 в течение 1 года были только по 1 случаю ТЭО.

Через 5 лет значение этого показателя было максимальным у пациентов 2 группы, составив 17,9%, значимо выше, чем в группах 1 и 3, где

кумулятивная частота ТЭО была на уровне 7,5 и 4,9% соответственно (p=0,025 и p=0,009). На сроке свыше 5 лет наблюдения выявленные соотношения сохранялись – частота ТЭО была выше у больных группы 2: 20,2%, что было достоверно выше, чем у пациентов группы 3 – 5,9% (p=0,012). В группе 1 значение этого показателя составило 8,5% и значимо не различалось от таковых в остальных группах (p>0,05).

Сравнение кумулятивной частоты ТЭО в отдаленном периоде в зависимости от наличия фонового предтромботического состояния в группах 1 и 2 значение с помощью F-критерия Кокса показало, что его значение составило 2,545 (p=0,011); при оценке кумулятивной частоты в группах 1 и 3 – значение F-критерия было равно 1,470 (p=0,232), а при сравнении показателей 2 и 3 – 3,744 (p=0,001).

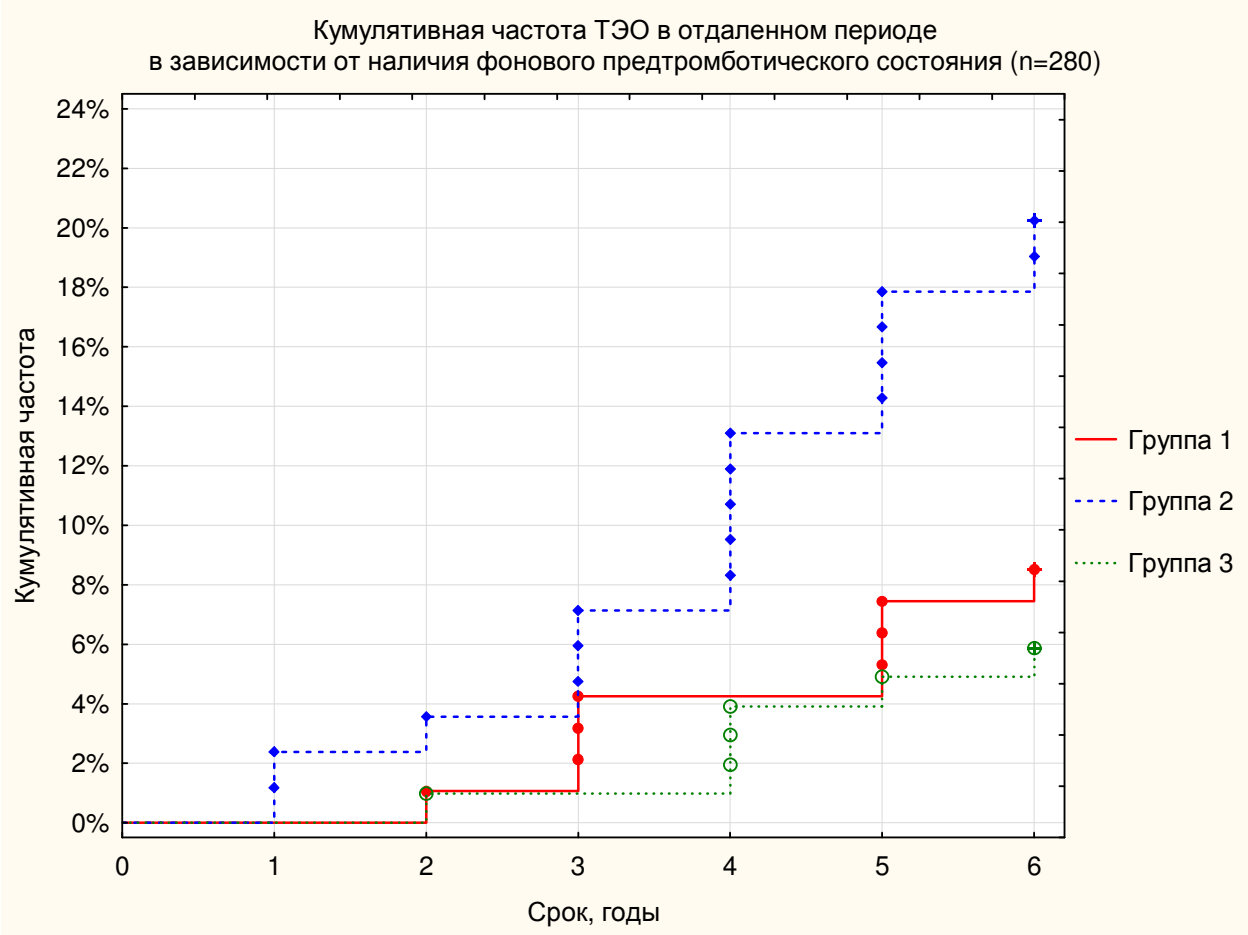

Рисунок 5.6. Кумулятивная частота ТЭО в отдаленном периоде в зависимости от наличия фонового предтромботического состояния

Таблица 5.12.

Кумулятивная частота ТЭО в отдаленном периоде в зависимости от наличия фонового предтромботического состояния (n= 280)

Сроки наблюдения	Группа 1 (n=94)		Группа 2 (n=84)		Группа 3 (n=102)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	-	-	2	2,4	-	-
2	1	1,1	3	3,6	1	1,0
3	4	4,3	6	7,1	1	1,0
4	4	4,3	11	13,1	4	3,9
5	7	7,5	15	17,9*	5	4,9#
Более 5 лет	8	8,5	17	20,2*	6	5,9#

Примечание: * - различия достоверны (при $p<0,05$) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 1
- различия достоверны (при $p<0,05$) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 2

Далее проводили оченку частоты ТЭО в зависимости от использования конкретного вида лечения либо при отказе от него. Как видно из таблицы 5.13, минимальной была их частота у больных, получавших АКТ (группа В) – 5,5%, что было значимо ниже, чем в группе С – 21,9% (p=0,002).

Уровень данного параметра в группе пациентов, получавших антиагрегантную терапию (группа А), был промежуточным относительно больных, которым проводилась АКТ и пациентов, которые отказались от лечения. При этом в группе А (антиагрегантная терапия) частота ТЭО составила 11,2% и значимо не отличалась от соответствующего значения в группе С ($p>0,05$).

Таблица 5.13.

Частота тромбоэмболических осложнений у больных с ВПГ в зависимости от проводимого лечения (n=280) (группа А – больные, получавшие антиагрегантную терапию, группа В – получавшие антикоагулянтную терапию, группа С – отказавшиеся от лечения)

Наличие тромбоза	Группа А (n=89)		Группа В (n=127)		Группа С (n=64)	
	абс.	%	абс.	%	Абс.	%
Есть	10	11,2	7	5,5	14	21,9#
Нет	79	88,8	120	94,5	50	78,1#

Примечание: * - различия достоверны (при p<0,05) по критерию χ^2
по сравнению с соответствующим значением в группе 1
- различия достоверны (при p<0,05) по критерию χ^2
по сравнению с соответствующим значением в группе 2

Для уточнения влияния проводимой специфической терапии выполняли анализ кумулятивных частот ТЭО в отдаленном периоде наблюдения в зависимости от характера лечения или его отсутствия, результаты представлены в таблице 5.14 и на рисунке 5.7.

При оценке кумулятивной частоты ТЭО в отдаленном периоде в зависимости от проводимого лечения в группах А и В значение F-критерия Кокса составило 2,074 (p=0,066); при оценке кумулятивной частоты в группах А и С – значение F-критерия было равно 2,128 (p=0,033), а при сравнении значений групп В и С – 4,332 (p=0,0005).

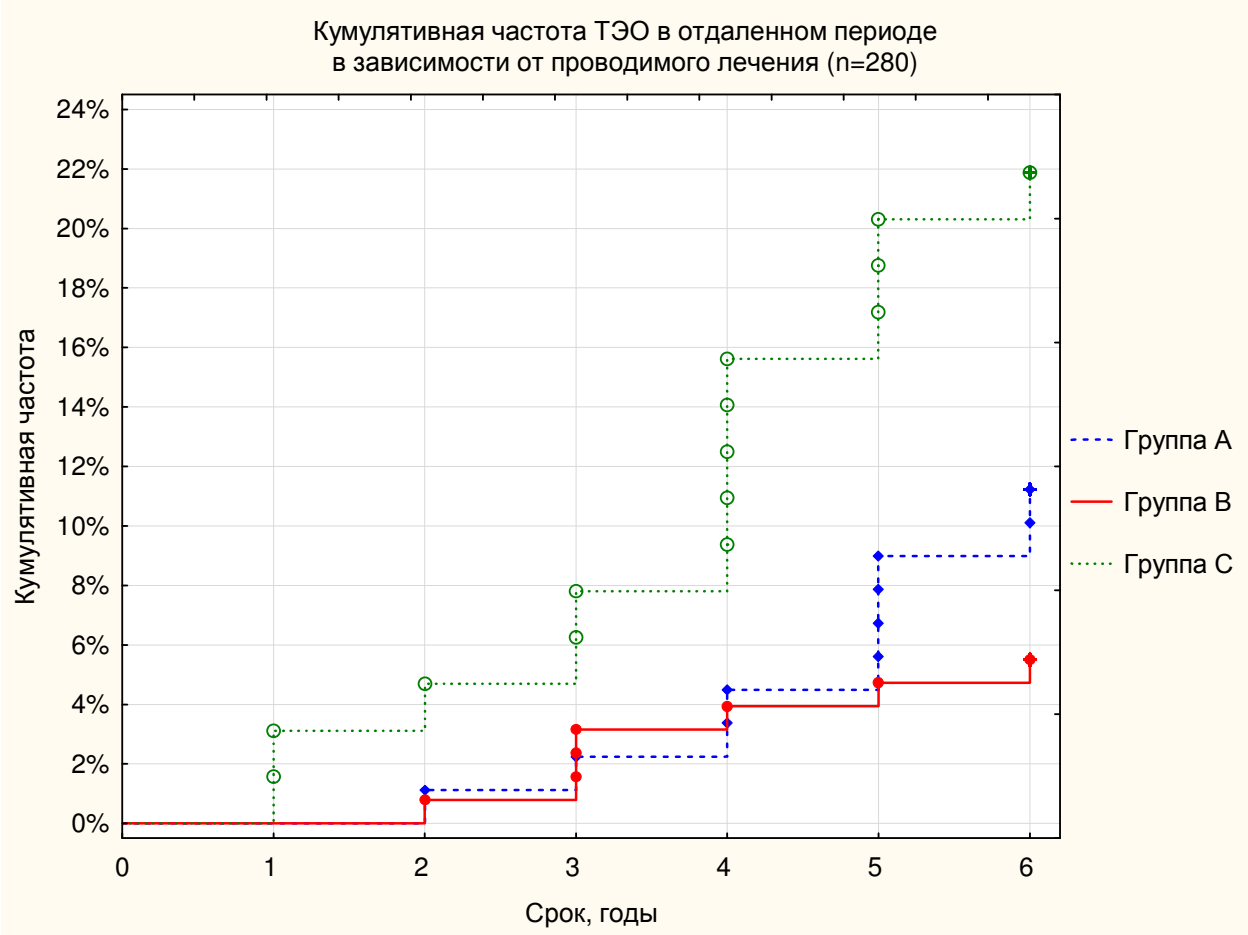

Рисунок 5.7. Кумулятивная частота ТЭО в отдаленном периоде в зависимости от проводимого лечения

Таблица 5.14.

Кумулятивная частота ТЭО в отдаленном периоде в зависимости от проводимого лечения (группа А – больные, получавшие антиагрегантную терапию, группа В – получавшие антикоагулянтную терапию, группа С – отказавшиеся от лечения) (n= 280)

Сроки наблюдения	Группа А (n=89)		Группа В (n=127)		Группа С (n=64)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	-	-	-	-	2	3,1
2	1	1,1	1	0,8	3	4,7
3	2	2,2	4	3,2	5	7,8
4	4	4,5	5	3,9	10	15,6*#
5	8	9,0	6	4,7	13	20,3#
Более 5 лет	10	11,2	7	5,5	14	21,9#

Примечание: * - различия достоверны (при $p<0,05$) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 1

- различия достоверны (при $p<0,05$) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 2

Установлено, что в течение первых лет значимых межгрупповых отличий по данному показателю выявлено не было, хотя на 2 года частота ТЭО в группе С составила 4,7%, тогда как в группах А и В, соответственно 1,1 и 0,8%. На 3-м году значения данного показателя составили в группах А, В и С соответственно 2,2 %, 3,2 % и 7,8 %. За 4 года анализ показал наличие статистически значимых различий по частоте ТЭО в группах больных ВПГ в зависимости от варианта лечения. В этот срок значение кумулятивной частоты ТЭО в группе А составило 4,5%, в группе В – 3,9%, а в группе С его значение было максимальным 15,6% и значимо превышало таковое в группах А (p=0,045) и В (p=0,008). К пятому году наблюдения частота тромбоэмболических осложнений в группе А была на уровне 9,0%, в группе В составила 4,7%, тогда как у пациентов группы С значение данного показателя составило 20,3% и было значимо (p<0,05) выше, чем в группе В (p=0,030). Аналогичным было соотношение значения показателя и на сроке более 5 лет. При этом *отсутствие статистически достоверных различий показателей у больных, отказавшихся от лечения и получавших антиагреганты, свидетельствовало о низкой эффективности антиагрегантной терапии*.

5.3 Частота выполнения повторных вмешательств

Количество повторных вмешательств, выполненных в отдаленном периоде больным с ВПГ, представлено в таблице 5.15. Показаниями к повторному оперативному или эндоскопическому вмешательству служила отрицательная динамика по данным динамического ЭГДС-контроля – увеличение диаметра ВРВ и наличие угрозы ПЖК. Эти признаки в отдаленном периоде были выявлены у 87 больных (31,1%).

Чаще всего в плановом порядке в отдаленном периоде выполнялось ЭЛ: 43 из 87 пациентов (49,4%), в том числе 2 – комбинированных и 2 – в сочетании с ЭС. Показанием к их выполнению являлась диагностика ВРВ

пищевода выше 2-3 ст., наличие признаков угрозы рецидива ПЖК. Первично этим больным выполнялись такие операции, как ГТ – 26 вмешательств (в том числе 5 – ГТ+СЭ), в 9 случаях – ЭЛ.

Следующей по частоте операцией, которая выполнялась повторно, была ГТ – в 33 случаях (37,9%). Одно вмешательство было выполнено трансторакальным доступом, поскольку, ввиду массивного спаечного процесса, осуществить трансабдоминальный доступ к стенке желудка не представлялось возможным. При этом первичными операциями у 14 больных была ГТ, а в 3 наблюдениях – ЭЛ, в 16 наблюдениях – ПКШ с тромбозом анастомоза, развившимся впоследствии. ЭС как повторное вмешательство было выполнено в 11 наблюдениях (12,6%): 7 после ГТ (на высоте эрозивного ПЖК); у 2 больных после ЭС и у 2 пациентов после ЭЛ.

Таблица 5.15.

Количество повторных вмешательств в отдаленном периоде у больных ВПГ (n=280)

Группы больных	Первичная операция	Повторные вмешательства			Всего
		ГТ	ЭЛ	ЭС	
Группа 1 (n=94)	ПКШ (тромбоз)	6			6
	ГТ	9	5	1	15
Группа 2 (n=84)	ПКШ (тромбоз)	3	3		6
	ГТ	3	18	3	24
	ГТ+СЭ		5		5
	ЭЛ	3	4	2	9
Группа 3 (n=102)	ПКШ (тромбоз)	7			7
	ГТ	2	3	3	8
	ЭЛ		5		5
	ЭС			2	2
Всего		33	43	11	87

Анализ показал наличие связи между этиологическим фактором ТВВ и частотой повторных операций в отдаленном периоде наблюдения. Как видно из таблицы 5.16, частота повторных вмешательств до рецидива ПЖК составила 6,4% в группе 1 (наследственные тромбофилии), и 4,9% в группе 3 (отсутствие тромбофилии), что в обоих случаях было значимо меньше соответствующего уровня в группе 2 (приобретенные тромбофилии) – 27,4% (p=0,009). После рецидива кровотечения значения данного параметра было минимальным в группе 1, составив 16,0%, в то время как максимальный уровень был характерен для группы 2 – 25,0%, что было достоверно выше, чем в группе 1 (p=0,001). В 3 группе частота повторных вмешательств после рецидива ПЖК составила 16,7% и тем самым значимо отличалась от уровня показателя в группе 2 и не отличалась от такового в группе 1.

Таблица 5.16.

Частота повторных вмешательств у больных с ВПГ в зависимости от наличия фонового предтромботического состояния (n=280)

Срок выполнения	Группа 1 (n=94)		Группа 2 (n=84)		Группа 3 (n=102)	
	абс.	%	абс.	%	Абс.	%
До рецидива кровотечения	6	6,4	23	27,4*	5	4,9#
После рецидива кровотечения	15	16,0	21	25,0*	17	16,7#
Не отмечено	73	77,6	40	47,6*	80	78,4#

Примечание: * - различия достоверны (при p<0,05) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 1
- различия достоверны (при p<0,05) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 2

Оценка кумулятивной частоты выполнения повторных вмешательств в зависимости от этиологического фактора показала, что в течение первого года в группах 2 и 3 такой необходимости не отмечалось, а в группе 1 было отмечено только 2 таких эпизода (2,1%) (таблица 5.17, рисунок 5.8).

Через 2 года в группе 3 по-прежнему не было повторных операций, в то время как во 2 группе было 2 таких наблюдения (2,4%), а в группе 1 частота повторных вмешательство возросла до 6,4%.

Спустя 3 года значение данного показателя в группе 3 составило 2,9%, и было достоверно ниже, чем в группе 1 – 11,7% (p<0,001). Во 2 группе частота повторных вмешательств составила 8,3%, значимо не отличаясь от значений в других группах. Через 4 года кумулятивная частота выполнения повторных вмешательств в группе 1 была максимальной, составив 16,0%, тогда как в группах 2 и 3 была на уровне, соответственно 10,7 и 6,9%.

Через 5 лет максимальным было значение этого показателя в группе 2 – 29,8%, тогда как в группах 1 и 3 частота повторных вмешательств была ниже, составив соответственно 18,1 и 17,7%, при этом значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

Максимальные различия были выявлены при оценке данного показателя на сроке свыше 5 лет, значение показателя было максимальным в группе 2 – 52,4%, что было достоверно выше, чем в группе 1 – 22,3% (p=0,040) и в группе 3 – 21,6% (p=0,009).

Сравнение кумулятивной частоты повторных вмешательств в зависимости от наличия фонового предтромботического состояния с помощью F-критерия Кокса показало, что при сравнении показателей групп 1 и 2 его значение составило 3,683 (p<0,001), при оценке кумулятивной частоты в группах 1 и 3 – значение F-критерия было равно 0,332 (p=0,740), при сравнении показателей групп 2 и 3 критерий Кокса составил 4,234 (p<0,001).

Полученные данные свидетельствовали о том, что частота повторных операций у пациентов с ВПГ в значительной степени определялась причиной ТВВ.

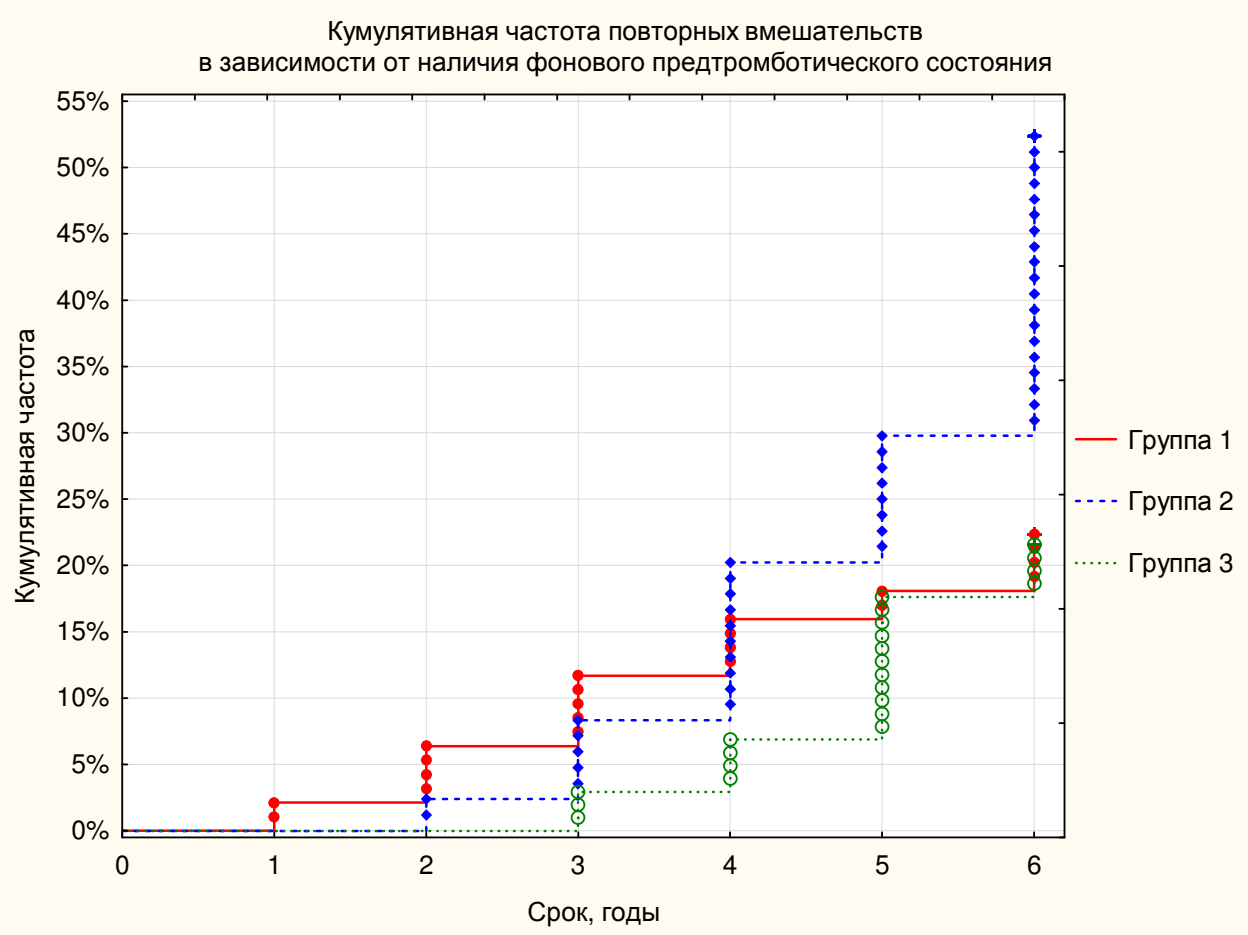

Рисунок 5.8. Кумулятивная частота повторных вмешательств в зависимости от наличия фонового предтромботического состояния

Таблица 5.17.

Кумулятивная частота повторных вмешательств в зависимости от наличия фонового предтромботического состояния (n= 280)

Сроки наблюдения	Группа 1 (n=94)		Группа 2 (n=84)		Группа 3 (n=102)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	2,1	-	-	-	-
2	6	6,4	2	2,4	-	-
3	11	11,7	7	8,3	3	2,9*
4	15	16,0	17	10,7	7	6,9
5	17	18,1	25	29,8	18	17,7
Более 5 лет	21	22,3	44	52,4*	22	21,6#

Примечание: * - различия достоверны (при $p<0,05$) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 1
- различия достоверны (при $p<0,05$) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 2

Анализ показал наличие связи между соблюдением назначенного лечения и частотой выполнения повторных операций в отдаленном периоде наблюдения. Как видно из таблицы 5.18, частота повторных вмешательств до рецидива ПЖК составила 15,7% в группе А, и 3,9% в группе В, что во втором случае было значимо меньше соответствующего уровня в группе С – 23,4% (p=0,034). После рецидива кровотечения значение данного параметра в группе В составило 12,6%, в то время как максимальный уровень был отмечен у пациентов, отказавшихся от лечения – 39,1%, что было достоверно выше, чем в группах А и В (соответственно 13,5%, p=0,021 и 12,6%, p=0,008). Достоверно меньшему количеству пациентов группы С удалось обойтись без повторных вмешательств по сравнению с больными групп А и В (соответственно p=0,033 и p=0,001).

Таблица 5.18.

Частота повторных вмешательств у больных с ВПГ в зависимости от проводимого лечения (n=280)

Срок выполнения	Группа А (n=89)		Группа В (n=127)		Группа С (n=64)	
	абс.	%	абс.	%	Абс.	%
До рецидива ПЖК	14	15,7	5	3,9*	15	23,4#
После рецидива ПЖК	12	13,5	16	12,6	25	39,1*#
Не было	63	70,8	106	83,5	24	37,5*#

Примечание: * - различия достоверны (при p<0,05) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 1
- различия достоверны (при p<0,05) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 2

Анализ полученных данных свидетельствуют в пользу того, что отказ пациента от специфического лечения способствует усугублению проявлений течения основного заболевания.

Оценка кумулятивной частоты выполнения повторных вмешательств показала, что у больных группы С к концу 1-го года было выполнено 2 таких вмешательства (3,1%), тогда как в группах А и В операций не было (таблица 5.19, рисунок 5.9).

Через 2 года значение данного показателя было максимальным в группе А – 12,3%, в группе С – 9,4%, в то время как во второй группе повторные вмешательства не выполнялись.

Начиная с 3 года значение данного показателя в группе С было максимальным, значимо превышая соответствующие уровни в остальных группах. Так, к 5-летнему сроку частота выполнения повторных вмешательств в группе С составила 39,1% и была достоверно выше соответствующих значений в группах А (20,2%, $p = 0,005$) и В (11,8%, $p<0,001$). На сроке более 5 лет различия были еще более выраженными: частота выполнения повторных вмешательств в группе С увеличилась до 62,5% и была значимо выше соответствующих значений в группах А (29,2%, $p<0,0001$) и В (16,5%, $p<0,0001$).

При оценке кумулятивной частоты повторных вмешательств в зависимости от проводимого лечения в группах А и В значение F-критерия Кокса составило 2,298 ($p=0,0216$); сравнение показателя в группах А и С показало, что значение F-критерия было равно 4,013 ($p = 0,00006$), для групп В и С – значение F-критерия составило 6,707 ($p<0,00001$).

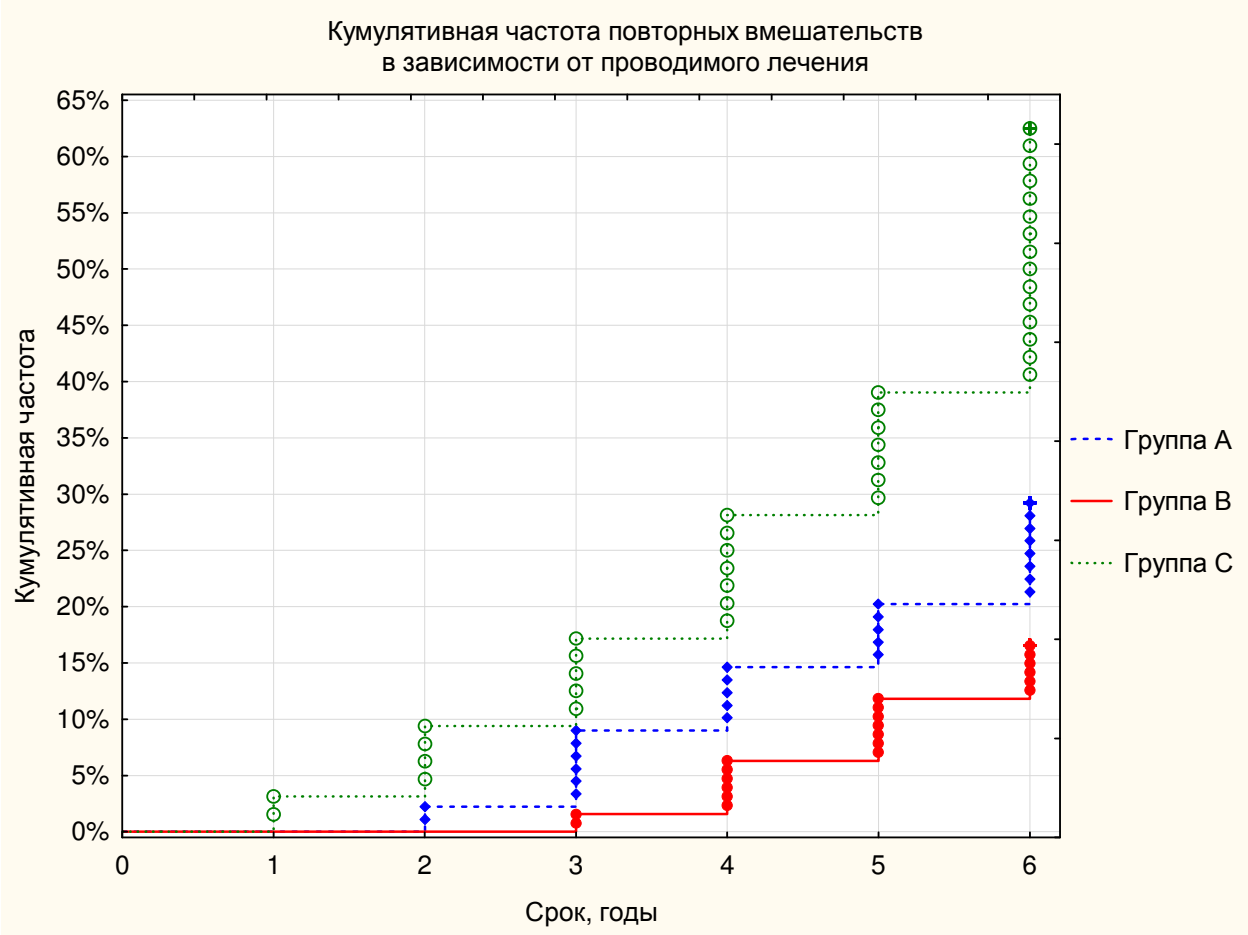

Рисунок 5.9. Кумулятивная частота повторных вмешательств в зависимости от в зависимости от проводимого лечения

Таблица 5.19.

Кумулятивная частота повторных вмешательств в зависимости от в зависимости от проводимого лечения (n=280)

Сроки наблюдения	Группа A (n=89)		Группа B (n=127)		Группа C (n=64)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	-	-	-	-	2	3,1
2	2	12,3	-	-	6	9,4
3	8	9,0	2	1,6	11	17,2#
4	13	14,6	8	6,3	18	28,1*#
5	18	20,2	15	11,8	25	39,1*#
Более 5 лет	26	29,2	21	16,5	40	62,5*#

Примечание: * - различия достоверны (при $p<0,05$) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 1
- различия достоверны (при $p<0,05$) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе 2

Таким образом, частота повторных вмешательств у больных с ВПГ в отдаленном периоде наблюдения зависела от ряда факторов. Так, наличие фонового протромботического состояния – приобретенной тромбофилии, в частности, ХМПЗ и АФС – было ассоциировано с максимальной частотой выполнения повторных операций. Значение этого показателя было достоверно выше, чем у пациентов с наследственной тромбофилией и у больных без фонового протромботического состояния.

Установлено, что важнейшим фактором, способствующим прогрессированию ПГ и снижению эффективности первичного хирургического лечения у обследуемых больных, наряду с другими выступает отказ от получения специфической терапии. Наши исследования показали, что минимальная доля больных, которым потребовалась повторная операция, была в группе пациентов, получавших АКТ.

Исходя из представленных данных, как уже отмечалось, отмена специфического лечения может привести к тяжелым последствиям, о чем свидетельствует следующее клиническое наблюдение.

Клинический пример 1

Пациентка П., 55 лет. *Клинический диагноз: тромбофилия смешанного генеза: полиморфизм генов системы свертывания крови, наследственный дефицит антитромбина, эссенциальная тромбоцитемия. Тромбоз воротной, селезеночной и верхней брыжеечной вен. Внепеченочная портальная гипертензия. ВРВ пищевода и желудка 3 степени. Васкулопатия. Угроза рецидива кровотечения. Асимптоматическая портальная билиопатия. Состояние после гастротомии с прошиванием ВРВ нижней трети пищевода и желудка от 03.03.2008 г, 27.11.2009 г., эндоскопического лигирования ВРВ пищевода от 08.12.2010 г. Тромбоз поверхностных вен верхних конечностей, полная реканализация. Тромбоз правой подключичной вены, полная реканализация. Двусторонний*

гидроторакс (стадия разрешения). Нагноение послеоперационной раны. Постгеморрагическая анемия легкой степени.

При поступлении жалобы на слабость.

Анамнез заболевания: *с 26 лет беспокоили боли в верхних отделах живота без четкой локализации, сопровождавшиеся вздутием и повышением температуры тела до 37,5°С. Ухудшение состояния в 1998 году в виде учащения и усиления вышеуказанных жалоб. Периодически госпитализировалась в различные стационары с диагнозом «обострение хронического панкреатита», «пищевая токсикоинфекция», «функциональное нарушение деятельности кишечника» и др.*

В 1999 году появились сильные боли в эпигастральной области, левом подреберье, госпитализирована по месту жительства, произведена экстренная операция по поводу тромбоза мезентериальных сосудов, выполнена резекция тонкой кишки. Выявлена спленомегалия, наблюдалась у гематолога.

В 2005 году выполнена трепанобиопсия, стернальная пункция – убедительных данных за миелопролиферативное заболевание не выявлено, по данным ЭГДС определялись ВРВ пищевода 1-2 степени. В ноябре 2007 года впервые в жизни возникло кровотечение виде черного стула, остановлено консервативно. 13.03.2008 г. – рецидив кровотечения, выявлены ВРВ пищевода и желудка 3 ст.

Была выполнена гастротомия с прошиванием ВРВ пищевода и желудка (по месту жительства), послеоперационный период осложнился тяжелой сердечно-легочной недостаточностью, выполнялась трахеостомия. После выписки направлена в ГКБ №20 г. Москвы, вновь обнаружены ВРВ пищевода и желудка 3 степени с угрозой кровотечения, повторно выполнена трепанобиопсия –заболевания (?); выполнен анализ на наследственную тромбофилию – выявлены 6 гомозиготных мутаций в генах ингибитора активатора начало миелопролиферативного плазминогена, фибриногена, метионинсинтазы-редуктазы, гетерозиготные мутации в

генах тромбоцитарного рецептора фибриногена, метилентетрагидрофолатредуктазы, Янус-киназы 2 (JAK-2 +). Гистологическое исследование трепанобиоптата подвздошной кости от 02.12.2008 г: эссенциальная тромбоцитемия.

При обследовании в ГКБ № 20 в 2008 г. – 2 степень ВРВ пищевода и желудка без угрозы кровотечения. Консультирована в Гематологическом научном центре РАМН в 2008 г: наследственная тромбофилия, ВПГ (спленомегалия +7 см, ВРВ пищевода и желудка 2-3 степени без угрозы кровотечения). Состояние после гастротомии, прошивания ВРВ пищевода и желудка от 03.03.2008 г. Рекомендовано: Гидреа 500 мг постоянно, фолиевая кислота (2 мг в день постоянно), клексан 4000 анти-Ха ЕД х 2 р. сут.

Рекомендованное лечение принимала в течение 3 лет. За указанный период рецидивов кровотечения, а также жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта не отмечала. Со слов больной, в связи с отсутствием каких-либо жалоб прием рекомендованных препаратов самостоятельно отменила.

В октябре 2011 г. вновь отметила появление болей в животе, жидкого стула, чередующегося с запорами, вздутие живота, купировавшихся приемом спазмолитиков и нестероидных противовоспалительных препаратов. В тот же период диагностирован тромбоз поверхностных вен нижних конечностей.

05.11.2011 г. Почувствовала резкую слабость, появились рвота «кофейной гущей», черный стул. Госпитализирована в стационар по месту жительства, где при ЭГДС выявлены ВРВ пищевода и желудка, явившиеся источником кровотечения. Выполнен гемостаз зондом-обтуратором. После стабилизации состояния переведена в РНЦХ, где 27.11.2011 г. была выполнена повторная деваскуляризация желудка, гастротомия, прошивание варикозных вен нижней трети пищевода и желудка.

08.12.2011 г. - плановое эндоскопическое лигирование варикозных вен пищевода.

До настоящего момента рецидивы ЖКК отрицает. Жалобы со стороны ЖКТ отсутствуют. Постоянно принимает гидреа 500 мг х 1 р. в сут., клексан 4000 анти-Ха ЕД х 2 раза п/к.

Контрольная ЭГДС от 12.05.2014: выявлен ВРВ пищевода 3 степени и желудка 3 степени. Васкулопатия. Показано оперативное лечение.

Поступила в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН для дообследования и оперативного лечения.

При обследовании: ЭКГ, рентгенография грудной клетки, спирометрия, ЭХО-КГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтер без значимых отклонений от нормы. УЗИ брюшной полости 15.05.2014: контуры печени ровные; размеры нормальные, эхогенность повышенная незначительно; очаговые изменения отсутствуют. Вены портальной системы: главная – в проекции ствола и долевых ветвей извитые сосуды с портальной формой кровотока; селезеночная – диаметр 0,7 см, просвет негомогенный, частично проходима, в проекции поджелудочной железы – множественные извитые венозные сосуды диаметром до 0,9-1,0 см, селезеночная артерия расширена до 0,9 см, извита. Нижняя полая вена: диаметр не изменен; 2,0 см. Печеночные вены: диаметр не изменен. Селезенка: размеры увеличенные, 29,1 х 15,8 см; эхоструктура обычная; очаговые изменения отсутствуют. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется.

МСКТ брюшной полости: печень размерами 16,3х10,2х13см, с четкими контурами, паренхима однородная. Вокруг желчного пузыря визуализируются мелкие портальные сосуды (2 мм). Ствол воротной вены не визуализируется, в его проекции определяются множественные извитые портальные коллатерали диаметром до 7 мм. Стволы верхней брыжеечной вены и селезёночной вены не контрастируются, вместо них – большое количество портальных сосудов диаметром 2-12 мм. Определяется большое

количество спонтанных портосистемных шунтов (спленоренальный диаметром 8 мм). Селезенка увеличена в размерах (29х8,2х16 см), контуры её чёткие, ровные, паренхима однородная. При КУ патологического накопления контрастного вещества паренхимой не выявлено. Вокруг поджелудочной железы визуализируется большое количество мелких портальных коллатералей (2 мм).

Заключение: признаки портальной гипертензии с картиной тромбоза и кавернозной трансформации воротной вены, верхней брыжеечной и селезёночной вен и портальной билиопатией. Калькулезный холецистит. Спленомегалия. ВРВ пищевода и желудка.

ЭГДС: пищевод свободно проходим, в средней и нижней его третях – 3-4 ствола ВРВ до 8-9 мм в диаметре, не опорожняются при инсуффляции, слизистая с пятнами васкулопатии. При инверсии – в области дна, по передней, задней стенкам - конгломераты ВРВ до 10-14 мм, напряжены. Слизистая двенадцатиперстной кишки не изменена. Заключение: ВРВ пищевода 3 степени и желудка 3 степени. Васкулопатия. Показано оперативное лечение.

Данные лабораторного обследования:

*Общий анализ крови: Эритроциты 4,23 (3.6 - 5.1 * 10^{12} / л); Гемоглобин 124 (112 - 152 г / л); Гематокрит 38,7 (34 - 46 %); MCV Ср. объём эритр. 91,5 (82 - 99 фл); MCH Ср. сод Hb / 1 эритр. 29,3 (27.0 - 34.5 пг); MCHC Ср. конц. Hb / 1 эритр. 320 (322 - 358 г/л); RDW Распр. эр. по объему 18,3 (11.6 - 13.7 %); СОЭ 39 (до 12 мм /ч); Тромбоциты 542 (180 - 320 * 10^{9} / л); Лейкоциты 10,5 (4.0 - 8.8 * 10^{9} / л); Базофилы 1 (0 - 1 %); Эозинофилы 3 (0 - 5 %); Палочкоядерные 6 (1 - 5 %); Сегментоядерные 60 (40 - 70 %); Лимфоциты 21 (23 - 40 %); Моноциты 9 (3 - 8 %).*

Коагулограмма: АЧТВ 27,8 (27 - 37 с); Фибриноген 3,13 (2.5 - 3.5 г/л); Протромбин по Квику 88,5 (70 - 120%); МНО 1,19 (0.8 - 1.2); Антитромбин III 110 (80 - 120%).

<u>Биохимическое исследование</u>: Билирубин общий 17,4 (до 21 мкмоль/л); Белок общий 71 (67 - 87 г/л); Альбумин 37 (35 - 52 г/л); Глюкоза крови 4,1 (3.3 - 6.1 ммоль/л); АСТ 45 (до 35 Е/л); АЛТ 17 (до 35 Е/л); Креатинин 43 (45-84 мкмоль/л); Мочевина 2,2 (1.7 - 8.3 ммоль/л); Билирубин прямой 6,1 (до 3.4 мкмоль/л); Щел. фосфатаза 221 (до 240 Е/л); КФК 49 (до 145 Е/л); ЛДГ 836 (до 480 Е/л); Альфа-амилаза 31 (до 100 Е/л); ГГТ 54 (до 32 Е/л); Гемолиз ; Коэф. атерогенности 4,2 (до 3.5); ЛПВП 0,6 (больше 1.4 ммоль/л); ЛПНП 2,1 (до 3.9 ммоль/л); ЛПОНП 0,4; Холестерин 3,1 (до 5.7 ммоль/л); Триглицериды 0,8 (до 1.7 ммоль/л); рСКФ CKD-EPI 110,72 (мл/мин/1.73 м2).

Анализы на ВИЧ, сифилис, гепатит «В» (HbS-АГ), гепатит «С» (анти – HCV-Ab) – отрицательные.

Группа крови АВ (IV), Rh-фактор положительный.

23.05.2014 в плановом порядке была выполнена азигопортального разобщения – Спленэктомия. Гастротомия, прошивание ВРВ желудка.

Ближайший послеоперационный период осложнился развитием постспленэктомического тромбоцитоза макс. до 911 х 10^9/л (купирован цитостатичской терапией гидреа 1000 мг/сут); окклюзирующего тромбоза левых плечевой, подмышечной и дистального отдела подключичной вены; окклюзирующего тромбоза v. cephalica с обеих сторон, v. mediana cubiti слева (реканализация на фоне АКТ клексаном 0,8х2 р/сут, затем 0,4 х 2 р/сут п/к); двусторонний гидроторакса (плевроцентез слева от 02.06.2014 г., стадия разрешения); нагноения послеоперационной раны (заживление вторичным натяжением); постгеморрагической анемии (купирована интраоперационной ретрансфузией отмытых аутоэритроцитов, интра- и постоперационной трансфузией донорской эритроцитарной взвеси).

Выписана в удовлетворительном состоянии. До настоящего момента на фоне постоянной цитостатической и АКТ жалоб со стороны ЖКТ нет. Через 12 мес после последней операции по данным ЭГДС: ВРВ пищевода 1 степени без угрозы кровотечения. УЗДГ и МСКТ брюшной полости: при

динамической оценке состояния сосудов портальной системы признаков рецидива / распространения тромбоза не отмечено.

В ОАК: Эритроциты 3,89 х 10^{12}/л; Гемоглобин 120 г/л; Гематокрит 34,5%; MCV 91,5 фл; MCH 29,3 пг; MCHC 329 г/л; RDW 18,3 (11.6 - 13.7 %; СОЭ 14 мм/час; Тромбоциты 118 х 10^{9}/л; Лейкоциты 5,5 х 10^{9}/л. Биохимический анализ крови – в пределах нормы. Коагулограмма – с тенденцией к умеренной гипокоагуляции: АЧТВ 57,8 (27 - 37 сек); АЧТВ ПО 1,752 (0.8 - 1.2); Фибриноген 3,13 (2.5 - 3.5 г/л); Протромбин по Квику 30,5 (70 - 120%); МНО 2,69 (0.8 - 1.2).

Данное клиническое наблюдение демонстрирует всю тяжесть течения ВПГ, развившейся вследствие портального тромбоза на фоне комбинированной тромбофилии, реализующуюся в виде одновременного сочетания диаметрально противоположных осложнений: тромбозов и кровотечений; а также нарастание клинической картины заболевания, угрожающее жизни больного при отсутствии или отмене специфического лечения.

5.4 Анализ выживаемости больных внепеченочной портальной гипертензией

Оценка выживаемости больных ВПГ показала, что через 1 год все 280 больных были живы (рисунок 5.10, таблица 5.20). Летальный исход через 2 года отмечен у 1 пациента с тотальным тромбозом портальной системы, выживаемость в этот период составила 99,6%. У этого пациента на момент обследования была диагностирована тромбофилия на фоне заболевания системы крови и гетерозиготной мутации гена фактора V (Leiden). Причиной смерти явилось прогрессирование ХМПЗ, при этом возникали рецидивы тромбоза различной локализации, в том числе ТЭЛА. Ухудшение состояния у больного произошло после отмены (самостоятельной) специфической терапии, в состав которой входили цитостатики (гидроксимочевина) и антикоагулянты – эноксапарин натрия.

3-летняя выживаемость составила 99,3%, при этом умер больной с полиморфизмом гена фактора V (Leiden) вследствие рецидива ПЖК из ВРВ пищевода. При этом пациент также самостоятельно отменил варфарин. Через некоторое время после прекращения лечения у больного наблюдались рецидивы тромбоза в портальной системе, после чего вновь развились варикозные ПЖК, одно из них явилось фатальным.

4-летняя выживаемость была на том же уровне, а 5-летняя – снизилась до 98,6%. В дальнейшем значение показателя кумулятивной выживаемости снизилось до 98,2% на 8 году, 10-летняя выживаемость осталась на том же уровне.

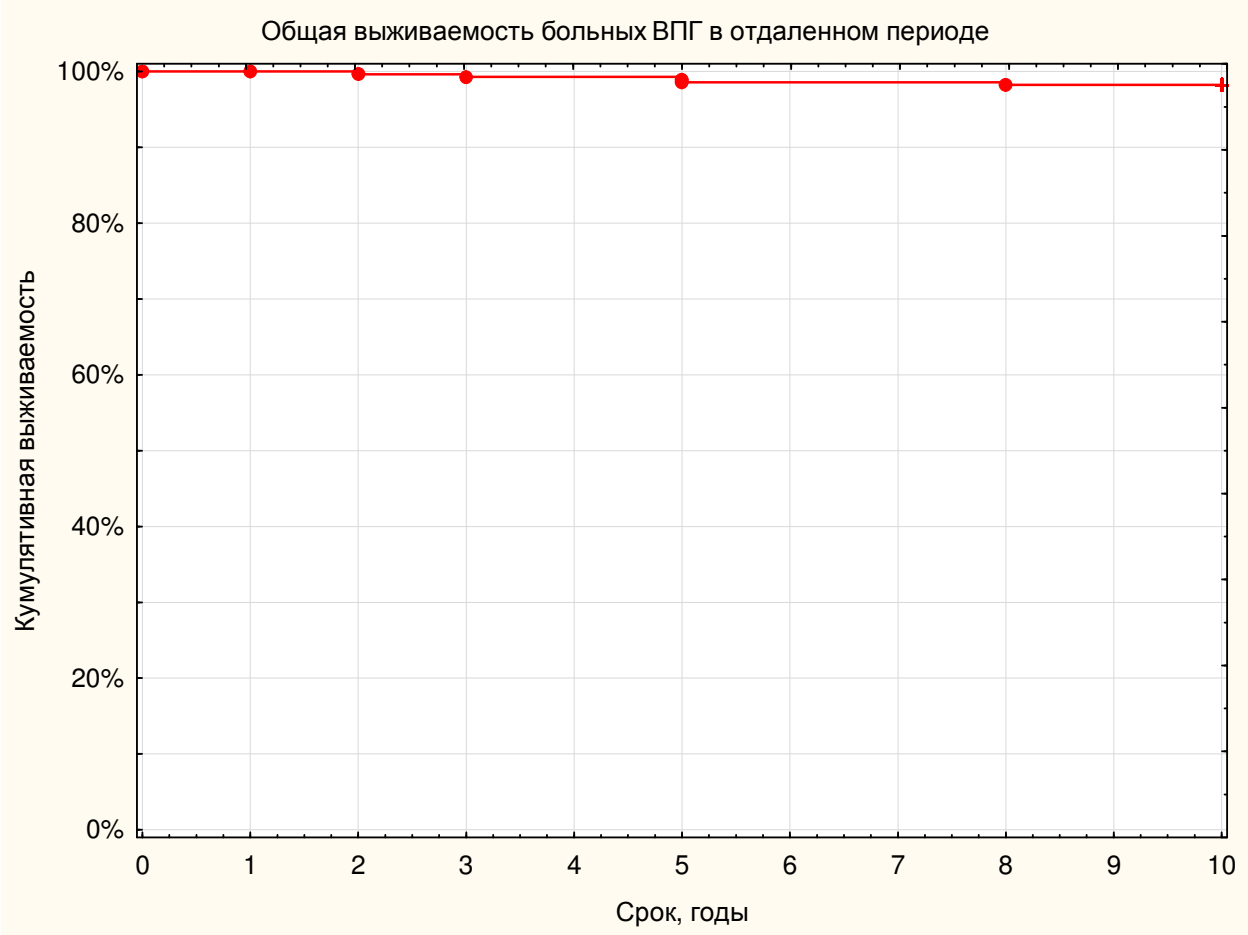

Рисунок 5.10. Общая выживаемость больных с ВПГ

Таблица 5.20.

Общая выживаемость больных ВПГ в отдаленном периоде (n=280)

Срок, лет	Количество больных		
	Умерло	Выжило	%
1	-	280	100
2	1	279	99,6
3	1	278	99,3
4	-	278	99,3
5	2	276	98,6
6	-	276	98,6
7	-	276	98,6
8	1	275	98,2
9	-	275	98,2
10	-	275	98,2

Полученные данные подтверждают относительно высокую эффективность лечения, хотя рассматриваемая патология сопряжена с высоким риском развития осложнений. Факторами риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВПГ, как правило, являлись: наличие фонового протромботического состояния, а также отказ больного от назначенной терапии. Безусловно, комбинация этих факторов в значительной мере усугубляет ситуацию, ухудшая прогноз.

Результаты исследования подтверждают необходимость проведения максимально ранней диагностики системной тромбофилии и назначения комплексной специфической терапии. Эти мероприятия должны выполняться на мультидисциплинарной основе с участием гематологов, при этом врачи должны стремиться к достижению максимальной комплаентности пациента – строгого выполнения всех назначений. Регулярный эндоскопический контроль, рекомендованный всем пациентам, позволяет большинству больных с ВПГ выполнять дополнительные профилактические вмешательства при угрозе ПЖК, не дожидаясь рецидива.

Успешность применения подобной тактики лечения демонстрирует следующее клиническое наблюдение.

В качестве иллюстрации важности и необходимости комплексного подхода к лечению можно привести следующее клиническое наблюдение.

Клинический пример 2

Пациент А., 33 года. *Клинический диагноз: Тромбофилия: гетерозиготные полиморфизмы фактора V свертывания (Leiden), PAI-I, МТГФР; антифосфолипидный синдром. Тромбоз, кавернозная трансформация ствола, долевых ветвей воротной вены, неокклюзирующий тромбоз верхней брыжеечной вены. Внепеченочная портальная гипертензия. ВРВ пищевода 3 степени и желудка 3 степени. Состоявшийся рецидив пищеводно-желудочного кровотечения от 15.01.2010 г.*

Постгеморрагическая анемия. Состояние после спленэктомии, гастротомии, прошивания ВРВ пищевода и желудка от 2000 г.

Поступил в РНЦХ 30.01.2010 г. с жалобами на рецидивирующие пищеводно-желудочные кровотечения (до 4 эпизодов за прошедший год) в виде рвоты «кофейной гущей», черного стула, потери сознания, постоянную слабость, повышенную утомляемость, нарушение толерантности к физическим нагрузкам.

Анамнез заболевания: *считает себя больным с 2000 г., когда при обследовании была обнаружена резко увеличенная селезенка и ВРВ пищевода и желудка, был госпитализирован в стационар по месту жительства, где произведена спленэктомия, гастротомия, прошивание ВРВ желудка. На наличие тромбофилий не обследован. В послеоперационном периоде специфического лечения не получал. До февраля 2009 г. чувствовал себя благополучно, к врачам не обращался. 10.02.2009 г. почувствовал резкую тошноту, слабость, позднее присоединились тошнота, затем – рвота кровью со сгустками, черный стул. Госпитализирован в ОРИТ стационара по месту жительства, где гемостаз достигнут постановкой зонда-обтуратора. После стабилизации состояния переведен из ОРИТ, в общехирургическом отделении продолжена консервативная гемостатическая терапия, на фоне которой состояние с положительной динамикой, рецидивов ПЖК нет. В дальнейшем в течение года перенес еще 3 эпизода кровотечений. Поступил для дообследования и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.*

При обследовании в РНЦХ*: ЭКГ, рентгенография грудной клетки, спирометрия, эхо-кардиография – без патологических изменений.*

По данным УЗДГ брюшной полости: печень: контуры ровные; размеры нормальные; эхогенность незначительно повышена; очаговые изменения отсутствуют. Вены портальной системы: главная – выражен перипортальный фиброз, в проекции долевых ветвей – извитые сосуды с портальной формой кровотока, в области ворот определяются венозные

сосуды диаметром около 1,1 см – портопортальные коллатерали. Над головкой поджелудочной железы также лоцируется венозный сосуд, идущий в области ворот печени диаметром 0,9 см. Нижняя полая вена: диаметр не изменен. Печеночные вены: диаметр не изменен. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется.

<u>МСКТ-ангиография брюшной полости:</u> Ствол и ветви воротной вены не контрастируются, в проекции ствола определяются портальные коллатерали, самая крупная диаметром 15 мм, идущая от ствола верхней брыжеечной вены. Ствол верхней брыжеечной вены начинает контрастироваться сразу после отхождения этой коллатерали (на расстоянии примерно 3 см от конфлюенса) диаметром 10 мм. Культя селезёночной артерии прослеживается в проекции поджелудочной железы, от неё отходят множественные шунты. Нижняя брыжеечная вена диаметром 5 мм, контрастируется без особенностей. Заключение: признаки портальной гипертензии с картиной тромбоза и кавернозной трансформации ствола воротной вены и её ветвей, частичного тромбоза ствола верхней брыжеечной вены.

<u>ЭГДС:</u> В нижней трети пищевода – 3-4 ствола ВРВ до 6-7 мм, без пятен васкулопатии, не опорожняются при инсуффляции. При инверсии – по малой и большой кривизне – стволы ВРВ до 7-8 мм в диаметре. По направлению к дну желудка, на фоне рубцов от ранее прошитых вен, имеются вновь образованные стволы ВРВ диаметром до 8-10 мм. Слизистая желудка бледно-розовая, блестящая. В кардиальном отделе над варикозными стволами, по передней и задней стенкам желудка – единичные геморрагические эрозии. Над одним из стволов по малой кривизне имеется белесоватый звездчатый рубец – возможный источник состоявшегося кровотечения. Привратник свободно проходим. Слизистая луковицы и постбульбарных отделов бледно-розовая, блестящая.

<u>Лабораторные показатели:</u>

<u>ОАК</u>: Hb – 95 г/л; Ht – 30,4%; MCV – 89,9 фл; MCH – 28,1 пг; MCHC – 313 г/л; RDW – 16,4%; эритроциты – 3,38x10^{12}/л; тромбоциты – 294x10^{9}/л; лейкоциты – 6,0x10^{9}/л: ю – 0%, п/я – 1%, с/я – 42%, лимфоциты – 40%, моноциты – 12,5%, базофилы – 1%, эозинофилы – 3,5%, лейкоцитарный индекс интоксикации – 0,19; СОЭ = 27 мм/ч.

<u>Коагулограмма</u>: Протромбин по Квику – 63,90%; МНО – 1,43; АЧТВ – 56,5 с; АЧТВ-ПО – 1,95; фибриноген – 3,31 г/л.

<u>Биохимия:</u> билирубин общ. – 7,6 мкмоль/л, прямой – 3,3 мкмоль/л; белок общ. – 74 г/л; альбумин – 39 г/л; мочевина – 4,4 ммоль/л; креатинин – 94 мкмоль/л; глюкоза – 3,7 ммоль/л; АСТ – 21; АЛТ – 26 Е/л; КФК – 76 Е/л; ЩФ – 240 Е/л; γ-ГТП – 92 Е/л; α-амилаза – 159 ЕД /л; СКФ – 123,15 мл/мин/1,73 м^{2}; натрий крови – 138 ммоль/л; калий крови – 4,2 ммоль/л.

Анализы на ВИЧ, сифилис, вирусный гепатит «В» (HB$_S$-Ag), вирусный гепатит «С» (HCV-Ab) – отрицательные. Группа крови В (III); Rh-фактор – отрицательный.

<u>Обледование на наличие тромбофилии:</u> *Анализ генетических полиморфизмов системы свертывания крови: выявлены гетерозиготные полиморфизмы фактора V свертывания (Leiden), PAI-I, МТГФР; полиморфизм гена JAK-2 отрицательный. Анализ на АФС: антитела к кардиолипину IgG, IgM – 221,8 ЕД/мл (норма – менее 10 ЕД/мл), волчаночный антикоагулянт – 1,42 у. е. (норма – менее 1,20 у. е.). Антитромбин III – 90,5% (80 – 120%); Протеин «С» – 85,7% (70 – 130%); Протеин «S» – 91,359% (80 – 120%).*

В плановом порядке пациента была выполнена операция - портокавального шунтирования – мезентерикокавальное шунтирование «бок в бок». В послеоперационном периоде проведен курс антибактериальной (ципринол 200 мг х 2 р. в/в, метрогил 500 мг х 2 р. в/в), антисекреторной (лосек 40 мг х 2 р. в/в), антикоагулянтной (клексан 0,4 х 2 р. п/к), спазмолитической, прокинетической, аналгетической терапии, на

фоне которого – состояние с положительной динамикой, жалобы отсутствуют. Осложнений раннего послеоперационного периода не выявлено.

Больной выписан с рекомендациями постоянного проведения АКТ в виде подкожного введения препарата клексан в дозе 4000 анти-Ха ЕД х 2 раза в сут. и контрольного обследования через 3 месяца.

При контрольной ЭГДС через 3 месяца в пищеводе и желудке ВРВ отсутствуют, по данным УЗДГ и МСКТ органов брюшной полости данных за рецидив или распространение тромбоза в сосудах портальной системы не выявлено, мезентерикавальный анастомоз проходим. Лабораторные показатели – в пределах физиологической нормы. Больной переведен на пероральный прием антикоагулянтных препаратов (ксарелто 10 мг/сут.).

До настоящего момента в течение 5 лет наблюдения и ежегодного контрольного обследования после выполненного шунтирования рецидивов кровотечения не отмечено. ВРВ пищевода и желудка отсутствуют, жалоб не предъявляет, состояние удовлетворительное.

5.5 Анализ клинической эффективности разработанного подхода к ведению больных внепеченочной портальной гипертензией

Анализ вышеприведенных результатов лечения больных с ВПГ позволил нам разработать алгоритм ведения больных с ВПГ при поступлении на лечение, как для случаев наличия клинической картины кровотечения из ВРВ пищевода и желудка, так и без такового. Хотя тактика лечения данной категории больных в целом разработана, у больных с ВПГ имеется ряд особенностей, в первую очередь обусловленных наличием заболеваний системы крови, характеризующихся нарушениями в системе гемостаза, что следует учитывать при выборе тактики лечения. Эти алгоритмы представлены на рисунках 5.11 и 5.12.

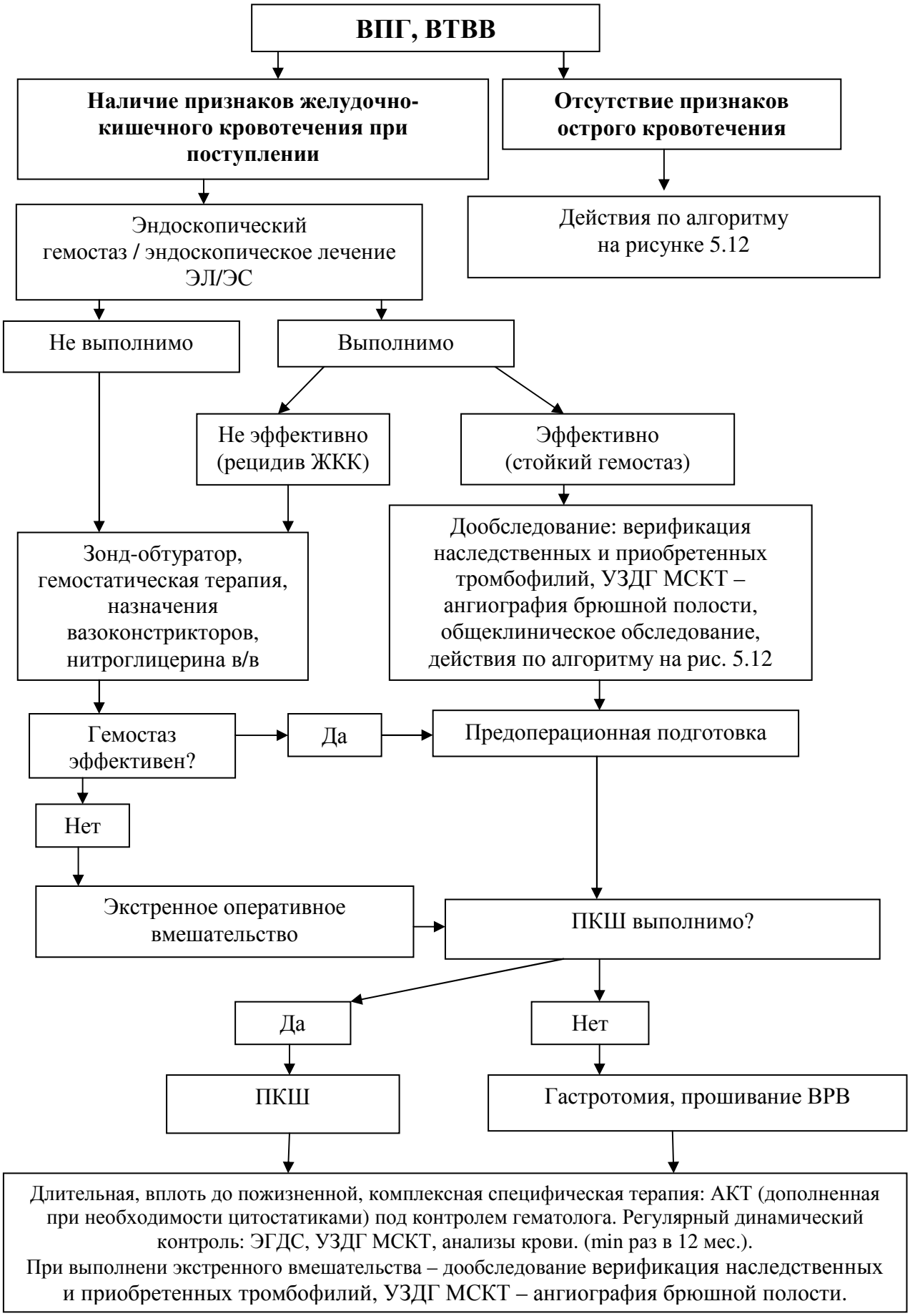

Рисунок 5.11. Алгоритм ведения больных ВПГ при остром ЖКК

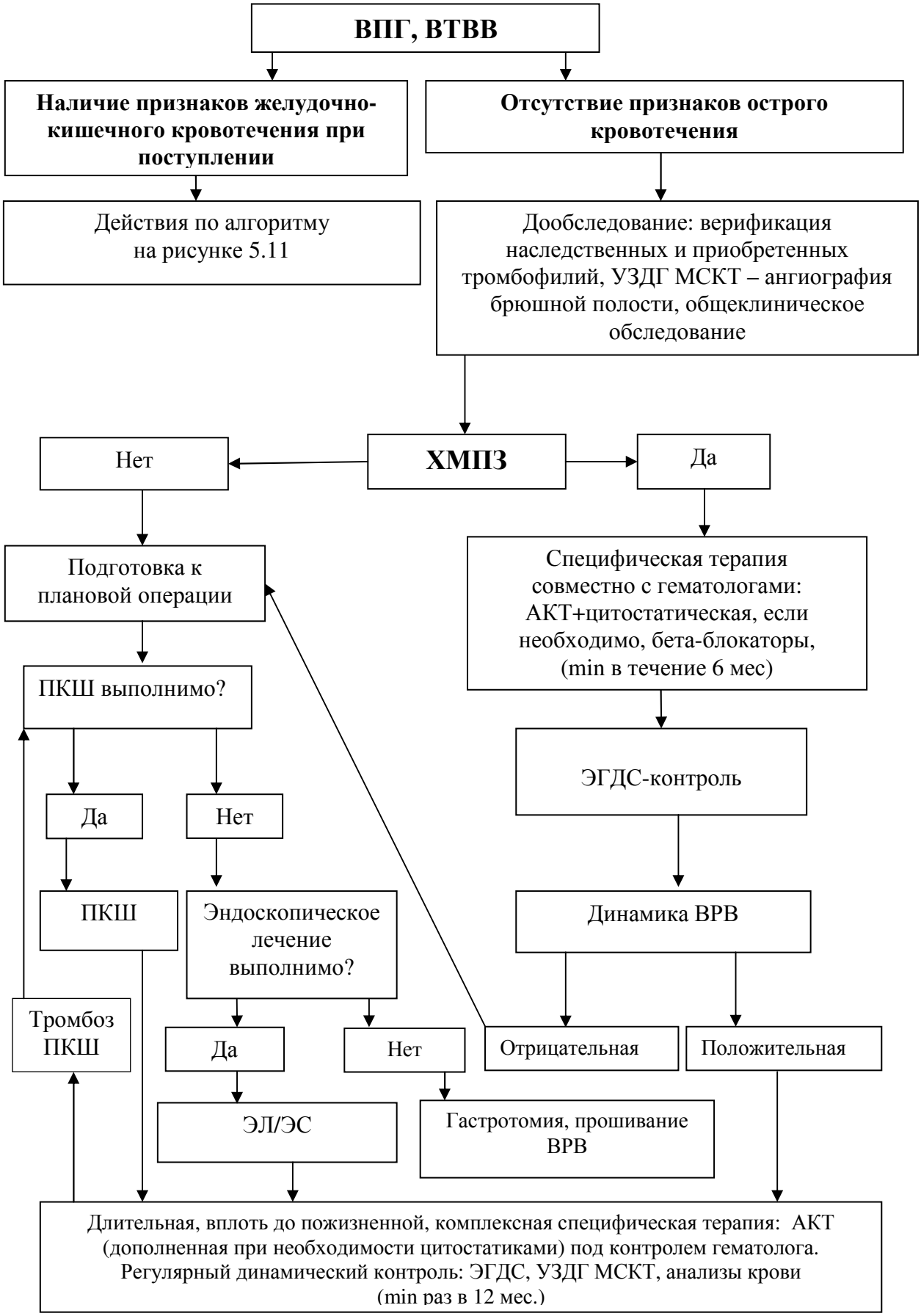

Рисунок 5.12. Алгоритм ведения больных ВПГ при отсутствии признаков острого пищеводно-желудочного кровотечения

Следует учитывать, что при поступлении пациента с внутрипеченочной гипертензией и заболеванием системы крови с признаками кровотечения из верхних отделов ЖКТ необходимо проводить оценку как степени кровопотери, так и тяжести проявлений заболеваний системы крови. Всем больным показано выполнение экстренного эндоскопического исследования. Тактика ведения данной категории больных должна определяться после комплексной оценки полученных результатов, при ее выработке следует решать такие задачи, как: воздействие на источник кровотечения (постановка зонда-обтуратора), восполнение кровопотери, борьба с гипоксией, гемостатическая терапия. Все эти мероприятия сочетаются с осуществлением специфической терапии.

Экстренная операция (эндоскопическое, хирургическое вмешательство) показана при неэффективности проводимого консервативного лечения.

В плановой ситуации у больного с ВПГ необходимо на основании данных анамнеза, гемограммы, ультразвуковой картины предположить наличие латентно текущего ХМПЗ, а при ранее диагностированном лейкозе важно оценить его течение. Для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения необходимо провести исследование костного мозга, с целью верификации данной тромбофилии, а также провести анализ на наличие других протромботических состояний, выполнить эндоскопическую оценку ВРВ пищевода, желудка и 12-перстной кишки.

При выявлении угрозы кровотечения или его рецидива из ВРВ пищевода и желудка показано выполнение планового оперативного вмешательства (эндоскопического, хирургического) после проведения предоперационной подготовки, включающей в себя специфическую терапию.

На заключительном этапе работы осуществлено сравнение результатов лечения и качества жизни 88 больных ВПГ в отдаленном периоде. Пациенты были распределены на группы:

- основная группа – 32 пациента, которые проходили обследование и лечение в течение последних 5 лет (2009-2014 гг.), и которым был выполнен весь комплекс лечебно-диагностических мероприятий в соответствии вышеизложенным алгоритмом ведения больных с ВПГ: комплексное обследование на предмет выявления факторов риска (наследственных и приобретенных тромбофилий), диагностический комплекс для определения топографии и распространения тромбоза, диаметра и степени варикозно расширенных вен (эндоскопия), лабораторная диагностика, консультации специалистов различного профиля, индивидуальный подход к выбору метода хирургического лечения, комплекс реабилитационных мероприятий после операции);

- группа сравнения – 56 больных, которые проходили обследование и лечение в более ранний период (1998-2003 гг.) и в силу различных причин (в первую очередь недостаточного развития, внедрения и применения технологий обследования и лечения данной категории пациентов, а также неправильной постановки первоначального диагноза) получали неадекватный, по современным представлениям, объем обследования и лечения.

Сравнивали частоту развития осложнений в течение 5 лет, повторных вмешательств, а также показатели качества жизни пациентов в этот период.

Оценка эрозивных ПЖК в отдаленном периоде показала, что в группе сравнения было 16 таких наблюдений, их частота составила 28,4%. В основной группе значение данного показателя было значимо меньше – 9,4% (p=0,035) (таблица 5.21). Варикозные кровотечения наблюдались у 13 больных ВПГ группы сравнения (23,2%), в то время как в основной группе – только у 2 больных, их частота составила 6,3%, что было достоверно ниже, чем в группе сравнения (p=0,042).

Таблица 5.21.

Частота ПЖК в отдаленном периоде у больных с ВПГ в зависимости от подхода к лечению (n=88)

Вариант ПЖК	Группа сравнения (n=56)		Основная группа (n=32)		Значение критерия χ^2	P
	абс.	%	абс.	%		
Эрозивное	16	28,6	3	9,4	4,433	0,035*
Варикозное	13	23,2	2	6,3	4,145	0,042*
Не было ПЖК	27	48,2	27	84,4	11,231	0,0008*

Примечание: * - различия статистически значимы (при p<0,05) по критерию χ^2 относительно соответствующего значения в группе сравнения

Анализ кумулятивной частоты эрозивных ПЖК показал, что в основной группе значение данного показателя в течение 2 лет составило 3,1%, тогда как в группе сравнения в этот срок наблюдения их частота была на уровне 7,1% (рисунок 5.13, таблица 5.22).

3-летняя кумулятивная частота эрозивных ПЖК составила в группе сравнения – 14,3%, в основной группе – 6,3%. Через 4 года значение данного показателя в группе сравнения составило 19,6% и было существенно выше, чем в основной группе – 6,3%. 5-летняя кумулятивная частота эрозивных ПЖК в группе сравнения возросла до 23,2%, а впоследствии – до 28,1%. Кумулятивная частота эрозивных ПЖК в отдаленном периоде в основной группе составила 9,4%. Таким образом, в основной группе кумулятивная частота эрозивных ПЖК была значимо ниже, чем в группе сравнения (значение F-критерия Кокса составило 2,049, p=0,040).

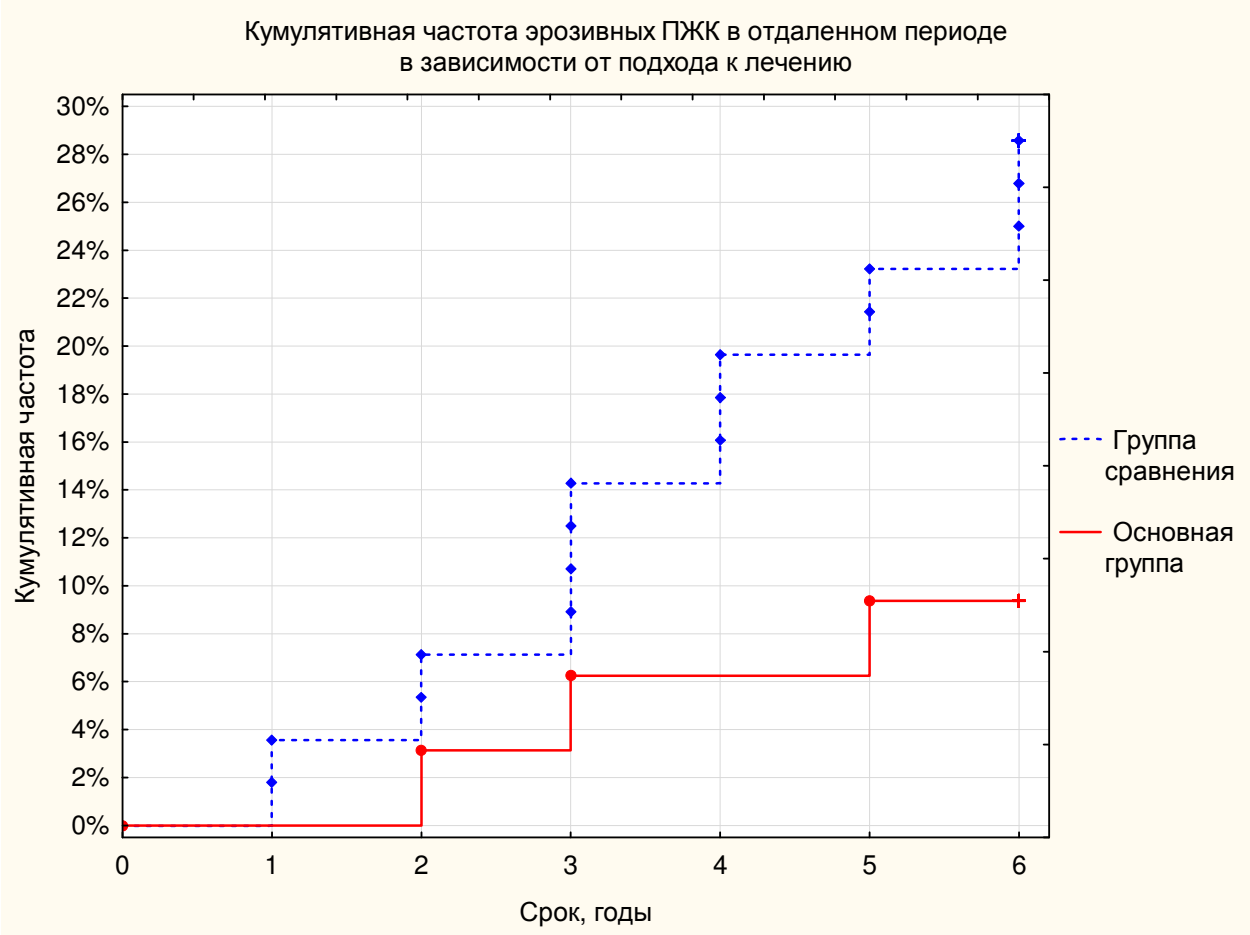

Рисунок 5.13. Кумулятивная частота эрозивных ПЖК в отдаленном периоде

Таблица 5.22.

Кумулятивная частота эрозивных ПЖК в отдаленном периоде в зависимости от подхода к лечению (n=88)

Сроки наблюдения	Группа сравнения (n=56)		Основная группа (n=32)	
	абс.	%	абс.	%
1	2	3,6	-	-
2	4	7,1	1	3,1
3	8	14,3	2	6,3
4	11	19,6	2	6,3
5	13	23,2	3	9,4
Более 5 лет	16	28,6	3	9,4*

Примечание: * - различия статистически значимы (при $p<0,05$) по F-критерию Кокса относительно соответствующего значения в группе сравнения

Оценка кумулятивной частоты варикозных ПЖК показала, что в основной группе в течение года их не отмечалось, через 2 года значение этого показателя составило 3,1%, тогда как в группе сравнения в этот срок наблюдения частота варикозных ПЖК составила 5,4 % (рисунок 5.14, таблица 5.23). 3-летняя кумулятивная частота этих кровотечений в группе сравнения составила 8,9%, в основной группе осталась на прежнем уровне – 3,1 %, а спустя 4 года значения данного показателя составили 6,3 и 14,3% в основной группе и группе сравнения соответственно. Через 5 лет значение данного показателя в группе сравнения увеличилось до 17,9 %, в основной группе осталось на прежнем уровне - 6,3%.

Таким образом, кумулятивная частота варикозных ПЖК в группе сравнения была на уровне 23,2 %, ее значение было значимо выше, чем в основной группе – 6,3 % (значение F-критерия Кокса составило –1,978, p=0,048).

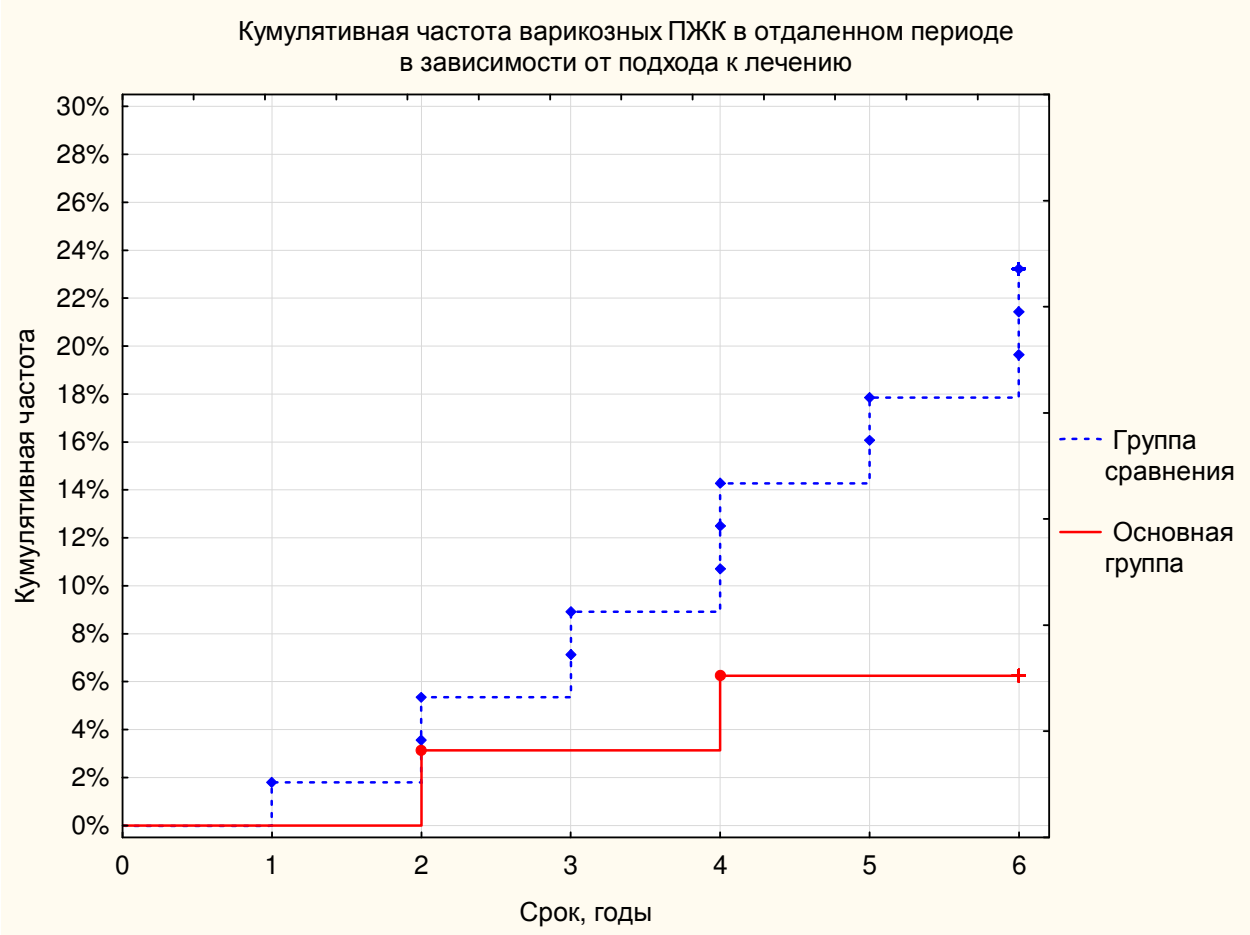

Рисунок 5.14. Кумулятивная частота варикозных ПЖК в отдаленном периоде

Таблица 5.23.

Кумулятивная частота варикозных ПЖК в отдаленном периоде в зависимости от и подхода к лечению (n=88)

Сроки наблюдения	Группа сравнения (n=56)		Основная группа (n=32)	
	абс.	%	абс.	%
1	1	1,8	-	-
2	3	5,4	1	3,1
3	5	8,9	1	3,1
4	8	14,3	2	6,3
5	10	17,9	2	6,3
Более 5 лет	13	23,2	2	6,3*

Примечание: * - различия статистически значимы (при $p<0,05$) по F-критерию Кокса относительно соответствующего значения в группе сравнения

Сравнение частоты ТЭО у больных ВПГ показало, что в группе сравнения в течение периоде наблюдения отмечалось 17 таких осложнений, их частота составила 43,6%. В основной группе отмечен лишь один эпизод ТЭО в течение периода наблюдения, что составило 3,1%, это значение было достоверно меньше, чем в группе сравнения (p=0,001) (таблица 5.24).

Таблица 5.24.

Частота ТЭО у больных с ВПГ в зависимости от подхода к лечению (n=88)

Наличие тромбоза	Группа сравнения (n=56)		Основная группа (n=32)	
	абс.	%	абс.	%
Есть	17	43,6	1	3,1*
Нет	39	56,4	21	96,9*

Примечание: * - различия достоверны (при p<0,05) по критерию χ^2 относительно соответствующего значения в группе сравнения

Анализ кумулятивной частоты эрозивных ТЭО свидетельствовал о том, что в основной группе в течение 2 лет этих осложнений не наблюдалось, а на 3 году наблюдения значение этого параметра составило 3,1%, тогда как в группе сравнения в эти сроки уровень показателя возрос от 3,6 до 16,1% (рисунок 5.15, таблица 5.25). При этом 3-летняя кумулятивная частота ТЭО у больных ВПГ группы сравнения была достоверно выше, чем в основной группе (p=0,019).

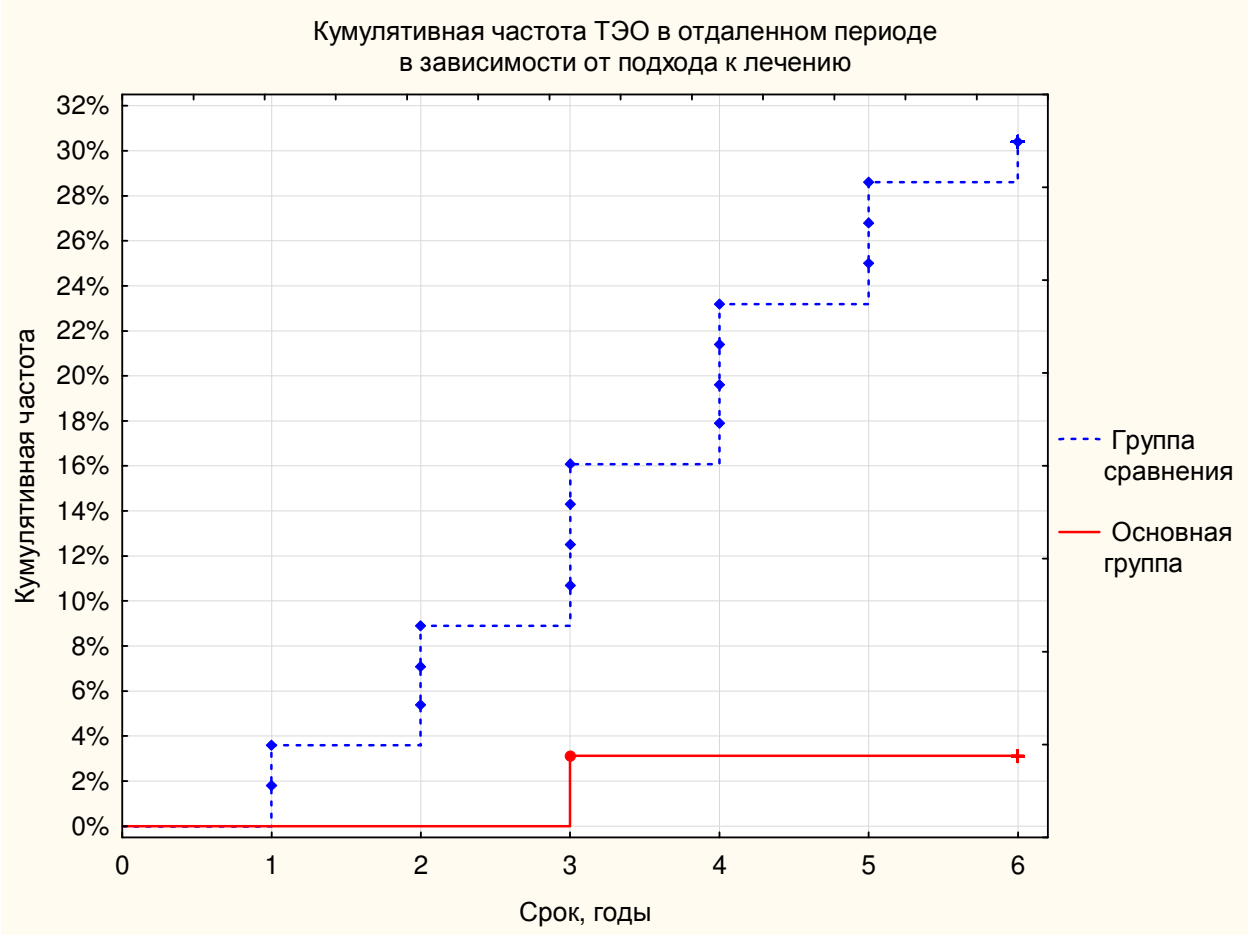

Рисунок 5.15. Кумулятивная частота ТЭО в отдаленном периоде в зависимости от подхода к лечению

Таблица 5.25.

Кумулятивная частота ТЭО в отдаленном периоде в зависимости от подхода к лечению (n=88)

Сроки наблюдения	Группа сравнения (n=56)		Основная группа (n=32)	
	абс.	%	абс.	%
1	2	3,6	-	-
2	5	8,9	-	-
3	9	16,1	1	3,1*
4	13	23,2	1	3,1*
5	16	28,6	1	3,1*
Более 5 лет	17	30,4	1	3,1*

Примечание: * - различия достоверны (при $p<0,05$) по критерию χ^2 относительно соответствующего значения в группе сравнения

Через 4 года значение данного показателя в группе сравнения составило 23,2%, при этом было значимо выше, чем в основной группе – 3,1% (p=0,004). Если в основной группе кумулятивная частота ТЭО впоследствии оставалась на прежнем уровне (3,1%), то в группе сравнения значение данного показателя возросло на 5 году до 28,6%, а более чем через 5 лет – до 30,4%. Эти значения показателя в группе сравнения были достоверно выше соответствующих уровней в основной группе (p=0,021 и p=0,001 соответственно через 5 лет и более 5 лет).

В целом при сравнении кумулятивных частот ТЭО в отдаленном периоде были выявлены статистически значимые различия по данному показателю между основной группой и группой сравнения (p=0,0002, F-критерий Кокса – 11,3).

Сравнение частоты выполнения повторных вмешательств больным ВПГ в сравниваемых группах свидетельствовало о выраженных различиях по данному показателю. Как видно из таблицы 5.26, в группе сравнения было выполнено 19 вмешательств до рецидива ПЖК, их частота составила 33,9%, в то время как в основной группе значение данного показателя было достоверно ниже – 6,3% (p=0,011). После рецидива кровотечения повторные вмешательства выполнялись 22 пациентам группы сравнения (39,3%) и лишь 1 больному основной группы (3,1%), то есть, значимо ниже, чем в группе сравнения (p=0,032).

Общая частота повторных вмешательств в группе сравнения составила 73,2%, тогда как в группе больных ВПГ, ведение которых осуществлялось в соответствии с предложенной нами концепцией, частота повторных вмешательств была в 7,8 раза ниже (p<0,0001).

Таблица 5.26.

Частота повторных вмешательств у больных с ВПГ в зависимости от проводимого лечения (n=88)

Срок выполнения	Группа сравнения (n=56)		Основная группа (n=32)	
	абс.	%	абс.	%
До рецидива ПЖК	19	33,9	2	6,3*
После рецидива ПЖК	22	39,3	1	3,1*
Всего повторных вмешательств	41	73,2	3	9,4*
Не было	15	26,8	29	90,6*

Примечание: * - различия достоверны (при $p<0,05$) по критерию χ^2 относительно соответствующего значения в группе сравнения

Анализ кумулятивной частоты повторных вмешательств свидетельствовал о том, что в целом в группе сравнения во все сроки наблюдения значение этого показателя было существенно выше, чем в группе пациентов, в ведении которых придерживались предложенного нами подхода. Так, в основной группе в течение 1 года повторных вмешательств не было, значение данного показателя на 2 году наблюдения составило 3,1%. В то же время, в группе сравнения в эти сроки частота повторных операций была на уровне 5,4 и 14,3% соответственно (рисунок 5.16, таблица 5.27). Последнее значение было достоверно выше, чем в основной группе ($p=0,038$). 3-летняя кумулятивная частота повторных вмешательств составила в группе сравнения 30,4%, в основной группе осталась на прежнем уровне 6,3% ($p=0,002$).

Спустя 4 года значение данного показателя в группе сравнения возросло до 50,0%, что было значимо выше, чем в основной группе – 6,3% ($p<0,001$).

5-летняя кумулятивная частота повторных вмешательств в группе сравнения составила 64,3%, а впоследствии увеличилась до 73,2%. Эти

значения показателя было достоверно выше соответствующих уровней в основной группе, где в оба срока кумулятивная частота повторных вмешательств была на уровне 9,4% (p=0,003 и p<0,001 соответственно).

В целом кумулятивная частота повторных вмешательств в основной группе была достоверно ниже, чем в группе сравнения, соответствующее значение F-критерия Кокса составило 12,345 (p<0,0001).

Рисунок 5.16. Кумулятивная частота повторных вмешательств

Таблица 5.27.

Кумулятивная частота повторных вмешательств у больных сравниваемых групп

Сроки наблюдения	Группа сравнения (n=56)		Основная группа (n=32)	
	абс.	%	абс.	%
1	3	5,4	-	-
2	8	14,3	1	3,1*
3	17	30,4	2	6,3*
4	28	50,0	2	6,3*
5	36	64,3	3	9,4*
Более 5 лет	41	73,2	3	9,4*

Примечание: * - различия достоверны (при $p<0,05$) по критерию χ^2 относительно соответствующего значения в группе сравнения

Таким образом, полученные на данном этапе работы результаты свидетельствуют о том, что использование в практике ведения больных ВПГ разработанного нами подхода приводит не только к значительному снижению количества осложнений, как тромбоэмболических, так и геморрагических, частоты выполнения повторных вмешательств, но, как следствие, и сопровождается выраженным повышением качества жизни данного контингента больных. В ряде случаев, своевременная диагностика тромбоза ВВ, проведение специфического лечения и регулярный мониторинг состояния больного позволяет не только свести к минимуму риск рецидивов тромбоза и кровотечений, но и избежать операции, что наглядно демонстрирует следующее клиническое наблюдение.

Клинический пример 3

Больной К., 47 лет. Клинический диагноз: Тромбоз, кавернозная трансформация ствола и правой долевой ветви воротной вены. Внепечёночная портальная гипертензия: ВРВ пищевода 2 степени. Пищеводно-желудочные кровотечения в анамнезе. Спленомегалия. Гиперспленизм.

При поступлении жалобы на незначительную слабость.

Анамнез заболевания: считает себя больным с марта 2007 г, когда, со слов пациента, отравился рыбой (отмечал появление рвоты, диареи, лихорадки до 38°С, сопровождавшейся ознобом), лечился амбулаторно, с положительным эффектом. До октября 2008 г. чувствовал себя удовлетворительно, однако 20.10.2008 г. при длительном перелёте почувствовал выраженную слабость, появилась рвота кровью. Был доставлен в ГВКГ МО РК г. Астаны, где гемостаз достигнут постановкой зонда Блекмора. До февраля 2009 г кровотечений не было. 14.02.2009 г – вновь рецидив пищеводно-желудочного кровотечения в виде рвоты кровью, чёрного стула. До настоящего момента больше рецидивов кровотечений не было. Направлен на консультацию в отделение экстренной хирургии и портальной гипертензии РНЦХ для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения.

При обследовании:

<u>ЭКГ:</u> синусовая аритмия, нарушение внутрижелудочковой проводимости.

<u>Рентгенография грудной клетки:</u> очаговых и инфильтративных изменений нет.

<u>Спирометрия:</u> вентиляционных нарушений не выявлено.

<u>ЭХО-КГ:</u> незначительная митральная и трикуспидальная регургитация. Множественные хорды левого желудочка. Фракция изгнания левого желудочка: 62%.

<u>УЗИ брюшной полости:</u> печень с ровными контурами; размеры нормальные; эхогенность несколько повышена; очаговые изменения отсутствуют. Вены портальной системы: в воротах печени фрагментарно виден извитой венозный сосуд, просвет которого прокрашивается неравномерно (в нём регистрируется венозный кровоток $V_{ср}$ = 0,21 м/с), кровоток гепатопетальный. Подлинный ствол воротной вены не определяется. Селезеночная вена – проходима. Нижняя полая вена: диаметр не изменен, 1,6 см. Печеночные вены: диаметр 0,8 см, спектр сохранен. Селезенка увеличена, 15,6х6,0 см, эхоструктура обычная, очаговые изменения отсутствуют. Свободная жидкость в брюшной полости – незначительное количество в малом тазу.

<u>МСКТ органов брюшной полости:</u> печень размерами 16х11 см, с четкими ровными контурами, без очаговых изменений. Контрастированы сегментарные ветви левой ветви воротной вены. Правая ветвь воротной вены четко не контрастируется (тромбоз), кровоток правой доли коллатеральный. Воротная вена не определяется, тромбирована. Собственные вены печени без существенных изменений. Верхняя брыжеечная вена контрастируется неоднородно (артефакт от «феномена прилива»). Контрастированы множественные венозные коллатерали в воротах селезенки, нижней трети пищевода, желудка, в ложе желчного пузыря и в воротах печени с извитым ходом разного диаметра. Определяется спленоренальный анастомоз диаметром 6 мм. Ствол левой почечной вены диаметром 14 мм. Селезенка размером 12,4 см х 6,1 см х 14,9 см, паренхима однородной структуры, с ровными четкими контурами. Селезеночная вена диаметром 5 мм. Заключение: тромбоз ствола и правой долевой ветви воротной вены. Портальная гипертензия. Функционирующий спленоренальный анастомоз диаметром 6 мм, ствол почечной вены 5 мм, ствол верхней мезентериальной вены до 8 мм. Спленомегалия.

<u>ЭГДС:</u> пищевод свободно проходим, не расширен, в его просвете – в нижней трети – 4 ствола ВРВ до 4-5 мм в диаметре, не опорожняются,

слизистая над ними не изменена. Просвет пищевода сужен. В желудке при инверсии – стволов ВРВ нет.

Трепанобиопсия подвздошной кости: *данных за наличие хронического миелопролиферативного заболевания не получено.*

Результаты лабораторного обследования:

ОАК: Hb – 119 г/л; Ht – 35,9%, ЦП 0,91; MCV – 91,5 фл; MCH – 30,4 пг; MCHC – 332 г/л; RDW – 15,6%; эритроциты – 3,93x10^{12}/л; тромбоциты – 102x10^{9}/л; лейкоциты – 2,9x10^{9}: п/я – 3,5%, с/я – 62,5%, лимфоциты – 26%; моноциты – 7%, базофилы – 0%, эозинофилы – 1%, лейкоцитарный индекс интоксикации – 1,05; СОЭ = 7 мм/ч.

Коагулограмма: ПТИ – 71,02%; МНО – 1,39; АЧТВ – 110,4 с; фибриноген – 2,55 г/л, антитромбин – 98,0%.

Биохимия: билирубин общ. – 11,9 мкмоль/л; белок общ. – 73 г/л; альбумин – 44 г/л; креатинин – 77 мкмоль/л; глюкоза – 5,4 ммоль/л; АСТ – 20; АЛТ – 23 л; натрий крови – 138 ммоль/л; калий крови – 3,1 ммоль/л; γ-ГТП – 80 Е/л; ЩФ – 357 Е/л; α-амилаза – 49 Е/л.

Анализы на ВИЧ, сифилис, гепатит «В» (Hb_S-АГ), гепатит «С» (анти – HCV-Ab) – отрицательные.

Группа крови А (II), Rh-фактор положительный.

Анализ крови на наличие различных видов тромбофилии отрицательный.

В связи с отсутствием в настоящее время эндоскопических признаков угрозы рецидива кровотечения, а также по результатам обследования, указывающим на наличие у пациента тромбофилического состояния, в т. ч., гематологической патологии (хроническое миелопролиферативное заболевание), от выполнения оперативного лечения в настоящее время решено воздержаться и направить пациента в ГНЦ РАМН для определения тактики консервативного лечения с последующим контрольным обследованием в РНЦХ через 3 месяца.

Рекомендовано: постоянное проведение АКТ (клексан 4000 анти-Ха ЕД х 2 раза в сут п/к). Через 3 месяца при контрольном обследовании по данным эндоскопического исследования: состояние ВРВ без отрицательной динамики, признаков угрозы кровотечения нет. УЗДГ и МСКТ брюшной полости: по сравнению с данными первичного обследования – состояние без динамики. Больной переведен на пероральный прием антикоагулянтов (по согласованию с гематологами): прадакса 150 мг/сут. Указанная терапия продолжена по настоящее время. При контрольном обследовании получены следующие данные. Состояние больного удовлетворительное, жалобы отсутствуют.

ЭГДС: *пищевод свободно проходим, не расширен, в его просвете – в нижней трети – 3 ствола ВРВ до 3 мм в диаметре, практически полностью опорожняются при инсуффляции воздуха, слизистая над ними не изменена. В желудке при инверсии ВРВ нет. УЗДГ и МСКТ сосудов брюшной полости: тромбоз ствола и правой долевой ветви воротной вены. Данных за тромбоз других сосудов брюшной полости не получено.*

В анализах крови: ОАК: Hb – 136 г/л; Ht – 34,8%, эритроциты – $4,18x10^{12}$/л; тромбоциты – $115x10^{9}$/л; лейкоциты – $3,9x10^{9}$; СОЭ = 7 мм/ч. Коагулограмма: ПТИ – 71,02%; МНО – 1,39; АЧТВ – 110,4 с; фибриноген – 2,55 г/л, антитромбин – 82,9%. Биохимия: билирубин общ. – 7,5 мкмоль/л; белок общ. – 76 г/л; альбумин – 46 г/л; креатинин – 89 мкмоль/л; глюкоза – 4,7 ммоль/л; АСТ –150; АЛТ – 22 л; натрий крови – 138 ммоль/л; калий крови – 3,1 ммоль/л; γ-ГТП – 35 Е/л; ЩФ – 207 Е/л; α-амилаза – 49 Е/л.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Портальная гипертензия (ПГ) представляет собой клинический синдром, характеризующийся наличием градиента печеночного венозного давления более 5 мм рт. ст. [Sanyal A. et al., 2008, De Franchis R. et al., 2010]. Несмотря на то, что наиболее частой причиной ПГ является цирроз печени, существует ряд заболеваний, при которых ПГ развивается без цирроза, в частности внепеченочная портальная гипертензия (ВПГ) [Boyer J. et al., 1967]. Течение заболевания в большинстве случаев может быть относительно точно спрогнозировано, при этом ведение таких пациентов заключается в первую очередь в выполнении хирургического или эндоскопического вмешательства по поводу варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода или желудка, а также спленомегалии [Sawada S. et al., 2007].

Однако, по мнению ряда авторов, выбор тактики ведения этой категории пациентов, а, следовательно, и подходов к хирургическому лечению, зависят не только от медицинских показаний и качества помощи, оказываемой в стационаре, но также от особенностей организации лечения больных с ВПГ. Становится очевидным, что важнейшее значение в налаживании эффективной системы оказания помощи данному контингенту пациентов следует придавать социально-экономическим факторам: эпидемиологическим и демографическим показателям, особенностям финансирования системы здравоохранения. Нельзя не выделить и такой значимый для совершенствования системы хирургической помощи больным ВПГ фактор, как уровень информированности врачей первичного звена обо всех аспектах заболевания и особенностях организации лечения таких пациентов.

Однако, до настоящего времени не выработано единое мнение по тактике лечения этих пациентов, и используемый комплекс лечебных мероприятий, направлен в первую очередь на борьбу с последствиями и осложнениями ПГ. Причина возникновения тромбоза портальной системы в большинстве случаев специалистами упускается из виду. Несмотря на

увеличение в последние годы количества сообщений в зарубежной литературе по данной проблеме, до настоящего времени не проводились крупных многоцентровых исследований, направленных на выработку и стандартизацию подходов к лечению больных с ВПГ. В доступных источниках отечественной литературы практически отсутствуют сообщения об исследованиях по комплексной оценке системы оказания хирургической помощи этому контингенту больных.

В связи с вышеизложенным **целью нашего исследования** явилось научно обосновать основные направления совершенствования системы хирургической помощи больным с синдромом внепеченочной портальной гипертензии.

На базе отделения экстренной хирургии и портальной гипертензии РНЦХ им. академика Б.В. Петровского проведено клиническое обследование и лечение 285 больных признаками внепеченочной портальной гипертензии, которая развивалась вследствие тромбоза сосудов портальной системы.

На сегодня имеются сообщения, свидетельствующие, что течение заболевания имеет особенности в зависимости от этиологического фактора [Поршенников И.А. и др., 2011; Yonem O., Bayraktar Y., 2007; Verheij J. et al., 2013].

На сегодняшний день имеется большое количество сообщений, свидетельствующих, что течение заболевания имеет особенности в зависимости от этиологического фактора [Поршенников И.А. и др., 2011; Yonem O., Bayraktar Y., 2007; Verheij J. et al., 2013]. Это, безусловно, требует дифференцированного подхода к выработке лечебной тактики у данной категории пациентов, что в свою очередь явилось основанием для проведения на первом этапе нашего исследования по сравнению групп больных с различной этиологией тромбоза портальной системы.

Комплексное обследование больных с ВПГ показало, что у 251 пациента (88,1%) был определен этиологический фактор возникновения

тромбоза воротной вены (ТВВ) и развившейся вследствие этого ВПГ (88,8%). Причина ТВВ не была установлена у 34 пациентов (11,9%).

Таким образом, наличие у пациента фонового протромботического состояния ассоциировано с повышенным риском тромбоза сосудов портальной системы, что ассоциируется с более высокой частотой тотального распространения ВРВ в желудке и большей степенью расширения ВРВ.

При изучении топографии тромбоза портальной системы у обследуемых больных выявлено наличие значимой связи между присутствием фонового протромботического состояния (наследственной или приобретенной тромбофилией) и повышением риска тотального тромбоза сосудов портальной системы. Изолированный ТВВ чаще отмечали у пациентов группы 3 (без тромбофилии), в то время как у больных группы 2 (с приобретенной тромбофилией) изолированный ТВВ выявлялся наименее часто ($p<0,05$). Отмечена также связь выявления фонового протромботического состояния (как наследственной, так и приобретенной тромбофилии) с наличием в анамнезе больных тромбозов иных локализаций.

Показано, что для пациентов с ТВВ и ВПГ характерным является наличие тотальных ВРВ пищевода и желудка. Высокая частота тотального тромбоза спленопортальной оси характерно для больных с приобретенными и наследственными тромбофилиями. Показано наличие значимой связи между развитием тотального тромбоза сосудов портальной системы и признаками продолжающегося или состоявшегося пищеводно-желудочного кровотечения (ПЖК). Частота продолжающихся или недавно перенесенных (сроком до 3 месяцев) ПЖК достоверно связана с наличием тотального тромбоза портальной системы, расширением ВРВ в пищеводе или желудке 3 степени и наличием васкулопатии.

Изучение функций печени у обследуемых пациентов свидетельствовало об их сохранности либо о наличии незначительных показателей отклонений от референсных значений, что было подтверждено

данными лабораторно-инструментального обследования. Результаты гистологического исследования также не выявили признаков необратимых нарушений архитектоники печеночной ткани, отмеченные изменения были неспецифическими кроме наличия признаков специфической инфильтрации у больных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями.

В ходе лечения абсолютного большинства пациентов, поступивших в клинику, был использован хирургический метод – в 212 наблюдениях (74,4%). Также было выполнено эндоскопическое лечение – ЭЛ и ЭС соответственно 28 и 10 больным (13,3%); 35 больных (12,3%) получали консервативное лечение. Плановые операции были произведены 208 пациентам (98,1%). Из них 98 больных при поступлении имели признаки состоявшегося или продолжающегося ПЖК (46,2%). Экстренная операция потребовалась 4 больным (1,9%) вследствие неэффективности гемостатических мероприятий. В таких случаях производили ГТ с прошиванием ВРВ желудка и нижней трети пищевода, сочетая ее в ряде наблюдений с СЭ.

У остальных больных, поступавших с картиной продолжающегося или состоявшегося кровотечения, гемостаз был достигнут с помощью консервативного лечения (23 больных), установки зонда-обтуратора (46 пациентов) либо с помощью ЭС (29 больных). Использование этих мероприятий способствовало стабилизации состояния больных и позволяло осуществить подготовку к плановому вмешательству, что свидетельствовало об относительно высокой толерантности пациентов с ВПГ к кровотечениям, что, в первую очередь, обусловлено сохранностью функции печени.

В группе больных с наследственной тромбофилией (1 группа) шунтирующую операцию удалось выполнить 33 больным (34,7%) от количества больных в группе; в группе с приобретенной тромбофилией (2 группа) это вмешательство выполнялось достоверно реже – 8 пациентам (9,3%) (p=0,007), в группе без тромбофилии (3 группа) было выполнено 55 операций (52,8%), достоверно чаще, чем в группах 1 и 2 (соответственно

p=0,020 и p<0,001). Больным, которым не представлялось возможным наложение портокавального анастомоза ввиду тотального тромбоза сосудов портальной системы, была выполнена операция М.Д. Пациоры, при необходимости ее дополняли деваскуляризацией, чаще – пациентам 2-й группы (52 случаев, 60,5%), в 3-ей группе – значимо реже – только 22 пациентам (21,2%, p<0,001); больным 1-й группы данное вмешательство произведено в 42 наблюдениях (44,2%). Эндоскопическое лечение – лигирование варикозных вен или склеротерапия – было произведено всего 38 пациентам: 5 больным 1 группы (5,3%), 9 пациентам 2 группы (10,5%) и 24 больным (23,1%) в группе 3. В последней группе больным без признаков тромбофилии этот вид лечения был использован значимо чаще, чем в группе 1 (p=0,001).

Консервативное лечение было проведено 35 пациентам, при этом частота его выполнения не различалась в группах 1 и 2, составив соответственно 15,8 и 19,7 %, тогда как в группе 3 было лишь 3 таких больных (2,9 %), что было значимо реже, чем в группах 1 и 2 (соответственно p=0,008 и p=0,002). Пациентов не оперировали, поскольку при обследовании отсутствовали признаки угрозы ЖКК.

Анализ результатов хирургического лечения больных, включенных в исследование, свидетельствовал о том, что фоновое протромботическое состояние у больного существенно ограничивает возможность выполнения операций ПКШ в отличие от пациентов с ТВВ другой этиологии. Эта особенность в первую очередь характерна для группы больных с приобретенными тромбофилиями, где вероятность выполнения такого рода вмешательства была значимо ниже – в 3,7 раза по сравнению с пациентами группы 1 с наследственной тромбофилией (p=0,014) и в 5,2 раза меньше, чем у пациентов без тромбофилии (p<0,001), что подтверждает гипотезу о повышении риска тотального тромбоза портальной системы с наличием тромбофилии.

Изучение частоты осложнений показало, что послеоперационный период протекал с осложнениями у 56 больных, что составило 19,7 % во всей выборке пациентов, включенных в исследование. Из 56 у 48 (85,7 %) больных осложнений наблюдались после полостных операций и у 8 (14,3 %) – после выполнения ЭЛ. Летальных исходов в раннем послеоперационном периоде отмечено не было. Большинство осложнений были связаны с нарушениями в системе гемостаза, чаще всего – геморрагическими, которые диагностировали у 6 больных (7,5%) 1 группы, в 2 наблюдениях (2,9%) во 2 группе и у 12 больных (11,9%) в 3 группе. Осложнения включали эрозивное ПЖК (11 пациентов), внутрибрюшное кровотечение (6 пациентов), кровотечения из острой язвы ДПК (3 пациента).

Частота геморрагических осложнений в ближайшем послеоперационном периоде была связана с изначальной тяжестью состояния больных, обусловленной недавно перенесенным ПЖК.

Тромбоэмболические осложнения были отмечены у 15 пациентов (5,3%), несмотря на проводимую АКТ с применением надропарина кальция, далтепарина натрия. В группе 1 частота этих осложнений составила 10,0%, во 2 группе – 8,6%, что в обоих наблюдениях было значимо выше соответствующего показателя в группе больных без признаков тромбофилии – 1,0% (соответственно p=0,011 и p=0,034).

На этапе обследования у всех этих больных было выявлено фоновое протромботическое состояние, связанное с ХМПЗ (сублейкемическим миелозом) и наследственной тромбофилией, гетерозиготными мутациями.

Наблюдавшееся развитие осложнений, обусловленных нарушениями гемостаза у больных с ВПГ, свидетельствовало о необходимости строгого учета этой характерной особенности данного контингента пациентов – одновременной склонности к тромбозам и к кровотечениям. Кроме геморрагических осложнений и ТЭО у 18 (6,4%) обследуемых больных также был выявлен ряд гнойно-воспалительных осложнений: пневмония – у 8 больных, у 2 больных, которым была выполнена ГТ и СЭ из

трансторакального доступа. При этом также был отмечен левосторонний плеврит, в связи с чем был выполнен плевроцентез.

Частота геморрагических осложнений у пациентов, которым выполнялась ГТ, не отличалась от соответствующего уровня у тех больных, которым была выполнена ПКШ либо проведено эндоскопическое лечения. После этого наблюдались лишь геморрагические осложнения, тогда как остальные (гнойно-воспалительные, тромбоэмболические, сердечно-сосудистые) осложнения были отмечены после проведения ГТ. Данное обстоятельство обусловлено в первую очередь травматичностью вмешательства (особенно в сочетании с СЭ), а также тем, что выполнение основного этапа операции не является абсолютно стерильным, так как при этом осуществляется вскрытие просвета желудка и работа в его полости.

Еще одним осложнением, которое было отмечено у всех пациентов, которым выполнялась СЭ, явился постспленэктомический синдром, у всех этих больных был диагностирован тромбоцитоз. Более высокие уровни тромбоцитоза были характерны для больных ХМПЗ.

В целом анализ послеоперационных осложнений, развившихся у больных с ВПГ, показал, что фоновое протромботическое состояние не оказывает влияния на общую частоту осложнений: как гнойно-воспалительных, так и геморрагических, в раннем послеоперационном периоде, при этом ТЭО характерны для больных с системной тромбофилией. Полученные данные подтверждают тот факт, что наследственные и приобретенные тромбофилии могу выступать в качестве значимого фактора риска ТЭО в раннем послеоперационном периоде (и в последующем).

Установлено, что назначение антикоагулянтной, а при необходимости – цитостатической терапии, существенно снижает частоту этих осложнений. Развитие эпизодов тромбоэмболических осложнений, несмотря на проводимое комплексное лечение у пациентов с фоновым протромботическим состоянием, свидетельствует о высокой опасности наличия тромбофилии как фактора риска тромбоза.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что выполнение операций азигопортального разобщения (ГТ, ЭЛ), связанных с прямым вмешательством на ВРВ пищевода и желудка, способствует увеличению риска развития геморрагических осложнений в виде эрозивных ПЖК в раннем послеоперационном периоде. Наличие состоявшегося или продолжающегося ПЖК при поступлении также выступает в качестве фактора риска геморрагических осложнений раннего послеоперационного периода, повышая риск их возникновения.

Полученные данные подтверждают необходимость назначения АКТ больным с ВПГ и тромбозом портальной системы, поскольку ее выполнение позволяет предотвращать ТЭО, которые могут стать для больного фатальными [Rusu M.C. et al., 2011; Tellez-Villajos L., Albillos-Martinez A., 2014].

На следующем этапе исследования было проведено сравнительное изучение особенностей отдаленного периода после хирургического лечения у больных ВПГ. Оценить состояние 5 пациентов в отдаленном периоде не представлялось возможным вследствие утери связи с ними по разным причинам. В связи с этим анализ отдаленных результатов лечения был выполнен у 280 больных. Спектр осложнений в отдаленном периоде наблюдения, как и в раннем послеоперационном периоде, включал геморрагические и тромбоэмболические осложнения, которые явились причиной летальных исходов у 5 больных.

Оценка частоты эрозивных ПЖК у пациентов с ВПГ показала, что эти осложнения наблюдались только у пациентов, которым сначала было произведена операция на ВРВ, что, по-видимому, обусловлено тем, что такого рода вмешательства, являются паллиативными и не избавляют пациента от ПГ. Это, в свою очередь способствует как формированию стволов ВРВ, так и изменениям слизистой ЖКТ в виде эрозивного эзофагита и гастрита, а также васкулопатии.

Установлено, что в отдаленном периоде у обследуемых пациентов максимальной была частота эрозивных кровотечений в группе 2 – 23,8%, несколько ниже была их частота в группе 1 – 17,0 %, в группе 3 значение этого показателя было минимальным и составило 11,8%, при этом значимых межгрупповых отличий выявлено не было. Частота варикозных кровотечений была максимальной в группе 2 и составила 25,0%, что было несколько выше, чем в 1 группе – 20,2%, а у больных с отсутствием признаков тромбофилии (группа 3) значение этого показателя было достоверно ниже и составило 8,8%. По нашему мнению, наличие тромбофилии повышает риск новообразования ВРВ и усугубления ПГ вследствие рецидивов тромбоза в портальной системе и коллатералях.

Анализ кумулятивной частоты рецидивов эрозивных ПЖК в отдаленном периоде у больных с ВПГ в зависимости от исходного предтромботического состояния показал, что максимальным значение этого показателя было у больных 2 группы, составив через 5 лет – 21,4%, а спустя 5 лет и более – 23,8%, что было значимо выше, чем в группе 3.

Кумулятивная частота варикозных кровотечений была максимальной у больных с приобретенной тромбофилией в группе 2.

Сравнение частоты кровотечений в зависимости от особенностей проводимого консервативного лечения больным с ВПГ в отдаленном периоде показало, что максимальной была частота эрозивных кровотечений в группе С – у больных, отказавшихся от лечения – 39,1%, что было значимо выше, чем в группах А и В, соответственно 18,0 и 5,5% ($p=0,016$ и $p=0,008$). Частота варикозных ПЖК у пациентов с ВПГ также была максимальной в группе С – 28,1%, что было достоверно выше значения показателя в группе В – 8,7% ($p=0,018$), но значимо не отличалось от такового в группе А – 22,5 % ($p>0,05$).

Полученные данные свидетельствовали о том, что отказ больных от лечения выступает в качестве фактора риска рецидива тромбоза в портальной системе, что в свою очередь провоцирует развитие характерных изменений

слизистой пищевода и желудка, которые впоследствии могут стать источниками ПЖК.

Очевидно, эрозивные кровотечения могут быть следствием специфической терапии и проявлениями побочного действия антиагрегантов и антикоагулянтов, что подтверждало наличие у части больных жалоб на кровоточивость носа, десен и появление подкожных кровоизлияний. Однако, в случаях проявлений побочного действия ЛС не отмечалось развития более серьезных геморрагических осложнений.

Оценка частоты тромбоэмболических осложнений у больных показала, что тромбозы различных локализаций в отдаленном периоде наблюдения были диагностированы у 31 больного (11,1%), при этом 54,8% всех ТЭО в отдаленном периоде диагностировано у больных 2 группы – 17 пациентов с приобретенной тромбофилией, из этой группы у 4 больных – после отказа от специфического лечения.

Анализ кумулятивной частоты ТЭО в отдаленном периоде в зависимости от этиологического фактора ТВВ показал, что через 5 лет значение этого показателя было максимальным у пациентов 2 группы, составив 17,9%, что было значимо выше, чем в группах 1 и 3, где кумулятивная частота ТЭО была на уровне 7,5 и 4,9% соответственно (p=0,025 и p=0,009). Выявленное соотношение сохранялось и в последующем. Сравнение кумулятивной частоты ТЭО в отдаленном периоде в зависимости от наличия фонового предтромботического состояния в группах 1 и 2 значение с помощью F-критерия Кокса показало, что его значение составило 2,545 (p=0,011); при оценке кумулятивной частоты в группах 1 и 3 – значение F-критерия было равно 1,470 (p=0,232), а в при сравнении показателей 2 и 3 – 3,744 (p=0,001).

При сравнении кумулятивной частоты ТЭО в отдаленном периоде в зависимости от использованного варианта лечения было установлено, что минимальной была частота этих осложнений, получавших АКТ (группа В) – 5,5%, что было значимо ниже, чем в группе С – 21,9% (p=0,002). Уровень

данного параметра в группе пациентов, получавших антиагрегантную терапию (группа А), был промежуточным относительно больных, получавших АКТ и отказавшихся от лечения. При этом в группе А (антиагрегантная терапия) частота ТЭО составила 11,2% и значимо не отличалась от соответствующего значения в группе С (p>0,05).

При оценке кумулятивной частоты ТЭО в отдаленном периоде в зависимости от проводимого лечения в группах А и В значение F-критерия Кокса составило 2,074 (p=0,066); при оценке кумулятивной частоты в группах А и С – значение F-критерия было равно 2,128 (p=0,033), а при сравнении значений групп В и С – 4,332 (p=0,0005). Через 5 лет частота ТЭО в группе А была на уровне 9,0%, у больных группы В – 4,7%, в группе С значение данного показателя составило 20,3% и было значимо (p<0,05) выше, чем в группе В (p=0,030).

Аналогичным было соотношение значения показателя и на сроке более 5 лет. При этом отсутствие статистически достоверных различий показателя у больных, отказавшихся от лечения и получавших антиагреганты, свидетельствовало о низкой эффективности антиагрегантной терапии.

Важнейшим аспектом рассматриваемой проблемы является тромбоз анастомоза после выполнения ПКШ, развитие которого нивелирует радикализм данного вмешательства и неизбежно влечет за собой повторное развитие у больных синдрома ПГ со всем присущим ему спектром осложнений. Из 96 пациентов, которым выполнялось ПКШ, тромбоз анастомоза в отдаленном периоде был диагностирован у 19 больных (19,8%), в том числе у 12 пациентов с наследственной тромбофилией, у 4 пациентов с панкреатитом как причиной первичного ТВВ. При этом тромбоз шунта в 18 из 19 эпизодов развился после самостоятельной отмены больными проводимого лечения – АКТ (и цитостатиков). Лишь у 1 пациента (1,8%) из всех 56 больных, получавших АКТ, был диагностирован тромбоз, тогда как при отказе от нее тромбоз ПКА обнаружен у 18 из 40 больных (45,0%), то есть значимо чаще (p<0,0006).

Анализ развития ТЭО у обследуемых больных позволил выявить значительную частоту этих осложнений в отдаленном периоде у пациентов с фоновым протромботическим состоянием, то есть ТЭО развиваются существенно чаще у пациентов с приобретенной тромбофилией.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что важнейшим фактором риска развития ТЭО является отказ больного от специфического лечения, у этих больных была выявлена максимальная частота этих осложнений в течение 5-летнего срока наблюдения.

Таким образом, подтверждена высокая значимость проведения специфической антитромботической профилактики у больных, которым выполняется ПКШ. При отсутствии такого лечения отмечается высокая частота тромбоза шунта у больных, отказавшихся от лечения, при этом значительная доля тромбозов ПКА отмечена в течение первого года после выполнения операции. Этим больных потребовалось выполнение повторных вмешательств, направленных на купирование кровотечений из ВРВ пищевода и желудка.

Сравнение количества повторных операций, выполненных в отдаленном периоде больным с ВПГ, показало, что показаниями к повторному оперативному или эндоскопическому вмешательству служила отрицательная динамика по данным динамического ЭГДС-контроля – увеличение диаметра ВРВ и наличие угрозы ПЖК. Эти признаки в отдаленном периоде были выявлены у 87 больных (31,1%).

Чаще всего в плановом порядке в отдаленном периоде выполнялось ЭЛ – у 43 из 87 (49,4%) больных, в качестве показания к выполнению вмешательства выступало наличие ВРВ пищевода свыше 2 ст., а также признаки угрозы рецидива ПЖК. ГТ была выполнена 33 больным, ЭЛ – 11 пациентам.

Частота повторных вмешательств до рецидива ПЖК составила 6,4% в группе 1, и 4,9% в группе 2 (приобретенные тромбофилии), что в обоих наблюдениях было значимо меньше соответствующего уровня в группе 2 –

27,4% (p=0,009). После рецидива кровотечения значение данного параметра было минимальным в группе 1, составив 16,0%, в то время как максимальный уровень был характерен для группы 2 – 25,0%, что было достоверно выше, чем в группе 1 (p=0,001). В 3 группе частота повторных вмешательств составила 16,7% и значимо не отличалась от уровней показателя в остальных группах.

Сравнение кумулятивной частоты повторных вмешательств в зависимости от наличия фонового предтромботического состояния с помощью F-критерия Кокса показало, что при сравнении показателей групп 1 и 2 его значение составило 3,683 (p<0,0001), при оценке кумулятивной частоты в группах 1 и 3 – значение F-критерия было равно 0,332 (p=0,740), для групп 2 и 3 4,234 (p=0,0001).

Было установлено, что частота выполнения повторных вмешательств в отдаленном периоде у больных ВПГ зависела и от подхода к лечению. Так, частота повторных вмешательств до рецидива ПЖК составила 25,7% в группе А, и 3,9% в группе В, что во втором случае было значимо меньше соответствующего уровня в группе С – 28,4% (p=0,034). После рецидива кровотечения значение данного параметра было минимальным в группе В, составив 12,6%, в то время как максимальный уровень был отмечен у пациентов, отказавшихся от лечения – 39,1%, что было достоверно выше, чем в группах А и В (соответственно 13,5%, p=0,021 и 12,6%, p=0,008). Значительной меньшей доле пациентов группы С не выполнялись повторные вмешательства, чем в группах А и В (соответственно p=0,033 и p=0,001).

Было показано, что частота повторных вмешательств у больных с ВПГ в отдаленном периоде наблюдения зависела от ряда факторов. Наличие приобретенной тромбофилии, в частности, ХМПЗ и АФС ассоциировано с максимальной частотой выполнения повторных операций. Значение этого показателя было значимо выше, чем у пациентов с наследственной тромбофилией и у больных без фонового протромботического состояния.

Установлено, что важнейшим фактором, способствующим прогрессированию ПГ и снижению эффективности первичного хирургического лечения у данной категории больных, выступает отказ от получения специфической терапии. Наши исследования показали, что минимальная доля больных, которым потребовалась повторная операция, была в группе пациентов, получавших АКТ.

Оценка выживаемости больных ВПГ показала, что через 1 год после проведенного хирургического лечения все 280 больных были живы. Летальный исход через 2 года отмечен у 1 пациента с тотальным тромбозом портальной системы, выживаемость в этот период составила 99,6 %. 3-летняя выживаемость составила 99,3 %, при этом умер больной с полиморфизмом гена фактора V (Leiden) вследствие рецидива ПЖК из ВРВ пищевода. При этом пациент также самостоятельно отменил АКТ без согласования с лечащим врачом. Спустя некоторое время после прекращения лечения отмечены рецидивы тромбоза в портальной системе (мезентериальный тромбоз с ишемией и некрозом тонкой кишки), после чего вновь развились варикозные ПЖК, одно из них явилось фатальным.

4-летняя выживаемость была на том же уровне, а 5-летняя – снизилась до 98,6%. В дальнейшем значение показателя кумулятивной выживаемости снизилось до 98,2% на 8 году, 10-летняя выживаемость осталась на том же уровне.

Результаты исследования подтверждают необходимость проведения максимально ранней диагностики системной тромбофилии и назначения комплексной специфической терапии больным с ВПГ. При этом диагностика и назначения должны проводиться с участием специалистов-гематологов.

На заключительном этапе работы осуществлено сравнение результатов лечения и качества жизни 88 больных ВПГ в отдаленном периоде. Пациенты были распределены на группы:

- основная группа – 32 пациента, которые проходили обследование и лечение в течение последних 5 лет (2009-2014 гг.), и которым был выполнен весь комплекс лечебно-диагностических мероприятий в соответствии вышеизложенным алгоритмом ведения больных с ВПГ: комплексное обследование на предмет выявления факторов риска (наследственных и приобретенных тромбофилий), диагностический комплекс для определения топографии и распространения тромбоза, диаметра и степени варикозно расширенных вен (эндоскопия), лабораторная диагностика, консультации специалистов различного профиля, индивидуальный подход к выбору метода хирургического лечения, комплекс реабилитационных мероприятий после операции);

- группа сравнения – 56 больных, которые проходили обследование и лечение в более ранний период (1998-2003 гг.) и в силу различных причин (в первую очередь недостаточного развития, внедрения и применения технологий обследования и лечения данной категории пациентов, а также неправильной постановки первоначального диагноза) получали неадекватный, по современным представлениям, объем обследования и лечения.

Сравнивали частоту развития осложнений в течение 5 лет, повторных вмешательств, а также показатели качества жизни пациентов в этот период.

Было установлено, что в группе сравнения частота эрозивных ПЖК составила 21,4% и была значимо выше, чем в основной группе – 9,4%. Варикозные кровотечения наблюдались в 16,1% наблюдений в группе сравнения, тогда как у пациентов основной группы их частота составила 6,3%.

Анализ кумулятивной частоты эрозивных ПЖК показал, что 5-летняя кумулятивная частота эрозивных ПЖК в группе сравнения составила 15,4%, а свыше 5 лет – 21,4%. В то же время в основной группе значения этих показателей были значимо ниже – 9,4%.

Аналогичным было соотношение кумулятивной частоты варикозных ПЖК через 5 лет в сравниваемых группах.

Сравнение частоты выполнения повторных вмешательств показало более высокую кумулятивные частоту повторных вмешательств в группе сравнения составила 73,2%, тогда как в группе больных ВПГ, ведение которых осуществлялось в соответствии с предложенной нами концепцией, частота повторных вмешательств была в 7,8 раза ниже ($p<0,0001$). Значительно ниже была кумулятивная частота в основной группе, чем в группе сравнения, соответствующее значение F-критерия Кокса составило 12,345 ($p<0,0001$).

Представленные результаты подтвердили, что использование в практике ведения больных ВПГ в отделении портальной гипертензии РНЦХ им. академика Б. В. Петровского предложенной и апробированной в рамках данной работы системы лечебно-диагностических мероприятий приводит как к значительному снижению частоты осложнений (тромбоэмболических и геморрагических), частоты выполненных повторных вмешательств, а также сопровождается высоким уровнем выживаемости.

Следует отметить, что повышение качества оказания медицинской помощи больным ВПГ в последние годы было достигнуто благодаря наращиванию материально-технической базы отделения, повышению уровня профессионализма персонала, сработанности команды, что в свою очередь позволяло осуществлять постоянное внедрение новых технологий в практическую деятельность. В течение последних 5 лет происходило происходило расширение спектра вмешательств, выполняемых больным ВПГ, при этом было начато выполнение малоинвазивных эндоскопических вмешательств. В настоящее время отмечается тенденция к ежегодному увеличению количества этих вмешательств на 7-20%. Таким образом, в течение 5-летнего периода объем хирургической помощи, оказываемые больным с ВПГ в отделении увеличился в значительной степени.

В течение этого периода увеличилась доля выполняемых эндоскопических вмешательств. Как видно из рисунка 6.1., частота использования использования этих операций в 2010 г. составляла 28%, к 2012 г. возросла до 40%. В 2014 г. значение этого показателя возросло до 53%, таким образом, в настоящее время более половины вмешательств при хирургическом лечении ВПГ выполняется с использованием современных эндоскопических технологий.

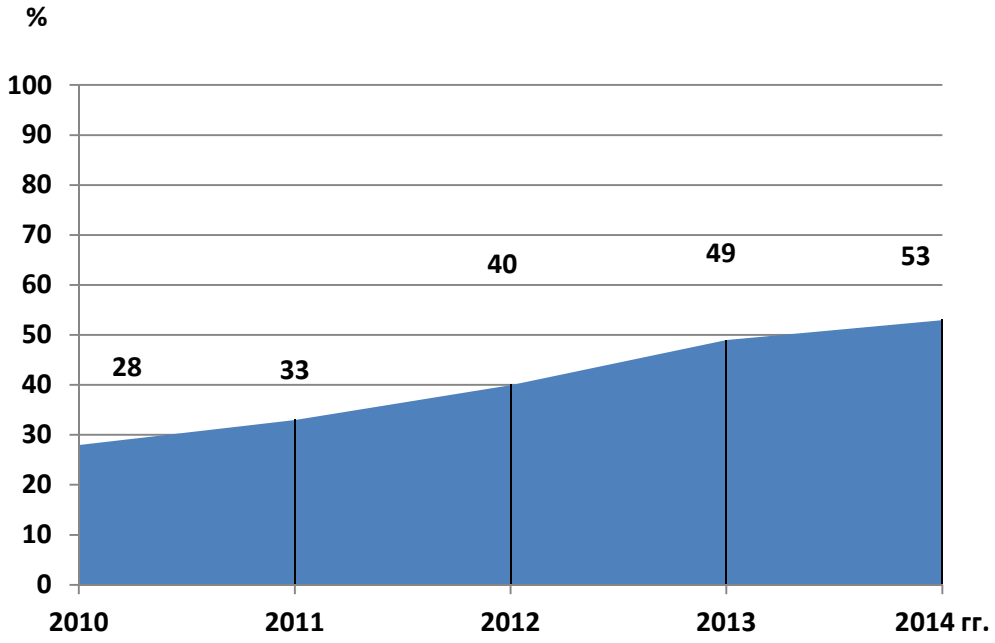

Рисунок 6.1. Доля эндоскопических вмешательств по поводу ВПГ

Результатом применения новых технологий в хирургическом лечении больных ВПГ стало значительное повышение клинической эффективности и безопасности хирургического лечения этого контингента пациенов, что проявилось снижением частоты осложнений и повторных вмешательств, повышением уровня выживаемости.

В заключение представляется необходимым сформулировать ряд положений, которые, по нашему мнению, должны лежать в основе процесса повышения качества специализированной помощи больным с ВПГ. Как известно, качественное медицинское обслуживание является результатом

взаимодействия многих факторов, в том числе технической оснащенности учреждений, квалификации персонала, технологии оказания медицинской помощи, результативности лечения и др. Для достижения этих целей в рамках создания эффективной системы помощи больным ВПГ необходимо решить ряд задач, в числе которых экономические, что должно способствовать повышению окупаемости и рентабельности инвестиций в создание этой системы, и в свою очередь позволит совершенствовать технологии лечения путем обновления медицинского оборудования, обучения и привлечения квалифицированных медицинских кадров.

В соответствии с системным представлением основными направлениями долгосрочного (стратегического) планирования в интересах медицинского обеспечения данной категории больных являются:

- развитие концептуальных схем организации данного вида помощи;
- совершенствование организационной и организационно-штатной структур медицинских учреждений ведомственной подчиненности;
- подготовка медицинского персонала для ЛПУ, оказывающих помощь данной категории больных;
- разработка и внедрение новых методов и технологий лечения ВПГ;
- разработка стандартов оказания помощи больным;
- оснащение ЛПУ современное аппаратурой, расходными материалами и лекарственными средствами.

В настоящее время вышеописанная система находится в состоянии постоянного совершенствования. Имеется ряд проблем, требующих первоочередного решения:

- отсутствие достаточного количества ведомственных учреждений, выполняющих функции лечебно-диагностического и амбулаторно-консультативного центра по оказанию помощи больным с ВПГ;
- относительно низкая доступность специализированной хирургической помощи контингенту пациентов с ВПГ;

- недостаточная обеспеченность специализированных ЛПУ кадрами специалистов соответствующего профиля;

- недостаточный уровень преемственности деятельности звеньев системы оказания помощи больным с ВПГ (поликлиника, ЛПУ, специализированные центры и отделения);

- недостаточная обеспеченность стационаров современными лекарственными препаратами (тромболитики, современные антиагреганты и др.);

- созданы, но не используются в полной мере стандарты диагностики и лечения ВПГ;

- эти стандарты не обеспечены необходимым ресурсом квалифицированных кадров и технологий.

Новые варианты функционирования системы могут быть связаны с

1. Внедрением новых технологий (методов лечения), освоением новых методических приемов медицинским персоналом, закупкой и использованием нового оборудования и материалов, что в итоге будет способствовать:

- повышению клинической эффективности и безопасности лечения;

- снижению себестоимости лечения (уменьшение затрат);

- повышению квалификации медицинского персонала.

2. Совершенствованием форм организации труда медицинского персонала, что включает:

- обучение врачей и среднего медицинского персонала в соответствии с различными формами повышения квалификации, обучение на рабочем месте;

- организацию работы приглашенных врачебных бригад;

- увеличение численности среднего медперсонала и доли медсестер с высшим образованием;

- увеличение количества врачей-специалистов.

3. Внедрение новых организационных технологий оказания ВПГ, включая:

- внедрение стационарзамещающих технологий;

- оказание ВМП по экстренным показаниям;

- совершенствование информационных систем: создание регистров, внедрение электронного документооборота, проведение телемедицинских конференций;

- внедрение системы менеджмента качества в деятельность специализированных ЛПУ и отделений.

4. Создание и совершенствование системы реабилитации больных ВПГ после хирургического лечения.

На наш взгляд, основными путями решения этих проблем являются:

- создание Центров (отделений) по оказанию хирургической помощи больным ВПГ на базе тех ЛПУ, где это целесообразно в соответствии с имеющимися в наличии ресурсами, а также с точки зрения их географического расположения и количества обслуживаемого контингента. На сегодняшний день кандидатом в такие учреждения с нашей точки зрения является РНЦХ им. академика Б.В.Петровского;

- дальнейшее развитие системы: увеличение количества соответствующих отделений в составе ЛПУ и количества специализированных коек;

- организация научного и методического руководства системой оказания помощи больным с ВПГ;

- разработка стандартов диагностики и лечения ВПГ;

- повышение уровня обучения (усовершенствования) специалистов, работающих в системе оказания помощи рассматриваемому контингенту больных;

- улучшение межведомственного и международного сотрудничества, активизация обмена информацией между специализированными ЛПУ в системе оказания помощи больных с ВПГ.

Для обеспечения эффективной работы, изучения потребности в оказании медицинской помощи больным с ВПГ, организации последующего наблюдения за этими пациентами необходимо создание регистра больных ВПГ на базе отделению портальной гипертензии РНЦХ им. академика Б.В.Петровского.

Целесообразным представляется

- предоставление отделению портальной гипертензии РНЦХ им. академика Б.В.Петровского функций и полномочий центра, осуществляющего координацию, научное и методическое руководство системой оказания помощи больным с ВПГ;
- организация взаимодействия с органами управления здравоохранением в части решения организационных и финансово-экономических вопросов развития системы лечения больных с ВПГ;
- улучшение взаимодействия всех участников рассматриваемой системы: Министерства здравоохранения РФ, учреждений РАН, специализированных ЛПУ, медицинских ВУЗов;
- управления системой контроля качества медицинской помощи, предоставляемой данному контингенту больных;
- создание регистра пациентов с ВПГ.

ВЫВОДЫ

1. Наличие фонового протромботического состояния у взрослых больных с внепеченочной портальной гипертензией усиливает риск тромбоза сосудов портальной системы, а также сочетается с большей выраженностью и распространенностью варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Наследственные и приобретенные тромбофилии выступают в качестве значимого фактора риска тромбоэмболических осложнений в раннем послеоперационном и в отдаленном периодах.

2. Фоновое протромботическое состояние и высокая частота тромбоза спленопортальной оси у пациентов с внепеченочной портальной гипертензией с признаками системной тромбофилии ограничивает применение шунтирующих операций у данной категории больных. В качестве альтернативного метода лечения целесообразно выполнение операций азигопортального разобщения для профилактики варикозных кровотечений.

3. Комплексная оценка результатов обследования позволяет получить наиболее полное представление о больных с внепеченочной портальной гипертензией и определить оптимальную для них тактику ведения. Определяющим фактором порядка действий является клиническая картина пищеводно-желудочного кровотечения. Проведение специфической терапии, включающей назначение атникоагулянтов и, при необходимости, цитостатиков, является важнейшей составляющей всего лечебного процесса, существенно повышая его клиническую эффективность. При неэффективности консервативных и эндоскопических гемостатических мероприятий оптимальным способом лечения является экстренное оперативное вмешательство.

4. В плановой ситуации у больного с внепеченочной портальной гипертензией на основании данных анамнеза, гемограммы, ультразвуковой картины следует предположить наличие латентно текущего хронического

миелопролиферативного заболевания (при ранее диагностированном заболевании – оценить его течение). Необходимо провести исследование костного мозга с целью верификации данной тромбофилии, анализ на наличие других протромботических состояний, эндоскопическую оценку варикозных вен пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. При выявлении угрозы кровотечения или его рецидива из варикозных вен пищевода и желудка показано выполнение планового оперативного вмешательства (эндоскопического, хирургического) после проведения предоперационной подготовки, включающей в себя специфическую терапию.

5. Наличие фонового протромботического состояния у больных с внепеченочной портальной гипертензией и тромбозом воротной вены не оказывает влияния на общую частоту осложнений (гнойно-воспалительных и геморрагических) раннего послеоперационного периода, но является значимым фактором риска развития тромбоэмболических осложнений. Назначение антикоагулянтной, а при необходимости – цитостатической терапии, способствует существенному снижению частоты этих осложнений. Выполнение операций азигопортального разобщения, связанных с прямым вмешательством на ВРВ пищевода и желудка (гастротомия), способствует увеличению риска развития геморрагических осложнений в виде эрозивных пищеводно-желудочных кровотечений в раннем послеоперационном периоде.

6. Применение предложенного комплекса лечебно-диагностических мероприятий в отношении больных с внепеченочной портальной гипертензией повышает клиническую эффективность лечения по сравнению с использованием стандартных подходов, что подтверждается в отдаленном периоде после операции снижением частоты эрозивных кровотечений в 2,3 раза; варикозных кровотечений – в 2,6 раза; уменьшением количества тромбоэмболических осложнений – в 14 раз; снижением частоты выполнения повторных вмешательств – в 7,8 раза; увеличением 3-летней кумулятивной выживаемости – на 5,4%, 5-летей выживаемости – на 8,5%.

7. Длительная антикоагулянтная терапия (при необходимости сочетающаяся с цитостатической терапией) у взрослых пациентов с внепеченочной портальной гипертензией способствует:

- повышению выживаемости больных на 25%;
- снижению частоты пищеводно-желудочных кровотечений в 1,5 раза;
- уменьшению частоты тромбоэмболических осложнений в 4 раза;
- снижению частоты выполнения повторных хирургических вмешательств в 3,9 раза.

8. В комплекс диагностики пациентов с признаками внепеченочной портальной гипертензии и тромбоза воротной вены следует включить: выявление причины тромбоза, оценку локализации в сосудах портальной системы, изучение локализации и степени расширения варикозных вен пищевода и желудка, а также оценку наличия маркеров, свидетельствующих об угрозе кровотечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Тактику ведения больных с тромбозом воротной вены следует определять на основании комплексной оценки результатов обследования в соответствии с детально разработанным алгоритмом.

а) При наличии признаков пищеводно-желудочного кровотечения необходимо:

- проводить оценку степени кровопотери
- оценить тяжесть проявлений заболеваний системы крови
- выполнить экстренное эндоскопическое исследование.

б) Лечение таких больных должно включать:

- воздействие на источник кровотечения (эндоскопический гемостаз, постановка зонда-обтуратора);
- восполнение кровопотери;
- борьбу с гипоксией;
- гемостатическую терапию.

в) Гемостатическую терапию и прочие лечебные мероприятия необходимо дополнять проведением специфической терапии (антикоагулянтной, при необходимости – в сочетании с цитостатической). При неэффективности консервативного лечения выполняется экстренная операция (эндоскопическое, хирургическое вмешательство).

2. Диспансерно-динамическое наблюдение больных с внепеченочной портальной гипертензией подразумевает регулярное обследование больных с выполнением эндоскопического и ультразвукового контроля, ангиотомографического исследования.

3. Осуществление динамического контроля эффективности лечения должно проводиться в специализированных центрах или отделениях с привлечением специалистов-гематологов.

4. Показания к выполнению операции следует осуществлять на основании учета этиологического фактора тромбоза, данных

эндоскопического исследования, ультразвукового исследования и ангиотомографии.

5. Выполнение операций портокавального шунтирования является наиболее радикальным способом коррекции внепеченочной портальной гипертензии.

6. При отсутствии возможности выполнения шунтирующей операции представляется целесообразным выполнение операций азигопортального разобщения, в частности эндоскопического лигирования и склеротерапии, гастротомии с прошиванием варикозно расширенных вен пищевода и желудка для профилактики кровотечений.

7. Наличие системной тромбофилии в отдаленном периоде является показанием к антитромботической профилактике – назначению длительной антикоагулянтной терапии вплоть до пожизненного ее применения.

8. У пациентов с внепеченочной портальной гипертензией, имеющих заболевание системы крови, антикоагулянтная терапия, при наличии показаний, должна быть дополнена назначением цитостатических препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиев М.М., Адылова Г.С., Садыков М., Худайбергенов Ш. Тяжесть флебэктазий и частота пищеводно-желудочных кровотечений у детей с внепеченочной портальной гипертензией // Детская хирургия. - 2010. - № 1. - С. 16-19.

2. Алиев М.М., Адылова Г.С., Садыков М. и др. Допплерография у детей с внепеченочной портальной гипертензией // Детская хирургия. - 2010. - № 2. - С. 27-29.

3. Анисимов А.Ю., Галимзянов А.Ф., Якупов А.Ф. и др. Портокавальное шунтирование у больных с внепеченочной портальной гипертензией // Казанский медицинский журнал. - 2008. - Т. 89, № 2. - С. 199-200.

4. Антоненко И.В., Зверев Я.Г., Гатаулин Р.А. и др. Внепеченочный портальный блок как причина пищеводно-желудочных и кишечных кровотечений // Анналы хирургической гепатологии. - 2005. - Т. 10, № 2. - С. 71-72.

5. Бебуришвили А.Г., Михин С.В., Мозговой П.В. и др. Современные подходы к лечению портальных кровотечений (малоинвазивная этапная коррекция) // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2013. - № 2 (46). - С. 124-126.

6. Борисов А.Е., Кузьмин-Крутецкий М.И., Кащенко В.А. и др. Кровотечения портального генеза. – СПб., 2001. - 149 с.

7. Боровков Н.Н., Волкова С.А., Евдокимова Н.М., Лебедева А.И. Болезни системы крови: механизмы развития, диагностические критерии и принципы терапии. - Нижний Новгород, 2002. – 141 с.

8. Ваганов Н.Н. Организация высокотехнологичных видов медицинской помощи в России. Состояние. Проблемы. Задачи. Перспективы // Детская больница. – 2007. – № 1. – С. 3-5.

9. Воробей А.В., Климович В.В., Жура А.В. и др. Активная хирургическая тактика в лечении кровоточащих варикозно расширенных вен при портальной гипертензии // Вестник хирургической гастроэнтерологии. - 2007. -№ 1. - С. 38-43.

10. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. 4-е изд. - М.: Ньюдиамед, 2007. - 1275 с.

11. Воронкова Е.В., Лукина Е.А., Сысоева Е.П. и др. Антифосфолидиный синдром у больных с внепеченочной портальной гипертензией // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2008. - № 3. - С. 52-57.

12. Гунзынов Г.Д. Портокавальное шунтирование у больных с внепеченочной портальной гипертензией: автореф. дисс. … д-ра мед. наук. - М., 2004. – 22 с.

13. Дибиров М.Д., Лесовик В.С., Васильченко М.И., Быков А.Н. Возможности применения эндоскопической склеротерапии в лечении кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка // Медицинский вестник МВД. - 2013. - Т. LXIII, № 2 (63). - С. 36-38.

14. Дмитренко Е.В. Лечение и профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных с внепеченочной портальной гипертензией и заболеваниями системы крови: автореф. дисс. … канд. мед. наук. - М., 2009. – 22 с.

15. Ерамишанцев А. К. Первичная внепеченочная портальная гипертензия и ее хирургическое лечение: дисс. … д-ра мед. наук. - М., 1983. - 325 с.

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

17. Ерамишанцев А.К. Развитие проблемы хирургического лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка // Анналы хирургической гепатологии. - 2007. - Т. 12, № 2. - С. 8-15.

18. Жигалова С.Б. Эндоскопические технологии в лечении и профилактике кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных портальной гипертензией: дисс. … д-ра мед. наук. - М., 2011. - 300 с.

19. Жигалова С.Б., Шерцингер А.Г., Семенова Т.С. Современный подход к проблеме эндоскопической диагностики и лечения варикозно расширенных вен пищевода и желудка // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. -2012. - № 3. - С. 21-24.

20. Зубаиров Д.М. Врожденная тромбофилия // Соросовский образовательный журнал. – 1997. - № 8. – С.33-37.

21. Иванов А.С., Цирульникова О.М., Гламазда С.В. и др. Радикальная коррекция сложного врожденного порока сердца у пациента с внепеченочной формой портальной гипертензии // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2014. - Т. XVI, № 2. - С. 95-102.

22. Киценко Е. А. Прямые вмешательства на варикозно расширенных венах пищевода и желудка у больных с внепеченочной портальной гипертензией: дисс. … д-ра. мед. наук. - М., 2004. - 215 с.

23. Киценко Е.А., Лукина Е.А., Дмитренко Е.В. и др. Наш опыт лечения больных с внепеченочной портальной гипертензией и хроническими миелопролиферативными заболеваниями // Клинический опыт Двадцатки. - 2012. - № 1. - С. 14-21.

24. Козлов И.А., Пашовкин И.Т. Внепеченочная портальная гипертензия у больных хроническим панкреатитом // Анналы хирургической гепатологии. - 2010. - Т.15, № 4. - С. 74-81.

25. Корнилов Н.Г., Чикотеев С.П., Ильичева Е.А. и др. Оптимизация хирургического лечения внепеченочной портальной гипертензии // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: тез. докл. науч. конф. – М., 2012. - С.11-12.

26. Коробка В.Л., Кострыкин М.Ю., Шаповалов А.М., Кучеренко О.Б. Хирургические методики устранения внепеченочной портальной гипертензии у больных хроническим панкреатитом // Дальневосточный медицинский журнал. - 2012. - № 3. - С.17-18.

27. Котельникова Л.П., Бурнышев И.Г., Федачук Н.Н. Способ хирургического лечения кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка // Пермский медицинский журнал. - 2013. - Т. 30, № 1. - С. 66-72.

28. Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Кочаткова А.А. и др. Роль портокавального шунтирования в эру трансплантации печени // Трансплантология. - 2009. - № 1. – С.34-38.

29. Кошевой А.П., Кошель А.П., Чирков Д.Н. и др. Эндоскопическая профилактика рецидивов кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка: проблемы и перспективы // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. - 2012. - Т. 15, № 4 (43). - С. 60-66.

30. Крюкова И.Е. Выбор хирургической тактики у больных с портальной гипертензией на основе современных методов обследования: дисс. … канд. мед. наук. - М., 2013. - 142 с.

31. Лебезев В.М., Ерамишанцев А.К., Григорян Р.С. Сочетание операции в профилактике гастроэзофагеальных кровотечений у больных с портальной гипертензией // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2007. - № 10. - С. 15-18.

32. Лебезев В.М., Шерцингер А.Г., Гунзынов Г.Д., Укоев А.Д. Основные показатели хирургического лечения больных с внепеченочной портальной гипертензией // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. - 2009. - № 3. - С. 341-342.

33. Лебезев В.М., Шерцингер А.Г., Гунзынов Г.Д. и др. Ангиографическое и эндоскопическое исследования в оценке эффективности портокавального шунтирования у больных с внепеченочной

портальной гипертензией // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. - 2009. - № 3. - С. 342.

34. Леонтьев А.Ф., Поляев Ю.А., Григорьева М.В. и др. Генез развития внепеченочной портальной гипертензии у детей // Детская хирургия. - 2010. - № 5. - С. 17-21.

35. Лесовик В.С., Дибиров М.Д., Васильченко М.И. Эндоскопические методы профилактики и лечения кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка // Врач скорой помощи. - 2013. - № 4. - С. 65-69.

36. Лукина Е.А., Сысоева Е.П., Киценко Е.А. и др. Синдром внепеченочной портальной гипертензии и хронической абдоминальной ишемии у больных с сублейкемическим миелозом и врожденным иммунодефицитом // Терапевтический архив. - 2009. - Т. 81, № 7. - С. 82-84.

37. Мансуров А.А., Ибадов Р.А., Туракулов А.Б. и др. Вариант тотального разобщения гастроэзофагеального коллектора при угрозе кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка // Анналы хирургической гепатологии. - 2005. - Т.10, № 2. - С. 82-83.

38. Мансуров Х.Х. Портальная гипертензия: патофизиология, классификация, диагностика и тактика ведения больных // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 1997. - № 2. – С.69-72.

39. Мухамедьянов И.Ф., Нартайлаков М.А., Шаймуратов И.Х., Нурмахметов Р.Р. Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование, как новый метод в лечении портальной гипертензии // Материалы III Международной научно-практической конференции: Высокие технологии в медицине. – М., 2010. – С.79-83.

40. Нечаенко А.М. Тактика ведения больных с внепеченочной портальной гипертензией после прошивания варикозно расширенных вен пищевода и желудка: автореф. дисс. … канд. мед. наук. – М., 2004. – 22 с.

41. Пациора М.Д. Хирургия портальной гипертензии. – М.: Медицина, 1974. – 407 с.

42. Пашовкин И.Т. Хирургическое лечение хронического панкреатита, осложненного внепеченочной портальной гипертензией: автореф. дисс. … канд. мед. наук. – М., 2010. – 24 с.

43. Петухова М.В. Роль комплексного ультразвукового исследования в диагностике внепеченочной портальной гипертензии у больных хроническим панкреатитом: автореф. дисс. … канд. мед. наук. – М., 2012. – 24 с.

44. Петухова М.В., Тимина И.Е., Козлов И.А. Возможности ультразвукового исследования в диагностике внепеченочной портальной гипертензии у больных с хроническим панкреатитом // Медицинская визуализация. - 2012. - № 3. - С. 110-118.

45. Поляев Ю.А., Сухов М.Н., Гарбузов Р.В. и др. Ангиографическая диагностика патологии, сопутствующей внепеченочной портальной гипертензии у детей, и ее влияние на хирургическую тактику // Детская больница. - 2010.- № 1. - С. 9-15.

46. Поршенников И.А., Быков А.Ю., Стрельцова Е.И. и др. Одномоментное вмешательство при сочетании билиарной стриктуры с внепеченочной портальной гипертензией и большой аневризмой селезеночной артерии // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2014. - № 4. - С. 53-56.

47. Поршенников И.А., Макарова О.В., Чикинев Ю.В. и др. Мезентериально-кавальное шунтирование у больной с внепеченочной портальной гипертензией на фоне эритремии // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2010. - № 9. - С. 68-70.

48. Поршенников И.А., Старостин С.А., Ким И.Н. Тромбоцитопения при синдроме портальной гипертензии: риск кровотечений, роль шунтирующих вмешательств и последствия спленэктомии // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). - 2011.- Т. 26, № 2-1. - С. 75-80.

49. Пузакова О.Ю., Бедин В.В., Чуркин М.В., Зайцев Е.А. Эндоскопическая склеротерапия как метод профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен // Анналы хирургической гепатологии. - 2005. - Т. 10, № 2. - С. 86-86.

50. Пушкарев О.В. Критерии и количественная оценка эффективности управления здравоохранением // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2008. – № 2. – С. 23-27.

51. Разумовский А.Ю., Рачков В. Е. Хирургическое лечение портальной гипертензии у детей. // М. 2012. 480 с.

52. Сапронова Н.Г., Ерошенко О.Л., Косовцев Е.В., Блинов И.М. Особенности диагностики и лечения внепеченочной портальной гипертензии // Фундаментальные исследования. - 2013. - № 9-6. - С.1139-1145.

53. Сапронова Н.Г., Мартынов Д.В., Конорезов А.М. Современные возможности помощи больным с варикозным пищеводно-желудочным кровотечением // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - № 1. - С. 108.

54. Сапронова Н.Г. Портальная гипертензия: особенности лечения // Медицинский вестник Юга России. - 2014. - № 2. - С. 21-28.

55. Сенько В.В., Калинин Е.Ю., Распереза Д.В. Внепеченочная портальная гипертензия: оптимизация подходов к лечению // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. - 2008. - № 1. - С.155-157.

56. Симоненко В.Б., Жерлов Г.К., Зыков Д.В. и др. Отдаленные результаты проксимальной резекции желудка при варикозном расширении вен пищевода и желудка // Клиническая медицина. - 2009. - Т. 87, № 9. - С. 50-54.

57. Сухов М.Н., Мызин А.В., Карпина Л.М. и др. Патология гастроэзофагеальной зоны у больных с внепеченочной портальной гипертензией // Детская больница. - 2011. - № 1. - С. 17-21.

58. Сухов М.Н., Белокриницкая И.Е., Собакинских Т.В. и др. Внепеченочная портальная гипертензия у больных с кардиоваскулярной патологией // Детская больница. - 2010. - № 2. - С. 12-18.

59. Сысоева Е.П., Деженкова А.В., Егорова М.О. и др. Анемия у пациентов с внепеченочной портальной гипертензией // Гематология и трансфузиология. - 2014. - Т. 59, № 1. - С. 123.

60. Фандеев Е.Е. Лечебная тактика при внепеченочной портальной гипертензии, развившейся вследствие тромбоза воротной вены: дисс. ... канд. мед. наук. - М., 2014. - 177 с.

61. Хоронько Ю.В., Черкасов М.Ф., Поляк М.И., Баранов Ю.Е. TIPS/ТИПС (трансъюгулярное внутрипеченочное порто-системное шунтирование) и лечение варикозных пищеводно-желудочных кровотечений. - М.: Фарм-Синтез, 2013. – 242 с.

62. Чаушев И.Н. Диагностические и лечебные возможности эзофагогастродуоденоскопии у больных портальной гипертензией: автореф. дисс. … канд. мед. наук. - М., 1987. - 25 с.

63. Чикотеев С.П., Ильичева Е.А., Бойко И.К., Грядасова Л.Н. Синдром внепеченочной портальной гипертензии при проксимальном хроническом панкреатите // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 1998. - Т. 13, № 2. - С. 14-17.

64. Чикотеев С.П., Ильичева Е.А., Бойко И.К. и др. Неинвазивная диагностика внепеченочной портальной гипертензии при пролиферативных процессах в поджелудочной железе // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. -2013. - № 2-1 (90). - С. 95-101.

65. Чикотеев С.П., Бойко И.К., Ильичева Е.А., Грядасова Л.Н. Функциональная оценка портальной гемодинамики при внепеченочной портальной гипертензии // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: тез. докл. науч. конф. – М., 2012. - С. 29-30.

66. Шерцингер А.Г. Патогенез, диагностика, профилактика, лечение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у

больных с портальной гипертензией: дисс. … д-ра мед. наук. - М., 1986. - 310 с.

67. Шерцингер А.Г., Лебезев В.М., Гунзынов Г.Д., Укоев А.Д. Эндоскопическая оценка отдаленных результатов портокавального шунтирования у больных с внепеченочной портальной гипертензией // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. - 2009. - № 3. - С. 399.

68. Шерцингер А.Г., Киценко Е.А., Любивый Е.Д. и др. Тромбоз воротной вены: этиология, диагностика и особенности лечения // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. - № 1 (5). – С.83–91.

69. Юрчук В.А., Портнягина Э.В., Складнева В.О. и др. Некоторые гемодинамические показатели у больных с внепеченочной портальной гипертензией до и после операции порто-системного шунтирования // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2011. - Т. 102, № 3. -С. 123-126.

70. Яковлева Е.В. Антифосфолипидный синдром у больных с тромбозами портальной системы: автореф. дисс. … канд. мед. наук. - М., 2012. - 138 с.

71. Якупов А.Ф., Сангаджиев С.Б., Мустафин Р.Р., Анисимов А.Ю. Сравнительная оценка эффективности диагностики и хирургического лечения больных портальной гипертензией // Вестник современной клинической медицины. -2013. - Т. 6, № 5. - С. 11-17.

72. Aabakken L. Endoscopic haemostasis. Best Practice & Research. // Clinical Gastroenterology. – 2008. – Vol. 22 (5). –P. 899–927.

73. Abd El-Hamid N., Taylor R.M., Marinello D. et al. Aetiology and management of extrahepatic portal vein obstruction in children: king’s college hospital experience // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 2008. – Vol.47. – P.630–634.

74. Abraldes J.G., Villanueva C., Banares 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. – P.229–236.

75. Agarwal A.K., Sharma S., Singh S. et al. Portal biliopathy: a study of 39 surgically treated patients // HPB. - 2011. – Vol.13. – P.33–39.

76. Ahluwalia A.S., Mazza J.J., Yale S.H. Extrahepatic portal hypertension following abdominal surgery // WMJ. – 2007. – Vol.106 (5). – P.266-269.

77. Albini B., Ito S., Brentjens J., Andres G. Splenomegaly and immune complex splenitis in rabbits with experimentally induced chronic serum sickness: immunopathological findings // J. Reticuloendothel. Soc. - 1983. – Vol.34. – P.485–500.

78. Amitrano L., Guardascione M.A., Brancaccio V. et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis // J. Hepatol. – 2004. – Vol.40. – P.736–741.

79. Amitrano L., Guardascione M.A., Scaglione M. et al. Acute portal and mesenteric thrombosis: unusual presentation of cytomegalovirus infection // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 2006.- Vol.18. – P.443–445.

80. Amitrano L., Guardascione M.A., Scaglione M. et al. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thrombosis // Am. J. Gastroenterol. - 2007. – Vol.102. – P.2464–2470.

81. Anand A.C., Sashindran V.K., Mohan L. Gastrointestinal problems at high altitude // Trop. Gastroenterol. – 2006. – Vol.27. – P.147–153.

82. Aoki H., Hasumi A., Yoshida K. A questionnaire study on treatment of idiopathic portal hypertension and extrahepatic portal obstruction / In: Kameda H, editor. Annual report on portal portal hemodynamics abnormalities (in Japanese). - Tokyo: Japan Ministry of Health and Welfare, 1988. – P. 179–189.

83. Arora N.K., Lodha R., Gulati S. et al. Portal hypertension in north Indian children // Indian J. Pediatr. – 1998.- Vol.65. – P.585–591.

84. Avgerinos A., Nevens F., Raptis S., Fevery J. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds:

The European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial // Lancet. - 1997. – Vol.350. – P.1495–1499.

85. Avgerinos A., Armonis A., Stefanidis G. et al. Sustained rise of portal pressure after sclerotherapy, but not band ligation, in acute variceal bleeding in cirrhosis // Hepatology. - 2004. – Vol.39. - P.1623–1630.

86. Aydogan A., Gulluoglu M., Onder S. et al. Portal gastropathy and duodenopathy in children with extrahepatic and intrahepatic portal hypertension: endoscopic diagnosis and histologic scoring // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 2011. – Vol.52 (5). – P.612-616.

87. Aytekin C., Boyvat F., Kurt A. et al. Catheter directed thrombolysis with transjugular access in portal vein thrombosis secondary to pancreatitis // Eur. J. Radiol. - 2001. – Vol.39. - P.80–82.

88. Bajaj J.S., Bhattacharjee J., Sarin S.K. Coagulation profile and platelet function in patients with extrahepatic portal vein obstruction and non-cirrhotic portal fibrosis // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2001. – Vol.16. – P.641–646.

89. Balfour G.W., Stewart T.G. Cases of enlarged spleen complicated with ascites, both depending upon varicose dilatation and thrombosis of the portal vein // Edinb. Med J. – 1869. – Vol.14. – P.589–598.

90. Balta G., Altay C., Gurgey A. PAI–1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs // Am. J. Hematol. - 2002. – Vol.71. – P.89–93.

91. Banares R., Albillos A., Rincon D. et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a metaanalysis // Hepatology. – 2002. – Vol.35. – P.609–615.

92. Bari K., Garcia-Tsao G. Treatment of portal hypertension // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18. – P.1166-1175.

93. Barnett J.L., Appelman H.D., Moseley R.H. A familial form of incomplete septal cirrhosis // Gastroenterology. – 1992. – Vol. 102. – P.674-678.

94. Bellomo-Brandao M.A., Morcillo A.M., Hessel G. et al. Growth assessment in children with extrahepatic portal vein obstruction and portal hypertension // Ar Gastro. – 2003. – Vol.40. – P.247–250.

95. Bernades P., Baetz A., Levy P. et al. Splenic and portal venous obstruction in chronic pancreatitis. A prospective longitudinal study of a medical-surgical series of 266 patients // Dig. Dis. Sci. – 1992. – Vol. 37 (3). - P. 340–346.

96. Bernal F., Hernandez J.A., Prats C. M. et al. Portal splenic mesenteric venous thrombosis secondary to a mutation of the prothrombin gene // Gastroenterol. Hepatol. - 2005. - Vol. 28, № 6. - P. 32-35.

97. Bhattacharyya M., Makharia G., Kannan M. et al. Inherited prothrombotic defects in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a study from North India // Am. J. Clin. Pathol.- 2004. – Vol.121. – P. 844–847.

98. Bhurtel D.R., Losa I. VACTERL (vertebral anomalies, anal atresia or imperforate anus, cardiac anomalies, tracheoesophageal fistula, renal and limb defect) spectrum presenting with portal hypertension: a case report // J. Med. Case Rep. – 2010. – Vol.5;4. – P.128.

99. Bilbao J.I., Elorz M., Vivas I. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the treatment of venous symptomatic chronic portal thrombosis in non-cirrhotic patients // Cardiovasc. Interv. Radiol. - 2004. – Vol.27. – P.474–480.

100. Bissonnette J., Genereux A., Cott J. et al. Hepatic hemodynamics in 24 patients with nodular regenerative hyperplasia and symptomatic portal hypertension // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2012. – Vol.27. – P.1336–1340.

101. Bombeli T., Basic A., Fehr J. Prevalence of hereditary thrombophilia in patients with thrombosis in different venous systems // Am. J. Hematol. – 2002. – Vol. 70. - P.126-132.

102. Borghei P., Kim S.K., Zuckerman D.A. Balloon occlusion retrograde transvenous obliteration of gastric varices in two non-cirrhotic patients with portal vein thrombosis // Korean J. Radiol. – 2014. – Vol.15 (1). – P.108-113.

103. Borkar V.V., Poddar U., Kapoor A. et al. Hepatopulmonary Syndrome in children: a comparative study of non-cirrhotic vs. cirrhotic portal hypertension // Liver Int. - 2014. - Oct 28. [Epub ahead of print]

104. Borner N., Korte W., Doenecke C. et al. Non-cirrhotic portal hypertension with nearly lethal consequences // Praxis (Bern 1994). - 2013. - Vol.102 (11). – P.681-685.

105. Bosch J., Thabut D., Bendtsen F. et al. Recombinant factor VIIa or upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial // Gastroenterology. - 2004. – Vol.127. – P. 1123–1130

106. Boyer J.L., Sen Gupta K.P., Biswas S.K. et al. Idiopathic portal hypertension. Comparison with the portal hypertension of cirrhosis and extrahepatic portal vein obstruction // Ann. Intern. Med. – 1967. – P.66-68.

107. Brearley S., Hawker P.C., Dykes P.W., Keighley M.R. A lethal complication of peripheral vein vasopressin infusion // Hepatogastroenterology. – 1985. – Vol.32. – P.224–225.

108. Briere J.B. Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis associated with myeloproliferative disorders: diagnosis and management // Semin. Thromb. Hemost. - 2006. – Vol.32 (3). - P.208–218.

109. Cabassu J., Seim H.B., MacPhail C.M., Monnet E. Outcomes of cats undergoing surgical attenuation of congenital extrahepatic portosystemic shunts through cellophane banding: 9 cases (2000-2007) // J. Am. Vet. Med. Assoc. - 2011. – Vol.238 (1). – P.89-93.

110. Cachay E.R., Peterson M.R., Goicoechea M., Mathews W.C. Didanosine exposure and noncirrhotic portal hypertension in a HIV clinic in North America: a follow-up study // Br. J. Med. Med. Res. - 2011. – Vol.1. – P.346–355.

111. Cakmak O., Elmas N., Tamsel S. et al. Role of contrast-enhanced 3D magnetic resonance portography in evaluating portal venous system compared with color Doppler ultrasonography // Abdom. Imaging. – 2008. – Vol.33. – P.65–71.

112. Cazals-Hatem D., Hillaire S., Rudler M. et al. Obliterative portal venopathy: Portal hypertension is not always present at diagnosis // J. Hepatol. - 2011. – Vol. 54. – P.455-461.

113. Cecil R.F., Goldman L., Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine. Elsevier. Saunders. - Philadelphia. 23rd Ed, 2007. - 3120 p.

114. Celtik C., Durmaz O., Oner N. et al. Investigation of Cardiomyopathy In Children With Cirrhotic and Noncirrhotic Portal Hypertension // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2014. - Sep 22. [Epub ahead of print]

115. Chait Y., Condat B., Cazals–Hatem D., et al. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis // Br. J. Haematol. - 2005. – Vol.129.- P. 553–560.

116. Chandra R., Kapoor D., Tharakan A. et al. Portal biliopathy // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2001. – Vol.16. – P.1086–1092.

117. Chang P.E., Miquel R., Blanco J. et al. Idiopathic portal hypertension in patients with HIV infection treated with highly active antiretroviral therapy // Am. J. Gastroenterol. - 2009. - Vol.104. – P. 1707–1714.

118. Chattopadhyay S., Govindasamy M., Singla P. et al. Portal biliopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension: does the type of surgery affect outcome? // HPB (Oxford). - 2012. – Vol.14.- P.441–447.

119. Chaves I.J., Rigsby C.K., Schoeneman S.E. et al. Preand post-operative imaging and interventions for the meso-Rex bypass in children and young adults // Pediatr. Radiol. – 2012. - Vol.42.- P.220–232.

120. Chawla A., Dewan R., Sarin S.K. The frequency and influence of gall bladder varices on gall bladder function in patients with portal hypertension // Am. J. Gastroenterol. – 1995. – Vol.90 .- P.2011–2014.

121. Chawla Y.K., Dilawari J.B., Dhiman R.K. et al. Sclerotherapy in noncirrhotic portal fibrosis // Dig. Dis. Sci. – 1997. – Vol. 42. – P.1449-1453.

122. Chawla Y., Duseja A., Dhiman R.K. Review article: the modern management of portal vein thrombosis // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 30. – P.881-894.

123. Chen J.S., Chuang S.C., Wang S.N. et al. Natural course of splenic artery aneurysm with associated spontaneous splenorenal shunt in non-cirrhotic liver: an 18-year observational follow-up and review of literature // Kaohsiung J. Med. Sci. - 2013. – Vol.29 (1). – P.55-58.

124. Chin A.C., Thow F., Superina R.A. Previous portal hypertension surgery negatively affects results of mesenteric to left portal vein bypass // J. Pediatr. Surg. – 2008. – Vol.43 (1). – P.114-119.

125. Chiu B., Melin-Aldana H., Pillai S. et al. Extrahepatic portal vein obstruction results in hepatocyte proliferation but a decrease in protein-C synthesis // J. Pediatr. Surg. – 2007. – Vol.42 (5). – P.796-769.

126. Chiu B., Melin-Aldana H, Superina RA. Human extrahepatic portal vein obstruction correlates with decreased factor VII and protein C transcription but increased hepatocyte proliferation // J. Pediatr. Surg. – 2007. – Vol.42 (10). – P.1768-1771.

127. Colaizzo D., Amitrano L., Tiscia G.L. et al. The JAK2 V617F mutation frequently occurs in patients with portal and mesenteric venous thrombosis // J. Thromb. Haemost. - 2007. – Vol.5. - P.55–61.

128. Condat B., Pessione F., Helcne D.M. et al. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy // Hepatology. – 2000. – Vol. 32 (3). – P.466-470.

129. Condat B., Pessione F., Hillaire S. et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefi t of anticoagulant therapy // Gastroenterology. - 2001. – Vol.120 (2). – P.490- 497.

130. Condat B., Vilgram V., Asselak T. et al. Portal cavernoma associated cholangiopathy a clinical and MR cholangiography coupled with MR portography imaging study // Hepatology. – 2003. –Vol.37. – P.1302–1308.

131. Condat B., Valla D. Nonmalignant portal vein thrombosis in adults

// Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. - 2006. – Vol.3. – P. 505–515.

132. Connolly G.C., Chen R., Hyrien O. et al. Incidence, risk factors and consequences of portal vein and systemic thromboses in hepatocellular carcinoma // Thromb. Res. – 2008. – Vol.122 .- P.299–306.

133. Cwikiel W., Keussen I., Larsson L. et al. Interventional treatment of children with portal hypertension secondary to portal vein occlusion // Eur. J. Pediatr. Surg. - 2003. – Vol.13 (5). – P.312-318.

134. D'Amico M., Pasta L., Sammarco P. MTHFR C677TT, PAI1 4G-4G, V Leiden Q506, and prothrombin G20210A in hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis // J. Thromb. Thrombolysis. – 2009. – Vol.28. – P.70–73.

135. D'Amico M., Sammarco P., Pasta L. Thrombophilic genetic factors PAI-1, MTHFRC677T, V Leiden 506Q, and prothrombin 20210A in noncirrhotic portal vein thrombosis and Budd-Chiari syndrome in a caucasian population // Int. J. Vas. Med. - 2013. - Epub 2013 Dec 18.

136. Dasgupta R., Roberts E., Superina R.A., Kim P.C. Effectiveness of Rex shunt in the treatment of portal hypertension // J. Pediatr. Surg. - 2006. – Vol.41. - P.108–112.

137. Debnath J., George R.A., Rao P.P., Ghosh K. Splenic artery aneurysm--a rare cause for extrahepatic portal venous obstruction: a case report // Int. J. Surg. – 2007. – Vol.5 (5). – P.351-352.

138. De Bruijne E.L., Murad S.D., de Maat M.P. et al. Liver and Thrombosis Study Group. Genetic variation in thrombinactivatable fi brinolysis inhibitor (TAFI) is associated with the risk of splanchnic vein thrombosis // Thromb. Haemost. – 2007. – Vol.97. – P.181-185.

139. De Cleva R., Herman P., D'albuquerque L. et al. Pre- and post-operative systemic hemodynamic evaluation in patients subjected to esophagogastric devascularization plus splenectomy and distal splenorenal shunt: a comparative study in schistosomal portal hypertension // World J. Gastroenterol. - 2007. –Vol.13. – P.5471–5475.

140. Deepak A., Punamiya S., Patel N. et al. Prevalence of JAK29V617F) mutation in intra-abdominal venous thrombosis // Trop. Gastroenterol.- 2011. – Vol.32. –P.279–284.

141. De Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension // J. Hepatol. - 2000. – Vol.33. – P.846–852.

142. De Franchis R., ed. Portal Hypertension III. Proceedings of the IIIrd Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies. - Oxford: Blackwell Science, 2001.

143. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension // J. Hepatol. - 2005. – Vol.43.- P.167–176.

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

145. De Gaetano A.M., Lafortune M., Patriquin H. et al. Cavernous transformation of the portal vein: patterns of intrahepatic and splanchnic collateral circulation detected with doppler sonography // Am. J. Radiol. - 1995. – Vol.165. - P.1151–1155.

146. DeLeve L.D., Valla D.C., Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver // Hepatology. – 2009. – Vol.49. – P.1729-1764.

147. Del Villar L.P., Burguillo F.J., Lopez-Aban J., Muro A. Systematic review and meta-analysis of artemisinin based therapies for the treatment and prevention of schistosomiasis // PLoS One. – 2012. – Vol.7. – P.45867.

148. Denninger M.H., Chaпt Y., Casadevall N. et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors // Hepatology. - 2000. – Vol.31. – P.587–591.

149. Dentali F., Squizzato A., Brivio L. et al. JAK 2 V617F mutation for the early diagnosis of Ph-myeloproliferative neoplasms in patients with venous

thromboembolism: a meta-analysis // Blood. - 2009. – Vol.113. – P.5617–5623.

150. De Stefano V., Martinelli I. Splanchnic vein thrombosis: clinical presentation, risk factors and treatment // Intern. Emerg. Med. - 2010. – Vol. 5. – P.487-494.

151. Devadason D., Murphy M.S., Brown R. et al. Duodenal capillary hemangiomatous polyps: a novel manifestation of extrahepatic portal hypertension? // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2007. – Vol.45 (1). - P.114-116.

152. de Ville de Goyet J., Alberti D., Falchetti D. et al. Treatment of extrahepatic portal hypertension in children by mesenteric-to-left portal vein bypass: a new physiological procedure // Eur. J. Surg. – 1999. – Vol.165. – P.777–781.

153. Dhiman R.K., Puri P., Chawla Y. et al. Biliary changes in extrahepatic portal venous obstruction: compression by collaterals or ischemic? // Gastrointest. Endosc. – 1999. – Vol.50. – P.646–652.

154. Dhiman R.K., Chawla Y., Vasishta R. et al. Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): Experience with 151 patients and a review of the literature // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol. 17. – P.6-16.

155. Dhiman R.K., Behera A., Chawla Y.K. et al. Portal hypertensive biliopathy // Gut. - 2007. – Vol.56. – P.1001–1008.

156. Dilawari J.B., Raju G.S., Chawla Y.K. Development of large splenoadrenorenal shunt after endoscopic sclerotherapy // Gastroenterology. - 1989. – Vol.97. – P.421–426.

157. Dilawari J.B., Chawla Y.K., Raju G.S. et al. Splenoportovenography in portal hypertension: a safe outpatient procedure // Can. Assoc. Radiol. J. – 1990. – Vol.41. – P.146–148.

158. Dolorich L.R., Ginsberg J.S., Douketis J.D. et al. A meta analysis comparing low molecular wt heparin with unfractionated heparin in treatment of venous thrombolism examining some unanswered questions regarding location of treatment product use and dosing frequency // Arch. Int. Med. – 2000. – Vol.160. – P.181–188.

159. Dorffel T., Wruck T., Ruckert R.I. et al. Vascular complications in acute pancreatitis assessed by color duplex ultrasonography // Pancreas. – 2000. – Vol.21. – P.126–133.

160. Doria C., Marino I.R. Acute portal vein thrombosis secondary to donor/recipient portal vein diameter mismatch after orthotopic liver transplantation: a case report // Int. Surg. – 2003. – Vol.88. – P.184–187.

161. Dutta D.V., Mitra S.K., Chhuttani P.N., Chakravarti R.N. Chronic oral arsenic intoxication as a possible aetiological factor in idiopathic portal hypertension [non cirrhotic portal fibrosis] in India // Gut. - 1979. – Vol.20. – P.378–384.

162. Eapen C.E., Nightingale P., Hubscher S.G. et al. Non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension: Associated gut diseases and prognostic factors // Dig. Dis. Sci. – 2011. – Vol. 56. – P.227-235.

163. El-Karaksy H., El-Koofy N., El-Hawary M. et al. Prevalence of factor V Leiden mutation and other hereditary thrombophilic factors in Egyptian children with portal vein thrombosis: results of a single-center case-control study // Ann. Hematol. - 2004. – Vol.83. –P.712–715.

164. 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. – P.178–183.

165. Fanelli F., Angeloni S., Salvatori F.M. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt with expanded-polytetrafuoroethylene covered stents in non-cirrhotic patients with portal cavernoma // Dig. Liver Dis.- 2011. – Vol.43.- P.78–84.

166. Ferri P.M., Rodrigues Ferreira A., Fagundes E.D. et al. Evaluation of the presence of hereditary and acquired thrombophilias in brazilian children and adolescents with diagnoses of portal vein thrombosis // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 2012. – Vol.55. – P.599–604.

167. Ferro C., Rossi C.G., Bovio G. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt, mechanical aspiration thrombectomy, and direct thrombolysis in the treatment of acute portal and superior mesenteric vein thrombosis // Cardiovas. Interv. Radiol. - 2007. – Vol.30. – P.1070–1074.

168. Fisher N.C., Wilde J.T., Roper J., Elias E. Deficiency of natural anticoagulant proteins C, S, and antithrombin in portal vein thrombosis: a secondary phenomenon? // Gut. – 2000. – Vol.46. – P.534–539.

169. Fonseca A.L., Cleary M.A., Cholewczynski W. et al. Omental vein catheter thrombolysis for acute porto-mesenteric vein thrombosis // Ann. Vasc. Surg. – 2013 .- Vol.27 .- P.1–4.

170. Francoz C., Belghiti J., Vilgrain V. et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation // Gut. – 2005 .- Vol.54. – P.691–697.

171. Francoz C., Valla D., Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation // J. Hepatol. – 2012. –Vol.57. – P.203–212.

172. Fujita F., Lyass S., Otsuka K. et al. Portal vein thrombosis following splenectomy: identifi cation of risk factors // Am. Surg. – 2003. – Vol. 69. – P. 951-956.

173. Gaiani S., Bolondi L., Li B.S. et al. Prevalence of spontaneous hepatofugal portal flow in liver cirrhosis. Clinical and endoscopic correlation in 228 patients // Gastroenterology. – 1991. – Vol.100. – P.160–167.

174. Ganguly S., Sarin S.K., Bhatia V., Lahoti D. The prevalence and spectrum of colonic lesions in patients with cirrhosis and noncirrhotic portal hypertension // Hepatology. - 1995. – Vol.21. – P.1226–1231.

175. Garbuzenko D.V. Portal Hypertension – causes and complications. InTech. Rijeca, Croatia, 2012. - 146 p.

176. Garcia-Pagan J.C., Hernandez-Guerra M., Bosch J. Extrahepatic portal vein thrombosis // Semin. Liver Dis. - 2008. – Vol.28. – P.282–292.

177. Garcia-Tsao G., Sanyal A.J., Grace N.D., Carey W. Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver

Diseases. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis // Hepatology. - 2007. – Vol.46 (3).- P.922–938.

178. Gibelli N.E., Tannuri A.C., Pinho-Apezzato M.L. et al. Extrahepatic portal vein thrombosis after umbilical catheterization: is it a good choice for Rex shunt? // J. Pediatr. Surg. - 2011. – Vol.46 (1). – P.214-216.

179. Girard M., Amiel J., Fabre M. et al. Adams-Oliver syndrome and hepatoportal sclerosis: Occasional association or common mechanism? // Am. J. Med. Genet. A. – 2005. – Vol. 135. – P.186-189.

180. Giraudo G., Greget M., Oussoultzoglou E. et al. Preoperative contralateral portal vein embolisation before major hepatic resection is a safe and efficient procedure: a large single institution experience // Surgery. - 2008. – Vol.143. – P.476–482.

181. Glatard A.S., Hillaire S., d'Assignies G. et al. Obliterative portal venopathy: findings at CT imaging // Radiology. - 2012. – Vol.263. – P.741–750.

182. Glockner J.F., Forauer A.R., Solomon H. et al. Three-dimensional gadolinium enhanced MR angiography of vascular complications after liver transplantation // Am. J. Roentgenol. – 2000. – Vol.174. – P.1447–1453.

183. Goel P., Srivastava K., Das N., Bhatnagar V. The role of nitric oxide in portal hypertension caused by extrahepatic portal vein obstruction // J. Indian Assoc. Pediatr. Surg. – 2010. – Vol.15. – P.117–121.

184. Hall T.C., Garcea G., Metcalfe M. et al. Impact of anticoagulation on outcomes in acute non-cirrhotic and non- malignant portal vein thrombosis: a retrospective observational study // Hepatogastroenterology. - 2013. – Vol.60 (122). – P.311-317.

185. Hall T.C., Garcea G., Metcalfe M. et al. Management of acute non cirrhotic non malignant portal vein thrombosis: a systematic review // World J. Surg. – 2011. – Vol.35. – P.2510– 2520.

186. Han G., Qi X., He C. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with symptomatic portal hypertension in liver cirrhosis // J. Hepatol. – 2011. – Vol. 54.- P.78-88.

187. Hartleb M., Gutkowski K., Milkiewicz P. Nodular regenerative hyperplasia: evolving concepts on underdiagnosed cause of portal hypertension // World J. Gastroenterol. - 2011. – Vol.17. – P.1400–1409.

188. Harvie M., Jordan W.T., Flamme A.C. Differential liver protein expression during schistosomiasis // Infect. Immun. - 2007. –Vol.75. – P.736.

189. Helmy A., Al Kahtani K., Al Fadda M. Updates in the pathogenesis, diagnosis and management of ectopic varices // Hepatol. Int. - 2008. – Vol.2. – P.322–334.

190. Henao E.A., Bohamon W.T., Silva M.B. Treatment of portal vein thrombosis with relative superior mesenteric artery infusion of recombinant tissue plasminogen activator // J. Vasc. Surg. – 2003. – Vol.38. – P.1411–1415.

191. Hennenberg M., Trebicka J., Sauerbruch T., Heller J. Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension // Gut. – 2008. – Vol.57 (9). – P.1300-1314.

192. Hillaire S., Bonte E., Denninger M. et al. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: A re-evaluation in 28 patients // Gut. – 2002. – Vol. 51. – P.275-280.

193. Hoekstra J., Janssen H.L. Vascular liver disorders (II): portal vein thrombosis // Neth J. Med. – 2009. – Vol. 67. – P.46-53.

194. Hoekstra J., Bresser E.L., Smalberg J.H. et al. Long-term follow-up of patients with portal vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms // J. Thromb. Haemost. – 2011. – Vol.9. – P.2208–2214.

195. Hoekstra J., Seijo S., Rautou P. et al. Pregnancy in women with portal vein thrombosis: results of a multicentric European study on maternal and fetal management and outcome // J. Hepatol. – 2012. – Vol.57. – P.1214–1219.

196. Hollingshead M., Burke C.T., Mauro M.A. et al. Transcatheter thrombolytic therapy for acute mesenteric and portal vein thrombosis // J. Vasc. Inter. Radiol. - 2005. – Vol.16. – P.651–661.

197. Household K.C., Bowie M.D. Extrahepatic portal venous obstruction // S. Afr. Med. J. – 1983. – Vol.64. – P.234–236.

198. Huang Y.J., Hsu H.C., Wang C.Y. et al. The treatment responses in cases of radiation therapy to portal vein thrombosis in advanced hepatocellular carcinoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2009. – Vol.73. – P.1155–1163.

199. Ichimura S., Sasaki R., Takemura Y. et al. The prognosis of idiopathic portal hypertension in Japan // Intern. Med. – 1993. – Vol. 32. – P.441-444.

200. Jackson B.D., Doyle J.S., Hoy J.F. et al. Non-cirrhotic portal hypertension in HIV mono-infected patients // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2012. – Vol.27 (9). – P.1512-1519.

201. Jaeger A. CME laboratory tests. Non-cirrhotic portal hypertension with nearly lethal consequences. Wilson disease // Praxis (Bern 1994). - 2013. – Vol.102 (11). – P.692-695.

202. Jamieson N.V. Changing perspectives in portal vein thrombosis and liver transplantation // Transplantation. - 2000. – Vol.69. – P.1772–1774.

203. Janssen H.L., Meinardi J.R., Vleggaar F.P. et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and defi ciencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study // Blood. – 2000. – Vol. 96. – P.2364-2368.

204. Janssen H.L., Wijnhoud A., Haagsma E.B. et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival // Gut. - 2001. – Vol.49. – P.720–724.

205. Jeon H.K., Kim M.Y., Baik S.K. et al. Hepatogenous diabetes in cirrhosis is related to portal pressure and variceal hemorrhage // Dig. Dis. Sci. – 2013. – Vol.58 (11). – P.3335-3341.

206. Jha A.K., Pokharna R., Sharma R.K. et al. Central retinal venous obstruction in a patient with extrahepatic portal venous obstruction // Trop. Gastroenterol. – 2010. – Vol.31 (4). – P.323-324.

207. Jha S.K., Kumar A., Sharma B.C., Sarin S.K. Systemic and pulmonary hemodynamics in patients with extrahepatic portal vein obstruction is similar to compensated cirrhotic patients // Hepatol. Int. - 2009. – Vol.3. – P.384–391.

208. Kapoor S., Pal S., Sahni P., Chattopadhyay T.K. Thromboelastographic evaluation of coagulation in patients with extrahepatic portal vein thrombosis and non-cirrhotic portal fibrosis: a pilot study // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol.24 (6). – P.992-997.

209. Kathayat R., Pandey G.K., Malhotra V. et al. Rabbit model of non-cirrhotic portal fibrosis with repeated immunosensitization by rabbit splenic extract // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2002. – Vol.17. – P. 1312–1316.

210. Kercher K.W., Sing R.F., Watson K.W. et al. Transhepatic thrombolysis in acute portal vein thrombosis after laproscopic splenectomy // Sung Laproso Endo Percutan Tech. - 2002. – Vol.12. – P.131–136.

211. Kessler A., Graif M., Konikoff F. et al. Vascular and biliary abnormalities mimicking cholangiocarcinoma in patients with cavernous transformation of the portal vein: role of color Doppler sonography // J. Ultrasound Med. - 2007. – Vol.26 (8). – P.1089-1095.

212. Khanna R., Sarin S.K. Non-cirrhotic portal hypertension - diagnosis and management // J. Hepatol. – 2014. – Vol.60 (2). – P.421-441.

213. Kiladjian J.J., Cervantes F., Leebeek F.W. et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases // Blood. – 2008. – Vol.111. – P.4922–4929.

214. Kim H.B., Pomposelli J.J., Lillehei C.W. et al. Mesogonadal shunts for extrahepatic portal vein thrombosis and variceal hemorrhage // Liver Transpl. – 2005. – Vol.11. – P.1389–1394.

215. Kinkhabwala M., Mousavi A., Iyer S., Adamsons R. Bleeding ileal varicosity demonstrated by transhepatic portography // Am. J. Roentgenol. - 1977. – Vol.129. – P.514–516.

216. Kobayashi S., Ng C.S., Kazama T. et al. Hemodynamic and morphological changes after portal vein embolisation: different efforts central and peripheral zones in the liver on multiphasic computed tomography // J. Comput. Assist. Tomog. – 2004. – Vol.28. – P.804–810.

217. Kobayashi T., Sato Y., Yamamoto S. et al. The inferior mesenteric vein to the left gonadal vein shunt for gastroesophageal varices and extrahepatic portal vein thrombosis after living donor liver transplantation: a case report // Transplant. Proc. - 2012. – Vol.44 (2). – P.591-593.

218. Kocher G., Himmelmann A. Portal vein thrombosis (PVT): a study of 20 non-cirrhotic cases // Swiss Med Wkly. - 2005. – Vol.135. – P.372–376.

219. Kono K., Ohnishi K., Omata M. et al. Experimental portal fibrosis produced by intraportal injection of killed nonpathogenic Escherichia coli in rabbits // Gastroenterology. – 1988. – Vol. 94. – P.787-796.

220. Koshy A., Jeyakumari M., Factor V. Leiden is not commonly associated with idiopathic portal vein thrombosis in southern India // Indian J. Gastroenterol. - 2006. – Vol.25. – P.140–142.

221. Krebs-Schmitt D., Briem-Richter A., Grabhorn E. et al. Effectiveness of Rex shunt in children with portal hypertension following liver transplantation or with primary portal hypertension // Pediatr. Transplant. – 2009. – Vol. 13. – P.540-544.

222. Kreft B., Strunk H., Flacke S. et al. Detection of thrombosis in the portal venous system: comparison of contrast-enhanced MR angiography with intraarterial digital subtraction angiography // Radiology. - 2000. – Vol.216. – P.86–92.

223. Krishna Y.R., Yachha S.K., Srivastava A. et al. Quality of life in children managed for extrahepatic portal venous obstruction // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 2010. – Vol.50. – P.531–536.

224. Kulik L.M., Carr B.I., Mulcahy M.F. et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis // Hepatology. – 2008. – Vol.47. – P.71–81.

225. Kumar S., Sarr M.G., Kamath P.S. Mesenteric venous thrombosis // N Engl. J. Med. – 2001. – Vol.345. – P.1683–1688.

226. Lai L., Brugge W.R. Endoscopic ultrasound is a sensitive and specific test to diagnose portal venous system thrombosis (PVST) // Am. J. Gastroenterol. - 2004. – Vol.99. – P.40–44.

227. Lautz T.B., Kim S.T., Donaldson J.S., Superina R.A. Outcomes of percutaneous interventions for managing stenosis after meso-Rex bypass for extrahepatic portal vein obstruction // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2012. – Vol.23 (3). – P.377-383.

228. Lee H.K., Park S.J., Yi B.H. et al. Portal vein thrombosis: CT features // Abdom. Imaging. - 2008. – Vol.33. – P.72–79.

229. Lin J., Zhou K.R., Chen Z.W. et al. Three-dimensional contrast-enhanced MR angiography in diagnosis of portal vein involvement by hepatic tumors // World J. Gastroenterol. – 2003. – Vol.9. – P.1114–1118.

230. Livingstone A.S., Koniaris L.G., Perez E.A. et al. 507 Warren-Zeppa distal splenorenal shunts: a 34- year experience // Ann. Surg. – 2006. – Vol.243. – P.884–892.

231. Liu F.Y., Wang M.Q., Fan Q.S. et al. Interventional treatment for symptomatic acute-subacute portal and superior mesenteric venous thrombosis // World J. Gastroent. – 2009. – Vol.15. – P.5028–5034.

232. Lo G.H., Lai K.H., Cheng J.S. et al. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices // Hepatology. – 2001.- Vol.33. – P.1060–1064.

233. Lo G.H., Liang H.L., Chen W.C. et al. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding // Endoscopy. - 2007. - Vol.39. – P. 679–685.

234. Louvet A., Texier F., Dharancy S. et al. Anticoagulation therapy may sense biliary abnormalities due to acute portal thrombosis // Dig. Dis. Sci. - 2006. – Vol.51. – P.11–17.

235. Luo J., Yan Z., Wang J. et al. Endovascular treatment for nonacute symptomatic portal venous thrombosis through intrahepatic portosystemic shunt approach // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2011. – Vol.22. – P.61–69.

236. Luo X., Nie L., Zhou B. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of portal hypertension in noncirrhotic patients with portal cavernoma .// Gastroenterol. Res. Pract. – 2014; 2014:659726. http://dx.doi.org/10.1155/2014/659726.

237. Luoto T., Pakarinen M., Mattila I., Rintala R. Mesoportal bypass using a constructed saphenous vein graft for extrahepatic portal vein obstruction - technique, feasibility, and outcomes // J. Pediatr. Surg. – 2012. – Vol.47 (4). – P.688-693.

238. Maddrey W.C., Basu Mallik H.C., Iber F.L. et al. Extrahepatic portal obstruction of the portal venous system // Surg. Gynaecol. Obstet. - 1968. – Vol.127. – P.989–998.

239. Madhu K., Avinash B., Ramakrishna B. et al. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension: common cause of cryptogenic intrahepatic portal hypertension in a Southern Indian tertiary hospital // Indian J. Gastroenterol. - 2009. – Vol.28. – P.83–87.

240. Maida I., Garcia-Gasco P., Sotgiu G. et al. Antiretroviral-associated portal hypertension: a new clinical condition? Prevalence, predictors, and outcome // Antivir. Ther. – 2008. – Vol.13. – P.103–107.

241. Maksoud-Filho J.G., Gonsalves M.E., Cardoso S.R. et al. Long-term follow-up of children with extrahepatic portal vein obstruction: impact of an endoscopic sclerotherapy program on bleeding episodes, hepatic function, hypersplenism, and mortality // J. Pediatr. Surg. - 2009. – Vol.44 (10). – P.1877-1883.

242. Malkhan G.H., Bhatia S.T., Bastin K. et al. Cholangiography associated with portal hypertension diagnostic evaluation and clinical implications // Gastroint. Endos. - 1999. – Vol.49. – P.344–348.

243. Malkowski P., Pawlak J., Michalowicz B. et al. Thrombolytic treatment of portal thrombosis // Hepatogastroenterology. – 2003. – Vol.50. – P.2098–2100.

244. Manzanet G., Sanjuan F., Orbis P. et al. Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis // Liver Transpl. – 2001. – Vol.7. – P.125–131.

245. Martinelli I., Primignani M., Aghemo A. et al. High levels of factor VIII and risk of extra-hepatic portal vein obstruction // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 50. – P.916-922.

246. Matsumoto K., Yamao K., Ohashi K. et al. Acute portal vein thrombosis after EUS-guided FNA of pancreatic cancer: case report // Gastrointest. Endosc. - 2003. – Vol.57. – P.269–271.

247. Matsutani S., Maruyama H., Akiike T. et al. Study of portal vein thrombosis in patients with idiopathic portal hypertension in Japan // Liver Int. – 2005. – Vol. 25. – P.978-983.

248. Mazzaferro V., Sposito C., Bhoori S. et al. Ytterium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study // Hepatology. - 2013. – Vol.57. – P.1826–1837.

249. Mehrotra R.N., Bhatia V., Dabadghao P., Yachha S.K. Extrahepatic portal vein obstruction in children: anthropometry, growth hormone and insulin-like growth factor I // J. Pediatric. Gastroenterol. Nutr. - 1997. – Vol.25. – P.520–523.

250. Menon P., Rao K.L., Bhattacharya A. et al. Extrahepatic portal hypertension: quality of life and somatic growth after surgery // Eur. J. Pediatr. Surg. - 2005. – Vol.15. – P.82–87.

251. Mikkelsen W.P., Edmondson H.A., Peters R.L. et al. Extra- and intrahepatic portal hypertension without cirrhosis (hepatoportal sclerosis) // Ann. Surg. – 1965. – Vol. 162. – P.602-620.

252. Minguez B., Garcia-Pagan J.C., Bosch J. et al. Noncirrhotic portal vein thrombosis exhibits neuropsychological and MR changes consistent with minimal hepatic encephalopathy // Hepatology. – 2006. – Vol.43. – P.707–714.

253. Morris J.M., Oien K.A., McMahon M. et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: survival and associated features in a UK case series // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol.22. – P.1001–1005.

254. Murad S.D., Valla D.C., de Groen P.C. et al. Pathogenesis and treatment of Budd-Chiari syndrome combined with portal vein thrombosis // Am. J. Gastroenterol. - 2006. – Vol.101. – P.83-90.

255. Nayak N.C., Ramalingaswami B. Obliterative portal venopathy of the liver // Arch. Pathol. Med. - 1969. – Vol.87. – P.359–369.

256. Nevens F., Staessen D., Sciot R. et al. Clinical aspects of incomplete septal cirrhosis in comparison with macronodular cirrhosis // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 106. – P.459-463.

257. Nihal N., Bapat M.R., Rathi P. et al. Relation of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein- 3 levels to growth retardation in extrahepatic portal vein obstruction // Hepatol. Int. - 2009. – Vol.3. – P.305–309.

258. Odievre M., Pige G., Alagille D. Congenital abnormalities associated with extraheptic portal hypertension // Arch. Dis. Child. - 1977. – Vol.52. – P.383–385.

259. Ogren M., Bergqvist D., Bjorck M. et al. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies // World J. Gastroenterol. - 2006. – Vol.12. – P.2115–2119.

260. Oguzkurt P., Tercan F., Ince E. et al. Percutaneous treatment of portal vein thrombosis in a child who has undergone splenectomy // J. Pediatr. Surg. – 2008. – Vol.43. – P.29–32.

261. Omanwar S., Rizvi M.R., Kathayat R. et al. A rabbit model of non-cirrhotic portal hypertension by repeated injections of E. coli through indwelling cannulation of the gastrosplenic vein // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. - 2004. – Vol.3. – P.417–422.

262. Oo Y.H., Olliff S., Haydon G., Thorburn D. Symptomatic portal biliopathy: a single centre experience from the UK // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 2009. - Vol.21. - P.206–213.

263. Orr D.W., Harrison P.M., Devlin J. et al. Chronic mesenteric venous thrombosis: evaluation and determinants of survival during long-term follow-up // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2007.- Vol. 5. – P.80-86.

264. Pal S., Sahni P. Extrahepatic portal venous obstruction: is the knife irrelevant? // Indian J. Gastroenterol. – 2009. – Vol.28 (6). – P.198-200.

265. Palazzo l., Hochain P., Helmer C. et al. Biliary varices on endoscopic ultrasonography: clinical presentation ad outcome // Endoscopy. – 2000. – Vol.32. – P.520–524.

266. Pande C., Kumar A., Sarin S.K. Non-cirrhotic portal fibrosis: a clinical profile of 366 patients // Am. J. Gastroenterol. - 2006. – Vol.101. – P.191.

267. Parvey H.R., Raval B., Sandler C.M. Portal vein thrombosis: imaging findings // Am. J. Roentgenol. – 1994. – Vol.162. – P.77–81.

268. Parvey H.R., Eisenberg R.L., Giyanani V., Krebs C.A. Duplex sonography of the portal venous system: pitfalls and limitations // Am. J. Roentgenol. – 1989. – Vol.152. – P.765–770.

269. Patel R.K., Lea N.C., Heneghan M.A. et al. Prevalence of the activating JAK2 tyrosine kinase mutation V617F in the Budd-Chiari syndrome // Gastroenterology. - 2006. – Vol.130. – P.2031–2038.

270. Plessier A., Murad S.D., Hernandez-Guerra M. et al. A prospective multicentric follow-up study on 105 patients with acute portal vein thrombosis

(PVT): results from the European Network for Vascular Disorders of the Liver (ENVIE) // Hepatology. – 2007. – Vol. 46 (1). – P. 310-313.

271. Plessier A., Darwish-Murad S., Hernandez-Guerra M. et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study // Hepatology. – 2010. – Vol.51. – P.210–218.

272. Poddar U., Thapa B.R., Rao K.L., Singh K. Etiological spectrum of esophageal varices due to portal hypertension in Indian children: is it different from the West? // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2008. – Vol.23. – P.1354–1357.

273. Poddar U., Borkar V. Management of extra hepatic portal venous obstruction (EHPVO): current strategies // Trop. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 32 (2). – P. 94–102.

274. Poddar U., Bhatnagar S., Yachha S.K. Endoscopic band ligation followed by sclerotherapy: is it superior to sclerotherapy in children with extrahepatic portal venous obstruction? // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2011. – Vol.26.- P.255–259.

275. Pola S., Boland B.S., Lin G.Y. et al. Non-cirrhotic portal hypertension due to 6-mercaptopurine use for Crohn's disease // Dig. Dis. Sci. – 2014. – Vol.59 (7). – P.1642-1644.

276. Ponziani F.R., Zocco M.A., Campanale C. et al. Portal vein thrombosis: Insight into physiology, diagnosis, and treatment // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol.14. – P.143-155.

277. Poultsides G.A., Lewis W.C., Feld R. et al. Portal vein thrombosis after laparoscopic colectomy: thrombolytic therapy via the superior mesenteric vein // Am. Surg. - 2005. – Vol.71. – P.856–860.

278. Primignani M., Martinelli I., Bucciarelli P. et al. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction // Hepatology. – 2005. – Vol.41 (3). – P.603-608.

279. Primignani M., Barosi G., Bergamaschi G. et al. Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis // Hepatology. - 2006. – Vol.44. – P.1528–1534.

280. Pulvirenti F., Pentassuglio I., Milito C. et al. Idiopathic non cirrhotic portal hypertension and spleno-portal axis abnormalities in patients with severe primary antibody deficiencies // J. Immunol. Res. – 2014. - Epub. Mar 31.

281. Qi X., Han G., Wu K., Fan D. Anticoagulation for portal vein thrombosis in cirrhosis // Am. J. Med. - 2010. – Vol. 123. – P.19-20.

282. Qi X., Han G., Wang J. et al. Degree of portal vein thrombosis // Hepatology. - 2010. – Vol. 51. – P.1089-1090.

283. Qi X., Han G., Bai M., Fan D. Stage of portal vein thrombosis // J. Hepatol. - 2011. – Vol. 54.- P.1080-1102.

284. Qi X., Yang Z., Bai M. et al. Meta-analysis: the significance of screening for JAK2V617F mutation in Budd-Chiari syndrome and portal venous system thrombosis // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2011. – Vol. 33. – P.1087-1103.

285. Qi X., Han G., Yin Z. et al. A large portal vein: a rare finding of recent portal vein thrombosis // Case Rep. Gastroenterol. - 2011. – Vol.5. – P.33-39.

286. Qi X., Han G., Yin Z. et al. Cavernous vessels around a patent portal trunk in the liver hilum // Abdom. Imaging. - 2012. – Vol.37. – P.422-430.

287. Qi X., Zhang C., Han G. et al. Prevalence of the JAK2V617F mutation in Chinese patients with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a prospective study // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2012. – Vol. 27. – P.1036-1043.

288. Qi X., Han G., He C. et al. CT features of non-malignant portal vein thrombosis: a pictorial review // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. - 2012. – Vol.36. – P.561-568.

289. Qi X., Han G., Yin Z. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal cavernoma with symptomatic portal hypertension in non-cirrhotic patients // Dig. Dis. Sci. - 2012. – Vol.57 (4). – P.1072-1082.

290. Qi X., Han G. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of portal vein thrombosis: a critical review of literature // Hepatol. Int. - 2012. – Vol. 6. – P. 576-590.

291. Qi X., De Stefano V., Wang J. et al. Prevalence of inherited antithrombin, protein C, and protein S deficiencies in portal vein system thrombosis and Budd-Chiari syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2013. – Vol. 28. – P. 432-442.

292. Qi X.S., Bai M., He C.Y. et al. Prognostic factors in non-malignant and non-cirrhotic patients with portal cavernoma: an 8-year retrospective single-center study // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol.19 (42). – P.7447-7454.

293. Query J.A., Sandler A.D., Sharp W.J. Use of autogenous saphenous vein as a conduit for mesenterico-left portal vein bypass // J. Pediatr. Surg. – 2007. – Vol.42 (6). – P.1137-1140.

294. Qureshi H., Kamal S., Khan R. et al. Differentiation of cirrhotic vs idiopathic portal hypertension using 99mTc-Sn colloid dynamic and static scintigraphy // J. Pak. Med. Assoc. - 1991. – Vol.41. – P.126–129.

295. Raia S., da Silva L.C., Gayotto L.C. et al. Portal hypertension in schistosomiasis: a long-term follow-up of a randomized trial comparing three types of surgery // Hepatology. - 1994 . – Vol.20. – P.398–403.

296. Rajalingam R., Javed A., Sharma D. et al. Management of hypersplenism in non-cirrhotic portal hypertension: a surgical series // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2012. – Vol.11 (2). – P.165-171.

297. Rajani R., Björnsson E., Bergquist A. et al. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2010. – Vol. 32. – P.1154-1162.

298. Rangari M., Gupta R., Jain M. et al. Hepatic dysfunction in patients with extrahepatic portal venous obstruction // Liver Int. - 2003. – Vol.23. – P.434–439.

299. Reichman T.W., Anthony T., Testa G. Treatment of extrahepatic portal hypertension following a whipple procedure with a Rex shunt: report of a case // Surg. Today. - 2011. – Vol.41 (2). – P.292-296.

300. Romano F., Caprotti R., Conti M. et al. Thrombosis of the splenoportal axis after splenectomy // Langenbecks Arch. Surg. - 2006. – Vol.391. – P.483–488.

301. Ross A.G., Bartley P.B., Sleigh A.C. et al. Schistosomiasis // N Engl. J. Med. – 2002. – Vol.346. - P.1212–1222.

302. Rossi S., Rosa L., Ravetta V. et al. Contrast-enhanced versus conventional and color Doppler sonography for the detection of thrombosis of the portal and hepatic venous systems // Am. J. Roentgenol. – 2006. – Vol.186. – P.763–773.

303. Roulot D., Degott C., Chazouillères O. et al. Vascular involvement of the liver in Turner's syndrome // Hepatology. – 2004. – Vol. 39. - P.239-247.

304. Ruiz-Guevara R., de Noya B.A., Valero S.K. et al. Clinical and ultrasound findings before and after praziquantel treatment among Venezuelan schistosomiasis patients // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. - 2007. – Vol.40. – P.505–511.

305. Rusu M.C., Pop F., Hostiuc S. et al. Extrahepatic and intrahepatic human portal interstitial Cajal cells // Anat. Rec. (Hoboken). – 2011. – Vol.294 (8). – P.1382-1392.

306. Ryan B.M., Stockbrugger R.W., Ryan J.M. A pathophysiologic, gastroenterologic, and radiologic approach to the management of gastric varices // Gastroenterology. - 2004. - Vol.126. – P.1175–1189.

307. Saito K., Nakanuma Y., Takegoshi K. et al. Nonspecific immunological abnormalities and association of autoimmune diseases in idiopathic portal hypertension // A study by questionnaire // Hepatogastroenterology. – 1993. – Vol.40. – P. 163–166.

308. Sakha S.H., Rafeey M., Tarzamani M.K. Portal venous thrombosis after umbilical vein catheterization // Indian J. Gastroenterol. - 2007. – Vol.26. – P. 283–284.

309. Sama S.K., Bhargava S., Nath N.G. et al. Noncirrhotic portal fibrosis // Am. J. Med. – 1971. – Vol. 51. – P.160-169.

310. Sanyal A., Bosch J., Blei A., Arroyo V. Portal hypertension and its complications // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 134. – P.1715- 1728.

311. Sarin S.K., Mehra N.K., Agarwal A. et al. Familial aggregation in noncirrhotic portal fibrosis: A report of four families // Am. J. Gastroenterol. – 1987. – Vol. 82. – P.1130-1133.

312. Sarin S.K., Sethi K.K., Nanda R. Measurement and correlation of wedged hepatic, intrahepatic, intrasplenic and intravariceal pressure in patients with cirrhosis of liver and non-cirrhotic portal fibrosis // Gut. - 1987. – Vol.28. – P.260–266.

313. Sarin S.K. Non-cirrhotic portal fibrosis // Gut. – 1989. – Vol. 30. – P.406-415.

314. Sarin S.K., Bansal A., Sasan S., Nigam A. Portal-vein obstruction in children leads to growth retardation // Hepatology. - 1992. – Vol.15. – P.229–233.

315. Sarin S.K., Lahoti D., Saxena S.P. et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: A long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients // Hepatology. – 1992. – Vol. 16. – P.1343-1349.

316. Sarin S.K., Aggarwal S.R. Idiopathic portal hypertension // Digestion. – 1998. –Vol. 59. – P.420-423.

317. Sarin S.K., Sharma G., Banerjee S. et al. Hepatic fibrogenesis using chronic arsenic ingestion: studies in a murine model // Indian J. Exp. Biol. - 1999. – Vol.37. – P.147–151.

318. Sarin S.K., Kapoor D. Non-cirrhotic portal fibrosis: Current concepts and management // J. Gastroenterol. Hepatol. -2002. – Vol. 17. - P.526-534.

319. Sarin S.K., Jain A.K., Jain M., Gupta R. A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices // Am. J. Gastroenterol. - 2002. - Vol.97. - P.1010–1015.

320. Sarin S.K., Agarwal S.R. Extrahepatic portal vein obstruction // Semin. Liver Dis. - 2002. – Vol.22. – P.43–58.

321. Sarin S.K., Wadhawan M., Gupta R., Shahi H. Evaluation of endoscopic variceal ligation (EVL) versus propanolol plus isosorbide mononitrate/nadolol (ISMN) in the prevention of variceal rebleeding: Comparison of cirrhotic and noncirrhotic patients // Dig. Dis. Sci. - 2005. – Vol. 50. – P.1538-1547.

322. Sarin S.K., Kumar A. Noncirrhotic portal hypertension // Clin. Liver Dis. - 2006.- Vol.10. – P.627–651.

323. Sarin S.K., Sollano J.D., Chawla Y.K. et al. Members of the APASL working party on portal hypertension. Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction // Liver Int. - 2006 . –Vol.26. – P.512–519.

324. Sarin S.K., Kumar A., Chawla Y. et al. Noncirrhotic portal fibrosis/idiopathic portal hypertension: APASL recommendations for diagnosis and treatment // Hepatol. Int. - 2007. – Vol.1. – P.398–413.

325. Sarin S.K., Kumar A., Angus P.W. et al. APASL Working Party on Portal Hypertension primary prophylaxis of gastroesophageal variceal bleeding: Consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver // Hepatol. Int. 2008. – Vol.1. – P.398–413.

326. Sarin S.K., Gupta N., Jha S.K. et al. Equal efficacy of endoscopic variceal ligation and propranolol in preventing variceal bleeding in patients with noncirrhotic portal hypertension // Gastroenterology. - 2010. – Vol.139. – P.1238–1245.

327. Sarin S.K., Khanna R. Non-cirrhotic portal hypertension // Clin. Liver Dis. - 2014. – Vol.18 (2). – P.451-476.

328. Sato Y., Nakanuma Y. Role of endothelial-mesenchymal transition in idiopathic portal hypertension // Histol. Histopathol. - 2013. – Vol.28. – P.145–154.

329. Sawada S., Sato Y., Aoyama H. et al. Pathological study of idiopathic portal hypertension with an emphasis on cause of death based on records of Annuals of Pathological Autopsy Cases in Japan // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 22. – P.204-209.

330. Schouten J.N., Nevens F., Hansen B. et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension is associated with poor survival: Results of a long-term cohort study // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2012. – Vol. 35. – P.1424-1433.

331. Schouten J.N., Garcia-Pagan J.C., Valla D.C., Janssen H.L. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension // Hepatology. – 2011. – Vol. 54. – P.1071-1081.

332. Schouten J.N., Van der Ende M.E. et al. Risk factors and outcome of HIV-associated idiopathic noncirrhotic portal hypertension // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2012. – Vol.36. – P.875–885.

333. Schwabl P., Payer B.A., Grahovac J. et al. Pioglitazone decreases portosystemic shunting by modulating inflammation and angiogenesis in cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertensive rats // J. Hepatol. – 2014. –Vol.60 (6). – P.1135-1142.

334. Schwarz S., Suppan M., Hubling W. et al. Non-cirrhotic portal hypertension presented by acute upper gastrointestinal bleeding 7 years after oxaliplatin-chemotherapy // Z. Gastroenterol. – 2014. – Vol.52 (7). – P.654-656.

335. Schwarzler P., Carvalho J.S., Senat M.V. et al. Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness measurement at 10-14 weeks of gestation as part of routine antenatal care in an unselected population // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1999. – Vol. 106. – P.1029-1034.

336. Segawa M., Sakaida I. Diagnosis and treatment of portal hypertension // Hepatol. Res. - 2009. – Vol.39. – P.1039-1043.

337. Seijo S., Lozano J.J., Alonso C. et al. Metabolomics discloses potential biomarkers for the noninvasive diagnosis of idiopathic portal hypertension // Am. J. Gastroenterol. – 2013. - Vol.108(6). – P.926-932.

338. Seijo S., Reverter E., Miquel R. et al. Role of hepatic vein catheterisation and transient elastography in the diagnosis of idiopathic portal hypertension // Dig. Liver Dis. – 2012. – Vol.44 (10). – P.855-860.

339. Senzolo M., Patch D., Cholongitas E., Burroughs A.K. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with and without underlying cirrhosis // Cardiovasc. Intervent. Radiol. - 2007. – Vol. 30 (3). – P.545.

340. Sezgin O., Oguz D., Attritas E. et al. Endoscopic management of biliary obstruction carried by cavernous transformation of portal vein // Gastroint. Endos. - 2003. – Vol.58. - P.602–608.

341. Shah I., Bhatnagar S. Extrahepatic portal hypertension due to familial protein S deficiency // Indian Pediatr. - 2009. – Vol.46 (1). – P.70-71.

342. Shah S.R., DasGupta A., Sharma A. et al. Thrombophilic conditions in non cirrhotic portal vein thrombosis // Indian J. Gastroenterol. - 2005. - Vol. 24, № 5. - P. 2-7.

343. Shah T.U., Semelka R.C., Voultsinos V. et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for preoperative detection of portal vein thrombosis in liver transplant candidates // Liver Transpl. – 2006. – Vol.12. – P.1682–1688.

344. Shah U.H., Kamath P. Management of portal hypertension // Postgrad.Med. – 2006. – Vol. 119(3). – P. 14–18.

345. Sharma B.C., Singh R.P., Chawla Y.K. et al. Effect of shunt surgery on spleen size, portal pressure and oesophageal varices in patients with non-cirrhotic portal hypertension // J. Gastroenterol. Hepatol. - 1997. – Vol.12. – P.582–584.

346. Sharma S., Kumar S.I., Poddar U. et al. Leiden and prothrombin gene G20210A mutations are uncommon in portal vein thrombosis in India // Indian J. Gastroenterol. - 2006. - Vol.25. – P.236–239.

347. Sharma P., Sharma B.C., Puri V., Sarin S.K. Natural history of minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction // Am. J. Gastroenterol. - 2009. – Vol.104. - P.885–890.

348. Sharma P., Sharma B.C. Lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction // Saudi J. Gastroenterol. - 2012. – Vol.18. – P.168–172.

349. Sharma P., Mishra S.R., Kumar M. et al. Liver and spleen stiffness in patients with extrahepatic portal vein obstruction // Radiology. - 2012. – Vol.263. – P.893–899.

350. Sharma V. Letter: non-cirrhotic portal hypertension and end-stage liver disease // Aliment Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol.36 (7). – P.687.

351. Shinkai M., Ohhama Y., Honda S. et al. Recanalized umbilical vein as a conduit for mesenterico/porto-Rex bypass for patients with extrahepatic portal vein obstruction // Pediatr. Surg. Int. – 2011. - Vol.27 (3). – P.315-319.

352. Simon E.G., Joseph A.J., George B. et al. Aetiology of paediatric portal hypertension - experience of a tertiary care centre in South India // Trop. Doct. – 2009. – Vol.39 (1). – P.42-44.

353. Sinha A., Samanta T., Mallik S. et al. Non-cirrhotic portal fibrosis among children admitted in a tertiary care hospital of Kolkata: a search for possible aetiologies // J. Indian Med Assoc. – 2011. – Vol.109 (12). – P.889-891.

354. Siramolpiwat S., Seijo S., Miquel R. et al. Idiopathic portal hypertension: natural history and long-term outcome // Hepatology. - 2014. – Vol.59 (6). – P.2276-2285.

355. Smalberg J.H., Spaander M.V., Jie K.S. et al. Risks and benefits of transcatheter thrombolytic therapy in patients with splanchnic venous thrombosis // Thromb. Haemost. – 2008. – Vol.100. – P.1084–1088.

356. Smalberg J.H., Arends L.R., Valla D.C. et al. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis // Blood. - 2012. – Vol.120. – P.4921–4928.

357. Smith C.S., Sheehy N., McEniff N., Keogan M.T. Magnetic resonance portal venography: use of fast-acquisition true FISP imaging in the detection of portal vein thrombosis // Clin. Radiol. - 2007. – Vol.62. - P.1180–1188.

358. Sogaard K.K., Astrup L.B., Vilstrup H., Gronbaek H. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment // BMC Gastroenterol. - 2007. – Vol.7. – P.34-37.

359. Sotiropoulos G.C., Radtke A., Schmitz K.J. et al. Liver transplantation in the setting of hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis: a challenging dilemma? // Dig. Dis. Sci. – 2008. – Vol.53. –P.1994–1999.

360. Spaander C.W., Murad S.D., van Buuren H.R. et al. Endoscopic treatment of esophagogastric variceal bleeding in patients with noncirrhotic extrahepatic portal vein thrombosis: a longterm follow-up study // Gastrointest. Endosc. – 2008. – Vol. 67 (6). – P.821-827.

361. Spaander M.C., van Buuren H.R., Hansen B.E., Janssen H.L. Ascites in patients with noncirrhotic nonmalignant extrahepatic portal vein thrombosis // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2010. – Vol. 32. – P.529-534.

362. Spaander V.M., van Buuren H.R., Janssen H.L. The management of non-cirrhotic non-malignant portal vein thrombosis and concurrent portal hypertension in adults // Aliment Pharmacol. Ther. – 2007. - Vol.26, Suppl.2. - P.203-209.

363. Spaander M.C., Hoekstra J., Hansen B.E. et al. Anticoagulant therapy in patients with non-cirrhotic portal vein thrombosis: effect on new thrombotic events and gastrointestinal bleeding // J. Thromb. Haemost. – 2013. – Vol.11. – P.452–459.

364. Srivastava A., Yadav S.K., Yachha S.K. et al. Pro-inflammatory cytokines are raised in extrahepatic portal venous obstruction with minimal hepatic encephalopathy // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2011. – Vol.26. – P.979–986.

365. Srivastava A., Yadav S.K., Lal R. et al. Effect of surgical portosystemic shunt on prevalence of minimal hepatic encephalopathy in children with extrahepatic portal venous obstruction: assessment by magnetic resonance

imaging and psychometry // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 2010. – Vol.51. – P.766–772.

366. Strauss E., Valla D. Non-cirrhotic portal hypertension--concept, diagnosis and clinical management // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. - 2014. – Vol.38 (5). – P.564-569.

367. Stringer M.D. Improved body mass index after mesenterico-portal bypass // Pediatr. Surg. Int. - 2007. – Vol.23. – P.539–543.

368. Stringer M.D., Heaton N.D., Karani J. et al. Patterns of portal vein occlusion and their aetiological significance // Br. J. Surg. - 1994. – Vol.81. – P.1328–1331.

369. Sun L., Guan Y.S., Pan W.M. et al. Highly metabolic thrombus of the portal vein: 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computer tomography demonstration and clinical significance in hepatocellular carcinoma // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol.14. – P.1212–1217.

370. Superina R., Shneider B., Emre S. et al. Surgical guidelines for the management of extra-hepatic portal vein obstruction // Pediatr. Transpl. – 2006. – Vol.10. – P.908–913.

371. Superina R., Bambini D., Lokar J. et al. Correction of extrahepatic portal vein thrombosis by the meserteric to left portal vein bypass // Ann. Surg. - 2006. –Vol.243. – P.515–521.

372. Takahashi T., Yoshida H., Mamada Y. et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric varices in a child with extrahepatic portal venous obstruction // J. Nippon. Med. Sch. – 2009. – Vol.76 (3). – P.173-178.

373. Tanaka T., Sugawara Y., Kokudo N. The current clinical aspects of idiopathic portal hypertension // Intractable Rare Dis. Res. – 2013. - Vol.2(3). – P.94-97.

374. Tateishi A., Mitsui M., Oki T. et al. Extensive mesenteric vein and portal vein thrombosis significantly treated by thrombosis and anticoagulation // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2001. – Vol.16. – P.1429–1433.

375. Tefferi A., Thiele J., Orazi A. et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel // Blood. – 2007. – Vol.110. – P.1092–1097.

376. Tellez-Villajos L., Albillos-Martinez A. Non cirrhotic portal hypertension // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2014. – Vol.106 (2). – P.145.

377. Terada T., Nakanuma Y., Obata H. HLA-DR expression on the microvasculature of portal tracts in idiopathic portal hypertension. Immunohistochemical characteristics and relation to portal phlebosclerosis // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1991. – Vol. 115. – P.993-997.

378. Tessler F.N., Gehring B.J., Gomes A.S. et al. Diagnosis of portal vein thrombosis: value of color Doppler imaging // AJR Am. J. Roentgenol. - 1991. – Vol.157. – P.293–296.

379. Thomas V., Jose T., Kumar S. Natural history of bleeding after esophageal variceal eradication in patients with extrahepatic portal venous obstruction: a 20-year follow-up // Indian. J. Gastroenterol. - 2009. - Vol.28. – P.206–211.

380. Thompson E.N., Sherlock S. The aetiology of portal vein thrombosis with particular reference to the role of infection and exchange transfusion // Q. J. Med. - 1964. – Vol.33. – P.465–480.

381. Tripathi D., Therapondos G., Jackson E. et al. The role of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) in the management of bleeding gastric varices: clinical and haemodynamic correlations // Gut. - 2002. - Vol.51. – P.270–274.

382. Tsuneyama K., Harada K., Katayanagi K. et al. Overlap of idiopathic portal hypertension and scleroderma: Report of two autopsy cases and a review of literature // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol. 17. – P.217-223.

383. Turnes J., García-Pagan J.C., Gonzalez M. et al. Portal hypertensionrelated complications after acute portal vein thrombosis: impact of

early anticoagulation // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol.6. – P.1412–1417.

384. Tuyama A., Hong F., Saiman Y. et al. Human immunodeficiency virus (HIV)-1 infects human hepatic stellate cells and promotes collagen I and monocyte chemoattractant protein-1 expression: implications for the pathogenesis of HIV/hepatitis C virus-induced liver fibrosis // Hepatology. - 2010. – Vol.52. – P.612–622.

385. Umpheren J.L., Pecha R.E., Urayama S. Biliary stricture caused by portal biliopathy. Diagnosis by EUS with Doppler US // Gastrointest. Endosc. – 2004. – Vol.60. – P.1021–1024.

386. Vakili C., Farahvash M.J., Bynum T.E. 'Endemic' idiopathic portal hypertension. Report on 32 patients with noncirrhotic portal fibrosis // World J. Surg. - 1992. – Vol.16. – P.118–125.

387. Valla D.C. Thrombosis and anticoagulation in liver disease // Hepatology. - 2008. – Vol.47. – P.1384–1393.

388. Valla D., Casadevall N., Huisse M.G. et al. Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders // Gastroenterology. - 1988. – Vol.94. - P.1063–1069.

389. Van Gansbeke D., Avni E.F., Delcour C. et al. Sonographic features of portal vein thrombosis // AJR Am. J. Roentgenol. – 1985. – Vol.144. – P.749–752.

390. Van Ha T.G., Hodge J., Funaki B. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement in patients with cirrhosis and concomitant portal vein thrombosis // Cardiovasc. Interv. Radiol. – 2006. - Vol.29. – P.785–790.

391. Vanderlan W.B., Bansal A., Abouljoud M.S. Adult portal hypertension secondary to posttraumatic extrahepatic portal vein thrombosis treated with Rex shunt // J. Trauma. – 2009. –Vol.66 (1). – P.260-263.

392. Verheij J., Schouten J.N., Komuta M. et al. Histological features in western patients with idiopathic non-cirrhotic portal hypertension // Histopathology. – 2013. – Vol.62 (7). – P.1083-1091.

393. Vilgrain V., Condat B., Bureau C. et al. Atrophy-hypertrophy complex in patients with cavernous transformation of the portal vein: CT evaluation // Radiology. - 2006. – Vol.241. – P.149–155.

394. Villanueva C., Balanzó J. Variceal bleeding: pharmacological treatment and prophylactic strategies // Drags. – 2008. – Vol. 68, № 16. – P. 2303–2324.

395. Vispo E., Moreno A., Maida I. et al. Noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected patients: unique clinical and pathological findings // AIDS. - 2010. – Vol.24. – P.1171–1176.

396. Vlachogiannakos J., Patch D., Watkinson A. et al. Carbon-dioxide portography: an expanding role? // Lancet. – 2000. – Vol.355. – P.987–988.

397. Vleggaar F.P., van Buuren H.R., Schalm S.W. Endoscopic sclerotherapy for bleeding oesophagogastric varices secondary to extrahepatic portal vein obstruction in an adult Caucasian population // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1998. – Vol. 10 (1). – P.81-85.

398. Voorhees A.B., Price J.B. Extrahepatic portal hypertension. A retrospective analysis of 127 cases and associated clinical implications // Arch. Surg. – 1974. – Vol.108. – P.338–341.

399. Walser E.M., Runyan B.R. Extrahepatic portal bilipathy: proposed etiology on the basis of anatomic and clinical features // Radiology. - 2011. – Vol.258. – P. 146–153

400. Wang J.T., Zhao H.Y., Liu Y.L. Portal vein thrombosis // Hepatobiliary Pancreat Dis. Int. - 2005. - Vol. 4. – P. 515-518.

401. Wang M.Q., Liu F.Y., Duan F. et al. Acute symptomatic mesenteric venous thrombosis: treatment by catheter directed thrombolysis with transjugular intrahepatic route // Abdom. Imaging. – 2011. – Vol.36. – P.390–398.

402. Wani H., Ahmed B., Wani G. et al. Extrahepatic portal vein obstruction (EHVPO) // Internet J. Gastroenterol. – 2010. –Vol. 9 (1). – P.695.

403. Wani A.H., Shah O.J., Zargar S.A. Management of variceal hemorrhage in children with extrahepatic portal venous obstruction – Shunt

surgery vs. endoscopic sclerotherapy // Indian J. Surg. - 2011. – Vol.73. – P.409–413.

404. Wanless I.R. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules // Hepatology. - 1990.- Vol.11. – P.787–797.

405. Webb L.J., Sherlock S. The aetiology, presentation and natural history of extra-hepatic portal venous obstruction // Q J Med. - 1979. – Vol.192. – P.627–639.

406. Webster G.J., Burroughs A.K., Riordan S.M. Review article: portal vein thrombosis – new insights into aetiology and management // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol.21. – P.1–9.

407. Wolff M., Hirner A. Current state of portosystemic shunt surgery // Langenbecks Arch. Surg. – 2003. – Vol. 388. – P.141-149.

408. Xavier S.G., Gadelha T., Pimenta G. et al. JAK2V617F Mutation in Patient with Splanchnic Vein Thrombosis // Dig. Dis. Sci. – 2009. - E-pub.Oct.20.

409. Xing-Shun Qi, Ming Bai, Chuang-Ye He et al. Prognostic factors in non-malignant and non-cirrhotic patients with portal cavernoma: An 8-year retrospective single-center study // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol.19 (42). – 7477-7454.

410. Yachha S.K. Portal hypertension in children: an Indian perspective // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2002. – Vol.17. – P.228–231.

411. Yachha S.K., Aggarwal R., Sharma B. et al. Functional protein C and anti-cardiolipin antibody in children with portal vein thrombosis // Indian J. Gastroenterol. – 2001. – Vol.20. – P.47–49.

412. Yadav S., Dutta A.K., Sarin S.K. Do umbilical vein catheterization and sepsis lead to portal vein thrombosis? A prospective, clinical and sonographic evaluation // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 1993. – Vol.17. – P.392–396.

413. Yadav S.K., Srivastava A., Srivastava A. et al. Encephalopathy assessment in children with extra-hepatic portal vein obstruction with MR,

psychometry and critical flicker frequency // J. Hepatol. – 2010. – Vol.52. – P.348–354.

414. Yamaguchi N., Tokushige K., Haruta I. et al. Analysis of adhesion molecules in patients with idiopathic portal hypertension // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – Vol.14. – P.364-369.

415. Yonem O., Bayraktar Y. Is portal vein cavernous transformation a component of congenital hepatic fibrosis? // World. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol.13 (13). - P.1928-1929.

416. Yoshida H., Mamada Y., Taniai N., Tajiri T. New trends in surgical treatment for portal hypertension // Hepatol. Res. – 2009. – Vol. 39. – P.1044-1051.

417. Zargar S.A., Yattoo G.N., Javid G. et al. Fifteen year follow up of endoscopic injection sclerotherapy in children with extrahepatic portal venous obstruction // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2004. – Vol.19. – P.139–145.

418. Zheng R.Q., Kudo M., Inui K. et al. Transient portal vein thrombosis caused by radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma // J. Gastroenterol. – 2003. – Vol.38. – P.101–103.

419. Zong G.Q., Fei Y., Chen J. et al. Effects of selective double portazygous disconnection and devascularization on hemodynamics of the portal venous system // Med. Ultrason. - 2014. – Vol.16 (4). – P.291-297.