

ЩУКИНА АНАСТАСИЯ АНДРЕЕВНА

ВНЕПЕЧЕНОЧНАЯ ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

3.1.9 - хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Научный руководитель:

Киценко Евгений Александрович - доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Разумовский Александр Юрьевич - заведующий отделением детской торакальной хирургии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова ДЗМ», заведующий кафедрой детской хирургии ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН.

Хоронько Юрий Владиленович - заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Ростовского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы (ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 24.1.204.04 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», адрес: 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» и на сайте www.med.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета Д 24.1.204.04

доктор медицинских наук

Годжелло Элина Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Внепеченочная портальная гипертензия (ВПГ), относящаяся к нецирротической портальной гипертензии (НЦПГ) - достаточно распространенное заболевание, причинами которого являются различные протромботические состояния (Rajesh S. et al. 2018, Gioia S. et al. 2020, Nicoară-Farcău O. et al. 2020). Особую настороженность при ВПГ вызывает наличие варикозных вен (ВВ) в пищеводе и желудке, являющиеся причиной кровотечений, которые могут привести к летальному исходу (Rosenfeld H. et al. 2009, Morton A. et al. 2018). Не менее грозными осложнениями являются спланхнические венозные тромбозы (Khanna R. et al. 2018, Barbui T. et al. 2019).

До сих пор ведется поиск оптимальных методов лечения, направленных на предупреждение пищеводно-желудочных кровотечений (ПЖК) и других осложнений (Разумовский А.Ю. и др., 2021, Хоронько Ю.В. и др., 2022, Pal K. et al. 2022). Одной из важных проблем, вызывающей множество вопросов при наличии ВПГ, является беременность (Dhingra M. et al. 2018, Tsikouras P. et al. 2019). По разным данным, около 15-25% пациентов с ВПГ - женщины детородного возраста (Hoekstra J. et al. 2012, Andrade F. et al. 2018). Долгое время беременность при портальной гипертензии (ПГ) была противопоказана, при диагностике беременности выполнялось её прерывание (Rajor A. et al. 1990). В последнее время отмечается тенденция к увеличению числа женщин с ВПГ, являющихся беременными либо планирующих зачатие. Подход к ведению пациенток с ВПГ пересматривается, все больше публикуется случаев о благоприятных исходах течения беременности (Aggarwal N. et al. 2011, Subbaiah M. et al. 2015, Mhaske N. et al. 2016), однако, ведение женщин с ВПГ во время беременности основывается на данных пациенток с ПГ в исходе цирроза печени (Кееранассерил А. et al. 2020). Наблюдения по беременным с ВПГ достаточно ограничены и неоднозначны, преимущественно носят описательный характер. В исследованиях чаще всего не проводилось разделение на пациенток с циррозом печени и без него. Не установлено единых клинических рекомендаций и четких

алгоритмов по тактике обследования и лечения. В основном публикуются единичные клинические случаи, описывающие беременность при НЦПГ.

Беременность у пациенток с ВПГ является уникальной проблемой, требующей специализированного подхода для предотвращения потенциально опасных для жизни осложнений (Durivage A. et al. 2019). Необходимо четкое понимание влияния различных факторов на ход болезни и причину заболевания, чтобы избежать таких неблагоприятных последствий, как летальный исход у матери и плода (Sandya M. et al. 2017, Giri S. et al. 2022).

Цель исследования

Оптимизация хирургической тактики у беременных с внепеченочной портальной гипертензией.

Задачи исследования

1. Выявить особенности течения внепеченочной портальной гипертензии в зависимости от беременности.
2. Дать оценку тромбофилического статуса у беременных с внепеченочной портальной гипертензией.
3. Провести исследование влияния беременности и родов на основные факторы свертывающей системы крови у пациентов с внепеченочной портальной гипертензией.
4. Выявить основные критерии угрозы кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка у женщин с внепеченочной портальной гипертензией во время беременности, процессе родов и послеродовом периоде.
5. Оптимизировать лечебную тактику при угрозе кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка в различные периоды беременности, родов и послеродовом периоде.

Научная новизна

- Впервые в нашей стране на большом числе клинических наблюдений проведено комплексное исследование течения ВПГ при беременности у больных с заболеваниями системы крови.

- Описаны особенности течения ПГ при миелопролиферативных новообразованиях (МПН) во время беременности.
- Определены основные риски возникновения кровотечений из ВВ пищевода и желудка, тромботических осложнений при беременности у пациенток с ВПГ.
- Разработаны алгоритмы обследования и лечения женщин с ВПГ во время беременности

Практическая значимость

Обобщены результаты исследований и даны рекомендации по ведению пациенток с ВПГ, в том числе с заболеваниями системы крови в зависимости от беременности. Выявлены основные риски развития ПЖК, оптимизированы методы их профилактики. Доказана значимость и безопасность назначения антикоагулянтной терапии (АКТ). Полученные данные позволили снизить частоту рецидивов ПЖК и развития тромбозов различной локализации, репродуктивные потери. Основные рекомендации и разработанные алгоритмы активно используются в клинической практике лаборатории экстренной хирургии и портальной гипертензии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского». Полученные результаты также могут быть использованы для оптимизации ведения лечения пациенток с ВПГ во время беременности в различных клиниках.

Положения, выносимые на защиту

- ВПГ требует индивидуального подхода к лечению с учетом высокой протромботической активности, наличия заболевания крови, необходимости наблюдения гематологами
- У женщин с ВПГ беременность возможна и может быть успешной
- Разработанные алгоритмы по ведению и лечению ВПГ позволят минимизировать риски ПЖК и тромботических осложнений во время беременности

Апробация результатов

Основные положения и материалы диссертации доложены на:

- XX Юбилейном Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя - 2019» 25 сентября 2019 г.;
- XIII региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» 2020 Казань 30 июня 2020 г.;
- XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2020» 29 сентября 2020г.;
- XXVII Международном конгрессе «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» 7 октября 2020 г.;
- VIII Российском Форуме экспертов по вопросам диагностики и лечения миелоидных новообразований 26 сентября 2020 г.;
- Baveno VII Consensus Workshop “Personalized Care in Portal Hypertension” 30 октября 2021г.;
- XI Российском Форуме экспертов по вопросам диагностики и лечения миелоидных новообразований 5 июня 2021г.;
- XXII Всероссийском научно-образовательный форуме «Мать и Дитя» 1 октября 2021г.;
- XXVI Ежегодном Международном Конгрессе "Гепатология сегодня", 18 марта 2022 г.;
- XXIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2022» 30 сентября 2022 г.;

Апробация работы проведена 21 июня 2022 года на совместной конференции отделений торакоабдоминальной хирургии и онкологии, абдоминальной хирургии и онкологии-I, абдоминальной хирургии и онкологии-II, отделения анестезиологии и реанимации I, лаборатории экстренной хирургии и портальной гипертензии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 12 работ, из них 4 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Научная работа содержит 16 таблиц и иллюстрирована 29 рисунками. Список литературы включает 14 отечественных и 128 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования представляет собой ретроспективный и проспективный анализ историй пациенток с ВПГ, в анамнезе у которых были беременности.

Отбор пациенток для исследования производился с учетом следующих критериев.

Критерии включения:

- Синдром ВПГ, подтвержденный данными обследования
- Женщины с ВПГ, в анамнезе у которых были беременности
- Наличие подтвержденное наследственной или приобретенной тромбофилии

Критерии исключения:

- Наличие цирроза печени и/или другого поражения (диффузного или очагового) паренхимы печени
- Наличие онкологического процесса любой локализации

Диссертационная работа основана на результатах наблюдения 73 пациенток на базе ГКБ им. А.К. Ерамишанцева, в анамнезе у которых были беременности за период с 2010 по 2022 годы. В ходе работы выполнен ретроспективный анализ 39 историй болезней, 34 пациентки наблюдались проспективно. Наблюдаемые были разделены на две основные группы в зависимости от ведущего этиологического фактора портальной гипертензии. В первую группу были включены пациентки с различными видами наследственных тромбофилий, во вторую - с МПН. Всего в исследование было включено 54 (74%) пациентки с наследственной тромбофилией и 19 (26%) с МПН.

Всем пациенткам выполнялся стандартный набор обследований. Проводился подробный сбор и анализ жалоб, преморбидного фона, акушерский анамнез.

Особое внимание уделялось этиологии портальной гипертензии, сроку давности заболевания, наличию ВВ в пищеводе и желудке, а также выполненных ранее оперативных вмешательств для коррекции ПГ. Пациентки были консультированы и наблюдались гематологами во время беременности.

Клинико-лабораторное обследование включало общеклинические методы исследования: общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи, основные биохимические показатели крови, основные показатели коагулирующей активности крови (коагулограмма, тромбоэластограмма). Для верификации причины развития ВПГ проводилось исследование полиморфизма генов свертывающей системы крови, ПЦР-диагностика полиморфизма V617F гена фермента JAK-2, трепанобиопсия красного костного мозга (подвздошной кости). Ведущее место в диагностике ВПГ занимало ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплерографией брюшной полости, с помощью которого оценивалась проходимость сосудов портальной системы, их диаметр, параметры кровотока, размеры и структура паренхимы печени, селезенки, поджелудочной железы и почек (в том числе с целью исключения опухолевого поражения), наличие асцита. В обязательном порядке выполнялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Посредством эндоскопического исследования проводилась оценка ВВ: их наличие, локализация, размер, морфологические изменения слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. На основании полученных результатов устанавливали диагноз, оценивали степени выраженности вен, риск кровотечения, определяли тактику лечения.

В нашей работе ВВ пищевода оценивались по классификации предложенной А.Г. Шерцингером в 1983 году (национальные клинические рекомендации по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка 2014г.):

I степень – незначительные – диаметр вен 2-3 мм;

II степень - умеренно выраженные – диаметр вен 4-5 мм;

III степень - резко выраженные – диаметр вен более 5 мм.

ВВ желудка помимо степеней классифицировались по типам в зависимости от локализации:

I тип – ВВ пищевода с распространением на кардиальный и субкардиальный отделы малой кривизны желудка

II тип – ВВ пищевода с распространением на большую кривизну по направлению к фундальному отделу желудка.

III тип – изолированные ВВ фундального отдела желудка

IV тип – изолированные эктопические узлы тела, антрального отдела желудка, двенадцатиперстной кишки

При оценке слизистой пищевода и желудка необходимо обращать внимание на стигматы кровотечения, а именно признаки васкулопатии - «красные маркеры» («пятна красной вишни», «супервариксы», гематоцистные пятна, телеангиэктазии), а также наличие воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода и желудка (эзофагит, эрозивно-язвенный гастрит, гастропатия). ЭГДС выполнялась всем пациенткам до и во время беременности, после родов. С целью диагностики и оценки границ распространения тромбоза, более точного понимания топографической анатомии сосудов портальной системы, их синтопии с нижней полую вену и её основными притоками, для определения возможности последующего выполнения хирургического вмешательства проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. В исключительных случаях исследование выполнялось во время беременности. Показаниями послужили высокие риски возможных осложнений при наличии аневризм селезеночной артерии (АСА). В основном исследование выполнялось в плановом порядке в ходе подготовки к операции для выбора метода хирургического лечения. Обязательны были к выполнению и стандартные методы исследования: электрокардиография, рентгенография грудной клетки, эхокардиография, дуплексное сканирование вен нижних конечностей.

Результаты исследования

Возраст при наступлении беременности колебался от 23 до 43 лет (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациенток по возрасту в зависимости от этиологии заболевания

Показатель	Категории	I группа	II группа	p
Возраст	21-30 лет	32 (59,3)	5 (26,3)	0,021*
	31-40 лет	20 (37,0)	14 (73,7)	
	41-50 лет	2 (3,7)	0 (0,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Средний возраст в 1 группе составил 29 лет (+/- 4 года), во 2 группе - 33 года (+/- 4 года). В результате сравнения отмечено различие - возраст женщин во 2 группе был несколько выше, чем в 1 группе. Манифестация МПН возникает преимущественно после 18 лет, тогда как наследственные тромбофилии часто диагностируются в детском возрасте. Из 54 пациенток с наследственной тромбофилией у 25 (46,3%) заболевание было диагностировано в раннем детском возрасте (до 5 лет), причем у 13 из них (24,1%) диагноз ВПГ был установлен вследствие эпизода кровотечения. У 8 (10,9%) был абдоминальный болевой синдром на фоне развившегося тромбоза портальной системы, у остальных клиническая картина протекала бессимптомно. Первыми проявлениями у пациенток с МПН являлось изменение лабораторных показателей - тромбоцитоз, тромбоцитопения, кровотечений в данной группе до беременности не было. Был проведен сравнительный анализ по группам, где оценивались показатели крови. Уровень тромбоцитов был снижен в 42,5% случаев (31 женщина), у 8,2% был тромбоцитоз (6 женщин) (Рисунок 1).

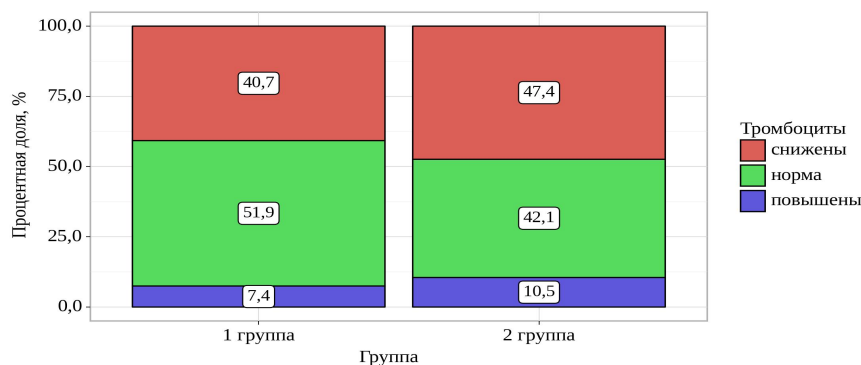


Рисунок 1. Сравнительный анализ уровня тромбоцитов по группам.

Во время беременности при развитии осложнений (преэклампсия, выкидыши...) уровень тромбоцитов значительно не повышался. Анемия была у 40 женщин (55,4%). У пациенток, в анамнезе которых были эпизоды ПЖК, анемия выявлялась чаще. Статистически значимых различий по группам выявлено не было ($p = 0,747$, $p = 0,394$, используемый метод - Хи-квадрат Пирсона). Уровень D-димера был повышен в 1 группе у 14 (25,93%), во 2 группе у 6 (31,6%) женщин (выше норм, положенных при беременности) (Рисунок 2).

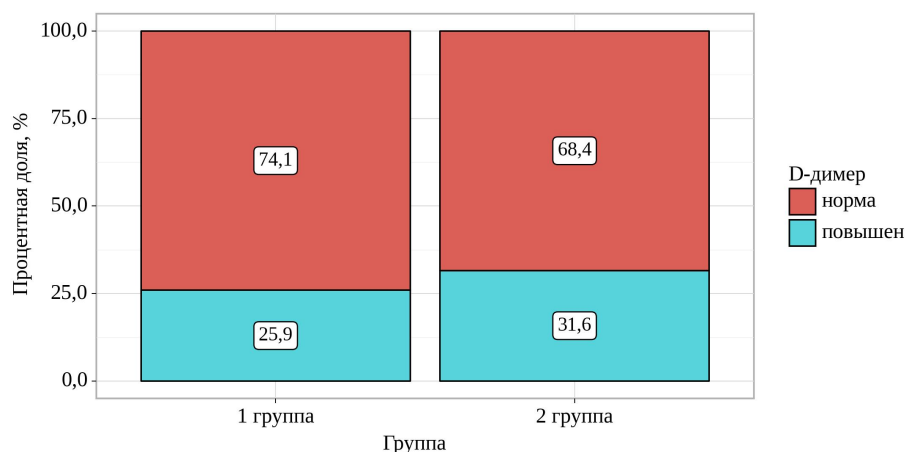


Рисунок 2. Сравнительный анализ уровня D-димера по группам.

Статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,635$, используемый метод Хи-квадрат Пирсона). Не было выявлено связи повышения уровня D-димера при наличии антифосфолипидного синдрома (АФЛ), синдрома Бадда-Киари (СБК). Проводилось исследование полиморфизма генов системы свертывания крови (Рисунок 3).

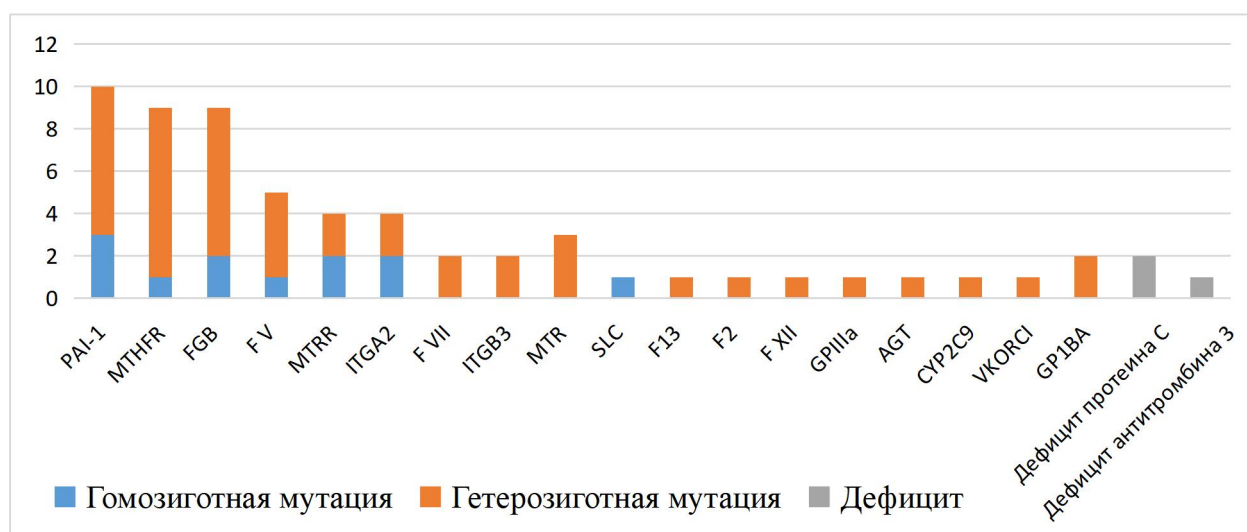


Рисунок 3. Частота встречаемости генетических мутаций у пациенток с ВПГ.

Самыми распространенными мутациями явились: в 10 случаях PAI-1 (13,7%), в 9 MTHFR (12,3%) и FGB (12,3%), у 5 (6,8%) FV. При анализе результатов было выявлено, что чаще всего диагностируется комбинация нескольких мутаций генов, их частота колебалась от 1 до 12 факторов (Рисунок 4).

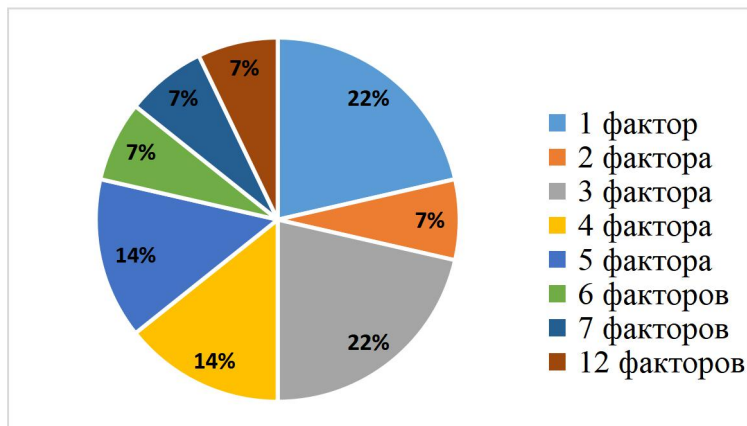


Рисунок 4. Частота выявления сочетания различных маркеров тромбофилии у больных с ВПГ.

При анализе нозологических форм Rh-негативных МПН во 2 группе истинная полицитемия была у 8 (42,1%), первичный миелофиброз у 3 (15,7%), эссенциальная тромбоцитемия и неклассифицируемые у 4 (21,0%). У 11 (57,9%) пациенток из 2 группы была выявлена мутация Jak2. Из 73 наблюдаемых у 4 был СБК (12,3%), у 3 АФЛ синдром (4,1%). У пациенток во 2 группе встречаемость дополнительных протромботических факторов была в 4,667 раза выше, по сравнению с 1 группой, различия были статистически значимыми (95% ДИ: 1,323 – 16,462). Стоит отметить, что при МПН СБК встречается значительно чаще, во 2 группе был диагностирован у 6 пациенток, АФЛ был у 2, Лейденовская мутация также у 2. Такое сочетание может приводить к повышенному тромбообразованию и развитию различных осложнений, особенно во время беременности.

По данным УЗИ тромбоз был диагностирован у 45 женщин (61,6%), патология вен портальной системы (стеноз воротной вены, нижней полой вены, печеночных вен) у 12 (16,4%), спленомегалия в 100% случаев. При ЭГДС ВВ пищевода и желудка были выявлены у 95 пациенток (93,15%), у 5 (6,84%) ВВ не было. Стоит отметить, что во 2 группе локализация ВВ в желудке встречалась чаще, чем в 1 группе.

Особенности течения беременности при ВПГ

Пациентки поступали под наблюдение на различных этапах, в плановом и экстренном порядке. Большинство наблюдалось длительное время, кто-то с детства хирургами, некоторые гематологами. 21 женщина (28,8%) поступила под наше наблюдение уже будучи беременной: 5 (6,38%) в 1 триместре, 10 (13,7%) во 2 триместре, 6 (8,2%) в 3 триместре. Это существенно повлияло на методы обследования и дальнейшую тактику лечения.

Из 73 женщин успешные роды были только у 61 (83,6%): у 47 (87,0%) в первой группе и у 14 (73,7%) во 2 группе. Стоит отметить, что у 32 пациенток (43,8%) в анамнезе были неоднократные беременности (от 2 до 5), причем большинство было неудачных. Неудачные случаи были связаны с замершей беременностью, выкидышами, прерываниями на различных сроках. Основной причиной данных осложнений была плацентарная недостаточность, которая возникала в результате тромбозов сосудов плаценты. Прерывание беременности в основном выполнялось в связи с тяжелой преэклампсией, высокой угрозой кровотечения из ВВ пищевода и желудка. Угрожаемыми по кровотечению являлись вены 3 степени с «красными маркерами» на слизистой, а также вены 3 степени у пациенток, в анамнезе которых уже были эпизоды ПЖК. Прерывания выполнялись преимущественно в 1-м триместре и у пациенток, поступивших к нам первично во время беременности, не получавшие ранее лечение. Родоразрешение чаще выполнялось путем кесарева сечения (у 42 – 68,9%), у 23 (37,7%) через естественные родовые пути. Большинство родов было на доношенном сроке: у 47 (77,0%) на сроке 37-41 недели, у 12 (19,7%) на 32-36 неделях, у 9 (14,8%) преждевременные роды были до 21 недели. При сравнении двух групп статистически значимых различий по срокам родов выявлено не было ($p = 0,770$, используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). У пациенток встречались такие осложнения как: преэклампсия, зуд, ТЭЛА (в одном случае), фетоплацентарная недостаточность, слабость родовой деятельности.

Из 73 женщин пищеводно-желудочное кровотечение в анамнезе было у 28 (38,4%). При сравнении двух групп были выявлены различия. В 1 группе

кровотечения были у 23 женщин (42,6%) и у 5 (26,3%) во 2 группе. При наличии МПН кровотечения менее интенсивные, не продолжительные, хорошо поддаются консервативному лечению. Отмечен положительный эффект при проведении циторедуктивной терапии в виде уменьшения степени выраженности ВВ пищевода и желудка, регрессии васкуло- и гастропатии. Возникновение кровотечений во время беременности во 2 группе в основном были связаны с отменой циторедуктивной терапии. Основной процент ПЖК пришелся на период до беременности в 1 группе (у 19 – 35,2%). Во 2 группе, наоборот, в данном периоде кровотечений не было. В нашей работе кровотечения во время беременности составили небольшой процент – 10,96% (8 женщин). На это повлияло тщательное наблюдение, превентивные хирургические вмешательства. При возникновении ПЖК во время беременности успешна консервативная гемостатическая терапия, трансфузия плазмы, постановка зонда-обтуратора Блекмора. Послеродовой период не характеризовался повышенными рисками развития кровотечений (7 женщин – 9,6%): у 4 (7,4%) в 1 группе, у 3 (15,8%) во 2 группе.

При сравнительной оценке, было выявлено, что во 2 группе во время беременности увеличиваются риски тромбообразования, по сравнению с первой группой: тромбоз в 1 группе был 2 пациенток (3,7%), во 2 у 6 (31,6%). В связи с этим особое значение уделялось назначению АКТ (Таблица 2)

Таблица 2 - Сравнительная оценка приема АКТ по группам

Показатели	Категории	Группа		p
		1 группа	2 группа	
Прием АКТ до беременности	не принимали АКТ	50 (78,1%)	14 (21,9%)	0,211
	принимали АКТ	5 (55,6%)	4 (44,4%)	
Прием АКТ во время беременности	не принимали АКТ	33 (84,6%)	6 (15,4%)	0,061
	принимали АКТ	22 (64,7%)	12 (35,3%)	
Прием АКТ после родов	не принимали АКТ	35 (83,3%)	7 (16,7%)	0,065
	принимали АКТ	20 (64,5%)	11 (35,5%)	

Статистически значимых различий не было ($p = 0,211$, $p = 0,061$, $p = 0,065$ соответственно) (используемые методы: Точный критерий Фишера, Точный критерий Фишера, Хи-квадрат Пирсона).

В исследовании не выявлено увеличения рисков развития кровотечения из ВВ пищевода и желудка в связи применением АКТ. Большинство эпизодов кровотечений возникало у пациенток, которые АКТ не принимали. В связи с чем было сделан вывод, что назначение АКТ на протяжении всей беременности и послеродовом периоде для профилактики тромбозов необходимо и безопасно.

Хирургическое лечение

Всего было оперировано 52 пациентки (71,2%) (Рисунок 5).

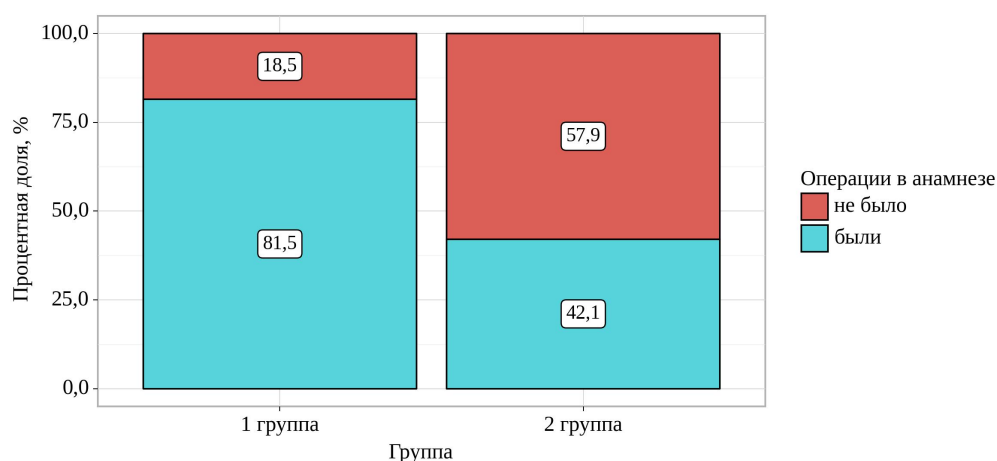


Рисунок 5. Сравнительная оперативность активность по группам

При сравнении двух групп были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона): в 1 группе оперировано 44 женщины (81,5%), а во 2 группе 8 (42,1%). До беременности оперативное лечение проведено 36 пациенткам (49,3%): в 1 группе 33 (61,1%), во 2 группе 3 (15,8%). Во время беременности было оперировано 9 пациенток: 6 в 1 группе (11,1%), 3 во 2 группе (15,8%). Трое было оперировано в связи с ПЖК. Предпочтение отдавалось малоинвазивным вмешательствам, каким является эндоскопическое лигирование. Одной пациентке во время беременности на 16 неделе потребовалась спленэктомия в виду наличия нескольких больших мешотчатых АСА (размером до 5 см) и высоким риском их разрыва. После родов операции были у 19 женщин (26,0%): 15 (27,8%) в 1 группе, 4 (21,1%) во 2 группе.

В раннем послеродовом периоде только 4 пациенткам (5,5%) потребовалось оперативное лечение в связи с развитием ПЖК.

Был проведен анализ по видам выполняемых операций по группам (Рисунок 6, 7).

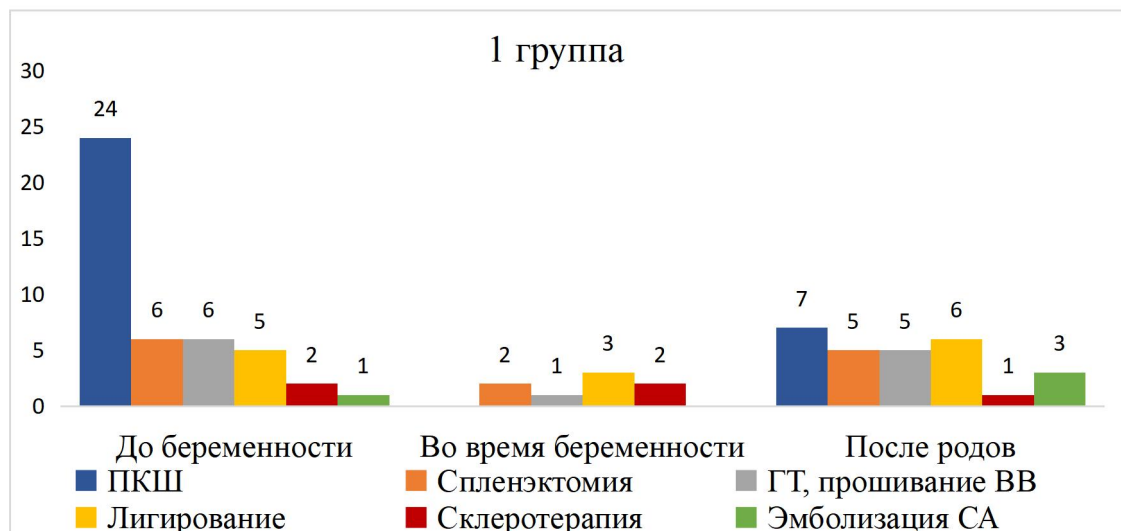


Рисунок 6. Сравнительная оценка видов оперативных вмешательств в 1 группе в зависимости от беременности

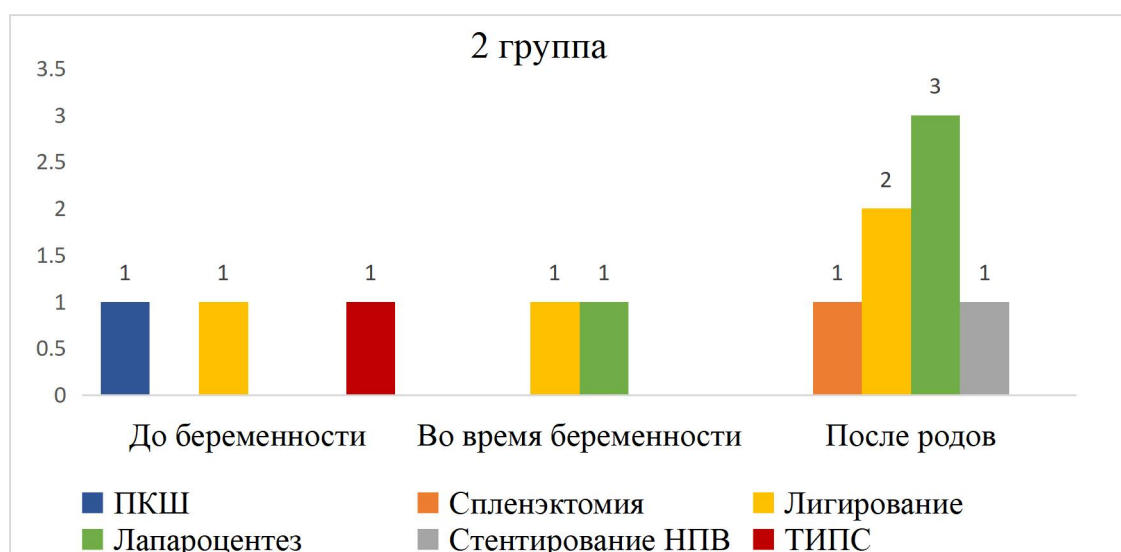


Рисунок 7. Сравнительная оценка видов оперативных вмешательств во 2 группе в зависимости от беременности

Предпочтение отдавалось шунтирующим операциям, так как это один из единственных методов, который может нивелировать симптомы ПГ. На втором месте эндоскопическое лигирование ВВ пищевода и кардии. Также выполнялась гастротомия с прошиванием ВВ желудка и кардии, спленэктомии. В 1 группе операции выполнялись преимущественно до беременности и в раннем детском

возрасте, предпочтение отдавалось ПКШ. Во 2 группе в основном выполнялось эндоскопическое лигирование. Спленэктомия при МПН не рекомендуется к выполнению. Выбор эндоскопического или хирургического вмешательства основывается на данных ЭГДС и МСКТ. При наличии ВВ в пищеводе предпочтительно выполнение эндоскопического лигирования. При изолированных ВВ желудка - спленэктомия (за исключением пациенток с МПН), при кровотечениях из ВВ - гастротомия с прошиванием вен нижней трети пищевода и желудка. При сочетании ВВ в пищеводе и желудке до беременности предпочтение отдается ПКШ.

Анализируя данные, полученные в ходе данной работы, нами была разработана тактика обследования и лечения женщин с ВПГ во время беременности. При диагностике ВПГ необходимо обследование на мутации генов свертывающей системы крови, а также исключения МПН, по показаниям назначение циторедуктивной терапии. При планировании беременности всем пациенткам показано выполнение ЭГДС для определения дальнейшей тактики лечения, которая отличается в зависимости от этиологии ВПГ. В 1 группе наличие ВВ 3 степени и эпизоды кровотечений в анамнезе являются показанием к операции (Рисунок 8).

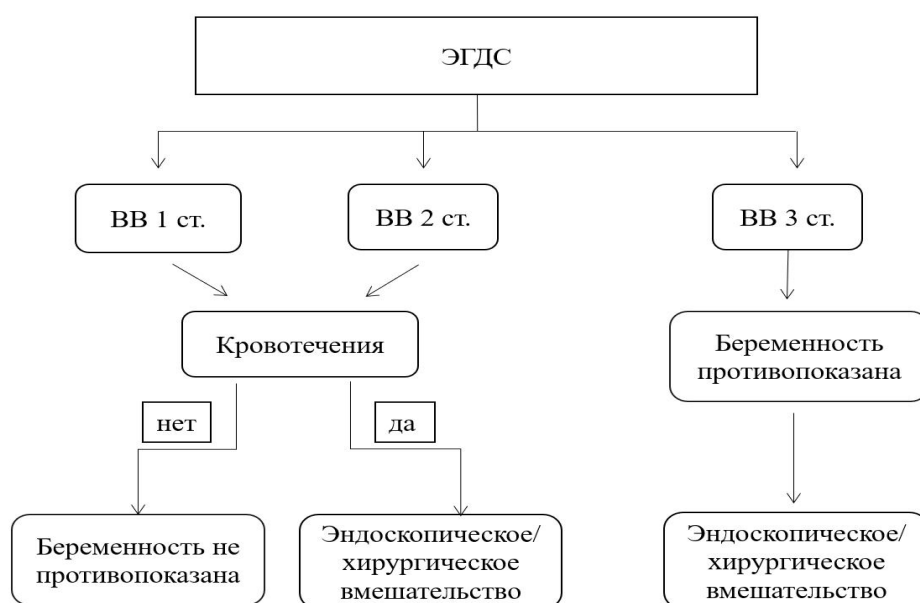


Рисунок 8. Тактика ведения пациенток с ВПГ и наследственной тромбофилией при планировании беременности.

При МПН беременность с ВВ 3 степени возможна, так как риски кровотечения ниже, чем в 1 группе (Рисунок 9).

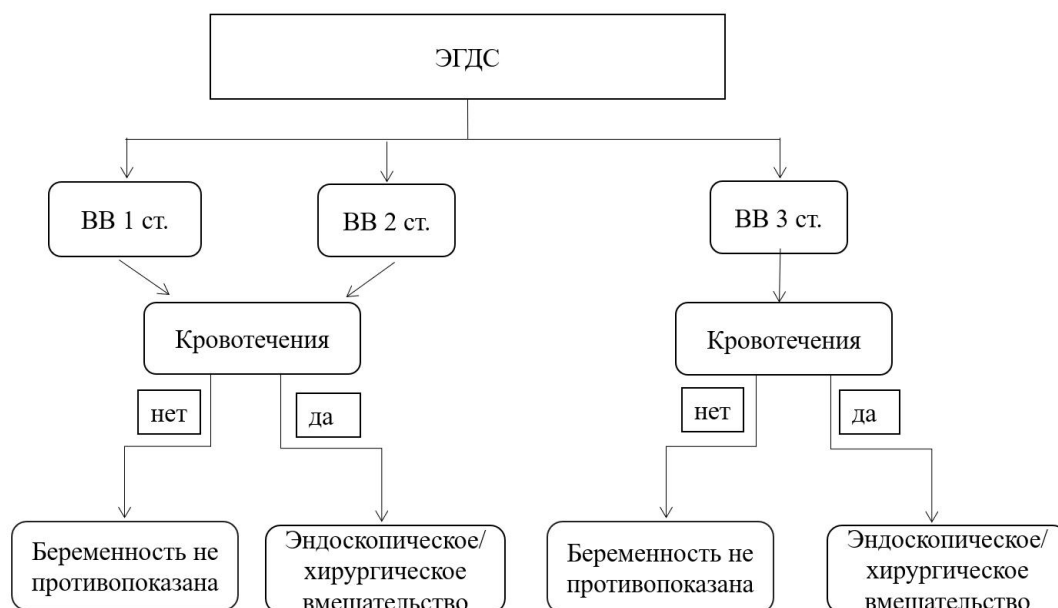


Рисунок 9. Тактика ведения пациенток с ВПГ и МПН при планировании беременности.

В дальнейшем во время беременности ЭГДС необходимо выполнять в каждом триместре и в экстренном порядке при клинике ПЖК.

В 1 группе при возникновении ПЖК обязательно выполняется либо эндоскопическое, либо хирургическое вмешательство (Рисунок 10).



Рисунок 10. Тактика ведения пациенток с ВПГ и наследственной тромбофилией во время беременности.

Во 2 группе при ПЖК сначала проводится консервативный гемостаз, если же кровотечения рецидивируют, то выполняется операция (Рисунок 11).

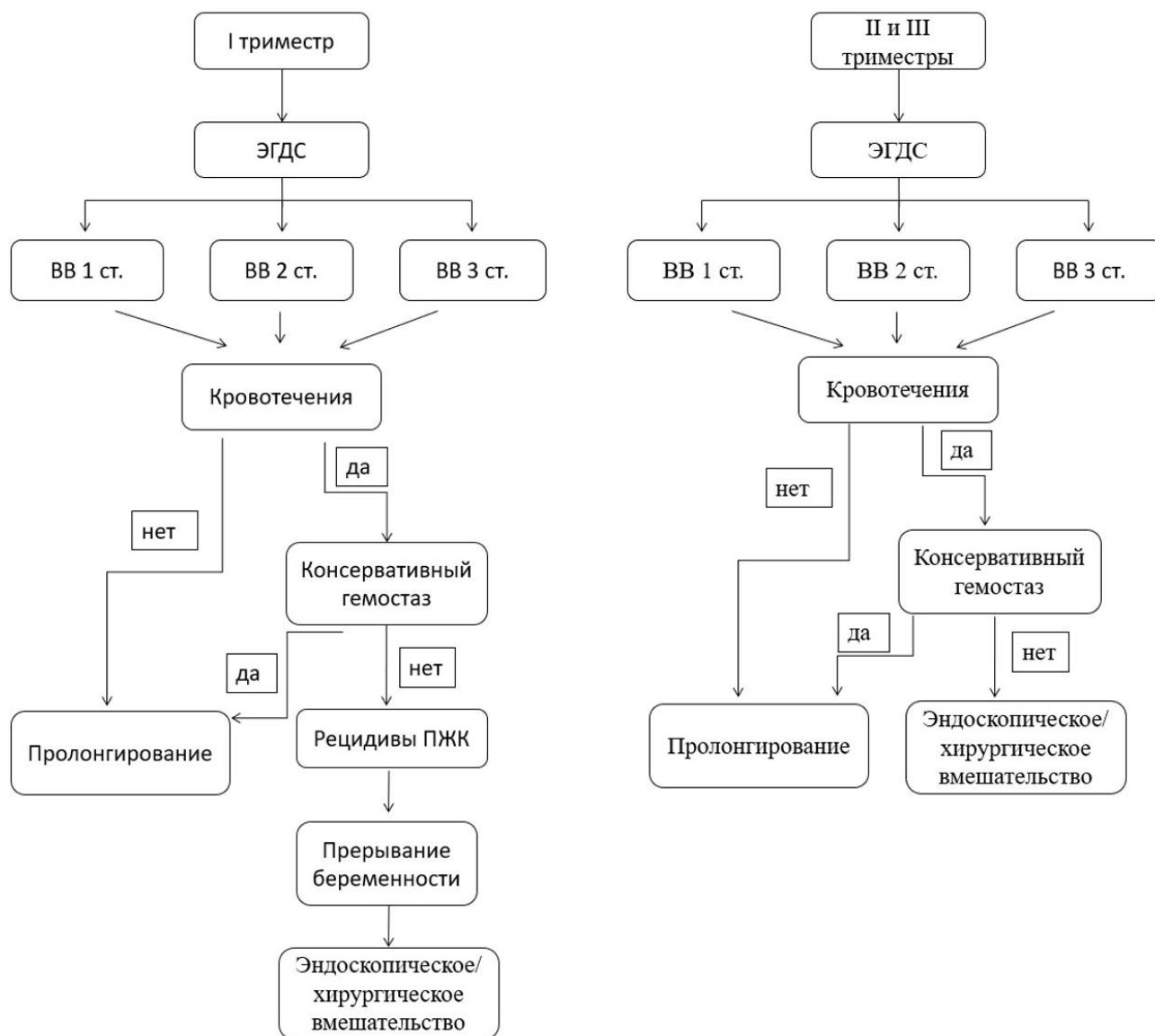


Рисунок 11. Тактика ведения пациенток с ВПГ и МПН во время беременности.

Выводы

1. Особенности течения ВПГ у женщин во время беременности являются высокие риски развития таких осложнений как тромбоз сосудов портальной системы (11,0%) и кровотечение из ВВ пищевода и желудка (11,0%), что может привести к летальному исходу как матери, так и плода.
2. Наиболее частой причиной развития ВПГ являлись различные генетические нарушения в свертывающей системе крови (35,6%). Преимущественно диагностировались мутации в генах ингибитора активатора плазминогена I

- (13,7%), метилентетрагидрофолатредуктазы (12,3%), гена фибриногена (12,3%), фактора свертывания V (6,8%), мутации V617F в 12 экзоне гена янускиназы 2 (15,1%).
3. У женщин с ВПГ во время беременности выраженных изменений в рутинных показателях коагулограммы выявлено не было, анализы как правило характеризовались нормокоагуляцией. Было отмечено значимое повышение уровня D-димера у беременных с МПН (36,1%), а по данным тромбозограммы у большинства во время беременности была выявлена гиперкоагуляция (73,7%).
 4. Основной угрозой риска развития кровотечений во время беременности являются:
 - наличие ВВ пищевода и желудка 3 степени, особенно с признаками гастро- и васкулопатии;
 - рецидивирующие эпизоды кровотечений из ВВ пищевода и желудка до беременности у женщин, которым не было выполнено специализированного лечения;
 - прогрессирование ПГ, степени выраженности ВВ и возникновение ПЖК у пациенток с МПН, которые не получали циторедуктивную терапию.
 5. Разработаны алгоритмы по ведению пациенток с ВПГ на различных сроках беременности и послеродовом периоде, которые способствуют профилактике развития кровотечения из ВВ пищевода и желудка.

Практические рекомендации

- При отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе у женщин с ПГ при отсутствии цирроза печени необходимо проведение комплексного обследования на различные генетические нарушения в свертывающей системе крови, исключение МПН.
- Подход к ведению беременности у женщин с ВПГ должен носить мультидисциплинарный характер. Наблюдение должно осуществляться в до- и послеродовом периодах совместно с акушерами-гинекологами, гематологами в специализированных стационарах.

- ЭГДС в обязательном порядке должна выполняться на этапе планирования беременности, а также во всех триместрах беременности и после родов.
- Учитывая склонность к тромбообразованию, необходим динамический УЗИ-контроль во время беременности, а также контроль свертывающей системы крови.
- Рекомендовано назначение АКТ на протяжении всей беременности и послеродовом периоде, в особенности женщинам с МПН.
- Показанием к прерыванию беременности на допустимых сроках являются угрожаемые по кровотечению ВВ пищевода и/или желудка (вены 3 степени, наличие васкулопатии и гастропатии), рецидивирующие ПЖК.
- Во время беременности при необходимости выполнения оперативного лечения предпочтение должно отдаваться малоинвазивным вмешательствам, таким как эндоскопическое лигирование.
- На поздних сроках беременности при невозможности эндоскопического лигирования возможно оперативное лечение с сохранением беременности.
- При диагностике в 3 триместре беременности ВВ пищевода и желудка 3 степени с угрозой кровотечения (при невозможности выполнения эндоскопического лигирования) рекомендовано раннее родоразрешение путем кесарева сечения с последующей операцией на ВВ.
- При диагностике АСА при ВПГ рекомендовано выполнение оперативного вмешательства до беременности в виду опасности их разрыва.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Аневризмы селезеночной артерии в сочетании с внепеченочной портальной гипертензией при беременности/Манукьян Г.В., Маркаров А.Э., Мусин Р.А., Киценко Е.А., Апресян С.В., Лебезев В.М., Жигалова С.Б., Ризаева С.А., **Щукина А.А.**// Анналы хирургической гепатологии. 2021. Том 26. No4. С. 120–125. DOI: <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-4-120-125>
2. Особенности тактики ведения беременности на фоне портальной гипертензии/ Апресян С.В., Киценко Е.А., Шеманаева Т.В., Кира Е.Ф., Алажажи М., **Щукина А.А.**// Вестник Национального медико-хирургического центра им.

- Н.И. Пирогова. 2021, Том 16. No2. С. 116–121.
DOI:https://doi.org/10.25881/20728255_2021_16_2_116
3. Маскированная истинная полицитемия, манифестировавшая спланхническим венозным тромбозом во время беременности: клинический случай/ Надинская М.Ю., Кодзоева Х.Б., Соколова М.А., Апресян С.В., Крыжановская Е.Ю., **Шукина А.А.**, Киценко Е.А.// *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022. Том 16. No2. С. 194–203. DOI:<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.288>
 4. Нецирротическая портальная гипертензия и беременность/ **Шукина А.А.**, Манукьян Г.В., Алажажи М., Киценко Е.А.// *Эндоскопическая хирургия*. 2022. Том 28. No3. С 60-69. DOI:<https://doi.org/10.17116/endoskop20222803160>
 5. Лечебная и диагностическая тактика у женщин с портальной гипертензией и беременностью/ Киценко Е.А., Габриелян А.Р., Апресян С.В., Манукьян Г.В., Мусин Р.А., **Шукина А.А.**// *Материалы XX Юбилейного Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя»*. Тезисы - 2019г. С. 35
 6. Особенности ведения женщин с внепеченочной портальной гипертензией во время беременности/ Киценко Е.А., Габриелян А.Р., Апресян С.В., Манукьян Г.В., Шмаков Р.Г., Фандеев Е.Е., Жигалова С.Б., Мусин Р.А., Полушкина Е.С., Крыжановская Е.Ю., Алажажи М., **Шукина А.А.**// *Материалы XXI Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя»*. Тезисы - 2020г. С. 23
 7. Пищеводно-желудочные кровотечения при беременности на фоне цирроза печени/ Мусин Р.А., Манукьян Г.В., Габриелян А.Р., Апресян С.В., Киценко Е.А., **Шукина А.А.**, Алажажи М.// *Материалы XIII регионального научно-образовательного форума «Мать и Дитя» Казань*. Тезисы - 2020г. С. 57-58
 8. Портальная гипертензия и беременность: наш 10-летний опыт диагностики и лечения/ Киценко Е.А., Габриелян А.Р., Апресян С.В., Манукьян Г.В., Мусин Р.А., Алажажи М., **Шукина А.А.**// *Материалы XIII регионального научно-образовательного форума «Мать и Дитя» Казань*. Тезисы - 2020г. С. 43-44

9. Особенности диагностики и лечебной тактики у беременных с портальной гипертензией/ Апресян С.В., Кира Е.Ф., Габриелян А.Р., Киценко Е.А., Алажажи М., Мусин Р.А., **Щукина А.А.**// Материалы XIII регионального научно-образовательного форума «Мать и Дитя» Казань. Тезисы - 2020г. С. 11-12
10. Особенности лечебной и диагностической тактики у беременных с миелопролиферативными новообразованиями и портальной гипертензией/**Щукина А.А.**, Шмаков Р.Г., Полушкина Е.С., Манукьян Г.В., Меликян А.Л., Соколова М.А., Виноградова М.А., Мусин Р.А., Колосова Л.Ю., Гилязетдинова Е.А., Киценко Е.А.// Материалы XXII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя». Тезисы - 2021г. С. 52-53
11. Особенности лечебной и диагностической тактики при внепеченочной портальной гипертензии у взрослых/ Киценко Е. А., Манукьян Г.В., Лебезев В.М., Жигалова С.Б., Фандеев Е. Е., Косакевич Е.Р., Камалов Ю.Р., Крыжановская Е. Ю. **Щукина А.А.**// Материалы XXVI Ежегодного Международного Конгресса "Гепатология сегодня". 2021. Том 31. №5. С. 42
12. Внепеченочная портальная гипертензия и беременность: наш 10-летний опыт/**Щукина А.А.**, Киценко Е.А., Манукьян Г.В., Апресян С.В., Шмаков Р.Г., Габриелян А.Р., Жигалова С.Б., Мусин Р.А., Меликян А.Л., Соколова М.А., Полушкина Е.С.// Материалы XXIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя». Тезисы - 2022г. С. 11

Список сокращений

F V - гена фактора свёртывания V

FGB - ген фибриногена FGB G-455A

JAK-2 - Janus kinase 2 (Янус-киназа 2)

MTHFR - метилентетрагидрофолатредуктаза

PAI-I - ингибитор активатора плазминогена I (Plasminogen activator inhibitor I)

АКТ – антикоагулянтная терапия

АСА – аневризма селезеночной артерии

АФЛ – антифосфолипидный синдром

ВВ - варикозные вены

ВПГ - внепеченочная портальная гипертензия

МПН - миелопролиферативные новообразования

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НЦПГ - нецирротическая портальная гипертензия

ОАК - общий анализ крови

ПГ - портальная гипертензия

ПЖК - пищеводно-желудочное кровотечение

ПКШ - портокавальное шунтирование

ПЦР - полимеразная цепная реакция

СБК - синдром Бадда – Киари

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия