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

На правах рукописи

Щукина Анастасия Андреевна

ВНЕПЕЧЕНОЧНАЯ ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

3.1.9 — хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Е.А. Киценко

Москва — 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

стр.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……..……..…..….4

ВВЕДЕНИЕ……..……..…….6

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……..…….……11

1.1 Определение, классификация и этиология внепеченочной портальной гипертензии……...…….11

1.2 Особенности течения внепеченочной портальной гипертензии при беременности…….…22

1.3 Методы лечения внепеченочной портальной гипертензии ……27

1.4. Аневризмы селезеночной артерии при внепеченочной портальной гипертензии.....39

Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……47

2.1 Материалы исследования..... ….…….47

2.2 Методы исследования……...……..49

2.3 Методы лечения внепеченочной портальной гипертензии, направленные на профилактику и остановку пищеводно-желудочных кровотечений……...55

Глава III. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ…...…...59

3.1. Особенности течения внепеченочной портальной гипертензии.....…….59

3.2. Течение беременности при внепеченочной портальной гипертензии.....63

3.3 Сочетание внепеченочной портальной гипертензии с аневризмами селезеночной артерии во время беременности.....71

3.4 Результаты обследования женщин с внепеченочной портальной гипертензией во время беременности.....73

Глава IV. ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ …….....77

4.1 Роль антикоагулянтной терапии при внепеченочной портальной гипертензии.....79

4.2 Хирургическое лечения ….....82

4.3 Алгоритмы ведения женщин с внепеченочной портальной гипертензией в зависимости от беременности.....……88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ…….93
ВЫВОДЫ…….....102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…….....103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……...105

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

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

MTHFR - метилентетрагидрофолатредуктаза

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

АГП - антенатальная гибель плода

АКТ – антикоагулянтная терапия

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСА – аневризма селезеночной артерии

АСТ - аспартатаминотрансфераза

АФЛ – антифосфолипидный синдром

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ВВ - варикозные вены

ВПГ - внепеченочная портальная гипертензия

ИП - истинная полицитемия

МНО - международное нормализованное отношение

МПН - миелопролиферативные новообразования

МРТ - магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НПВ – нижняя полая вена

НЦПГ - нецирротическая портальная гипертензия

ОЦК - объем циркулирующей крови

ПГ - портальная гипертензия

ПЖК - пищеводно-желудочное кровотечение

ПКШ - портокавальное шунтирование

ПМФ - первичный миелофиброз

ПЦР - полимеразная цепная реакция

СБК - синдром Бадда – Киари

ТИПС - трансъюгулярное внутрипечёночное портосистемное шунтирование

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

ЭТ - эссенциальная тромбоцитемия

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ РАБОТЫ

Нецирротическая портальная гипертензия (НЦПГ) достаточно распространенное заболевание, в патогенезе которого лежит венозное поражение печени. Основными причинами являются различные протромботические состояния [71]. Наиболее изучена портальная гипертензия (ПГ), развивающаяся в результате цирроза печени. В связи с чем рекомендации по ведению и лечению пациентов с НЦПГ в основном основываются на тактике, выработанной при ПГ в исходе цирроза печени.

Долгое время причины развития НЦПГ были малоизвестны. Проводились различные исследования, в ходе которых были выявлены основные состояния, приводящие к развитию НЦПГ. Из них наиболее часто встречался тромбоз воротной вены с развитием портальной каверномы [43, 77, 103, 114, 123].

Особую настороженность при ПГ вызывает наличие варикозных вен (ВВ) в пищеводе и желудке, которые угрожаемые по кровотечению, что может привести к летальному исходу. До сих пор идет поиск оптимальных методов лечения, которые направлены на предупреждение пищеводно-желудочных кровотечений (ПЖК), совершенствуются методы диагностики [54, 65, 104, 105, 122].

Одной из проблем, вызывающей множество вопросов при наличии ПГ, является беременность. В настоящее время отмечается тенденция к увеличению числа женщин с ПГ, являющихся беременными либо планирующих зачатие. Долгое время беременность была противопоказана пациенткам с ПГ, во многих случаях выполнялось прерывание беременности [97]. Со временем тактика на ведение данных пациенток была пересмотрена. Во многих последних исследованиях были сделаны выводы, что

беременность при ПГ не должна быть противопоказана и может считаться успешной [15, 16, 19, 23].

Однако ведение женщин с НЦПГ во время беременности в основном основывалось на данных пациенток, которые страдали циррозом печени. Наблюдения по беременным с НЦПГ достаточно скудны и неоднозначны, чаще носят описательный характер. В исследованиях не проводилось разделение наблюдаемых по группам, у которых был цирроз печени и без него, не выделялись отдельно пациентки с миелопролиферативными новообразованиями (МПН). По ведению женщин с НЦПГ во время беременности нет единых установленных клинических рекомендаций и четких алгоритмов по тактике обследования и лечения. В основном публикуются единичные клинические случаи, описывающие беременность при НЦПГ [40, 41, 43].

По разным данным около 15-25% пациентов с НЦПГ - женщины детородного возраста, которые могут забеременеть [16]. На наш взгляд необходимо отдельно выделять эту когорту пациенток ввиду того, что подход к их обследованию и лечению существенно отличается, чем при цирротической ПГ. Это, прежде всего, основывается на патогенезе данного заболевания, а также развитии возможных осложнениях. Поэтому очень важен индивидуальный подход к лечению пациентов с НЦПГ. Беременность у пациентки с портальной гипертензией является уникальной проблемой, требующей специализированного подхода для предотвращения потенциально опасных для жизни осложнений, таких как ПЖК. Очень важно понимать влияние беременности на ПГ и наоборот, чтобы избежать таких неблагоприятных исходов, как заболеваемость плода и летальный исход [47, 109, 128].

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 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.

Внедрение в практику

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.

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-образовательном 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.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение, классификация и этиология внепеченочной портальной гипертензии

Портальная гипертензия – это клинический синдром, характеризующийся патологическим повышением градиента портального давления (разницы между давлением в портальной и нижней полой вене) и формированием портосистемных коллатералей, обеспечивающих шунтирование части крови в системный кровоток минуя печень. В норме градиент портального давления составляет 1-5 мм.рт. ст. Диагноз клинически значимой ПГ устанавливается при наличии клинических проявлений заболевания или при повышении градиента портального давления (при циррозе печени определяется его эквивалент – градиент венозного давления в печени) более 10 мм. рт. ст. Градиент портального давления 5-9 мм. рт. ст. соответствует доклинической стадии ПГ. ПГ развивается при наличии препятствия кровотоку на любом участке портальной системы [34, 71].

В соответствии с анатомическим расположением препятствия ПГ подразделяют на допеченочную (поражение селезеночной, мезентериальной или портальной вен), внутрипеченочную (заболевание печени) и постпеченочную (нарушение венозного оттока по печеночным венам) [71, 75].

На основании результатов катетеризации печеночных вен ПГ разделяется на три группы:

А) пресинусоидальная портальная гипертензия: нормальное давление заклинивания и давление в печеночной вене

Б) синусоидальная портальная гипертензия: повышенное давление заклинивания и нормальное давление в печеночной вене

В) постсинусоидальная портальная гипертензия: повышенное давление заклинивания и давление в печеночной вене

Основной этиологической причиной внутрипеченочной ПГ является цирроз печени [71, 50].

НЦПГ условно подразделяется на идиопатическую ПГ (IPH - Idiopathic portal hypertension) и внепеченочную портальную венозную обструкцию (EHPVO - Extrahepatic portal vein obstructio), которые являются сосудистыми причинами ПГ, с сохраненными функциями печени. В отечественной литературе данные состояния принято обозначать термином «внепеченочная портальная гипертензия» (ВПГ) [71,137]. В отличие от цирроза печени, оба состояния связаны с нормальным или слегка повышенным градиентом венозного давления в печени и с высоким градиентом портального венозного давления между портальной веной и нижней полой веной. Участок резистентности к кровотоку является пресинусоидальным и перисинусоидальным при идиопатической ПГ, а при венозной обструкции - до печеночным [34, 71]. Гистологические признаки НЦПГ включают широкий спектр неспецифических признаков, начиная от незначительных изменений, синусоидальной дилатации, флебосклероза и портального фиброза до узловой регенеративной гиперплазии [87]. До сих пор неясно, отражает ли этот комплекс гистологических изменений различные стадии заболевания, или может также быть, что НЦПГ включает различные нозологические объекты, которые имеют одинаковую клиническую картину [110, 125].

НЦПГ ассоциируется с различными состояниями, которые можно классифицировать по пяти категориям [71]:

1) иммунологические расстройства (то есть связь с синдромом общего вариабельного иммунодефицита, заболевания соединительной ткани, болезнь Крона и т. д.),

2) хронические инфекции,

3) воздействие лекарств или токсинов (затиоприн, 6-тиогуанин, мышьяк),

4) генетическая предрасположенность (т.е. семейная агрегация и связь с синдромом Адамса-Оливера и болезнью Тернера и т.д)

5) протромботические состояния (наследственные и приобретенные тромбофилии, антифосфолипидный синдром (АФЛ) и т.п.).

Идиопатическая ПГ, или по-другому называемая нецирротическим портальным фиброзом, гепатопортальным склерозом, облитерирующей портовенопатией и идиопатической нецирротической ПГ, представляет собой сосудистое заболевание печени при отсутствии цирроза печени или других заболеваний печени и тромбоза внутренних органов, с сохраненными функциями печени и открытыми печеночными и портальными венами [23,24,25]. Гистологический признак - «облитерирующая портальная венопатия» - основной ствол воротной вены расширен с толстыми склерозированными стенками, наряду с сужением просвета или облитерацией небольших портальных венозных ветвей, сопровождающихся плотными отложениями эластических волокон или тромбозом [26,27,28,29]. Для оценки степени тяжести Nakanuma Y была предложена классификация[1,30]:

I стадия - отсутствие периферической паренхиматозной атрофии;

II стадия - наличие атрофии периферической паренхимы в неатрофической печени;

III стадия - наличие атрофии периферической паренхимы в атрофической печени;

IV стадия - наличие обструктивного тромбоза во внутрипеченочных крупных ветвях или стволе воротной вены.

В последних исследованиях сообщается, что протромботическая предрасположенность была обнаружена у 8–11% пациентов с идиопатической ПГ, наиболее распространенными из которых являются мутации: лейденовская мутация, гена протромбина и

метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Мутация янус-киназы 2 (JAK-2 V617F) отсутствовала в тестируемой когорте [9, 38, 46]. Ведутся споры по сочетанию идиопатической ПГ с тромбозом портальных вен [36]. Ранее японскими учеными были продемонстрированы данные по распространенности тромбоза воротной вены в 2,2% случаев при клиновидной биопсии печени. Последние же исследования показывают распространенность в пределах от 13 до 46%. Это объясняется выявленным дефицитом металлопротеиназы (ADAMTS13), что приводит к увеличению нерасщепленного фактора свертывания крови фон Виллебранда в печени, что способствует повышенному тромбообразованию. Результаты исследований по распространенности данного заболевания рознятся. О нем сообщается со всех частей света, но преимущественно из низших социально-экономических слоев развивающихся стран, таких как азиатские. Также сообщалось о гендерных и возрастных различиях. В западной популяции заболевание проявляется преимущественно в зрелом возрасте. И наоборот, в азиатской популяции, как правило, заболевание наблюдается в более молодом возрасте. Во всем мире идиопатическая ПГ составляет приблизительно 10–30% пациентов с кровотечением из ВВ пищевода и желудка [79]. Предполагается, что идиопатическая ПГ трудно диагностируется, особенно в тех частях мира, где она встречается редко. Таким образом, различия в социально-экономическом статусе, условиях жизни, воздействии патогенов, этнической принадлежности могут играть роль в развитии идиопатической ПГ [87].

Общие проявления идиопатической ПГ включают эпизоды кровотечения из ВВ пищевода и желудка, умеренную или массивную спленомегалию (95%). Боль в левом верхнем квадранте живота, которая может возникать вследствие перисплените или инфаркта селезенки. Гиперспленизм наблюдается у 27–87% пациентов. Распространенной патологией является анемия, за которой следуют тромбоцитопения и лейкопения. Однако это зависит от стадии заболевания и степени выраженности ПГ и может отсутствовать у пациентов при ранней

диагностике заболевания [71, 75]. Анемия связана с множественными варикозными кровотечениями, гиперспленизмом и дефицитом железа [44]. Печень может быть нормального размера, увеличенного или атрофична, с отсутствием периферических стигматов, характерных для хронических заболеваний печени. Функциональные пробы печени в целом соответствуют норме, но у некоторых из них могут быть нарушения ферментов печени, протромбина и альбумина. Асцит, по разным данным, наблюдается в 10–50% случаев и чаще развивается в следствии провоцирующих факторов, таких как кровотечения или инфекции, как правило легко контролируется. Желтуха и печеночная энцефалопатия редки (2%) и обычно наблюдаются либо после обильного кровотечения, либо шунтирующей операции. Примечательно, что у значительной доли (20–58%) пациентов заболевание может протекать бессимптомно. В сообщениях утверждается, что диагноз «облитерирующая портальная венопатия» часто пропускается на ранней бессимптомной стадии в отсутствии спленомегалии [72].

Согласно соглашениям, принятым на Baveno VI, внепеченочная обструкция воротной вены определяется как обструкция воротной вены вне печени с или без вовлечения внутрипеченочных вен или других сегментов венозной сети от внутренних органов [36, 37]. К данной патологии не относится изолированный тромбоз селезеночной или верхней брыжеечной вен. Она характеризуется тромбозами ВВ с развитием ПГ и, как следствие, формированием портальной каверномы, как последствия обструкции воротной вены. Портальная кавернома представляет собой множественные извилистые гепатопетальные коллатерали, которые компенсаторно развиваются вокруг и внутри тромба в пределах воротной вены. Они начинают быстро формироваться в первые 6–20 дней после острого тромбоза и заканчиваются через 3–5 недель после него. Эти коллатерали имеют тенденцию преодолевать препеченочную обструкцию и оканчиваются внутрипеченочными ветвями среднего размера, но остаются недостаточными для декомпрессии высокого давления и для компенсации сниженного общего

печеночного кровотока [43, 103]. При постановке диагноза необходимо исключение цирроза печени, других заболеваний печени (ПГ, не связанной с циррозом) или неоплазии. Такие случаи не входят в синдром внепеченочной обструкции воротной вены [38].

Существует классификация, по которой внепеченочную обструкцию воротной вены можно подразделить на: тип 1 (ствол) или тип 3 (ствол с ветви), O (окклюзионная), C (хроническая), A (бессимптомная) или S (симптоматическая при ПГ), распространяющаяся на S (селезеночная вена), M (брыжеечная вена) или обе, при отсутствии заболевания печени [71,137].

Внепеченочной обструкция воротной вены является распространенной причиной ПГ в развивающихся странах (до 30% всех варикозных кровотечений) и занимает второе место после цирроза печени на западе (до 5–10%). В развивающихся странах преимущественно проявляется в детском возрасте и чаще всего в виде ПЖК. На западе же у детей она составляет небольшую долю (11–12%). Предрасполагающие факторы, как и при других венозных тромбозах, подразделяются на просветные, васкулогенные и экстраваскулярные. Кроме этого, их разделяют на системные и местные, приобретенные и наследственные [32, 71, 91].

Распространенными местными причинами, приводящими к обструкции воротной вены при отсутствии цирроза печени, являются: панкреатит, абсцесс печени, омфалит, флебит воротной вены, катетеризация пупочной вены, операции, выполняемые в областях, граничащими с воротной веной (спленэктомия, холецистэктомия, процедура Бильрот-II) и злокачественные новообразования (поджелудочной железы, печени, или же двенадцатиперстной кишки). Сочетание локальных и системных факторов наблюдается у 19–64% пациентов [45, 71, 80]. Врожденные аномалии были зарегистрированы у 30% детей. Наиболее распространенными были нарушения сердечно-сосудистой системы и мочевыводящих путей. Известно, что перинатальные причины предрасполагают к обструкции воротной вены у 30–66% детей - катетеризация пупочной вены, омфалит, некротический

энтероколит или сепсис у новорожденных. В исследовании проспективная серия новорожденных, подвергающихся катетеризация пупочной вены, показала, что, несмотря на развитие тромбоза воротной вены у 45%, происходит спонтанная реканализация воротной вены в течение 3 месяцев. Длительная или травматическая канюляция, наличие омфалита или сепсиса являются факторами риска и требуют тщательного наблюдения за возможным развитием тромбоза воротной вены. К дополнительным локальным факторам, приводящим к обструкции воротной вены у детей, относятся диарейные заболевания, абдоминальный сепсис и нефротический синдром. Идиопатические случаи составляют около 13–28% у взрослых и 26–62% у детей [52, 69, 71, 116, 125].

Основными системными факторами развития тромбоза воротной вены являются наследственные и приобретенные тромбофилии [63, 73, 129, 137, 139]. Согласно определению международного общества по тромбозам и гемостазу всемирной организации здравоохранения тромбофилия – это предрасположенность к тромбозам: врожденный или приобретенный дефект гемостаза, который сам по себе предрасполагает к тромбозу, но, ввиду своего эпизодического характера, требующий для начала клинических проявлений взаимодействия с другими факторами (врожденными или приобретенными). Эпизоды венозного тромбоза, наступающие обычно в молодом возрасте, нередко имеют семейный анамнез и тенденцию к рецидивированию. В основном характерны для наследственного дефицита естественных антикоагулянтов: антитромбина, плазминогена, протеина «С» и протеина «S», мутации генов факторов свертывания крови (фактора V, фактора II (G20210A), ингибитора активатора плазминогена, MTHFR) [91, 120].

МПН являются наиболее частой причиной развития внепеченочной обструкция воротной вены. К филадельфийским хромосомно-отрицательным МПН относятся: истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ), характеризующиеся эритроцитозом, лейкоцитозом, тромбоцитозом [9, 74]. Мутация JAK-2 V617F действует как

маркер клональности и обнаруживается примерно у 95% пациентов с ИП и у 50% пациентов с ЭТ и ПМФ. В проведенном метанализе распространенность мутаций JAK-2 составляла 27,7%, в среднем мутация JAK-2 у взрослых с внепеченочной венозной обструкцией диагностируется в 36%. Valla и соавторы сообщают, что причиной у западных пациентов венозная обструкция неизвестной этиологии часто является скрыто протекающее МПН (58%). Среди этих пациентов у 57% время наблюдений было диагностировано МПН. К основным причинам снижения выживаемости при этих злокачественных новообразованиях относят острую лейкемическую трансформацию, сосудистые осложнения (тромбоз и кровоизлияние) и последствия недостаточности костного мозга [24, 38, 46, 73, 74, 107, 132].

МПН являются протромботическим состоянием, в патофизиологии которого ведущим фактором является состояние гиперкоагуляции и застой из-за повышенного синусоидального давления. У пациентов с МПН с синдромом Бадда-Киари обнаружение JAK-2 V617F в эндотелиальных клетках, выделенных из печеночных венул, предполагает, что эндотелиальные клетки и гематопоэтические клетки могут происходить из общих стволовых клеток-предшественников. Предполагается, что экспрессия JAK-2 V617F в эндотелиальных клетках может приводить к несоответствующей активации эндотелиальных клеток, тем самым способствуя тромбогенной поверхности у пациентов с МПН. Идентификация мутации JAK-2 V617F, присутствующей почти у всех пациентов с ИП и примерно в 50% случаев с ЭТ или ПМФ, внесла значительный вклад в обнаружение МПН. Тестирование на эту мутацию в настоящее время стало важной частью обследования пациентов с портальным венозным тромбозом при отсутствии цирроза или злокачественных новообразований гепатобилиарной системы. Тем не менее, биопсия костного мозга также часто требуется, поскольку отсутствие мутации JAK-2 не исключает наличия МПН [73, 81, 86, 88, 95, 102, 136].

Обычно считается, что патогенез облитерирующей портальной венопатии связан с венозным тромбозом либо в результате первичного процесса в мелких сосудах, либо распространяется из внепеченой части воротной вены с последующей реканализацией. Таким образом, высокая частота тромбоза воротной вены у пациентов с МПН может объяснить развитие облитерирующей портальной венопатии. Это важно, поскольку, тромбоз воротной вены ассоциируется с увеличением частоты кровотечений из ВВ, что подтверждается данным исследованием [44, 46, 53, 60, 72].

Развитие тромбоза воротной вены, особенно у молодых людей, может быть первым проявлением лежащей в основе МПН. Однако диагностика МПН у этих пациентов может быть затруднена, поскольку типичные признаки в периферической крови (например, повышенный гемоглобин или тромбоциты) могут отсутствовать из-за гиперспленизма или других проявлений ПГ [21, 44, 54, 63, 85, 116].

Одной из причин повышения синусоидального давления в печени, приводящего к развитию ПГ, является синдром Бадда – Киари (СБК), характеризующийся обструкцией печеночного венозного оттока при отсутствии правожелудочковой недостаточности или констриктивного перикардита. Обструкция может располагаться на уровне малых или крупных печеночных вен или в надпеченочной части нижней полой вены (НПВ), но не включает синдром синусоидальной обструкции (печеночную веноокклюзионную болезнь). СБК рассматривается как многофакторное заболевание, в основе которого лежат различные протромботические состояния. В 84% случаев выявляется тромбофилия [33, 55, 56, 65]. На долю миелопролифеетивных новообразований по разным данным приходится от 35 до 50%, фактор V Лейдена является вторым по частоте встречаемости фактором и обнаруживается в 12–31% случаев, третье место занимает АФЛ и составляет около 15% пациентов с СБК. Среди прочих причин выделяется пароксизмальная ночная гемоглобинурия, унаследованные дефициты протеинов С и S, дефекты антитромбина, болезнь Бехчета, саркоидоз [6, 20,

67, 107, 126, 132]. Оральные контрацептивы и беременность так же являются причиной развития СБК в 20% случаев [51, 65]. Недавний мета-анализ показал, что у женщин СБК может развиться как во время беременности, так и послеродовом периоде.

СБК часто встречается у женщин детородной возрастной группы, что вызывает сложности во время беременности. Распространенность СБК во время беременности и послеродового периода колеблется от 3,8 до 21,5%. Традиционно беременность у этих женщин не поощрялась. Существует риск прогрессирования тромбоза, развития асцита, болевого синдрома. Несмотря на это, исследование Rautou et al. показали, что у женщин, которые наблюдаются, получают АКТ, беременность не должна быть противопоказана, так как исход у матери и у плода после 20-й недели беременности хорошие [25, 55, 59, 70, 76, 89].

СБК имеет различные формы течения, от фульминантного до хронического. Бессимптомные формы составляют примерно 15%, обусловлены сохранением проходимости некоторых печеночных вен и НПВ или с большими внутрипеченочными или внепеченочными коллатералями. Основными проявлениями СБК являются боли в животе, асцит, гепатоспоеномегалия, явления ПГ, а при остром некрозе - печеночная недостаточность. Тромбоз внепеченочной части воротной вены развивается примерно у 15% пациентов. При длительном течении заболевания развивается гепатоцеллюлярная карцинома. Неинвазивные методы визуализации, такие как ультразвуковая допплерография, МСКТ или магнитно-резонансная томография (МРТ) являются основными методами диагностики. Диагноз основан на выявлении закупорки печеночного венозного оттока. Основой в лечение СБК является АКТ. Даже если у пациента нет симптомов рекомендуется немедленное назначение антикоагулянтов. В качестве начального лечения назначают низкомолекулярный гепарин (НМГ). Также к консервативным методам лечения относят коррекцию факторов риска тромбоза, диуретическую

терапию и профилактику ПГ. Рекомендовано быстрое выявление и лечение основных заболеваний, явившихся причиной развития СБК. При непротяженном стенозе печеночных вен или НПВ выполняют чрескожную транслюминальную ангиопластику, являющуюся эффективным и безопасным методом для восстановления физиологического печеночного оттока с или без стентирования. Трансъюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт (ТИПС) рекомендуется пациентам, у которых не удалось добиться хорошего контроля ПГ после лечения антикоагулянтами и ангиотерапии. У 10–20% пациентов, несмотря на различные методы лечения, происходит прогрессирующее повреждение печени, в таких случаях выполняется трансплантация печени [55, 56, 65, 76, 89, 118, 131].

Варикозное кровотечение (49–85%) и спленомегалия (63–88%) являются наиболее распространенными проявлениями ВПГ у детей. Средний возраст первого кровотечения составляет около 3,8–5,2 года. У детей с перинатальными факторами риска, которые тщательно отслеживаются в специализированных учреждениях, со случайным обнаружением спленомегалии, гиперспленизма или других признаков ПГ, внепеченочная портальная венозная обструкция диагностируется до эпизодов кровотечения [48, 66, 117, 121]. В отличие от этого, в развивающихся странах постановка диагноза в основном откладывается до среднего возраста 6,3–9,3 года, пока у детей не возникают рецидивирующие ПЖК. В отличие от пациентов с циррозом печени, при НЦПГ кровотечения хорошо переносятся ввиду сохранения синтетических функций печени. Гиперспленизм обычно наблюдается до 85%, но чаще всего протекает бессимптомно. Асцит присутствует у 4% детей и у 21% взрослых и часто является транзиторным, связанным с эпизодом кровотечения, недостаточностью роста и гипоальбуминемией. Персистирующий асцит обычно наблюдается на поздних стадиях заболевания, как следствие длительно существующей ПГ с последующим прогрессирующим ухудшением функций печени. Описываются минимальные признаки энцефалопатии, чаще развивающейся

после шунтирующих операций и с течением времени при прогрессировании заболевания и ухудшении функционального состояния печени [71, 112, 121].

Помимо развития ВПГ вследствие тромбоза воротной вены, отмечаются не менее грозные осложнения, проявляющиеся ишемией кишечника и портальной билиопатией. Портальная билиопатия – это изменения билиарной системы, развивающиеся у пациентов с тромбозом воротной вены в результате её кавернозной трансформации. Сформированные коллатерали, а именно панкреато-дуоденальные вены и вены общего желчного протока, которые образуют в его стенке 4 сообщающихся венозных сплетения, расширяются и сдавливают холедох, который идет совместно с воротной веной, что приводит к расширению желчные путей выше. По аналогии с ВВ пищевода вариксы могут выбухать в просвет желчного пузыря и при разрыве приводить к кровотечению. Длительное сдавление вызывает хроническое воспаление и ишемию, что приводит к образованию рубцов на стенке желчного протока, вызывая фиброзный тип портальной билиопатии, вызывающий одиночные или множественные сегментарные стриктуры, которые, возможно, необратимы. Частота портальной билиопатии наиболее высока у пациентов с внепеченочной венозной обструкцией (80–100%) в отличие от цирроза (0–33%) и идиопатической ПГ (9–40%), хотя большинство (62–95%) протекает бессимптомно. У пациентов с портальной билиопатией отмечается желтуха, желчная колика, боли в животе и рецидивирующий холангит, чаще с увеличением возраста, давностью заболевания, холедохолитиазом и нарушениями функции печени. В целом у 4–10% пациентов развиваются такие осложнения, как холедохолитиаз, холангит и вторичный билиарный цирроз [69, 71].

1.2. Особенности течения внепеченочной портальной гипертензии при беременности

По разным данным, около 15-25% пациентов с НЦПГ - женщины детородного возраста, которые могут забеременеть. В настоящее время

отмечается тенденция к увеличению числа беременных женщин с ВПГ. Это можно объяснить совершенствованием методов диагностики и лечения основного заболевания, позволяющим добиться устойчивой компенсации состояния этих больных [16, 93, 102]. В отличие от пациенток, страдающих циррозом печени, при НЦПГ беременность наступает значительно проще, за счет того, что фертильность сохранена и заболевание чаще протекает бессимптомно, так как существующий цирроз приводит к метаболическим и гормональным нарушениям, ановуляции и аменореи. Также на это влияет и то, что цирроз печени и ПГ развиваются в более позднем возрасте, преимущественно после беременности. Несмотря на то, что женщинам с НЦПГ гораздо легче забеременеть, число неудачных беременностей и развитие осложнений встречается довольно часто [2, 22, 140]. Это обусловлено возникающими тромбозами на фоне исходной гиперкоагуляции, приводящими к фетоплацентарной недостаточности, задержке роста плода, выкидышам [39, 130]. Поэтому наиболее часто пациентки первоначально обращаются к акушеру-гинекологу в связи с привычным не вынашиванием. Им проводится комплексное лабораторное и инструментальное исследования, которые выявляют наличие ПГ, а также различные тромбофилии [17, 22, 23, 26, 28, 41, 130]. А дальше встает вопрос о возможности планирования беременности и безопасности её сохранения.

Ряд авторов склонны утверждать, что гемодинамические изменения, возникающие во время беременности, существенно влияют на течение ПГ, в частности на степень выраженности ВВ. Гемодинамические изменения обусловлены увеличением объемом циркулирующей крови (ОЦК), увеличением сердечного выброса на 30-50% (за счет увеличения ударного объема и частоты сердечных сокращений) и снижением системного сосудистого сопротивления в результате действия прогестерона и развития плацентарного сосудистого русла. Всё это приводит к гипердинамическому состоянию с повышенным пульсовым давлением. Однако, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что при нормально

протекающей беременности, не смотря на увеличение ОЦК, происходит увеличение объема кровотока по маточной артерии, в то время как по воротной вене и сосудам печени кровоток не изменяется. Наиболее «критическим» периодом является 28-32 неделя беременности, когда наблюдается максимальная нагрузка на сердечно-сосудистую систему. Если беременная миновала этот период без кровотечения, то нагрузка при родах не представляет опасности, и родоразрешение может быть осуществлено естественным путем. Спорным остается положение о влиянии беременности на уровень давления в брюшной полости. Несмотря на то, что многие авторы считают, что происходит повышение внутрибрюшного давления, объективного подтверждения данному мнению нет [83]. Ранее проведенное исследование в нашей клинике позволило установить, что беременность не оказывает существенного влияния на степень ВВ [2, 3].

Наиболее значимое влияние оказывает течение основного заболевания, степень его компенсации, а также тот факт, что беременность связана с повышенным риском тромбоза, который примерно в шесть раз выше, чем у небеременных женщин [130, 139]. В условиях МПН усиливается риск тромбоза, что увеличивает риск сосудистых осложнений, включая венозную тромбоэмболию и окклюзию плацентарного кровообращения [39, 118, 136].

Беременность переводит гемостатическую систему в состояние гиперкоагуляции, которое усиливается на протяжении всей беременности и достигает максимума к сроку. В частности, наблюдается значительное изменение коагуляции с увеличением активности факторов VII, VIII, X и фактора фон Виллебранда, а также заметным увеличением фибриногена. Маркеры образования тромбина, такие как протромбин F1 и 2 и комплексы тромбин-антитромбин, также увеличиваются. Также наблюдается заметное снижение антикоагулянтной и фибринолитической активности, включая снижение уровня протеина S и приобретенную резистентность к активированному протеину С [36, 53, 78, 97, 135]. Наиболее частой формой

приобретенной тромбофилии является АФЛ. Обычно это диагностируется у пациента ретроспективно после артериального или венозного тромбоза (или осложнения беременности у женщин). Среди женщин с повторным невынашиванием беременности (определяемым как три или более последовательных прерывания беременности на ранних сроках) у 10–20% обнаруживается АФЛ [4, 6, 17, 18, 39, 43, 93, 113].

Очень важно выявление ПГ до зачатия, а также во время беременности, так как это существенно влияет на исход беременности и возникновение возможных осложнений. Наиболее грозное и часто встречающееся из них — это кровотечение из ВВ пищевода и желудка. Иногда первый эпизод кровотечения из ВВ может возникнуть во время беременности [2, 105]. Всем пациентам с ПГ в обязательном порядке должна выполняться эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Эндоскопическое исследование позволяет определить не только наличие и локализацию ВВ, но и оценить степень их расширения, состояние стенки вены и слизистой оболочки пищевода и желудка, выявить сопутствующую патологию и стигматы угрозы кровотечения из ВВ.

В отечественной литературе ВВ оцениваются по классификации предложенной А.Г. Шерцингером в 1983 году [13]:

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.

Классификация ВВ желудка по типам в зависимости от локализации:

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

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

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

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

К стигматам кровотечения относятся признаки васкулопатии - изменений слизистой такие как «красные маркеры»: «пятна красной вишни», «супервариксы», гематоцистные пятна, телеангиэктазии, а также наличие воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода и желудка (эрозивный, эрозивно-язвенный гастрит и/или эзофагит). Васкулопатия встречается реже (5 против 11%) у взрослых с внепеченочной обструкцией в отличие от пациентов с циррозом печени.

К факторам риска развития гастроэзофагеальных кровотечений у беременных с ПГ являются:

- ВВ пищевода и желудка 3 степени;
- ВВ пищевода и желудка 2 степени при наличии патологических изменений слизистой пищевода и желудка;
- кровотечение из ВВ пищевода и желудка в анамнезе

В ранее выполненных работах не была получена связь возникновения кровотечений от срока беременности, а также значимого увеличения ВВ на фоне беременности. Однако, было установлено, что риск развития кровотечения из ВВ пищевода и желудка возрастает в послеродовом периоде.

Все пациенты, даже если перед беременностью не было ВВ, должны пройти ЭГДС для оценки варикозного расширения во втором триместре. Выполнение эндоскопического исследования в целом безопасно во время беременности, при этом основным риском является гипоксия плода от седативных препаратов или позиционирования. Доказано, что регулярный скрининг на гастроэзофагеальный варикоз с последующими надлежащими профилактическими мерами значительно снижает риск кровотечений во время беременности [5, 31]. Отмечено, что чаще диагностируются крупные

вены в пищеводе, изолированные вены в желудке встречаются в 6% случаев у пациентов с внепеченочной обструкцией. Кровотечение из ВВ желудка, особенно IGV1, является менее частым, но сильным. В большинстве случаев внепеченочной обструкцией сопровождается повторяющимися, хорошо переносимыми кровотечениями из ВВ пищевода.

Неконтролируемое кровотечение из ВВ часто тяжелое и непредсказуемое и может привести к летальному исходу в 30% случаев [5, 31, 124].

К другим осложнениям, которые часто встречаются во время беременности, являются: преэклампсия с развитием синдрома HELLP (hemolisis - гемолиз, elevated liver enzimes - повышение уровня печеночных ферментов, low playelet count - снижение числа тромбоцитов), асцит, портопульмональный синдром, внутрипеченочный холестаз, фетоплацентарная недостаточность, задержка роста плода, антенатальная гибель плода (АГП), маточные кровотечения, тромбоэмболические осложнения, гнойно-септические заболевания [130, 94].

Тромбоз является основной причиной материнской заболеваемости во время беременности. Частота венозной тромбоэмболии, связанной с беременностью, колеблется от 0,71 до 1,72 на 1000 родов, что соответствует 1,1 смерти на 100 000 пациентов [35, 141]. Медицинские состояния, связанные со значительно повышенным риском венозной тромбоэмболии во время беременности, включают тромбофилию (51,8%), случаи тромбозов в анамнезе (24,8%) и АФЛ (15,8%). Уровень материнской смертности у женщин с ПГ колеблется от 2 до 18%. Перинатальная смертность также может достигать 11–18% и в основном связана с преждевременными родами или ограничением роста плода [6, 15, 120, 127, 128].

1.3. Методы лечения внепеченочной портальной гипертензии

Термин «портальная гипертензия» был впервые использован в 1905 году Гилбертом и Вейларе. В 1927 году Смит и Ховард представили истории болезни 5 пациентов с ВПГ, которая привела к их смерти от кровотечения из

ВВ. В то время основной причиной возникновении тромбоза воротной вены и, как следствие, ПГ являлся омфалит, что было выяснено Hsia и Gillis в 1955 году. Развитие клинических проявлений у детей были хорошо задокументированы. После неонатальной инфекции и тромбоза воротной вены происходит внезапное повышение давления в воротной вене более чем на 30 см, и вскоре появляется ВВ, спленомегалия и образования асцита. Потеря белков в асцитической жидкости, кровотечения из ВВ, приводят к анемии и задержке роста. Печень в основном в норме. В последующем при реканализации тромбоза воротной вены, развитии кавернозной трансформации, а также венозных коллатералей, происходит преодоление блока, что временно уменьшает проявления ПГ, ВВ пищевода уменьшаются, и кровотечение останавливается. Таким образом, уменьшается образование асцита, увеличивается вес и возобновляется рост. Однако с анатомическим ростом человека коллатеральное кровоснабжение становится недостаточным, в связи с чем ПГ начинает прогрессировать и возникают кровотечения из ВВ [2, 111, 113].

Ранее для диагностики применялась рентгенография верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которая часто, но не всегда, позволяла выявить «червивые, изъеденные молью, зазубренные» поражения, которые представляли варикозные узлы, обычно расположенные в дистальной трети пищевода. ЭГДС была незаменима при обнаружении ВВ, источника кровотечения. Определялось давление в воротной вене с помощью пункции селезенки. Эта процедура была достаточно опасной и проводилась непосредственно перед операцией. Проводилась и спленопортограмма, чтобы дифференцировать внутрипеченочное и внепеченочное заболевание и указать, какие венозные коллатерали можно использовать для шунтирования.

У детей в основном проводилось оперативное лечение в виде шунтирования для уменьшения ПГ и кровотечения из ВВ пищевода. Однако считалась, что ее проведение лучше отложить до тех пор, пока человек не станет достаточно взрослым, чтобы у него развились крупные сосуды и

коллатерали для анастомоза. До этого проводилась поддерживающая терапия гематиновыми препаратами и переливанием крови. Временные процедуры, такие как использование вазопрессина, двойной баллонной трубки для тампонады пищевода и чреспищеводной или трансторакальной перевязки ВВ, использовались для остановки кровотечения. Чаще всего выполнялся мезокавальный шунт с использованием верхней брыжеечной и нижней полой вены в виду его меньшей склонности к тромбированию. Многим до беременности выполнялась спленэктомия с формированием спленоренального шунта. Хотя спленоренальный шунт, по различным данным, давал только временное улучшение, поскольку часто развивалась обструкция после операции [100,101,102]. Для успеха необходимо наличие обширной проходимой селезеночной вены. Портокавальный шунт не применялся из-за обструкции воротной вены.

Впервые описал беременность у женщины с «тромбофлебитической спленомегалией» В.А. Голубев в 1952 году и пришел к выводу, что беременность увеличивает риск возникновения кровотечений и рекомендовал прерывать беременность на ранних сроках [2, 42, 134]. В 1957 году Кампельмахерг сообщает о беременности у женщины с ВПГ из-за врожденного стеноза воротной вены и делает вывод об опасности декомпенсации ПГ при беременности. Считалось, что таким пациенткам следует избегать беременности, а если беременность наступала, то следовало делать аборт. При сохранившейся беременности лучшем вариантом было выполнение кесарево сечения со стерилизацией. Однако уже в 1963 году после ряда наблюдений Гордон и Джонстон пришли к выводу, что пациентам с ВПГ можно разрешить самопроизвольные роды с помощью щипцов под проводниковой анестезией. В 1965 году Ярвинен и его группа пришли к выводу, что беременность представляет собой небольшую опасность для пациентки, если ранее было выполнено оперативное лечение [2, 3]. М.Д. Пациора (1969) также считала, что беременность может быть разрешена только после успешного хирургического лечения, эффективность которого

оценивалась по степени редукции ВРВ в пищеводе и желудке и отсутствию кровотечений из них [10, 14]. Чаще применялось прошивание вен. R.E. Hermann (1967) сообщил, что трансторакальное прошивание ВРВ пищевода и желудка было выполнено дважды в течение беременности у больной с ВПГ. Однако кровотечения рецидивировали в послеоперационном периоде и прекратились только после прерывания беременности на 6 месяце. R.R.Varma (1977) сообщил об успешном выполнении трансторакального прошивания ВРВ при продолжающемся кровотечении у 2 беременных [64].

Новый этап в лечении и профилактике кровотечений из ВВ у беременных был связан с использованием эндоскопических методов. В 1982г. S.E.Hedberg высказался о целесообразности применения эндоскопического склерозирования для профилактики и лечения кровотечений у беременных с ПГ. Эндоскопическое лечение явилось серьезной альтернативой хирургическим методам при лечении острых кровотечений. R.Kochar (1990) эффективно применил эндоскопическое склерозирование этиловым спиртом при кровотечениях из ВВ у 2 беременных с ВПГ. Полная облитерация ВВ была достигнута за 5 сеансов, рецидивов ПЖК не наблюдалось. При этом не было отмечено неблагоприятного влияния на мать и плод. N. Aggarval (2001) успешно использовал эндоскопическую склеротерапию для гемостаза у 17 беременных с ВПГ [15, 16, 111]. Эффективность и безопасность применения эндоскопического склерозирования при кровотечении из ВРВ пищевода и желудка у беременных также была показана в ряде других работ [3, 7, 57]. Эндоскопические методы пополнили арсенал методов лечения и в настоящее время многими авторами рассматриваются как методом выбора при лечении острого кровотечения из ВВ пищевода и желудка, а также для профилактики кровотечения из ВВ [7, 50]. Эндоскопическое лечение включает склеротерапию и лигирование, которые считаются одинаково эффективными для эрадикации ВВ [27]. Согласно двум рандомизированным контролируемым исследованиям и нескольким когортным исследованиям из Индии, а также европейским исследованиям, лигирование по сравнению со

склерозированием позволяет быстрее эрадицировать варикозные узлы, имеет меньше осложнений и меньшую частоту рецидивов кровотечений, но большую частоту рецидива образования варикозных узлов [47, 68, 90]. Установлено, что беременность на фоне ПГ протекает благоприятнее и с меньшими осложнениями, если была проведена первичная профилактика кровотечений с помощью эндоскопического лигирования или склеротерапии. Даже при отсутствии предшествующего кровотечения из ВВ первичная профилактика должна проводиться женщине, планирующей беременность из группы риска. Эндоскопические вмешательства безопасны и могут быть выполнены во время беременности. Доказано, что у пациенток, перенесших эндоскопическое или хирургическое лечение до зачатия, эпизодов кровотечения из ВВ почти не наблюдалось. В основном осложнения возникают у женщин, которым диагноз ПГ выставляется во время беременности, и им также рекомендовано выполнение либо лигирования либо склеротерапии [12].

Согласно соглашениям Baveno VII, эндоскопическое лигирование рекомендовано для лечения острого кровотечения из ВВ пищевода. Пациентам с неконтролируемым кровотечением, не реагирующим на склеротерапию и лигирование ВВ, требуется хирургическое вмешательство [36, 37]. Показанием к операции во время беременности является неконтролируемое или рецидивирующее кровотечение из ВВ пищевода и желудка, неэффективность эндоскопических методов гемостаза или кровотечение из эктопических участков. В основном выполняются шунтирующие операции, которые способствуют уменьшению ВВ пищевода и желудка, размеров селезенки, явлений гиперспленизма, но имеется риск минимальной печеночной энцефалопатии, гломерулонефрита, легочной артериовенозной фистулы и асцита. Также имеется риск развития тромбоза шунта, рецидивов кровотечений из ВВ.

В рандомизированном контролированном исследовании в Индии было выполнено сравнение шунтирующих или эндоскопических операций. Была

показана сравнимая смертность и неудача терапии при обоих методах, более высокая частота рецидивов кровотечений и необходимость гемотрансфузий при эндоскопической склеротерапии [47, 108]. Однако по мнению большей части специалистов, если имеются вены, на которых возможно провести шунтирование, и достаточный опыт у оперирующего хирурга, то лучше применять шунтирующие операции. Такая тактика помогает восстановить темпы роста детей, уменьшить развитие ВВ, повысить нейрокогнитивную активность и предотвратить ухудшение портальной билиопатии.

Предпочтительным хирургическим шунтом при внепеченочной портальной венозной обструкции является шунт Meso-Rex, который декомпрессирует верхнюю брыжеечную вену в левую ветвь портальной вены через аутологичный трансплантат. Этот шунт восстанавливает печеночный портальный кровоток самым близким физиологическим образом и в конечном итоге защищает печень от исчезновения паренхимы. Шунт Meso-Rex стал стандартной операцией у детей с внепеченочной портальной венозной обструкцией [71]. Нефизиологические портосистемные шунты все еще во всем мире являются наиболее распространенными операциями, выполняемыми при внепеченочной портальной венозной обструкции, к которым относятся различные спленоренальные шунты [8]. Ранее многим до беременности выполнялась спленэктомия с формированием спленоренального шунта. При этом спленоренальный шунт по различным данным давал только временное улучшение, поскольку часто развивалась обструкция после операции. Для успеха необходимо наличие обширной проходимой селезеночной вены. Портокавальный шунт не применялся из-за обструкции воротной вены. Достаточно мало сообщений о выполнении шунтирующих операции во время беременности. По последним данным спленэктомия возможна во время беременности у женщин с рефрактерной иммунной тромбоцитопенической пурпурой, разрывом аневризмы селезеночной артерии и травмой селезенки.

Многие авторы сходятся во мнении, что спленэктомия до беременности без шунтирования не должна выполняться. Операции, такие как деваскуляризация и прошивание вен желудка или спленэктомия, применяемые ранее для неконтролируемых проливных или рецидивирующих кровотечений или при неудачных шунтирующих операциях, либо в виду отсутствия пригодных для шунтирования вен, по мнению ряда авторов в настоящее время устарели, что связано с достижениями в области эндоскопических и рентгенологических методов и почти не применяются в западных странах. Очень редко при НЦПГ может потребоваться трансплантация печени. Это связано с печеночной недостаточностью, вторичной по отношению к исчезновению паренхимы, что составляет около 20% в течение 20 лет. В двух исследованиях при идиопатической ПГ упоминались случаи трансплантации печени: асцит (62%), печеночная энцефалопатия (31%), спонтанный бактериальный перитонит (19%) и гепатопульмональный синдром (12%). Хотя даже с появлением декомпенсации показатели MELD (Model for End Stage Liver Disease - система подсчета баллов для оценки терминальных стадий заболеваний печени и прогноза жизни у пациентов с конечной стадией печеночной недостаточности) во время трансплантации являются удивительно низкими [69, 72]. Новым витком в лечение ПГ является выполнение трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунтирования – метод эндоваскулярной коррекции ПГ, заключающийся в наложении портосистемного анастомоза между печеночной и воротной венами. Данное вмешательство является малоинвазивным и является достаточным эффективным методом лечения проявлений ПГ [7, 11, 12, 24, 138].

В связи с нехваткой исследований по НЦПГ, отсутствия рекомендация, тактика лечения НЦПГ, профилактика кровотечений из ВВ основываются на принципах лечения ПГ при циррозе печени. Поэтому в последнее время ТИПС стало чаще выполнятся у пациентов с НЦПГ с достаточно хорошими результатами.

Показанием к выполнению ТИПС является:

-рецидивирующие кровотечение и неэффективность медикаментозных и эндоскопических методов лечения

-рефрактерный асцит

-прогрессирующая печеночная недостаточность

Недавнее международное многоцентровое ретроспективное исследование показало 80% двухлетнюю выживаемость у пациентов с идиопатической ПГ, получавших ТИПС. Кроме того, ТИПС достаточно эффективно и при хроническом тромбозе ВВ, но не всегда выполнимым из-за технических проблем, связанных с введением сосудистого протеза в кавернематозные вены, что может поставить под угрозу среднесрочную проходимость и эффективность стента. Остается до конца не решённый вопрос о сроках проведения АКТ и ее показаний. Некоторые считают, что АКТ не нужна, так как постановка стента и повышение скорости кровотока компенсирует эффекты, вызванные протомботическими факторами и риски тромбоза невысоки. Хотя они не исключают применение антикоагулянтов при высоких протромботических рисках. Другие же настаивают на пожизненной АКТ у пациентов с тромбозом ВВ и высоких рисках кровотечения [96].

Было проведено ряд ретроспективных исследований, в которых сравнивалось применение ТИПС у пациентов с НЦПГ и циррозом печени с сопоставимой функцией печени. Пациенты из групп полностью соответствовали друг другу. Результаты исследования показали, что пациентам с НЦПГ, которым был выло выполнено ТИПС по поводу кровотечения из ВВ, имели аналогичный риск прогрессирования ПГ (дальнейшее кровотечение и дисфункцию шунта), но более низкий риск осложнения заболевания печени. Показатель смертности был значительно ниже у пациентов с НЦПГ (11 против 36% соответственно). Также явления энцефалопатии были меньше замечены в группе пациентов с НЦПГ. При этом показатели печеночной функции, дисфункции стента, частота

кровотечений, возникших после вмешательства, была идентичной в обеих группах. Значимым фактором являлся тип стента и его диаметр. Доказано, что оптимальным диаметром является 8 мм - при большем отмечено нарастание явлений энцефалопатии. Таким образом, ТИПС является достаточно хорошо себя зарекомендовавшим методом лечения НЦПГ. В сравнительных исследованиях, где рассматривались так же прошивание вен желудка со спленэктомией (в том числе и лапароскопические), эндоскопические методы лечения и медикаментозная терапия, он превзошел по вторичной профилактике кровотечения из ВВ [11, 24, 84, 98, 138].

Первое упоминание о применение ТИПС у беременных было опубликовано в 1998 г. Немецкими специалистами было выло выполнено ТИПС женщине с циррозом печени, ПГ и рецидивирующими кровотечениями из ВВ пищевода на 20 неделе беременности. В исследование была продемонстрирована эффективность ТИПС при кровотечениях, его возможность выполнения во время беременности и безопасность для плода. Поскольку органогенез и критическое развитие мозга завершаются ко второму триместру, а уровни излучения, используемые во время рентгеноскопической установки ТИПС, обычно примерно на 5 мГр, что значительно ниже порогового значения 50 мГр для повышенного риска пороков развития плода, выполнение ТИПС во время беременности не несет серьезной угрозы матери и плоду. В последующем появлялись сообщения о единичных случаях выполнения ТИПС у беременных с циррозом печени, а в 2014 году было впервые опубликовано описание двух беременностей у женщины с НЦПГ ранее перенесшую ТИПС [62, 77, 82, 96,]. Хоть ТИПС и является хорошо зарекомендовавшим себя методом лечения ПГ, но в связи малой осведомленностью врачей, страхов о безопасности выполнения во время беременности, необходимость соответствующего оснащения и квалификации специалиста, его применение весьма ограничено у беременных, особенно с НЦПГ.

Учитывая имеющиеся данные, можно сделать выводы, что ТИПС - достаточно эффективный метод лечения и профилактики кровотечений из ВВ и может быть спасительной процедурой, когда медицинские и эндоскопические методы лечения оказались безуспешными [118,119]. Беременность не является абсолютным противопоказанием и ТИПС возможно выполнять пациенткам во втором триместре беременности [120]. Частичная эмболизация селезеночной артерии иногда предлагается в качестве относительно безопасной альтернативы спленэктомии при гиперспленизме. Однако влияние на улучшение клеточных линий носит лишь временный характер, а синдром постэмболизации практически универсален [71]. Чрескожная чреспеченочная транс-селезеночная варикозная эмболизация с использованием склерозантов, клея или спиралей иногда проводится у пациентов с опасным для жизни варикозным кровотечением, особенно когда кровотечение происходит из изолированного варикоза желудка. К малоинвазивным методам лечения относится также, и баллон-ассистированная ретроградная трансвенозная окклюзия (Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration - BRTO) с помощью которой блокируется кровоток в развившихся коллатералях. Данный метод достаточно эффективен у пациентов с выраженными ВВ желудка, для которых эндоскопические вмешательства малоэффективны. Выполнение BRTO приводит к увеличению кровотока в воротной вене, следовательно и ПГ, в результате чего развивается портальная гипертоническая гастропатия (встречается в 5-13% случаев), асцит (до 44%) и гидроторакс (до 8%). Поэтому выполнение данного метода ограничено у пациентов с рефрактерным асцитом. С другой стороны, у данных пациентов имеет место сниженная перфузия печени, а после BRTO восстанавливается сниженный портальный кровоток, что приводит к улучшению функции печени. Частота повторного кровотечения после BRTO колеблется от 0% до 20%, тогда как для ТИПС частота в 6 и 12 месяцев колеблется от 11% до 29% и от 11% до 31% соответственно, энцефалопатия развивается очень редко. BRTO стал

альтернативным методом лечения, особенно среди пациентов, которым противопоказан ТИПС. По данным некоторых исследований эрадикация вен в желудке после процедуры варьирует от 50 до 100% [98, 119, 142]. Обобщая вышеизложенную информацию, можно сделать вывод, что при планировании беременности у пациентки с ПГ и наличием ВВ показано выполнение хирургического вмешательства в объеме шунтирующей операции, либо эндоскопическое лигирование или склерозирование. Во время беременности спасительным методом является эндоскопическая перевязка с хорошим долгосрочным результатом.

К лекарственной терапии, которая применяется в качестве первичной и вторичной профилактике кровотечений из ВВ, относятся вазопрессоры, аналоги соматостатина, бета-адреноблокаторы, антикоагулянты. Неселективные бета-адреноблокаторы снижают портальное давление, уменьшая сердечный выброс и вызывая вазоконстрикцию. Основный риск использования их во время беременности – это возможность развития ограничения роста плода, брадикардии плода, гипогликемии новорожденных, также они противопоказаны при повышенном риске отслойки плаценты. Хотя некоторые авторы полагают, что применение бета-адреноблокаторов считается безопасным во время беременности. Есть несколько исследований, в которых на протяжение всей беременности женщины принимали данные препараты. Во многих исследованиях идет противопоставление применение бета-адреноблокаторов и выполнение эндоскопического лечения, как метода профилактики кровотечения из ВВ. Часто при кровотечении из ВВ используется «Октреотид», хотя безопасность его применения у беременных недостаточно изучена [124, 72]. Согласно консенсусу Baveno VII, те же принципы, которые относятся к вазоконстрикторным препаратам, эндотерапии и пропранололу, применимым к цирротической ПГ, должны применяться к пациентам с НЦПГ с варикозным кровотечением. Вазоконстрикторы должны быть начаты рано. Для вторичной профилактики кровотечения использование неселективных

бета-адреноблокаторов в одном рандомизированном контролируемом исследовании у взрослых с НЦПГ имеет сравнимую эффективность с эндоскопическим лигированием [19, 36, 71]. Большой вопрос в терапии вызывает назначение АКТ, как в общем при НЦПГ, так, в частности, и при беременности. Помимо этого, некоторые авторы отмечают риск для плода при применении АКТ. Какова вероятность развития кровотечения из ВВ пищевода и желудка при проведении АКТ? Учитывая тот факт, что при имеющемся гиперспленизме развивается умеренно-тяжелая тромбоцитопения, прогрессирующая беременность располагает к возникновению кровотечения из ВВ. С одной стороны, назначая АКТ, мы лечим и профилактируем тромбоз, что снижает давление в венах и снижает риск развития кровотечения, с другой стороны назначение АКТ повышает риск кровотечений. Во многих исследованиях не было выявлено разницы в частоте развития кровотечений у пациентов, которым была назначена АКТ по сравнению с контрольной группой, которым АКТ не проводилась. В большом проведенном исследование в Нидерландах, которое было основано на длительном наблюдение за пациентами, получающих АКТ с ПГ причиной которой являлось МПН, было установлено, что нет прямой связи между длительным применением антикоагулянтов и риском варикозного кровотечения. В более ранних отчетах также было показано, что лечение антикоагулянтами не увеличивает риск или тяжесть кровотечения. Для лечения тромбоза воротной вены используются прямые антикоагулянты, они имеют некоторое преимущество по сравнению с витаминными антагонистами - не требуется постоянный лабораторный контроль. В проведенных исследованиях выявлено, что назначение антикоагулянтов в профилактических дозах не провоцируют кровотечения, наоборот – отмена антикоагулянтов способствует тромбозу и возникновению кровотечения (как вследствие увеличения давления в венах, так и возникновения транзиторной гипокоагуляции). Большинство склоняется к необходимости ведения беременности при НЦПГ на АКТ, дабы предотвратить новый тромбоз. Хотя

в некоторых исследованиях беременность велась без назначения антикоагулянтов и эпизоды тромбозов на протяжении беременности не были зафиксированы. В связи с чем было принято решение о назначении АКТ при наличие значимых факторов риска тромбоза. В тоже время у некоторых пациенток в послеродовом периоде развился тромбоз воротной вены, на основании чего был сделан вывод, что поскольку послеродовый период является периодом высокого риска по тромбоэмболическим осложнениям и пациенты с НЦПГ склонны к тромбозу, НМГ должны назначаться в профилактической дозе в послеродовом периоде минимум на 6 недель. При проведении рандомизированных исследованиях у пациентов с тромбозом воротной вены при применении АКТ наблюдалась реканализация тромбоза в половине случаев. Также было установлено, что применение АКТ безопасно при имеющемся риске развития кровотечений из ВВ пищевода и желудка, а также в некоторых случаях и при эпизодах кровотечения. Роль АКТ при хронической внепеченочной портальной венозной обструкции до конца не ясен, тем не менее, пациентам с протромботическими состояниями рекомендуется пожизненная тромбопрофилактика [19, 43, 60, 71, 73, 127].

1.4. Аневризмы селезеночной артерии при внепеченочной портальной гипертензии

Последнее время в литературе стали чаще появляться сообщения, посвященные АСА, являющимися одной из причин развития НЦПГ. АСА достаточно редкая патология, распространенность составляет от 0,01% до 10,4%, и они встречаются случайно на 0,78% ангиограмм и у 7,1% пациентов с цирротической ПГ [133]. АСА является наиболее частой из всех встречающихся висцеральных аневризм и составляет 60% всех случаев [21, 69]. Частота АСА при НЦПГ неизвестна. Впервые АСА описал Боссье в 1770 г [92, 119]. В 1999 году в английской литературе было опубликовано сообщение о 100 случаях разрыва АСА во время беременности, только в 14% исход для матери и плода был успешным. Обзор: Самопроизвольный разрыв аневризмы селезеночной артерии во время беременности. У женщин АСА

диагностируется в четыре раза чаще чем у мужчин. Преимущественно встречается у женщин детородного возраста (58%), а также у кого в анамнезе были неоднократные беременности [21, 106]. В 95% случаев протекает бессимптомно, диагностируется как случайная находка во время исследования. В диагностики в основном используется УЗИ, как наименее инвазивное и безопасное. КТ с контрастным усилением и МРТ дают более полную информацию по топографии за счет трехмерной оценки, однако, использование этих методов несколько ограничено в виду возможного отрицательного влияния на плод. Хотя не было зарегистрировано ни одного неблагоприятного воздействия на плод, Национальный совет по радиологической защите рекомендует не использовать МРТ в первом триместре. Также не подтверждено и тератогенное воздействие при использовании КТ во время беременности, поскольку доза облучения обычно слишком низкая, чтобы вызывать такие эффекты. Золотым стандартом в диагностики АСА является прямая катетерная ангиография, хотя она требует артериальной пункции, что является достаточно инвазивным вмешательством и более оправдано используется при дальнейшем хирургическом вмешательстве [29].

АСА, хоть и очень редкое явление, но имеет важное клиническое значение, так как связано с высокой вероятностью самопроизвольного разрыва, что составляет от 3% до 9% в общей популяции и выше у женщин (от 20% до 50%) [133]. Разрыв АСА во время беременности связан с уровнем материнской и внутриутробной смертности 70% и 90% соответственно. Если в общей популяции смертность составляет 25% в случае разрыва аневризмы, то случаи разрыва непропорционально возрастает до 75% среди беременных женщин со смертностью плода 95%. Гибель плода обычно возникает в результате гиповолемии и шока. Чаще всего разрыв АСА приходится на третий триместр беременности [29, 49, 58, 61, 99, 108, 115, 119].

Существуют различные теории формирования аневризм, однако в большинстве случаев причина АСА неизвестна. Формирование аневризмы

основывается на структурной патологии соединительной ткани артериальной стенки, которая необходима для обеспечения целостности просвета сосуда. Предложения Тримбла и Хилла остаются актуальными даже сегодня, когда они предположили, что аневризматическое расширение артерии является результатом двух факторов: слабости артериальной стенки и повышения артериального давления (1942 г.). К предрасполагающим факторам относят врожденные аномалии, наследственные заболевания сосудов и соединительной ткани, ПГ, травмы и инфекции, воспалительные процессы и дегенеративные заболевания артерий. Артериосклероз редко является первичным причинным фактором. Считается, что существует тесная связь между беременностью и образованием аневризмы. Было высказано предположение, что усиление висцерального кровотока и гестационных гормонов во время беременности патологически изменяет структуру артериальной стенки, в результате чего происходит разрушение внутренней эластичной пластинки, а также фрагментация эластичных волокон и потеря гладких мышц. Кроме того, наблюдается фибродисплазия с недостаточным образованием эластина [119]. Основное влияние оказывают такие гормоны как эстроген и прогестерон, которые приводят к гистологическому изменению артериальной стенки, к дегенерации и аневризматической дилатации [53]. Релаксин, секретирующийся на поздних сроках беременности, влияет на эластичность селезеночной артерии. У пациенток с ПГ гормоны, такие как альдостерон и ренин, также могут вызывать истончение артериальной стенки. Все эти дегенеративные процессы приводят к выпячиванию стенок, особенно на бифуркациях, где поддерживающие гладкие мышцы и эластичные пластинки относительно редки. К физиологическим изменениям во время беременности, усиливающим нагрузку на артериальную стенку, относятся: усиление сердечного выброса, увеличение объема крови. Это приводит к усилению кровотока, застою в портальной системе и селезеночному артериовенозному шунтированию. Сочетание этих изменений значительно увеличивают

предрасположенность к образованию аневризмы, а суммарные эффекты данных факторов с каждой последующей беременностью повышают не только частоту образования аневризм, но и их разрыв [61, 106].

Одной из причин развития ПГ, не связанной с хроническим заболеванием печени или тромбозами, является селезеночная артериовенозная фистула. Впервые селезеночная артериовенозная фистула упоминается в сообщениях Вигерта в 19 веке. В основном они возникают после разрыва селезеночной артерии в соответствующую вену, но их происхождение может быть врожденным, травматическим (ятрогенным или случайным) или даже инфекционным. Чаще всего клинически они протекают бессимптомно, но из-за формирующихся гемодинамических изменений в виде повышения давления в воротной вене, достаточно быстро развивается ПГ с последующим ПЖК. Также возможны боли в верхних отделах живота, диарея, асцит, возникновение сердечной недостаточности на фоне гипердинамического состояния кровотока. В 30% случаев возможно выслушивание шума в брюшной полости «машинного типа». Основным и наиболее точным методом визуализации является селективная селезеночная артериография, которая позволяет точно локализовать сосудистую аномалию и оценить коллатеральный кровоток. Рекомендуемым методом лечения является транскатетерная артериальная эмболизации, являющаяся наиболее эффективной и безопасной, не требующая спленэктомии. В этом случае успешный контроль кровотечения из ВВ и прекращение гиперкинетического кровотока в портальной системе достигаются путем избирательной катетеризации и отсоединения соответствующих металлических спиралей, способствующих стойкому тромбозу. Хирургическое же вмешательство часто сопряжено с техническими трудностями доступа и потенциально возможными осложнениями из-за дистального участка поражения, спаек и многочисленных портальных коллатералей [21].

Большинство АСА имеют диаметр около 3 см и, как правило, являются мешотчатыми, изолированными и расположены в средней или дистальной

части селезеночной артерии, часто в области бифуркации артерии. Обзор: Самопроизвольный разрыв аневризмы селезеночной артерии во время беременности. АСА размером более 2,5 см называются гигантскими, размером 10 см и более встречаются крайне редко [125]. НЦПГ, вторичная по отношению к АСА, достаточно редко описывается в литературе. Имеются сообщения о пациентах с множественными АСА (до 20% случаев), являющимися причиной развития ПГ и массивной спленомегалии. Внешняя компрессия селезеночной вены, вызванная аневризмами, приводит к венозному застою и тромбозу селезеночной и воротной вены [123].

АСА обычно протекает бессимптомно, однако у некоторых пациентов может быть боль в эпигастрии или левом подреберье, иногда иррадиирует в левый бок или левое плечо (симптом Кера), симптомы ПГ. Крайне редко развивается инфаркт селезенки из-за эмболизации сгустком. В редких случаях аневризма может разорваться в желудок, вызывая кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [123]. Основным осложнением аневризмы является её разрыв, в результате которого возникает критическое состояние, проявляющееся внезапной болью, гипотонией и коллапсом с высокой вероятностью смерти матери и плода. Хотя разрыв может произойти в любое время во время беременности и непосредственно в послеродовом периоде, 69% случаев встречаются в третьем триместре. Как правило, разрыв считается маловероятным при АСА <2,5 см, однако также сообщалось о разрыве более мелких аневризм [128]. В обзоре литературы, включающим 32 пациента с АСА Jennifer Fong На с соавторами продемонстрировали, что в половине случаев разрывов АСА диаметр составил менее 2 см, причем самый маленький разрыв был при 0,5 см [124]. До 20% пациенток с ПГ имеют неразорвавшиеся АСА. Риск разрыва, как правило, составляет от 3% до 5% и увеличивается во время беременности до 20%. Предполагается, что ПГ является провоцирующим фактором риска разрыва во время беременности [128,129]. В 25% случаев разрыв происходит в два этапа, так называемый «двойной разрыв» или «двухстадийный разрыв».

Это объясняется буферным эффектом, оказываемым тромбированным большим сальником, так что кровотечение остается разделенным на уровне отверстия Уинслоу. Хотя этот латентный период варьируется по продолжительности (от нескольких часов до нескольких недель), он неизбежно будет сопровождаться сердечно-сосудистым шоком и внезапной смертью, вызванной разрывом в брюшной полости. Впервые эту последовательность описал Брокман в 1930 году. Она проявляется в 20–25% случаев. Это повышает шансы на выживание, поскольку экономит дополнительное время для постановки диагноза и проведения соответствующего лечения. Одновременно перераспределение материнского кровотока ставит под угрозу васкуляризацию плаценты и как исход тяжелую гипоксию плода [133].

Лечение АСА может быть сложной задачей, требующей взвешенного подхода в виду отсутствия стандартизированных рекомендаций относительно лечения АСА у беременных. Прежде всего, это связано с отсутствием рандомизированных исследований, поскольку сама болезнь встречается крайне редко [71]**.** Нет единого мнения относительно ведения бессимптомных случаев. Предполагается, что аневризмы размером более 2 см, ассоциированные с высоким риском разрыва, являются показанием к хирургическому вмешательству. При этом АСА следует незамедлительно лечить у пациентов из группы высокого риска, к которым относятся женщины детородного возраста, а также должно быть проведено лечение аневризм менее 2 см у беременных женщин. Выбор метода лечение аневризмы зависит от места поражения, возраста пациента, операционных рисков и клинического состояния. Сохранение селезенки должно быть рассмотрено в лечение АСА [69, 92, 106, 108].

В лечение следует использовать минимально инвазивные методы, которые могут включать транскатетерную эмболизацию, чрескожную ангиографическую эмболизацию или лапароскопическую перевязку или резекцию. В отличие от хирургических методов, транскатетерная

эмболизация артерий — это менее инвазивная, быстрая и эффективная процедура с относительно низким риском, которую можно легко применить независимо от расположения аневризмы. Это не требует спленэктомии, что позволяет избежать иммунологического дефицита и риска возникновения сепсиса. Нинчери и его коллеги предлагают транскатетерную эмболизацию или чрескожную эмболизацию применять во время беременности, чтобы срочно остановить кровоизлияние. Хотя до настоящего времени не было найдено сообщений в литературе, где эти методы лечения использовались при разрыве АСА во время беременности. Стандартным остается хирургическое лечением – иссечение, перевязка, резекция и анастомоз. Уровень смертности составляет от 0,5% до 1,3%. Вмешательство может быть выполнено как лапароскопически, так и открыто. Спленэктомия рекомендуется при аневризмах дистального отдела селезеночной артерии из-за риска вторичного некроза. В случае диагностики АСА у беременной женщины оптимальным временем для операции является начало второго триместра, поскольку эмбриогенез завершен и размер матки не влияет на мобилизацию аневризмы. Хотя лапароскопическая резекция аневризмы и спленэктомия были успешно выполнены и в третьем триместре. Выбор операции определяется расположением аневризмы на селезеночной артерии. Когда они происходят в проксимальных сегментах или средней трети артерии, все, что требуется, — это простая перевязка без реконструкции артерии, при условии наличия достаточного количества коротких желудочных сосудов для обеспечения коллатерального кровотока и предотвращения инфаркта селезенки. Аневризмы, расположенные в воротах селезенки или в дистальной трети селезеночной артерии, лучше всего резецировать и выполнить спленэктомию. В случае спонтанного разрыва аневризмы требуется немедленное лечение, целью является немедленная реанимация и прекращение кровотечения, которое обычно происходит через лапаротомию кесарева сечения. В этих случаях обычно применяется спленэктомия с перевязкой селезеночной артерии. Спленэктомия для

гемостаза во время беременности описана в литературе более чем у 100 пациенток. Более того, пациентам с НЦПГ, гиперспленизмом даже показано выполнение спленэктомии. По результатам обзора, разрыв АСА у беременных женщин является неотложной ситуацией, и быстрое хирургическое вмешательство является золотым стандартом лечения, гарантирующим 75% выживаемость матери и плода [21, 49, 58, 61, 69, 92, 99, 106, 108, 115, 119].

Беременность, ассоциированная с ПГ, является уникальной проблемой, требующей специализированного подхода для предотвращения потенциально опасных для жизни осложнений, таких как ПЖК. Очень важно понимать влияние беременности на ПГ и наоборот, чтобы избежать таких неблагоприятных исходов, как для матери, так и для плода. Необходимо отдельно выделять когорту пациентов с НЦПГ, в виду того, что подход к их обследованию и лечению существенно отличается от такового при ПГ в исходе цирроза печени. Это прежде всего основывается на патогенезе данного заболевания, а также развитии возможных осложнений. В настоящее время алгоритм лечения женщин с ВПГ окончательно не разработан, отсутствует единая тактика лечения. Данная проблема является актуальной и требует дальнейших исследований и разработки единых подходов к лечению.

Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данная работа проводилась на базе лаборатории экстренной хирургии и портальной гипертензии ФГБУ РНЦХ им. академика Б.В. Петровского (директор – академик РАН, профессор, д.м.н. Котенко К.В., зав. отд. – д. м. н. Манукьян Г.В.), совместно с родильным отделением ГБУЗ ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ (главный врач - д.м.н. Габриелян А.Р., зам. гл. врача по акушерско-гинекологической помощи - д.м.н. Апресян С.В.), институтом акушерства ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России (директор - академик РАН, профессор, д.м.н. Сухих Г.Т.. директор института акушерства - профессор, д.м.н. Шмаков Р.Г.) в период с 2010 года по 2022 год.

2.1. Материалы исследования

Дизайн исследования представляет собой ретроспективный и проспективный анализ историй болезни пациенток с ВПГ, в анамнезе у которых были беременности (Рисунок 1).

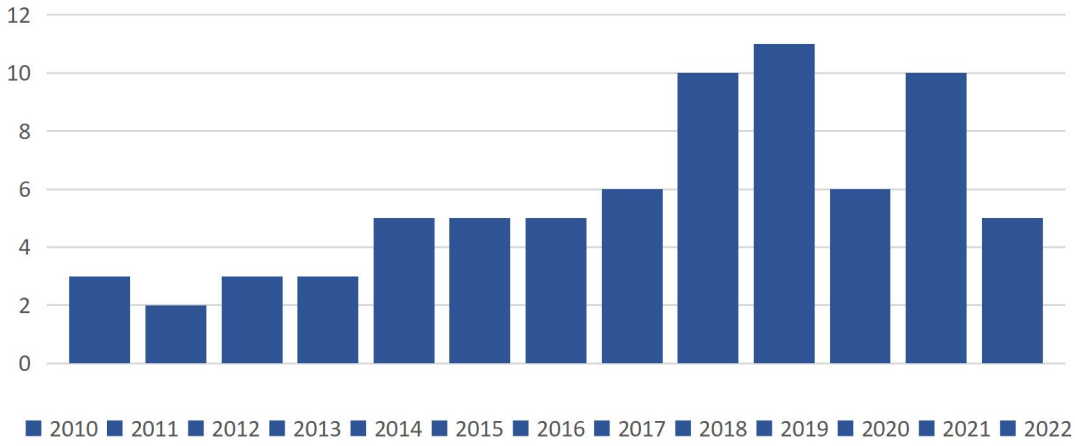

Рис. 1. Количество наблюдаемых беременных с ВПГ в лаборатории экстренной хирургии и портальной гипертензии с 2010 по 2022 год.

За последние годы отмечена тенденция к увеличению числа беременных женщин с ВПГ.

Отбор пациенток для исследования производился с учетом следующих критериев.

Критерии включения:

1. Синдром ВПГ, подтвержденный данными обследования
2. Женщины с ВПГ, в анамнезе у которых были беременности
3. Наличие подтвержденной наследственной или приобретенной тромбофилии

Критерии исключения:

1. Наличие цирроза печени и/или другого поражения (диффузного или очагового) паренхимы печени

2. Наличие онкологического процесса любой локализации

В исследование было включено 73 женщины. Для оценки результатов обследования и лечения пациентки были разделены на две основные группы в зависимости от ведущего этиологического фактора возникновения ВПГ. В первую группу были включены пациентки с различными видами наследственной тромбофилии, во вторую группу - с МПН. Всего в исследование было включено 54 (74%) пациентки с наследственной тромбофилией и 19 (26%) с МПН. Возраст беременных колебался от 23 до 43 лет (Таблица 1).

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту в зависимости от этиологии заболевания.

Показатель	Категории	Заболевание		p
		1 группа	2 группа	
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 при наступлении беременности в первой группе составил 29 ± 4 года, во второй группе - 33 ± 4 года. В результате сравнения выявлено различие - возраст пациенток во второй группе был несколько выше, чем в первой. Полученные данные можно объяснить тем, что МПН развиваются в более позднем возрасте в отличии от пациенток с

наследственной тромбофилией, у которых ПГ чаще развивалась в детском возрасте (46,3%). Бывает, что диагностика МПН происходит после нескольких неудачных беременностей, не сразу развивается ВПГ, поэтому и возраст отличается от первой группы.

Пациентки поступали под наше наблюдение на различных сроках беременности, в плановом и экстренном порядке. 21 женщина (28,8%) поступила под наше наблюдение уже будучи беременной: 5 в 1 триместре, 10 во 2 триместре, 6 в 3 триместре. Некоторые наблюдались с детства хирургами, кто-то гематологами. Длительно наблюдающиеся пациентки при планировании беременности предварительно консультировались портальным хирургом, по требованию выполнялись оперативные вмешательства для коррекции ВПГ. В дальнейшем консультации проводились каждый триместр, перед родами и раннем послеродовом периоде. Особую настороженность вызывали пациентки, поступающие на поздних сроках беременности, ранее не обследуемые, с высокими рисками развития ПЖК. Подход к их лечению отличался и носил индивидуальный характер.

2.2. Методы исследования

Всем поступающим выполнялся стандартный объем обследований. Проводился подробной сбор жалоб, анамнеза заболевания, преморбидного фона, в том числе гинекологический анамнез. Особое внимание уделялось этиологии ПГ, сроку давности и течению заболевания, наличию ВВ в пищеводе и желудке, эпизодам ПЖК в анамнезе, а также выполняемых ранее оперативных вмешательств для коррекции ПГ. Выполнялся физикальный осмотр, применялись основные лабораторные (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма) и инструментальные методы исследования (УЗИ, ЭГДС). Все пациентки были консультированы и наблюдались гематологами во время беременности.

В общем анализе крови (ОАК) оценивался уровень гемоглобина, количество тромбоцитов, лейкоцитов и пр. По уровню тромбоцитов диагностировался синдром гиперспленизма, гематологами контролировался

прием циторедуктивной терапии, её эффективность. По биохимическим показателям крови оценивалось функциональное состояние печени (общий белок, альбумин, общий билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), креатинин, мочевина, натрий, калий). Выполнялась коагулограмма, включающая основные показатели коагулирующей активности крови (фибриноген, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), D-димер) и тромбоэластография.

Для верификации причины развития ВПГ проводилось комплексное обследование на наличие фонового протромботического состояния (наследственных и приобретенных тромбофилий). Исследование полиморфизма генов свертывающей системы крови выполнялось с помощью молекулярногенетического исследования ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). С помощью данного исследования диагностировались различные генетические нарушения: мутация G20210A гена II фактора (протромбина), мутация G506A гена V фактора, полиморфизмы генов ингибитора активатора плазминогена (PAI-I), генов ферментов фолатного обмена (MTHFR, метионинсинтазы и редуктазы метионинсинтазы), факторов свертывания V, VII и XII, фибриногена, тромбоцитарного рецептора фибриногена, тромбоцитарного гликопротеина 1β, интегрина α-2, P-селектин-лиганда гликопротеина (CD 162). Диагноз наследственная тромбофилия устанавливался при обнаружении гомо- или гетерозиготной мутации одного из первых 3 перечисленных генов. Либо выявления сочетания 4 и более других полиморфизмов, сочетание мутаций генов ферментов фолатного обмена с верифицированным повышением уровня гомоцистеина в крови (гипергомоцистеинемия), наличие дефицита естественных антикоагулянтов (антитромбина, протеинов «С» и «S»). Для подтверждения МПН выполнялась ПЦР-диагностика полиморфизма V617F JAK-2. С целью верификации диагноза выполнялась трепанобиопсия

красного костного мозга (подвздошной кости). Диагностика АФЛ 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.

Ведущее место в диагностике ВПГ занимает УЗИ с допплерографическим исследованием сосудов органов брюшной полости (Рисунок 2).

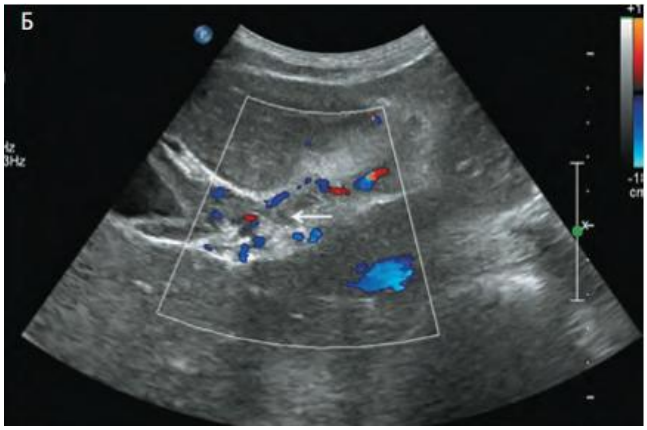

Рис. 2. Ультразвуковая картина кавернозной трансформации воротной вены (портальной каверномы). В воротах печени проекции воротной вены определяется конгломерат портопортальных коллатералей (стрелка) в режиме цветного допплеровского картирования.

Данный метод позволял оценить проходимость сосудов портальной системы, их диаметр, параметры кровотока. Помимо прочего, оценивались размеры и структура паренхимы печени, селезенки, поджелудочной железы и почек (в том числе с целью исключения опухолевого поражения), наличие асцита.

Обязательным методом исследования являлось ЭГДС. Эндоскопическое исследование осуществлялось с использованием эндоскопов «Olympus» (Япония). Методика выполнения ЭГДС не отличалась от принятой в клинике и подробно описана в работах А. Г. Шерцингера (1986), С. Б. Жигаловой (2011). Посредством эндоскопического исследования проводиться оценка ВВ: их наличие, локализация, размер, морфологические изменения слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. На

основании полученных результатов происходит установка диагноза, оценка степени выраженности вен, риска кровотечения, определение тактики лечения. Нами степень выраженности ВВ оценивалась по классификации, предложенной А.Г. Шерцингером в 1983 году (Рисунок 3).

Рис. 3. Классификация степени ВРВ пищевода и желудка (А.Г. Шерцингер, 1983г).

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 классифицировались по типам в зависимости от локализации (Рисунок 4).

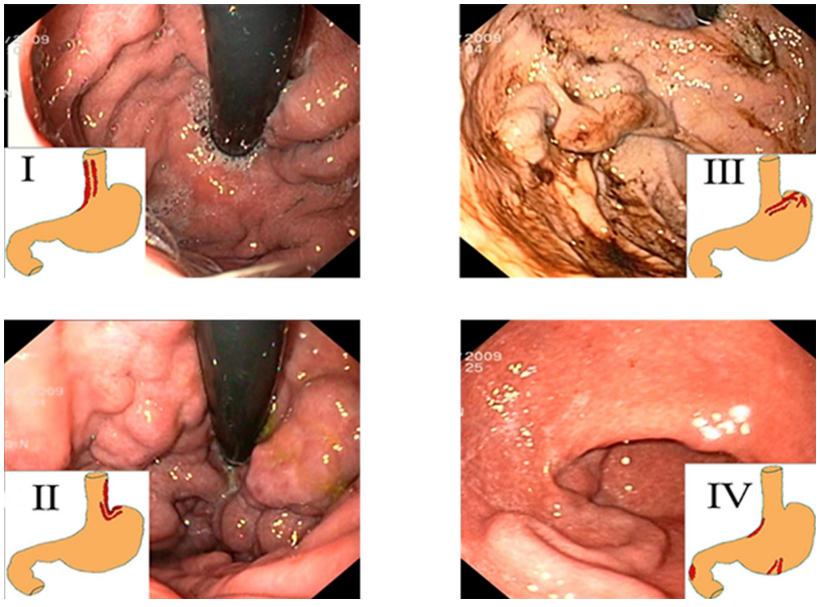

Рис. 4. Классификация ВВ желудка по локализации

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 обращают 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 (эрозивный, эрозивно-язвенный гастрит и/или эзофагит, гастропатия).

Выполнение эндоскопического исследования достаточно безопасно во время беременности. Основным риском является гипоксия плода от седативных препаратов или позиционирования. В нашем отделении ЭГДС выполнялась всем пациенткам как до и во время беременности, так и после родов. Экстренное ЭГДС выполнялась всем пациенткам с клиникой ПЖК при необходимости с последующим эндоскопическим гемостазом.

С целью оценки границ распространения тромбоза, более точного понимания топографической анатомии сосудов портальной системы, их синтопии с нижней полой веной и ее основными притоками, для определения возможности последующего выполнения хирургического вмешательства, проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (Рисунок 5).

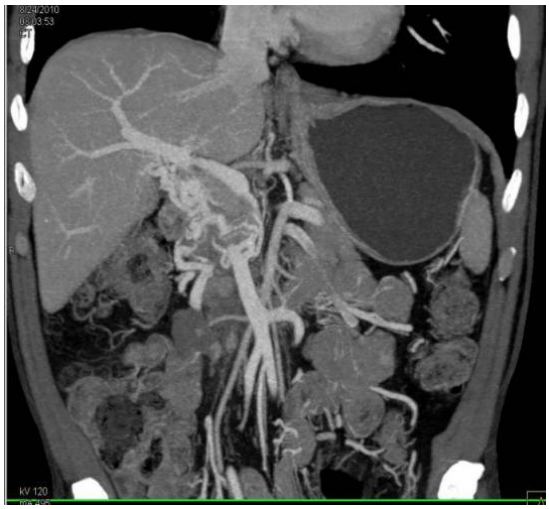

Рис. 5. Компьютерная томография. Тромбоз воротной вены с развитием портальной каверномы.

В исключительных случаях исследование выполнялось во время беременности. Показаниями послужили высокие риски возможных осложнений при наличии АСА. В основном исследование выполнялось в плановом порядке в ходе подготовки к операции для выбора метода хирургического лечения. Также тромбоз диагностировался при выполнении флебопортографии интраоперационно (Рисунок 6).

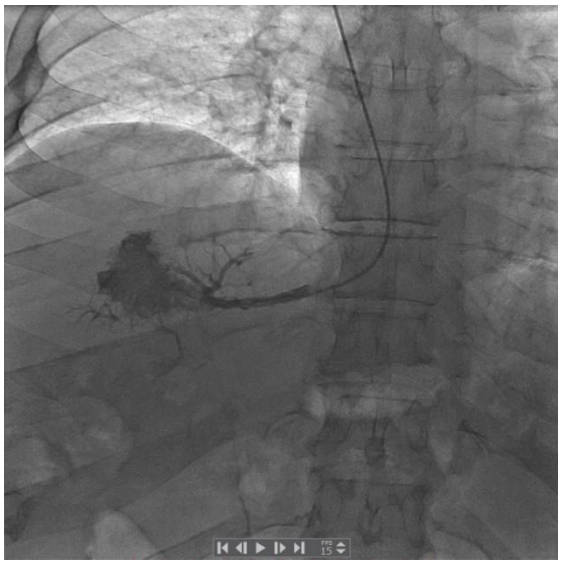

Рис. 6. Тромбоз правой печеночной вены при выполнении портографии.

Обязательны к выполнению и стандартные методы исследования: электрокардиография, рентгенография грудной клетки, эхокардиография, дуплексное сканирование вен нижних конечностей.

2.3. Методы лечения внепеченочной портальной гипертензии, направленные на профилактику и остановку пищеводно-желудочных кровотечений

Для лечения ВПГ применялись хирургические и эндоскопические методы лечения, а также консервативная терапия.

Пациентки с МПН под наблюдением гематолога получали циторедуктивную терапию препаратами группы гидроксикарбамидов. При планировании беременности циторедуктивную терапию прерывали, так она противопоказана, и переводили на препараты из группы интерферонов.

В работе рассматривается назначение АКТ при ВПГ, в частности при беременности, её эффективность, безопасность. В нашем исследовании большинство пациенток получали АКТ - 41 (56,2%). Терапия проводилась преимущественно НМГ. По показаниям применялись бета-блокаторы, аналоги вазопрессина. При кровотечениях выполнялась трансфузия плазмы.

При продолжающихся кровотечениях при неэффективности (или невозможности) выполнения эндоскопического гемостаза первично выполнялась постановка зонда-обтуратора Блекмора, с последующим оперативным вмешательством.

Методами инвазивной коррекции ПГ являются: эндоскопическое лигирование, портокавальное шунтирование, спленэктомия, прошивание ВВ пищевода и желудка, эндоваскулярная эмболизация сосудов портальной системы. Лечение проводили с учетом причины развития ВПГ, степени выраженности и локализации ВВ, наличия или отсутствия кровотечений в анамнезе, экстренность ситуации, беременность.

Наиболее радикальным методом коррекции ВПГ являются шунтирующие операции, которые нивелируют признаки ПГ – снижается портальное давление, происходит эрадикация ВВ в пищеводе и желудке. Выполнялись такие анастомозы как: спленоренальный, мезентерикокавальный методом бок в бок или со вставкой синтетического протеза. ПКШ выполнялось в плановом порядке до беременности

(преимущественно в детстве), или после родов. При невозможности технического выполнения ПКШ, коим являлся тромбоз сосудов, в первой группе выполнялось прошивание ВВ в желудке, и при необходимости спленэктомия. Во второй группе показаниями к проведению спленэктомии являлись: прогрессирующая спленомегалия с компрессионным синдромом, интоксикация, обусловленная огромной опухолевой массой, тяжелые гиперкатаболические симптомы, включая кахексию, глубокую анемию, рефрактерный гемолиз, тромбоцитопению, резистентную к традиционным методам терапии, обширные инфаркты селезенки с угрозой разрыва, высокие риски ПЖК из ВВ при невозможности или неэффективности других вмешательств. В послеоперационном периоде тромбоцитоз наблюдается примерно у 20% больных и ведет к увеличению риска развития тромбоза, поэтому после спленэктомии необходимо проводить циторедуктивную и антикоагулянтную терапию. Отдаленные осложнения, такие как гепатомегалия, лейкоцитоз, бластная трансформация, являются следствием естественного прогрессирования болезни. Выполнение лапароскопической спленэктомии при ПГ не рекомендуется к выполнению из-за больших рисков интраоперационных осложнений (массивная кровопотеря), больших размеров селезенки, множественных крупных венозных коллатералей (более 5 мм в диаметре), что затрудняет техническое выполнение.

Изолированное расширение ВВ пищевода является показанием к эндоскопическому лигированию. Также лигирование выполнется в экстренных случаях при кровотечениях из ВВ пищевода с целью гемостаза. Эндоскопическое лигирование является малоинвазивным и достаточно эффективным методом профилактики и остановки кровотечений из ВВ. Эндоскопическое склерозирование выполнялось в экстренных ситуациях - при кровотечениях из ВВ или постлигатурных эрозий на ВВ.

По показаниям выполнялась эндоваскулярная редукция селезеночного кровотока, для снижения портального давления, уменьшения проявлений

гиперспленизма. Для данной методики важна техническая оснащенность стационара, наличие опытного специалиста.

Статистическая обработка данных результатов обследования, полученных в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения выполнена с помощью статистического пакета «STATISTICA», версия 10.0.1011.6 (StatSoft, Inc., 2011).

Проверка данных на нормальность распределения осуществлялась путем вычисления критериев Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) и Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью срених арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутсвия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений процентных долей.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью, критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий).

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10), (критическое значение вероятности отвергнуть нулевую гипотезу было принято за $p < 0,05$. Если одно из значений в таблице сопряженности было <5, то применялся двусторонний точный критерий Фишера.)

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия ХИ-квадрат Пирсона.

ГЛАВА III ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

3.1. Особенности течения внепеченочной портальной гипертензии

Диагноз ВПГ устанавливался как в ходе обследования для поиска причины различных патологических состояний (кровотечения, тромбозы, асцит, неудачные беременности), так и как случайная находка. В первой группе у 25 женщин (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 5 (9,3%) вследствие тромбоза пупочной вены, у 4 (7,4%) была диагностирована портальная кавернома. В более позднем возрасте у 8 (10,9%) был абдоминальный болевой синдром на фоне развившегося тромбоза портальной системы. У остальных клиническая картина протекала бессимптомно. Во второй группе ВПГ диагностировалась после 18 лет, первыми проявлениями являлись изменение лабораторных показателей - тромбоцитоз, тромбоцитопения, асцит. Кровотечений в данной группе до беременности не было. Спленомегалия была выявлена в 100% случаях в обеих группах.

Проводилось исследование полиморфизма генов системы свертывания крови (Рисунок 7).

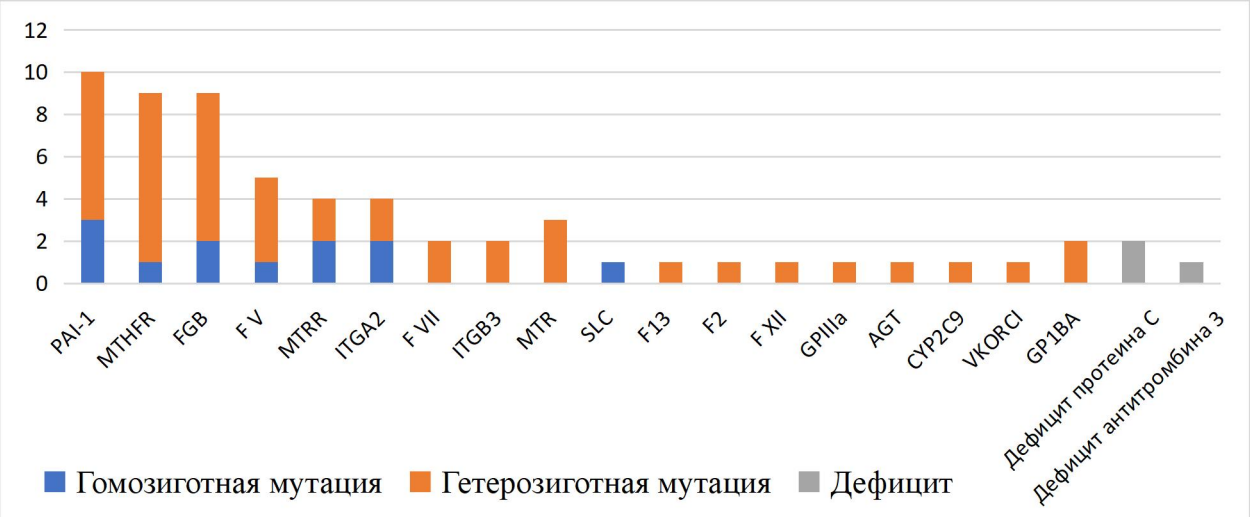

Рис. 7. Частота встречаемости генетических мутацией у пациенток с ВПГ.

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 8).

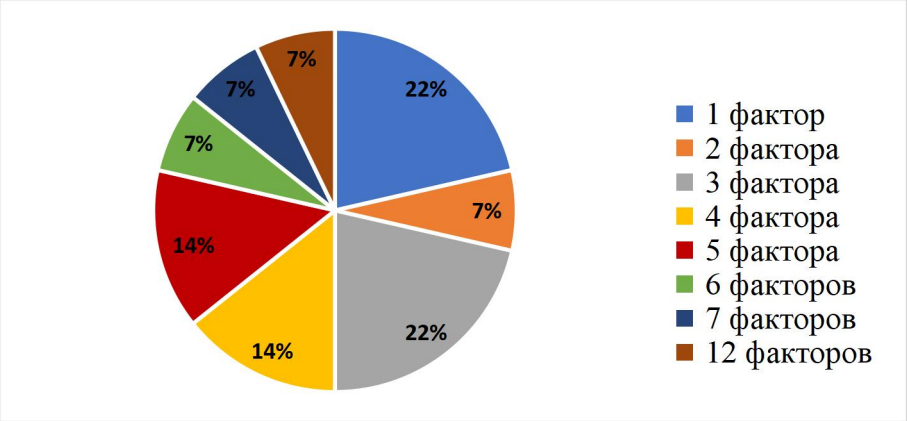

Рис. 8. Частота выявления сочетаний различных маркеров тромбофилии у больных с ВПГ.

При анализе нозологических форм Ph-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 JAK-2 . Помимо обследования на тромбофилии проводилось исключение АФЛ, СБК, так как они являются дополнительными протромботическими факторами. Из 73 наблюдаемых у 9 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): у 6 был СБК, у 2 АФЛ. У 2 женщин до беременности был асцит, у обоих был СБК (одна пациентка была из первой группы, другая из второй).

До беременности у 33 (45,2%) пациенток был диагностирован тромбоз портальной системы, у 12 (16,4%) была выявлена патология вен (сужение или окклюзия печеночных вен, компрессия или стеноз НПВ (Таблица 2).

Таблица 2. Патология сосудов портальной системы до беременности по группам

Показатели	Категории	Группа		p
		1 группа	2 группа	
Тромбоз до беременности	не было	25 (62,5)	15 (37,5)	0,014*
	был	29 (87,9)	4 (12,1)	
Патология вен	не было	48 (78,7)	13 (21,3)	0,067
	была	6 (50,0)	6 (50,0)	

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

Значимые различия по группам (используемый метод - Хи-квадрат Пирсона) связаны с причиной заболевания: при МПН на начале заболевания чаще диагностировалась патология венозной системы, тромботические осложнения развивались позже. У 16 пациенток (21,92%) тромбоза при обследовании зарегистрировано не было, однако, были признаки портальной гипертензии, выявлены генетические нарушения в свертывающейся системы крови. Вероятнее всего данные пациентки перенесли тромбоз, которой не был диагностирован, с последующей реканализацией без формирования портальной каверномы.

В связи с повышенной склонностью к тромбозам, назначалась АКТ (Таблица 3).

Таблица 3. Анализ назначения АКТ до беременности по группам.

Показатель	Категории	Группа		p
		1 группа	2 группа	
Прием АКТ до беременности	не принимали АКТ	49 (90,7)	15 (78,9)	0,227
	принимали АКТ	5 (9,3)	4 (21,1)	

До беременности АКТ получало 9 (12,3%) женщин. При сравнении групп статистически значимых различий (p = 0,227, используемый метод -

точный критерий Фишера) выявлено не было. Из 9 получаемых АКТ, только у 4 в анамнезе был тромбоз, а у 1 патология вен.

Эпизоды кровотечений из ВВ пищевода и желудка до беременности были только в первой группе у 19 (26,0%) женщин, из них 17 было оперировано. Всего до беременности операции были у 36 (49,3%) пациенток (Рисунок 9).

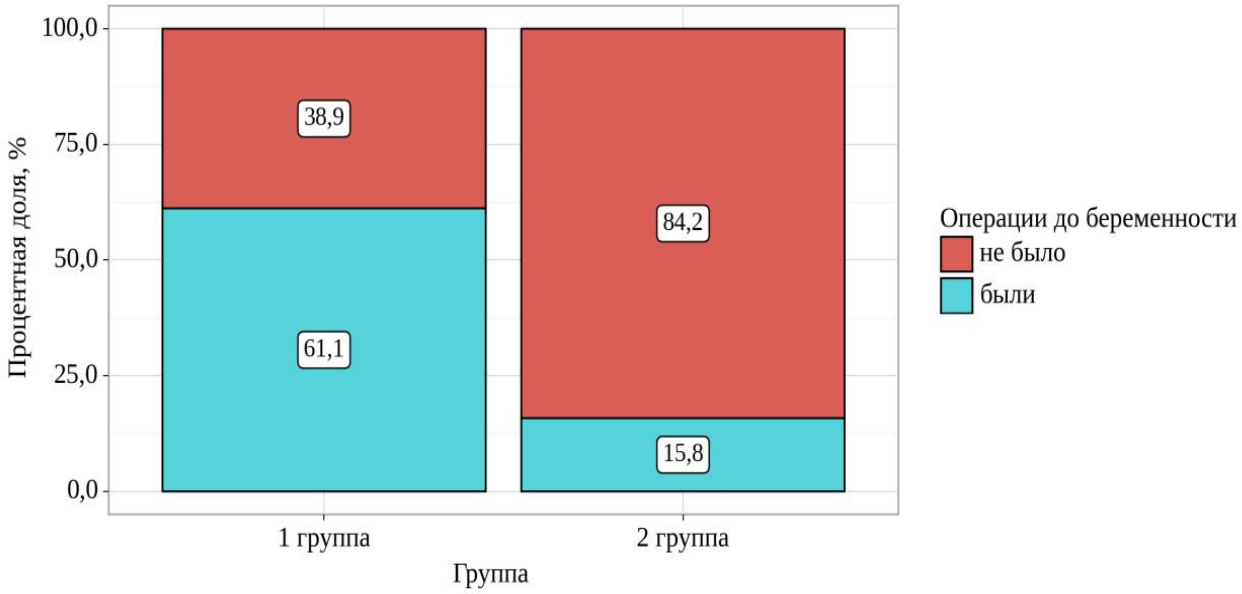

Рис. 9. Оперативная активность по группам.

Активность во второй группе была ниже в 8,381 раза, по сравнению с первой группой (ОШ = 0,119; 95% ДИ: 0,031 – 0,460), различия были статистически значимыми (p = 0,001, используемый метод - точный критерий Фишера). Полученные данные связаны с различной тактикой по группам (во второй группе предпочтение отдавалось консервативной терапии), а также отсутствием эпизодов ПЖК у пациенток во второй группе.

Стоить отметить, что в первой группе наблюдение хирургами осуществлялось с раннего детства. До 18 лет было оперировано 20 пациенток (27,4%) (Таблица 4).

Таблица 4. Операции, выполненные в детском возрасте.

Операции	До 10 лет	С 11 до 18 лет
ПКШ	13	5
Гастротомия	2	1
Спленэктомия	2	0
Лигирование	1	1
Склеротерапия	2	0
Всего оперированных пациенток	15	5

Из 13 пациенток (17,8%), которым было выполнено ПКШ в возрасте до 10 лет включительно, 4 потребовалось повторное шунтирование в связи с тромбозом анастомоза (сроки варьировали от 2 до 19 лет). У некоторых пациенток, которым в детстве было выполнено ПКШ, в последующем ВВ выявлено не было. Во 2 группе наблюдение обязательно осуществлялось гематологами, всем проводилась циторедуктивная терапия, которая при наступлении беременности отменялась.

3.2. Течение беременности при внепеченочной портальной гипертензии

Особое внимание уделялось сбору акушерского анамнеза. У большинства были неоднократные беременности (Рисунок 10).

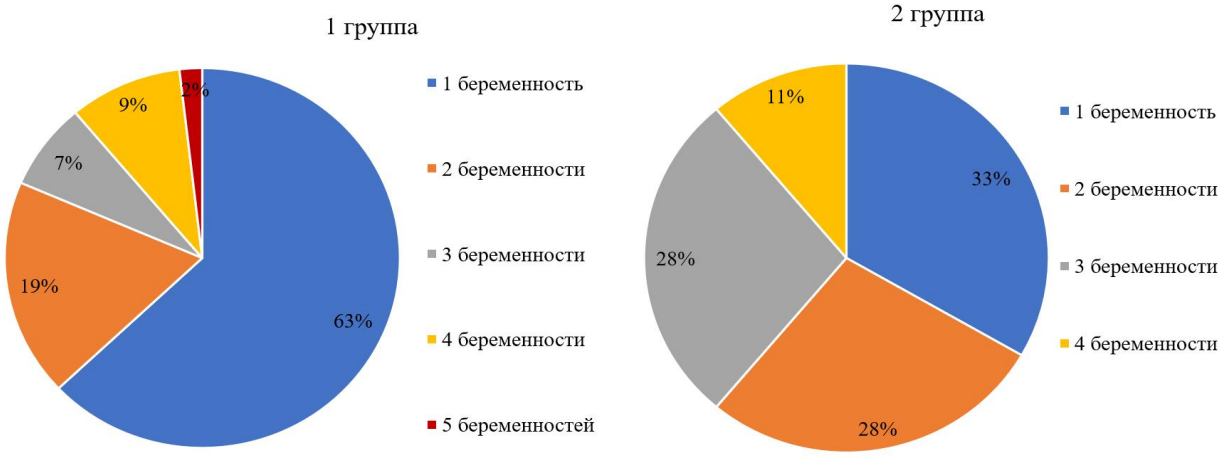

Рис. 10. Распределение пациенток по количеству беременностей

Во второй группе процент женщин, у которых в анамнезе было от 3 до 4 беременностей, превалирует, причем у всех были случаи неудачных беременностей. Всего у 29 женщин в анамнезе были неудачные беременности (39,7%): у 17 в 1 группе и у 12 во 2 группе. Замечено, что при МПН намного чаще (63,2% против 31,5%) были случаи замершей беременности. При ретроспективной оценке беременностей были выявлены следующие патологические состояния (Таблица 5).

Таблица 5. Патологии во время беременности.

Категории	1 группа	2 группа	Всего
Плацентарная недостаточность	4	2	6
Гестоз	4	5	9
ТЭЛА	1	0	1
Зуд	1	0	1
Угрозы выкидыша	6	0	6
Слабость родовой деятельности	2	1	3

Во время беременности у 8 пациенток (11,0%) в анамнезе были кровотечения из ВВ пищевода и желудка (Рисунок 11).

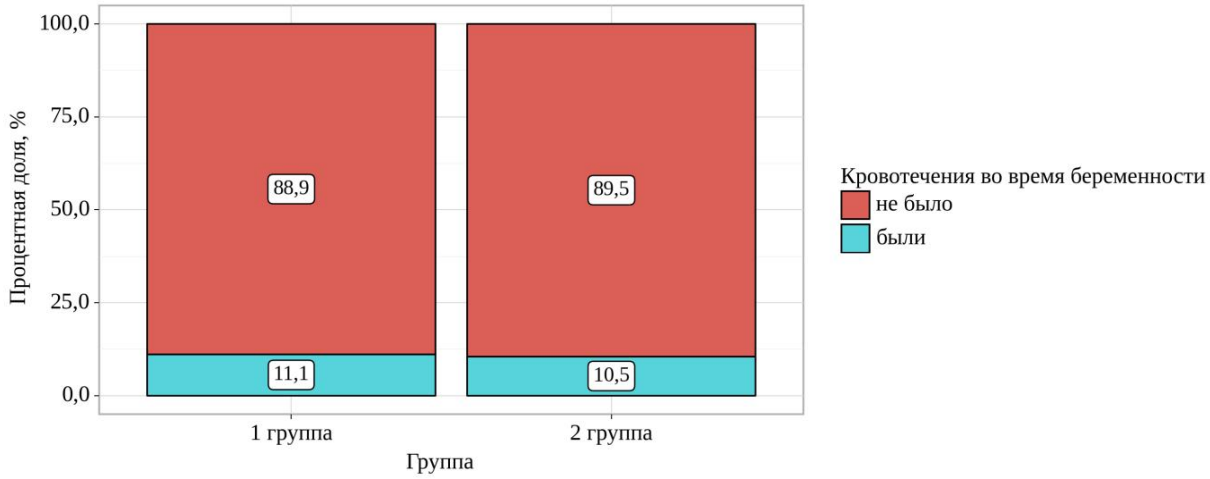

Рис. 11. Оценка эпизодов ПЖК во время беременности по группам.

При сравнении групп значимых различий выявлено не было (p = 1,000) (используемый метод: Точный критерий Фишера). При этом вероятность

развития кровотечения во 2 группе была ниже в 1,062 раз, различия не были статистически значимыми (ОШ = 0,941; 95% ДИ: 0,173 – 5,117). В первой группе во время беременности эпизоды кровотечений были у 6 женщин (11,1%), во второй у 2 (10,5%). Тактика по гемостазу по группам отличалась (Таблица 6).

Таблица 6. Методы остановки кровотечений из ВВ во время беременности по группам.

	Кровотечения	Операции	Консервативный гемостаз
1 группа	6	4	2
2 группа	2	0	2

В первой группе кровотечения возникли у 1 на 7 недели (после у пациентки случилась АГП, была выполнена операция в объеме эндоскопического лигирования), у 2 на 27 недели (оперированы), у 1 на 28 неделе (остановлено консервативно), у 1 на 35 неделе (оперирована), у 2 были рецидивирующие эпизоды ПЖК (одна пациента была оперирована). Во 2 группе кровотечения возникли на 7 и 28 неделях беременности. По данным ЭГДС у обоих были изолированные ВВ дна желудка 3 степени. Учитывая малую интенсивность кровотечения, эффективность консервативных мероприятий, локализацию ВВ - оперативное лечение не применялось.

Операции во время беременности выполнялись не часто (Рисунок 12).

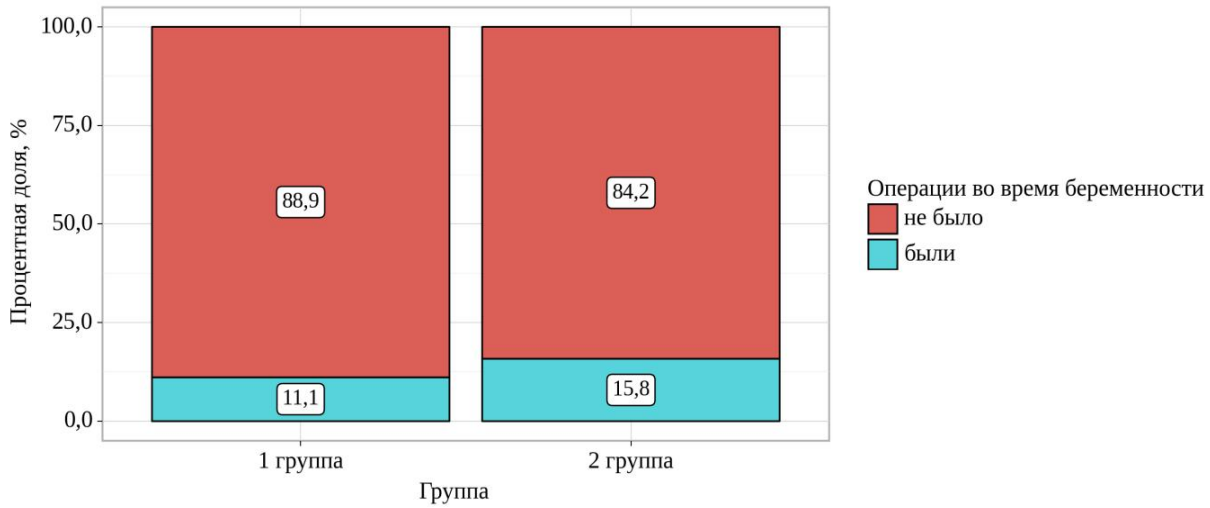

Рис. 12. Оперативная активность по группам во время беременности.

Всего 9 (12,3%) пациенток во время беременности было оперировано: 6 (11,1%) в первой группе, 3 (15,8%) во второй группе. При анализе показателей значимых различий выявлено не было (p = 0,688, используемый метод: Точный критерий Фишера).

Обязательно было выполнение УЗИ в динамике на протяжение всей беременности. Было отмечено, что с каждым триместром размеры селезенки увеличивались от 25 до 103 мм, например: в 1 триместре размеры составляли 120х90 мм, а в 3 триместре 223х95 мм. В среднем размеры увеличивались на 76,5 мм. После родов было отмечено уменьшение размера селезенки.

Во время беременности тромбоз возник у 8 (11,0%) женщин (Рисунок 13).

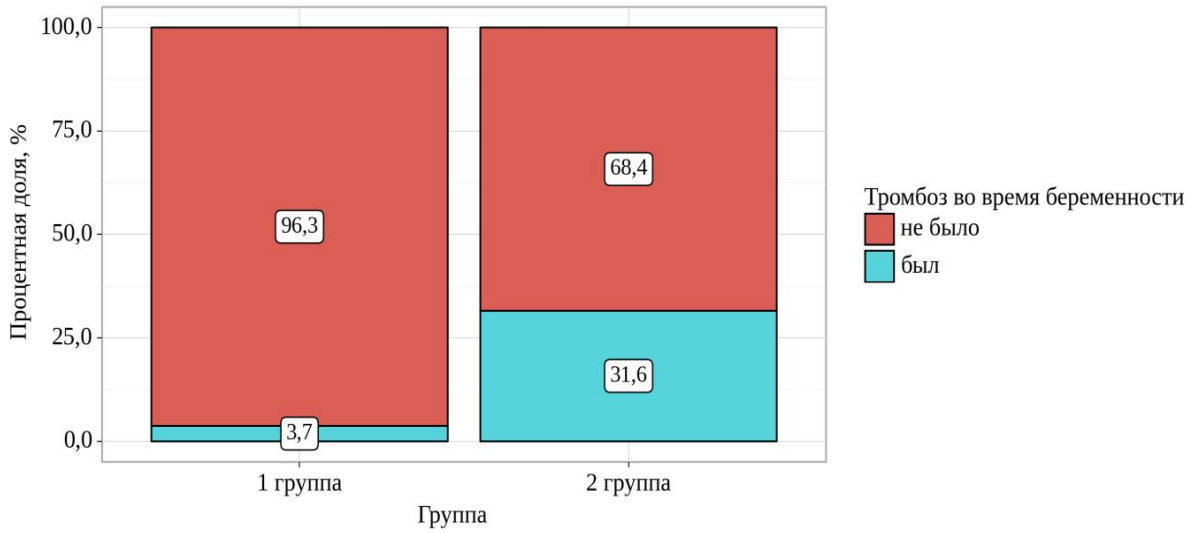

Рис. 13. Оценка развития тромбоза во время беременности по группам.

При сравнение были установлены статистически значимые различия (p = 0,003, используемый метод: Точный критерий Фишера): в первой группе тромбоз возник у 2 (3,7%), во второй у 6 (31,6%). В связи с чем был сделан вывод, что риски развития тромбоза во 2 группе значительно выше (95% ДИ: 2,166 – 66,469). Из 8 женщин, у которых были эпизоды ПЖК, 4 принимали АКТ (все из 2 группы).

Всего во время беременности АКТ принимало 34 (46,6%) женщины (Таблица 7).

Таблица 7. Прием АКТ во время беременности по группам.

Категории	1 группа	2 группа	p
Не принимали АКТ	33 (61,1)	6 (31,6)	0,026*
Принимали АКТ	21 (38,9)	13 (68,4)	

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

При сравнении данных были выявлены статистически значимые различия (p = 0,026, используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) - прием АКТ был в основном во второй группе. Данные показатели связаны с тем, что при МПН заведомо более высокие риски тромботических осложнений (что также подтверждается вышеизложенными данными), поэтому гематологами при наступлении беременности почти всем назначалась АКТ. Контроль приема АКТ осуществлялся по данным коагулограммы и тромбоэластограммы.

Асцит во время беременности был у 5 (6,8%) женщин: у 2 (3,7%) во первой группе, у 3 (15,8%) во второй группе. Из них у 2 был СБК. Стоить отметить, что до беременности у них жидкость в брюшной полости не находили.

Успешные роды были не у всех женщин, исходы беременности представлены в рисунке 14.

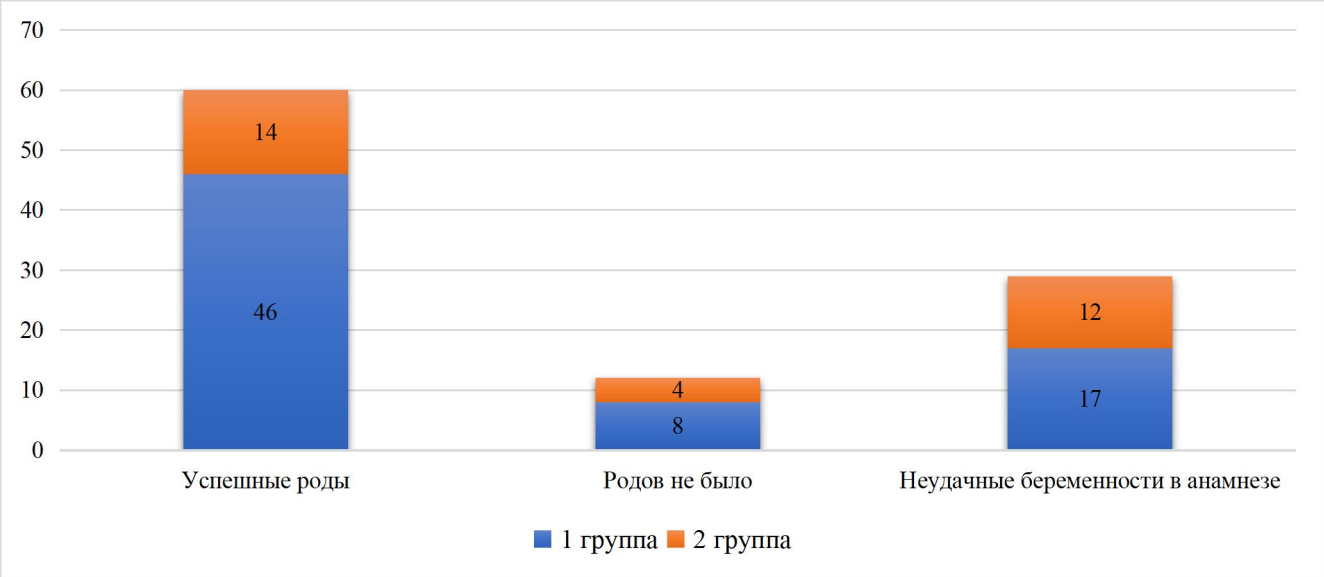

Рис. 14. Исходы беременности по группам.

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. У 12 (16,4%) родов не было: у 3 женщин была внематочная беременность (у 2 в первой группе, у 1 во второй группе), у 1 прерывание в связи с аномалиями роста плода (во второй группе), у 3 прерывание беременности по медицинским показаниям (тяжелый гестоз - у 1 во второй группе, рецидивирующие кровотечения у 1 в первой группе и 1 во второй группе), у 3 была замершая беременность (в первой группе), у 2 выкидыш (у 1 в первой группе и 1 во второй группе). У 29 (39,7%) в анамнезе были случаи неудачных беременностей: замершая беременность у 10 (13,7%) – у 4 (7,4%) в первой группе, у 6 (31,6%) во второй группе, АГП у 6 (8,2%) - у 2 (3,7%) в первой группе, у 4 (21,0%) во второй группе, выкидыши у 13 (17,8%) - у 8 (14,8%) в первой группе, у 5 (26,3%) во второй группе. Отмечено, что частота случаев неудачных беременностей во второй группе была выше, чем в первой. У большинства роды были на доношенном сроке – 47 (77,0%) пациенток (Таблица 8).

Таблица 8. Сроки родов по группам.

Срок родов	37-41 недель	32-36 недель	22-27 недель	До 21 недели	p
1 группа	37 (78,7)	8 (66,7)	1 (50,0)	6 (66,7)	0,770
2 группа	10 (21,3)	4 (33,3)	1 (50,0)	3 (33,3)	

При анализе сроков родов по группам не удалось выявить статистически значимых различий (p = 0,770) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Преждевременные роды были в 10,2% случаев. Способ родоразрешения преимущественно определялся акушерами (Таблица 9).

Таблица 9. Способы родоразрешения по группам.

Показатель	Категории	1 группа	2 группа	Всего
Вид родов	Самостоятельно	15	4	19
	Кесарево	28	10	38
	Самостоятельно+кесарево	4	0	4

Замечено, что преимущественно родоразрешение было выполнено оперативным путем. Показанием к кесареву сечению со стороны ПГ являлось: угрожаемые по кровотечению ВВ пищевода и желудка, эпизоды кровотечений во время беременности. Кровопотеря при кесареве сечении составляла от 600 до 800 мл, в одном случае была 1200 мл., среднее значение составило 682,6 мл. У 39 (6,3,9%) женщин роды были плановые, у 22 (36,1%) в срочном и экстренном порядке.

Послеродовой период не характеризовался повышенными рисками развития кровотечений (Рисунок 15).

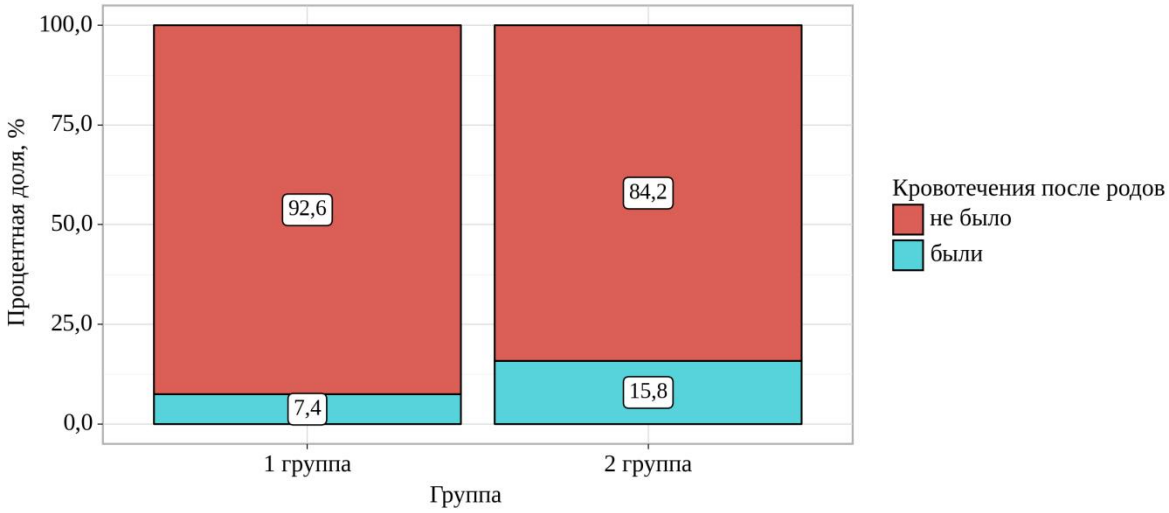

Рис. 15. Оценка эпизодов ПЖК после родов по группам.

Всего у 9 (7,6%) женщин были кровотечения: у 4 (7,4%) в первой группе, у 3 (15,8%) во второй группе. В раннем послеродовом периоде кровотечения были у 6 женщин: у 4 в первой группе, у 2 во второй группе, причем у 2 после прерванной беременности. Все кровотечения потребовали оперативного вмешательства. При сравнении показателей значимых статистических различий выявлено не было (p = 0,367, используемый метод: Точный критерий Фишера), однако, риски ПЖК во второй группе были выше в 2,344 раза, по сравнению с первой группой (95% ДИ: 0,474 – 11,601).

После родов оперативные вмешательства выполнялись при развитии кровотечений из ВВ, а также у пациенток с ВВ 3 степени, во время

беременности у которых эпизоды ПЖК были остановлены консервативными мероприятиями (Рисунок 16).

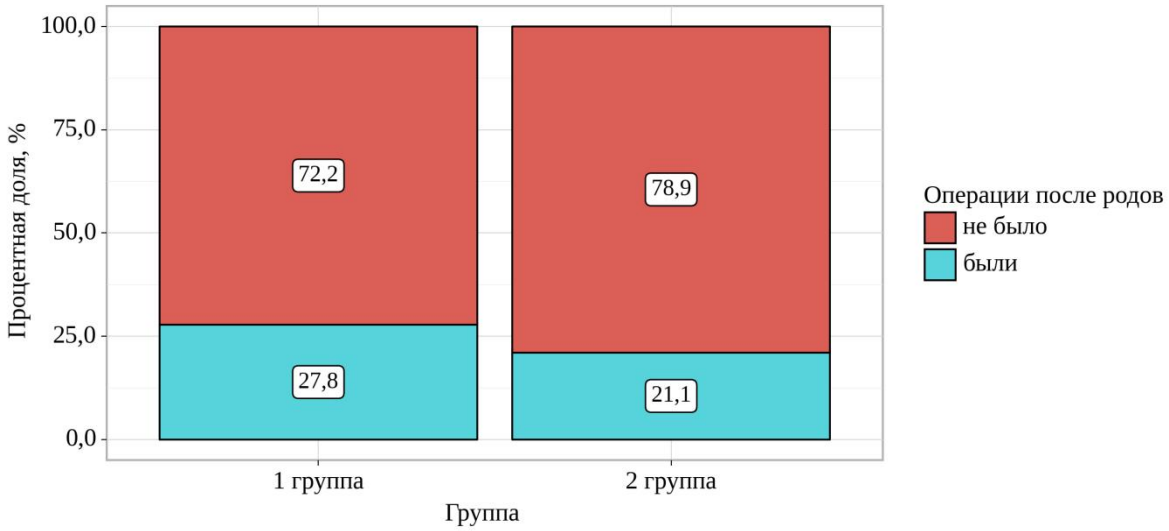

Рис. 16. Оперативная активность после родов по группам.

Всего после родов операции были у 19 (26,0%) женщин: у 15 (27,8%) в первой группе, у 4 (21,1%) во второй группе. При сравнении статистических различий не выявлено (p = 0,566, используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Тромбоз после родов был у 2 (2,7%) женщин (у 1 в первой и второй группе).

АКТ после родов принимала 31 (42,5%) женщина (Рисунок 17).

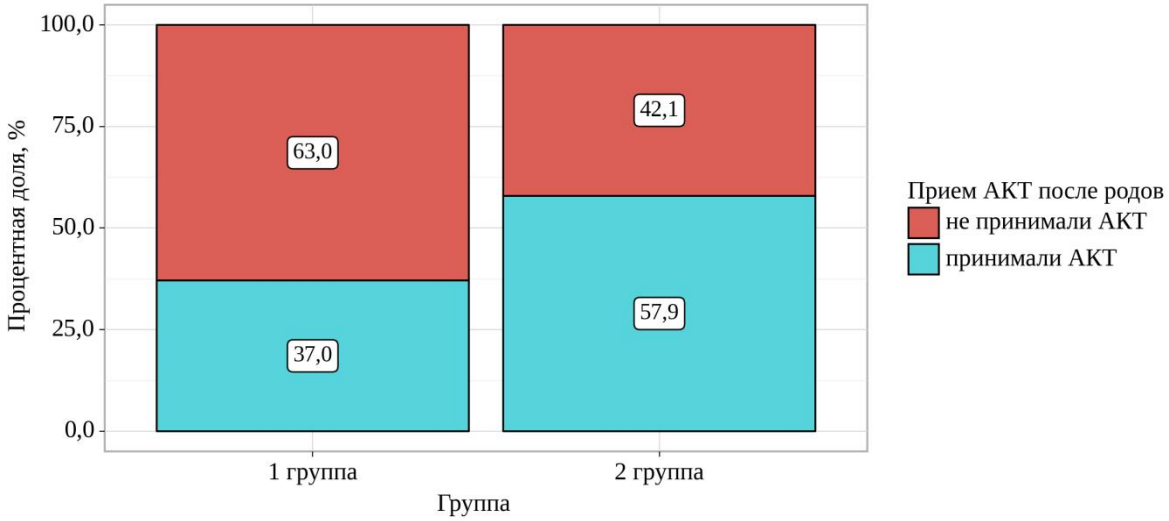

Рис. 17. Прием АКТ после родов по группам.

При сравнении по группам статистически значимых различий выявлено не было (p = 0,114, используемый метод: Хи-квадрат Пирсона), при этом во второй группе АКТ назначалась чаще.

При выполнение контрольного УЗИ после родов было отмечено уменьшение размеров селезенки до исходных размеров. Асцит после родов развился у 2 (2,7%) пациенток из 2 группы (у 1 был СБК).

3.3. Сочетание внепеченочной портальной гипертензии с аневризмами селезеночной артерии во время беременности

АСА достаточно редкая патология, особенно при ПГ. В нашей работе у 6 (8,2%) женщин была диагностирована АСА. Большую опасность представляет риск самопроизвольного разрыва аневризм, особенно во время беременности, что может привести к гибели плода и матери. Аневризмы были диагностированы при обследовании по поводу ПГ и были случайной находкой. В одном случае резекция аневризмы была дополнением к спленэктомии у пациентки до беременности. Одной пациентке было выполнено прерывание беременности в связи с диагностикой АСА на 6 неделе беременности с последующей спленэктомией и резекцией аневризмы. В одном случае резекция АСА была выполнена во время беременности. Некоторым операции были выполнены после родов (аневризмы были не больших размеров): одной была выполнена спленэктомия, второй был наложен спленоренальный анастомоз, а третей пациентке была выполнена эндоваскулярная эмболизация аневризмы и селезеночной артерии. В одном случае операция по поводу АСА не проводилась.

Клинический случай №1.

Пациентка М. 1994 года рождения. Из анамнеза известно, что после первых родов путем кесарева сечения в 23 года выявлена спленомегалия, тромбоцитопения и множественные аневризмы селезеночной артерии. Ангиохирургом рекомендовано динамическое наблюдение. Во время второй беременности было предложено прерывание, однако, пациентка категорически отказалась. Повторно консультирована ангиохирургом,

рекомендована операция после вынашивания беременности. С жалобами на периодическое чувство дискомфорта в левом подреберье на сроке 15 недель беременности впервые госпитализирована в отделение экстренной хирургии и портальной гипертензии. Проведено обследование. В ОАК отмечалась тромбоцитопения ($101x10^9$). Выполнена МСКТ органов брюшной полости, по данным которой определена кавернозная трансформация воротной вены, расширение селезеночной вены, увеличение селезенки до 121 × 71 × 195 мм, множество венозных коллатералей до 9–13 мм, несколько мешотчатых аневризм селезеночной артерии размерами 36 × 51 × 46, 24 × 30 × 38 и 13 × 20 × 22 мм с кальцинатами в стенке по верхнему краю поджелудочной железы на уровне тела и хвоста (Рисунок 18).

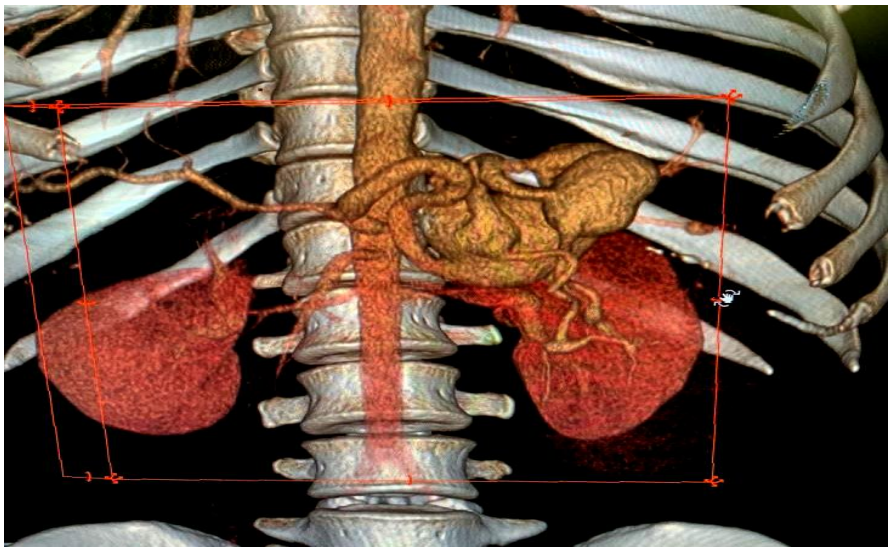

Рис. 18. 3D–реконструкция мешотчатых расширений селезеночной артерии.

По данным ЭГДС: в пищеводе 4 ствола ВВ до 0,5 см., не напряжены, без васкулопатии, в желудке 3 ствола ВВ до 0,4–0,5 см. Проведен междисциплинарный городской консилиум. Категорический отказ пациентки от прерывания беременности, большая вероятность разрыва АСА, а также угрозу жизни матери и плода, отсутствие активности в течение тромбофилии, малая вероятность кровотечения из ВВ пищевода и желудка, а также нормальное течение беременности обусловили решение о необходимости оперировать больную, несмотря на имеющиеся риски. В виду топографо-

анатомических особенностей АСА применение мини-инвазивных вмешательств было исключено. Было принято решение о выполнение спленэктомия с резекцией аневризм селезеночной артерии. Операция прошла без осложнений, кровопотеря составила до 300 мл. Послеоперационный период протекал гладко. В дальнейшем течение беременности было благополучным. При контрольной ЭГДС отмечено уменьшение степени ВВ пищевода до 0,3 см и желудка до 0,2-0,3 см. Пациентка получала антикоагулянтную терапию НМГ под контролем коагулограммы на протяжение стационарного лечения и в течение всей беременности. На 38-й неделе беременности выполнено плановое кесарево сечение. Родилась живая доношенная девочка: 2760 г, 52 см, 8–9 баллов по Апгар. Эпизодов кровотечения из ВВ на протяжение всего наблюдения не было. При ЭГДС после родов, а также через год после родов ВВ пищевода и желудка были без отрицательной динамики.

3.4. Результаты обследования женщин с внепеченочной портальной гипертензией во время беременности

Был проведен сравнительный анализ пациенток по группам, где оценивались показатели крови (Таблица 10).

Таблица 10. Показатели крови по группам.

Показатели	Категории	Группа		p
		1 группа	2 группа	
Гемоглобин	снижен	28 (51,9)	12 (63,2)	0,394
	норма	26 (48,1)	7 (36,8)	
Тромбоциты	снижены	22 (40,7)	9 (47,4)	0,747
	норма	28 (51,9)	8 (42,1)	
	повышены	4 (7,4)	2 (10,5)	
D-димер	норма	40 (75,5)	13 (24,5)	0,635
	повышен	14 (70,0)	6 (30,0)	

При сопоставлении показателей не удалось выявить статистически значимых различий (p = 0,394, p = 0,747, p = 0,635 соответственно, используемые методы: Хи-квадрат Пирсона). В ОАК чаще диагностировалась анемия (54,8%), в 49,3% уровень тромбоцитов был в норме, в 42,5% был тромбоцитоз. Стоить отметить, что повышение уровня D-димера в первой группе был повышен в 25,9% случаев, а во второй в 31,6%.

Проводился поиск зависимости кровотечений от уровня тромбоцитов (Рисунок 19).

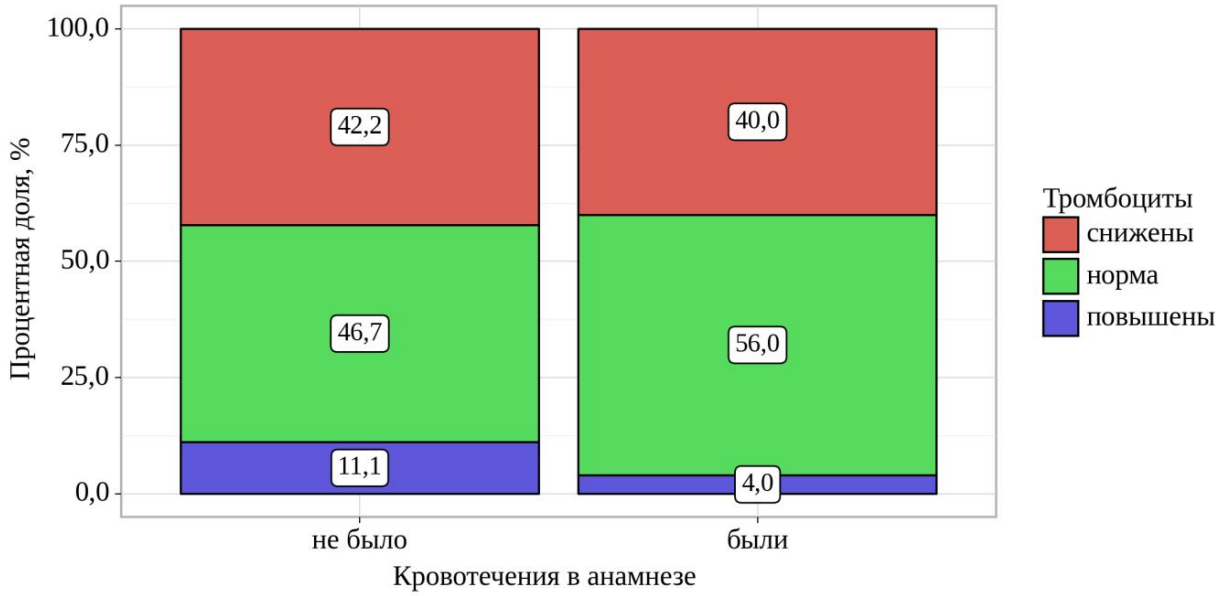

Рис. 19. Показатели тромбоцитов при ПЖК.

По нашим данным не было выявлено связи уровня тромбоцитов с развитием ПЖК, в 56% (36 женщин) уровень тромбоцитов был в норме.

Оценивались показатели тромбоцитов и D-димера при развитии осложнений во время беременности (гестоз, выкидыши, замершая беременность, плацентарная недостаточность), тромбоза (Таблица 11).

Таблица 11. Уровень тромбоцитов и D-димера при развитии тромбоза и осложнений во время беременности.

Показатели	Категории	Тромбоз во время беременности		Осложнения во время беременности	
		не было	был	не было	были
Тромбоциты	снижены	29 (93,5)	2 (6,5)	19 (61,3)	12 (38,7)
	норма	30 (83,3)	6 (16,7)	24 (66,7)	12 (33,3)
	повышены	6 (100,0)	0 (0,0)	3 (50,0)	3 (50,0)
D-димер	норма	48 (90,6)	5 (9,4)	37 (69,8)	16 (30,2)
	повышен	17 (85,0)	3 (15,0)	9 (45,0)	11 (55,0)

Анализируя полученные результаты, нами не было выявлено связи тромбоцитоза с повышенным риском тромбообразования и развитием осложнений во время беременности, не было выявлено явной связи с повышением уровня D-димера и развитием осложнением во время беременности, однако, из 27 (36,99%) пациенток, у которых была осложненная беременность, у 11 (40,7%) D-димер был повышен. По данным тромбоэластограммы во второй группе у 14 (73,7%) пациенток отмечалась гиперкоагуляция. Показатели в биохимическом анализе крови (АСТ, АЛТ, билирубин, креатинин) и коагулограммы (протромбин, МНО, АЧТВ, фибриноген) были в пределах референсных значений, только в 8,2% случаев отмечено снижение уровня антитромбина III.

Всего тромбоз был выявлен зарегистрирован у 45 (61,6%) женщин (Таблица 12).

Таблица 12. Диагностика тромбоза в зависимости от группы.

Показатель	Категории	1 группа	2 группа	p
Тромбоз в анамнезе	не было	19 (35,2)	9 (47,4)	0,348
	был	35 (64,8)	10 (52,6)	

Значимых различий по группам выявлено не было (p = 0,348, используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

ЭГДС выполнялась стандартизировано: до зачатия, в каждом триместре беременности и после родов. Выполнено сравнение данных ЭГДС в двух группах (Таблица 13).

Таблица 13. Анализ ВВ пищевода и желудка по группам.

Варикозные вены (локализация, степень)	1 группа	2 группа	p
ВВ нет	13 (24,1)	4 (21,1)	0,187
ВВ пищевода 1-2 степени	16 (29,6)	4 (21,1)	
ВВ пищевода 3 степени	5 (9,3)	0 (0,0)	
ВВ желудка 3 тип 3 степени	1 (1,9)	3 (15,8)	
ВВ пищевода и желудка 1-2 степени	13 (24,1)	6 (31,6)	
ВВ пищевода и желудка 3 степени	6 (11,1)	2 (10,5)	

При сравнении ВВ по группам не удалось выявить статистически значимых различий (p = 0,187, используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Отмечено, что ВВ в желудке встречались чаще во второй группе, чем в первой. По нашим данным значимого увеличения степени выраженности ВВ во время беременности выявлено не было, отличия были на 1-2 мм. Кровотечения возникали преимущественно из ВВ 3 степени, только в 1 случае кровотечение возникло во время беременности из ВВ пищевода 2 степени (выполнялась эндоскопическая склеротерапия).

ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Лечение ВПГ направлено на предотвращение кровотечений из ВВ пищевода и желудка, профилактику тромбозов, состоит из медикаментозной терапии, эндоскопических и хирургических вмешательств. До беременности назначались бета-блокаторы, во время беременности их прием был ограничен в связи с возможными пороками развития плода. Также при МПН основной терапией были препараты гидроксикарбамида. Нами был отмечен положительный эффект при проведении циторедуктивной терапии в виде уменьшения степени выраженности ВВ пищевода и желудка, регрессии васкуло- и гастропатии.

Особую настороженность вызывали пациентки, поступающие во время беременности, когда наши возможности по коррекции ПГ были несколько ограничены. Были случаи прерывания беременности по угрозе кровотечения из ВВ пищевода и желудка (3 женщины – 4,1%).

Клинический случай №2.

Пациентка Ш. 35 лет поступила в нашу клинике на сроке 8 недель беременности по направлению для консультации. Годом ранее была выявлена наследственная тромбофилия, тромбоз сосудов портальной системы с развитием ВПГ. Была назначена АКТ - «Клексан» 0,4 по 2 раза в сутки. В анамнезе у женщины были 3 беременности, которые закончились преждевременными родами на сроках 27, 23, 27 неделях. Ранее эпизодов ПЖК не было. Заключение ЭГДС: ВВ пищевода 3 степени (до 0,7 см), желудка 2 тип 3 степени (до 1,5 см) (Рисунок 20).

Рис. 20. ВВ желудка 3 степени.

Учитывая угрожаемые по кровотечению ВВ было рекомендовано прерывание беременности. На сроке 11 недель выполнено искусственное прерывание беременности. При оценке лабораторных показателей значительных изменений выявлено не было, отмечалась легкая анемия (гемоглобин 102 г/л), повышение уровня фибриногена (6,53), D-димер не оценивался. После пациентка была направлена на консультацию к гематологу. Было диагностировано МПН, назначена циторедуктивная терапия. Через 7 месяцев после аборта при ЭГДС ВВ пищевода 2 ст (0,3-0,4 см), желудка 3 ст (до 2 см). Через 12 месяцев при ЭГДС ВВ пищевода 2 ст (0,3-0,4 см), желудка 3 ст (до 3 см). За это время пациентка стала периодически отмечать черный стул. Учитывая увеличение степени выраженности ВВ в желудке на фоне приема циторедуктивной терапии, пациентке в плановом порядке была выполнена спленэктомия и гастротомия с прошиванием ВВ желудка и кардии.

Также пациентки поступали при развитии ПЖК уже будучи беременными, когда наши возможности по коррекции ВПГ и сохранению беременности были ограничены.

Клинический случай №3.

Пациентка С., 25 лет поступила в нашу клинику в экстренном порядке на сроке 18 недель беременности с клиникой кровотечения из г. Махачкалы, где была экстренно оперирована в связи с рецидивирующими ПЖК из ВВ

пищевода на фоне беременности (11-е сутки после операции). При поступлении выполнена ЭГДС – выполнено обкалывание р-ром этоксисклерола области эзофагокардиального перехода. Через 2 дня у пациентки клиническая картина перитонита. Экстренно подана в операционную. Интраоперационно: в брюшной полости 3,5 л мутного выпота с фибрином, слева в поддиафрагмальном пространстве выявлен гнойник с прорывом в брюшную полость, выполнена санация и дренирование. В послеоперационном периоде отмечалась несостоятельность швов гастротомической раны, наличия желудочного свища, дренируемого по дренажам. Проводилась консервативная, антибактериальная терапия. На 20-е сутки после операции у пациентки возникло ПЖК. Экстренно выполнена торакотомия, спленэктомия, гастротомия с прошиванием ВВ пищевода и желудка. На 3-е сутки после операции у пациентки на 24 недели беременности возник самопроизвольный поздний выкидыш мертвым плодом массой 840 г., выполнено выскабливание. В дальнейшем было выполнено повторное вскрытие поддиафрагмального абсцесса слева. Пациентка была выписана с улучшением. В последующем ПЖК не было. Было выполнено обследование для поиска причины ПГ. Были выявлены маркеры тромбофилии – гетерозиготные мутации PAI 1, MTHFR, FV. Была назначена АКТ (Вессел Дуэ Ф). Спустя 10 лет после первой беременности пациентка вновь забеременела. На ЭГДС ВВ пищевода 1 степени. Назначена АКТ (Клексан 0,8 мг в сутки). В ОАК и коагулограмме показатели были в пределах референсных значений. В последующем у пациентки были успешные роды на доношенном сроке.

4.1. Роль антикоагулянтной терапии при внепеченочной портальной гипертензии

АКТ терапия была неотъемлемой частью лечения женщин с ВПГ. Всего АКТ принимала 41 (56,2%) пациентка (Таблица 14).

Таблица 14. Прием АКТ по группам.

Категории	1 группа	2 группа	p
Не принимали АКТ	29 (53,7)	3 (15,8)	0,004*
Принимали АКТ	25 (46,3)	16 (84,2)	

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

При сравнении были выявлены различия (p = 0,004, используемый метод: Хи-квадрат Пирсона): назначение АКТ во второй группе было чаще в 6,187 раз, по сравнению с первой группой (95% ДИ: 1,613 – 23,725), так как риски тромботических осложнений были выше. Проводилась АКТ с целью профилактики развития тромботических осложнений, особенно во время беременности. Назначались преимущественно НМГ (Клексан, Фраксипарин, Эноксапарин, Эниксум), иногда прямые ингибиторы фактора Ха (Эликвис), редко прямые ингибиторы тромбина (Прадакса), антикоагулянты прямого действия (Вессел Дуэ Ф). Показания к проведению АКТ, а также дозировка препарата определялись совместно с гематологами и корректировалась по данным тромбоэластограммы и коагулограммы. Основными показаниями являлись: диагностированный тромбоз, гиперкоагуляция, оперативное вмешательство. После родов АКТ проводилась минимум в течение 6 месяцев. Проводилось оценка влияния АКТ на развитие кровотечений из ВВ пищевода и желудка – в нашей работе такой связи выявлено не было. Только у 3 (4,1%) пациенток было кровотечение на фоне приема антикоагулянтов (2 из второй группы). В одном наблюдение в нашей работе у пациентки был диагностирован мезентериальный тромбоз, что потребовало оперативного лечения во время беременности.

Клинический случай №4.

Пациентка Д., 31 года, поступила в экстренном порядке с угрозой прерывания беременности на 5 неделе. Акушерский анамнез у пациентки был отягощен, первые две беременности были неудачными - АГП на 29

недели, и замершая на 7 неделе. При поступлении состояние расценивалось как средней тяжести. Проводилась консервативная спазмолитическая терапия. Данных за угрозу прерывания беременности не выявлено. При УЗИ выявлены признаки тромбоза в системе воротной вены, наличие свободной жидкости в брюшной полости. Учитывая сохраняющиеся боли в животе, отсутствие эффекта проводимой терапии, появление перитонеальной симптоматики, пациентке в экстренном порядке была выполнена диагностическая лапароскопия. При ревизии выявлена картина сегментарного мезентериального тромбоза, некроз участка подвздошной кишки. Выполнена лапаротомия, правостороння гемиколэктомия, санация и дренирование брюшной полости. Пациентка переведена в реанимационное отделение, где проводилась спазмолитическая антикоагулянтная, симптоматическая терапия, транфузия плазмы, наблюдение специалистами. После стабилизации состояния пациентка переведена в хирургическое отделение, где продолжена консервативная терапия. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка консультирована гематологами, даны рекомендации. За время наблюдения признаков угрозы прерывания беременности не выявлено. Выписана в удовлетворительном состоянии. 1 и 2 триместры протекали без особенностей. Продолжалось проведение антикоагулянтной терапии. На 3 триместре по данным ЭГДС – ВВ пищевода 3 степени (до 8 мм), желудка 2 тип 3 степени (до 2 см), васкулопатия, признаки угрозы кровотечения. Собран консилиум, принято решение о родоразрешении. В плановом порядке было выполнено кесарево сечение. Послеоперационный период протекал без осложнений, продолжена антикоагулянтная терапия. В дальнейшем пациентка обследовалась гематологами. Диагностирована мутация в гене JAK-2 V617F - 25% от общего количества клеток в препарате. По заключению трепанобиопсии в костном мозге морфологическая картина соответствует МПН - истинной полицитемии (маскированная форма). Назначена гидроксимочевина на постоянной основе, продолжена антикоагулянтная терапия. Эпизодов ПЖК

не было, операция на ВВ не выполнялась. Через 2 года по данным ЭГДС ВВ пищевода 2-3 степени (до 0,6 см), желудка (2 тип) 3 степени (10-15 мм) - отмечено уменьшение степени выраженности ВВ в пищеводе и желудке.

4.2. Хирургическое лечение

Эпизоды ПЖК в анамнезе были у 28 женщин (38,4%): у 23 (42,6) в первой группе и 5 (26,3%) во второй группе. В большинстве случаев кровотечения являлись показанием к хирургическому лечению (Рисунок 21).

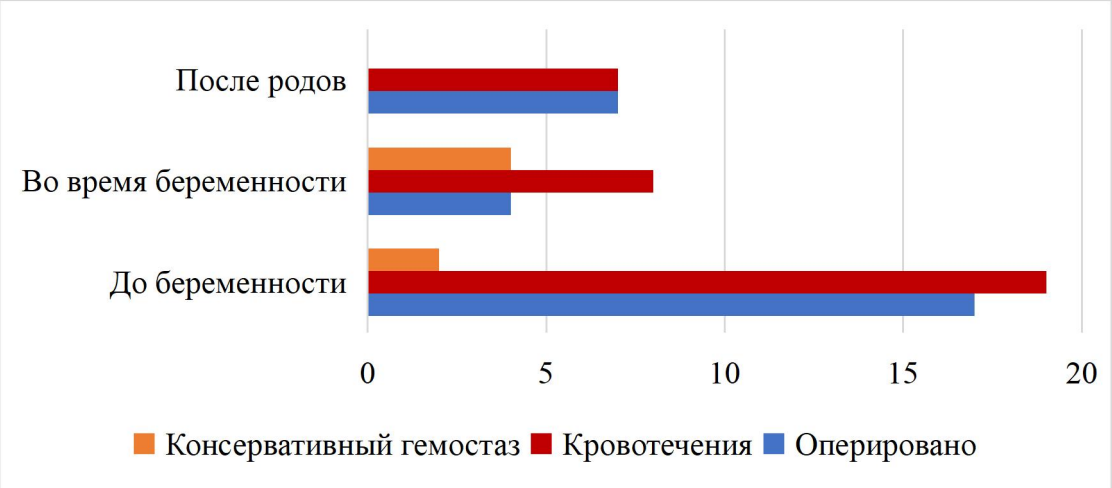

Рис. 21. Методы остановки кровотечений.

В нашем исследовании практически каждой пациентке при кровотечении выполнялась операция: до беременности в 17 (89,5%) случаев из 19, во время беременности в 4 (50%) из 8, после родов в 7 (100%) из 7. Консервативный гемостаз был у 6 пациенток (21,4%), из них у 4 (66,7%) применялся зонд-обтуратор Блекмора. Также назначалась гемостатическая терапия (Реместип, Транексам), выполнялась трансфузия плазмы.

Клинический случай №5.

У пациентки М 1987 г рождения с 25 лет в анализах отмечался тромбоцитоз (более 400 тысяч). Принимала антиагрегантную терапию. Была спленомегалия, периодически беспокоили боли в животе. В возрасте 30 лет при обследовании выявлены мутации в генах: SERPINE1, MTHFR, FV. По данным трепанобиопсии истинная полицитемия. Мутация V617F гена JAK-2 составляла 20%. Назначена терапия интерфероном с положительной динамикой - нагрузка мутации V617F гена JAK-2 снизилась до 11%. Через

год произошел выкидыш на сроке 6 недель. По данным УЗИ реканализированный тромбоз селезеночной вены, на ЭГДС ВВ в дне желудка 3 степени. Периодически отмечала черный стул. В 32 года вторая беременность. Принимала Эноксапарин натрия в дозе 0,4 мл. Ранний период осложнился гестозом, проявляющийся рвотой временами с незначительной примесью крови. При ЭГДС на 9 неделе в желудке следы крови, данных за продолжающееся кровотечение не выявлено. Учитывая локализацию вен, невозможность выполнения эндоскопического вмешательства, отсутствие продолжающегося кровотечения от оперативного лечения было принято воздержаться. Проводилась консервативная гемостатическая терапия, антикоагулянтная терапия на время была прервана. В дальнейшем эпизодов пищеводно-желудочных кровотечений не было. На 35 недели срочное родоразрешение путем кесарева сечения, в связи с угрозой кровотечения из ВВ, умеренной преэклампсией. Кровопотеря составила 600 мл. После родов пациентке оперативное лечение так же не применялось. Всего из 73 наблюдаемых операции в анамнезе были у 52 женщины – 71,2% (Таблица 15).

Таблица 15. Сравнительная оценка оперативной активности в зависимости от беременности по группам.

Показатели	Категории	Группа		p
		1 группа	2 группа	
Операции до беременности	не было	21 (56,8%)	16 (43,2%)	0,001*
	были	33 (91,7%)	3 (8,3%)	
Операции во время беременности	не было	48 (75,0%)	16 (25,0%)	0,688
	были	6 (66,7%)	3 (33,3%)	
Операции после родов	не было	39 (72,2%)	15 (27,8%)	0,566
	были	15 (78,9%)	4 (21,1%)	

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

При сравнении оперативной активности по группам во время беременности и после родов значимых различий выявлено не было (p = 0,688,

p = 0,566 соответственно, используемые методы: Точный критерий Фишера, Хи-квадрат Пирсона), однако, в результате сравнения оперативной активности до беременности были установлены статистически значимые различия (p = 0,001, используемый метод - Точный критерий Фишера). Вероятность выполнения оперативного вмешательства в первой группе была выше в 8,381 раза, по сравнению со второй группой, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,119; 95% ДИ: 0,031 – 0,460). Полученные различия связаны с тем, что во второй группе оперативная активность значительно меньше, чем в первой, так как при МПН преимущественно проводилась консервативная терапия. Данные показатели связаны с тем, что кровотечения при МПН менее интенсивные, гемостаз чаще всего достигается консервативными методами. Проведен анализ видов проводимых операций, направленных на профилактику и лечение кровотечений из ВВ пищевода и желудка (Таблица 16).

Таблица 16. Виды операций в зависимости от беременности

Виды операции	До беременности	Во время беременности	После родов	Всего
ПКШ	25	0	7	32
Лигирование	6	4	8	18
Спленэктомия	6	2	6	14
Гастротомия	6	1	6	13
Склеротерапия	2	2	1	5
Эмболизация селезеночной артерии	1	0	3	4
Лапароцентез	0	1	3	4
ТИПС	1	0	0	1
Стентирование НПВ	0	0	1	1

Наибольший процент составили шунтирующие операции (34,4%), так как это один из методов, который может нивелировать симптомы ПГ. На втором месте эндоскопическое лигирование ВВ пищевода и кардии (19,4%) –

эффективный и малоинвазивный метод профилактики и остановки кровотечений из ВРВ пищевода. Также выполнялась гастротомия с прошиванием ВВ желудка и кардии (13,98%), спленэктомии (15,1%). При сравнении проводимых операций по группа были выявлены существенные различия (Рисунок 22).

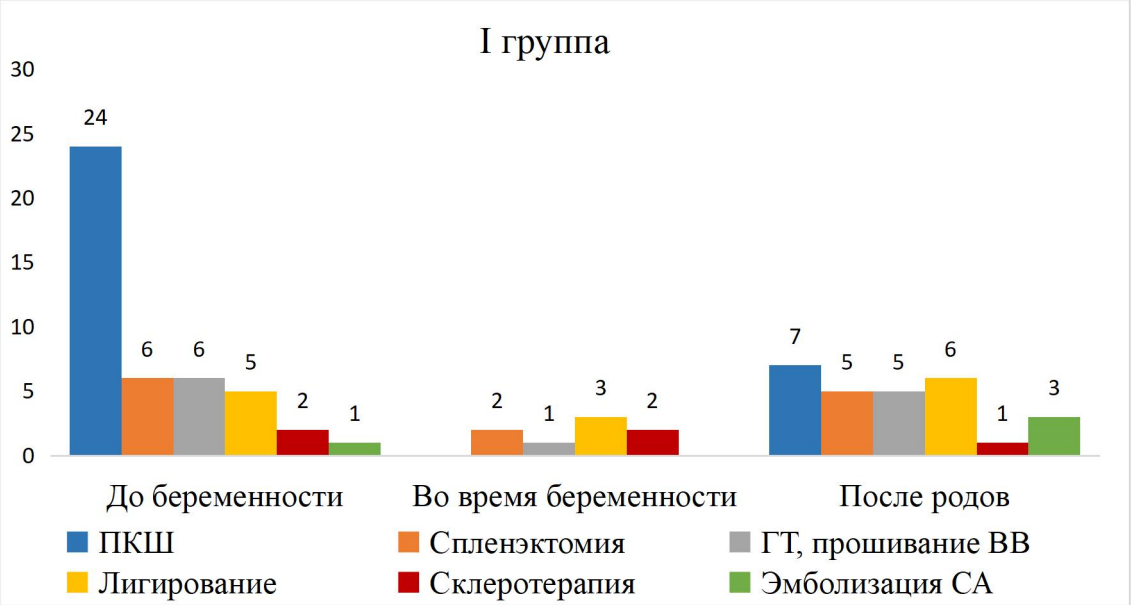

Рис. 22. Сравнительная оценка видов оперативных вмешательств в 1 группе в зависимости от беременности.

В первой группе оперировано было 44 (81,5%) пациентки, преимущественно до беременности (61,6%). Предпочтение отдавалось ПКШ (57,4%). Во время беременности выполнялись эндоскопические вмешательства как планово (одно лигирование), так и при кровотечениях (два лигирования и одна склеротерапия). У двух пациенток спленэктомия была выполнена во время беременности. Также 4 пациенткам (7,4%) спленэктомия была дополнена резекцией АСА. 4 пациенткам (7,4%) была выполнена эмболизация селезеночной артерии как малоинвазивный и органосохраняющий метод лечения, одной из них был дополнен эмболизацией АСА (Рисунок 23).

Рис. 23. Ангиография - этапы эмболизации АСА.

После родов 7 (12,96%) пациенткам выполнены экстренные операции в связи с кровотечением, остальным (14,8%) в плановом порядке. Операции выполнялись различные, зависели от локализации ВВ.

Во второй группе операции были у 8 (42,1%) пациенток, а до беременности всего только 3 были выполнены операции, и всего лишь одной ПКШ (Рисунок 24).

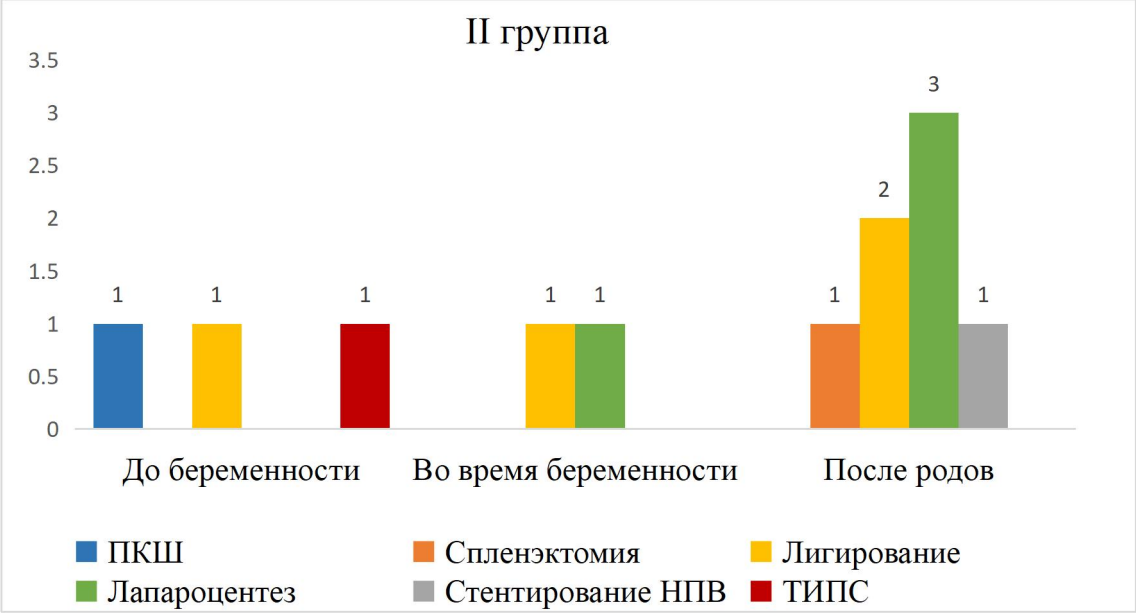

Рис. 24. Сравнительная оценка видов оперативных вмешательств во 2 группе в зависимости от беременности

Стоить отметить, что лапароцентез (4 пациентки – 21,0%) проводился только во второй группе, причем у 2 был СБК. Одной пациентке был выполнен ТИПС в связи тромбозом правой печеночной вены и асцитом. Во время беременности было выполнено 2 операции – эндоскопическое лигирование (планово) и лапароцентез.

Клинический случай №6.

Пациентке Ч. 33 лет, в возрасте 24 лет была диагностирована спленомегалия. В дальнейшем по данным трепанобиопсии диагностирован миелофиброз, назначена циторедуктивная терапия препаратом гидроксикарбамида. На ЭГДС ВВ пищевода 3 степени, по УЗИ тромбоз воротной вены. Эпизодов кровотечения из ВВ не было. Учитывая риск развития кровотечения из ВВ, в плановым порядке было выполнено эндоскопическое лигирование ВВ пищевода и кардии. В 24 года выкидыш на сроке 5 недель. Назначена антикоагулянтная терапия («Ривароксабан 20 мг»). Через 4 года при повторной трепанобиопсии выявлена истинная полицитемия. На ЭГДС ВВ пищевода 2-3 степени, желудка 1 степени. Проведен повторный сеанс эндоскопического лигирования ВВ пищевода. В возрасте 33 лет повторная беременность. Проведена смена антикоагулянтной терапии на «Эноксапарин натрия» в дозе 0,4 мл. В 1 триместре ВВ пищевода 2 степени, желудка 1 степени. По данным УЗИ размеры селезенки 120х90 мм. Во 2 триместре вены в пищеводе 3 степени с признаками васкулопатии, желудке 1 степени (Рисунок 25).

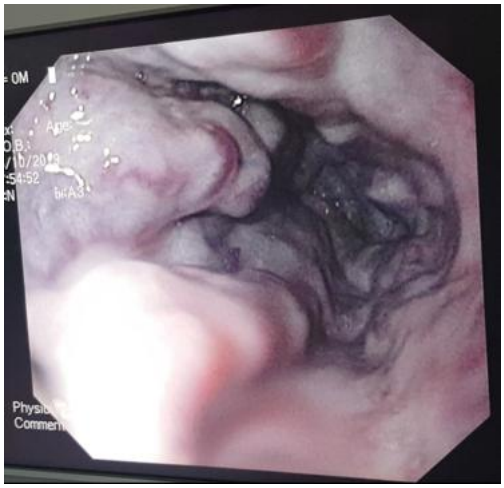

Рис. 25. ВВ пищевода 3 степени с признаками васкулопатии.

По УЗИ размеры селезенки составили 250х120 мм. Учитывая угрозу кровотечения из вен пищевода, было принято решение о выполнение эндоскопического лигирования. Послеоперационный период протекал благополучно. При контрольной ЭГДС в III триместре ВВ пищевода 1-2

степени, желудка 1 степени, без угрозы кровотечения. На сроке 36 недель в плановом порядке было выполнено кесарево сечение, кровопотеря в родах составила 700 мл. В послеродовом периоде продолжено проведение антикоагулянтной терапии.

4.3. Алгоритмы ведения женщин с внепеченочной портальной гипертензией в зависимости от беременности

Анализируя данные, полученные в ходе данной работы, нами была разработана тактика обследования и лечения женщин с ВПГ. При наличии у женщины отягощенного акушерского анамнеза, а именно неоднократные выкидыши, замершие беременности, необходимо обследование на диагностику нарушений в свертывающей системе крови, полиморфизм генов свертывающей сситемы крови. Более ранее выявление различных тромбофилий или других состояний, которые приводят к повышенному тромбообразованию, в дальнейшем может предупредить возможные осложнения во время беременности. Данным пациенткам необходимо проведение АКТ, а также циторедуктивной терапии, исключительно по рекомендации и под наблюдением гематологов. При наличии уже подтвержденных заболеваний необходимо ежегодное выполнение УЗИ брюшной полости с целью диагностики тромбозов, расширения вен портальной системы. При диагностике ПГ в обязательном порядке показано выполнение ЭГДС для оценки ВВ пищевода и желудка. Женщинам, планирующих зачатие, данные обследования желательны к выполнению.

Если же диагноз ВПГ был диагностирован ранее, то перед планированием беременности обязательно должна быть консультация гематолога и портального хирурга, для коррекции терапии, определения дальнейшей тактики лечения, которая отличается в зависимости от этиологии ВПГ. В первой группе подход более радикальный (Рисунок 26).

Рис. 26. Тактика ведения пациенток с ВПГ и наследственной тромбофилией при планировании беременности.

При наличии ВВ 3 степени не зависимо от кровотечений в анамнезе беременность противопоказана, рекомендовано проведение операции. Во второй группе подход другой (Рисунок 27).

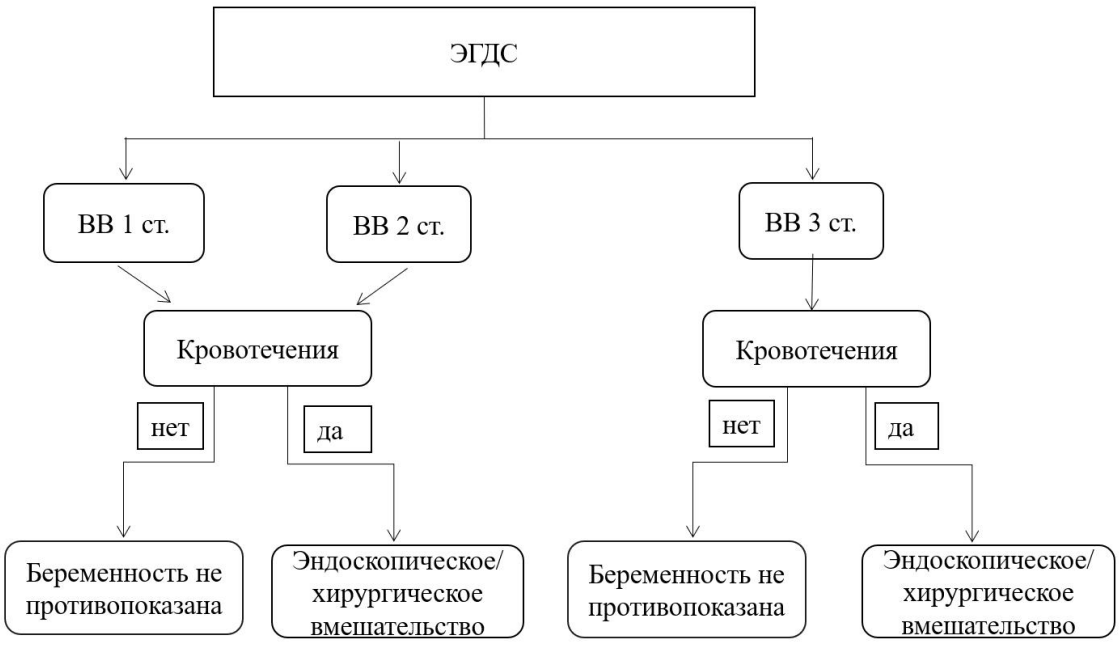

Рис. 27. Тактика ведения пациенток с ВПГ и МПН при планировании беременности.

При отсутствии эпизодов кровотечения беременность разрешается при любой степени ВВ, однако, стоить уточнить. Если же ВВ 3 степени в

пищеводе, то рекомендовано выполнение эндоскопического лигирования. Если же ВВ 3 степени в желудке, то тогда беременность может быть разрешена без выполнения операции. При наличии в анамнезе эпизодов ПЖК необходимо выполнение оперативного вмешательства, направленного на коррекцию угрозы кровотечения.

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 28).

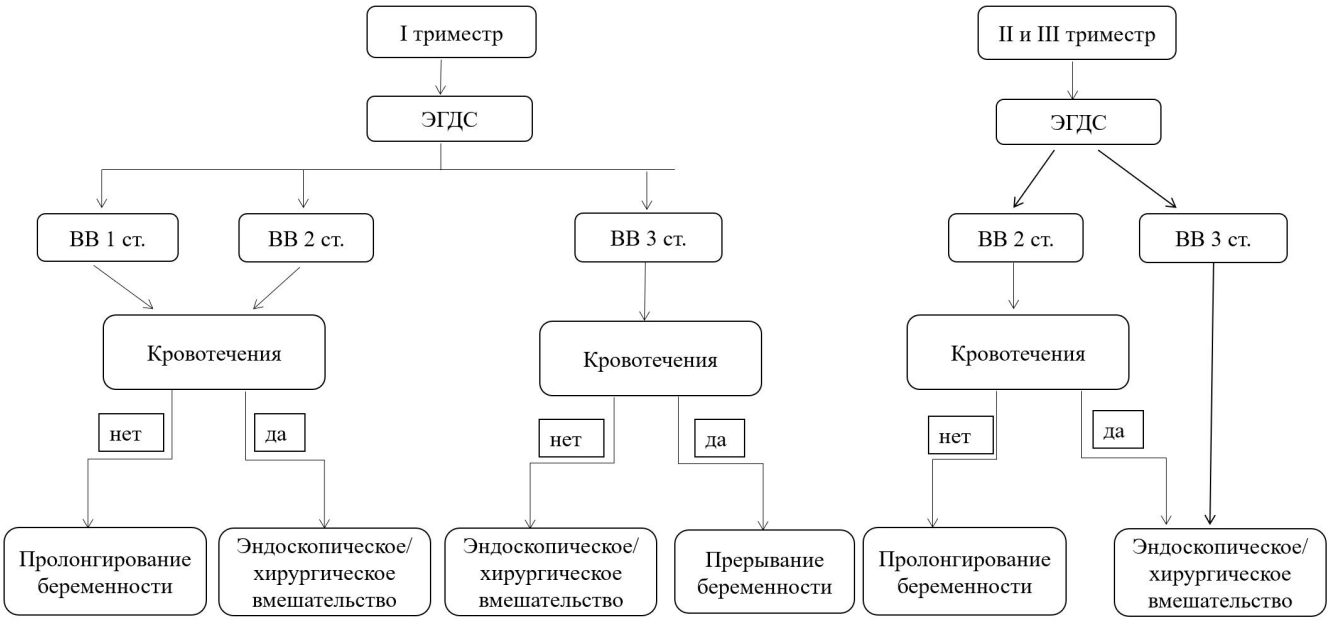

Рис. 28. Тактика ведения пациенток с ВПГ и наследственной тромбофилией во время беременности.

В первой группе при выполнении ЭГДС в 1 триместре при наличии ВВ 1 степени и 2 степени без кровотечения беременность пролонгируется. При ВВ 2 степени с однократным кровотечением выполнятся хирургическое вмешательство. При рецидивирующих ПЖК рекомендовано прерывание с последующей повторной операцией. При ВВ 3 степени рекомендована операция, направленную на профилактику кровотечений. При ВВ 3 степени с кровотечением беременность прерывается, выполняется операция. Во 2 и 3 триместре при ВВ 1 и 2 степени беременность пролонгируется. При ВВ 3

степени без кровотечения рекомендовано хирургическое вмешательство. При ВВ 2 и 3 степени с кровотечением проводится хирургическое вмешательство.

Во второй группе тактика немного отличается (Рисунок 29).

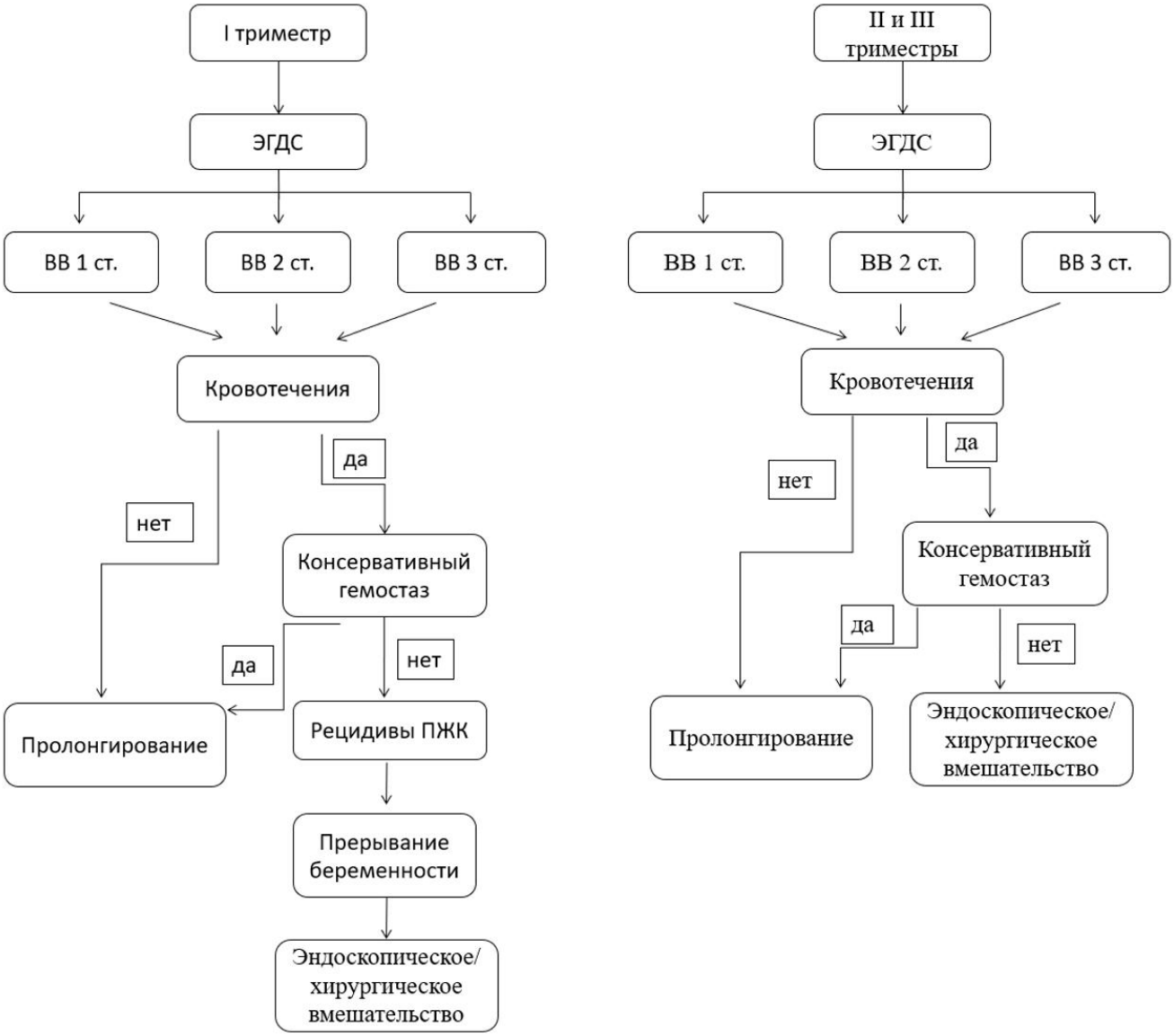

Рис. 29. Тактика ведения пациенток с ВПГ и МПН во время беременности.

При возникновении ПЖК сначала проводится консервативный гемостаз, если же кровотечения рецидивируют, то выполняется операция. При наблюдении за пациентами с МПН было отмечено, что кровотечения останавливаются при консервативной терапии, не рецидивируют. Также степень ВВ зависит от циторедуктивной терапии. Под тщательным наблюдением у пациенток с МПН и ВВ 3 степени можно обойтись без

хирургического вмешательства во время беременности. При диагностике ВВ 1, 2 или 3 степени без кровотечений в анамнезе беременность не противопоказана. При возникновении кровотечения во время беременности из ВВ первично проводится консервативная гемостатическая терапия, возможна постановка зонда-обтуратора Блекмора. При выраженном струйном кровотечение из ВВ пищевода возможно выполнение эндоскопического лигирования. При рецидивирующих кровотечениях в 1 триместре рекомендовано прерывание, во 2 и 3 триместре оперативное лечение.

Выбор эндоскопического или хирургического вмешательства основывается на данных ЭГДС и МСКТ. При наличии ВВ в пищеводе предпочтительно выполнение эндоскопического лигирования. Также лигирование является операцией выбора во время беременности в виду своей малоинвазивности, безопасности и эффективности. При наличии изолированных ВВ желудка 3 типа и рецидивирующих кровотечений, при неэффективности консервативного гемостаза выполняется спленэктомия, либо гастротомия с прошиванием вен желудка. При сочетании ВВ в пищеводе и желудке до беременности предпочтение отдается ПКШ. При рассмотрении отдаленных результатах, у пациенток, которым была выполнена шунтирующая операция на протяжении длительного времени отмечается эрадикация ВВ, также ВВ во время беременности не увеличивались. При кровотечениях из ВВ пищевода в экстренном порядке выполняется лигирование. Если кровотечение не интенсивное иногда выполняется эндоскопическое склерозирование. При профузных кровотечениях из ВВ пищевода и желудка первым этапом устанавливается зонд-обтуратор Блекмора, в дальнейшем выполняется либо эндоскопическое лигирование, либо гастротомия с прошиванием вен нижней трети пищевода и желудка. При выраженной спленомегалии, гиперспленизме, массивных селезеночно-желудочных венозных коллатералях возможно применение эндоваскулярных вмешательств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ВПГ является малоизученной проблемой. До сих пор ведутся исследования, направленные на изучение патогенеза данного заболевания, особенностей его течения. Основными факторами риска развития ВПГ являются системные тромбофилии (наследственные и приобретенные), и как следствие тромбоз воротной вены и её притоков. Наибольшую угрозу при данном синдроме с одной стороны представляют кровотечения из ВВ пищевода и желудка, с другой - тромбозы сосудов портальной системы. Нет единой тактики по лечению данного заболевания, рекомендации основаны на подходах к лечению ПГ в исходе цирроза печени. Связи с этим особую настороженность при ВПГ вызывает беременность, так как данные состояния могут привести к различным осложнениями вплоть до летального исхода как матери, так и плода.

При беременности у женщин с ВПГ возникает ряд вопросов: 1. Какие противопоказания у пациенток с ВПГ к беременности? 2. Можно ли пролонгировать беременность? 3. Как оценить риски возникновения кровотечений из ВВ пищевода и желудка во время беременности? 4. Какую тактику применить при возникновении кровотечения из ВВ на фоне беременности? 5. Увеличивает ли риски кровотечений прием АКТ? В зарубежных источниках сообщений, посвященных данным проблемам, с каждым годом становится больше. Однако, публикации как правило носят описание отдельных клинических случаев. Имеются единичные многоцентровые исследования, основанные на опыте нескольких крупных центров из разных стран за длительный период наблюдения. В отечественной литературе больших исследований, посвященных изучению этой проблемы, не было.

В лаборатории экстренной хирургии и портальной гипертензии РНЦХ РАМН (на базе ГКБ им. А.К. Ерамишанцева) совместно с родильными отделениями ГКБ им. А.К. Ерамишанцева и ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова накоплен многолетний опыт по лечению пациентов с ПГ, в

частности с ВПГ во время беременности. Основой лечения является преемственность, совместная работа с акушер-гинекологами, гематологами. Также очень важным является наблюдение данных пациенток в многопрофильных стационарах с роддомами. За последние годы нами было отмечено увеличение числа пациенток с ВПГ детородного возраста и беременных женщин.

В работу вошли наблюдения за 73 женщинами на протяжение 10 лет с ВПГ, в анамнезе которых были беременности. Пациентки были разделены на две группы, в зависимости от основного этиологического фактора развития ПГ. В первую группу было включено 54 (74%) пациентки с наследственной тромбофилией, во вторую группу 19 (26%) пациенток с приобретенной тромбофилией. Группы были репрезентативны, не было значимых различий по возрасту, результатам лабораторных и инструментальных методах исследований. Средний возраст при наступлении беременности в первой группе был несколько меньше (29 +/- 4 года) по сравнению со второй группой (33 +/- 4 года). Манифестацией ВПГ у 17 пациенток (17,8%) были эпизоды ПЖК, у 8 (10,9%) был абдоминальный болевой синдром на фоне развившегося тромбоза портальной системы, у остальных клиническая картина протекала бессимптомно. В большинстве случаев диагноз ВПГ устанавливался при плановых обследованиях. Полученные данные подтверждаются рядом других авторов. Особое внимание уделялось этиологии ПГ, сроку давности заболевания, наличию ВВ в пищеводе и желудке, а также выполняемых ранее оперативных вмешательств для коррекции ПГ. Из 73 наблюдаемых у 5 была Лейденовская мутация (6,8%), у 9 синдром Бадда-Киари (12,3%), у 3 АФЛ синдром (4,1%). Стоить отметить, что при МПН СБК встречается значительно чаще, во второй группе был диагностирован у 6 пациенток (37,5%), АФЛ у 2 (10,5%), Лейденская мутация у 2 (10,5%), что также подтверждается многими авторами.

Всем пациенткам был проведен стандартный набор исследований. Проводился подробный сбор анамнеза, жалоб пациенток, преморбидного

фона, акушерский анамнез, физикальный осмотр. Ведущее место в диагностике ВПГ занимало УЗИ с допплерографическим исследованием сосудов органов брюшной полости, с помощью которого диагностировались расширенные вены портальной системы, спленомегалия, тромбоз сосудов, либо портальная кавернома, асцит. По УЗИ тромбоз сосудов портальной системы был у 36 женщин (49,3%), портальная кавернома у 9 (12,3%), у 12 патология вен (16,4%), спленомегалия в 100% случаев, асцит у 13 (17,8%). В обязательном порядке выполнялась ЭГДС, по данным которой устанавливалась степени выраженности вен, их локализация, а также оценивались риски развития кровотечения. В зависимости от локализации ВВ выбиралась тактика лечения. При ЭГДС ВВ пищевода и желудка были выявлены у 95 пациенток (93,15%), у 5 (6,84%) ВВ не было. Несмотря на возможные осложнения во время исследования при беременности (гипоксия плода от седативных препаратов или позиционирования), указанные в зарубежной литературе, в нашей работе данных осложнений зафиксировано не было. ЭГДС выполнялось без наркоза, под местной анестезией раствором «Лидокаина». Исследование является достаточно безопасным и информативным методом диагностики. Также в нашей работе не было выявлено значимого увеличения ВВ на фоне беременности, значимой разницы в диаметре ВВ в различные триместры отмечено не было. Были выявлены следующие факторы, влияющие на степень выраженности ВВ пищевода и желудка: отмена циторедуктивной терапии у пациенток с МПН, тромбоз сосудов портальной системы, а также диагностика ВВ во время беременности без лечения до зачатия. С целью оценки границ распространения тромбоза, более точного понимания топографической анатомии сосудов портальной системы, их синтопии с нижней полой веной и её основными притоками, для определения возможности последующего выполнения хирургического вмешательства, проводилась МСКТ-ангиография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. В исключительных случаях исследование выполнялось во время

беременности. Показаниями послужили высокие риски возможных осложнений при наличии АСА. В основном исследование выполнялось в плановом порядке в ходе подготовки к операции для выбора метода хирургического лечения.

Клинико-лабораторное обследование включало общеклинические методы исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, основные биохимические показатели крови, основные показатели коагулирующей активности крови. Для верификации причины развития ВПГ проводилось исследование полиморфизма генов свертывающей системы, ПЦР-диагностика полиморфизма V617F гена фермента JAK-2, трепанобиопсия красного костного мозга (подвздошной кости). У 11 (57,9%) пациенток из 2 группы была выявлена мутация JAK-2. При исследовании полиморфизма генов системы свертывания крови отмечено, что чаще всего диагностировалась комбинация нескольких мутаций генов, их частота колебалась от 1 до 12 факторов. 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. Такое сочетание может приводить к повышенному тромбообразованию и развитию различных осложнений, особенно во время беременности, что также подтверждается многими авторами При анализе нозологических форм Ph-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%). Все пациентки были консультированы и наблюдались гематологами, во время беременности в каждом триместре.

При оценки лабораторных показателей значимых различий выявлено не было. В ОАК в 40 (56,2%) случаях диагностировалась анемия - у 28 (51,9%) и 12 (63,2%) в 1 и 2 группе соответственно. У 29 (39,7%) пациенток была тромбоцитопения - у 20 (37,0%) и 9 (47,4%) в 1 и 2 группе соответственно, у 6 (6,8%) тромбоцитоз - у 4 (7,4%) и 2 (10,5%) в 1 и 2 группе соответственно. Не было выявлено связи с уровнем тромбоцитов и

эпизодами ПЖК, чаще кровотечения возникали у пациентов, уровень тромбоцитов у которых был в норме. Повышение D-димера во время беременности (выше норм, положенных при беременности) было у отмечено 20 женщин (27,4%). В 1 группе у 14 пациенток (25,9%), из них у 8 (14,8%), у которых были осложнения во время беременности (гестоз, плацентарная недостаточность). Во 2 группе повышение D-димера было у 6 (31,6%), из них у 3 (15,8%) были осложнения во время беременности, у 3 (15,8%) возник тромбоз сосудов портальной системы.

В связи с повышенной склонности к тромбозам акушерско-гинекологический анамнез женщин с ВПГ был отягощен. Из 73 пациенток у 17 (23,3%) в анамнезе было от 3 до 5 беременностей. У 27 (36,99%) в анамнезе были неудачные беременности. У 14 (19,2%) были выкидыши - 9 (16,7%) и 5 (26,3%) в 1 и 2 группе, у 6 (8,2%) АГП - 2 (3,7%) и 4 (21,1%) в 1 и 2 группе, у 7 замершая - 2 (3,7%) и 5 (26,3%) в 1 и 2 группе. Внематочная беременность была у 4 (5,5%) женщин. Основной причиной данных осложнений была плацентарная недостаточность, которая возникала в результате тромбозов сосудов плаценты. В 11% случаев во время беременности диагностировался тромбоз сосудов портальной системы (8 женщин), у одной пациентки (1,4%) была диагностирована ТЭЛА во время беременности. У 3 женщин (4,1%) было принято решение о прерывание беременности, в связи с тяжелой преэклампсией, у 2 (2,7%) высокой угрозой кровотечения из ВВ пищевода и желудка.

В виду высоких рисков тромбообразования 41 женщин получали АКТ (56,2%). До беременности АКТ получало 5 (9,3%) и 4 (21,0%) пациенток в 1 и 2 группе соответственно, во время беременности 21 (38,9%) и 13 (68,4%) пациенток в 1 и 2 группе соответственно, после родов 20 (37,0%) и 11 (57,9%) пациенток в 1 и 2 группе соответственно. Стоить отметить, что АКТ проводилась преимущественно во 2 группе. Во 2 группе АКТ получало 16 (84,2%) пациенток, в первой же 25 (46,3%). Данный фактор связан с более высокими рисками тромбообразования при наличии МПН, особенно во

время беременности при отмене циторедуктивной терапии и прогрессировании заболевания. Пациентки с МПН были под постоянным контролем гематолога, проводилась неоднократная оценка показателей свертывающейся системы крови, по данным которых проводилась коррекция АКТ. Препаратами выбора являлись НМГ, ингибиторы фактора свертывания крови Ха. В исследование не было выявлено увеличения рисков развития кровотечения из ВВ пищевода и желудка на фоне применения АКТ. Большинство эпизодов кровотечения возникали у пациенток, которые АКТ не получали - только у 3 (4,1%) пациенток было кровотечение на фоне приема антикоагулянтов (2 из второй группы). В связи с чем назначение АКТ на протяжении всей беременности и послеродовом периоде для профилактики тромбозов необходимо и безопасно. Таким образом, полученные нами данные подтверждают эффективность и необходимость проведение АКТ, сообщения зарубежных авторов.

Из 73 женщины эпизоды кровотечений из ВВ пищевода и желудка в анамнезе было у 28 (38,4%), из них у 8 (11,0%) во время беременности. При сопоставлении групп были выявлены существенные различия - у пациенток с МПН эпизодов ПЖК до беременности не было. По данным зарубежной литературы кровотечения из ВВ пищевода и желудка во время беременности возникали преимущественно в 1 и 2 триместрах, раннем послеродовом периоде. По нашим данным эпизоды кровотечений были в 1 триместре у 2 (2,7%), во 2 триместре у 3 (4,1%), в 3 триместре у 3 (4,1%). В раннем послеродовом периоде у 4 (5,5%) и у 3 (4,1%) более чем через год, риск составил 9,6%.

В 36 случаев (49,3%) операции были выполнены до беременности, из них у 10 (13,7%) в отдаленном периоде ВВ не было, у 9 (12,3%) ВВ были ВВ 1-2 степени. Во время беременности 9 (12,3%) потребовалась выполнение оперативного вмешательства, из них 3 в связи с развитием ПЖК. 19 (26,0%) были оперированы в после родов. Отмечено, что операции при МПН выполняются значительно реже, только 8 пациенток (42,1%) было

оперировано, причем до беременности операций в анамнезе не было, в 1 же группе оперировано 44 (81,5%), из них 33 (61,1%) до беременности, 20 в возрасте до 18 лет. Наиболее радикальной операцией при ПГ является ПКШ. В исследовании ПКШ было выполнено 32 пациенткам (43,8%), из них одной при МПН (1,4%). 18 (24,66%) пациенткам было проведено эндоскопическое лигирование: 14 в 1 группе (25,9%), 4 во 2 группе (21,0%). 5 (6,8%) была выполнена склеротерапия с целью гемостаза, причем только в 1 группе. 13 выполнена спленэктомия (17,8%): 13 в 1 группе (24,1%), причем 4 (5,5%) с резекцией аневризмы селезеночной артерии, 1 во 2 группе (5,3%). Только в 1 группе 12 (16,4%) была выполнена гастротомия с прошиванием ВВ кардии и желудка.

Помимо таких грозных осложнений как кровотечение из ВВ, не менее опасным является разрыв АСА. В нашей работе у 6 пациенток с ВПГ были диагностированы АСА (8,2%) в 1 группе, случаев спонтанных разрывов не было. АСА выявлялись как случайная находка на фоне ВПГ при обследованиях. Одной пациентке в связи с множественными аневризмами размерами до 25 мм и ВВ пищевода и желудка 3 степени на 6 недели беременности было выполнено прерывание беременности с последующей спленэктомией с резекцией аневризм, после выполнено лигирование ВВ пищевода. Одной пациентке спленэктомия и резекция аневризм была произведена на 6 недели беременности. Одной пациентке спленэктомия была выполнена до беременности, другой после родов (аневризма была малых размеров). В одном случае произведена эндоваскулярная эмболизация аневризмы и селезеночной артерии. Одна пациентка не была оперирована.

Из 73 женщин успешные роды были у 61 (83,6%): у 47 в 1 группе (87,0%) и у 14 во 2 группе (73,7%). Родоразрешение чаще выполнялось путем кесарева сечения - 38 женщин (62,3%): у 28 в 1 группе (51,85%) и у 10 во 2 группе (52,6%). У 19 (31,1%) через естественные родовые пути: у 15 в 1 группе (27,8%) и у 4 во 2 группе (21,1%). У 4 в 1 группе были как самостоятельные, так и оперативные роды (6,6%). Показаниями к

оперативным родам выставлялись акушерами, только в % случаев кесарево сечение было рекомендовано в связи с угрожаемыми по кровотечению венам. Такой же тактики придерживаются и специалисты других стран. Кровопотеря при кесареве сечении составляла от 600 до 800 мл, в одном случае была 1200 мл., среднее значение составило 682,6 мл (+/- 98,9 мл). Большинство родов было на доношенном сроке. У 9 пациенток преждевременные роды были до 21 недели (12,3%). В наблюдаемой группе пациенток летальных случаев не было, 5-летняя выживаемость составила 100%.

Основываясь на нашем опыте работы, можно сделать заключение, что беременность женщинам с ВПГ не нужно запрещать, её можно пролонгировать, при отсутствии определенных противопоказаний, и она может быть успешной. Настороженность вызывают женщины, поступающие будучи беременными. Под наше наблюдение пациентки поступали на различных сроках беременности, 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. При наличии беременности больших сроков, не возможности её прерывания и наличии ВВ пищевода и желудка 2-3 степени угрожаемых по кровотечению - подход к лечению достаточно ограничен. В 1 группе в 1 триместре при угрожаемых ВВ или эпизоде кровотечения предпочтительнее прерывание беременности и коррекция ПГ. Во 2 и 3 триместрах предпочтение отдается малоинвазивным методам, таким как эндоскопическое лигирование. Во 2 группе прерывание выполняется только при рецидивирующих кровотечениях в 1 триместре. Стоить отметить, что пациентки с МПН чаще ведутся консервативно, операции выполняются только при рецидиве кровотечения. Наиболее предпочтительнее оперировать в плановом порядке во 2 триместре беременности.

Динамическое наблюдение и раннее обращение к профильным специалистам при планировании беременности значительно улучшает прогноз течения ВПГ. Разработанные нами алгоритмы по тактики ведения и лечения пациенток с ВПГ, а также мультидисциплинарный подход позволят свести к минимуму риски возникновения тяжелых и опасных для жизни осложнений, связанных с кровотечениями и тромбозами во время беременности, снизить материнскую смертность.

ВЫВОДЫ

1.Особенностями 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 янус-киназы 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 тромбоэлостограммы 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 выполнятся на этапе планирования беременности, а также во всех триместрах беременности и после родов.
- Учитывая склонность к тромбообразованию, необходим динамический УЗ-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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алхасов А.Б., Разумовский А.Ю., Фисенко А.П., Дьяконова Е.Ю., Яцык С.П., Гусев А.А., Ратников С.А., Романова Е.А., Савельева М.С., Комина Е.И. Хирургические аспекты лечения портальной гипертензии у детей. Детская хирургия. – 2021. – Т. 25, № 6. – С. 13.
2. Бритвина К.В. Особенности течения беременности, родов и состояния новорожденных у женщин с портальной гипертензией. Дисс. на соискание уч.ст. к.м.н. – Москава; 2013.
3. Бритвина К.В., Васильева З.В., Киценко Е.А. Беременность и роды у женщин с портальной гипертензией. Российский вестник акушера-гинеколога 5, 2011.
4. Виноградова М. А., Шмаков Р. Г., Полушкина Е. С., Паровичникова Е. Н., Савченко, В. Г. Беременность и острые лейкозы: международный опыт. Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2014. №2 (4).
5. Клинические рекомендации по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Национальные клинические рекомендации Российского общества хирургов, Воронеж, 2014.
6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. Катастрофический антифосфолипидный синдром и тромботический «шторм». Сибирский медицинский журнал, 2010, Том 25, № 4, Выпуск 2
7. Манукьян Г.В., Шерцингер А.Г., Жигалова С.Б., Семенова Т.С., Мартиросян Р.А. Первичная профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных портальной гипертензией (обзор литературы). Анналы хирургической гепатологии. 2016;21(2):93-104.
8. Маргаян С.Р., Разумовский А.Ю. Реконструкция искусственных портосистемных шунтов в дистальный спленоренальный шунт у детей.

Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. - 2022. - Т. 12. - С. 96.

9. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., Шуваев В.А., Морозова Е.В., Ломаиа Е.Г., Афанасьев Б.В., Агеева Т.А., Байков В.В., Виноградова О.Ю., Грицаев С.В., Зарицкий А.Ю., Ионова Т.И., Капланов К.Д., Мартынкевич И.С., Митина Т.А., Полушкина Е.С., Поспелова Т.И., Соколова М.А., Судариков А.Б., Туркина А.Г., Шатохин Ю.В., Шмаков Р.Г., Савченко В.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.). Клиническая онкогематология. 2021;14(2):262–98
10. Пациора М.Д. Хирургия портальной гипертензии. 2-е изд., доп. Ташкент: Медицина; 1984г.
11. Хоронько Ю.В., Сапронова Н.Г., Косовцев Е.В., Хоронько Е.Ю., Канцуров Р.Н., Ашимов И.А. Выбор портосистемного шунтирующего вмешательства (операции TIPS) при осложненной портальной гипертензии. Анналы хирургической гепатологии. 2022;27(2):20-30.
12. Хоронько Ю.В., Сидоров Р.В., Косовцев Е.В., Хоронько Е.Ю., Тышлек Ю.В., Криворотов Н.А., Абдуллаев К.И., Руденко О.С. Желудочные кровотечения при портальной гипертензии: Современный взгляд и возможности эффективного лечения. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2022. №4.
13. Шерцингер А. Г., Жигалова С. Б., Семенова Т. С., Цаава Д. В. Портальная гастропатия: диагностика, классификация. Гастроэнтерология. 2012. № 06. С. 62–68.
14. Шерцингер А.Г., Манукьян Г.В., Жигалова С.Б., Манукьян В.Г., Черкасов В.А. Модификация операции М.Д. Пациоры у больных портальной гипертензией. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2012; 10: 9

15. Aggarwal N., Chopra S., Raveendran A., Suri V., Dhiman R.K., Chawla Y.K. Extra hepatic portal vein obstruction and pregnancy outcome: Largest reported experience. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 37, 575–580 (2011).
16. Aggarwal N., Negi N., Aggarwal A., Bodh V. & Dhiman R. K. Pregnancy with portal hypertension. Journal of Clinical and Experimental Hepatology vol. 4 163–171 (2014).
17. Ahmed, A., Asif, N. & Hassan, K. Portal Vein Thrombosis in a Case of Chronic Myeloid Leukemia-a Rare Association. Journal of Islamabad Medical & Dental College (JIMDC) (2013; 2013;2(4):87-89.
18. Akpan I.J., Stein B.L. Splanchnic Vein Thrombosis in the Myeloproliferative Neoplasms. Curr Hematol Malig Rep. 2018 Jun;13(3):183-190.
19. Andrade F, Shukla A, Bureau C, Senzolo M, D'Alteroche L, Heurgué A, Garcia-Pagan JC, Turon F, Oberti F, Tripathi D, Roux O, Ceccaldi PF, de Raucourt E, Payancé A, Valla D, Plessier A. Pregnancy in idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: A multicentric study on maternal and fetal management and outcome. J Hepatol 69, 1242–1249 (2018).
20. Anger, B. R., Seifried, E., Scheppach, J. & Heimpel, H. W°ch-hril t Budd-Chiari Syndrome and Thrombosis of Other Abdominal Vessels in the Chronic Myeloproliferative Diseases. Klin Wochenschr vol. 67 (1989).
21. Aroor A. R., Rama Prakasha S., Raghuraj U. & Attar N. R. Multiple splenic artery aneurysms: A rare cause of extrahepatic portal hypertension and massive splenomegaly. Journal of Clinical and Diagnostic Research 8, MD01–MD02 (2014).
22. Barbui T., De Stefano V., Falanga A., Finazzi G., Martinelli I., Rodeghiero F., Vannucchi A.M., Barosi G. Addressing and proposing solutions for unmet clinical needs in the management of myeloproliferative neoplasm-associated thrombosis: A consensus-based position paper. Blood Cancer J. 2019 Aug 8;9(8):61.

23. Barbui, T., Finazzi, G. Myeloproliferative Disease in Pregnancy and Other Management Issues. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006:246-52.
24. Bissonnette J., Garcia-Pagán J.C., Albillos A., Turon F., Ferreira C., Tellez L., Nault J.C., Carbonell N., Cervoni J.P., Abdel Rehim M., Sibert A., Bouchard L., Perreault P., Trebicka J., Trottier-Tellier F., Rautou P.E., Valla D.C, Plessier A. Role of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of severe complications of portal hypertension in idiopathic noncirrhotic portal hypertension. Hepatology 64, 224–231 (2016).
25. Bleau N., Czuzoj-Shulman N., Spence A.R., Abenhaim H.A. Safety of splenectomy during pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Jul; 30(14):1671-1675.
26. Bohîlţea R.E., Cîrstoiu M.M., Ionescu C.A., Niculescu-Mizil E., Vlădăreanu A.M., Voican I., Dimitriu M., Turcan N. Primary myelofibrosis and pregnancy outcomes after low molecular-weight heparin administration: A case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2017 Nov;96(46):e8735.
27. Boregowda U., Umapathy C., Halim N., Desai M., Nanjappa A., Arekapudi S., Theethira T., Wong H., Roytman M., Saligram S. Update on the management of gastrointestinal varices. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2019 Jan 21;10(1):1-21.
28. Buyukbayrak E.E., Ergen B., Karageyim Karsidag A.Y., Kars B., Turan C., Birtas Atesoglu E. Successful pregnancy in a patient with portal hypertension secondary to portal vein thrombosis due to essential thrombocythaemia: A rare case. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 23, 187–189 (2010).
29. Chaichian S, Mehdizadeh A, Akbarian A, Groohi B, Khanahmadi N, Alaghehbandan R. Rupture of Splenic Artery Aneurysm With Portal Hypertension During Pregnancy: A Case Report. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada 28, 302–304 (2006).

30. Chandramouli S., Lee W. M. Lo J., Toomay S. & Tujios S. Prophylactic Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement for Cirrhosis Management in Pregnancy. Hepatology 71, 1876–1878 (2020).
31. Crocker, A., Girling, J. & Cotzias, C. Massive bleeding in pregnancy from ruptured oesophageal varices complicating portal hypertension: a cautionary tale. Obstet Med 4, 169–170 (2011).
32. Cunningham, M. E., Parastandeh-Chehr, G., Cerocchi, O., Wong, D. K. & Patel, K. Noninvasive Predictors of High-Risk Varices in Patients with Non-Cirrhotic Portal Hypertension. Can J Gastroenterol Hepatol. Feb 7; 2019
33. 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 Vasc Med 2013, (2013).
34. Da B.L., Surana P., Kapuria D., Vittal A., Levy E., Kleiner D.E., Koh C., Heller T. Portal Pressure in Noncirrhotic Portal Hypertension: To Measure or Not to Measure. Hepatology 70, 2228–2230 (2019).
35. Dasari P., Balusamy S. Portal vein thrombosis during pregnancy. BMJ Case Rep. 2013 May 27; 2013
36. De Franchis R., Bosch J., Garcia-Tsao G., Reiberger T., Ripoll C., Baveno VII Faculty Baveno VII - renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022; 76:959–974.
37. De Franchis, R. et al. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. Journal of Hepatology 743–752 (2015).
38. De Stefano V., Qi X., Betti S. & Rossi, E. Splanchnic vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms: Molecular-driven diagnosis and long-term treatment. Thromb Haemost. 2016 Jan;115(2):240-9.
39. De Stefano V., Vannucchi A.M., Ruggeri M., Cervantes F., Alvarez-Larrán A., Iurlo A., Randi M.L., Pieri L., Rossi E., Guglielmelli P., Betti S., Elli E., Finazzi M.C., Finazzi G., Zetterberg E., Vianelli N., Gaidano G., Nichele I.,

Cattaneo D., Palova M., Ellis M.H., Cacciola E., Tieghi A., Hernandez-Boluda J.C., Pungolino E., Specchia G., Rapezzi D., Forcina A., Musolino C., Carobbio A., Griesshammer M., Barbui T. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: risk factors for recurrences in a cohort of 181 patients. Blood Cancer J. 2016 Nov 4;6(11):e493.

40. Dhingra, M., Ahmad, S. N. Pregnancy with portal hypertension: a case report. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol 7, 3896 (2018).
41. Donaldson L. B., Plant R. K. Pregnancy complicated by extrahepatic portal hypertension: Review of literature and report of two cases. American Journal of Obstetrics and Gynecology vol. 110 255–264 (1971).
42. Ducarme G., Plessier A., Thuillier C., Ceccaldi P.F., Valla D., Luton D.Pregnancy and delivery in patients with portal vein cavernoma. Gynecol Obstet Invest 68, 196–198 (2009).
43. Durivage, A., Le Templier, G., Cumyn, A. & Sauvé, N. Pregnancy in a Woman with Latent Myeloproliferative Neoplasm Induced Chronic Portal Vein Thrombosis, Portal Cavernoma, and Gastric Varices. Case Rep Obstet Gynecol 2019, (2019).
44. Eldin, S., Abbas, N., Mohamed, N. & Nasr, A. Hereditary thrombophilia (rare multiple genetic defects combination) caused portal vein thrombosis complicated by hypersplenism and pancytopenia. Research and Opinion in Anesthesia and Intensive Care 4, 173 (2017).
45. Fernandes A., Almeida N., Ferreira A.M., Casela A., Gomes D., Portela F., Camacho E., Sofia C. Left-Sided Portal Hypertension: A Sinister Entity. GE Port J Gastroenterol. 2015 Oct 29;22(6):234-239.
46. Finazzi, G., De Stefano, V. & Barbui, T. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: Treatment algorithm 2018. Blood Cancer J 8, (2018).
47. Gala A. R., Surapaneni T., Aziz N. & Kallur S. D. A Review of Outcomes in Pregnant Women with Portal Hypertension. Journal of Obstetrics and Gynecology of India 68, 447–451 (2018).

48. Garcia-Pagán, J. C., Hernández-Guerra, M. & Bosch, J. Extrahepatic portal vein thrombosis. Seminars in Liver Disease vol. 28 282–292 (2008).
49. Garey M. Lou, Greenberger S. & Werman H. A. Ruptured splenic artery aneurysm in pregnancy: A case series. Air Med J 33, 214–217 (2014).
50. Gioia S., Nardelli S., Ridola L., Riggio, O. Causes and Management of Non-cirrhotic Portal Hypertension. Curr Gastroenterol Rep. 2020 Sep 17;22(12):56.
51. Griesshammer, M., Sadjadian, P. & Wille, K. Contemporary management of patients with BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms during pregnancy. Expert Review of Hematology vol. 11 697–706 (2018).
52. Guido M., Sarcognato S., Sonzogni A., Lucà M.G., Senzolo M., Fagiuoli S., Ferrarese A., Pizzi M., Giacomelli L., Colloredo G. Obliterative portal venopathy without portal hypertension: An underestimated condition. Liver International 36, 454–460 (2016).
53. Gupta S, Pottakkat B, Verma SK, Kalayarasan R, Chandrasekar A S, Pillai AA. Pathological abnormalities in splenic vasculature in non-cirrhotic portal hypertension: Its relevance in the management of portal hypertension. World J Gastrointest Surg 12, 1–8 (2020).
54. He F.L., Qi R.Z., Zhang Y.N., Zhang K., Zhu-Ge Y.Z., Wang M., Wang Y., Jia J.D., Liu F.Q. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt and splenectomy are more effective than endoscopic therapy for recurrent variceal bleeding in patients with idiopathic noncirrhotic portal hypertension. World J Clin Cases 8, 1871–1877 (2020).
55. Hernández-Gea V., De Gottardi A., Leebeek F.W.G., Rautou P.E., Salem R., Garcia-Pagan J.C. Current knowledge in pathophysiology and management of Budd-Chiari syndrome and non-cirrhotic non-tumoral splanchnic vein thrombosis. J Hepatol. 2019 Jul;71(1):175-199.
56. Hidaka, M., Eguchi, S. Budd–Chiari syndrome: Focus on surgical treatment. Hepatology Research vol. 47 142–148 (2017).

57. Hikichi T., Nakamura J, Kato T., Hashimoto M., Kobashi R. Endoscopic injection sclerotherapy under red dichromatic imaging for esophageal varices. Dig Endosc. 2022 Mar;34(3):477-479.
58. Hillemanns P., Knitza R., Müller-Höcker J. Rupture of splenic artery aneurysm in a pregnant patient with portal hypertension. Am J Obstet Gynecol. 1996 May;174(5):1665-6.
59. Hoekstra J, Seijo S, Rautou PE, Ducarme G, Boudaoud L, Luton D, Alijotas-Reig J, Casellas-Caro M, Condat B, Bresser E, Thabut D, Larroque B, Gárcia-Pagán JC, Janssen HL, Valla DC, Plessier A. Pregnancy in women with portal vein thrombosis: Results of a multicentric European study on maternal and fetal management and outcome. J Hepatol 57, 1214–1219 (2012).
60. Hoekstra J., Bresser E.L., Smalberg J.H., Spaander M.C., Leebeek F.W., Janssen H.L. Long-term follow-up of patients with portal vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms. J Thromb Haemost. 2011 Nov;9(11):2208-14.
61. Imai M. A., Kawahara E., Katsuda S. & Yamashita T. Berry splenic artery aneurysm rupture in association with segmental arterial mediolysis and portal hypertension. Pathology International vol. 55 (2005).
62. Ingraham C.R., Padia S.A., Johnson G.E., Easterling T.R., Liou I.W., Kanal K.M., Valji K. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement During Pregnancy: A Case Series of Five Patients. Cardiovasc Intervent Radiol. 2015 Oct;38(5):1205-10.
63. Intagliata N. M., Caldwell S. H. & Tripodi A. Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis. Gastroenterology vol. 156 1582-1599.e1 (2019).
64. Jabiry-Zieniewicz Z., Dabrowski F.A., Suchońska B., Kowalczyk R., Nowacka E., Kociszewska-Najman B., Pietrzak B., Malkowski P., Wielgos M. Pregnancy and delivery in women with esophageal varices due to hepatic

vein thrombosis. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 28, 177–181 (2015).

65. Jain, A., Dhore, P., Meshram, M., Bhatia, S. & Shukla, A. Patients With Budd–Chiari Syndrome Have Variable Coagulation Status on Thromboelastography at Diagnosis. J Clin Exp Hepatol 9, 460–467 (2019).
66. Janssen H.L., Wijnhoud A., Haagsma E.B., van Uum S.H., van Nieuwkerk C.M., Adang R.P., Chamuleau R.A., van Hattum J., Vleggaar F.P., Hansen B.E., Rosendaal F.R., van Hoek B. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. Gut. 2001 Nov;49(5):720-4.
67. John, S., Dina, I., Iacobescu, C. & Goldis, A. Upper Gastrointestinal Bleeding in a Young Patient with Budd Chiari Syndrome due to a Mutation of Factor V Leiden: A Case Report. J Gastrointestin Liver Dis vol. 22 (2013).
68. Keepanasseril A., Gupta A., Ramesh D., Kothandaraman K., Jeganathan Y.S., Maurya D.K. Maternal-fetal outcome in pregnancies complicated with non-cirrhotic portal hypertension: experience from a Tertiary Centre in South India. Hepatol Int. 2020 Sep;14(5):842-849.
69. Khan A., Ayub M., Haider I., Humayun M., Shah Z., Ajmal F. Coexisting giant splenic artery and portal vein aneurysms leading to non-cirrhotic portal hypertension: a case report. J Med Case Rep. 2016 Sep 29;10(1):270.
70. Khan F., Rowe I., Martin B., Knox E., Johnston T., Elliot C., Lester W., Chen F., Olliff S., Mehrzad H., Zia Z., Tripathi D. Outcomes of pregnancy in patients with known Budd-Chiari syndrome. World J Hepatol. 2017 Jul 28;9(21):945-952.
71. Khanna R., Sarin S. K. Idiopathic portal hypertension and extrahepatic portal venous obstruction. Hepatology International vol. 12 148–167 (2018).
72. Khanna, R., Sarin, S. K. Non-cirrhotic portal hypertension - Diagnosis and management. Journal of Hepatology vol. 60 421–441 (2014).
73. Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, Marzac C, Cassinat B, Chevret S, Cazals-Hatem D, Plessier A, Garcia-Pagan JC, Darwish Murad S, Raffa S, Janssen HL, Gardin C, Cereja S, Tonetti C, Giraudier S, Condat B,

Casadevall N, Fenaux P, Valla DC. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: A report on 241 cases. Blood 111, 4922–4929 (2008).

74. Kilambi R, Singh AN, Madhusudhan KS, Pal S, Saxena R, Shalimar, Dash NR, Sahni P. Portal hypertension and hypersplenism in extrahepatic portal venous obstruction: Are they related? Indian Journal of Gastroenterology 37, 202–208 (2018).

75. Kline K., Al Hanayneh M., Bilal M., Stevenson-Lerner H. Portal vein thrombosis leading to pre-sinusoidal non-cirrhotic portal hypertension resulting in decreased synthetic function of the liver. Gastroenterol Hepatol Bed Bench vol. 12 (2019).

76. Ksheerasagar, S., Monnappa, G. & Nagaraj, V. Pregnancy in Budd Chiari Syndrome—A Case Report. Journal of Obstetrics and Gynecology of India 69, 17–19 (2019).

77. Kuczkowski K.M. Cavernous transformation of the portal vein complicating pregnancy. Turk J Gastroenterol. 2007 Sep;18(3):212-3.

78. Lavi, N., Brenner, B. Myeloproliferative neoplasms in pregnancy: ways to go. British Journal of Haematology vol. 175 7–9 (2016).

79. Lee J, Sung PS, Eom KS, Yang H, Lee SK, Bwa AH, Lozada A, Jang JW, Bae SH, Choi JY, Yoon SK. Clinical characteristics of portal hypertension complicated by gastroesophageal varices in patients with myeloproliferative neoplasms. Clinical and Molecular Hepatology vol. 26 78–82 (2020).

80. Li H., Yang Z. & Tian F. Clinical characteristics and risk factors for sinistral portal hypertension associated with moderate and severe acute pancreatitis: A seven-year single-center retrospective study. Medical Science Monitor 25, 5969–5976 (2019).

81. Link C.S., Platzbecker U., Kroschinsky F., Pannach S., Thiede C., Platzek I., Ehninger G., Schuler M.K. Association of oesophageal varices and splanchnic vein thromboses in patients with JAK2-positive

myeloproliferative neoplasms: Presentation of two cases and data from a retrospective analysis. Case Rep Oncol 6, 311–315 (2013).

82. Lodato F., Cappelli A., Montagnani M., Colecchia A., Festi D., Azzaroli F., Compagnone G., Cecinato P., Golfieri R., Mazzella G.. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: A case report of rescue management of unrestrainable variceal bleeding in a pregnant woman. Digestive and Liver Disease 40, 387–390 (2008).
83. López-Méndez E., Avila-Escobedo L. Pregnancy and portal hypertension a pathology view of physiologic changes. Ann Hepatol. 2006 Jul-Sep;5(3):219-23.
84. Lv Y., Li K., He C., Luo B., Zhang B., Liu H., Wang Z., Guo W., Wang Q., Chen H., Bai W., Yuan X., Yu T., Li X., Yuan J., Han N., Zhu Y., Niu J., Xie H., Wang J., Chen L., Yin Z., Fan D., Li Z., Han G.. TIPSS for variceal bleeding in patients with idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: comparison with patients who have cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 49, 926–939 (2019).
85. Manenti A., Forghieri F., Colasanto D., MarioLuppi. Splenomegaly secondary to myeloproliferative neoplasms and portal hypertension. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015 Jun;15(6):e135.
86. Marchetti, M., Falanga, A. Leukocytosis, JAK2V617F mutation, and hemostasis in myeloproliferative disorders. Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis vol. 36 148–159 (2008).
87. Mayer J. E., Schiano T. D., Fiel M. I., Hoffman R. & Mascarenhas J. O. An association of myeloproliferative neoplasms and obliterative portal venopathy. Dig Dis Sci 59, 1638–1641 (2014).
88. Maze D, Kazi S, Gupta V, Malinowski AK, Fazelzad R, Shah PS, Shehata N. Association of Treatments for Myeloproliferative Neoplasms During Pregnancy With Birth Rates and Maternal Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open 2, e1912666 (2019).

89. Merz, W. M. et al. Pregnancy in budd-chiari syndrome. Medicine (United States) 95, (2016).
90. Mhaske N. C., Madhva Prasad S., Kharat D. & Fonseca M. N. Successful Pregnancy Outcome with Extra Hepatic Portal Venous Obstruction: Three Case Series. Journal of Obstetrics and Gynecology of India 66, 694–697 (2016).
91. Middeldorp S, Naue C, Köhler C. Thrombophilia, Thrombosis and Thromboprophylaxis in Pregnancy: For What and in Whom? Hamostaseologie. 2022 Feb;42(1):54-64.
92. Morton A. Splenic artery aneurysms, portal hypertension and pregnancy. J Hepatol. 2019 May;70(5):1025-1026.
93. Morton A., Laurie J. & Hill J. Portal hypertension in pregnancy – Concealed perils. Obstet Med 13, 142–144 (2020).
94. Nambisan B., Radha S., Brahmanandan M. & Kanakamma L. A case of extra hepatic portal vein obstruction in pregnancy with superimposed pre-eclampsia. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol 3213–3215 (2016)
95. Naymagon L, Tremblay D, Zubizarreta N, Moshier E, Schiano T, Mascarenhas J. Portal vein thrombosis patients harboring JAK2V617F have poor long-term outcomes despite anticoagulation. J Thromb Thrombolysis 50, 652–660 (2020).
96. Nicolas C., Ferrand E., d'Alteroche L., Ayoub J., Bastides F., Potin J., Perarnau J.M. Pregnancies after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for noncirrhotic portal hypertension. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014 Apr;26(4):488-90.
97. Pajor A., Lehoczky D. Pregnancy and extrahepatic portal hypertension. Review and report on the management. Gynecol Obstet Invest. 1990;30(4):193-7.
98. Paleti S., Nutalapati V., Fathallah J., Jeepalyam S., Rustagi T. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (BRTO) versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for treatment of gastric varices

because of portal hypertension: A systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Gastroenterology vol. 54 655–660 (2020).

99. Phillips, C., Bulmer, J. Splenic artery aneurysm rupture during pregnancy. Nurs Womens Health 17, 508–518 (2013).

100. Pol M.M., Chawla L.U., Rathore Y.S., Goel R. Combined caesarean with splenectomy in pregnancy with portal hypertension: defining plausibility. BMJ Case Rep. 2017 Sep 15;2017

101. Pregnancy and Portal Hypertension. Arun J. Sanyal, Vijay H. Shah. 2005. - 365–381 c.

102. Primignani M, Barosi G, Bergamaschi G, Gianelli U, Fabris F, Reati R, Dell'Era A, Bucciarelli P, Mannucci PM. Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. Hepatology 44, 1528–1534 (2006).

103. Resseguier A.S., André M., Orian Lazar E.A., Bommelaer G., Tournilhac O., Delèvaux I., Ruivard M., D'Incan M., Boyer L., Aumaître O. Évolution naturelle des cavernomes portaux non liés à une hépatopathie. Étude rétrospective monocentrique de 32 observations. Revue de Medecine Interne 37, 394–398 (2016).

104. Roccarina, D., Rosselli, M., Genesca, J. & Tsochatzis, E. A. Elastography methods for the non-invasive assessment of portal hypertension. Expert Review of Gastroenterology and Hepatology vol. 12 155–164 (2018).

105. Rosenfeld, H., Hochner-Celnikier, D. & Ackerman, Z. Massive bleeding from ectopic varices in the postpartum period: Rare but serious complication in women with portal hypertension. Eur J Gastroenterol Hepatol 21, 1086–1091 (2009).

106. Sadat U., Dar O., Walsh S. & Varty K. Splenic artery aneurysms in pregnancy - A systematic review. International Journal of Surgery vol. 6 261–265

107. Salhab, M., Ellis, D., Hsu, A. & Switzer, B. Budd-Chiari Syndrome in a Patient with JAK-2 Mutation without Myeloprolifrative Disorder. Medical Case Reports 03, (2017).

108. Samberkar P.N., Chow T.K., Samberkar S.P. Fatal spontaneous rupture of splenic artery aneurysm in third trimester pregnancy. Malays J Pathol. 2018 Dec;40(3):337-341.

109. Sandya M. R., Manjula S. K., Sr. Ancy. Pregnancy outcome in Non-cirrhotic portal hypertension. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol 6, 4534 (2017).

110. Sarin S. K., Kumar A., Chawla Y. K., Baijal S. S., Dhiman R.K., Jafri W., Lesmana L. A., Guha D., Mazumder, Omata M., Qureshi H., Raza R.M., Sahni P., Sakhuja P., Salih M., Santra A., Sharma B. C., Sharma P., Shiha G., Sollano J. Noncirrhotic portal fibrosis/idiopathic portal hypertension: APASL recommendations for diagnosis and treatment. Hepatol Int 1, 398–413 (2007).

111. Sarin S.K, Lahoti D., Saxena S.P., Murthy N.S., Makwana U.K. Prevalence, Classification and Natural History of Gastric Varices: A Long-term Follow-up Study in 568 Portal Hypertension Patients. Hepatology. 1992 Dec;16(6):1343-9.

112. Sarin S.K., Choudhury A., Philips C.A., Kamath P., Maruyama H., Valla D., Kamath P.S. Toward a Comprehensive New Classification of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis. Gastroenterology vol. 151 574-577.e3 (2016).

113. Savoia F., Ferrara C., Sansone A., Bifulco G., Nappi C., Di Carlo C. Portal Cavernoma during Pregnancy. Case Rep Obstet Gynecol 2013, 1–4 (2013).

114. Schouten J. N. L., Verheij J. & Seijo S. Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: A review. Orphanet Journal of Rare Diseases vol. 10. May 30;10:67. (2015)

115. Selo-Ojeme D. O., Welch C. C. Review: Spontaneous rupture of splenic artery aneurysm in pregnancy. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology 109, 124–127 (2003).

116. Sharma P., Agarwal R., Dhawan S., Bansal N., Singla V., Kumar A., Arora A. Transient Elastography (Fibroscan) in Patients with Non-cirrhotic Portal Fibrosis. J Clin Exp Hepatol 7, 230–234 (2017).

117. Sharma, P., Mishra, S. R., Kumar, M., Sharma, B. C. & Sarin, S. K. Liver and spleen stiffness in patients with extrahepatic portal vein obstruction. Radiology 263, 893–899 (2012).

118. Shetty S, Ghosh K. Thrombophilic dimension of Budd chiari syndrome and portal venous thrombosis--a concise review. Thromb Res. 2011 Jun;127(6):505-12.

119. Siablis D., Papathanassiou Z.G., Karnabatidis D., Christeas N., Katsanos K., Vagianos C. Splenic arteriovenous fistula and sudden onset of portal hypertension as complications of a ruptured splenic artery aneurysm: Successful treatment with transcatheter arterial embolization. A case study and review of the literature Constantine Vagianos. World J Gastroenterol 12, 4264–4266 (2006).

120. Simcox L.E., Ormesher L., Tower C., Greer I.A. Thrombophilia and Pregnancy Complications. Int J Mol Sci. 2015 Nov 30;16(12):28418-28.

121. Singh I. K., Bhatnagar V., Gupta A. K. & Seith A. Correlation of splenic volume with hematological parameters, splenic vein diameter, portal pressure and grade of varices in extrahepatic portal vein obstruction in children. Pediatr Surg Int 27, 467–471 (2011).

122. Singh, S., Muir, A. J., Dieterich, D. T. & Falck-Ytter, Y. T. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Elastography in Chronic Liver Diseases. Gastroenterology 152, 1544–1577 (2017).

123. Siramolpiwat S., Seijo S., Miquel R., Berzigotti A., Garcia-Criado A., Darnell A., Turon F., Hernandez-Gea V., Bosch J., Garcia-Pagán J.C.

Idiopathic portal hypertension: Natural history and long-term outcome. Hepatology 59, 2276–2285 (2014).

124. Sobral, M., Granja, C., Sampaio, M., Guerreiro, F. Bleeding from oesophageal varices in pregnancy. BMJ Case Rep (2013) doi:10.1136/bcr-2013-009653.

125. Sood V., Lal B.B, Khanna R., Rawat D., Bihari C., Alam S. Noncirrhotic Portal Fibrosis in Pediatric Population. J Pediatr Gastroenterol Nutr 64, 748–753 (2017).

126. Stein, B. L., Martin, K. From Budd-Chiari syndrome to acquired von Willebrand syndrome: thrombosis and bleeding complications in the myeloproliferative neoplasms. (2019).

127. Subbaiah, M., Kumar, S., Roy, K. K., Sharma, J. B. & Singh, N. Extrahepatic portal-vein obstruction in pregnancy. Taiwan J Obstet Gynecol 54, 394–397 (2015).

128. Sumana G., Dadhwal V., Deka D. & Mittal S. Non-cirrhotic portal hypertension and pregnancy outcome. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 34, 801–804 (2008).

129. Thrombophilia and Pregnancy: Diagnosis and Management. P. Tsikouras, E.Bampageorgaka, G.Galazios, W. Rath, S. Zervoudis, G. Iatrakis, A.C. Bourazan, I. Tsirkas, F. Gaitatzi. 2022. 1-20c.

130. Ustüner I., Akdoğan R.A., Güven E.S., Sahin F.K., Sentürk S., Akdoğan E., Taşçı F. Pregnancy in the Setting of Asymptomatic Non-Cirrhotic Chronic Portal Vein Thrombosis Complicated by Pre-Eclampsia. Case Rep Obstet Gynecol 2013, 1–4 (2013).

131. Valla, D. C. Budd–Chiari syndrome/hepatic venous outflow tract obstruction. Hepatol Int 12, 168–180 (2018).

132. Velarde-Félix, J. S. et al. Budd-Chiari syndrome in a patient with JAK-2 V617F and factor V G1691A mutations. West Indian Medical Journal 63, 528–531 (2014).

133. Veluppillai C., Perreve S., de Kerviler B. & Ducarme G. Anévrysme de l'artère splénique et grossesse : Revue de la littérature. Presse Medicale vol. 44 991–994 (Elsevier Masson SAS, 2015).

134. Vettorazzi J., Valério E. G., Reis A. R., Torres H. F. I., Petermann A. Massive Splenomegaly in Pregnancy: Case Report. Open J Obstet Gynecol 08, 163–169 (2018).

135. Vladareanu A.M., Popov V., Bumbea H., Onisai M., Ilea A., Dobrea C., Miulescu M. Splanchnic vein thrombosis, the onset manifestation in JAK positive Chronic Myeloproliferative Disorders Neoplasms. J Med Life. 2011 Jan-Mar;4(1):97-101.

136. Waiswa M., Seremba E., Ocama P., Ddungu H., Opio K., Okello C., O'shea T., Verhovsek M., Mutyabule R.. Splanchnic venous thrombosis driven by a constitutively activated JAK2 V617F philadelphia-negative myeloproliferative neoplasm: A case report. Afr Health Sci 14, 1069–1073 (2014).

137. Wani Z. A., Bhat R. A., Bhadoria A. S. & Maiwall R. Extrahepatic portal vein obstruction and portal vein thrombosis in special situations: Need for a new classification. Saudi Journal of Gastroenterology vol. 21 129–138 (2015).

138. Wildberger J.E., Vorwerk D., Winograd R., Stargardt A., Busch N., Günther R.W. TIPS-Neuanlage in der Schwangerschaft bei rezidivierender Osophagusvarizenblutung--Abschätzung der fetalen Strahlenexposition. Rofo. 1998 Oct;169(4):429-31.

139. Wiwanitkit, V. Splenic volume and hematological parameters in extrahepatic portal vein obstruction. Pediatric Surgery International vol. 27 1025 (2011).

140. Yan M, Geyer H, Mesa R, Atallah E, Callum J, Bartoszko J, Yee K, Maganti M, Wong F, Gupta V. Clinical features of patients with philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms complicated by portal hypertension. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 15, e1–e5 (2015).

141. Yapar E.G., Bilge U., Dumanli H., Vural T., Gökmen O. Portal vein thrombosis concomitant with thrombophilia during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1996 Sep;68(1-2):213-7.

142. Yu Q., Liu C. & Raissi D. Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration Versus Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Gastric Varices: A Meta-Analysis. J Clin Gastroenterol 55, 147–158 (2021).