

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

БАТРОВ ПАВЕЛ АРТЕМОВИЧ

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ
ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С PH-НЕГАТИВНЫМИ
МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ**

3.1.28. – гематология и переливание крови;

3.1.9. – хирургия;

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Лукина Елена Алексеевна

доктор медицинских наук Данишян Карен Исмаил Оглы

Москва - 2026

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Характеристика МПН.....	11
1.2. Этиология тромбозов сосудов портальной системы при МПН	12
1.3. Классификация тромбоза воротной вены.....	14
1.4. Клиническая картина тромбоза воротной вены.....	16
1.5. Диагностика портального тромбоза.....	17
1.6. Лечение острого тромбоза воротной вены.....	25
1.7. Хирургическое тактика при кровотечениях портального генеза..	26
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С МПН И ВПГ В РЕЗУЛЬТАТЕ ТРОМБОЗА СОСУДОВ ПОРТАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ	32
2.1. Характеристика клинических наблюдений.....	32
2.2. Методы исследования больных.....	38
2.3. Операции, выполненные с целью профилактики пищеводно- желудочных кровотечений.....	43
ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МПН И ВПГ В РЕЗУЛЬТАТЕ ТРОМБОЗА СОСУДОВ ПОРТАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ.....	50
3.1. Результаты обследования больных	50
3.2. Спленэктомия, как метод лечения больных.....	58
3.3. Анализ осложнений в интраоперационном периоде.....	59
3.4. Анализ осложнений в раннем послеоперационном периоде	60
3.5. Анализ факторов, ассоциированных с развитием хирургических осложнений в раннем послеоперационном периоде	78
ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МПН И ВПГ В РЕЗУЛЬТАТЕ ТРОМБОЗА СОСУДОВ ПОРТАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ	95

4.1. Анализ геморрагических осложнений в отдаленном периоде наблюдения	97
4.2. Анализ тромботических осложнений в отдаленном периоде наблюдения у пациентов с МПН и ВПГ	102
4.3. Общая выживаемость пациентов с МПН и ВПГ	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	110
ВЫВОДЫ	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АКТ – антикоагулянтная терапия

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВПГ – внепеченочная портальная гипертензия

ВРВ – варикозно-расширенные вены

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИП – истинная полицитемия

МПН – Rh-негативные миелопролиферативные новообразования

МПНн – миелопролиферативное новообразование неклассифицированное

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МФ – Миелофиброз

НМГ – низкомолекулярный гепарин

НФГ – нефракционированный гепарин

ПТИ – протромбиновый индекс

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЖК – пищеводно-желудочные кровотечения

СЭ – спленэктомия

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭТ – эссенциальная тромбоцитемия

TIPS – трансюгулярное внутripеченочное портосистемное шунтирование

РАI-1 – полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена

MTNFR – метилентетрагидрофолатредуктазы

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ РАБОТЫ

Ph-негативные миелопролиферативные новообразования (МПН) нередко осложняются тромбозом сосудов портальной системы, что приводит к развитию внепеченочной портальной гипертензии, образованию варикозно-расширенных вен пищевода и желудка и кровотечениям из них, что значительно ухудшает прогноз и качество жизни больных с данными заболеваниями [34; 76; 86].

К факторам риска развития тромбоза сосудов портальной системы относят: возраст, наличие тромбозов других локализаций в анамнезе, сердечно-сосудистые заболевания, наследственную тромбофилию, мутацию в гене *JAK2*, беременность, прием оральных контрацептивов, а также местные факторы, такие как воспалительные процессы в брюшной полости, новообразования и травматические повреждения воротной вены [18; 23; 41; 68; 69; 92].

Приблизительно в 50% случаев острый тромбоз воротной вены характеризуется внезапным началом и прогрессирующим развитием, проявляющимся абдоминальным болевым синдромом, диспепсией, лихорадкой и клиникой пареза кишечника. Таким пациентам показана длительная (не менее 6 месяцев) антикоагулянтная терапия (АКТ) низкомолекулярными гепаринами (НМГ) в терапевтических дозах. В остром периоде раннее начало АКТ позволяет достигнуть полной или частичной реканализации приблизительно в 40% случаев. Спонтанная реканализация без АКТ маловероятна, а реканализация с применением АКТ у больных с МПН и мутацией V617F в гене *JAK2* наблюдается значительно реже по сравнению с другими группами пациентов [46; 57; 83]. По данным исследования Naumagon et al. полная реканализация при наличии мутации V617F в гене *JAK2* составила 8%, частичная реканализация – 16%, а в 49% случаев отмечено развитие

клинически значимой портальной гипертензии. Тем не менее, АКТ позволяет предотвратить распространение тромбоза [51; 65; 80].

У пациентов, у которых не удалось достигнуть реканализации просвета воротной вены, со временем появляются клинические симптомы портальной гипертензии: дискомфорт и увеличение в объеме живота вследствие развития асцита и/или спленомегалии, подкожные коллатерали на передней брюшной стенке. Эти проявления портальной гипертензии в ряде случаев могут протекать латентно, и первым клиническим проявлением может стать кровотечение из варикозных вен (ВРВ) пищевода и/или желудка различной степени тяжести, вплоть до развития геморрагического шока. К наиболее сложной когорте пациентов относят больных с МПН и распространенным тромбозом сосудов портальной системы [39; 53].

Для лечения и профилактики кровотечений из ВРВ пищевода и желудка у пациентов с ВПГ в настоящее время применяются методы, используемые при циррозе печени: консервативный, эндоскопический, эндоваскулярный и хирургический. Однако их применение и эффективность ограничены из-за распространенного тромбоза воротной вены, характерного для МПН [8; 16; 43; 44; 47; 48; 119].

По данным литературы, посвященной осложнениям, развившимся на фоне тромбоза портальной системы, у пациентов с МПН, на сегодня отсутствует четкий подход к выбору методов лечения и профилактики. Также не сформирована единая тактика по хирургической стратегии, предоперационной подготовке и ведению пациентов как в ближнем, так и в отдаленном постоперационном периоде. Существующие исследования охватывают ограниченные группы пациентов или описывают единичные клинические случаи.

В связи с этим диссертационная работа, посвященная проблеме лечения портальной гипертензии и профилактики кровотечений из ВРВ пищевода и желудка у больных с распространенным тромбозом портальной системы при МПН, является несомненно актуальной и своевременной.

Цель исследования

Оценить эффективность хирургического лечения портальной гипертензии и профилактики кровотечений из ВРВ пищевода и желудка у пациентов с Rh-негативными МПН и распространенным тромбозом портальной системы.

Задачи исследования

У больных с Rh-негативными МПН и внепеченочной портальной гипертензией, развившейся в результате распространенного тромбоза сосудов портальной системы:

1. Охарактеризовать особенности клинического течения и диагностики гематологического заболевания.
2. Выявить топографические особенности варикозно-расширенных вен пищевода и желудка.
3. Определить показания и особенности выполнения спленэктомии, а также варианты её сочетания с гастротомией и прошиванием варикозно-расширенных вен пищевода и желудка.
4. Провести анализ и выявить факторы, ассоциированные с развитием хирургических осложнений в ближайшем послеоперационном периоде.
5. Проанализировать характер осложнений в отдаленном периоде наблюдения и дать практические рекомендации по ведению пациентов в ближайшем и отдалённом периоде наблюдения.

Научная новизна

Проведена оценка эффективности хирургического лечения портальной гипертензии и профилактики кровотечений из ВРВ пищевода и желудка у пациентов с Rh-негативными МПН и распространенным тромбозом портальной системы, что способствует дальнейшему совершенствованию оказания хирургической помощи данному контингенту больных.

На основе анализа послеоперационных осложнений у пациентов с ВПГ при МПН, подвергшихся спленэктомии и спленэктомии в сочетании с гастротомией, прошиванием ВРВ пищевода и желудка, выявлены различия в течении послеоперационного периода в зависимости от нозологических форм МПН. Эти различия имеют важное значение для разработки и коррекции тактики ведения пациентов в послеоперационном периоде.

Изучены факторы, влияющие на развитие послеоперационных осложнений при выполнении оперативных вмешательств у данной когорты пациентов. На обширном клиническом материале проведено изучение отдаленных результатов хирургического лечения за 10-летний период наблюдения больных с ВПГ при МПН, проанализированы частота и особенности развития осложнений в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах. Произведена оценка выживаемости данной группы больных.

Доказана эффективность применения СЭ, по показаниям, в сочетании с гастротомией у данной группы пациентов, и даны практические рекомендации ведения ближайшего и отдаленного послеоперационного периода.

Внедрение в практику

Данные, полученные в результате проведенного исследования, внедрены в клиническую практику отделения хирургии (руководитель – д.м.н. К.И. Данишян) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., член-корр. РАН, профессор Е.Н. Паровичникова).

Положения выносимые на защиту

1. Rh-негативные МПН нередко осложняются тотальным тромбозом сосудов портальной системы и развитием внепеченочной портальной гипертензии, тяжелым проявлением которой являются рецидивирующие кровотечения из ВРВ пищевода и желудка. Топографическими особенностями

ВРВ является их локализация в пищеводе с переходом на большую кривизну желудка и сочетание ВРВ пищевода с тотальным варикозом желудка.

2. Оперативное лечение в объеме спленэктомии, в том числе комбинированной с гастротомией и прошиванием ВРВ желудка, является эффективным способом лечения и профилактики кровотечений из ВРВ. Выполнение спленэктомии сопряжено с наличием интраоперационных технических трудностей и развитием тромбгеморрагических осложнений в ближайшем послеоперационном периоде, что диктует необходимость проведения спленэктомии в условиях высокоспециализированного стационара, располагающего опытом ведения больных с МПН и ВПГ.

3. Вероятность развития и характер осложнений после спленэктомии в ближайшем послеоперационном периоде значительно различаются в зависимости от нозологической формы МПН. Выявлены факторы риска, ассоциированные с развитием ранних послеоперационных осложнений.

4. В отдаленном периоде наблюдения, 5-летняя вероятность развития пищеводно-желудочных кровотечений достоверно выше в группе пациентов с ИП за счет образования новых ВРВ. Наиболее благоприятный прогноз наблюдается у пациентов с ИП и ЭТ, у которых 10-летняя выживаемость после хирургического лечения составляет 100%.

Апробация работы

- Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы гепатобиллиарной, эндокринной хирургии и трансфузиологии» (Пермь, 23 ноября 2023 г.);
- XV съезд хирургов России IX конгресс московских хирургов (Москва, 24 - 26 октября 2023 г.);
- Объединенный VII конгресс гематологов России IV конгресс трансфузиологов России (Москва, 11-13 апреля 2024 г.);
- XX Российский Форум экспертов по вопросам диагностики и лечения миелоидных новообразований (Москва, 31 мая -1 июня 2024 г.);

- Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы диагностики и лечения в гематологии» (Самара, 21 июня 2024 г.);
- III-я научно-практическая конференция имени академика В.Г. Савченко. (Москва, 26 октября 2024 г.);

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, 2 из которых – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа написана на 146 страницах текста компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка использованной литературы, включающего 130 источников: 112 зарубежных источников и 18 российских источников. Работа содержит 42 рисунка и 19 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Характеристика МПН

Миелопролиферативные новообразования (МПН) представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки, характеризуются пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки, сопровождающиеся изменением показателей периферической крови [58; 70].

Согласно современной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), МПН подразделяются на четыре подгруппы - хронический миелоидный лейкоз (Ph-позитивный), классические Ph-негативные миелопролиферативные новообразования (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и миелофиброз), неклассические Ph-негативные миелопролиферативные новообразования (хронический нейтрофильный и эозинофильный лейкозы), а также подгруппа неклассифицируемых миелопролиферативных новообразований [58; 70; 82].

Истинная полицитемия (ИП) характеризуется преимущественной пролиферацией эритроидного ростка кроветворения и проявляется увеличением количества эритроцитов и повышением концентрации гемоглобина, тромбоцитозом, лейкоцитозом в крови, независимостью эритропоэза от нормальных механизмов цитокиновой регуляции [100; 101].

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) – характеризуется неконтролируемой пролиферацией мегакариоцитов и повышенным числом крупных и гигантских мегакариоцитов в костном мозге, тромбоцитозом в периферической крови [82; 100; 101].

Миелофиброз (МФ) характеризуется фиброзом стромы костного мозга с вытеснением элементов гемопоэза. Выделяют первичный миелофиброз и миелофиброз, возникший в результате прогрессирования или трансформации истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии [99].

Миелопролиферативное новообразование неклассифицированное (МПНн), согласно рекомендациям ВОЗ от 2022 г., устанавливается при наличии клинических, лабораторных и гистологических признаков МПН, не соответствующих какой-либо определенной нозологической форме классических Ph-негативных МПН [70; 75].

Распространенность МПН составляет 1-5 случаев на 100 тыс. взрослого населения и варьирует в пределах отдельных нозологических форм [24; 108]. Показатель заболеваемости хроническим миелоидным лейкозом, согласно данным зарубежных регистров, составляет 1-2 случая на 100 тыс. взрослого населения. Заболеваемость ИП, ЭТ и МФ составляет 0,4–2,8; 0,38–1,7 и 0,1–1 случай на 100 тыс. взрослого населения, соответственно [58; 70; 82].

Единые популяционно-эпидемиологические данные о заболеваемости и распространенности МПН в Российской Федерации отсутствуют. При анализе 10-летней динамики распространенности в Санкт-Петербурге первичная заболеваемость ИП, ЭТ и МФ составляла 0,5–1,15; 0,6–2,1 и 0,72–1,56 случаев на 100 тыс. взрослого населения, соответственно [93].

1.2. Этиология тромбозов сосудов портальной системы при МПН

МПН, преимущественно Ph-негативные миелопролиферативные новообразования, отличаются высокой частотой сосудистых осложнений, в том числе развитием тромбозов сосудов портальной системы, что является одним из основных факторов, приводящих к осложнениям и летальному исходу [34; 76; 86].

Частота венозных тромбозов в системе воротной вены у пациентов с МПН составляет от 7,5% до 38%, что является основным фактором, определяющим развитие синдрома ВПГ, который оказывает существенное влияние на показатели выживаемости и качества жизни пациентов в целом [37; 43].

В исследовании было показано, что первым проявлением МПН в 70% наблюдений является тромбоз воротной вены [53]. Hultcrantz M. и соавт.

констатировали 10-кратное увеличение частоты венозных тромбозов в течение первых 3 месяцев после установления диагноза МПН [54].

Распространенность портального тромбоза у пациентов в зависимости от нозологических форм МПН варьибельна: при ИП она составляет от 5,5 до 10%, при ЭТ – от 4 до 13%, и более низкие показатели - у пациентов с ПМФ, составляющие 0,6-1,0% [65].

Факторами риска развития тромбоза воротной вены являются возраст, тромбозы других локализаций и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [23].

Наличие наследственной предрасположенности к гиперкоагуляции значительно увеличивает риск развития тромбозов у больных МПН. Наиболее часто – в 55% случаев, у больных с тромбозами портальной системы встречается полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1), что дает основание отнести данный генотип к факторам неблагоприятного прогноза. Далее по частоте встречаемости у больных МПН и портальными тромбозами следуют варианты наследственной тромбофилии: гомозиготная мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (28,6%), мутация гена фактора V Лейдена (7,4%) и мутация гена протромбина (7,4%). По крайней мере, одно тромбофилическое состояние описано у 81% больных, а более одного - у 18,5% пациентов с МПН и тромбозами портальной системы [18; 41; 92].

К другим дополнительным факторам риска развития тромбоза в системе воротной вены при МПН относят мутации в генах *JAK2*, *CALR* и *MPL* [49; 68; 69].

Vainchenk W. и соавт., опубликовали в 2016 году обзор, посвященный роли драйверных мутаций в патогенезе миелопролиферативных новообразований. Среди обширного перечня описанных мутаций при МПН особое место занимает миссенс-мутация V617F в гене *JAK2*, следствием которой является увеличение продукции эритроцитов, тромбоцитов и гранулоцитов. Эта мутация обнаруживается у 90% больных при ИП и у 50-

60% больных при МФ и ЭТ [108]. R. Kralovics и соавт. отметили, что пациенты с мутацией V617F гена *JAK2* имели более высокую частоту развития тромбозов [61]. У пациентов с высокой и нестабильной аллельной нагрузкой *JAK2* V617F риск развития тромбозов увеличивается более, чем на 50%, что, по-видимому, связано с повышенной активацией тромбоцитов и лейкоцитов, а также с их более высокой способностью генерировать тромбин [20; 49].

Другой генетической аномалией при МПН, характеризующейся высоким риском развития тромботических осложнений, является мутация W515L/K в гене *MPL*, встречающаяся в 2-3% случаев при ЭТ и 3-5% случаев - при МФ. Эта мутация ассоциируется со значительным увеличением количества тромбоцитов и выраженной спленомегалией [49; 50; 66; 108].

В 16,7% случаев МПН, негативных по мутациям *JAK2* и *MPL*, обнаруживается мутация в гене *CALR*. Варианты заболевания с этой генетической аномалией характеризуются низкими показателями лейкоцитов и гемоглобина и более высокими показателями тромбоцитов. По данным некоторых исследователей, пациенты с МПН и мутацией в гене *CALR* имеют меньший риск развития тромботических осложнений и более высокую выживаемость [32; 49].

Помимо вышеперечисленных, факторами, способствующими развитию тромбоза воротной вены, служат локальные воспалительные процессы в брюшной полости, новообразования, травматические повреждения воротной вены [76; 83].

1.3. Классификация тромбоза воротной вены

По характеру течения порталный тромбоз может быть острым или хроническим. Острый тромбоз характеризуется внезапным образованием тромба в просвете воротной вены, при этом возможно распространение тромба на брыжеечные и селезеночную вены [35; 79].

Хроническим тромбозом воротной вены принято считать тромбоз давностью более 60 дней от начала клинических проявлений. Нередко первым

клиническим проявлением тромбоза может быть кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Достоверным дифференциально-диагностическим признаком, позволяющим отличить острый тромбоз воротной вены от хронического, является отсутствие порто-портальных коллатералей, так называемой «портальной каверномы», которая представляет собой сеть порто-портальных сосудов, развивающихся в течение 3-5 недель после перенесенного острого тромбоза. Эти коллатерали соединяют проксимальный и дистальный участки тромбированной воротной вены, что характерно для хронического тромбоза при визуализации. Кроме того, при остром тромбозе отсутствуют признаки портальной гипертензии, такие как спленомегалия и ВРВ пищевода и желудка [35; 36; 70].

В клинической практике, наиболее часто применяют классификацию Jamiesson N.V. (2000г.) в соответствии с топографией тромбоза воротной вены (Таблица 1 [56]).

Таблица 1 – Классификация тромбоза воротной вены Jamiesson N.V.

I тип	Тромбоз ствола воротной вены выше конfluence
II тип	Распространение внепеченочного тромба воротной вены на ствол верхней брыжеечной вены
III тип	Тотальный тромбоз спленопортальной оси с выраженным развитием коллатералей
IV тип	Тотальный тромбоз спленопортальной оси со скудным развитием коллатералей

Согласно имеющейся классификации, наиболее тяжелыми считаются пациенты с тромбозами III и IV типа, т.е. с тотальным тромбозом спленопортальной оси, что характерно для пациентов с МПН [15].

В основу другой классификации, предложенной Yerdel в 2000г., ТВВ классифицируют в соответствии с анатомическими особенностями, степенью окклюзии воротной вены и протяженностью тромбоза (Таблице 2 [110]).

Таблица 2 – Классификация тромбоза воротной вены Yerdel 2000г.

1 стадия	Воротная вена незначительно или частично окклюзирована, просвет сужен не более, чем на 50%
2 стадия	Окклюзия более 50% просвета воротной вены, вплоть до полной окклюзии
3 стадия	Полный тромбоз воротной вены и проксимального отдела верхней брыжеечной вены
4 стадия	Полный тромбоз воротной вены, а также дистального отдела верхней брыжеечной вены

Данные классификации в настоящее время имеют ограниченное применение, так как не дают детальной характеристики ТВВ.

1.4. Клиническая картина тромбоза воротной вены

В 90 % случаев у пациентов с острым тромбозом воротной вены возникает резкая боль в животе или в пояснице, наблюдаются диспептические расстройства, клиника кишечной непроходимости. Указанные клинические проявления характеризуются внезапным началом и прогрессирующим развитием в течение нескольких дней. По мере прогрессирования степени окклюзии просвета и протяженности тромба в воротной вене у пациентов может наблюдаться синдром системного воспаления, асцит, обнаруживаемый у 50% больных, или наиболее тяжелое осложнение – инфаркт кишечника. Последнее осложнение требует проведения обширной резекции кишечника с риском последующего развития синдрома короткой кишки [46; 57; 83].

Клинические проявления хронического тромбоза воротной вены носят порой неспецифический характер: больные предъявляют жалобы на тяжесть в левом подреберье в покое или при физической нагрузке, раннее чувство насыщения. Со временем появляются симптомы, связанные с синдромом портальной гипертензии, появляется дискомфорт и увеличение в объеме живота вследствие развития асцита и/или спленомегалии, развитие

подкожных коллатералей на передней брюшной стенке. Однако эти проявления портальной гипертензии в ряде случаев могут протекать латентно, и первым клиническим проявлением может стать желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) из ВРВ пищевода и/или желудка с развитием геморрагического шока [39; 53].

Другие, более редкие, клинические проявления включают механическую желтуху, холангит, холедохолитиаз и наблюдаются в 10-20% случаев. Эти клинические проявления развиваются в результате сдавления желчных протоков, развития структурных изменений внутри- и внепеченочных желчных путей, а также из-за расширения портокавальных венозных коллатералей в воротах печени «портальной каверномы» с развитием портальной гипертензионной биллиопатии [85].

1.5. Диагностика портального тромбоза

Диагностика острого тромбоза воротной вены, как правило, не вызывает трудностей. Наиболее простым и надежным методом, является ультразвуковое исследование с чувствительностью и специфичностью в диапазоне от 80% до 100%, позволяющее обнаружить тромб в портальной системе в виде плотной гипоехогенной или изоэхогенной массы в просвете или в ее притоках, частично или полностью заполняющего просвет сосуда (Рисунок 1 [33; 74]).

При хроническом тромбозе содержимое тромба становится более эхогенным с кальцификацией и наличием коллатеральных сосудов «портальной каверномы» [74].

В дополнение к ультразвуковому исследованию, чувствительностью в 89-93% и специфичностью в 92-99%, обладает доплерография, позволяющая непосредственно визуализировать снижение или полное отсутствие кровотока в воротной вене, а также визуализировать внутри- и внепеченочные вены, нижнюю полую вену, типичные внутripеченочные коллатерали и текстуру паренхимы печени (Рисунок 2). Однако чувствительность ультразвуковой доплерографии для брыжеечных вен ниже из-за наличия в петлях кишки газа, мешающего их визуализации, что также характерно для селезеночной вены, из-за наличия коллатералей вблизи ворот селезенки [109].

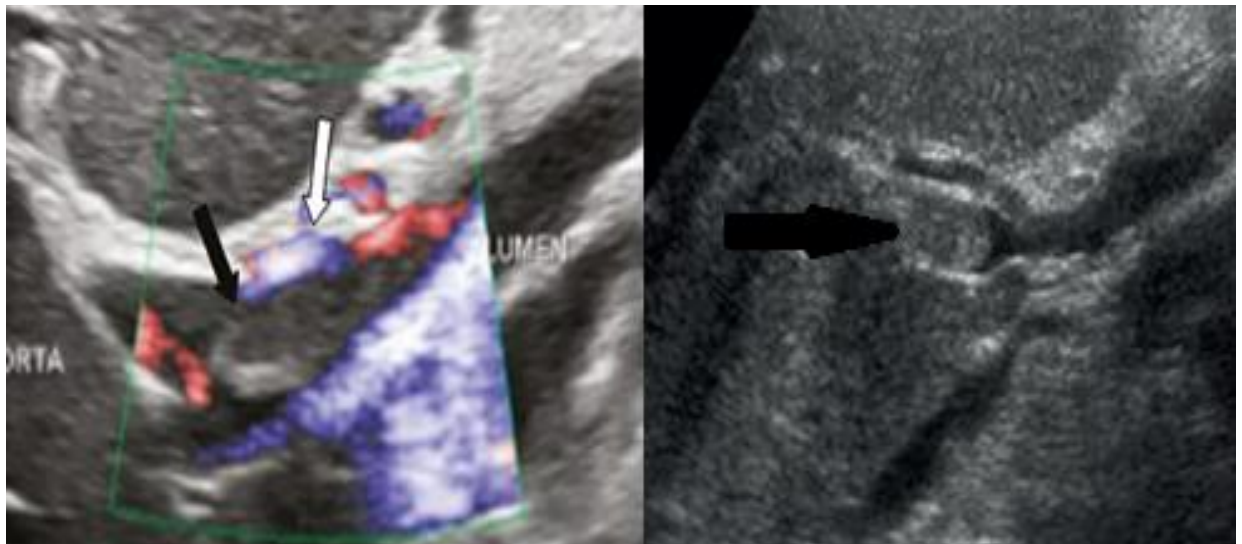


Рисунок 1 – Ультразвуковые изображения, показывающее гипоехогенный тромб (черные стрелки) в воротной вене, калибр которой увеличен, с небольшим периферическим кровотоком на цветном доплере (белая стрелка); поток связан с частичной окклюзией и не является потоком внутри тромба (что отличает его от опухолевого тромба) [33; 74].

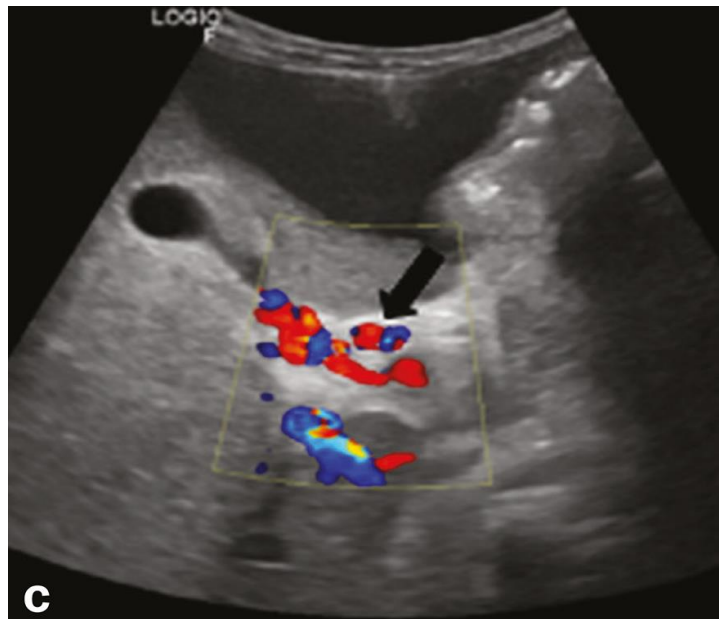


Рисунок 2 – Цветное доплеровское ультразвуковое исследование в случае хронического тромбоза ВВ, показывает серпигинозные сосуды (стрелка) в перипортальной области, что указывает на кавернозную трансформацию [74].

В случаях, когда у пациентов с подозрением на тромбоз воротной вены ультразвуковые методы недостаточно информативны, методом выбора визуализации является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и (Рисунок 3 (а, b), 4, 5). Диагноз и протяженность острой обструкции воротной вены должны быть подтверждены МСКТ с контрастным усилением, что позволяет лучше визуализировать проходимость внутрипеченочных и мезентериальных вен, детально визуализировать степень окклюзии просвета, топографию тромбоза, а также обнаружить признаки ишемии кишечника. Во избежание ошибочной диагностики оценку результатов проводят в венозную фазу. Снимки, полученные в позднюю артериальную фазу, недостаточно информативны. В случаях медленного тока крови в воротной вене задержка поступления контраста выглядит как дефект наполнения и может привести к ложному диагнозу тромбоза [33].

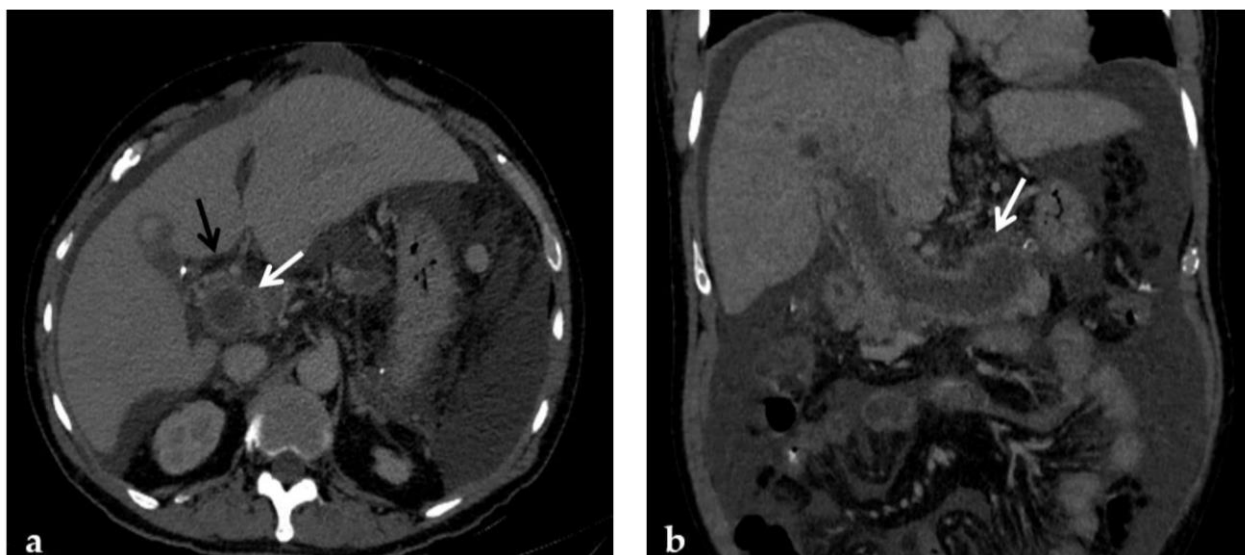


Рисунок 3 (а) – На аксиальном МСКТ-изображении портальной фазы показано отсутствие просвета в воротах печени, увеличение калибра воротной вены с усилением стенок и тромб с низким ослаблением в просвете, что соответствует острому тромбозу воротной вены (белая стрелка). Множественные коллатеральные сосуды, образующие каверному, видны в воротах печени (черная стрелка). (b) МСКТ-изображение в венозную фазу лучше показывает расширение тромбированной воротной вены, в том числе с участием селезеночной вены (стрелка) [72].



Рисунок 4 – Аксиальная компьютерная томография брюшной полости в случае острого тромбоза воротной вены, показывающая увеличение калибра воротной вены (> 13 мм), которая содержит сверхплотный материал, лучше всего видимый в ее правой ветви (стрелка) [74].

Отличительной особенностью хронического тромбоза воротной вены является появление при МСКТ исследовании линейных кальцификатов в просвете тромбированного сосуда, а также наличие «портальной каверномы» и приведены на Рисунке 5,6 [74].

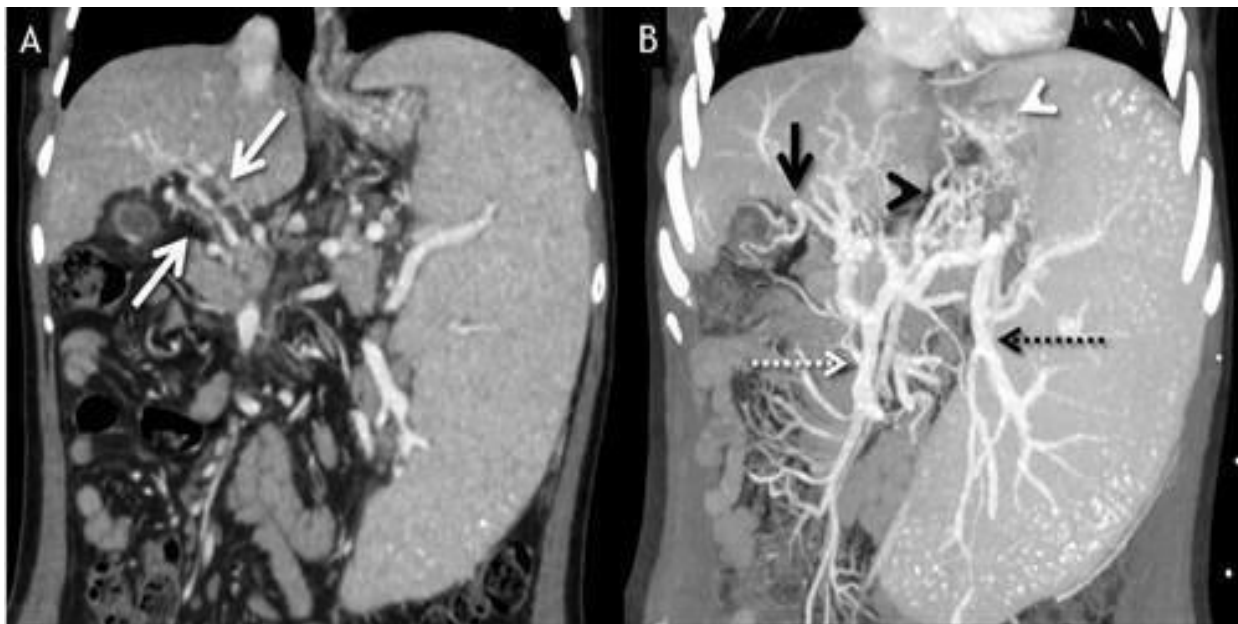


Рисунок 5 – КТ с контрастированием в венозную фазу, очерчивающая портальную каверному (стрелки). В дополнение к поражению внепеченочной воротной венозной системы, происходит вовлечение внутрипеченочных ветвей (черные стрелки). Обращают на себя внимание признаки нецирротической портальной гипертензии: увеличение селезенки (звездочка) и варикозное расширение вен желудка и пищевода (белая стрелка) [25].

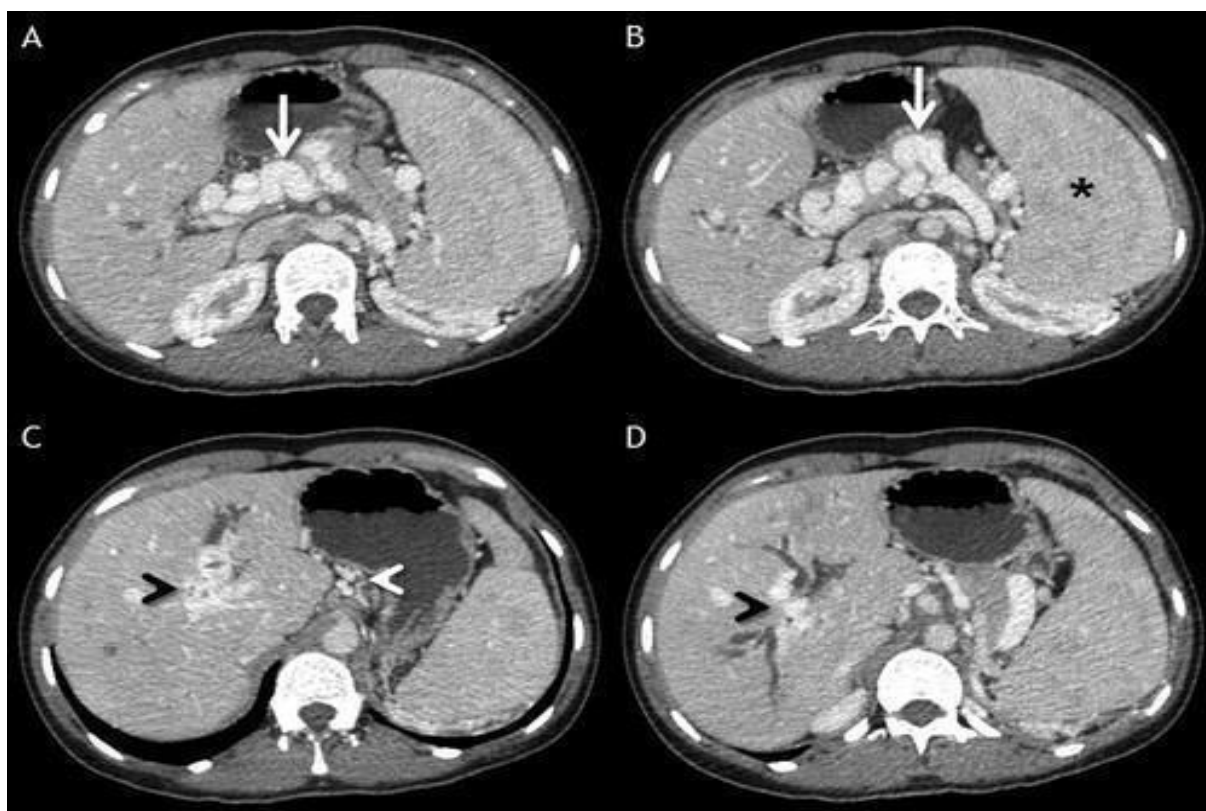


Рисунок 6 – КТ с контрастированием в венозную фазу, показывающие внепеченочную обструкцию воротной вены (белые стрелки) с сохраненной верхней брыжеечной веной (пунктирная белая стрелка) и селезеночной веной (пунктирная черная стрелка). Следует обратить внимание на расширенную левую желудочную вену (черная стрелка), снабжающую кровью ВРВ желудка (белая стрелка) [25].

Необходимо отметить, что МСКТ с контрастным усилением включает ионизирующее излучение, а йодсодержащее контрастное вещество может вызвать аллергическую реакцию или приводить к развитию нефротоксичности. Пациентам, с отягощенным аллергологическим анамнезом, в качестве альтернативного метода визуализации может выполняться магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением (Рисунок 7). Однако эта методика тоже не лишена недостатков – длительный период исследования и меньшее пространственное разрешение [81].

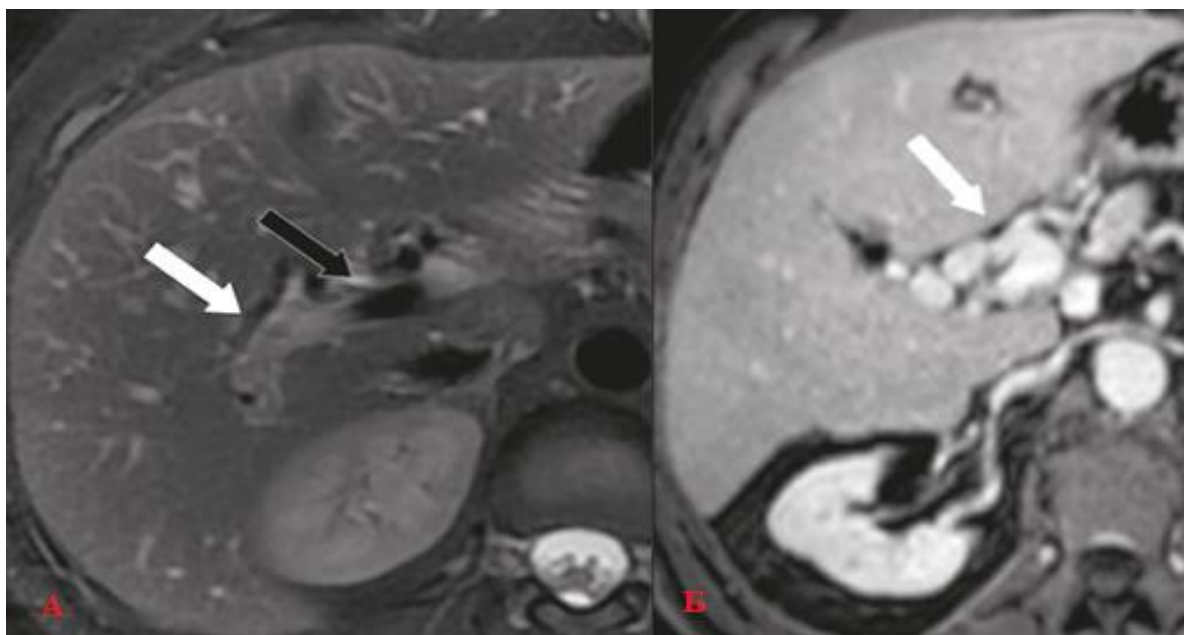


Рисунок 7 – МРТ: А. острый тромбоз воротной вены, гиперинтенсивный острый тромб в воротной вене (белая стрелка). В главной воротной вене имеется артефакт потока (пустота потока), предполагающий частичный тромбоз (черная стрелка). Б. Контрастная МРТ, показывающая кавернозную трансформацию воротной вены (стрелка) [74].

При остром тромбозе воротной вены лабораторные показатели, отражающие функциональную способность печени и общее состояние свертывающей системы крови (международное нормализованное отношение и активированное частичное тромбопластиновое время), остаются, как правило, нормальными, если нет сопутствующих заболеваний. Однако уровни протромбина и других факторов свертывания могут быть умеренно сниженными, в то время как уровень D-димера обычно повышен [40; 85].

Обязательным исследованием у больных с установленным диагнозом тромбоза воротной вены является проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с ретроградным осмотром кардии и дна желудка, что позволяет определить наличие и размер ВРВ, а также маркеры угрозы кровотечения - гастро и/или васкулопатии [6]. Установлено, что в 55-90% случаев пациенты

при первичном обращении уже имеют ВРВ в пищеводе, а 30-40% – в желудке [5].

Клиническими параметрами для оценки степени ВРВ пищевода и желудка служит их размер. Предложено большое количество классификаций, по их оценке: [128].

В Российской Федерации ВРВ пищевода оцениваются в соответствии с классификацией А.Г. Шерцингера (1986), выделяющий 3 степени [51]:

- 1-я степень – от 2 до 3 мм;
- 2-я степень – от 4 до 5 мм;
- 3-я степень – более 5 мм.

По локализации ВРВ выделяют: изолированное варикозное расширение вен пищевода (ограниченный варикоз средней и нижней третей пищевода или тотальный варикоз) и варикозное расширение вен желудка.

В желудке ВРВ оценивают согласно топографической классификации включающая 4 типа:

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

II тип – ВРВ пищевода с распространением на большую кривизну по направлению к фундальному отделу желудка;

III тип – изолированные ВРВ фундального отдела желудка;

IV тип – изолированные эктопические узлы тела, антрального отдела желудка, двенадцатиперстной кишки; [14].

Комплексная оценка степени варикозного расширения вен (ВРВ) пищевода и желудка, проводимая согласно общепринятым классификациям, является критически важным этапом. Она позволяет не только определить дальнейшую стратегию ведения пациента, но и служит ключевым фактором для выбора наиболее эффективных методов профилактики и лечения возможных кровотечений из ВРВ.

1.6. Лечение острого тромбоза воротной вены

При остром тромбозе воротной вены проводят консервативное лечение, целью которого является предотвращение удлинения тромба до брыжеечной вены и восстановление просвета воротной вены [84; 91].

На сегодняшний день основным методом терапии острого тромбоза воротной вены является антикоагулянтная терапия (гепарин, низкомолекулярный гепарин – НМГ) в высоких терапевтических дозах. Раннее начало антикоагулянтной терапии позволяет достигнуть полного или частичного восстановления просвета вен у 70—80% больных [38; 83; 106]. Спонтанная реканализация без проведения антикоагулянтной терапии маловероятна. Следует отметить, что у больных с МПН и мутацией V617F в гене *JAK2* реканализация даже при адекватной антикоагулянтной терапии достигается значительно реже по сравнению с другими группами пациентов, в том числе с «нецирротическим» тромбозом воротной вены [65]. По данным исследования Naumagon et al. (2020) полная реканализация при наличии мутации V617F *JAK2* составила 8%, частичная реканализация – 16%, в 49% случаев отмечено развитие клинически значимой портальной гипертензии. Тем не менее, антикоагулянтная терапия позволяет предотвратить распространение тромбоза [51; 65; 80].

Реже применяют местный тромболизис через транспеченочный или трансюгулярный доступ. Эта методика сопряжена с опасностью развития массивных кровотечений и не применяется широко, поскольку частота реканализации сопоставима с эффективностью антикоагулянтной терапии [38,37]. Хирургическая (эндоваскулярная) тромбэктомия имеет преимущество в быстром удалении тромба при остром тромбозе сосудов портальной системы (<30 дней), к ее недостаткам относятся травмы сосудов воротной вены, способствующие рецидивирующему тромбозу и, следовательно, данная процедура не рекомендуется [95].

1.7. Хирургическое тактика при кровотечениях портального генеза

Хорошо известно, что основным показанием к оперативному вмешательству у больных с ВПГ служат варикозные вены пищевода и желудка, являющиеся источником тяжелых кровотечений. Гиперспленизм и симптоматическая спленомегалия у больных с ВПГ при МПН редко являются самостоятельным показанием к операции. СЭ выполняется при синдроме компрессии внутренних органов, трансфузионно зависимой анемии и конституциональных симптомах [21].

В настоящее время для лечения кровотечений из ВРВ пищевода и желудка у пациентов с МПН используют те же методы, что применяются у больных с циррозом печени: эндоскопический, эндоваскулярный и хирургический [44; 47].

Наименее травматичный метод – эндоскопическое лигирование или склерозирование варикозно-расширенных вен. Данное вмешательство широко используют как для остановки продолжающихся кровотечений из ВРВ, так и с целью первичной и вторичной профилактики [107].

Эндоскопическое склерозирование ВРВ основано на облитерации варикозных вен после введения в просвет вены склерозанта через эндоскоп. Наряду с интравазальным способом введения склерозанта существует метод паравазального введения склерозанта, в результате чего происходит сдавление варикозных узлов за счет отека, а затем за счет образования соединительной ткани. В настоящее время после внедрения в клиническую практику методики лигирования варикозных вен, многоэтапная склеротерапия, сопровождающаяся большим числом осложнений, достигающих 35-78%, и даже летальных исходов в 1-5% случаев, широко не применяется [4].

Наиболее безопасным методом является эндоскопическое лигирование варикозных вен. Частота осложнений при использовании этого метода составляет 2-3%, частота летальных исходов не превышает 1%. Основной принцип эндоскопического лигирования ВРВ – механическое перевязывание

вен эластическими латексными кольцами, что приводит к прекращению кровообращения в них. Как следствие, перевязанные вены облитерируются (спадаются и склерозируются), а венозные анастомозы разобщаются [3].

Эндоскопическое вмешательство хорошо зарекомендовало себя для лечения и профилактики кровотечений из ВРВ пищевода. При ВРВ желудка 1 типа эндоскопическое лигирование выполнимо у пациентов с венами менее 13мм, при ВРВ желудка 2 типа выполнение малоэффективно, образуются вены большего размера, отмечаются конгломераты за счет множества притоков, тем самым снижается эффективность применения данного метода. [16; 48; 119].

Другим методом лечения является метод эндоваскулярной коррекции портальной гипертензии – технология трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта (TIPS), успешно применяемая у пациентов с циррозом печени. Необходимо отметить, что у пациентов с МПН и ВПГ в большинстве случаев тромб воротной вены распространяется на ее притоки, селезеночную и верхнюю брыжеечную вены, возникает «тотальный» тромбоз сосудов портальной системы, что препятствует выполнению операции. Ещё одной особенностью портальной гипертензии является истончение венозных стенок крупных коллатералей, что затрудняет проведение данной методики. По данным разных авторов среди взрослых пациентов с МПН, осложненных развитием ВПГ, «нешунтабельными» признаются до 80% пациентов [52; 87].

В качестве альтернативного метода была предложена баллонная трансвенозная облитерация (ВАО или ВРТО). Она продемонстрировала высокую эффективность (до 90% успешных случаев) и безопасность при облитерации ВРВ дна желудка. Однако применение методики ВРТО возможно только при наличии гастроренального шунта, который крайне редко обнаруживается у пациентов с ВПГ. К тому же, выполнение данных методик крайне затруднено при тотальном тромбозе сосудов портальной системы [117]. Также описаны единичные случаи эндоваскулярной реканализации воротной вены при МПН. Однако, несмотря на антикоагулянтную терапию, отмечен высокий риск ретромбоза и интраоперационных осложнений [117; 121;

125]. Применение данной методики при распространенном тромбозе воротной вены представляется практически невозможным.

Выполнение спленоренального и мезентерикокавального анастомоза (по типу «бок в бок» или с интерпозицией синтетического сосудистого протеза) считается наиболее эффективным методом оперативных вмешательств, применяемых для коррекции портальной гипертензии у больных с внепеченочной портальной гипертензией (ВПГ). Однако почти у 90% пациентов с МПН описанная операция признается невыполнимой ввиду тотального тромбоза сосудов портальной системы [8; 43].

Высокая частота «нешунтабельных» больных определила необходимость разработки более эффективных методов хирургического лечения кровотечений у пациентов с ВПГ на фоне МПН. Эти методы должны быть направлены на снижение объема портального кровотока и профилактику рецидивов кровотечений из ВРВ пищевода и желудка.

Методом лечения портальной гипертензии, доказавшим свою эффективность, является операция азигопортального разобщения. Однако применение ряда описанных методик (Sugiura M., Futagawa S., Boerema J., Tenner N., Rapant V., и др.) связано с большим объемом операции и высокой травматичностью, что сопряжено с высоким риском осложнений. [7; 11; 17].

В России широко используется модификация операции азигопортального разобщения, разработанная М.Д. Пациорой, предусматривающая гастротомию в проксимальном отделе желудка и тщательное прошивание ВРВ кардиального отдела желудка, кардиоэзофагеального перехода и нижней трети пищевода на расстоянии 2-5 см. Частота ранних рецидивов кровотечения при этой операции не превышает 20%. Эффективность такого метода оперативного вмешательства сочетается с простотой его технического исполнения, не требует дорогостоящего оборудования и может выполняться в общехирургическом стационаре, куда в первую очередь маршрутизируются пациенты с желудочно-кишечным кровотечением. Дополнительным преимуществом этого оперативного

вмешательства является перевязка всех стволов ВРВ пищевода и желудка, угрожающих развитием фатального кровотечения, а разобщение венозных систем воротной и полых вен обеспечивает профилактику портосистемной энцефалопатии, что особенно важно при поражениях печени у пациентов с МПН. Операция азигопортального разобщения зачастую дополняется проведением СЭ, что способствует дополнительному снижению объема портального кровотока и, в последующем, снижению частоты рецидивов кровотечений из ВРВ пищевода и желудка [1; 2].

Важно подчеркнуть, что СЭ остается предпочтительным методом лечения у больных с окклюзией селезеночной вены и порто-портальными анастомозами, проходящими через фундальный отдел желудка [11; 12; 17].

МПН, как правило, характеризуются наличием спленомегалии, осложняющей течение этих заболеваний и приводящей к увеличению в размерах живота и болевому абдоминальному синдрому, обусловленному ишемией тканей селезенки и развитием инфарктов. Другими осложнениями спленомегалии являются цитопенический синдром и ВПГ, зачастую осложненная рецидивирующими кровотечениями из ВРВ пищевода и желудка [27; 73; 75; 77; 90; 103; 105].

Согласно результатам исследования А. Tefferi и соавт., за 20-летний период основными показаниями к выполнению СЭ у 223 пациентов с миелофиброзом служили симптоматическая спленомегалия (39%), трансфузионно зависимая анемия (45,3%), портальная гипертензия (10,8%) и тяжелая тромбоцитопения (4,9%). Отдаленные результаты наблюдений свидетельствуют об эффективности выполнения СЭ у таких больных [102].

Опыт М. Randi и соавт. продемонстрировал эффективность СЭ у пациентов с истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией, осложненных развитием портальной гипертензии и рецидивирующими кровотечениями из ВРВ пищевода и желудка. Результаты исследований показали благоприятный прогноз по выживаемости: выполнение СЭ не влияло

на исход тромботических событий, летальность и риск развития миелофиброза или трансформации в острый лейкоз [40; 81].

Macías I. и соавт. приводят клинический пример эффективности экстренной СЭ, проведенной без дополнительного азигопортального разобщения у пациента с МПН и ВПГ вследствие тромбоза селезеночной и воротной вены, госпитализированного по поводу кровотечения из ВРВ желудка [67].

Ряд клиницистов выступают за проведение СЭ перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток с целью улучшения приживления. М. Robin и соавт. проанализировали опыт выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у 85 пациентов с первичным миелофиброзом, у 39 ранее была проведена СЭ, у остальных 46 – нет. Представленный опыт показал, что приживление трансплантата происходит быстрее у пациентов, перенесших СЭ. При этом частота острой РТПХ II-IV степени на 120-й день составила 72% у пациентов без СЭ и 58% – у спленэктомированных пациентов. В то же время хроническая РТПХ через 1 год составила 43,5% у пациентов без СЭ и 56,4% у пациентов, перенесших СЭ. Общая 2-летняя частота рецидивов у пациентов без СЭ составила 21,9%, у пациентов со СЭ в анамнезе – 10,2% [62; 88].

В настоящее время СЭ рассматривается как эффективный лечебный подход у пациентов с МПН, рефрактерными к терапии JAK1/2-ингибиторами, или у пациентов с массивной спленомегалией. Однако общепринятым мнением является необходимость индивидуального подхода к лечению пациентов и персонифицированной оценки преимуществ и недостатков от выполнения СЭ [75].

Таким образом, выполнение СЭ сопровождается устранением симптомов, обусловленных массивной спленомегалией и ВПГ, уменьшает трансфузионную зависимость у больных с цитопениями. Выполнение СЭ не влияет на прогноз, показатели выживаемости в целом и исход заболевания. Вместе с тем выполнение СЭ у пациентов с МПН сопряжено с высоким риском

развития тромбогеморрагических осложнений [64; 75; 89]. В соответствии с этим, разработка индивидуальных показаний к операции и оценка непосредственных и отдаленных результатов СЭ, в ряде случаев сочетанной с операцией М.Д. Пациоры, у больных с МПН и ВПГ, развившейся в результате тромбозов портальной системы, является актуальной клинической задачей.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С МПН И ВПГ В РЕЗУЛЬТАТЕ ТРОМБОЗА СОСУДОВ ПОРТАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

2.1. Характеристика клинических наблюдений

Данная работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (директор д.м.н., член-корр. РАН, профессор Паровичникова Е.Н.) в период с января 2012 по декабрь 2024 гг.

Дизайн исследования представляет собой ретроспективный и проспективный анализ историй болезни 52 пациентов с Rh-негативными МПН, осложненными ВПГ, которым было выполнено оперативное вмешательство с целью лечения осложнений портальной гипертензии – пищеводно-желудочных кровотечений. Отбор пациентов для исследования проводился с учетом следующих критериев включения:

1) установленный диагноз Rh-негативного миелопролиферативного новообразования согласно критериям Всемирной организации здравоохранения 2017 года: истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, миелофиброз, миелопролиферативное новообразование неклассифицированное;

2) синдром внепеченочной портальной гипертензии вследствие тромбоза сосудов портальной системы (тромбоз воротной вены в сочетании с тромбозом селезеночной и/или верхней брыжеечной вены и/или кавернозной трансформации воротной вены);

3) наличие осложнения внепеченочной портальной гипертензии (кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и/или желудка).

Критерии исключения:

1) данные инструментальных методов исследования, свидетельствующие о проходимости воротной вены и ее ветвей;

2) наличие цирроза печени;

3) изолированный тромбоз селезеночной вены;

Медиана возраста пациентов составила 45 лет (минимум 25 лет, максимум 74 года), распределение пациентов по полу и возрасту представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение пациентов по полу и возрасту

Пол	Возраст больных					Всего n, (%)
	25-30	31-40	41-50	51-60	60-74	
	n, (%)	n, (%)	n, (%)	n, (%)	n, (%)	
Муж.	2	9	6	3	2	22 (42,3)
Жен.	1	6	10	12	1	30 (57,6)
Всего	3 (5,7)	15 (28,8)	16 (30,7)	15 (28,8)	3 (5,7)	52

Среди обследованных пациентов мужчин было 22 (42,3%), женщин – 30 (57,6%). Основное число наблюдений приходилось на лиц молодого возраста (до 40 лет) – 18 (34,6%) пациентов, и среднего возраста (от 40 до 60 лет) – 31 (59,6%) пациент. Пожилых пациентов (более 60 лет) было 3 (5,7%).

Основные характеристики пациентов с учетом нозологической формы МПН представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение больных в зависимости от нозологической формы и мутационного статуса Ph-негативного МПН

Фактор	Количество больных, n=52
Истинная полицитемия	21
Мужчины/женщины	6/15
Маскированная форма истинной полицитемии	11
Исследование <i>JAK2V617F</i>	
<i>JAK2V617F</i> -положительный статус	21
<i>JAK2V617F</i> -негативный статус	-
Эссенциальная тромбоцитемия	8
Мужчины/женщины	3/5
Исследование <i>JAK2V617F</i>	
<i>JAK2V617F</i> -положительный статус	7
<i>JAK2V617F</i> -негативный статус	-
Исследование <i>CALR</i>	1

Продолжение таблицы 4

Миелофиброз	19
Мужчины/женщины	10/9
Первичный миелофиброз	16
Постполицитемический миелофиброз	3
Мутация <i>JAK2V617F</i>	
<i>JAK2V617F</i> -положительный статус	15
<i>JAK2V617F</i> -негативный статус	3
Исследование <i>CALR</i>	1
Миелопролиферативное новообразование неклассифицированное	4
Мужчины/женщины	1/3
Исследование <i>JAK2V617F</i>	
<i>JAK2V617F</i> -положительный статус	4
<i>JAK2V617F</i> -негативный статус	-

Среди 52 пациентов чаще всего диагностировалась ИП – у 21 пациента (40,4%), среди которых 11 (52,4%) пациентов были с маскированной формой. Миелофиброз был выявлен у 19 пациентов (36,5%), первичный миелофиброз – у 16 (84,2%), постполицитемический миелофиброз – у 3 (15,8%). ЭТ – у 8 (15,3%), а МПНн – у 4 (7,7%) пациентов. Наиболее часто у пациентов выявлялась мутация V617F в гене *JAK2* – у 47 (90,4%) пациентов, *CALR* выявлена у 2 (3,8%) пациентов, мутаций гена *MPL* выявлено не было. Не выявлено мутаций у 3 (5,8%) пациентов.

Давность тромбоза воротной вены в большинстве случаев определить не представлялось возможным, так как клиника острого тромбоза была бессимптомной или носила неспецифический характер – неясные боли в животе (как правило, при появлении болевого синдрома устанавливался диагноз острого панкреатита или обострение хронического панкреатита). В основном пациенты обращались в клинику уже с диагностированным

тромбозом воротной вены после перенесенных эпизодов пищеводно-желудочных кровотечений. В соответствии с этим давность тромбоза воротной вены определяли по первой регистрации достоверных клинических или инструментальных данных (МСКТ/УЗИ картина тромбоза воротной вены, обнаружение ВРВ пищевода или желудка, документированный эпизод ПЖК) (представлены в Таблице 5).

Таблица 5 – Распределение больных по давности тромбоза воротной вены\диагноза МПН

Длительность	Количество пациентов, n (%)	
	С верифицированным диагнозом ТВВ	С верифицированным диагнозом МПН
до 1 года	4 (7,7)	9 (17,3)
1 - 3 года	19 (36,5)	19 (36,5)
3 - 5 лет	13 (25)	6 (11,6)
Более 5 лет	16 (30,8)	18 (34,6)

К моменту включения в диссертационное исследование давность тромбоза у 16 (30,8%) пациентов составляла более 5 лет, у 13 (25%) – от 3 до 5 лет, у 19 (36,5%) – от 1 до 3 лет, и у 4 (7,7%) пациентов – менее года.

Диагноз МПН был установлен до развития тромботических осложнений лишь у 7 (13,4%) пациентов. Для подавляющего большинства – 45 (86,5%) пациентов – тромбоз воротной вены послужил поводом для дообследования и последующего выявления Rh-негативного МПН.

Учитывая выявленное МПН, 43 (82,6%) пациента находились под наблюдением гематолога и получали циторедуктивную терапию по индивидуальным схемам. Трем пациентам, у которых Rh-негативное МПН было диагностировано впервые при госпитализации и которые ранее не получали терапию, циторедуктивная терапия была начата уже в стационаре. Основным препаратом, который принимали 37 (71%) пациентов, был гидроксикарбамид. Девять (17,3%) пациентов получали ингибитор JAK1/2

руксолитиниб, и 1 пациент – интерферон-альфа. У шести (11,5%) пациентов с цитопеническим синдромом циторедуктивная терапия не проводилась.

У 8 (15,3%) пациентов с тромбозом сосудов портальной системы ранее уже были диагностированы тромбозы других локализаций, однако диагноз Рн-негативного миелопролиферативного новообразования (МПН) установлен не был, данные представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Диагностированный тромбоз других локализаций

ТВВ в сочетании с тромбозом других локализаций	Количество больных, n	%
Мезентеральный тромбоз	2	3,8
Мезентеральный тромбоз + тромбоз поверхностных вен голени	1	1,9
ТЭЛА (мелких ветвей) + тромбоз подвздошной артерии	1	1,9
ОНМК	1	1,9
ОИМ	1	1,9
Тромбоз яремной вены	1	1,9
Тромбоз глубоких вен голени	1	1,9
Всего	8	15,3

У абсолютного большинства (44 (84,6%)) пациентов тромбоз воротной вены был диагностирован как первое тромботическое событие, клиническая картина которого характеризовалась перенесенными пищеводно-желудочными кровотечениями, при этом наличие в анамнезе кровотечений из ВРВ пищевода и желудка было установлено у 46 (88,46%) больных. Один эпизод ПЖК отмечен у 17 (33%) пациентов, два эпизода – у 11 (21%) пациентов, три и более – у 18 (35%) пациентов, данные представлены на Рисунке 8.

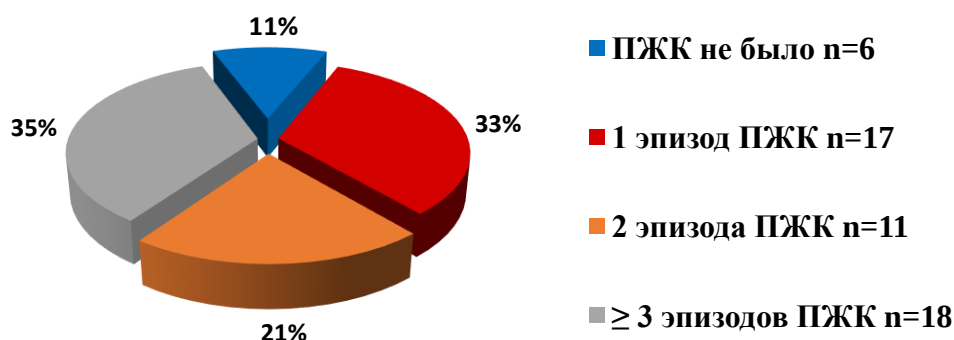


Рисунок 8 – Распределение больных по частоте эпизодов ПЖК в анамнезе.

Все пациенты госпитализировались в различные стационары, где проводились вмешательства с целью купирования кровотечения из ВРВ пищевода и желудка. Остановка кровотечения консервативными методами проводилась у 25 (54,3%) больных. У 21 (45,7%) пациента потребовались различные инвазивные вмешательства; при этом 5 пациентам было выполнено два вмешательства, а 1 пациенту – три вмешательства и представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Количество эпизодов ПЖК в зависимости от выполненных ранее вмешательств

Вид вмешательства	Количество пациентов, n			
		1 эпизод ПЖК	2 эпизода ПЖК	≥ 3 эпизодов ПЖК
Эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода	11	6	3	2
Гастротомия, прошивание ВРВ пищевода и желудка	3			3
Гастротомия, прошивание ВРВ пищевода и желудка + эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода	5	1	1	3

Продолжение таблицы 7

Эмболизация селезеночной артерии + гастротомия, прошивание ВРВ пищевода и желудка + эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода	1	1		
Спленосупраренальный анастомоз	1			1
Всего	21			

В большинстве случаев – у 11 (21,1%) пациентов, выполнялось эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода. Гастротомия, прошивание ВРВ пищевода и желудка проведена у 3 (5,7%) пациентов, гастротомия с прошиванием ВРВ пищевода и желудка в сочетании с эндоскопическим лигированием ВРВ пищевода – у 5 (9,62%) пациентов. Эмболизация селезеночной артерии в сочетании с гастротомией, прошиванием ВРВ пищевода и желудка и эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода выполнены 1 пациенту. Спленосупраренальный анастомоз наложен 1 больному. Хотя были применены вышеуказанные вмешательства, достичь прекращения кровотечений не удалось. В отдалённом периоде наблюдения продолжали отмечаться рецидивы ПЖК. В частности, из 21 пациента, которым ранее проводилась хирургическая профилактика ПЖК, у 9 (43%) было зафиксировано три и более эпизода кровотечений, у 4 (19%) — два, и только у 8 (38%) — один.

2.2. Методы исследования пациентов

Всем поступающим пациентам выполнялся стандартный объём диагностических исследований. Проводился подробный сбор жалоб, анамнеза заболевания и преморбидного анамнеза. Осуществлялся физикальный осмотр, проводились основные лабораторные (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма) и инструментальные методы исследования

(ЭКГ, спирометрия, УЗИ, ЭГДС). Все пациенты были консультированы и находились под совместным наблюдением гематологов. В рамках гематологического контроля, в общем анализе крови оценивались уровень гемоглобина, количество тромбоцитов, лейкоцитов и другие показатели. По количеству тромбоцитов, в частности, диагностировался синдром гиперспленизма. Гематологами контролировался приём циторедуктивной терапии, оценивалась её эффективность и, при необходимости, проводилась коррекция дозы.

Биохимический анализ крови включал оценку функционального состояния печени (общий белок, альбумин, общий билирубин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза), показателей почечной функции (креатинин, мочевины), электролитного баланса (натрий, калий) и определение состояния метаболизма железа (ферритин, ОЖСС, трансферрин, НЖТ, сывороточное железо).

Исследование коагулограммы проводилось для оценки основных параметров гемостаза: фибриногена, протромбинового индекса, активированного частичного тромбопластинового времени.

С целью выявления потенциальных тромбогенных факторов, таких как фоновое протромботическое состояние (наследственные тромбофилии), проводилось комплексное обследование. Молекулярно-генетическое исследование ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) использовалось для изучения полиморфизма генов свертывающей системы крови. В ходе данного исследования диагностировались следующие генетические нарушения: мутация гена фактора V Лейден (G506A), полиморфизмы гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), мутация G20210A гена II фактора (протромбина) и гомозиготная мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR).

Оценка степени портального блока и выявление коллатералей вокруг тромбированных сосудов проводились ультразвуковым дуплексным исследованием (УЗДГ). Кроме того, данное исследование применялось в

послеоперационном периоде для контроля проходимости портосистемных шунтов.

Для верификации результатов УЗДГ всем пациентам в обязательном порядке выполнялась МСКТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Для внутривенного контрастирования использовался рентгеноконтрастный препарат «Омнипак». Целью данных исследований являлась оценка границ распространения тромбоза и более точное понимание топографической анатомии сосудов портальной системы. Оценка степени распространённости тромбоза сосудов портальной системы осуществлялась согласно классификации Jamiesson N.K. et al., 2000 г. [56]

Обязательным методом исследования при поступлении в клинику являлась фиброэзофагогастродуоденоскопия волоконным гастроскопом с торцевой оптикой фирмы «Olimpus» (Япония). Исследование проводилось по общепринятой методике и имело следующие цели:

- определение наличия ВРВ, размер/степень, локализация, и распространённость;
- наличие маркеров угрозы кровотечения (воспалительные изменения слизистой пищевода и желудка, васкулопатия).

На основании степени выраженности варикозных вен, устанавливалась степень ВРВ по классификации А.Г. Шерцингера (1986г.), включающей 3 степени их расширения (Рисунок 3): 1-я степень – незначительные – от 2 до 3 мм; 2-я степень – умеренно выраженные – от 4 до 5 мм; 3-я степень – резко выраженные – более 5 мм [15].

В желудке ВРВ оценивались по топографической классификации [15]: I тип – ВРВ пищевода с распространением на кардиальный и субкардиальный отделы малой кривизны желудка; II тип – ВРВ пищевода с распространением на большую кривизну по направлению к фундальному отделу желудка; III тип – изолированные ВРВ фундального отдела желудка; IV тип – изолированные эктопические узлы тела, антрального отдела желудка, двенадцатиперстной кишки.

Важное место в комплексе лечебных мероприятий занимала консервативная терапия. Тромбоцитоз и связанная с ним потенциальная опасность развития жизнеугрожающих ретромбозов являются характерной особенностью пациентов с МПН. Данные состояния корректировались путем индивидуального подбора дозы циторедуктивной терапии.

У пациентов с состоявшимся кровотечением консервативная терапия включала в себя трансфузию эритроцитарной массы, инфузионную терапию, направленную на восполнение объёма циркулирующей крови (ОЦК), коррекцию водно-электролитного баланса, назначение вазоконстрикторов и другие необходимые меры. После стабилизации состояния, устранения анемии и других последствий кровотечения, проводилась подготовка пациента к оперативному вмешательству.

Важным аспектом в планировании предстоящего оперативного вмешательства является адекватный выбор метода возмещения кровопотери. Предпочтение как наиболее безопасному и оправданному методу реинфузии отдавалось обработке раневой крови на аппарате «целл-сейвер». Данная методика применялась при массивной и сверхмассивной кровопотере.

Непосредственные результаты лечения оценивались по следующим критериям: достижение гемостаза и отсутствие рецидивов ПЖК, выявление тромбгеморрагических осложнений с учетом факторов их развития и динамикой лабораторных показателей крови (уровня гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, тромбоцитов, биохимические и коагулологические параметры).

Изучение отдалённых результатов лечения было проведено у 49 (94,2%) пациентов в сроки от 1 до 12 лет. Исследование включало анализ рецидивов ПЖК, динамики степени ВРВ пищевода и желудка, частоты рецидивов тромбоза. Кроме того, было изучено количество повторных вмешательств, эффективность и возможность выполнения эндоскопического лигирования, а также показатели выживаемости пациентов.

После выписки из стационара всем больным продолжалась комплексная специфическая терапия, состоящая из циторедуктивной терапии в индивидуально подобранных дозах, антикоагулянтной и антиагрегантной терапии.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью статистического пакета «STATISTICA», версия 10.0.1011.6 (StatSoft, Inc., 2011). Для анализа полученных данных использовали стандартные методы описательной статистики и частотного анализа, процедуры линейного регрессионного анализа с учетом повторных наблюдений, однофакторные модели событийного анализа. Для проверки гипотез о различиях распределений категориальных признаков в группах сравнения использовался анализ таблиц сопряженности. Для оценки значимости применяли двусторонний критерий Фишера (для таблиц 2×2) и критерий χ^2 для таблиц большей размерности в случае, если минимальное ожидаемое значение для каждой градации более 5. В качестве меры связи приведено отношение шансов с соответствующим 95% доверительным интервалом. Для проверки гипотез о наличии различий в распределениях числовых показателей в группах сравнения использовали непараметрический ранговый критерий Манна-Уитни. В ряде случаев после проверки гипотезы о нормальности распределения количественных показателей и проведении при необходимости нормализующих преобразований использовали методы многофакторного дисперсионного анализа. В событийном анализе для оценки распределений использовали оценки Каплана-Мейера, для оценки статистической значимости различий в группах использовали лог-ранговый тест. При анализе вероятности развития осложнений временной интервал до события отсчитывали от даты проведения операции до даты осложнения (событие), пациенты, у которых осложнения не было, были цензурированы на дату последнего контакта или смерти (цензурирование). При анализе общей выживаемости временной интервал отсчитывали от даты операции до даты смерти (событие) или даты последнего контакта (цензурирование).

2.3. Операции, выполненные с целью профилактики пищеводно-желудочных кровотечений

Для лечения и профилактики кровотечений из ВРВ пищевода и желудка применялась спленэктомия – как изолированный метод у 18 (33,9%) пациентов, в сочетании с гастротомией – у 35 (67%) пациентов. Основными показаниями к данным вмешательствам служили:

- наличие пищеводно-желудочного кровотечения (ПЖК) в анамнезе;
- эндоскопическая картина, свидетельствующая о высоком риске его возникновения или рецидива (включая воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода и желудка, васкулопатию, гастропатию);
- невозможность или неэффективность применения других методов профилактики ПЖК.

Гематологическими показаниями к оперативному вмешательству явились: у 4 (7,69%) пациентов – проявления гиперспленизма, сопровождающиеся спленомегалией (край которой определялся в малом тазу) и тромбоцитопенией тяжелой или сверхтяжелой степени согласно критериям Национального института рака США ver. 6.0 Common Terminology Criteria for Adverse Events ver. 6.0 (CTCAE ver. 6.0) (<https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events>). У 6 (11,54%) пациентов – спленомегалия и тромбоцитопения средней степени тяжести.

Цель спленэктомии – разобщение порто-кавальных анастомозов, формирующихся через короткие желудочные вены, которые проходят в подслизистом или субсерозном слое стенки желудка, преимущественно в кардиальном и фундальном отделах. Однако существует и другой путь коллатерального кровообращения – через левую желудочную (венечную) вену. Этот путь также проходит в подслизистом или субсерозном слое стенки желудка и локализуется в кардиальном отделе. Для разобщения данного венозного оттока выполнялась гастротомия с прошиванием ВРВ пищевода и желудка по методике М.Д. Пациоры, представлена на Рисунке 9.



Рисунок 9 – Схема порто-кавальных анастомозов при ВПГ (красными линиями указано пересечение коллатералей являющиеся причиной ВРВ пищевода и желудка I и II типа; синей линией указано пересечение левой желудочной вены являющиеся причиной ВРВ пищевода и желудка I типа «Разработан автором».

Операции проводились из срединного лапаротомного доступа и начинались с ревизии брюшной полости. При ревизии, как правило, отмечались варикозные вены различной степени выраженности, при чем в ряде случаев диаметр вен достигал более 10 мм, особенно по малой и большой кривизне желудка, в области малого сальника, а также в воротах селезенки и печени и представлены на Рисунке 10.

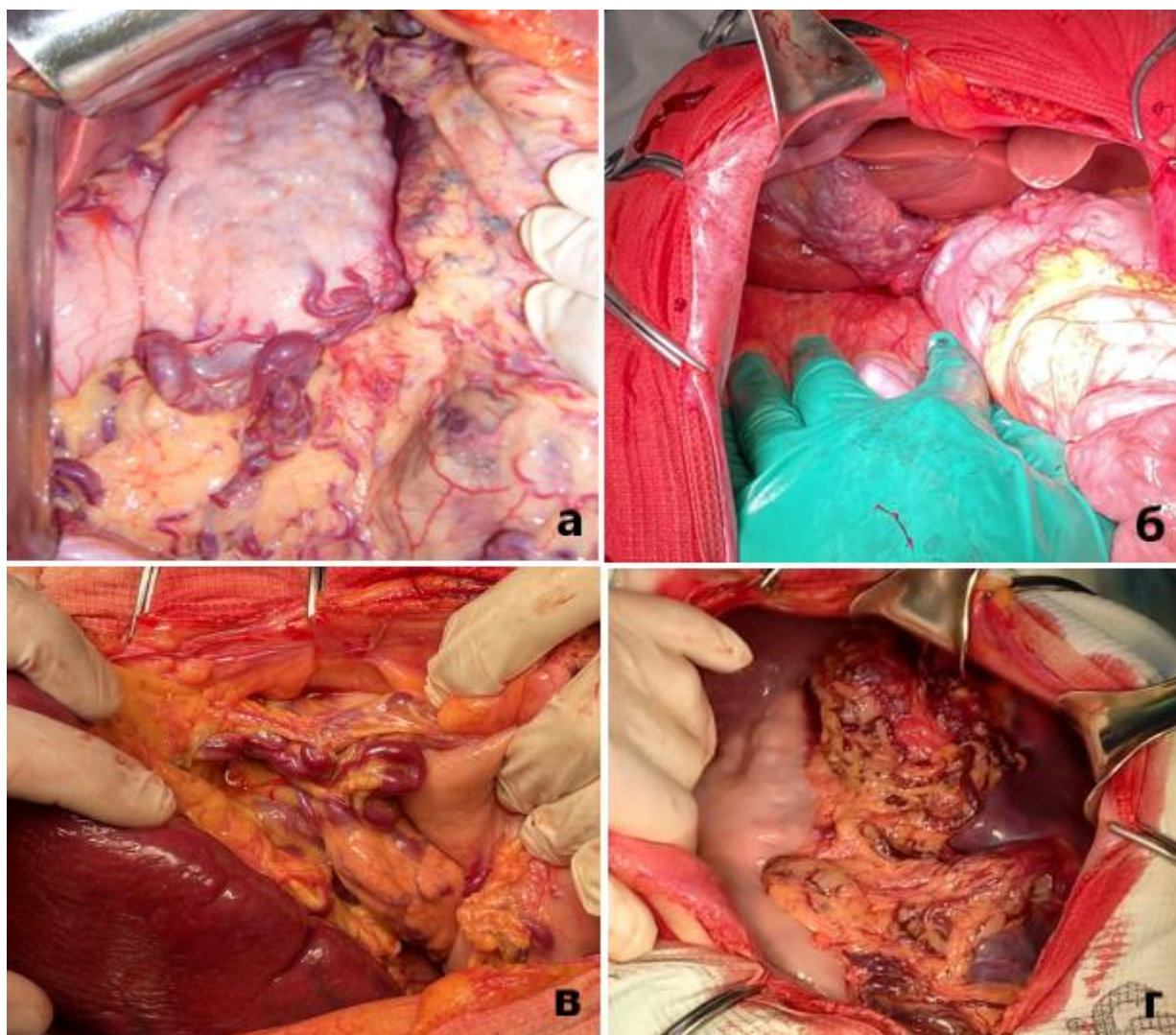


Рисунок 10 – Интраоперационная картина: (а – варикозные вены желудка и малого сальника; б – варикозные вены в области ворот печени; в, г – рварикозные вены в воротах селезенки) «Разработаны автором»

Характерной особенностью пациентов с МПН и ВПГ являются спленомегалия и выраженный периспленит с «вколоченной» селезенкой выявленный у 39 (75%). Данное обстоятельство обуславливает значительные технические трудности при выделении селезенки, что ведет к дополнительной кровопотере. Наиболее безопасным и приоритетным этапом операции является рассечение желудочно-селезеночной связки с входом в сальниковую сумку. Это позволяет выделить селезеночную артерию в воротах селезенки с целью её обескровливания, что способствует снижению объёма кровопотери. Однако не всегда удавалось выделить селезеночную артерию ввиду наличия

множественных венозных коллатералей вокруг тромбированной селезеночной вены. Эта структура, называемая «портальной каверномой», представляет собой плотный «клубок» венозных сосудов. В таких случаях мы применяли способ поэтапного выделения нижнего полюса и диафрагмальной поверхности селезенки. Оптимальным инструментом для рассечения васкуляризированных сращений мы считаем аппарат «LigaSure Impact 36мм-18см. (COVIDIEN)», используемый для предупреждения возникновения кровотечения. Оптимальный гемостаз при этом способе рассечения достигается путем трехкратного лигирования сращений.

Метод поэтапного выделения обеспечивал дальнейшую тракцию более мобильного органа, позволяя приступить к выделению задней поверхности селезенки, где располагались варикозные вены различного диаметра (достигающие 15 мм) и представлены на Рисунке 11. Ранение этих венозных сосудов, ввиду высокого портального давления, представляет серьезную опасность развития массивного кровотечения и геморрагического шока. При возникновении такого кровотечения, особенно в случае невозможности наложения кровеостанавливающего зажима, оптимальным методом является остановка кровотечения тампонированием с последующим быстрым удалением селезенки. Этот подход обеспечивает лучший доступ к источнику кровотечения и позволяет в дальнейшем безопасно выполнить лигирование и прошивание сосудов для достижения адекватного гемостаза. В ходе операции также была проведена краевая биопсия печени.

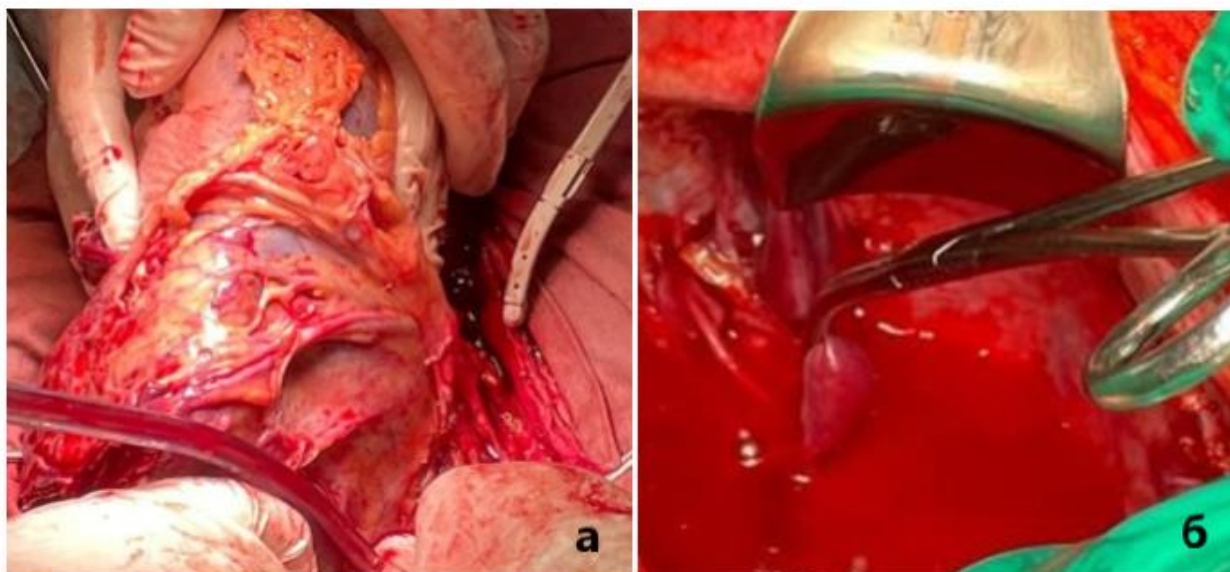


Рисунок 11 – Интраоперационная картина: а – васкуляризированных сращений селезенки с диафрагмой; б – картина забрюшинных венозных коллатералей (венозная коллатераль диаметр 15 мм взята на зажим) «Разработаны автором»

Следующим этапом оперативного вмешательства являлось выполнение гастроскопии для оценки степени и топографии ВРВ.

Интраоперационная гастроскопия выполнялась пациентам, у которых по данным предоперационной гастроскопии были выявлены: ВРВ пищевода с распространением на большую кривизну желудка II типа – у 17 (33%) пациентов; ВРВ пищевода с распространением на большую и малую кривизну желудка сочетание I и II типа – у 28 (54%) пациентов. При этом у 17 (33%) пациентов (из первой группы, которым гастротомия с прошиванием ВРВ не выполнялась) в ходе интраоперационной гастроскопии было отмечено уменьшение варикозно расширенных вен.

Пациентам, у которых по данным гастроскопии до оперативного вмешательства отмечался варикоз пищевода с переходом на малую кривизну желудка I типа (n=7), интраоперационно гастроскопия не выполнялась, данной группе больных проводилась гастротомия, а также прошивание ВРВ пищевода и желудка по методике М.Д. Пациоры, схема представлена на Рисунке 12.

Вводился желудочный зонд, который служил в дальнейшем ориентиром для предотвращения ушивания просвета пищевода. На переднюю стенку желудка накладывались швы-держалки ближе к кардии, проводя условную поперечную линию продольно от дна желудка по направлению к малой кривизне. Между ними пересекали стенку желудка на протяжении 8–12 см. После вскрытия просвета желудка и отсасывания его содержимого, в просвет желудка вводили зеркало. С помощью зеркала приподнимали верхнюю часть передней стенки желудка, визуализируя тем самым варикозные вены кардии.

Прошивание ВРВ начинали, как правило, с малой кривизны желудка, с наиболее выраженного ствола, используя отдельные узловые швы. Затем, подтягивая за лигатуры, прошивали вены пищевода. Швы накладывали с интервалом 10 мм. Как правило, удавалось прошить вены в пищеводе на протяжении 2–4 см выше эзофагокардиального перехода. Вены кардиального отдела прошивали отдельными узловыми швами в «шахматном» порядке.

Кровотечение, возникшее в результате ранения стенки вены, останавливали путем повторного прошивания. В качестве шовного материала использовали длительно рассасывающийся материал (викрил). После завершения прошивания стенку желудка ушивали двухрядным швом. Операция заканчивалась обязательным дренированием брюшной полости.

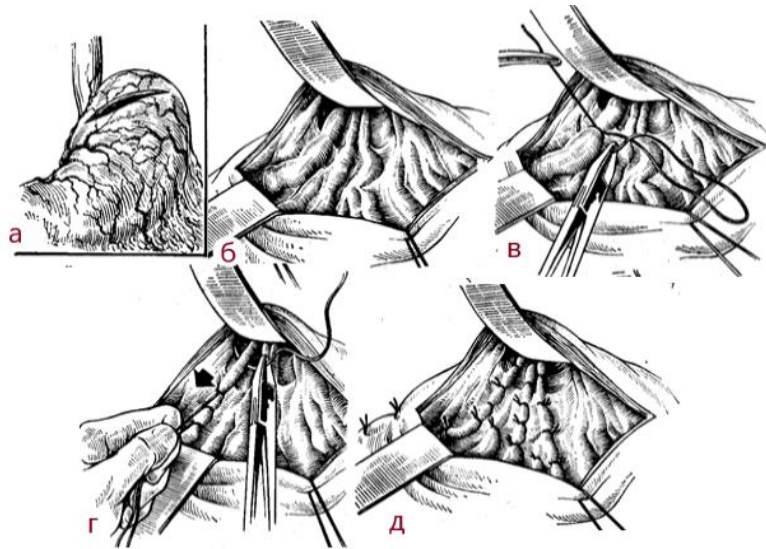


Рисунок 12 – Гастротомия с прошиванием варикозно-расширенных вен пищевода и желудка (этапы операции). а – разрез передней стенки желудка; б – передняя стенка желудка приподнята, видны варикозно-расширенные вены кардиального отдела желудка; в – прошивание начинают с наиболее выраженного ствола по малой кривизне; г – подтягиванием за лигатуру низводят слизистую и прошивают вены абдоминального отрезка пищевода; д – вены прошиты в шахматном порядке [17].

ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МПН И ВПГ В РЕЗУЛЬТАТЕ ТРОМБОЗА СОСУДОВ ПОРТАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

3.1. Результаты обследования больных

На момент госпитализации клиническая картина заболевания преимущественно характеризовалась спленомегалией и перенесенными пищеводно-желудочными кровотечениями. При этом у всех 52 пациентов отмечена спленомегалия (длинник более 12 см или объем более 400 см³), степень выраженности разделена на 4 степени (представлено в Таблице 8).

Таблица 8 – Распределение спленомегалии по степеням

Степень (размер)		Количество пациентов, n (%)				Всего n (%)
		ИП	ЭТ	МФ	МПНн	
I	легкая (12-14см)					
II	умеренная (14-16см)					
III	выраженная (16-20см)	5 (9,62)		1 (1,92)	3 (5,77)	9 (17,31)
IV	гигантская (>20см)	16 (30,33)	8 (15,38)	18 (34,62)	1 (1,92)	43 (82,)

В большинстве случаев, у 43 (82,69%) пациентов была выявлена гигантская спленомегалия (более 20см), выраженная спленомегалия (16-20см) выявлена лишь у 9 (17,31%) пациентов.

Оценка результатов общего анализа крови больных демонстрирует значительную вариабельность параметров и представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Лабораторная характеристика пациентов

Параметр	Показатель, (медиана, диапазон)				p
	ИП	ЭТ	МФ	МПНн	
Гемоглобин у мужчин, г/л n пациентов с Гб <135 г/л	115 (88-142) 5	95 (77-114) 3	88 (47-106) 10	74 (64-80) 1	0,16
Гемоглобин у женщин, г/л n пациентов с Гб <125 г/л	98 (78-136) 14	103 (83-122) 5	91 (59-124) 9	134 3	0,15
Гематокрит, %	34 (26-43)	32 (27-38)	30 (18-38)	28 (21-39)	0,07
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,2 (3,3-5,5)	4,1 (2,9-5,9)	3,7 (2,5-5,2)	3,4 (2,3-4,82)	0,26
Лейкоциты $\times 10^9/л$	5,8 (2,2-13,3)	8,6 (2,6-37,7)	7,4 (1,3-24)	13,9 (3,1-46)	0,74
Тромбоциты $\times 10^9/л$	228 (22-921)	283 (63-525)	209 (39-716)	111 (83-136)	0,27

Согласно данным представленной таблицы, анемия (определяемая как уровень гемоглобина менее 125 г/л у женщин и менее 135 г/л у мужчин) была выявлена у 50 (90,1%) пациентов. При этом у 46 (88,4%) пациентов анемия была обусловлена ранее перенесенными ПЖК, а у 4 (7,6%) пациентов – состоявшимся кровотечением на момент поступления в стационар. Лишь у 2 (3,8%) пациентов с ИП уровень гемоглобина был в пределах нормальных значений. Достоверных различий уровня гемоглобина и гематокрита в зависимости от нозологической формы МПН выявлено не было ($p>0,05$). Также не отмечено различий по количеству эритроцитов ($p=0,26$) и лейкоцитов ($p=0,27$).

Медиана количества тромбоцитов при ИП составила $228 \times 10^9/л$, при ЭТ $283 \times 10^9/л$, при МФ $209 \times 10^9/л$ и при МПНн $111 \times 10^9/л$, что соответствовало референсным интервалам и не различалось в зависимости от нозологических форм МПН ($p>0,05$). Однако диапазон количества тромбоцитов был весьма variabelен – от 22 до $921 \times 10^9/л$, что свидетельствует о наличии тромбоцитопении или тромбоцитоза у отдельных пациентов.

Уровень тромбоцитов в пределах нормы (от 150 до 400 $10^9/\text{л}$) выявлен у 21 (40,4%) пациента. Тромбоцитоз (уровень тромбоцитов $>400\ 10^9/\text{л}$) выявлен у 7 (13,5%) больных. Тромбоцитопения (уровень тромбоцитов $<150\ 10^9/\text{л}$) выявлена у 24 (46,1%) пациентов. Степень тяжести тромбоцитопении согласно критериям, STCAE ver. 6.0 отражена в Таблице 10.

Таблица 10 – Степень тромбоцитопении по классификации STCAE ver. 6.0

Степень		Количество тромбоцитов	Пациентов, n				Всего
			ИП	ЭТ	МФ	МПНн.	
I	Легкая	75-150 ($10^9/\text{л}$)	6	1	3	4	14
II	Средняя	50-75 ($10^9/\text{л}$)	1	1	4		6
III	Тяжелая	25-50 ($10^9/\text{л}$)	1		2		3
IV	Крайне тяжелая	$<25\ (10^9/\text{л})$	1				1
Всего			9	2	9	4	24

Тромбоцитопения легкой степени (от 75 до 150 $\times 10^9/\text{л}$) выявлена у 14 (58,3%), средней степени (от 50 до 75 $\times 10^9/\text{л}$) - у 6 (25%), тяжелой (от 25 до 50 $\times 10^9/\text{л}$) - у 3 (12,5%) и крайне тяжелой степени ($<25\ \times 10^9/\text{л}$) - у 1 (4,1%) больного. Различий степени тромбоцитопении между нозологическими формами МПН выявлено не было ($p=0,1$).

Анализ параметров коагулограммы показал, что медианы АЧТВ и фибриногена были в пределах нормы. Отмечалось снижение медианы показателей ПТИ до 61,9% (39-88) (представлено в Таблице 11).

Таблица 11 – Основные коагулогические показатели крови

Параметр, (норма)	Медиана, (диапазон)
АЧТВ, сек (25-37)	36,2 (26-51,8)
ПТИ, % (80-132)	61,9 (39-88)
Фибриноген, г/л (2-4,5)	2,3 (0,42-5,9)

При анализе биохимических показателей, было установлено, что все параметры в основном находились в пределах нормальных значений или имели несущественные отклонения (представлены в Таблице 12).

Таблица 12 – Основные биохимические показатели крови

Параметр, (норма)	Медиана, (диапазон)
Общий белок, г/л (60-85)	75,5 (55-101)
Альбумин, г/л (35-52)	40 (28-48)
Общий билирубин, мкмоль/л (5-21)	19 (4,7-81)
Щелочная фосфатаза, Е/л (30-120)	110 (36-760)
АЛТ, Е/л (5-35)	27,5 (8-105)
АСТ, Е/л (5-35)	33,5 (13-93)
ЛДГ, Е/л (208-378)	484,5 (219-2250)
ГГТ, Е/л (5-38)	45 (9-656)

Отклонения в белково-синтетической функции печени отмечены у 9 (17,3%) пациентов с выявленным асцитом.

При анализе состояния метаболизма железа были выявлены значительные отклонения (представлены в Таблице 13).

Таблица 13 – Сывороточные показатели метаболизма железа

Параметр, (норма)	Медиана (диапазон)
Ферритин, нг\мл (20-200)	18,8 (1,5-140,7)
ОЖСС, мкмоль\л (60-70)	63,3 (39-96,7)
Трансферрин, г\л (200-360)	297 (186-407)
НЖТ, % (25-45)	9,2 (2-28,9)
Железо, мкмоль\л (10-25)	5,5 (1-16,3)

Как видно из представленных данных, медиана показателей ферритина была незначительно сниженной, показатели ОЖСС и трансферрина были в пределах нормальных значений. Медианы показателей НЖТ и уровня сывороточного железа были сниженными, что свидетельствует о наличии железодефицита, обусловленного ранее перенесенными пищеводно-желудочными кровотечениями.

В дополнении к стандартным лабораторным исследованиям проводилось молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР для определения наследственной тромбофилии как фактора риска развития тромбозов (представлено в Таблице 14).

Таблица 14 – Частота встречаемости полиморфизмов генов системы свертывания крови

Фактор тромботического риска	Количество больных, n	%
Мутация гена V фактора (Leiden),	3	5,7
Мутация гена протромбина F2	14	26,9
Мутация гена МТГФР (гомозиготная)	6	11,5
Мутация PAI (гомозиготная)	15	28,8
Всего	38	73

По результатам, представленным в таблице 14, 38 (73%) пациентов имели наследственно обусловленные факторы риска тромбозов – наследственные тромбофилии. Наиболее часто встречалась гомозиготная мутация гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-I) - у 15 (28,8%) пациентов, мутация гена F2 (протромбина) - у 14 (26,9%) пациентов. Гомозиготная мутация гена МТГФР (метилентетрагидрофолатредуктазы) встречалась у 6 (11,5%) пациентов, и мутация гена V фактора (Leiden) - у 3 (5,7%) пациентов. Причем у 7 (18,4%) пациентов обнаруживалось сочетанное носительство двух мутаций.

Результаты МСКТ и МРТ ангиографического исследования сосудов портальной системы по классификации Jamiesson N.K. et. Al. 2000 г. показали, что тотальный тромбоз портальных сосудов диагностирован у 52 (100%) пациентов (тип III и IV по Jamiesson N.K. et. Al. 2000г.). У 9 (17%) пациентов с тотальным тромбозом спленоренальной оси кровотоков по верхней брыжеечной вене был частично сохранен (Рисунок 13).

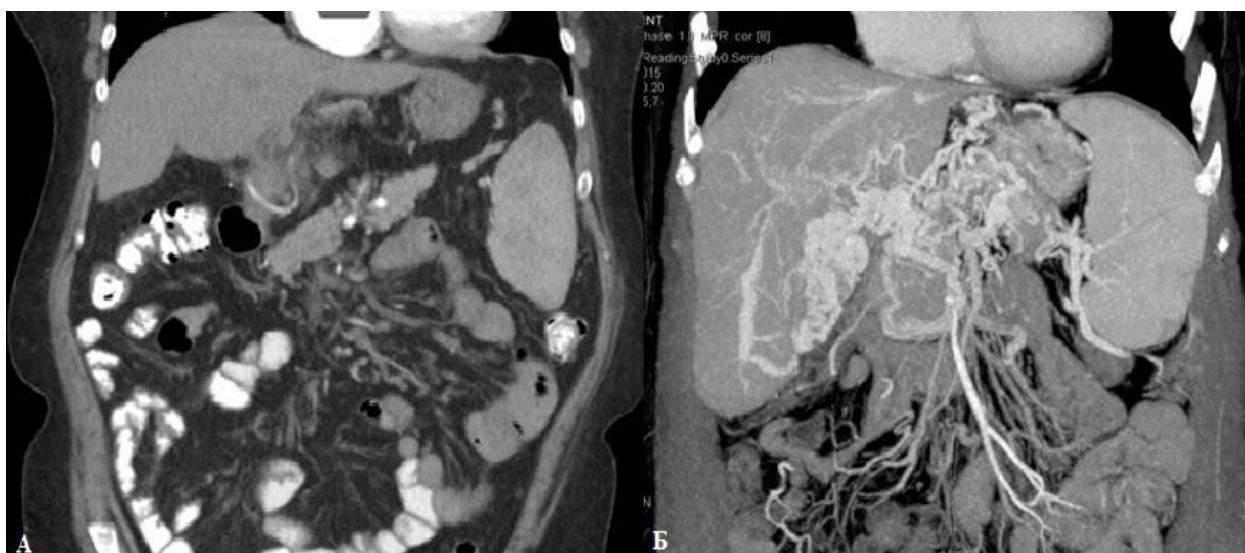


Рисунок 13 – МСКТ с контрастным усилением: А - тотальный тромбоз сосудов портальной системы с отсутствием кровотока в верхней брыжеечной вене; Б - тотальный тромбоз сосудов портальной системы, кровоток по верхней брыжеечной вене частично сохранен «Разработаны автором»

По результатам проведенного предоперационного эндоскопического исследования, которое было выполнено всем пациентам для определения объема оперативного вмешательства/ были получены данные, представленные в Таблице 15 и 16.

Таблица 15 – Характеристика ВРВ пищевода по данным гастроскопии в зависимости от нозологической формы МПН

ВРВ пищевода	Количество пациентов n (%)				Всего n (%)
	ИП	ЭТ	МФ	МПНн	
1 степень					
2 степень	2 (9,52)		5 (26,32)		7 (13,46)
3 степень	19 (90,48)	7 (87,5)	13 (68,42)	4 (100)	43 (82,69)
Не выявлено		1 (12,5)	1 (5,26)		2 (3,85)

Большую часть составляли пациенты с ВРВ пищевода 3 степени –

выявлено у 43 (82,69%) пациентов: у 19 (90,48%) при ИП, у 7 (87,5%) при ЭТ, у 13 (68,42%) при МФ и у 4 (100%) при МПНн. ВРВ пищевода (ВРВ) 2 степени выявлены у 7 (13,46%) пациентов: у 2 (9,52%) при ИП и у 5 (26,32%) при МФ.

Отсутствие ВРВ пищевода было зарегистрировано лишь у 2 (3,85%) пациентов, включая 1 (12,5%) пациента с ЭТ и 1 (5,26%) пациента с МФ, у которых отмечался тотальный варикоз желудка 3 степени.

У 7 пациентов с ВРВ 2 степени, установленная степень выраженности была следствием предыдущих оперативных вмешательств. У этих же пациентов были также выявлены ВРВ 3 степени в желудке, проявлявшиеся рецидивирующими эпизодами кровотечений.

Таблица 16 – Характеристика ВРВ желудка по данным гастроскопии в зависимости от нозологической формы МПН

ВРВ желудка	Количество пациентов n (%)				Всего n (%)
	ИП	ЭТ	МФ	МПНн	
1 степень					
2 степень	1 (4,76)	1 (12,5)	2 (10,53)	2 (50)	6 (11,54)
3 степень	20 (95,24)	7 (87,5)	17 (89,47)	2 (50)	46 (88,46)

В желудке ВРВ 2 степени выявлено у 4 (7,69%) пациентов: при ИП – у 1 (4,76%), при ЭТ – у 1 (12,5%), при МФ – у 2 (10,53%), и при МПНн – у 2 (50%).

ВРВ 3 степени обнаружено у 46 (88,46%) пациентов: при ИП – у 20 (95,24%), при ЭТ – у 7 (87,5%), при МФ – у 17 (89,47%), и при МПНн – у 2 (50%).

Следует отметить, что у 6 пациентов, у которых отмечались ВРВ желудка 2 степени, отмечались неоднократные эпизоды кровотечения из ВРВ.

В зависимости от топографии ВРВ пищевода и желудка были выявлены следующие особенности и представлены в Таблице 10.

Таблица 17 – Топографическая характеристика ВРВ пищевода и желудка по данным гастроскопии в зависимости от нозологической формы МПН.

ВРВ	Отдел	Количество пациентов, п				Всего п (%)
		ИП	ЭТ	МФ	МПНн	
Пищевода	Нижняя треть	5	4	6	1	16 (30,77)
	Нижняя и средняя трети	10	1	10	1	22 (42,31)
	Тотальный варикоз	5	1	3	2	11 (21,15)
Желудка	Кардия	2	1		1	4 (7,69)
	Дно	11	4	12	2	29 (55,77)
	Тотальный варикоз (кардия, тело, дно)	8	3	7	1	19 (36,54)
	Эктопические ВРВ антрального отдела желудка/двенадцатиперстной кишки			2		2 (3,85)

Согласно топографической классификации, основное количество пациентов имели ВРВ пищевода 3 степени с переходом на дно желудка (II тип) – 29 (55,77%) пациентов, из которых у 3 (10,34%) выявлены ВРВ желудка 2 степени.

У 16 (30,77%) пациентов с ВРВ пищевода 3 степени отмечен тотальный варикоз желудка 3 степени. Изолированный тотальный варикоз желудка 3 степени наблюдался у 3 (15,79%) пациентов.

У 3 (5,77%) пациентов отмечались ВРВ пищевода 3 степени с переходом на кардиальный и субкардиальный отдел желудка (I тип).

Эктопические ВРВ антрального отдела желудка и/или двенадцатиперстной кишки выявлены у 2 (3,85%) пациентов.

Помимо степени расширения вен пищевода и желудка, а также их топографии, у 42 (80,7%) больных были выявлены воспалительные изменения

слизистой оболочки пищевода и/или желудка, рассматриваемые как маркеры угрозы ПЖК, в том числе у 6 (11,5%) пациентов без кровотечений в анамнезе.

- Васкулопатия выявлена у 32 (61,54%), гастропатия у 21 (40,38%) пациента.

- Эзофагит и гастрит различной степени выраженности (от эрозивного до эрозивно-язвенного) отмечены у 28 (53,85%) пациентов.

3.2. Спленэктомия, как метод лечения пациентов

Основным методом лечения 52 пациентов с МПН и ВПГ, госпитализированных в клинику, было хирургическое вмешательство. У 4 пациентов при поступлении была диагностирована картина состоявшегося или продолжающегося ПЖК. Им удалось достичь гемостаза с помощью консервативной терапии, что позволило подготовить и выполнить операцию в плановом порядке. Данный факт свидетельствует о достаточно высокой толерантности пациентов к кровопотере, что, по нашему мнению, связано с сохранной функцией печени и отсутствием у них хронической печеночной недостаточности. Распределение больных в зависимости от проведенного оперативного вмешательства представлено на Рисунке 14.

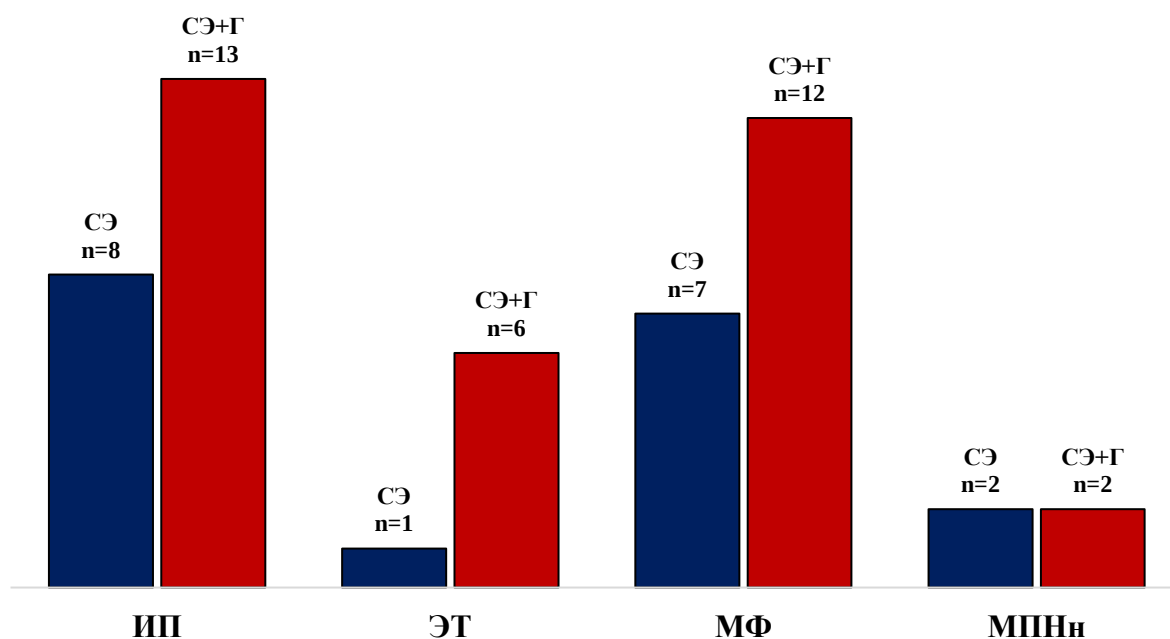


Рисунок 14 – Распределение больных в зависимости от выполненного оперативного вмешательства

Из 52 пациентов, перенесших СЭ, 18 (34,62%) потребовалось выполнение вмешательства в изолированном виде. У 34 (65,38%) пациентов СЭ была комбинирована с гастротомией и прошиванием ВРВ пищевода и желудка.

Общая медиана времени выполнения оперативных вмешательств составила 213,6 минут, и не различалась в зависимости от объема. В группе пациентов, которым была выполнена СЭ в изолированном виде, медиана времени составила 200 (110-395) минут, в сочетании с гастротомией и прошиванием ВРВ - 202 (120-580) минуты.

Степень спленомегалии также не оказала существенного влияния на продолжительность операции. Медиана времени проведения операции при выраженной спленомегалии составила 180 минут (диапазон 110-260 минут), а при гигантской — 205 минут (диапазон 110-580 минут) ($p=0,4$).

Полученные данные позволяют заключить, что ни выбор объема оперативного вмешательства, ни степень спленомегалии не являются значимыми факторами, определяющими продолжительность проведения операции.

3.3. Анализ осложнений в интраоперационном периоде

Одним из значимых интраоперационных осложнений в хирургической практике является кровопотеря. В настоящем исследовании нами был изучен ряд факторов, потенциально влияющих на величину кровопотери. Особое внимание уделялось обеспечению адекватного гемостаза, учитывая наличие у исследуемой когорты пациентов тромбоцитопении различной степени тяжести, которая, как предполагалось, могла коррелировать с объемом интраоперационной кровопотери.

Однако, по результатам статистического анализа, не было выявлено статистически значимых различий в объеме кровопотери между группами пациентов с нормальным уровнем тромбоцитов (средняя кровопотеря 2000 мл, диапазон 150-4600 мл), пациентов с тромбоцитопенией легкой и средней

степени тяжести (средняя кровопотеря 2150 мл, диапазон 450-4700 мл) и пациентов с тяжелой и сверхтяжелой степенью тромбоцитопении (средняя кровопотеря 1425 мл, диапазон 2000-2800 мл) ($p=0,49$).

Кроме того, был проведен анализ влияния типа оперативного вмешательства на объем кровопотери. Статистически значимых различий в кровопотере между группами, которым выполнялась изолированная СЭ (средняя кровопотеря 1800 мл, диапазон 150-4320 мл) и СЭ в сочетании с гастротомией (средняя кровопотеря 2050 мл, диапазон 450-4700 мл), также не обнаружено ($p=0,45$).

В то же время, степень спленомегалии продемонстрировала статистически значимую связь с объемом кровопотери.

Медиана кровопотери при выраженной спленомегалии составила 1000 мл (150-350 мл), в то время как при гигантской спленомегалии (>20 см) — 2100 мл (200-4700 мл) ($p=0,05$).

Эти данные указывают на то, что гигантская спленомегалия (длинник >20 см) является клинически значимым фактором риска развития интраоперационной кровопотери, что может быть связано с большим объемом депонированной крови в селезенке и увеличенной площадью раневой поверхности.

Анализ данных позволил прийти к заключению, что степень тромбоцитопении и объем проведенного оперативного вмешательства, не являются определяющими для величины интраоперационной кровопотери. Напротив, значимым фактором, ассоциированным с увеличением интраоперационной кровопотери, выступает гигантская спленомегалия (длинник >20 см).

3.4. Анализ осложнений в раннем послеоперационном периоде

В раннем послеоперационном периоде (до 30 дней) тромбгеморрагические осложнения были зарегистрированы у 20 (38,4%) пациентов: тромботические — у 7 (13,4%) и геморрагические у 13 (25%)

пациентов. Характер осложнений раннего послеоперационного периода представлен в Таблице 18.

Таблица 18 – Тромбогеморрагические осложнения в послеоперационном периоде наблюдения

		Тромботические					Геморрагические		Всего
		Тромбоз глубоких вен	Тромбоз п/к вен	Тромбоз коллатералей воротной вены	Мезентеральный тромбоз	Тромбоз почечной артерии	Внутрибрюшные кровотечения	Пищеводно-желудочные кровотечения	
ИП n=20	СЭ	1		2					3
	СЭ+Г		1		1			1	3
ЭТ n=9	СЭ					1	1		2
	СЭ+Г							2	2
МФ n=19	СЭ							4	4
	СЭ+Г			1			4	1	6
МПН некл. n=4	СЭ								
	СЭ+Г								
Всего		7					13		20

В зависимости от проведенного оперативного вмешательства частота тромбогеморрагических осложнений значимо не различалась. У группы пациентов, которым была проведена спленэктомия в изолированном виде, осложнения наблюдали в 9 (45%) случаях, у пациентов, которым была проведена спленэктомия в сочетании с гастротомией – в 11 (55%) случаях ($p > 0,05$).

Помимо этого, отмечались осложнения общехирургического характера, неспецифичные для МПН, зачастую связанные с техникой оперативного вмешательства или общим течением послеоперационного периода, которые были объединены в группу гнойно-воспалительных осложнений (структура представлена в Таблице 19).

Таблица 19 – Гнойно-воспалительные осложнения в послеоперационном периоде наблюдения

		Гнойно-воспалительные			Всего
		Поддиафрагмальный псевдоабсцесс	Нагноение лапаротомной раны	Пневмония	
ИП n=20	СЭ	2		4	6
	СЭ+Г	1	1	4	6
ЭТ n=9	СЭ				
	СЭ+Г	1		2	3
МФ n=19	СЭ	1		2	3
	СЭ+Г			5	5
МПН некл. n=4	СЭ			2	2
	СЭ+Г			2	2
Всего		5	1	21	27

Скопление жидкости в поддиафрагмальном пространстве (поддиафрагмальный псевдоабсцесс) отмечено у 5 (9,6%) пациентов, нагноение лапаротомной раны у 1 пациента и послеоперационная пневмония у 21 (40,3%) пациента.

В зависимости от проведенного оперативного вмешательства частота гнойно-воспалительных осложнений значимо не различалась. У группы

пациентов, которым была проведена спленэктомия в изолированном виде, осложнения наблюдали в 11 (21,1%) случаях, у пациентов, которым была проведена спленэктомия в сочетании с гастротомией – в 16 (30,7%) случаях ($p > 0,05$).

Тромботические осложнения у пациентов с ВПГ и МПН на 1е-14е сутки после выполненного оперативного вмешательства были отмечены у 7 (13,4%) пациентов, получавших профилактическую антикоагулянтную терапию на момент установления тромботического события.

Тромбоз коллатералей воротной вены выявлен у 2 (28%) из 7 пациентов. Тромбоз глубоких вен выявлен у 1 пациента, тромбоз подкожных вен – у 1 пациента, и мезентеральный тромбоз – у 1 пациента. Артериальный тромбоз задней ветви почечной артерии с сохранной функцией почки мы наблюдали у 1 больного.

Пациентам, у которых случилось тромботическое событие, производилась коррекция дозы НМГ либо смена АКТ в пользу НФГ в постоянной инфузии с учетом АЧТВ, в результате чего удалось добиться реканализации тромбированного участка.

Мы проанализировали вероятность развития тромботических осложнений у пациентов после оперативного вмешательства. На Рисунке 15 представлена оценка вероятности развития тромботического осложнения. До срока 30 дней после операции накопленная вероятность развития тромбоза составляет 12%, до 180 дней – 13%, 360 дней – 16%, 1800 дней (примерно 5 лет) – 25%. При этом можно визуально выделить два “этапа” развития тромбозов – ступенчатое увеличение вероятности развития тромбоза непосредственно после операции (в течение первых 30 дней), и затем плавное нарастание после окончания послеоперационного периода.

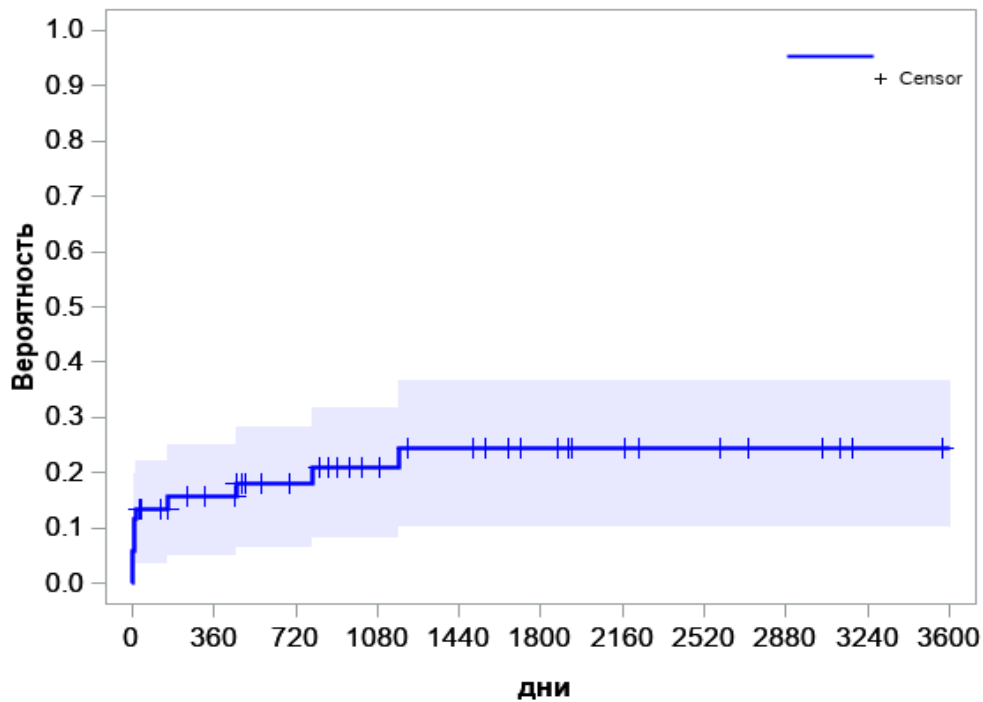


Рисунок 15 – Общая вероятность развития тромботических осложнений в послеоперационных периодах.

Этот эффект можно увидеть и на графике функции интенсивности риска (оценка плотности вероятности развития тромбоза в момент времени t при условии, что до этого момента времени событие не произошло) Рисунок 16.

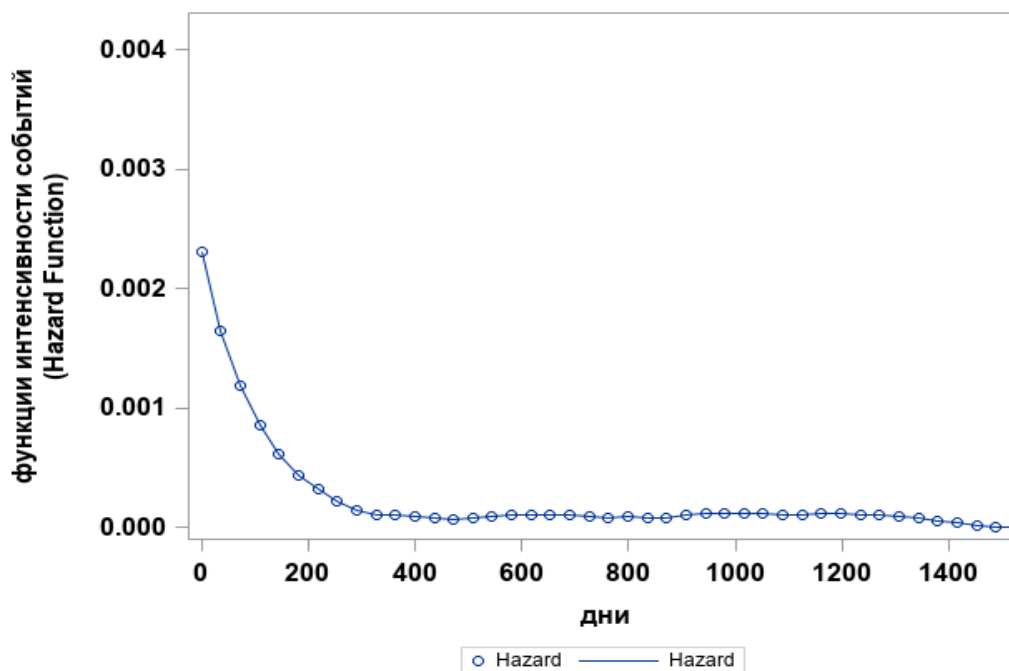


Рисунок 16 – График функции риска развития тромботических осложнений в послеоперационных периодах.

На ранних этапах риск возникновения тромбоза высок, в дальнейшем он существенно снижается к 200 дню. При таком характере функции интенсивности риска не выполняются основные условия применимости простых методов событийного анализа и, в частности, модели Кокса (о пропорциональности рисков) для анализа факторов риска. Поэтому мы отдельно анализировали риски возникновения ранних тромбозов (до 30 дня) и риски отдаленных тромбозов.

Таким образом общая вероятность развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде (до 30 дней) у пациентов с МПН и ВПГ составила 12% и представлена на Рисунке 17.

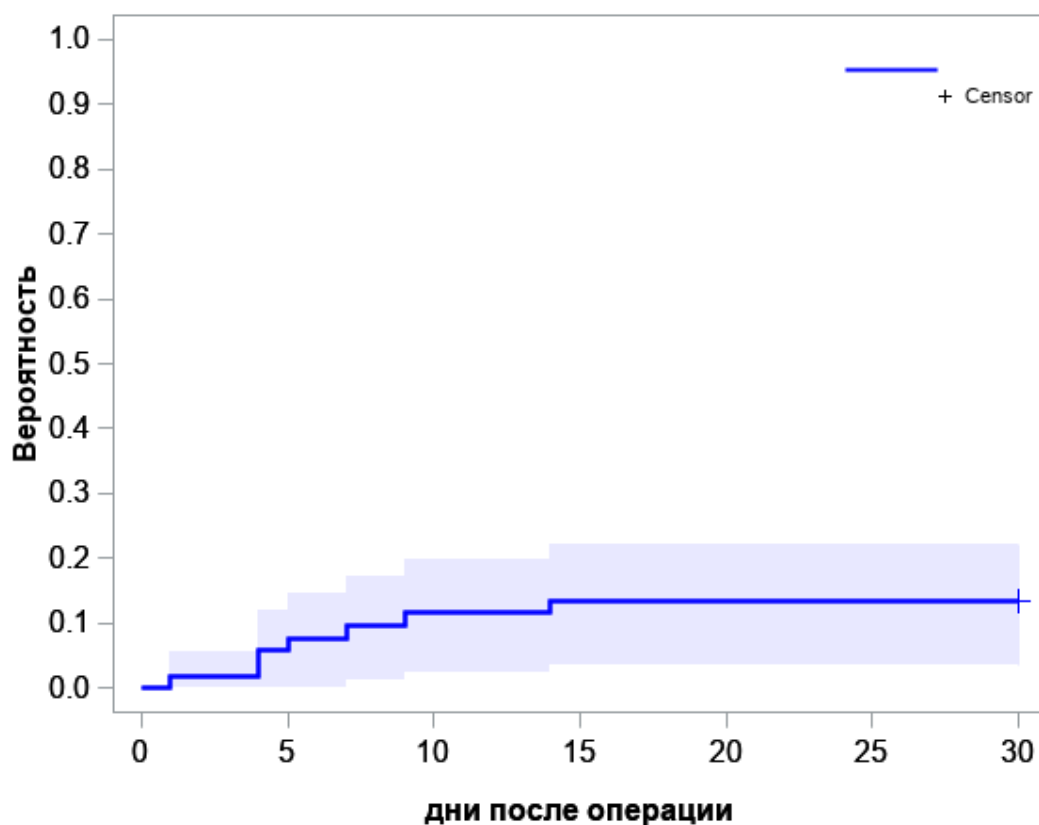


Рисунок 17 – Общая вероятности развития тромботических осложнений в раннем послеоперационном периоде (до 30 дней).

При этом у больных с различными нозологическими формами МПН вероятность тромботических осложнений существенно различалась и представлена на Рисунке 18.

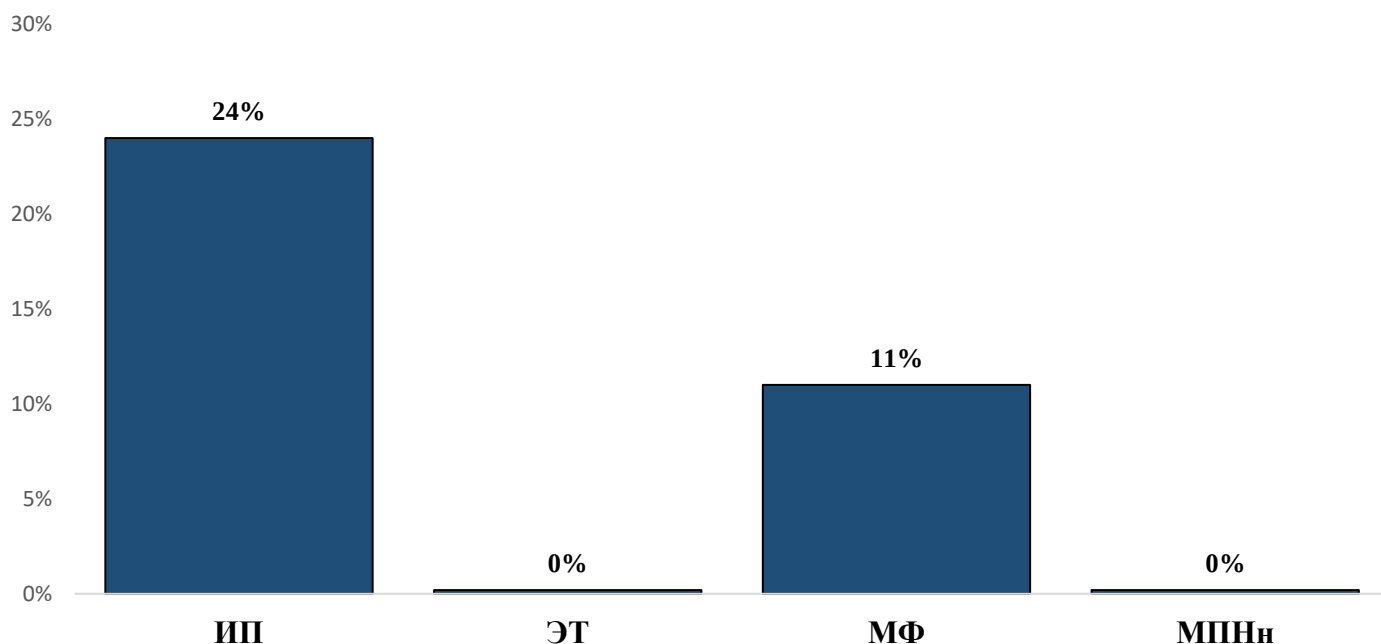


Рисунок 18 – Сравнительная характеристика вероятности развития тромбоза в различных нозологических группах МПН

Согласно проведённому анализу, вероятность развития тромбоза была значительно выше у пациентов с ИП, достигая 24%, и у пациентов с МФ – 11%. У больных с ЭТ и неклассифицированными формами МПН тромботических осложнений не наблюдалось ($p = 0.075$). Данные представлены на Рисунке 4.

Проведенный анализ тромботических осложнений при маскированной и развернутой форме ИП статистических различий не выявил ($p = 1.0$) (представлено на Рисунке 19). Данный факт свидетельствует о том, что пациенты с ИП, вне зависимости от формы, характеризуются более высоким риском развития послеоперационных тромботических осложнений.

Геморрагические осложнения в периоперационном периоде отмечены у 13 (25%) больных, развились на фоне проводимой АКТ и подразделялись на внутрибрюшные и пищеводно-желудочные кровотечения.

Внутрибрюшные кровотечения развивались в первые 3-е суток после выполненного оперативного вмешательства и наблюдались у 5 (38,4%) пациентов. Несмотря на проводимую консервативную терапию (отмена АКТ,

применение вазоконстрикторов (терлипрессин), гемостатической терапии), пациентам потребовалась релапаротомия и ушивания диффузно кровоточащего ложа удаленной селезенки с обеспечением адекватного гемостаза. Во всех случаях источник кровотечения выявлен не был, т.е. кровотечение носило диффузный характер из забрюшинных венозных коллатералей области ложа удаленной селезенки.

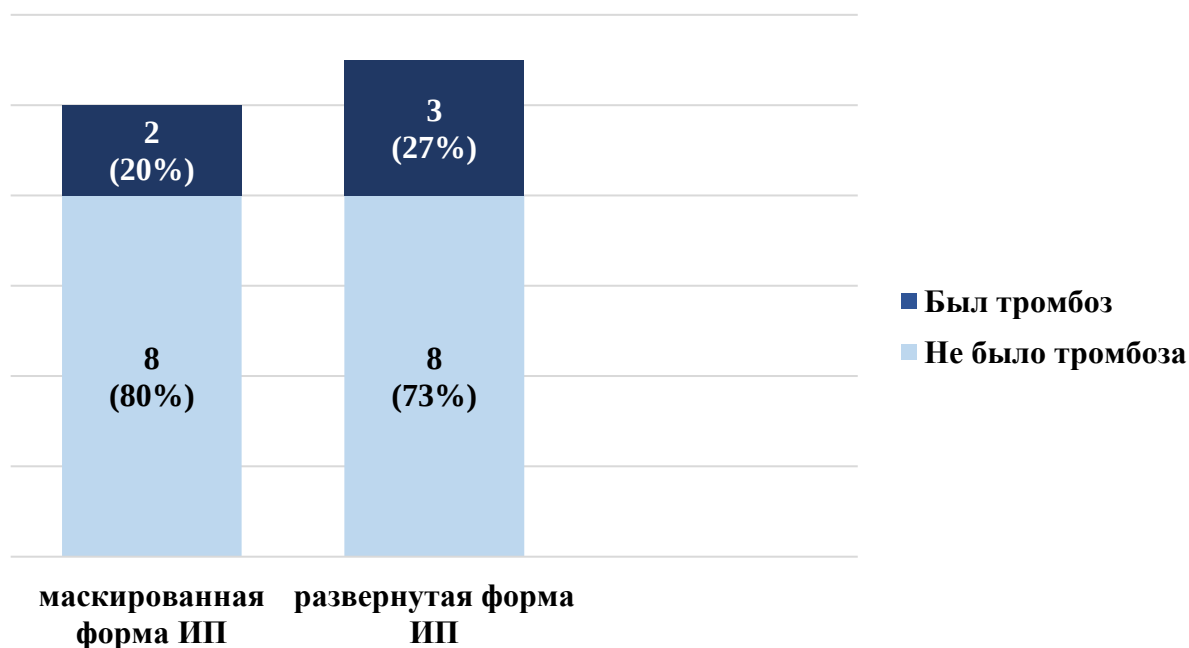


Рисунок 19 – Сравнительная характеристика вероятности развития тромбоза при различных формах ИП.

Пищеводно-желудочные кровотечения возникли у 8 (61,5%) пациентов и подразделялись на кровотечения из ВРВ пищевода и желудка и на кровотечения из зоны гастрономического шва после выполненной гастротомии.

Кровотечение из зоны гастрономического шва наблюдались на 3-10 сутки после выполненного оперативного вмешательства и возникли у 3 из 8 (37,5%) пациентов. Гемостаз в этих случаях достигался путем выполнения гастроскопии на аппарате Olympus GIF H170 и клипирования кровоточащего участка клипсами EndoStars 11мм (представлено на Рисунке 20). В дальнейшем послеоперационный период протекал без осложнений и кровотечение не рецидивировало.

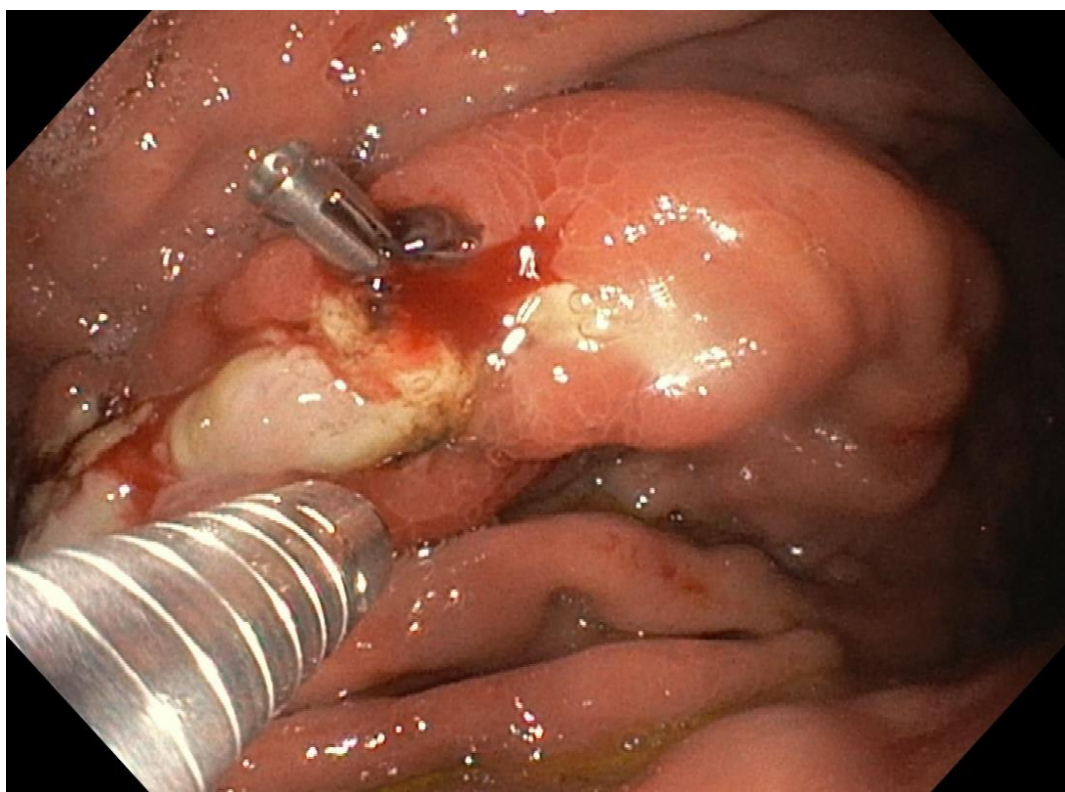


Рисунок 20 – Клипирование кровоточащего участка зоны гастрономического шва клипсами EndoStars 11мм «Разработан автором»

Кровотечения из ВРВ пищевода возникали в первые 3-е суток после выполненного оперативного вмешательства и наблюдались у 5 из 8 (62,5%) больных. У 3 (60%) пациентов кровотечение из невыявленного источника (по данным ЭГДС) было остановлено консервативно, путем введения вазоконстрикторов (терлипрессин), отмены АКТ и введения СЗП. У 2 пациентов, несмотря на проведение вышеописанных консервативных мероприятий, кровотечение из зоны кардиального отдела пищевода

потребовало установки зонда Блекмора с обеспечением в последующем адекватного гемостаза.

Общая вероятность развития геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде составила 15% (представлено на Рисунке 21).

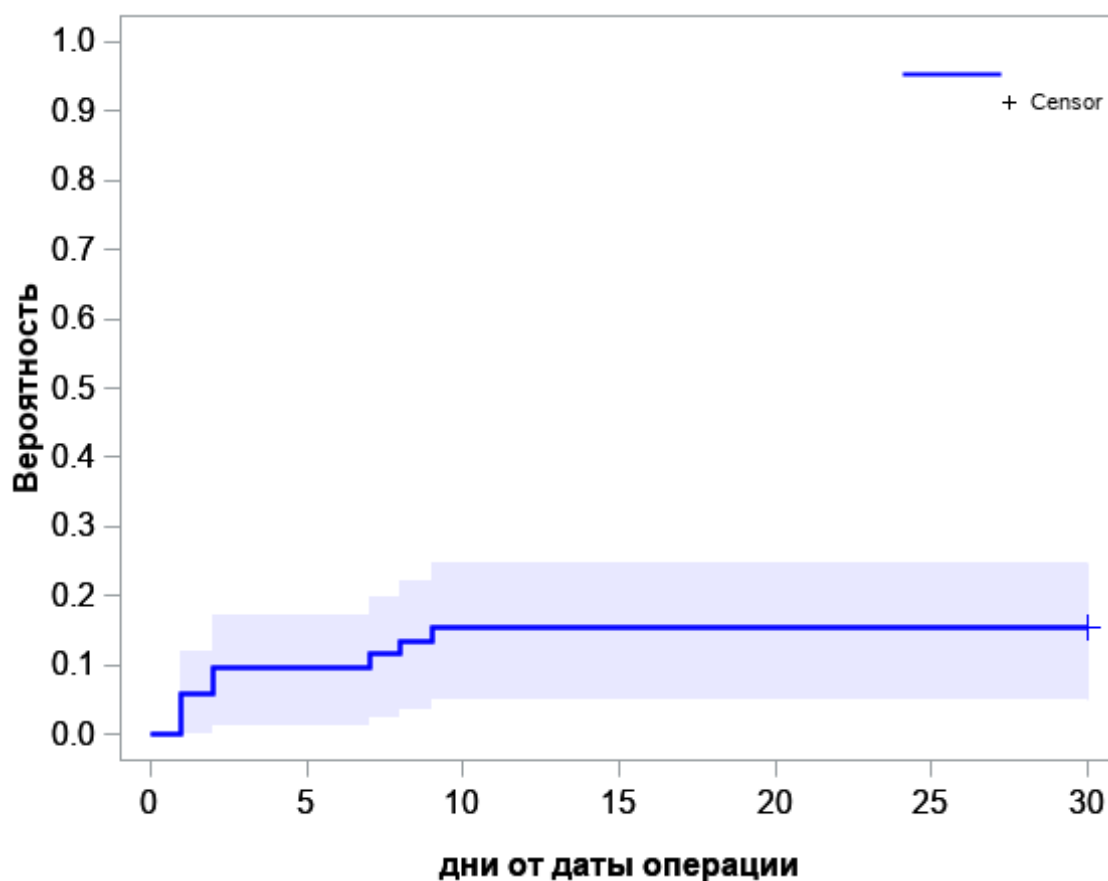


Рисунок 21 – Общая вероятность развития геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде (до 30 дней)

При этом все геморрагические осложнения подразделялись в зависимости от характера возникновения: пищеводно-желудочные и внутрибрюшные и представлены на Рисунке 22.

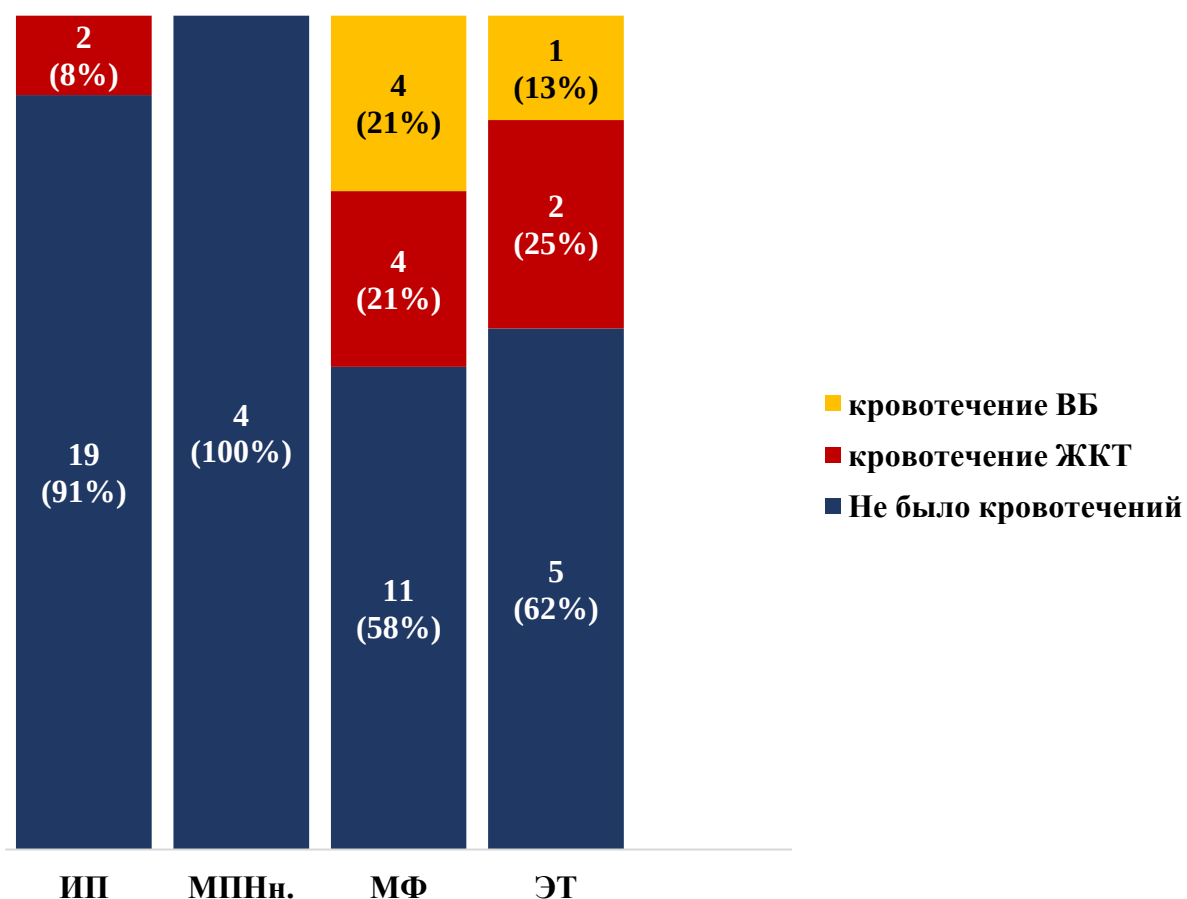


Рисунок 22 – Вероятность развития различных геморрагических осложнений в послеоперационном периоде в зависимости от нозологической формы МПН. (ВБ – внутрибрюшные кровотечения; ЖКТ – пищеводно-желудочные кровотечения)

Анализ вероятности развития геморрагических осложнений в зависимости от нозологической формы МПН выявил некоторые особенности, которые представлены на Рисунке 23.

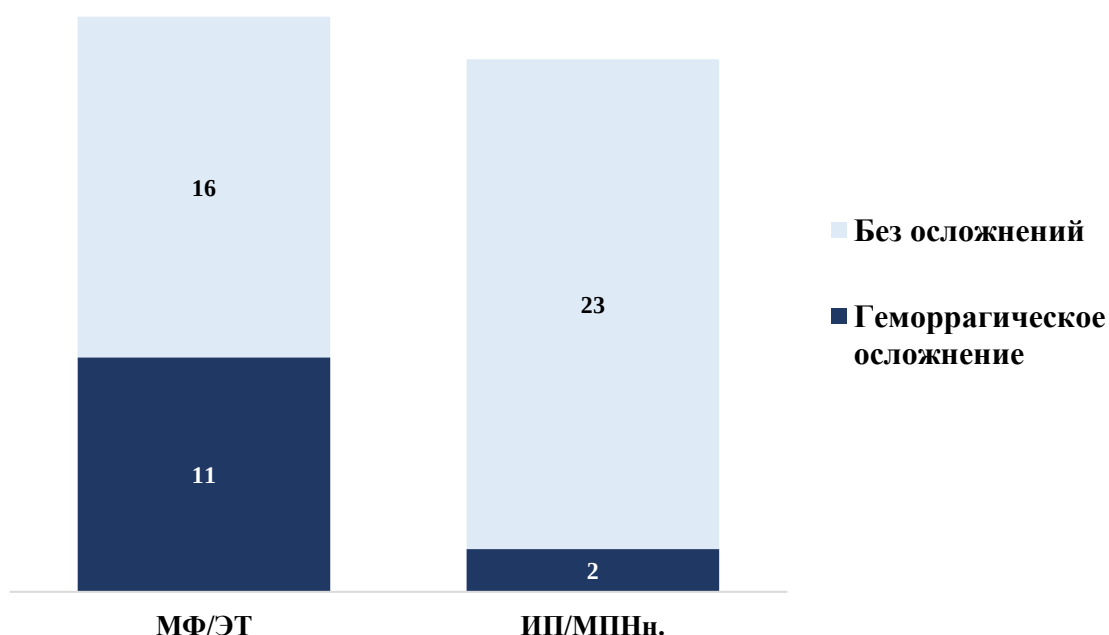


Рисунок 23 – Вероятность развития геморрагических осложнений в послеоперационном периоде в зависимости от нозологических форм МПН.

Вероятность развития геморрагических осложнений (внутрибрюшных и пищеводно-желудочных) было выше в группе пациентов с МФ и ЭТ по сравнению с другими нозологическими формами МПН и составляло 41% (в 11 из 27 случаях). При ИП и МПНн число геморрагических осложнений составило 8% (в 2 из 25 случаев) ($p = 0.0096$).

Гнойно-воспалительные осложнения отмечены у 6 (11,5%) пациентов. Особое место среди этих осложнений занимает ограниченное скопление жидкости в поддиафрагмальном пространстве с панкреатическим отделяемым вследствие травмы хвоста поджелудочной железы. Данное осложнение встречалось у пациентов с «вколоченным» хвостом поджелудочной железы в ворота селезенки и вовлечением его в плотный конгломерат венозных сосудов. Характерным проявлением данного осложнения являлось повышение амилазы по дренажу в послеоперационном периоде, и последующем его ограничением, что потребовало выполнение чревокожного дренирования под местной анестезией.

Нагноение лапаротомной раны отмечено в 1 случае и потребовало раскрытие краев раны с последующими ежедневными перевязками и более длительным периодом заживления.

Проведенный анализ демонстрирует достаточно высокую частоту развития послеоперационных осложнений, составляющую 40,3%. Это свидетельствует о том, что пациенты с МПН представляют собой сложную группу для ведения в послеоперационном периоде.

Риск развития послеоперационных осложнений варьирует в зависимости от нозологической формы МПН. Наибольшую предрасположенность к тромботическим осложнениям демонстрируют пациенты с ИП, у которых вероятность тромбоза составляет 24%. В то же время у пациентов с ЭТ – 11%, у пациентов с МФ и МПНн риск развития тромбоза составляет 0%.

В отношении геморрагических осложнений, наиболее благоприятной группой пациентов являются больные с ИП и МПНн, у которых вероятность кровотечений составляет 8%. Пациенты с МФ и ЭТ демонстрируют повышенную предрасположенность к кровотечениям в послеоперационном периоде, с вероятностью развития данного осложнения 41%.

Клинический пример 1. Пациент Л., 31 года. Клинический диагноз: Миелопролиферативное новообразование: истинная полицитемия. Внечеченочная портальная гипертензия вследствие тромбоза воротной, селезеночной вены (тотальный тромбоз сосудов портальной системы). ВРВ пищевода и желудка 3 степени 2 типа (рецидивирующие кровотечения из ВРВ (01.2020, 07.2020, 11.2021, 03.2022) с высокой угрозой рецидива кровотечения. Постгеморрагическая железодефицитная анемия. Наследственная тромбофилия (наследственная тромбофилия - гомозиготная мутация гена F2 протромбина).

Анамнез заболевания: считает себя больным с января 2020 г., когда впервые перенес желудочно-кишечное кровотечение (рвота «кофейной

гущей», мелена). Кровотечение купировано в условиях стационара города Москвы с помощью установки зонда-обтуратора (зонд Блэкмора).

При обследовании: КТ - гепатоспленомегалия, тромбоз воротной, селезеночной вены с кавернозной трансформацией. ВРВ пищевода 3 степени. Нв 77 г/л, Тр 640 тыс/мкл, Ле 22 тыс/мкл; –гематологическая картина после перенесенного пищеводно-желудочного кровотечения.

01.2021 консультирован гематологом, в ОАК тромбоцитоз $1200 \times 10^9/\text{л}$; выявлена мутация W617F в гене Jak2; По результату пересмотра трепанобиоптата костного мозга в ПАО НМИЦ гематологии - морфологическая картина характеризует миелопролиферативное заболевание - истинную полицитемию.

07.2021, 11.2021 и 03.2022 года - рецидивы кровотечения из ВРВП и желудка. Госпитализирован в ЦРБ по месту жительства, ЭГДС - ВРВ пищевода и желудка 3 ст., явившиеся источником кровотечения. Выполнен гемостаз зондом-обтуратором (зонд Блэкмора).

15.03.2022 консультирован портальным хирургом, пациенту рекомендовано оперативное лечение (ввиду невозможности других методов профилактики пищеводно-желудочных кровотечений, выполнение спленэктомии с прошиванием ВРВ пищевода и желудка) в условиях ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

24.03.2022г. консультирован в поликлиническом отделении НМИЦ гематологии, назначена циторедуктивная терапия: гидроксикормамид 500мг/сут., на фоне которого пациент стал отмечать нарастание анемических симптомов.

06.04.2022 был госпитализирован в отделение орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ России для дообследования и дальнейшего оперативного лечения.

При обследовании: ЭКГ, КТ ОГК, спирометрия, ЭХО-КГ без значимых отклонений от нормы.

УЗИ брюшной полости 7.04.2022: контуры печени ровные; размеры нормальные, эхогенность повышенная незначительно; очаговые изменения отсутствуют. Вены портальной системы: воротная вена визуализируется в виде тяжа шириной до 35 мм с включенными извитыми сосудами мелкого диаметра, регистрируется слабый гепатопетальный кровоток. Сегментарные портальные сосуды лоцируются в виде эхогенных тяжей без признаков кровотока. Селезеночная вена не визуализируется (посттромботическая облитерация). В области эпигастрия много расширенных коллатеральных сосудов. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется.

КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с болюсным контрастным усилением: вертикальный размер печени 12,5 см, паренхима до и после КУ имеет однородную структуру, денситометрические показатели - в пределах нормы. Вокруг желчного пузыря визуализируются мелкие портальные сосуды до 2 мм. Ствол воротной вены не визуализируется, в его проекции определяются множественные извитые портальные коллатерали диаметром до 5 мм. Ствол селезеночной вены не контрастируются, вместо него – большое количество портальных сосудов диаметром от 2 до 12 мм. Ствол верхней брыжеечной вены частично проходим. На фоне уплотненной абдоминальной клетчатки, в центральных отделах, вблизи малой кривизны желудка определяются многочисленные извитые сосудистые структуры, визуализируются расширенные вены пищевода и желудка. Селезенка увеличена в размерах (213x161x92 мм). В субкапсулярных отделах селезенки, у ее нижнего края сохраняется участок пониженной плотности треугольного вида, размерами 16x17 мм. Жидкости в брюшной полости не определяется.

Заключение: признаки портальной гипертензии с картиной хронического тромбоза и кавернозной трансформации воротной и селезеночной вены. Спленомегалия. ВРВ пищевода и желудка.

Эзофагогастродуоденоскопия: Пищевод свободно проходим средней и нижне трети пищевода определяются варикозно расширенные стволы вен пищевода до 10-12 мм, расположены вплотную друг к другу, с истонченной стенкой, с «красными маркерами» и мелкими расширенными венулами (супервариксы). Область кардии смыкается полностью. При осмотре в инверсии из просвета желудка в области дна и по малой кривизне варикозно расширены до 15 мм вены, образующие единичные конгломераты, с тонкими стенками и «красными маркерами». Слизистая оболочка тела желудка очагово гиперемизированная, мягкая, эластичная, подвижная, в антральном отделе с единичными хроническими эрозиями до 2 мм диаметром, на приподнятых основаниях до 4 мм, с чистым дном и перифокальной гиперемией. Луковица двенадцатиперстной кишки овальной формы, слизистая оболочка розовая, бархатистая.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Эндоскопическая картина варикозного расширения вен пищевода и желудка 3 степени (по Шерцингеру), 2 типа (по Sarin). Васкулопатия, эрозивный гастрит.

Данные лабораторного обследования:

Общий анализ крови: Гемоглобин: 88* г/л (130,0 - 160,0); Эритроциты: 3.96* 10¹²/л (4,0 - 5,0); MCV Ср. объём эритроц.: 77.3* fl (80,0 - 100,0); MCH Ср. сод Hb / 1 эритроц.: 22.2* pg (27,0 - 34,0); Гематокрит: 0.31* (0,40 - 0,48) ; MCHC Ср. конц. Hb / 1 эритроц.: 288* г/л (300,0 - 380,0) ; Тромбоциты: 19* x10⁹/л. (180,0 - 320,0); Лейкоциты: 7.04 x10⁹/л (4,0 - 10,0) ;

Коагулограмма: АЧТВ: 33.7 сек. (25,1 - 36,5); Фибриноген 1,68 (2.5 - 3.5 г/л); Протромбиновый индекс по Квику: 67* % (70 - 130); Тромбиновое время: 19* сек. (10,3 - 16,6); МНО 1,35 (0.8 - 1.2); Антитромбин III 86 (80 - 120%); Фактор VIII: 111.5 % (50,0 - 150,0);

Биохимическое исследование: Билирубин общий 10,5 (5,0 - 21,0 мкмоль/л); Белок общий 62,3 (66 - 83 г/л); Альбумин 41,8 (35 - 52 г/л); Глюкоза крови 4,1 (3.3 - 6.1 ммоль/л); АСТ 45 (до 35 Е/л); АЛТ 17 (до 35 Е/л); Креатинин 53,4 (64-

104 мкмоль/л); Мочевина 4,3 (2.8 - 7.2 ммоль/л); Билирубин прямой 6,1 (до 3.4 мкмоль/л); Щел. фосфатаза 68,4 (30 - 120 Е/л); ЛДГ 177 (до 248 Е/л); Альфа-амилаза 31 (до 100 Е/л); ГГТ 54 (до 32 Е/л);

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

Мониторинг анемии: Ферритин: 1.5* нг/мл (23,9 - 336,2); Трансферрин: 316 мг/дл (200,0 - 360,0); Железо: 1.57* мкмоль/л (12,5 - 32,2); Фолат сыворотки: 5.8* нг/мл (5,9 - 24,8); Витамин В12: 331 пкг/мл (180,0 - 914,0);

Молекулярно-генетическое исследование для диагностики наследственной тромбофилии: гомозиготная мутация Thr165Met в гене F2.

В качестве предоперационной подготовки, учитывая тяжелую анемию, тромбоцитопению, глубокий железодефицит, выполнена однократная трансфузия эритроцитной взвеси, проведена ферротерапия; циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом была отменена.

20.04.2022 в плановом порядке выполнена спленэктомия. Краевая биопсия левой доли печени. Гастротомия, прошивание ВРВ кардиоэзофагеального перехода желудка. Удалена селезенка размером 20х15х7см. Интраоперационная кровопотеря составила 1000мл. Объем инфузионно-трансфузионной терапии составил 3700 мл: кристаллоидных растворов 2800мл. СЗП 600мл, эритроцитарной взвеси 300мл.

Послеоперационный период протекал на фоне постспленэктомического тромбоцитоза макс. до 1911 10х9/л (купирован цитостатической терапией гидроксикарбамидом). С 1-х суток получал АКТ НМГ в различных дозах. Лабораторные показатели и получаемая терапия представлена в Таблице 20.

Таблица 20 – Результаты лабораторных показателей крови и получаемой АКТ и циторедуктивной терапии в послеоперационном периоде наблюдения

Показатель		П/о (12часов)	1 сут.	3 сут.	5 сут.
ОАК	Гемоглобин (г/л)	92	93	94	96
	Эритроциты (10х12/л)	4,01	4,19	4,59	4,51
	Тромбоциты (10х9/л)	913	869	1053	1448
	Лейкоциты (10х9/л)	24,6	17,3	14,1	9,8
Коагулограмма	АЧТВ (сек.)		41	36,2	35,4
	Протромбиновый индекс по Квику (%)		65	83	83
	Фибриноген (г/л)		2,5	3,12	3,98
	МНО		1,26	1,1	
	Анти Ха активность плазмы (мЕ/мл)				0,62
Терапия	НМГ	4000МЕ 1р/сут.	4000МЕ 2р/сут.	4000МЕ 2р/сут.	6000МЕ 2р/сут.
	Гидроксикарбамид		1000мг 1р/сут	1000мг 1р/сут	1000мг 3р/сут

24.04.2022 (на 4 сутки) после выполненного оперативного вмешательства, у пациента возникла боль в параумбиликальной области тянущего характера со вздутием живота, учащенный до 4-х раз жидкий стул.

По результату УЗ-доплерографии сосудов брюшной полости: Кавернозная трансформация воротной вены. Множество расширенных коллатеральных сосудов в брюшной полости, верхняя брыжеечная вена не дифференцируется. Участок тонкой кишки в зоне умбиликального кольца с гипоехогенными стенками, перистальтика на этом участке не регистрируется (ишемия тонкой кишки).

Состояние расценено как мезентеральный тромбоз в результате тромбоза верхней брыжеечной вены, в связи с чем была усилена терапия НМГ с 4000МЕ 2р/сут. до 6000МЕ 2р/сут., увеличена доза циторедуктивной

терапии с положительным эффектом в виде регресса клинической картины мезентерального тромбоза, пациент выписан из клиники на 16 сутки в удовлетворительном состоянии.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует крайне тяжелое течение ВПГ, развившейся вследствие портального тромбоза на фоне МПН. Данное осложнение манифестирует рецидивирующими жизнеугрожающими кровотечениями из ВРВ пищевода и желудка, и сопряжено с высоким риском ретромбоза, в особенности у больных с наследственной тромбофилией. Своевременное и адекватное назначение циторедуктивной и антикоагулянтной терапии в послеоперационном периоде является важной составляющей для благоприятного исхода и стабилизации состояния пациента.

3.5. Анализ факторов, ассоциированных с развитием хирургических осложнений в раннем послеоперационном периоде

Учитывая различные показатели кровопотери, медиана которых составила 2117,3 мл (диапазон от 150 мл. до 4700 мл.), нами была использована классификация кровопотери по степеням в зависимости от объема, предложенная А.Г. Брюсовым в 1998 г. Данный подход позволил нам структурировать данные и провести детальный анализ осложнений в зависимости от степени кровопотери (представлено в Таблице 21).

Таблица 21 – Распределение больных в зависимости от степени кровопотери и возникших осложнений.

Степень кровопотери; количество пациентов, n	Объем кровопотери	Тромботические осложнения		Геморрагические осложнения	
		n	p	n	p
Малая n=9	до 10% ОЦК (0,5 л)	3	0,09	3	0,14

Продолжение таблицы 21

Степень кровопотери; количество пациентов, п	Объем кровопотери	Тромботические осложнения		Геморрагические осложнения	
		п	р	п	р
Средняя п=7	от 10 до 20% ОЦК (0,5-1,0 л)	2	0,09	3	0,14
Большая п=12	от 21 до 40% ОЦК (1,0-2,0 л)	0		1	
Массивная п=19	от 41 до 70% ОЦК (2,0-3,5 л)	2		6	
Летальная (смертельная) п=5	более 70% ОЦК (более 3,5 л)	0		0	

Малая кровопотеря до 10% ОЦК (до 0,5 л.) имела место у 9 (17,3%) больных, из которых в послеоперационном периоде у 3 выявили тромботические осложнения, у 3 – геморрагические осложнения.

Среднюю кровопотерю, от 10 до 20% ОЦК (0,5-1,0л.), имели 7 (13,4%) больных, из которых в послеоперационном периоде у 2 выявили тромботические осложнения, у 2 – геморрагические осложнения.

Большую кровопотерю, от 21 до 40% ОЦК (1,0-2,0л.), зарегистрировали у 12 (23%) больных, из которых один в послеоперационном периоде имел тромботическое осложнение, 1 – геморрагические осложнения.

Массивная кровопотеря, от 41 до 70% ОЦК (2,0-3,5л.), отмечена у 19 (36,5%) больных, из которых у 2 пациентов в послеоперационном периоде диагностировали тромботическое осложнение, у 6 – геморрагические осложнения.

Потенциально летальная (смертельная) кровопотеря, более 70% ОЦК (более 3,5 л.), наблюдалась у 5 (9,6%) пациентов, из которых 1 имел в послеоперационном периоде тромботическое осложнение.

Несмотря на большой объем кровопотери, летальных случаев в нашей работе не было, благодаря своевременному и адекватному восполнению

кровопотери донорскими эритроцитами и реинфузией собственных эритроцитов с помощью аппарата целл-сейвер, позволяющему получить наиболее безопасный компонент – отмытые аутоэритроциты, и снизить риск трансфузионных осложнений.

Сравнительный анализ степени кровопотери при геморрагических осложнениях не выявил статистически значимых различий ($p=0,46$). Аналогично, статистически значимых различий в частоте возникновения ПЖК в зависимости от степени кровопотери также не обнаружено ($p=0,14$).

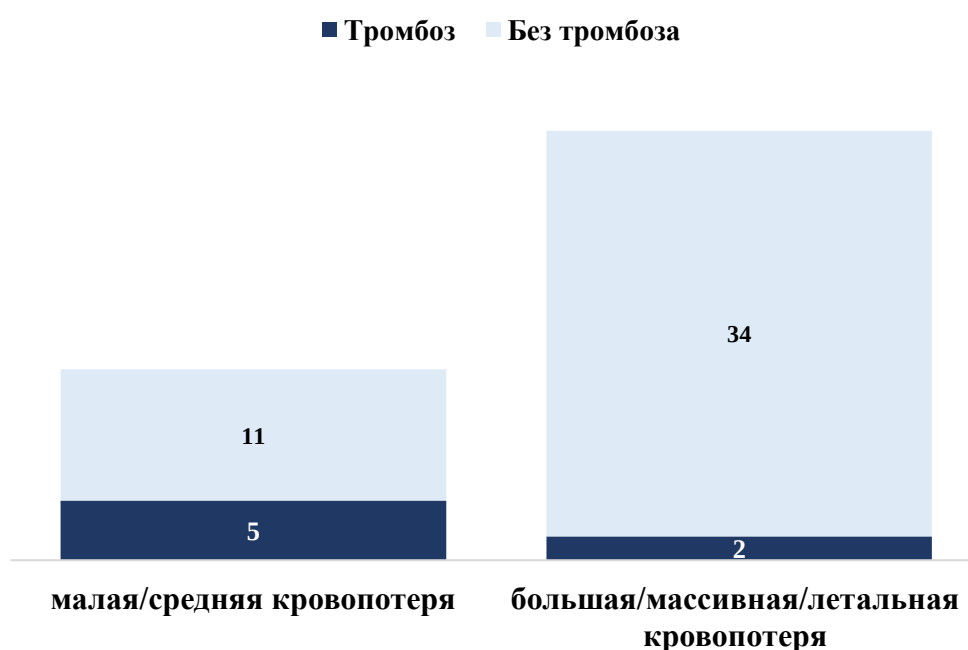


Рисунок 24 – Распределение частоты тромботических осложнений после оперативного вмешательства в зависимости от степени кровопотери.

Анализ частоты тромботических осложнений показал, что тромбозы в послеоперационном периоде достоверно чаще развивались у больных с малой или средней кровопотерей – у 5 из 16 (31%) пациентов. Тогда как у больных с большой, массивной и летальной интраоперационной кровопотерей тромбозы регистрировали только у 2 (6%) из 36 больных ($p = 0,02$). Данные представлены на рисунке 24.

Дополнительно мы изучили влияние операционной кровопотери на динамику уровней гемоглобина. Для этого мы проанализировали индивидуальные динамики и усредненные регрессионные зависимости уровней гемоглобина после операции в двух группах – первая группа с малой и средней операционными кровопотерями, и вторая группа с большой, массивной и смертельной кровопотерями. Очевидно, что относительное изменение уровней гемоглобина до операции и через 12 часов после операции существенно зависит от операционной кровопотери. У пациентов с малой и средней кровопотерями гемоглобин после операции повысился в среднем на 3% по отношению к уровню до операции, а у пациентов с большой, массивной и смертельной кровопотерями понизился на 11% ($p = 0.015$), при этом статистически достоверных различий в уровне гемоглобина до операции в этих двух группах обнаружено не было. По результатам анализа временной динамики уровней гемоглобина в двух группах мы можем сделать вывод о наличии разнонаправленной динамики ($p = 0.0002$), в первой группе гемоглобин незначительно снижается за первые 14 дней после операции, а во второй повышается. Данные представлены на Рисунке 25.

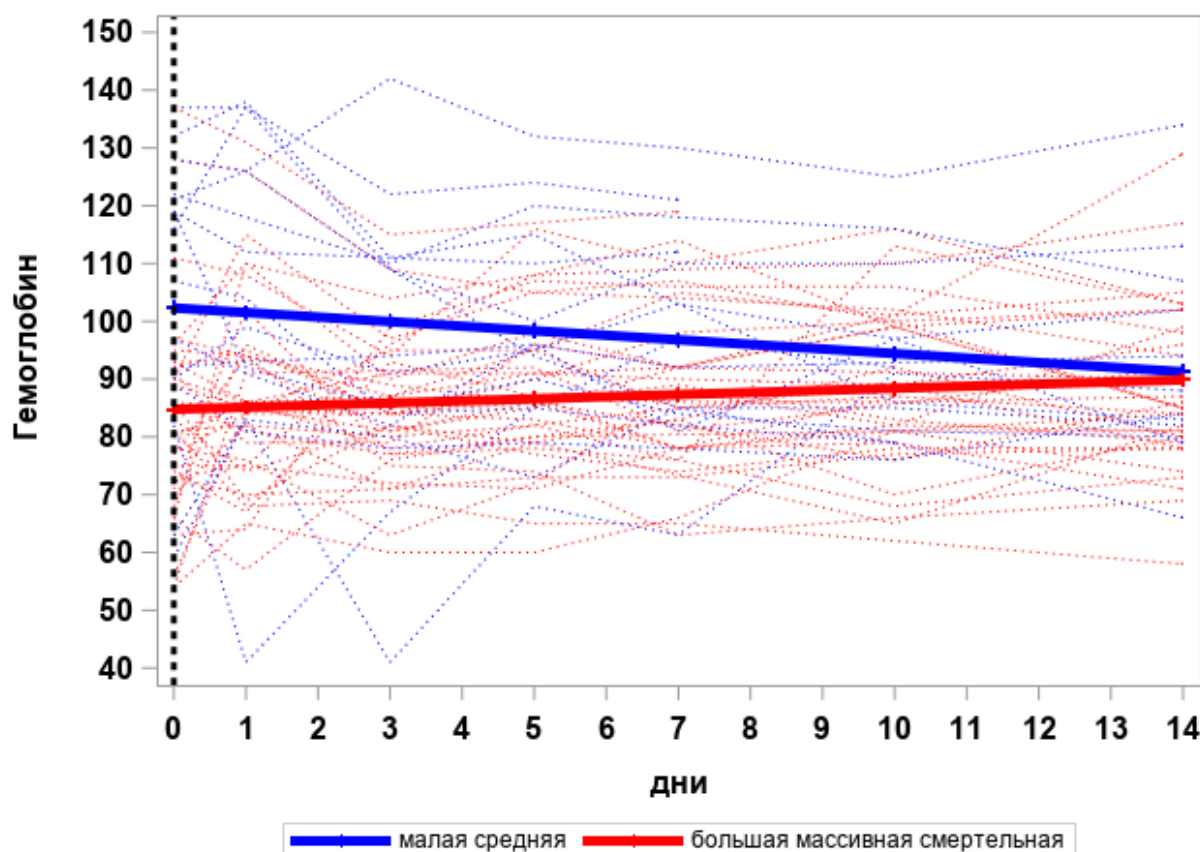


Рисунок 25 – Показатель гемоглобина (г/л) в послеоперационном периоде наблюдения в зависимости от степени кровопотери.

Анализ уровня гемоглобина после операции (на 12-м часу, а также на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е и 14-е сутки) в зависимости от возникновения геморрагических осложнений в послеоперационном периоде не выявил статистически значимых различий ($p = 0,29$).

В отношении тромботических осложнений наблюдается отчетливая закономерность. У пациентов, не имевших тромботических осложнений, уровень гемоглобина (на сроке 12 часов) был достоверно ниже по сравнению с группой пациентов, у которых развилось тромботическое событие (представлено на Рисунке 26).

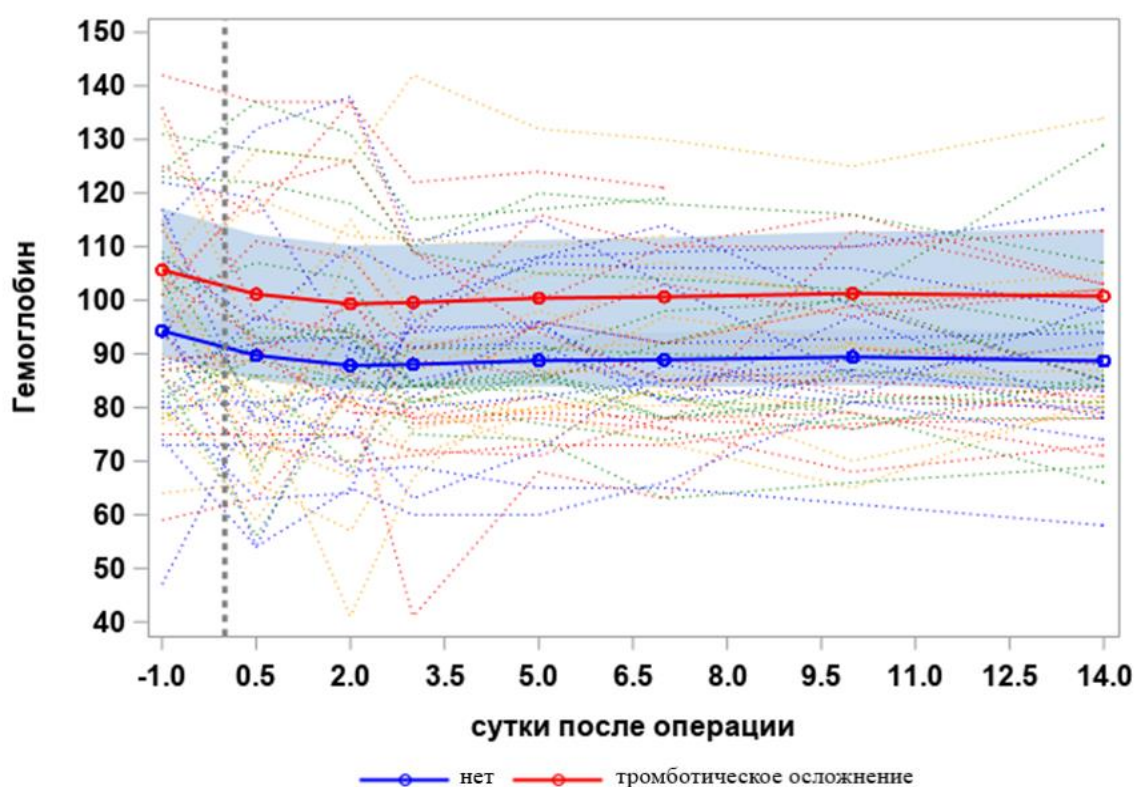


Рисунок 26 – Показатель уровня гемоглобина (г/л) в послеоперационном периоде наблюдения в зависимости от наличия/отсутствия тромботических осложнений.

Медиана концентрации гемоглобина после оперативного вмешательства у пациентов, у которых в послеоперационном периоде наблюдали тромботическое осложнение, составляла 93 (82-128) г/л, тогда как у пациентов без осложнений – 86 (54-137) г/л. Данные представлены в Таблице 22.

Таблица 22 – Наличие или отсутствие послеоперационных тромботических осложнений в зависимости от концентрации гемоглобина (г/л) после оперативного вмешательства (на сроке 12 часов)

Группа больных	n	Нб медиана, г/л	Мин., г/л	Макс., г/л
С тромботическим осложнением	7	93	82	128
Без тромботического осложнения	45	86	54	137

По результатам анализа была обнаружена статистически значимая корреляция между уровнем гемоглобина после оперативного вмешательства и возникновением тромботических осложнений. Установлено, что более низкий уровень гемоглобина (до 93 г/л и ниже) ассоциируется с меньшим риском возникновения тромботических осложнений ($p=0,03$).

Учитывая высокую вероятность тромботических осложнений (до 30 дней) у пациентов с ИП (составила 24%), нами был проведен анализ концентрации гемоглобина в зависимости от нозологической формы МПН и (представлено на Рисунке 27).

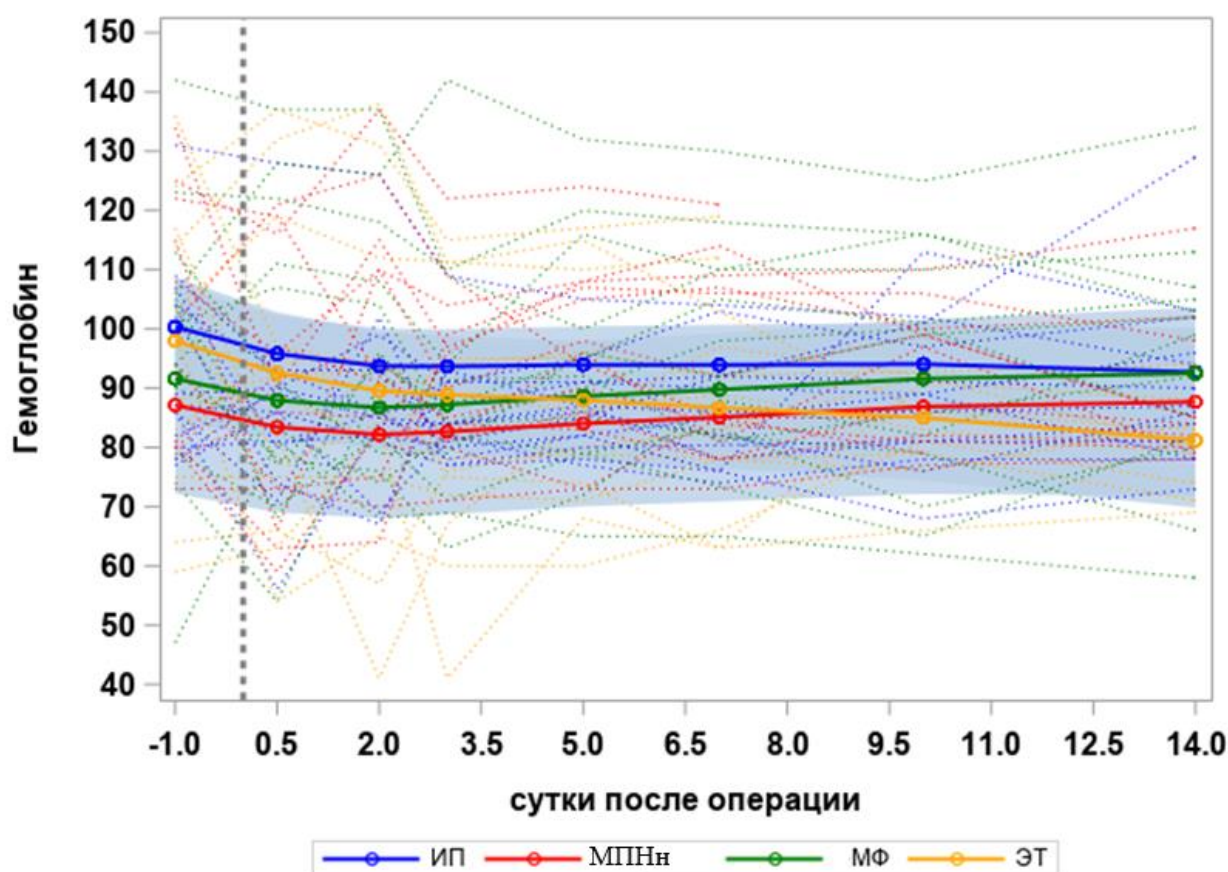


Рисунок 27 – Концентрация гемоглобина (г/л) после оперативного вмешательства в зависимости от нозологических форм МПН

В ходе индивидуального анализа регрессионной зависимости динамики уровня гемоглобина от нозологической формы МПН были установлены статистически значимые различия между группами ($p = 0.0092$). Более

высокий уровень гемоглобина выявлен у пациентов с ИП. Дополнительно было показано, что во всех анализируемых группах эта зависимость не носит линейный характер ($p = 0.072$).

Учитывая ассоциацию уровня гемоглобина с развитием тромботических осложнений, нами проведен сравнительный анализ показателей эритроцитов в послеоперационном периоде на сроке 12 часов, а также на 1, 3, 5, 7, 10, 14 сутки, представлены на Рисунке 28.

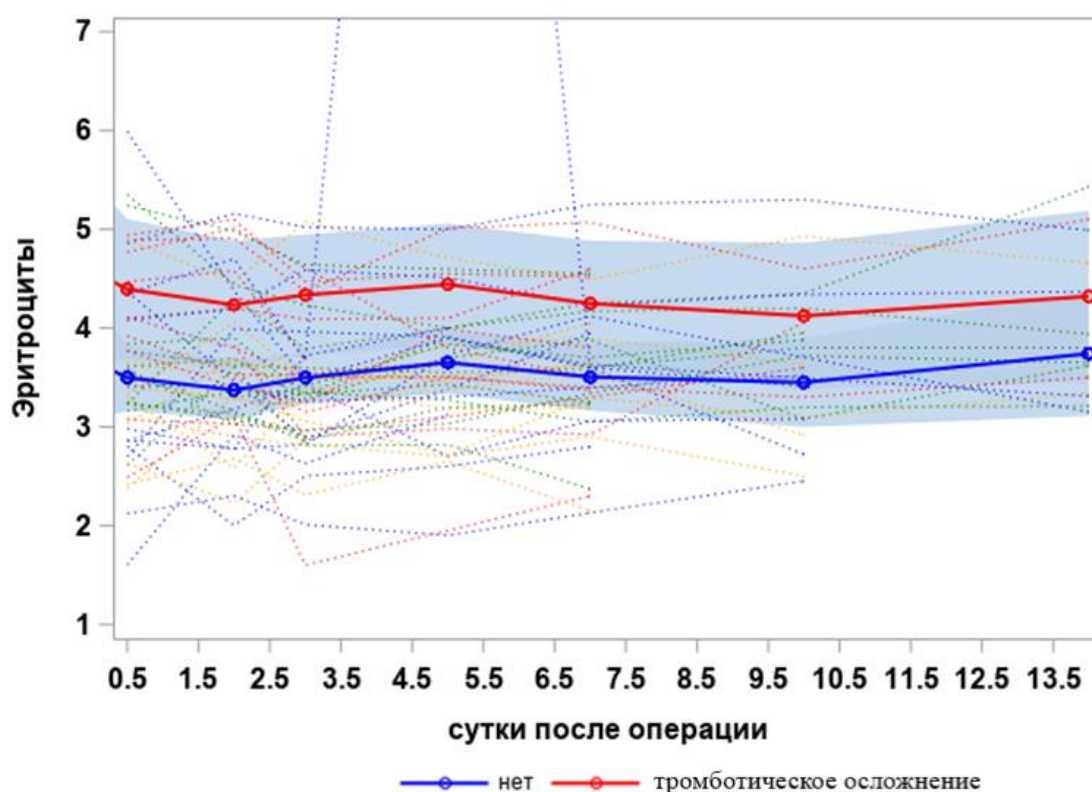


Рисунок 28 – Показатель эритроцитов ($10^9/\text{л}$) в послеоперационном периоде наблюдения в зависимости от наличия/отсутствия тромботических осложнений

Проведенный анализ выявил статистически значимую связь между показателями эритроцитов после проведенного оперативного вмешательства (на сроке 12 часов) и риском развития тромботических осложнений ($p=0,01$). У пациентов с диагностированным тромбозом средний показатель эритроцитов составил $4,8 (1,6-4,3) \cdot 10^9/\text{л}$, в то время как у пациентов без

тромботических осложнений этот показатель составил 3,4 (1,6-5,9) $10^9/\text{л}$ (представлено в Таблице 23).

Таблица 23 – Наличие или отсутствие послеоперационных тромботических осложнений в зависимости от уровня эритроцитов (на сроке 12 часов)

Группа больных	n	Медиана эритроцитов, $10^9/\text{л}$	Мин., $10^9/\text{л}$	Макс., $10^9/\text{л}$
С тромботическим осложнением	6	4,8	1,6	4,3
Без тромботического осложнения	38	3,4	1,6	5,9

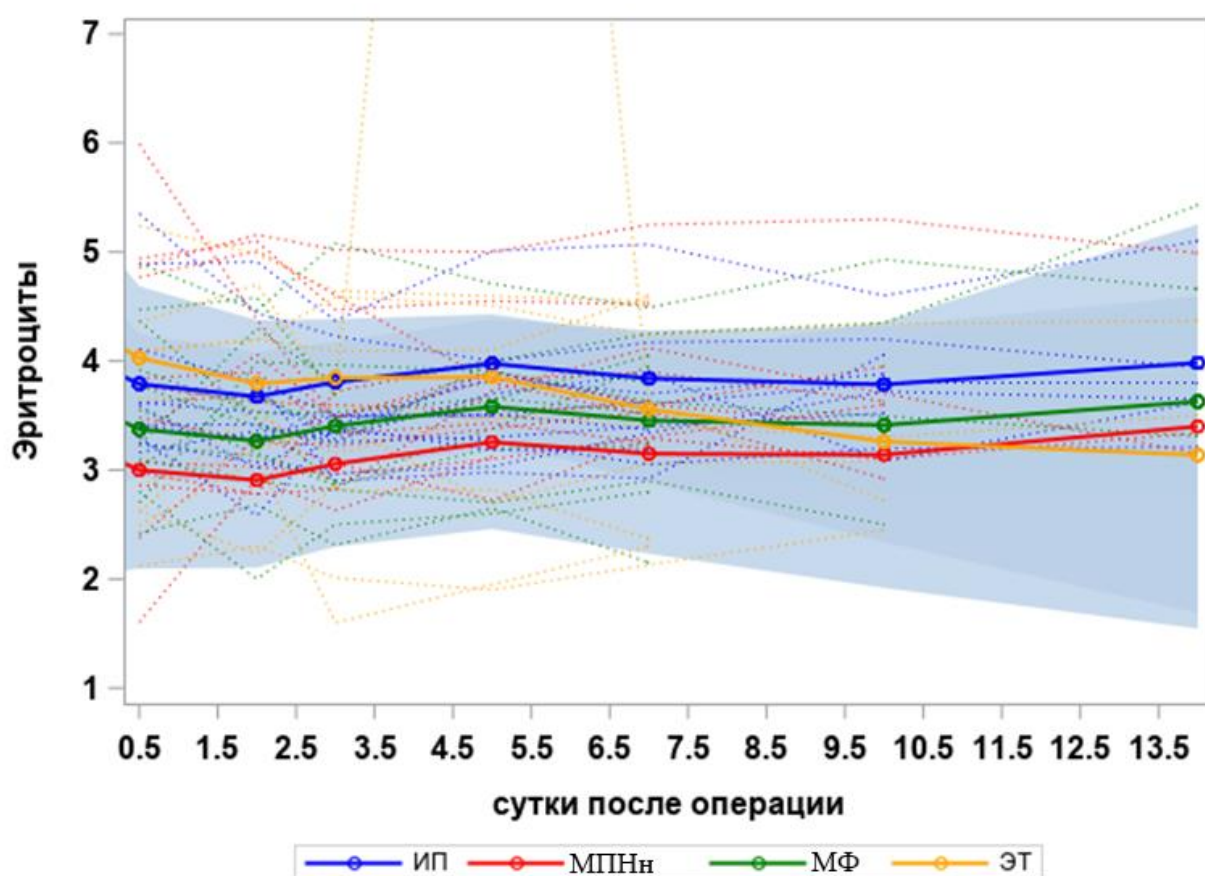


Рисунок 29 – Показатели эритроцитов ($10^9/\text{л}$) после оперативного вмешательства в зависимости от нозологической формы МПН

Сравнительный анализ показателей эритроцитов в зависимости от нозологической формы МПН не выявил существенной временной динамики (Рисунок 29, $p = 0.72$).

Другой патогенетически обусловленной характеристикой МПН является повышение показателей тромбоцитов периферической крови.

Нами был проведен анализ динамики показателей тромбоцитов в зависимости от нозологической формы МПН. По результатам анализа можно сделать вывод о том, что динамика изменения тромбоцитов существенно различается между нозологическими формами ($p = 0.0001$) и не является линейной ($p = 0.0001$) (представлено на Рисунке 30).

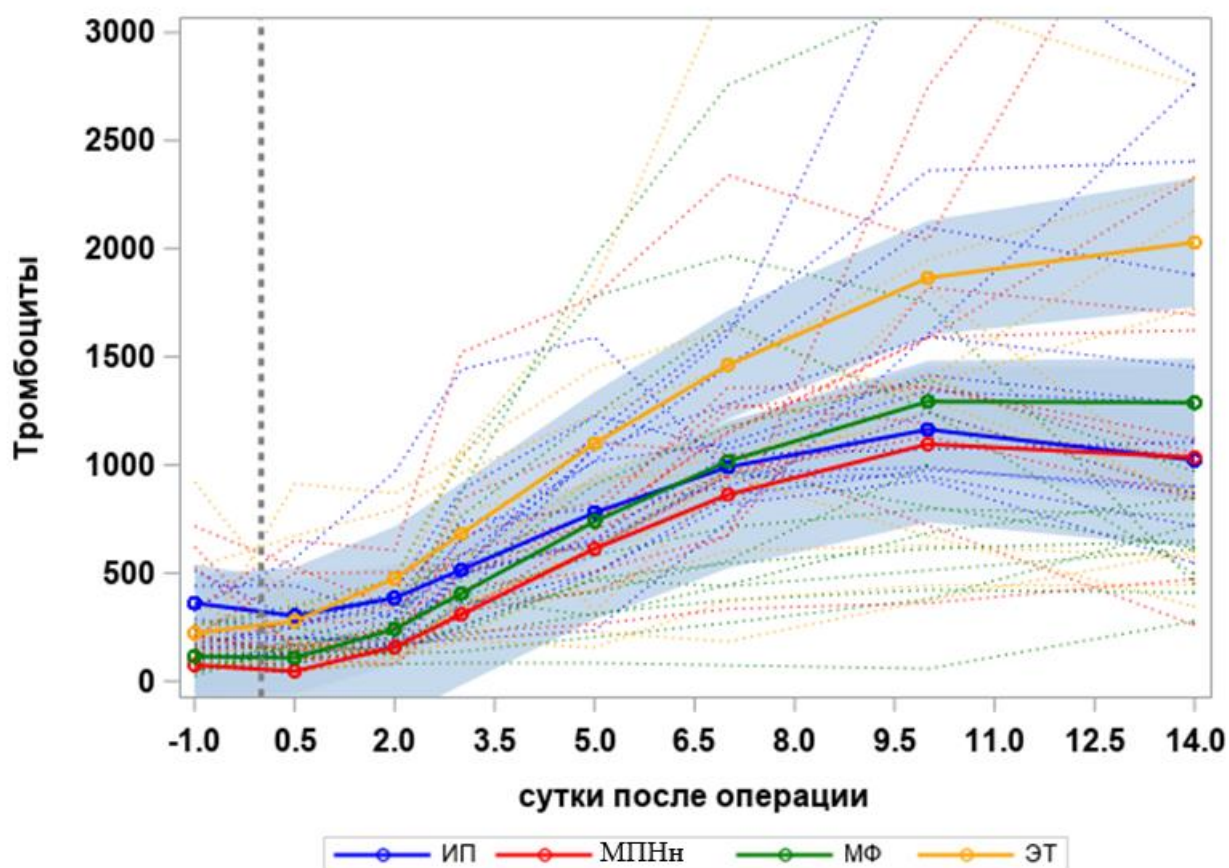


Рисунок 30 – Количество тромбоцитов до оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде в зависимости от нозологических форм МПН.

Анализ влияния количества тромбоцитов на развитие тромботических осложнений также не выявил взаимосвязи. Медиана показателей тромбоцитов в подгруппе пациентов без тромботических осложнений составила $155 \cdot 10^9/\text{л}$

(22-921), в подгруппе пациентов с наличием тромботического осложнения – $161 \cdot 10^9/\text{л}$ (63-359) ($p = 0,76$).

Геморрагические осложнения после проведенного оперативного вмешательства демонстрируют закономерную связь с количеством тромбоцитов после оперативного вмешательства на сроке 12 часов. Медиана количества тромбоцитов после оперативного вмешательства (на сроке 12 часов) в группе пациентов без геморрагических осложнений составила $159 \cdot 10^9/\text{л}$ (137-203), в группе пациентов с развившемся послеоперационным кровотечением – $249 \cdot 10^9/\text{л}$ (140-528) (представлено в Таблице 24).

Таблица 24 – Показатели тромбоцитов (на сроке 12 часов) у больных с наличием и без геморрагического осложнения в послеоперационном периоде

Группа больных	n	Медиана, $10^9/\text{л}$	Мин., $10^9/\text{л}$	Макс., $10^9/\text{л}$
С геморрагическим осложнением	13	249	140	528
Без геморрагического осложнения	39	159	137	203

Таким образом, геморрагические осложнения достоверно чаще наблюдалось у пациентов с повышенным количеством тромбоцитов после оперативного вмешательства ($p = 0,042$).

При детальном анализе геморрагических осложнений, дифференцированных на внутрибрюшные и пищеводно-желудочные, не выявлено достоверной связи между уровнем тромбоцитов и развитием пищеводно-желудочных кровотечений ($p = 0,60$). В то же время отмечена статистически значимая связь между концентрацией тромбоцитов и риском развития внутрибрюшных кровотечений после проведенного оперативного вмешательства (на сроке 12 часов). Медиана уровня тромбоцитов после оперативного вмешательства составила $163 \cdot 10^9/\text{л}$ (36–913) в группе пациентов без геморрагических осложнений и $442 \cdot 10^9/\text{л}$ (180–651) — в группе с внутрибрюшным кровотечением ($p = 0,02$).

Антикоагулянтная терапия в послеоперационном периоде проводилась 51 (98%) пациенту: 36 (69%) пациентам – терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ), 15 (29%) пациентам – нефракционированный гепарин (НФГ) в постоянной инфузии. Одному пациенту АКТ не была назначена ввиду развития внутрибрюшного кровотечения, данные представлены на Рисунке 31.

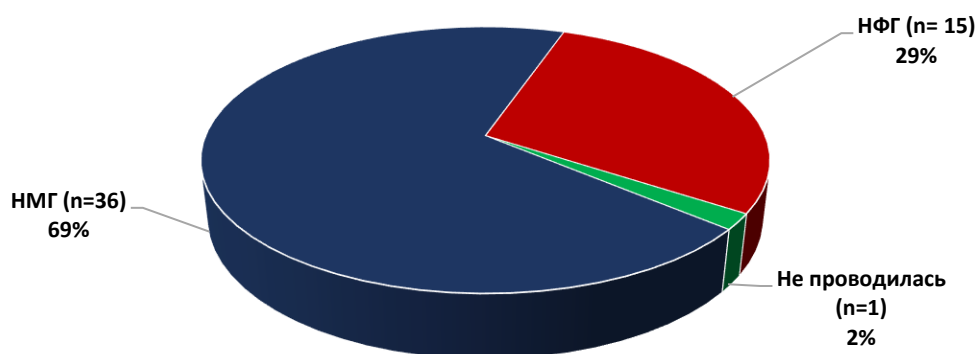


Рисунок 31 – Проводимая антикоагулянтная терапия в послеоперационном периоде наблюдения

Проведенный анализ развития тромботических осложнений в зависимости от получаемой АКТ показал данные, стремящиеся к статистической значимости ($p = 0,08$). Тромботическое осложнение возникло у 7 (19,4%) из 36 пациентов, получавших терапию НМГ. У 15 (29%) пациентов, находившихся на постоянной инфузии НФГ, тромботических осложнений не зарегистрировано и представлено на Рисунке 32.

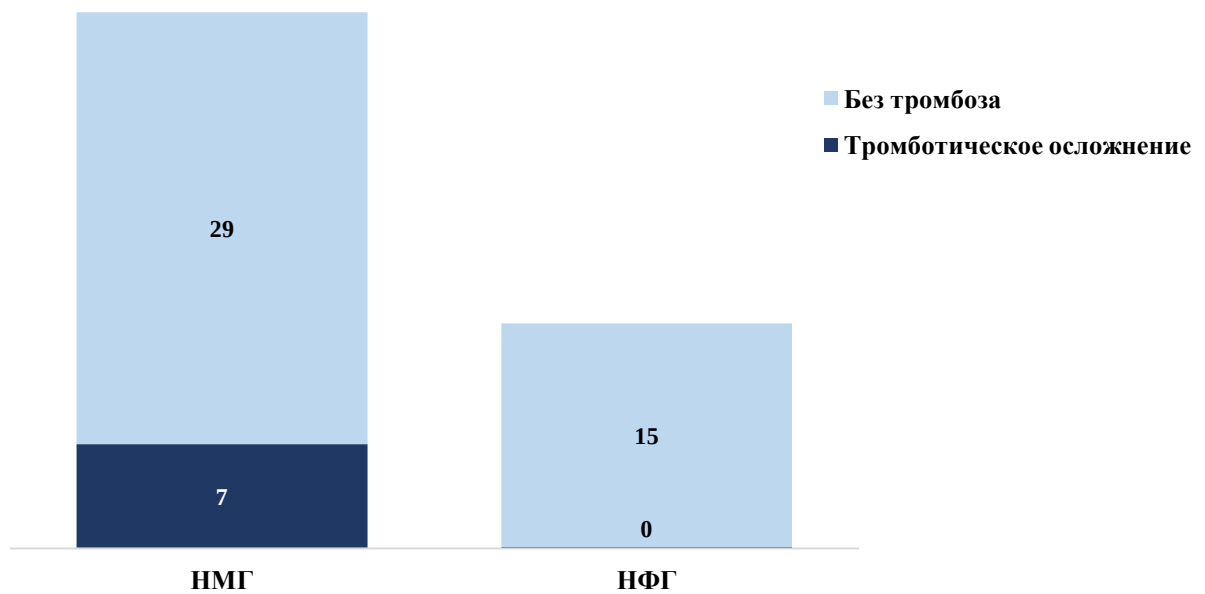


Рисунок 32 – Распределения получаемой антикоагулянтной терапии после оперативного вмешательства в зависимости от наличия/отсутствия тромботических осложнений.

Что касается внутрибрюшного кровотечения: из 35 пациентов, получавших антикоагулянтную терапию НМГ, у 1 пациента возникло внутрибрюшное кровотечение. Из 16 пациентов, получавших антикоагулянтную терапию НФГ в постоянной инфузии, у 4 (25%) пациентов возникло внутрибрюшное кровотечение, данные представлены на Рисунке 33.

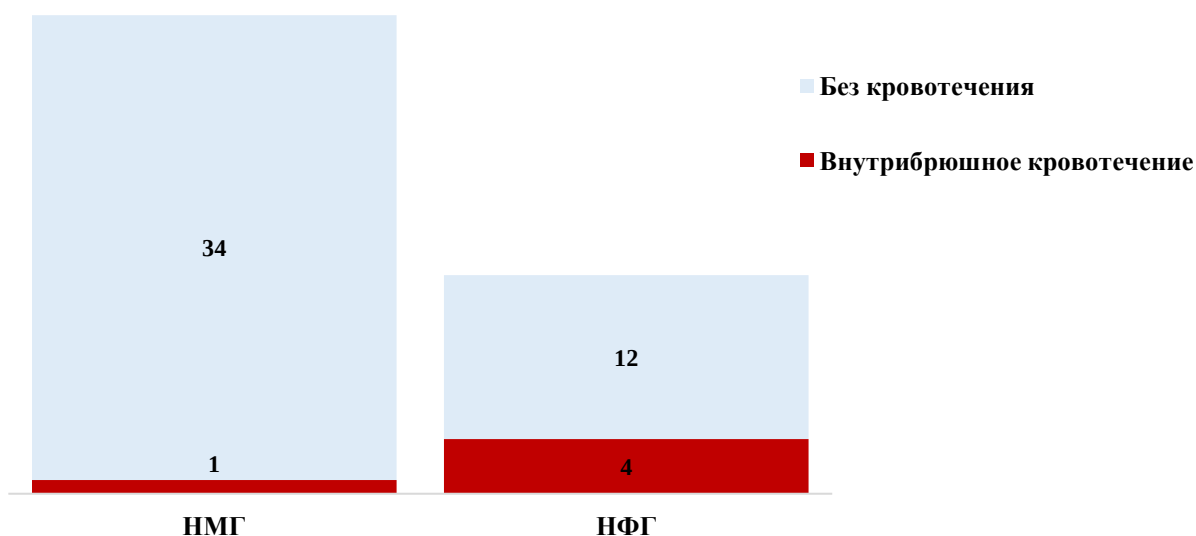


Рисунок 33 – Распределение получаемой антикоагулянтной терапии после проведения оперативного вмешательства в зависимости от наличия/отсутствия внутрибрюшного кровотечения.

Сравнительный анализ частоты развития внутрибрюшного кровотечения в зависимости от получаемой АКТ в послеоперационном периоде показал, что у пациентов, получавших НФГ в постоянной инфузии значительно чаще развивались внутрибрюшные кровотечения ($p=0,03$), чем у других.

Поскольку терапия НФГ в постоянной инфузии направлена на удлинение АЧТВ, проведен анализ связи между показателями АЧТВ и развитием геморрагических осложнений. Проведенный анализ показал, что кровотечения в послеоперационном периоде достоверно чаще развивались у больных с удлинённым АЧТВ – 44,4 (34-47) секунды, тогда как, у пациентов без кровотечения медиана показателей АЧТВ составляла 39,4 (25,9-49) секунды ($p=0,03$).

Пациенты, находящиеся под наблюдением, получали циторедуктивную терапию для лечения МПН, за исключением 6 (11,5%) пациентов с

тромбоцитопенией II и III степени тяжести. Основные препараты, применяемые в нашей группе пациентов представлены в Таблице 25:

- гидроксикарбамид, 36 (69,2%) пациентов;
- руксолитиниб, 9 (17,3%) пациентов;
- интерферона-альфа, 1 (1,9%) пациент;
- не получали 6, (11,5%) пациентов;

Таблица 25 – Получаемая циторедуктивная терапия до оперативного вмешательства в зависимости наличия/отсутствия осложнений в послеоперационном периоде

Препарат	Всего, п, %	Осложнения			
		Геморрагические	р	Тромботические	р
Гидроксикарбамид	36 (69,2)	5	1.0	4	0.3
Руксолитиниб	9 (17,3)	1		3	
Интерферон-альфа	1 (1,9)	0		0	
Не получали	6 (11,5)	2		0	

Проведенный анализ демонстрирует, что из 36 пациентов, получавших терапию препаратом гидроксикарбамид, геморрагические осложнения возникли у 5 (13,8%), тромботические у 4 (11,1%). Из 9 пациентов, получавших препарат руксолитиниб, геморрагическое осложнение возникло у 1 пациента, тромботическое осложнение у 3 (33,3%). Пациенты, которые не получали циторедуктивную терапию, не имели тромботических осложнений, геморрагические осложнения возникли у 2 (33,3%) больных. При этом статистически достоверной связи между вариантом циторедуктивной терапии до операции и наличием послеоперационных осложнений не выявлено ($p=0,8$).

Мутация V617F в гене *JAK2* была выявлена у 45 (86,5%) пациентов. Аллельная нагрузка V617F в гене *JAK2* в группе пациентов без

тромботических осложнений в послеоперационном периоде составила 32,6% (5-94), у пациентов у которых возникло тромботическое осложнение – 19,6% (13-34) и представлены в Таблице 26.

Таблица 26 – Наличие или отсутствие послеоперационных тромботических осложнений в зависимости от аллельной нагрузки V617F в гене *JAK2*

Группа больных	n	Медиана, %	Мин., %	Макс., %
С тромботическим осложнением	38	32,6	5	94
Без тромботического осложнения	7	19,6	13	34

Сравнительный анализ частоты тромботических осложнений в послеоперационном периоде в зависимости от аллельной нагрузки не продемонстрировал статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Независимыми факторами риска развития тромботических осложнений считаются наследственные тромбофилии: мутация гена протромбина (F2), гомозиготная мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), мутация гена фактора V (Лейден), дополнительно, по некоторым данным - гомозиготная мутация ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI 1).

Проведенный нами статистический анализ не выявил связи между наличием указанных наследственных тромбофилий и развитием тромботических осложнений в послеоперационном периоде (Таблица 27). Исключение составляет мутация гена протромбина F2, выявленная у 14 пациентов, из которых у 4 (28,5%) - в послеоперационном периоде наблюдали развитие тромбозов ($p=0,02$).

Таблица 27 – Наследственные тромбофилии у больных с наличием и отсутствием послеоперационных тромботических осложнений

Выявленная мутация, n, (%)	С тромботическим осложнением (n=7), n, (%)	Без тромботического осложнения (n=45) n, (%)	p
PAI 1 (гомозиготная) n = 13 (25%)	2 (15,3%)	11 (84,6%)	0.6
MTNFR (гомозиготная) n = 24 (46,1%)	6 (25%)	18 (75%)	0.1
Протромбин F2 n=14 (26,9%)	4 (28,5%)	10 (71,4%)	0.02
Мутация гена фактора V (Лейдена) n = 3 (5,7%)	0	3 (100%)	0,9

Учитывая наличие в анамнезе ПЖК у большинства (n=47) больных, из которых у 27 (51,9%) - кровотечения носили рецидивирующий характер и сопровождались развитием постгеморрагической железодефицитной анемии, нами проведен анализ вероятности развития послеоперационных осложнений в зависимости от показателей метаболизма железа. Результаты анализа не выявили связи между сывороточными показателями метаболизма железа и частотой развития тромботических, геморрагических и гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде ($p > 0,05$).

Зависимости частоты развития пневмонии в послеоперационном периоде от каких-либо клинических или лабораторных показателей не выявлено. Однако отмечено, что чем больше кровопотеря, тем выше риск развития послеоперационной пневмонии. Так, у пациентов с малой и средней кровопотерей пневмония развилась у 4 из 16 (25%) пациентов, тогда как при большой, массивной и «летальной» кровопотере пневмония зарегистрирована у 17 из 36 пациентов, что составило (47%) ($p=0,22$).

ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МПН И ВПГ В РЕЗУЛЬТАТЕ ТРОМБОЗА СОСУДОВ ПОРТАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Из 52 больных с МПН и ВПГ, находившихся под нашим наблюдением, отдаленные результаты хирургического лечения прослежены. у 47 (90,3%) пациентов. Пять (9,6%) пациентов выбыли из-под наблюдения, их судьба неизвестна. Контрольное исследование проводилось в сроки от 8 мес. до 12 лет, прошедших после выписки из стационара. При этом 39 (82,9%) пациентов были обследованы в стационаре или в амбулаторном порядке, от 8 (17%) больных получены данные из анкеты.

Все пациенты, учитывая МПН, в послеоперационном периоде продолжили циторедуктивную терапию в индивидуальной лечебной дозе, из них 38 (80,8%) пациентов получали гидроксикарбамид, остальные 9 (19,1%) - руксолитиниб.

Перечень осложнений в отдаленном послеоперационном периоде представлен в Таблице 28.

Таблица 28 – Результаты наблюдения больных в отдаленном периоде

Нозологическая группа	Выполненное оперативное вмешательство	Выписано	Наблюдаемые в отдаленном	Пищеводно-желудочные кровотечения	Рецидив	Смерть (причина); n	Живы
ИП n=20	СЭ	6	5	1			5
	СЭ+Г	14	13	5	3		13
ЭТ n=9	СЭ	2	2	1			1
	СЭ+Г	7	7		1		7
МФ n=19	СЭ	8	7	1		n=1 - субдуральная гематома;	6
	СЭ+Г	11	9			n=4 - бластная трансформация МПН;	5

Продолжение таблицы 28

Нозологическая группа	Выполненное оперативное вмешательство	Выписано	Наблюдаемые в отдаленном	Пищеводно-желудочные кровотечения из	Рецидив тромбоза	Смерть (причина); n	Живы
МПН некл. n=4	СЭ	2	2	1	1	n=1 - мезентериальный тромбоз, n=1 - бластная трансформация МПН;	
	СЭ+Г	2	2	1			2
Всего	n	52	47	10	5	6	40
	%		90,3	21,2	10,6	12,7	85,1

Согласно данным, представленным в Таблице 28, можно сделать вывод, что характер осложнений, развивающихся у пациентов с МПН и ВПГ в отдаленном послеоперационном периоде, идентичен осложнениям, наблюдаемым в ближайшем послеоперационном периоде. В этот спектр входят геморрагические и тромботические осложнения, что указывает на высокий риск их развития на протяжении длительного времени после хирургического вмешательства.

Тромботические осложнения были отмечены у 5 (10,6%) пациентов. В одном случае мезентериальный тромбоз стал непосредственной причиной летального исхода на сроке 10 лет после выполненной спленэктомии в сочетании с гастротомией, прошиванием ВРВ пищевода и желудка.

Геморрагический синдром в виде развития пищеводно-желудочных кровотечений отмечен у 10 (21,2%) пациентов; из них у одного - послужил причиной летального исхода в результате развития субдуральной гематомы на сроке 5 лет после выполненной спленэктомии.

У 4 (8,51%) из 47 пациентов наблюдали развитие бластной трансформации МПН ставшей причиной смерти 2 пациентов на сроке 1 год, и

2 пациентов - на сроке 5 лет после выполненного оперативного вмешательства. У одного пациента бластный криз развился через 2 месяца после выполненного оперативного вмешательства. Более детальная оценка характера и причины возникновения осложнений будет рассмотрена далее с учетом этиологического фактора и характера проводимого лечения.

4.1. Анализ геморрагических осложнений в отдаленном периоде наблюдения

Рецидивы ПЖК в отдаленном периоде наблюдения отмечены у 10 (21,2%) пациентов. Все больные получали антикоагулянтную терапию с целью профилактики рецидива тромбоза пероральными антикоагулянтами.

У 7 пациентов источником кровотечения явились сохраняющиеся ВРВ пищевода, у остальных 3 - эрозии пищевода и желудка. У пациентов с сохраняющимися ВРВ кровотечения носили рецидивирующий характер: у 6 - отмечалось 2 эпизода и у 1 пациента - 3 эпизода ПЖК.

Кровотечения из эрозий слизистой пищевода наблюдали у пациентов, которым хирургическое лечение было выполнено в объеме спленэктомии в сочетании с гастротомией, прошиванием ВРВ пищевода и желудка. Перед развившимся кровотечением пациентам выполнялась контрольная гастроскопия на сроке 3-6 месяцев. Результат гастроскопии показал наличие ВРВ пищевода 1-2 степени, в желудке ВРВ выявлено не было. Таким образом, развитие кровотечений в отдаленном периоде у этих больных обусловлено эрозивным повреждением слизистой пищевода.

Пациенты с клинической картиной ПЖК поступали в различные стационары. В 5 случаях кровотечение было остановлено консервативно: отменены пероральные антикоагулянты, назначена гемостатическая терапия. Пациентам, которым не удалось достигнуть гемостаза консервативным путем, выполнялись различные хирургические вмешательства: 2 больным выполнена повторная гастротомия с прошиванием ВРВ пищевода и желудка, трем другим

– эндоскопическое лигирование источника кровотечения с обеспечением адекватного гемостаза.

Нами проведен анализ вероятности развития ПЖК у больных в отдаленный период наблюдения - через 30 дней и более дней после выполненного хирургического лечения (Рисунок 34).

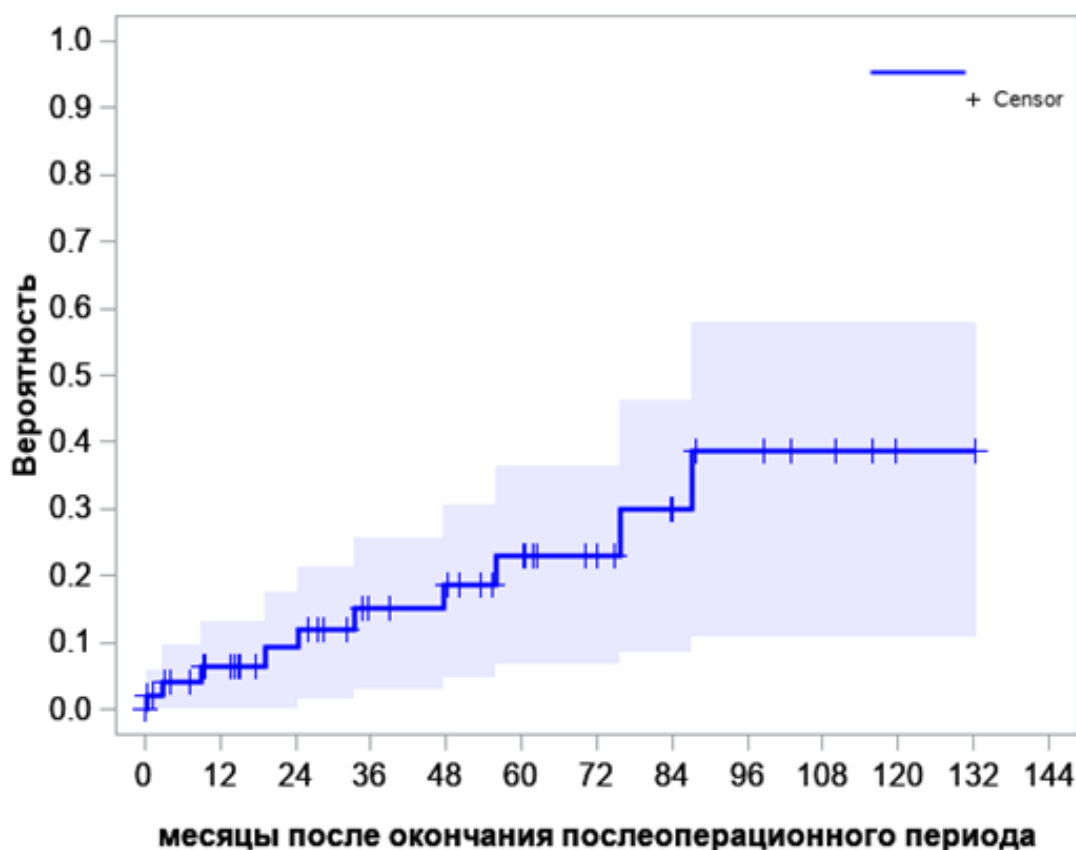


Рисунок 34 – Вероятность рецидива ПЖК в отдаленном периоде наблюдения

Установлено, что риск пищеводно-желудочного кровотечения возрастает с течением времени. На сроке 6 месяцев вероятность ПЖК составила 6%, на сроке 1 год — 9%, а на протяжении последующих 5 лет (60 месяцев) — 23%, и 39% - на сроке 10 лет (120 месяцев) (рисунок 4.1).

Вероятность отдаленного ПЖК варьировала в зависимости от нозологической формы МПН (Рисунок 35).

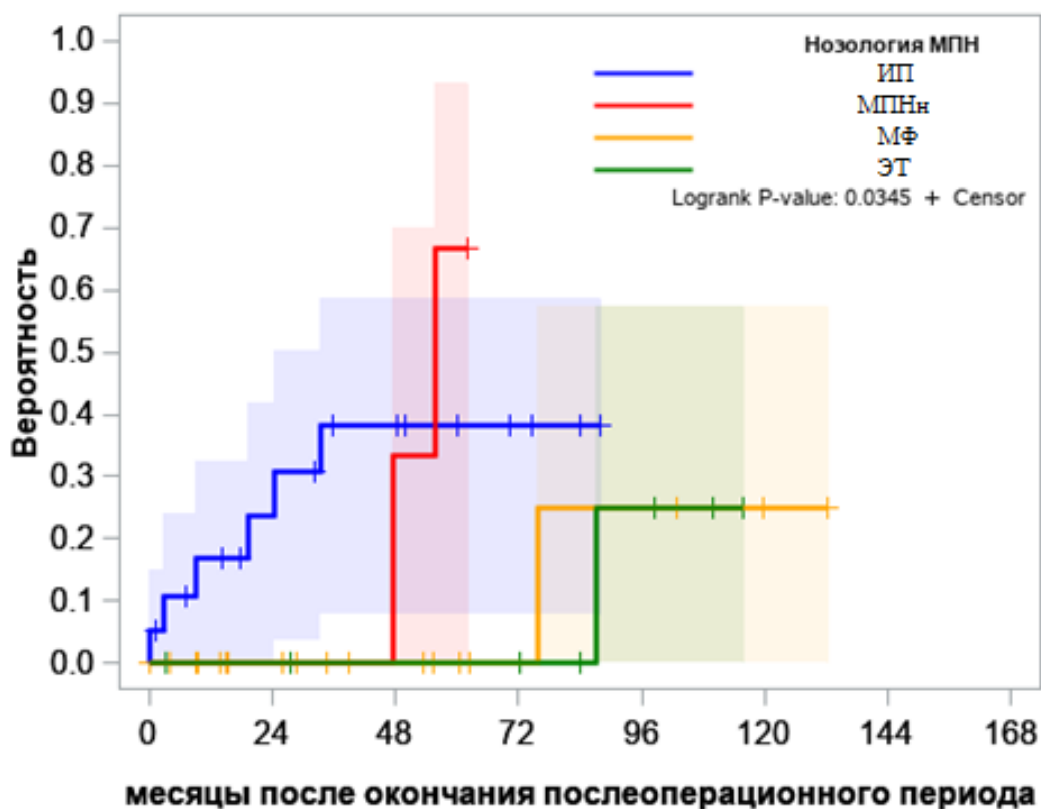


Рисунок 35 – Вероятность развития ПЖК в отдаленном периоде наблюдения в зависимости от нозологической формы МПН

Анализ представленных данных показал, что у пациентов с ИП риск развития ПЖК в течение пяти лет после операции значительно выше, чем в других нозологических группах ($p=0,03$). На сроке 1 года (12 месяцев) вероятность ПЖК у пациентов с ИП составила 17%, на сроке от 3 до 5 лет (36-60 месяцев) вероятность достигла 38%. Для сравнения, в других нозологических группах МПН показатели были следующими: МПНн: 0% (1 год), 0% (3 года), 67% (5 лет). При МФ: 0% (1 год), 0% (3 года), 0% (5 лет). ЭТ: 0% (1 год), 0% (3 года), 0% (5 лет).

При этом, в раннем послеоперационном периоде (до 30 дней) ПЖК у пациентов с ИП отмечались редко (4%). В дальнейшем, в отдаленном периоде, наблюдается тенденция к увеличению частоты ПЖК, достигающая 38% к пятилетнему сроку наблюдения.

Источником кровотечения в отдаленном периоде наблюдения, согласно результатам ЭГДС у всех пациентов стали вновь образованные ВРВ пищевода

3 степени. Из 52 пациентов с ВРВ пищевода 3 степени, после проведения оперативного вмешательства, по данным контрольной гастроскопии, выполненной на сроке до одного года, ВРВ 3 степени пищевода сохранялись лишь у 10 (22,7%) пациентов из 44 обследованных. В подгруппах пациентов с ИП и МПНн наблюдали наиболее высокую вероятность сохранения ВРВ пищевода 3 степени — 33,3 % в каждой группе, данные представлены на Рисунке 36.

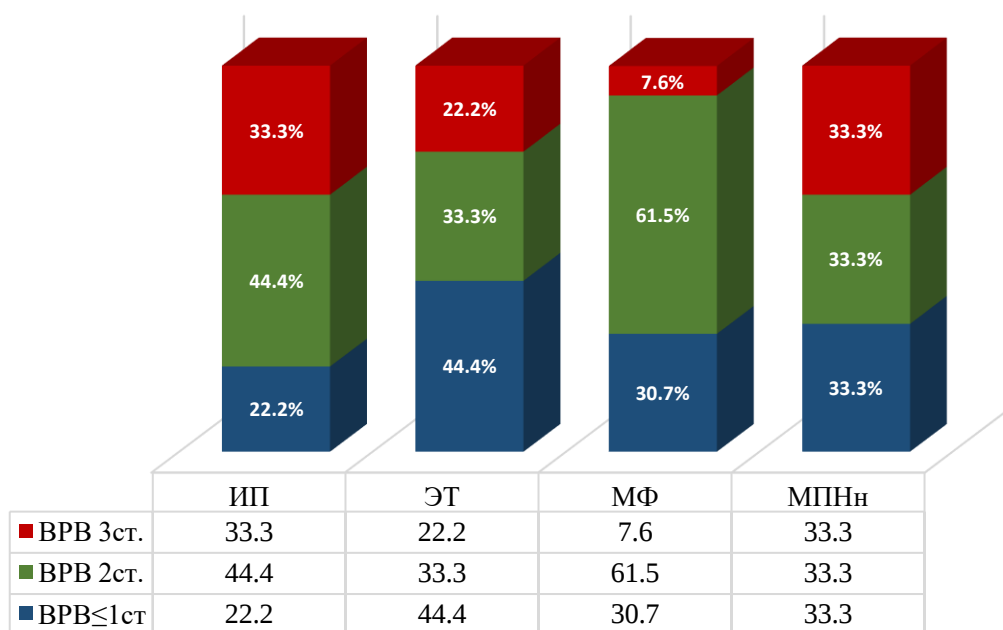


Рисунок 36 – ВРВ пищевода различной степени в отдаленном послеоперационном периоде наблюдения у больных с различными нозологическим вариантам МПН

Проведение оперативных вмешательств оказалось эффективным у 37 (78,7%) пациентов. Наиболее высокая эффективность проведенного хирургического лечения в виде уменьшения ВРВ зарегистрирована у пациентов с МФ - 96,4%. У пациентов с ЭТ эффективность составила 81,8%, при ИП и МПНн - 66,7%.

ВРВ желудка 3 степени, после проведения оперативного вмешательства, по данным контрольной гастроскопии, выполненной на сроке до одного года,

ВРВ 3 степени желудка сохранялись лишь у 5 (11,3%) пациентов из 44 (84,62 %) обследованных. В подгруппах пациентов с ИП и МПНн мы наблюдали высокую вероятность сохранившихся ВРВ желудка 3 степени — 16,6% и 25% и представлены на Рисунке 37.

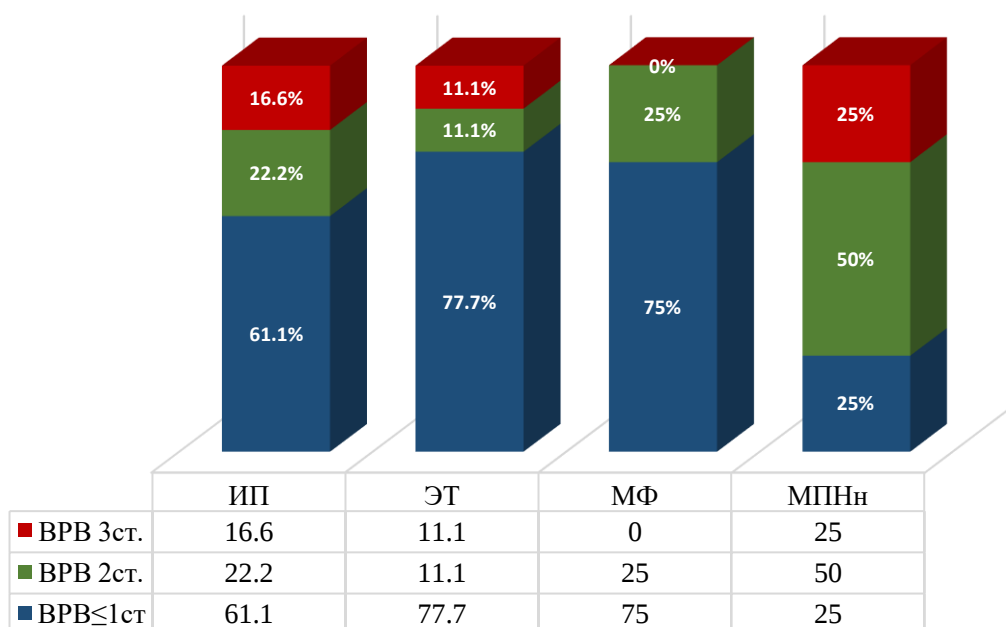


Рисунок 37 – Распределение степени ВРВ желудка в отдаленном послеоперационном периоде наблюдения

Эффективность оперативного лечения в виде уменьшения ВРВ желудка отмечена у 39 (88,6%) пациентов. При этом высокая эффективность проведенных вмешательств, в виде уменьшения ВРВ, отмечена у пациентов с МФ – 100%. У пациентов с ЭТ эффективность составила 88,8%. При ИП – 83,3% и МПНн – 75%. При этом следует отметить, что кровотечений у пациентов с сохраняющимися ВРВ желудка отмечено не было.

Выполнение спленэктомии, в том числе в сочетании с гастротомией, прошиванием ВРВ пищевода и желудка, в дальнейшем позволило выполнить эндоскопическое лигирование у пациентов с сохраняющимися ВРВ пищевода 3 степени. Из 10 пациентов, с сохраняющимися ВРВ пищевода 3 степени, эндоскопическое лигирование было успешно проведено у 5 (50%).

Эффективность данной процедуры оценивалась на сроке до 6 месяцев и была подтверждена во всех случаях, что выразилось в уменьшении степени ВРВ $\leq$ 2 степени.

Таким образом, к факторам риска развития ПЖК в отдаленном периоде можно отнести сохраняющиеся ВРВ пищевода 3 степени, эрозии пищевода и желудка, а также нозологическую форму МПН - ИП.

4.2. Анализ тромботических осложнений в отдаленном периоде наблюдения у пациентов с МПН и ВПГ

Осложнения в отдаленном периоде включали также тромбозы различной локализации, которые развились у 5 (10,6%) пациентов. При этом у 1 пациента отмечено 2 эпизода тромботического события. Локализация тромбоза с учетом нозологических форм МПН представлена в Таблице 29.

Таблица 29 – Результаты наблюдения больных в отдаленном периоде

Нозологическая группа	Локализация тромбоза
ИП	- Тромбоз внутренней яремной вены; - Тромбоз внутренней яремной вены в сочетании с плечеголовной, подмышечной вены; ТЭЛА мелких ветвей; - Тромбоз локтевой вены, п/к вены левого плеча
ЭТ	ОНМК
ПМФ	
МПЗ некл.	Мезентериальный тромбоз

Согласно представленным данным, наиболее частой локализацией тромбоза у пациентов с МПН и ВПГ являются центральные и периферические вены. В нашей группе пациентов в отдаленном периоде наблюдения развился тромбоз внутренней яремной вены у 1 пациента, тромбоз внутренней яремной

вены в сочетании с плечеголовной и подмышечной веной - у 1 пациента, у этого же пациента через 1 год наблюдения развилась ТЭЛА мелких ветвей. Мезентериальный тромбоз был отмечен у 1 больного; ОНМК - у 1 пациентки, у которой эпизод ОНМК был отмечен и до выполнения спленэктомии.

При оценке общей вероятности развития тромботических осложнений в отдаленном периоде наблюдения отмечено незначительное нарастание вероятности тромбозов с течением времени (Рисунок 38).

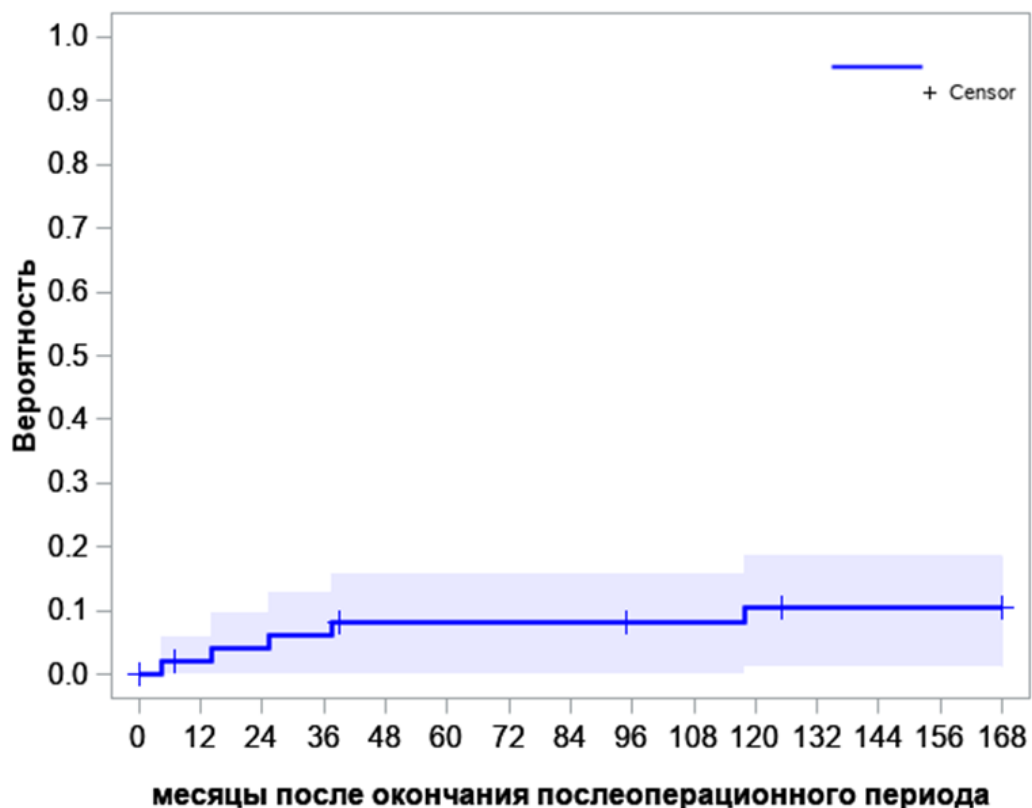


Рисунок 38 – Вероятность развития тромботического события в отдаленном периоде наблюдения

Таким образом на сроке 12 месяцев вероятность тромботического события составляет 2%, на сроке 5 лет (60месяцев) - 8%, на сроке 10 лет (120 месяцев) - 10%. Следует отметить, что при выписке из клиники пациенты получали адекватную антикоагулянтную терапию с учетом лабораторных показателей, но, с течением времени, большинство пациентов отказываются от постоянного динамического наблюдения и приема АКТ. Из 5 пациентов

тромбоз возник у 4 (80%) на фоне полной отмены АКТ, и у 1 больного, получавшего только антиагрегантную.

У 2 (40%) пациентов АКТ пероральными антикоагулянтами была отменена в связи с развившимся ПЖК из ВРВ пищевода.

Анализ вероятности развития тромбозов в зависимости от нозологической формы МПН статистический различий не выявил ($p=0,2$) (Рисунок 39).

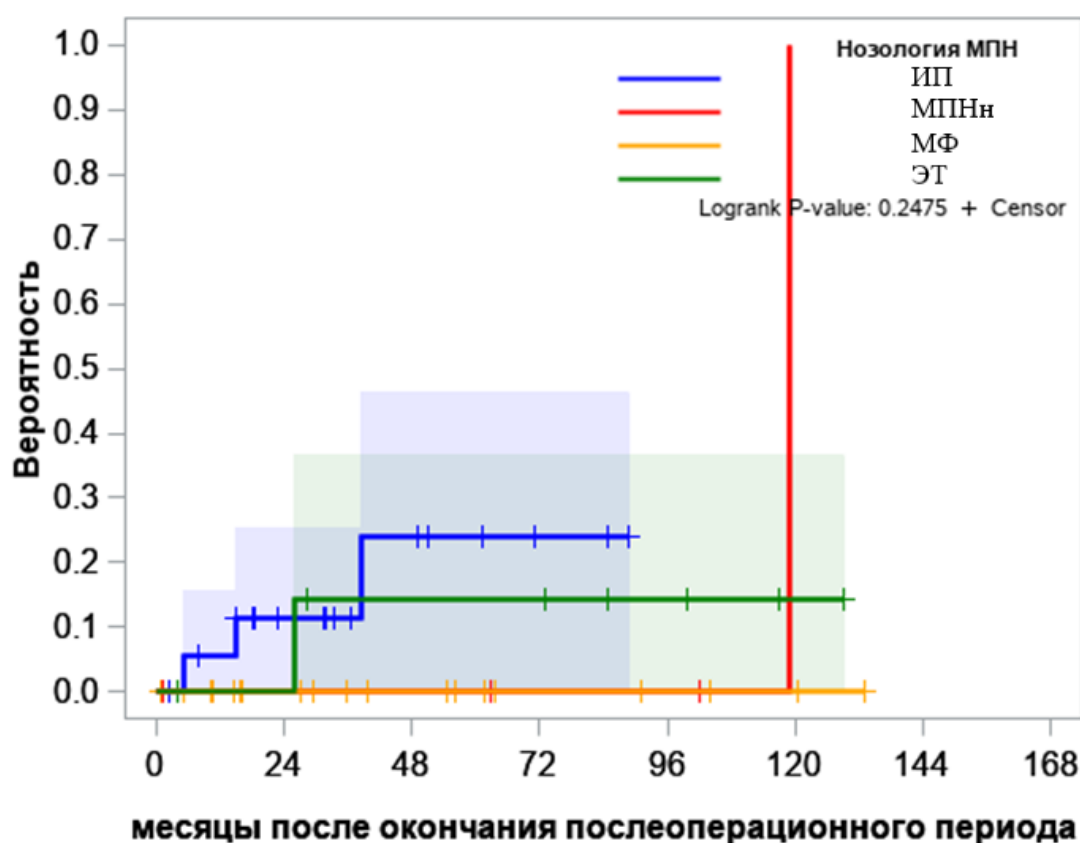


Рисунок 39 – Вероятность тромботических осложнений в отдаленном периоде наблюдения в зависимости от нозологической формы МПН

При ИП вероятность развития тромбозов на сроке 12 месяцев составляет 6%, на сроке 36 месяцев 11%, на сроке 60 месяцев 24%; при МПНн - 0%, 0%, 67%, при МФ - 0%, 0%, 0%, при ЭТ - 0%, 14%, 14%, соответственно.

Таким образом, к факторам риска развития тромботических осложнений в отдаленном послеоперационном периоде можно отнести отмену АКТ.

4.3. Общая выживаемость пациентов с МПН и ВПГ

Анализ отдаленных результатов лечения пациентов с МПН и ВПГ, продемонстрировал высокую 5-летнюю выживаемость (91%), несмотря на высокий процент послеоперационных осложнений и значительный риск развития кровотечений и тромбозов в отдаленном периоде. Однако 10-летняя выживаемость оказалась существенно ниже – 53%.

Всего из 47 пациентов, наблюдавшихся в отдаленном периоде, летальный исход наступил у 6 (12,8%). При этом причины летальности были различными: у 2 (33,3%) пациентов на момент выполнения оперативного вмешательства был констатирован бластный криз МПН, что является терминальной стадией заболевания. Еще у 2 пациентов причиной смерти, наступившей через два года после операции, явилась прогрессия заболевания до бластного криза. Один пациент погиб через 4 года после операции от геморрагического осложнения - субдуральной гематомы. Еще у одного пациента летальный исход был обусловлен тромботическим осложнением, развившимся на фоне полной отмены АКТ вследствие рецидивирующих ПЖК. Кривая выживаемости больных с ВПГ при МПН представлена на Рисунке 40.

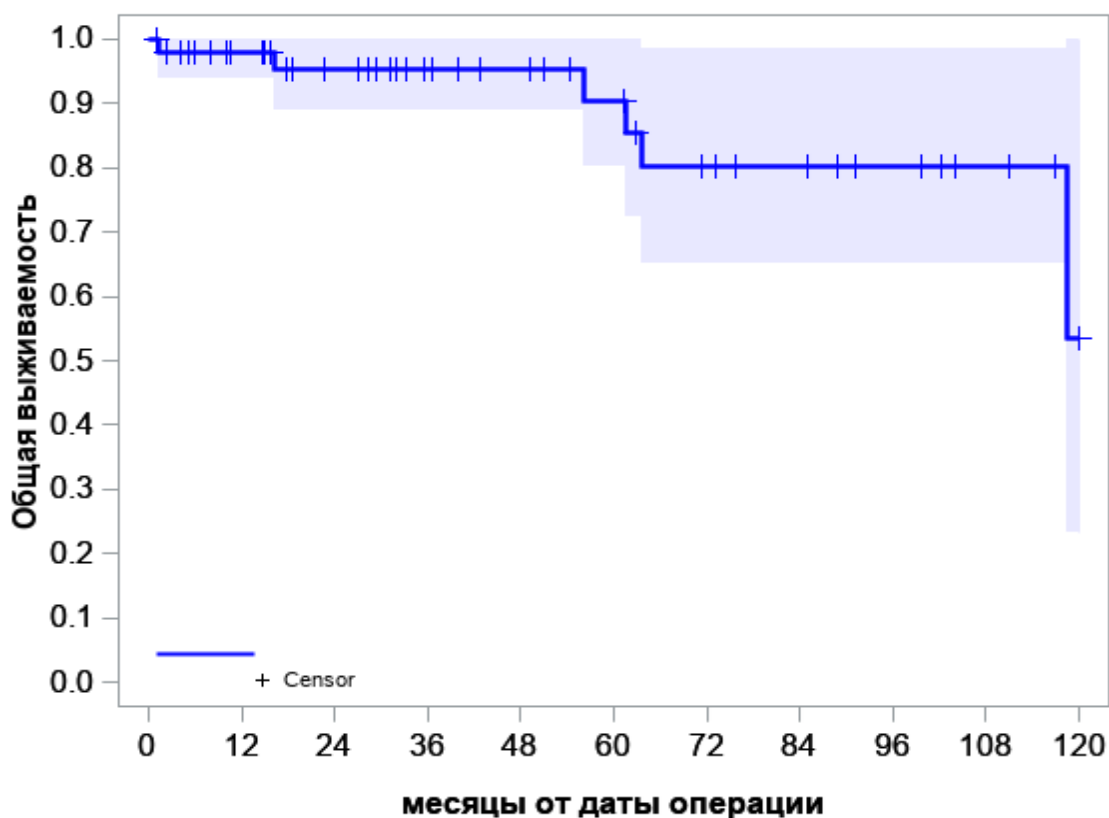


Рисунок 40 – Общая выживаемость больных.

Представленные на Рисунке 40 данные свидетельствуют о том, что общая выживаемость пациентов с МПН через 5 лет (60 месяцев) составляет 91%, на сроке от 5 до 9 лет — 80%, а через 10 лет значительно снижается до 53%. В связи с тем, что летальные исходы у пациентов с МПН в основном ассоциировались с прогрессией МПН в виде бластного криза, нами проведен детальный анализ выживаемости в зависимости от нозологической формы МПН (Рисунок 41).

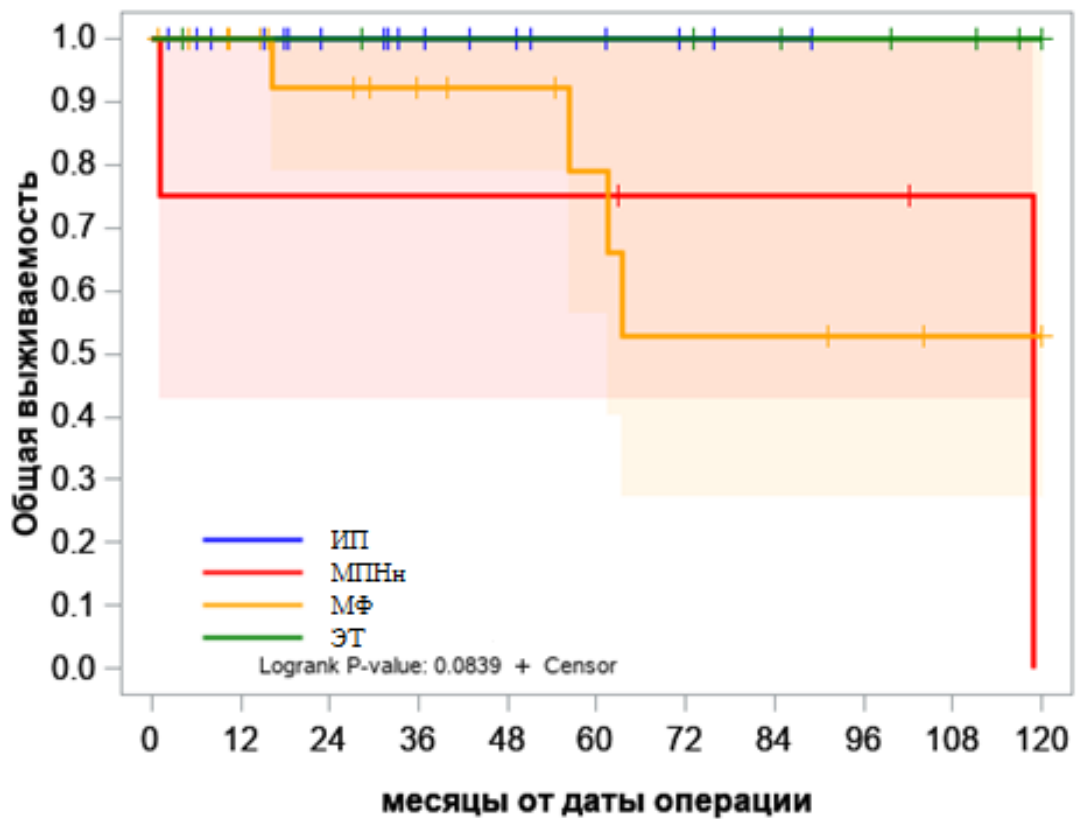


Рисунок 41 – Кривая выживаемости больных с ВПГ при различных нозологических формах МПН

При оценке выживаемости в зависимости от нозологических форм МПН у пациентов с ВПГ было установлено значимое различие. Наиболее благоприятной формой МПН с высокой (100%) 10-летней выживаемостью явились ИП и ЭТ. У пациентов с МПН некл. на сроке наблюдения от 1 года до 9 лет выживаемость составила 75%. Самая низкая выживаемость имела место у пациентов с МФ: на сроке до 3 лет 92%, на сроке 5 лет - 79%, на сроке 10-лет – 53%, что характеризует пациентов с МФ как прогностически наиболее неблагоприятную группу ($p=0,08$).

На основании проведенного анализа, приходим к выводу, что представленные результаты выполненных оперативных вмешательств, несмотря на высокий процент осложнений, оказались эффективными в 78,7% случаев в виде уменьшения ВРВ ≤ 2 степени. Общая вероятность развития кровотечения в отдаленном периоде наблюдения составила на сроке одного

года (360 дней) — 22%, а на протяжении пяти лет (1800 дней) — 48%. Наиболее высокий риск развития кровотечений имеют пациенты с ИП у которых вероятность геморрагических осложнений составляет 17% на сроке 12 месяцев, на сроке 3-х лет (36 месяцев) - 11% и 38% – на сроке 5 лет (60 месяцев). У пациентов при МПЗ некл. - 0%, 0%, 67%, при ПМФ - 0%, 0%, 0%, при ЭТ - 0%, 14%, 14% соответственно.

К факторам риска развития ПЖК в отдаленном периоде наблюдения следует отнести вновь образованные ВРВ 3 степени, эрозии пищевода и нозологическую форму – ИП.

Тромботические осложнения в отдаленном периоде наблюдения отмечены у 5 (10,6%) пациентов. Общая вероятность развития тромбоза на сроке 6 месяцев составляет 3%, на сроке 5 лет – 10%. К факторам риска развития тромботических осложнений в отдаленном периоде наблюдения можно отнести отмену АКТ.

Общая выживаемость пациентов с МПН составила на сроке 5 лет - 91%, на сроке от 5 до 9 лет - 80%, на сроке 10 лет - 53%. Наиболее благоприятной группой МПН оказались пациенты с ИП и ЭТ, их выживаемость составила 100%. У пациентов с МПНн выживаемость составила на сроке наблюдения от 1 года до 9 лет 75%. Пациенты с МФ являются наиболее неблагоприятной группой МПН, с низкой выживаемостью, составляющей на сроке 5 лет 79%, 10 лет - 53%.

По данным гистологического исследования селезенки у 9 (17,31%) пациентов выявлен экстрамедуллярный миелопоз, у 43 (82,69%) – фиброконгестивные изменения. Анализ общей выживаемости в зависимости от результатов гистологического исследования селезенки не выявил статистически значимых различий ($p = 0,19$) (Рисунок 42).

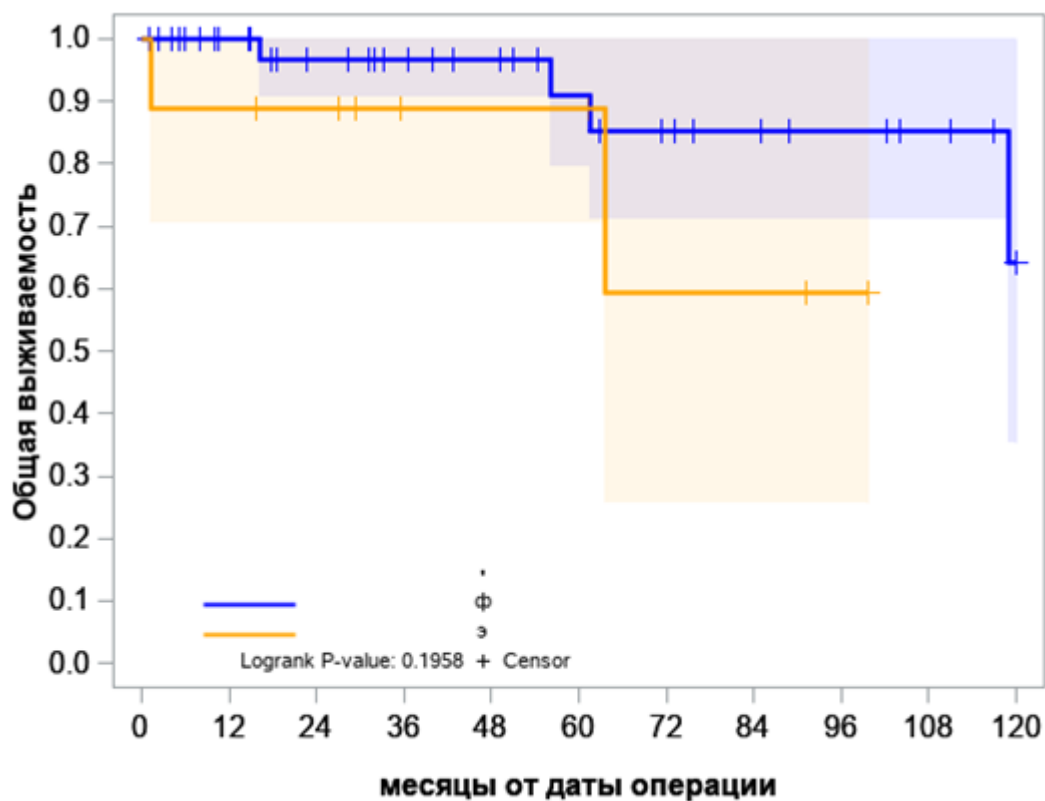


Рисунок 42 – Кривая выживаемости больных с ВПГ при различных гистологических типах селезенки.

Пятилетняя (60 месяцев) выживаемость пациентов с экстрамедуллярным миелопозом в селезенке составила 89%, девятилетняя – 59%. У пациентов с фиброконгестивными изменениями селезенки пятилетняя выживаемость составила 91%, а десятилетняя (120 месяцев) – 64%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ph-негативные МПН нередко осложняются тромбозом сосудов портальной системы, что приводит к развитию внепеченочной портальной гипертензии, образованию варикозно-расширенных вен пищевода и желудка и кровотечениям из них, что значительно ухудшает прогноз и качество жизни больных с данными заболеваниями [28; 98].

Установленными факторами риска развития тромбозов портальной системы являются возраст, предшествующие тромбозы других локализаций и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [28; 71]. Мутации в генах *JAK2*, *CALR* и *MPL* играют ключевую роль в развитии тромботических осложнений МПН [60; 78]. Кроме того, наличие наследственной предрасположенности к гиперкоагуляции значительно увеличивает риск развития тромбозов у больных МПН [96].

Пациенты с МПН и ВПГ, развившейся вследствие тромбоза портальной системы, представляют собой сложную в диагностическом и терапевтическом отношении группу. Как правило, тромботический процесс начинается с поражения воротной вены и постепенно распространяется на её притоки — селезёночную и верхнюю брыжеечную вены, нередко протекая бессимптомно [42; 59; 83].

Несвоевременная диагностика в последующем способствует формированию синдрома ВПГ и развитию ВРВ пищевода и желудка с последующим развитием кровотечений [83; 104].

Согласно действующим клиническим рекомендациям, пациенты с МПН и тромбозом воротной вены относятся к группе высокого тромботического риска и нуждаются в проведении профилактической антикоагулянтной терапии [10; 63]. Вместе с тем наличие ВРВ пищевода и желудка сопряжено с высоким риском пищеводно-желудочных кровотечений и формирует уникальную клиническую ситуацию, характеризующуюся высокой вероятностью летальных осложнений [45; 104].

В связи с этим профилактика и лечение осложнений ВПГ в виде кровотечений из ВРВ приобретают первостепенное клиническое значение. В отечественной литературе комплексные исследования, посвященные данной проблеме, практически отсутствуют, а зарубежные публикации также немногочисленны и ограничены преимущественно описаниями единичных клинических случаев. В настоящее время применяются те же хирургические подходы, что и при циррозе печени: эндоскопические, эндоваскулярные и открытые хирургические. Однако, ввиду специфических особенностей пациентов с МПН и ВПГ, выполнение этих методов в большинстве случаев оказывается невозможным.

Более того, у 20 (38,5%) пациентов анализируемой группы до госпитализации в НМИЦ гематологии уже были проведены различные вмешательства с целью лечения и профилактики кровотечений: у 5 (25%) пациентов было выполнено два вмешательства, а у одного – три вмешательства, которые оказались неэффективными.

В связи с этим разработка методов хирургического лечения для пациентов с МПН и ВПГ, осложнившейся формированием ВРВ и кровотечениями из них или высоким риском его возникновения, является актуальной задачей, что и послужило основой для анализа результатов выполненных оперативных вмешательств.

Настоящая работа основана на анализе результатов обследования и лечения когорты из 52 пациентов с МПН. Все пациенты находились под наблюдением в хирургическом отделении ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор — д.м.н., член-корр. РАН, профессор Е.Н. Паровичникова; заведующий хирургическим отделением — д.м.н. К.И. Данишян) в период с января 2012 г. по декабрь 2024 г.

Среди обследованных пациентов мужчин было 22 (42,3%), женщин — 30 (57,7%). Медиана возраста составила 45 лет (диапазон: 25–74 года). Наибольшую долю наблюдений составили лица молодого (до 40 лет) — 18

(34,6%) и среднего (от 40 до 60 лет) возраста — 31 (59,6%). Пожилых пациентов (старше 60 лет) было 3 (5,8%).

Из 52 больных с МПН и ВПГ наиболее часто устанавливался диагноз истинной полицитемии — у 20 (38,5%) пациентов. У 9 (17,3%) пациентов была диагностирована эссенциальная тромбоцитемия, у 19 (36,5%) — первичный миелофиброз, а у 4 (7,7%) пациентов — неклассифицируемое МПН.

Среди характерных для МПН мутаций, определявшихся молекулярно-генетическими исследованиями, наиболее часто выявлялась мутация V617F в гене *JAK2* — у 41 (78,8%) больного. Мутация гена *CALR* была выявлена у 3 (5,8%) пациентов, тогда как мутация гена *MPL* не была обнаружена ни у одного больного. Мутации не были выявлены у 5 (9,6%) пациентов. Мутационный статус не определялся у 3 (5,8%) больных.

Наследственная тромбофилия, как фактор риска развития тромбозов, была выявлена у 35 (67,3%) пациентов. Наиболее частой оказалась мутация гена протромбина (F2) — у 13 (37,1%) больных. Гомозиготная мутация гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) обнаружена у 13 (37,1%) пациентов, гомозиготная мутация гена МТГФР (метилентетрагидрофолатредуктазы) — у 6 (17,1%) пациентов, мутация гена V фактора (Leiden) — у 3 (5,7%).

У абсолютного большинства пациентов — 44 (84,6%), тромбоз воротной вены был диагностирован как первое тромботическое событие, и к моменту включения в исследование давность тромбоза у 16 (30,8%) пациентов превышала 5 лет, у 13 (25,0%) составляла от 3 до 5 лет, у 19 (36,5%) — от 1 года до 3 лет, и лишь у 4 (7,7%) больных — менее одного года.

Диагноз миелопролиферативного новообразования (МПН) был установлен до развития тромботических осложнений лишь у 7 (13,5%) пациентов. В большинстве случаев — у 45 (86,5%), тромбоз воротной вены стал поводом для углубленного обследования и последующего выявления Рн-негативного МПН. Это соответствует данным зарубежных исследований, указывающих на высокую частоту первичной манифестации МПН в виде

тромбоза сосудов портальной системы [94]. Более того, у 7 пациентов с установленным диагнозом Rh-негативного МПН даже при проведении циторедуктивной терапии не удалось избежать тромботических событий, что свидетельствует о высоком риске тромбоза, несмотря на проводимое лечение. Этот факт подтверждается литературными данными о сохраняющемся высоком риске тромбозов при использовании как циторедуктивной, так и антикоагулянтной терапии [26].

Основными клиническими проявлениями у пациентов с МПН и ВПГ были рецидивирующие ПЖК. Из 46 пациентов, имевших эпизоды ПЖК, один эпизод отмечен у 17 (36,9%), два эпизода – у 11 (23,9%), а три и более эпизодов – у 18 (39,1%) пациентов.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии тромбоз воротной вены диагностировали во всех случаях. Характерной особенностью пациентов с МПН и ВПГ, согласно классификации Jamiesson N.K. et al. (2000г.), являлся установленный тотальный тромбоз спленоренальной оси III и IV типа с тромбированным кровотоком по верхней брыжеечной вене. У 9 (17%) пациентов с тотальным тромбозом спленоренальной оси кровотоки по верхней брыжеечной вене были частично сохранены. Данная особенность позволяет предположить, что выполнение шунтирующих оперативных вмешательств у пациентов с МПН и ВПГ затруднительно или невозможно ввиду тотального тромбоза спленоренальной оси [9; 22; 55; 97].

ЭГДС выполнялась всем пациентам в обязательном порядке для определения возможности выполнения эндоскопического лигирования как наиболее малоинвазивного метода профилактики пищеводно-желудочных кровотечений и оценки маркеров угрозы кровотечения. Результаты эндоскопического исследования показали, что характерной особенностью у пациентов с МПН и ВПГ является наличие ВРВ пищевода 3 степени с переходом на дно желудка (II тип) – 29 (55,77%) пациентов. У 16 (30,77%) пациентов с ВРВ пищевода 3 степени отмечен тотальный варикоз желудка 3 степени. Изолированный тотальный варикоз желудка 3 степени наблюдался у

3 (15,79%) пациентов. У 3 (5,77%) пациентов отмечались ВРВ пищевода 3 степени с переходом на кардиальный и субкардиальный отдел желудка (I тип). Эктопические ВРВ антрального отдела желудка и/или двенадцатиперстной кишки выявлены у 2 (3,85%) пациентов. При таком топографическом расположении ВРВ, согласно данным литературы, проведение эндоскопического лигирования в большинстве случаев представляется практически невыполнимым [31].

Помимо степени варикозного расширения вен пищевода и желудка, а также их топографии, у 42 (80,7%) больных были выявлены воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода и/или желудка, рассматриваемые как маркеры угрозы ПЖК, в том числе и у 6 (11,5%) пациентов без кровотечений в анамнезе. Наличие воспалительных изменений увеличивает риск развития кровотечения что подтверждается данными литературных источников [13].

Наличие в анамнезе ПЖК (в большинстве случаев рецидивирующих), а также эндоскопическая картина угрозы его возникновения, являлись основными показаниями к хирургическому лечению. Гематологическими показаниями к оперативному вмешательству явились: у 4 (7,69%) пациентов – проявления гиперспленизма, сопровождающиеся спленомегалией (нижний полюс селезенки определялся в малом тазу) и тромбоцитопенией тяжелой или сверхтяжелой степени согласно критериям STCAE ver. 6.0; и у 6 (11,54%) пациентов – спленомегалия и тромбоцитопения средней степени тяжести.

Учитывая неэффективность или невозможность выполнения других методов, выбор оперативного вмешательства осуществлялся в пользу спленэктомии, которая в ряде случаев сочеталась с гастротомией и прошиванием ВРВ пищевода и желудка. Изолированная спленэктомия была выполнена 18 (34,62%) пациентам, у 10 из них наблюдались выраженные ВРВ желудка. У 15 (28,85%) пациентов по данным интраоперационной гастроскопии отмечалось значительное уменьшение варикозных вен в желудке после спленэктомии, что позволило избежать выполнения

гастротомии. Спленэктомия, сочетанная с гастротомией и прошиванием ВРВ пищевода и желудка, была выполнена 35 (67,31%) больным. У этих пациентов отмечались выраженные варикозные узлы как в пищеводе, так и в желудке.

Отличительной особенностью оперативных вмешательств были значительная кровопотеря, которая в среднем составила 2117 (150-4700) мл, спленомегалия, выраженный периспленит с "вколоченной" селезенкой, васкуляризированные сращения селезенки с диафрагмой, варикозные вены желудка и малого сальника, в воротах селезенки, а также забрюшинные коллатерали, являющиеся источником интраоперационной кровопотери.

Медианы длительности операции и объема кровопотери в группах пациентов, которым была выполнена изолированная спленэктомия и спленэктомия, сочетанная с гастротомией и прошиванием ВРВ пищевода и желудка, статистически значимо не различались. Степень спленомегалии также не оказала существенного влияния на продолжительность операции.

При анализе интраоперационных осложнений статистически значимых различий в объеме кровопотери между группами пациентов с различными показателями тромбоцитов (нормальные показатели, тромбоцитопения легкой и средней степени тяжести, тромбоцитопения тяжелой и сверхтяжелой степени) выявлено не было ($p=0,49$). Также не было обнаружено статистически значимых различий в величине кровопотери в зависимости от типа оперативного вмешательства – спленэктомия изолированная или в сочетании с гастротомией ($p=0,45$). Однако степень спленомегалии (>20 см) продемонстрировала статистически значимую связь с объемом кровопотери. Медиана кровопотери при выраженной спленомегалии (16-20 см) составила 1000 мл, в то время как при гигантской спленомегалии (>20 см) – 2100 мл ($p=0,05$). Таким образом, спленомегалия размером более 20 см является значимым фактором, ассоциированным с интраоперационной кровопотерей.

Послеоперационные осложнения были выявлены у 38,4% пациентов. Данный показатель свидетельствует о том, что пациенты с МПН представляют

собой группу повышенного риска развития осложнений в послеоперационном периоде.

Тромботические осложнения в раннем послеоперационном периоде (до 30 дней) выявлены у 7 (13,4%). Важным фактором, определяющим развитие тромбогеморрагических осложнений, является конкретная нозологическая форма МПН. Так, вероятность тромботических осложнений была существенно выше у пациентов с ИП – 24%. У пациентов с МФ составила 11%. Тромботические осложнения не были зарегистрированы у пациентов с МПНн и ЭТ. Полученные результаты исследования согласуются с данными литературных источников, свидетельствующими о более высоком риске тромботических осложнений у больных с ИП, чем при МФ, ЭТ и МПНн [111; 116; 126].

Геморрагические осложнения, были выявлены у 13 (25%) пациентов с МПН. Наиболее благоприятной нозологической группой с низкой вероятностью развития геморрагических осложнений (8%) оказались ИП и МПНн. У пациентов с МФ и ЭТ вероятность развития геморрагических осложнений была наиболее высокой – 41%. Данные литературных источников подтверждают, что риск геморрагических осложнений у пациентов с МФ и ЭТ выше, по сравнению с другими формами МПН [113; 114; 122].

Помимо тромбогеморрагических осложнений отмечались общие хирургические осложнения, неспецифичные для МПН и зачастую связанные с техникой оперативного вмешательства или общим течением послеоперационного периода. Осложнения включали в себя скопление жидкости в поддиафрагмальном пространстве (поддиафрагмальный псевдоабсцесс) у 5 пациентов (9,6%), нагноение лапаротомной раны у 1 пациента и послеоперационную пневмонию у 21 пациента (40,3%).

Анализ факторов, ассоциированных с развитием ранних послеоперационных осложнений, показал, что объём кровопотери не повлиял на риск геморрагических осложнений, но значительно влияет на риск тромботических осложнений. Примечательно, что у пациентов с малой или

средней кровопотерей риск тромботических осложнений существенно выше, чем у пациентов с большой, массивной или летальной интраоперационной кровопотерей. Данный факт ассоциируется с показателями гемоглобина после операции. Так у пациентов с малой и средней кровопотерями гемоглобин после операции повысился в среднем на 3% по отношению к уровню до операции, а у пациентов с большой, массивной и смертельной кровопотерей понизился на 11%. Статистический анализ показал наличие связи между показателями гемоглобина через 12 часов после выполненного оперативного вмешательства и риском развития тромботических осложнений: у пациентов с гемоглобином ниже 93 г/л частота тромботических осложнений была ниже. Анализ регрессии динамики гемоглобина при различных нозологических формах МПН выявил статистически значимые различия: более высокий уровень гемоглобина наблюдался у пациентов с ИП.

Другим фактором риска развития тромботических осложнений явились уровень показатели эритроцитов. Проведённый анализ установил, что более высокие показатели эритроцитов через 12 часов после операции существенно увеличивают риск тромбоза. Полученные данные дают основание заключить, что риск тромбозов у пациентов с ИП ассоциируется с особенностями патогенеза ИП.

Существующие данные литературы подтверждают, что повышенный уровень форменных элементов крови у пациентов с ИП влияет на развитие тромботических осложнений [30; 71; 115; 129].

Показатели тромбоцитов до проведения оперативного вмешательства и после него, согласно результатам анализа, не выявили значимой корреляции с риском развития тромботических событий. Однако установлена достоверная связь числа тромбоцитов с риском развития послеоперационных геморрагических осложнений. Анализ показал, что повышенный уровень тромбоцитов после оперативного вмешательства (на сроке 12 часов) коррелирует с развитием геморрагических осложнений. При детальном анализе геморрагических осложнений, дифференцированных на

внутрибрюшные и пищеводно-желудочные, достоверной связи показателей тромбоцитов и развитием пищеводно-желудочных кровотечений не выявлено ($p = 0,60$). В то же время установлена статистически значимая связь между показателями тромбоцитов и риском развития внутрибрюшных кровотечений после проведенного оперативного вмешательства (на сроке 12 часов). аналогичные данные приводятся в литературе: у пациентов с тромбоцитозом риск кровотечений может превышать риск тромботических осложнений [112; 118].

Проведенный анализ эффективности антикоагулянтной терапии показал, что во всех случаях применения НМГ отмечено развитие тромботических осложнений, тогда как у пациентов, получавших постоянную инфузию НФГ, тромбозов не зафиксировано. При отдельном анализе пищеводно-желудочных и внутрибрюшных кровотечений в зависимости от применяемой в послеоперационном периоде АКТ установлено, что у пациентов на постоянной инфузии НФГ внутрибрюшные кровотечения развивались достоверно чаще несмотря на то, что значения АЧТВ превышали референсный диапазон.

Независимыми факторами риска развития тромботических осложнений считаются наследственные тромбофилии, включая мутацию гена протромбина (F2), гомозиготную мутацию гена ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1), гомозиготную мутацию гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и мутацию гена фактора V (Лейдена). Однако проведенный статистический анализ не выявил зависимости развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде от наличия наследственной тромбофилии (гомозиготной мутации MTHFR и мутация фактора V (Лейден) В то же время мутация гена протромбина (F2) была обнаружена у 14 пациентов, из которых у 4 (28,6%) зарегистрировано тромботическое событие, таким образом мутация гена протромбина продемонстрировала статистически значимое влияние на риск развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде.

Несмотря на сложный характер течения МПН, сопряженный с развитием тяжелых осложнений и прогрессией заболевания, результаты выполненных оперативных вмешательств свидетельствуют об их высокой эффективности, так как позволяют добиться длительного отсутствия кровотечений из ВРВ у большинства больных (по нашим данным, в 82,2% наблюдений в течение 10 лет). Эффективность оперативного вмешательства в виде уменьшения ВРВ до ≤ 2 степени составила 77,3% для пищевода и 88,7% для желудка.

В отдалённом периоде общая частота рецидивов пищеводно-желудочных кровотечений составила 21,2%. Установлено, что вероятность развития кровотечения возрастает со временем: через 6 месяцев она достигала 6%, через 1 год — 9%, к 5 годам увеличивалась до 23%, а к 10 годам достигала 39%. Наибольший риск отмечен у пациентов с ИП: вероятность кровотечения у них составила 17% в первый год и 38% в период от 3 до 5 лет. В группах пациентов с ЭТ и МФ рецидивов кровотечений в отдалённом периоде не зарегистрировано. По данным эзофагогастродуоденоскопии источником всех «рецидивных» кровотечений явились вновь сформированные ВРВ пищевода 3 степени, которые в последующем удалось эндоскопически лигировать.

Тромботические осложнения в отдаленном периоде развились у 5 (10,6%) пациентов. Проведенный анализ показал, что вероятность развития тромбозов в общей группе МПН составила 2% через 1 год наблюдения, 8% - через 5 лет и 10% - на сроке 10 лет. При этом вероятность тромбозов у пациентов с ИП составила 6% через 1 год и 24% - через 5 лет. При МПНн - 0%, 0% и 67%, при МФ - 0%, 0% и 0%, при ЭТ - 0%, 14% и 14%, соответственно.

Анализ отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с МПН и ВПГ продемонстрировал высокий уровень общей 5-летней выживаемости (91%), несмотря на высокую частоту послеоперационных осложнений и значительный риск развития кровотечений и тромбозов в отдаленном периоде. Прогностически наиболее благоприятными по показателям выживаемости оказались пациенты с ИП и ЭТ (100% выживаемость). Для пациентов с МПНн выживаемость на сроке наблюдения

от 1 года до 9 лет составила 75%. Пациенты с МФ составили наиболее неблагоприятную группу среди МПН: выживаемость через 5 лет – 80%, а 10-летняя выживаемость – 53%, что ассоциировалась с развитием бластного криза МПН и подтверждаются данными литературы со схожей выживаемостью [29; 120; 123; 124; 130; 19; 127].

Таким образом, несмотря на высокую частоту послеоперационных осложнений, пациенты с МПН и ВПГ представляют собой достаточно благоприятную по прогнозу группу при условии оказания своевременной и высококвалифицированной помощи. Спленэктомия в сочетании с гастротомией и прошиванием ВРВ пищевода и желудка часто является единственным доступным и эффективным методом лечения и профилактики жизнеугрожающих пищеводно-желудочных кровотечений, что позволяет увеличить продолжительность жизни и повысить ее качество у пациентов с МПН. Однако выполнение оперативного вмешательства связано с высоким риском тромбгеморрагических осложнений в послеоперационном периоде, что требует надлежащей подготовки, адекватного лечения и наблюдения в высокоспециализированных медицинских центрах, обладающих располагающим опытом ведения пациентов с МПН и мультидисциплинарной командой специалистов.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями (МПН) и внепеченочной портальной гипертензии (ВПГ), развившейся вследствие тотального тромбоза портальной системы, диагноз МПН был установлен до тромбоза лишь у 13,5 % пациентов; у 86,5 % — тромбоз воротной вены стал основанием для гематологического обследования и диагностики. У 88,4 % больных заболевание манифестировало жизнеугрожающим кровотечением из варикозно-расширенных вен (ВРВ) пищевода и/или желудка.

2. Отличительной особенностью портальной гипертензии у больных МПН является неблагоприятная топография ВРВ: у 56 % больных – ВРВ 3 степени, распространяющиеся из пищевода на дно желудка (тип II), у 31 %, тотальный варикоз 3 степени желудка. Только у 7,69% больных выявлены ВРВ пищевода 3 степени с переходом на кардиальный и субкардиальный отдел желудка (тип I).

3. Показаниями к выполнению спленэктомии, как изолированного метода лечения ВПГ, являются: пищеводно-желудочные кровотечения в анамнезе, эндоскопическая картина высокого риска их развития, а именно: воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода и желудка (выявлены у 80,7% больных), васкулопатия, гастропатия, а также отсутствие альтернативных методов профилактики пищеводно-желудочных кровотечений. Сочетание спленэктомии с гастротомией и прошиванием ВРВ пищевода и желудка показано пациентам с ВРВ пищевода 3 степени с переходом на кардиальный и субкардиальный отдел желудка, пациентам с тотальным варикозом желудка, а также пациентам с ВРВ 3 степени пищевода и дна желудка (тип II), у которых по данным интаоперационной гастроскопии не достигнуто значимого уменьшения ВРВ (<2 степени), выраженная спленомегалия с компрессионным синдромом и глубокой тромбоцитопенией.

4. Спленэктомия у больных с МПН и ВПГ характеризуется значительными техническими трудностями, обусловленными наличием периспленита у 39 (75%) пациентов, васкуляризированных сращений «вколоченной» селезенки с диафрагмой у 39 (75%), забрюшинных коллатералей и сложностью идентификации сосудистых структур в воротах селезенки из-за наличия «портальной каверномы» у всех 52 пациентов, что определяет массивную интраоперационную кровопотерю, которая в среднем составила 2117 (150-4700мл).

5. Анализ результатов проведенного хирургического лечения ВПГ показал высокую частоту развития осложнений в раннем послеоперационном периоде - 38,4%.

Факторами риска развития тромботических осложнений, наблюдавшихся у 13,4% пациентов, явились нозологическая форма МПН – истинная полицитемия, и наличие наследственной тромбофилии – мутации гена протромбина (F2).

Геморрагические осложнения зарегистрированы у 25% пациентов, наиболее часто – у больных с миелофиброзом и ЭТ, при котором риск развития кровотечений достигает 42%. Независимым фактором риска внутрибрюшного кровотечения явилась антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином в постоянной инфузии.

6. В отдаленном периоде наблюдения развитие осложнений зарегистрировано у 31,9% больных, в том числе тромботических - у 10,6%, геморрагических – у 21,2% больных. Факторами риска развития геморрагических осложнений явились нозологическая форма МПН – истинная полицитемия (вероятность кровотечений на сроке 1 года - 17%, от 3 до 5 лет - 38%), сохраняющиеся вены и патологические изменения слизистой пищевода. Фактором, достоверно связанным с развитием тромботических осложнений, служит прекращение антикоагулянтной терапии.

7. Проведение спленэктомии в ряде случаев с прошиванием ВРВ пищевода и желудка является эффективным методом лечения ВПГ и профилактики

ПЖК у больных с МПН, несмотря на высокий риск периоперационных тромботических, геморрагических и хирургических осложнений: 5-летняя выживаемость общей группы больных составила 91%, на сроке от 5 до 9 лет - 80%, 10-летняя - 53%. Наиболее высокие показатели выживаемости зарегистрированы у больных с истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией: 10-летняя - 100%. Прогностически наиболее неблагоприятную группу МПН составили пациенты с миелофиброзом: 10-летняя выживаемость - 53%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с впервые выявленным тромбозом портальной системы необходимо проведение полноценного гематологического обследования для диагностики МПН. У больных с установленным диагнозом МПН и ВПГ, развившейся в результате тромбоза портальной системы, комплекс диагностических исследований должен включать определение топографии тромбозов портальной системы, эндоскопическую оценку локализации и степени расширения варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, а также выявление эндоскопических маркеров угрозы пищеводно-желудочного кровотечения.

2. У больных с МПН и ВПГ при определении показаний и выборе метода хирургического лечения необходимо учитывать результаты эндоскопического исследования (степень и топографию ВРВ пищевода и желудка), а также данные МСКТ ангиографии, визуализирующие топографию и распространенность тромбозов сосудов портальной системы.

3. При наличии эндоскопических признаков угрозы пищеводно-желудочного кровотечения и невозможности проведения эндоскопического лигирования ВРВ, спленэктомия может служить эффективным методом профилактики осложнений портальной гипертензии. Спленэктомия в сочетании с гастротомией и прошиванием ВРВ показана пациентам с ВРВ пищевода 3 степени с переходом на кардиальный и субкардиальный отделы желудка, с тотальным варикозом, а также больным с ВРВ 3 степени пищевода и дна желудка (тип II), у которых по данным интраоперационной гастроскопии не достигнуто значимого уменьшения ВРВ (<2 степени).

4. Всем пациентам с МПН и ВПГ в раннем послеоперационном периоде после спленэктомии должна проводиться профилактическая антикоагулянтная терапия: у больных с истинной полицитемией, характеризующейся наибольшей частотой тромботических осложнений, целесообразно применение нефракционированного гепарина в постоянной

инфузии; пациентам с миелофиброзом, имеющим низкую частоту тромботических осложнений, показана терапия низкомолекулярными гепаринами.

5. Для профилактики тромботических и геморрагических осложнений в отдаленном периоде наблюдения всем пациентам с МПН и ВПГ, перенесшим лечебную спленэктомию, рекомендуется динамическое наблюдение гематолога и хирурга, длительная антикоагулянтная и, по показаниям, циторедуктивная терапия, систематический эндоскопический контроль для своевременного выявления эндоскопических признаков угрозы пищеводно-желудочного кровотечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Батров, П.А. Пищеводно-желудочные кровотечения у пациентов с Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями и внепеченочной портальной гипертензией. / П.А. Батров, К.И. Данишян, Е.П. Сысоева et al. // Клиническая онкогематология. – 2025. – Vol. 18. – № 2. – Р. 163-170.
2. Батров, П.А. Внепеченочная портальная гипертензия при миелопролиферативных заболеваниях: особенности диагностики и лечебной тактики. / П.А. Батров, Е.А. Лукина, К.И. Данишян, К. Е.А. // Эндоскопическая хирургия. – 2024. – Vol. 30. – № 1. – Р. 67-79.
3. Бебезов, Б.Х. Эндоскопическая профилактика и лечение пищеводных кровотечений портального генеза. / Б.Х. Бебезов, Р.А. Султангазиев, Т.А. Абдыкадыров // Креативная хирургия и онкология. – 2022. – Vol. 12. – № 2. – Р. 106-111.
4. Бурдюков, М.С. Осложнения при диагностических и лечебных эндоскопических вмешательствах на верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Коллегиальное обсуждение информированного добровольного согласия, предложенного Ассоциацией врачей-экспертов качества медицинской помощи / М.С. Бурдюков, С.П. Петров, Р.О. Куваевз, Н.С. Видяева // Доказательная гастроэнтерология. – 2023. – Vol. 12. – № 1. – Р. 49-65.
5. Жигалова, С.Б. Эндоскопические технологии в лечении и профилактике кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных с портальной гипертензией: дис. ...д-ра мед.наук: 14.01.17 / Жигалова Светлана Борисовна. - М.,2011. - 273 с. / С.Б. Жигалова.
6. Киценко, Е.А. Современное состояние проблемы кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. / Е.А. Киценко, А.Ю. Анисимов, А.И. Андреев // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Vol. 7. – № 5. – Р. 89-98.
7. Котельникова, Л.П. Способ хирургического лечения кровотечения из

- варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. / Л.П. Котельникова, И.Г. Бурнышев, Н.Н. Федачук // Пермский медицинский журнал. – 2013. – Vol. 30. – № 1. – Р. 66-72.
8. Лебезев, В.М. Выбор метода хирургического лечения больных портальной гипертензией. / В.М. Лебезев, Ю.Р. Камалов, Е.Д. Любимый et al. // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – Vol. 20. – № 1. – Р. 37-44.
9. Лебезев, В.М. Портокавальное шунтирование у больных с внепеченочной портальной гипертензией. / В.М. Лебезев, Г.В. Манукьян, Е. Фандеев et al. // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2022. – Vol. 1. – № 35.
10. Меликян, А.Л. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.) / А.Л. Меликян, А.М. Ковригина, И.Н. Суборцева et al. // Клиническая онкогематология. – 2021. – Vol. 14. – № 2. – Р. 262-298.
11. Назыров, Ф.Г. Эволюция технологий азигопортального разобщения в профилактике кровотечений портального генеза. / Ф.Г. Назыров, А.В. Девятков, А.Х. Бабаджанов, У.Р. Салимов // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – Vol. 23. – № 1. – Р. 65-73.
12. Фандеев, Е.Е. Внепеченочная портальная гипертензия и тромбоз воротной вены (обзор литературы). / Е.Е. Фандеев, Е.Д. Любимый, Г.Д. Гонсалвес et al. // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – Vol. 20. – № 1. – Р. 45-58.
13. Филин, А.В. Эндоскопическая диагностика, первичная и вторичная профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. / А.В. Филин, Л.М. Мяукина, Е.В. Ким, А.А. Филин // Практическая медицина. – 2008. – Vol. 26. – Р. 37-40.
14. Шерцингер, А.Г. Патогенез, диагностика, профилактика и лечение кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка у больных портальной

гипертензией: автореф. дис. ... д-ра мед.наук: 14.01.17 / Шерцингер Александр Георгиевич. - М.1986. - 310 с. / А.Г. Шерцингер.

15. Шерцингер, А.Г. Современное состояние проблемы хирургического лечения больных портальной гипертензией. / А.Г. Шерцингер, С.Б. Жигалова, В.М. Лебезев et al. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Vol. 2. – P. 30-34.

16. Шерцингер, А.Г. Роль эндоскопии в выборе лечения больных портальной гипертензией. / А.Г. Шерцингер, С.Б. Жигалова, Т.С. Семенова, Р.А. Мартиросян // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – Vol. 20. – № 2. – P. 20-30.

17. Шерцингер, А.Г. Модификация операции М.Д.Пациоры у больных портальной гипертензией. / А.Г. Шерцингер, Г.В. Манукьян, С.Б. Жигалова et al. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – Vol. 10. – P. 913.

18. Шихбабаева, Д.И. Генетические маркеры наследственной тромбофилии и риск тромботических осложнений у больных с истинной полицитемией. / Д.И. Шихбабаева, Л.Б. Полушкина, В.А. Шуваев et al. // Клиническая онкогематология. – 2017. – Vol. 10. – № 1. – P. 85-92.

19. Yan, X. [Clinical characteristics and prognostic factors of patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasm accelerated/blast phase]. / X. Yan, T.J. Qin, B. Li et al. // Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi. – 2023. – Vol. 44. – № 4. – P. 276-283. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.04.003.

20. Alvarez-Larrán, A. JAK2V617F monitoring in polycythemia vera and essential thrombocythemia: clinical usefulness for predicting myelofibrotic transformation and thrombotic events. / A. Alvarez-Larrán, B. Bellosillo, A. Pereira et al. // Am J Hematol. – 2014. – Vol. 89. – № 5. – P. 517-523.

21. Amitrano, L. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses. / L. Amitrano, M.A. Guardascione, M. Scaglione et al. // The American journal of gastroenterology. – 2007. – Vol. 102. – № 11. – P. 2464-2470. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01477.x.

22. Anand, U. Proximal Splenorenal Shunt Surgery for Bleeding Gastric Varices in Non-Cirrhotic Portal Hypertension. / U. Anand, R. Kumar, R.N. Priyadarshi et al. // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12. – № 9. – P. e10464. DOI: 10.7759/cureus.10464.
23. Arachchillage DR, L.M. Pathogenesis and Management of Thrombotic Disease in Myeloproliferative Neoplasms. / L.M. Arachchillage DR // *Semin Thromb Hemost*. – 2019. – Vol. 45. – № 6. – P. 604-611.
24. Arber, D.A. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. / D.A. Arber, A. Orazi, R. Hasserjian et al. // *Blood*. – 2016. – Vol. 127. – № 20. – P. 2391-2405.
25. Arora, A. Multimodality imaging of primary extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO): what every radiologist should know. / A. Arora, S.K. Sarin // *The British journal of radiology*. – 2015. – Vol. 88. – № 1052. – P. 20150008. DOI: 10.1259/bjr.20150008.
26. Barbui, T. Thrombosis in myeloproliferative neoplasms during cytoreductive and antithrombotic drug treatment. / T. Barbui, A. Carobbio, V. De Stefano // *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. – 2022. – Vol. 6. – № 1. – P. e12657. DOI: 10.1002/rth2.12657.
27. Barbui, T. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. / T. Barbui, G. Finazzi, A. Falanga // *Blood*. – 2013. – Vol. 122. – № 13. – P. 2176-2184. DOI: 10.1182/blood-2013-03-460154.
28. Barbui, T. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. / T. Barbui, A. Tefferi, A.M. Vannucchi et al. // *Leukemia*. – 2018. – Vol. 32. – № 5. – P. 1057-1069. DOI: 10.1038/s41375-018-0077-1.
29. Barosi, G. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. / G. Barosi, R.A. Mesa, J. Thiele et al. // *Leukemia*. – 2008. – Vol. 22. – № 2. – P. 437-438. DOI: 10.1038/sj.leu.2404914.
30. Barranco-Lampón, G. Essential thrombocythaemia. / G. Barranco-Lampón,

- R. Martínez-Castro, L. Arana-Luna et al. // *Gaceta medica de Mexico*. – 2022. – Vol. 158. – № Supl 1. – P. 17-25. DOI: 10.24875/GMM.M22000803.
31. Bazarbashi, A.N. Gastric variceal bleeding. / A.N. Bazarbashi, M. Ryou // *Current opinion in gastroenterology*. – 2019. – Vol. 35. – № 6. – P. 524-534. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000581.
32. Bellani, V. CALR-mutated myeloproliferative neoplasms. *Leuk Lymphoma*. / V. Bellani, B. Mora, A. Iurlo, F. Passamonti // *Leuk Lymphoma*. – 2025. – Vol. 66. – № 7. – P. 1198-1210.
33. Berzigotti, A. Imaging in clinical decision-making for portal vein thrombosis. / A. Berzigotti, A. García-Criado, A. Darnell, J.-C. García-Pagán // *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. – 2014. – Vol. 11. – № 5. – P. 308-316. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.258.
34. Bhuria, V. Thromboinflammation in Myeloproliferative Neoplasms (MPN)- A Puzzle Still to Be Solved. / V. Bhuria, C.K. Baldauf, B. Schraven, T. Fischer // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 6. DOI: 10.3390/ijms23063206.
35. Boccattoda, A. Portal Vein Thrombosis: State-of-the-Art Review. / A. Boccattoda, S. Gentilini, E. Zanata et al. // *Journal of clinical medicine*. – 2024. – Vol. 13. – № 5. DOI: 10.3390/jcm13051517.
36. Chawla, Y. Review article: the modern management of portal vein thrombosis. / Y. Chawla, A. Duseja, R.K. Dhiman // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2009. – Vol. 30. – № 9. – P. 881-894. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04116.x.
37. Chrysafi, P. Anticoagulation for splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: a systematic review and meta-analysis. / P. Chrysafi, K. Barnum, G.M. Gerhard et al. // *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. – 2024. – Vol. 22. – № 12. – P. 3479-3489. DOI: 10.1016/j.jtha.2024.06.029.
38. Condat, B. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. / B. Condat, F. Pessione, M. Helene Denninger et al. // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 32. – № 3. –

P. 466-470. DOI: 10.1053/jhep.2000.16597.

39. Condat, B. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. / B. Condat, F. Pessione, S. Hillaire et al. // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 120. – № 2. – P. 490-497. DOI: 10.1053/gast.2001.21209.

40. Condat, B. Nonmalignant portal vein thrombosis in adults. / B. Condat, D. Valla // *Nature clinical practice. Gastroenterology & hepatology*. – 2006. – Vol. 3. – № 9. – P. 505-515. DOI: 10.1038/ncpgasthep0577.

41. D'Amico, M. Thrombophilic genetic factors PAI-1, MTHFR C677T, V Leiden 506Q, and prothrombin 20210A in noncirrhotic portal vein thrombosis and Budd-Chiari syndrome in a caucasian population. / M. D'Amico, P. Sammarco, L. Pasta // *Int J Vas Med*. – 2013. – P. 717480.

42. Dentali, F. Seasonal variability of venous thromboembolism. / F. Dentali, R. Manfredini, W. Ageno // *Current opinion in pulmonary medicine*. – 2009. – Vol. 15. – № 5. – P. 403-407. DOI: 10.1097/MCP.0b013e32832d867a.

43. Elkrief, L. Management of splanchnic vein thrombosis. / L. Elkrief, A. Payancé, A. Plessier et al. // *JHEP reports: innovation in hepatology*. – 2023. – Vol. 5. – № 4. – P. 100667. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100667.

44. Franchis, R. de. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. / R. de Franchis // *Journal of hepatology*. – 2015. – Vol. 63. – № 3. – P. 743-752. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.

45. Franchis, R. de. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. / R. de Franchis, J. Bosch, G. Garcia-Tsao et al. // *Journal of hepatology*. – 2022. – Vol. 76. – № 4. – P. 959-974. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.022.

46. Gertsch, P. Acute thrombosis of the splanchnic veins. / P. Gertsch, J. Matthews, J. Lerut et al. // *Archives of surgery*. – 1993. – Vol. 128. – № 3. – P. 341-345. DOI: 10.1001/archsurg.1993.01420150101018.

47. Gholam, P.M. Portal Hypertension and its Complications: A Guided Tour of the Post-Baveno 7 Landscape. Vol. 28 / P.M. Gholam. – 2024.

48. Gralnek, I.M. Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. / I.M. Gralnek, M. Camus Duboc, J.C. Garcia-Pagan et al. // *Endoscopy*. – 2022. – Vol. 54. – № 11. – P. 1094-1120. DOI: 10.1055/a-1939-4887.
49. Greenfield, G. Molecular pathogenesis of the myeloproliferative neoplasms. *J Hematol Oncol*. / G. Greenfield, M.F. McMullin, K. Mills // *J Hematol Oncol*. – 2021. – Vol. 14. – № 1. – P. 103.
50. Guglielmelli P, C.L. The MPL mutation. / C.L. Guglielmelli P // *Int Rev Cell Mol Biol*. – 2021. – Vol. 365. – P. 163-178.
51. Hall, T.C. Management of acute non-cirrhotic and non-malignant portal vein thrombosis: a systematic review. / T.C. Hall, G. Garcea, M. Metcalfe et al. // *World journal of surgery*. – 2011. – Vol. 35. – № 11. – P. 2510-2520. DOI: 10.1007/s00268-011-1198-0.
52. He, F.-L. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt and splenectomy are more effective than endoscopic therapy for recurrent variceal bleeding in patients with idiopathic noncirrhotic portal hypertension. / F.-L. He, R.-Z. Qi, Y.-N. Zhang et al. // *World journal of clinical cases*. – 2020. – Vol. 8. – № 10. – P. 1871-1877. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i10.1871.
53. Hoekstra, J. Long-term follow-up of patients with portal vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms. / J. Hoekstra, E.L. Bresser, J.H. Smalberg et al. // *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. – 2011. – Vol. 9. – № 11. – P. 2208-2214. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04484.x.
54. Hultcrantz, M. Risk for Arterial and Venous Thrombosis in Patients With Myeloproliferative Neoplasms: A Population-Based Cohort Study. / M. Hultcrantz, M. Björkholm, P.W. Dickman et al. // *Ann Intern Med*. – 2018. – Vol. 168. – № 5. – P. 317-325.
55. Jain, S. Proximal spleno-renal shunt with retro-aortic left renal vein in a patient with extra-hepatic portal vein obstruction: first case report. / S. Jain, M. Kalla, A. Suleman, A. Verma // *BMC surgery*. – 2017. – Vol. 17. – № 1. – P. 65. DOI: 10.1186/s12893-017-0262-6.

56. Jamieson, N. V. Changing perspectives in portal vein thrombosis and liver transplantation. / N. V Jamieson // Transplantation. – 2000. – Vol. 69. – № 9. – P. 1772-1774. DOI: 10.1097/00007890-200005150-00006.
57. Kairaluoma, M.I. Mesenteric infarction. / M.I. Kairaluoma, P. Karkola, D. Heikkinen et al. // American journal of surgery. – 1977. – Vol. 133. – № 2. – P. 188-193. DOI: 10.1016/0002-9610(77)90078-2.
58. Khoury, J.D. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. / J.D. Khoury, E. Solary, O. Abla et al. // Leukemia. – 2022. – Vol. 36. – № 7. – P. 1703-1719. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
59. Kiladjian, J.-J. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. / J.-J. Kiladjian, C. Chomienne, P. Fenaux // Leukemia. – 2008. – Vol. 22. – № 11. – P. 1990-1998. DOI: 10.1038/leu.2008.280.
60. Klampfl, T. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. / T. Klampfl, H. Gisslinger, A.S. Harutyunyan et al. // The New England journal of medicine. – 2013. – Vol. 369. – № 25. – P. 2379-2390. DOI: 10.1056/NEJMoa1311347.
61. Kralovics, R. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. / R. Kralovics, F. Passamonti, A.S. Buser et al. // The New England journal of medicine. – 2005. – Vol. 352. – № 17. – P. 1779-1790. DOI: 10.1056/NEJMoa051113.
62. Kröger, N. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. / N. Kröger, E. Holler, G. Kobbe et al. // Blood. – 2009. – Vol. 114. – № 26. – P. 5264-5270. DOI: 10.1182/blood-2009-07-234880.
63. Leebeek, F.W.G. New Developments in Diagnosis and Management of Acquired Hemophilia and Acquired von Willebrand Syndrome. / F.W.G. Leebeek // HemaSphere. – 2021. – Vol. 5. – № 6. – P. e586. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000586.

64. Lemaire, J. Surgery for massive splenomegaly. / J. Lemaire, A. Rosière, C. Bertrand et al. // *BJS open*. – 2017. – Vol. 1. – № 1. – P. 11-17. DOI: 10.1002/bjs5.1.
65. Liu, A. Splanchnic Vein Thrombosis in Myeloproliferative Neoplasms: Treatment Considerations and Unmet Needs. / A. Liu, L. Naymagon, D. Tremblay // *Cancers*. – 2022. – Vol. 15. – № 1. DOI: 10.3390/cancers15010011.
66. Luque, P.D. Genetic basis and molecular profiling in myeloproliferative neoplasms. / P.D. Luque, R. Kralovics, R.C. Skoda // *Blood*. – 2023. – Vol. 141. – № 16. – P. 1909-1921.
67. Macías, I. Massive upper gastrointestinal bleeding due to splenoportal axis thrombosis in a patient with a tested JAK2 mutation: A case report and review literature. / I. Macías // *International journal of surgery case reports*. – 2016. – Vol. 28. – P. 93-96. DOI: 10.1016/j.ijscr.2016.08.013.
68. Magaz, M. Next-generation sequencing in the diagnosis of non-cirrhotic splanchnic vein thrombosis. / M. Magaz, A. Alvarez-Larrán, D. Colomer et al. // *J Hepatol*. – 2021. – Vol. 74. – № 1. – P. 89-95.
69. Mahjoub, S. The JaK2 mutation in myeloproliferative neoplasms: a predictive factor of thrombosis / S. Mahjoub, H. Baccouche, M. Sahnoun et al. // *Tunis Med*. – 2015. – Vol. 93. – № 7. – P. 474-477.
70. Malkowski, P. Thrombolytic treatment of portal thrombosis. / P. Malkowski, J. Pawlak, B. Michalowicz et al. // *Hepato-gastroenterology*. – 2003. – Vol. 50. – № 54. – P. 2098-2100.
71. Marchioli, R. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. / R. Marchioli, G. Finazzi, G. Specchia et al. // *The New England journal of medicine*. – 2013. – Vol. 368. – № 1. – P. 22-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1208500.
72. Marra, P. The Role of Imaging in Portal Vein Thrombosis: From the Diagnosis to the Interventional Radiological Management. / P. Marra, L. Dulcetta, F.S. Carbone et al. // *Diagnostics*. – 2022. – Vol. 12. – № 11. DOI: 10.3390/diagnostics12112628.
73. Mesa, R.A. Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet

management: outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic. / R.A. Mesa, D.S. Nagorney, S. Schwager et al. // *Cancer*. – 2006. – Vol. 107. – № 2. – P. 361-370. DOI: 10.1002/cncr.22021.

74. Minoda, A.M. The ABCD of portal vein thrombosis: a systematic approach. / A.M. Minoda, R.B.F. Cadete, S.R. Teixeira et al. // *Radiologia brasileira*. – 2020. – Vol. 53. – № 6. – P. 424-429. DOI: 10.1590/0100-3984.2019.0109.

75. Mishchenko, E. Treatment options for hydroxyurea-refractory disease complications in myeloproliferative neoplasms: JAK2 inhibitors, radiotherapy, splenectomy and transjugular intrahepatic portosystemic shunt. / E. Mishchenko, A. Tefferi // *European journal of haematology*. – 2010. – Vol. 85. – № 3. – P. 192-199. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2010.01480.x.

76. Moliterno, A.R. Clinical insights into the origins of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. / A.R. Moliterno, Y.Z. Ginzburg, R. Hoffman // *Blood*. – 2021. – Vol. 137. – № 9. – P. 1145-1153. DOI: 10.1182/blood.2020008043.

77. Mughal, T.I. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. / T.I. Mughal, K. Vaddi, N.J. Sarlis, S. Verstovsek // *International journal of general medicine*. – 2014. – Vol. 7. – P. 89-101. DOI: 10.2147/IJGM.S51800.

78. Nangalia, J. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. / J. Nangalia, C.E. Massie, E.J. Baxter et al. // *The New England journal of medicine*. – 2013. – Vol. 369. – № 25. – P. 2391-2405. DOI: 10.1056/NEJMoa1312542.

79. Naymagon, L. Venous thrombosis of the liver: current and emerging concepts in management. / L. Naymagon // *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*. – 2020. – Vol. 225. – P. 54-69. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.012.

80. Naymagon, L. Portal vein thrombosis patients harboring JAK2V617F have poor long-term outcomes despite anticoagulation. / L. Naymagon, D. Tremblay, N.

Zubizarreta et al. // Journal of thrombosis and thrombolysis. – 2020. – Vol. 50. – № 3. – P. 652-660. DOI: 10.1007/s11239-020-02052-4.

81. Odriozola, A. Portal Vein Thrombosis in the Setting of Cirrhosis: A Comprehensive Review. / A. Odriozola, Á. Puente, A. Cuadrado et al. // Journal of clinical medicine. – 2022. – Vol. 11. – № 21. DOI: 10.3390/jcm11216435.

82. Pizzi, M. The Classification of Myeloproliferative Neoplasms: Rationale, Historical Background and Future Perspectives with Focus on Unclassifiable Cases. / M. Pizzi, G.A. Croci, M. Ruggeri et al. // Cancers. – 2021. – Vol. 13. – № 22. DOI: 10.3390/cancers13225666.

83. Plessier, A. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. / A. Plessier, S. Darwish-Murad, M. Hernandez-Guerra et al. // Hepatology. – 2010. – Vol. 51. – № 1. – P. 210-218. DOI: 10.1002/hep.23259.

84. Plessier, A. Management of hepatic vascular diseases. / A. Plessier, P.-E. Rautou, D.-C. Valla // Journal of hepatology. – 2012. – Vol. 56 Suppl 1. – P. S25–38. DOI: 10.1016/S0168-8278(12)60004-X.

85. Ponziani, F.R. Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment. / F.R. Ponziani, M.A. Zocco, C. Campanale et al. // World journal of gastroenterology. – 2010. – Vol. 16. – № 2. – P. 143-155. DOI: 10.3748/wjg.v16.i2.143.

86. Reeves, B.N. Novel Pathophysiological Mechanisms of Thrombosis in Myeloproliferative Neoplasms. / B.N. Reeves, J.D. Beckman // Current hematologic malignancy reports. – 2021. – Vol. 16. – № 3. – P. 304-313. DOI: 10.1007/s11899-021-00630-8.

87. Reilly, C.R. Multicenter analysis of the use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt for management of MPN-associated portal hypertension. / C.R. Reilly, D. V Babushok, K. Martin et al. // American journal of hematology. – 2017. – Vol. 92. – № 9. – P. 909-914. DOI: 10.1002/ajh.24798.

88. Robin, M. The Impact of Splenectomy in Myelofibrosis Patients before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. / M. Robin, M. Zine, S.

Chevret et al. // *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. – 2017. – Vol. 23. – № 6. – P. 958-964. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.03.002.

89. Sankar, K. Non-Pharmacologic Management of Splenomegaly for Patients with Myelofibrosis: Is There Any Role for Splenectomy or Splenic Radiation in 2020? / K. Sankar, K. Pettit // *Current hematologic malignancy reports*. – 2020. – Vol. 15. – № 5. – P. 391-400. DOI: 10.1007/s11899-020-00598-x.

90. Santos, F.P.S. Splenectomy in patients with myeloproliferative neoplasms: efficacy, complications and impact on survival and transformation. / F.P.S. Santos, C.S. Tam, H. Kantarjian et al. // *Leukemia & lymphoma*. – 2014. – Vol. 55. – № 1. – P. 121-127. DOI: 10.3109/10428194.2013.794269.

91. Senzolo, M. Vascular disorders of the liver: recommendations from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) ad hoc committee. / M. Senzolo, O. Riggio, M. Primignani // *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. – 2011. – Vol. 43. – № 7. – P. 503-514. DOI: 10.1016/j.dld.2010.11.006.

92. Shah S.R., Dasgupta A., Sharma A., Joshi A., Desai D., A.P. Thrombophilic conditions in non cirrhotic portal vein thrombosis. / A.P. Shah S.R., Dasgupta A., Sharma A., Joshi A., Desai D. // *Indian J Gastroenterol*. – 2005. – Vol. 24. – P. 205-210.

93. Shuvaev, V. Ph-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms – Population Analysis, a Single Center 10-years' Experience. / V. Shuvaev, I. Martynkevich, A. Abdulkadyrova // *Blood*. – 2014. – Vol. 124. – № 21. – P. 5556.

94. Smalberg, J.H. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. / J.H. Smalberg, L.R. Arends, D.C. Valla et al. // *Blood*. – 2012. – Vol. 120. – № 25. – P. 4921-4928. DOI: 10.1182/blood-2011-09-376517.

95. Smalberg, J.H. Risks and benefits of transcatheter thrombolytic therapy in patients with splanchnic venous thrombosis. / J.H. Smalberg, M.V.M.C.W. Spaander, K.-S.G. Jie et al. // *Thrombosis and haemostasis*. – 2008. – Vol. 100. –

№ 6. – P. 1084-1088.

96. Stefano, V. De. Splanchnic vein thrombosis: clinical presentation, risk factors and treatment. / V. De Stefano, I. Martinelli // Internal and emergency medicine. – 2010. – Vol. 5. – № 6. – P. 487-494. DOI: 10.1007/s11739-010-0413-6.

97. Sumiyoshi, T. Epiploic gonadal vein as a new bypass route for extrahepatic portal venous obstruction: report of a case. / T. Sumiyoshi, Y. Shima, T. Okabayashi et al. // Surgical case reports. – 2015. – Vol. 1. – № 1. – P. 109. DOI: 10.1186/s40792-015-0112-7.

98. Szuber, N. Myeloproliferative neoplasms in the young: Mayo Clinic experience with 361 patients age 40 years or younger. / N. Szuber, R.R. Vallapureddy, D. Penna et al. // American journal of hematology. – 2018. – Vol. 93. – № 12. – P. 1474-1484. DOI: 10.1002/ajh.25270.

99. Tefferi, A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. / A. Tefferi // Am J Hematol. – 2021. – Vol. 96. – № 1. – P. 145-162.

100. Tefferi, A. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. / A. Tefferi, T. Barbui // American journal of hematology. – 2023. – Vol. 98. – № 9. – P. 1465-1487.

101. Tefferi, A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. / A. Tefferi, T. Barbui // Am J Hematol. – 2020. – Vol. 95. – № 12. – P. 1599-1613.

102. Tefferi, A. Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. / A. Tefferi, R.A. Mesa, D.M. Nagorney et al. // Blood. – 2000. – Vol. 95. – № 7. – P. 2226-2233.

103. Tefferi, A. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. / A. Tefferi, E. Rumi, G. Finazzi et al. // Leukemia. – 2013. – Vol. 27. – № 9. – P. 1874-1881. DOI: 10.1038/leu.2013.163.

104. Trebicka, J. Addressing Profiles of Systemic Inflammation Across the Different Clinical Phenotypes of Acutely Decompensated Cirrhosis. / J. Trebicka, A. Amoros, C. Pitarch et al. // Frontiers in immunology. – 2019. – Vol. 10. – P. 476.

DOI: 10.3389/fimmu.2019.00476.

105. Tremblay, D. Modern management of splenomegaly in patients with myelofibrosis. / D. Tremblay, M. Schwartz, R. Bakst et al. // *Annals of hematology*. – 2020. – Vol. 99. – № 7. – P. 1441-1451. DOI: 10.1007/s00277-020-04069-4.

106. Turnes, J. Portal hypertension-related complications after acute portal vein thrombosis: impact of early anticoagulation. / J. Turnes, J.C. García-Pagán, M. González et al. // *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. – 2008. – Vol. 6. – № 12. – P. 1412-1417. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.07.031.

107. Turon, F. Variceal and other portal hypertension related bleeding. / F. Turon, S. Casu, V. Hernández-Gea, J.C. Garcia-Pagán // *Best practice & research. Clinical gastroenterology*. – 2013. – Vol. 27. – № 5. – P. 649-664. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.08.004.

108. Vainchenker, W. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. / W. Vainchenker, R. Kralovics // *Blood*. – 2017. – Vol. 129. – № 6. – P. 667-679. DOI: 10.1182/blood-2016-10-695940.

109. Valeriani, E. Splanchnic Vein Thrombosis: Current Perspectives. / E. Valeriani, N. Riva, M. Di Nisio, W. Ageno // *Vascular health and risk management*. – 2019. – Vol. 15. – P. 449-461. DOI: 10.2147/VHRM.S197732.

110. Yerdel, M.A. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. / M.A. Yerdel, B. Gunson, D. Mirza et al. // *Transplantation*. – 2000. – Vol. 69. – № 9. – P. 1873-1881. DOI: 10.1097/00007890-200005150-00023.

111. Alshurafa, A. Contraception in Myeloproliferative Neoplasms: A Pharmacological Review. / A. Alshurafa, M. Benkhadra, A.M. Babiker et al. // *European journal of haematology*. – 2025. – Vol. 115. – № 4. – P. 344-348. DOI: 10.1111/ejh.70014.

112. Andreescu, M. A Review About the Assessment of the Bleeding and Thrombosis Risk for Patients With Myeloproliferative Neoplasms Scheduled for Surgery. / M. Andreescu, B. Andreescu // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16. – № 3. –

P. e56008. DOI: 10.7759/cureus.56008.

113. Barbui, T. Thrombosis in myeloproliferative neoplasms: a viewpoint on its impact on myelofibrosis, mortality, and solid tumors. / T. Barbui, A. Ghirardi, A. Carobbio et al. // *Blood cancer journal*. – 2024. – Vol. 14. – № 1. – P. 188. DOI: 10.1038/s41408-024-01169-6.

114. Enblom Larsson, A. Thrombosis, major bleeding, and mortality in 1079 patients with myelofibrosis: a matched population-based study. / A. Enblom Larsson, H. Renlund, B. Andréasson et al. // *Blood advances*. – 2025. – Vol. 9. – № 11. – P. 2783-2793. DOI: 10.1182/bloodadvances.2025016247.

115. Grenier, J.M.P. Red Blood Cell Contribution to Thrombosis in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. / J.M.P. Grenier, W. El Nemer, M. De Grandis // *International journal of molecular sciences*. – 2024. – Vol. 25. – № 3. DOI: 10.3390/ijms25031417.

116. Griesshammer, M. Thromboembolic events in polycythemia vera. / M. Griesshammer, J.-J. Kiladjian, C. Besses // *Annals of hematology*. – 2019. – Vol. 98. – № 5. – P. 1071-1082. DOI: 10.1007/s00277-019-03625-x.

117. Hirota, S. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of varices: focusing on the portal hemodynamics and the recent techniques. / S. Hirota, K. Kobayashi, Y. Kako et al. // *Hepatology international*. – 2018. – Vol. 12. – № Suppl 1. – P. 102-111. DOI: 10.1007/s12072-017-9813-2.

118. Jones, E. Practical management of the haemorrhagic complications of myeloproliferative neoplasms. / E. Jones, B. Dillon, D. Swan, J. Thachil // *British journal of haematology*. – 2022. – Vol. 199. – № 3. – P. 313-321. DOI: 10.1111/bjh.18322.

119. Khanna, R. Non-cirrhotic portal hypertension - diagnosis and management. / R. Khanna, S.K. Sarin // *Journal of hepatology*. – 2014. – Vol. 60. – № 2. – P. 421-441. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.08.013.

120. Kvasnicka, H.M. The impact of clinicopathological studies on staging and survival in essential thrombocythemia, chronic idiopathic myelofibrosis, and polycythemia rubra vera. / H.M. Kvasnicka, J. Thiele // *Seminars in thrombosis and*

hemostasis. – 2006. – Vol. 32. – № 4 Pt 2. – P. 362-371. DOI: 10.1055/s-2006-942757.

121. Luo, X. Transjugular endovascular recanalization of splenic vein in patients with regional portal hypertension complicated by gastrointestinal bleeding. / X. Luo, L. Nie, Z. Wang et al. // Cardiovascular and interventional radiology. – 2014. – Vol. 37. – № 1. – P. 108-113. DOI: 10.1007/s00270-013-0625-z.

122. Nicol, C. Hemorrhages in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia: Epidemiology, Description, and Risk Factors-Learnings from a Large Cohort. / C. Nicol, N. Ajzenberg, K. Lacut et al. // Thrombosis and haemostasis. – 2022. – Vol. 122. – № 10. – P. 1712-1722. DOI: 10.1055/a-1849-8477.

123. Passamonti, F. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. / F. Passamonti, E. Rumi, E. Pungolino et al. // The American journal of medicine. – 2004. – Vol. 117. – № 10. – P. 755-761. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.06.032.

124. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. // Annals of internal medicine. – 1995. – Vol. 123. – № 9. – P. 656-664. DOI: 10.7326/0003-4819-123-9-199511010-00003.

125. Rosenqvist, K. Endovascular treatment of acute and chronic portal vein thrombosis in patients with cirrhotic and non-cirrhotic liver. / K. Rosenqvist, L.-G. Eriksson, F. Rorsman et al. // Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987). – 2016. – Vol. 57. – № 5. – P. 572-579. DOI: 10.1177/0284185115595060.

126. Suttantapidok, S. Clinical Characteristics, Prognostic Factors, and Thrombotic and Bleeding Outcomes in Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms: A Single-Center Cohort Study in Thailand. / S. Suttantapidok, W. Owattanapanich // Cureus. – 2025. – Vol. 17. – № 4. – P. e82141. DOI: 10.7759/cureus.82141.

127. Tefferi, A. Blast phase myeloproliferative neoplasm: contemporary review and 2024 treatment algorithm. / A. Tefferi, H. Alkhateeb, N. Gangat // Blood cancer journal. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 108. DOI: 10.1038/s41408-023-00878-8.

128. Wani, Z.A. Gastric varices: Classification, endoscopic and ultrasonographic management. / Z.A. Wani, R.A. Bhat, A.S. Bhadoria et al. // Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences. – 2015. – Vol. 20. – № 12. – P. 1200-1207. DOI: 10.4103/1735-1995.172990.
129. Weisel, J.W. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. / J.W. Weisel, R.I. Litvinov // Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. – 2019. – Vol. 17. – № 2. – P. 271-282. DOI: 10.1111/jth.14360.
130. Zhou, A. Prognostication in Philadelphia Chromosome Negative Myeloproliferative Neoplasms: a Review of the Recent Literature. / A. Zhou, A. Afzal, S.T. Oh // Current hematologic malignancy reports. – 2017. – Vol. 12. – № 5. – P. 397-405. DOI: 10.1007/s11899-017-0401-2.