

© Коллектив авторов, 2011
УДК 616.149-008.341.1-053.2-07-089

С.Д. Каширин, В.А. Кожевников, А.В. Суворова, А.Т. Хазиев, В.И. Головки

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ

Кафедра детской хирургии, анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии (зав. — д-р мед. наук проф. В.А. Кожевников) Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул

Ключевые слова: дети, портальная гипертензия, тромбофилия.

Введение. Внечеченочная портальная гипертензия (ВПГ) является патологией детского возраста, и поэтому дальнейшая судьба больных зависит от своевременного и рационального лечения этих пациентов именно в детском возрасте.

Из многочисленных существующих теорий возникновения ВПГ наиболее обоснованными считаются: 1) врожденная аномалия развития воротной вены; 2) тромбофлебитическое ее поражение в неонатальном периоде в результате инфицирования пупочной ранки, при катетеризации пупочной вены у новорожденных [8, 13].

Синдром портальной гипертензии, в первую очередь, опасен в связи с возникновением целого ряда осложнений, несущих реальную угрозу для жизни больного, наиболее грозным из которых является кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) и желудка (ВРВЖ). Ранняя диагностика ВПГ и фиброзных изменений паренхимы печени при ней чрезвычайно важна. Это позволит с помощью профилактических мероприятий и фармакологических средств эффективно проводить лечение и профилактику ВПГ.

Общепринятыми критериями в диагностике ВПГ являются данные анамнеза и клиническая симптоматика. Основными проявлениями заболевания являются спленомегалия, гиперспленизм, а также пищеводно-желудочные кровотечения. Наиболее информативным и не инвазивным методом, позволяющим окончательно подтвердить диагноз ВПГ, является дуплексное сканирование с цветным доплеровским картированием сосудов органов брюшной полости. Подтверждением диагноза служит варикозное расширение вен пищевода

и желудка, выявляемое при эзофагогастроскопии [9].

Лечение ВПГ комплексное, важное место среди них занимают хирургические методы. Показанием к оперативному лечению ВПГ являются пищеводно-желудочные кровотечения, поскольку они являются причиной гибели больных. Оперативных вмешательств, применяемых для лечения ВПГ, было предложено довольно много: операции, направленные на уменьшение притока крови в портальную систему (спленэктомия, перевязка артерий); операции, направленные на разобщение вен желудка и пищевода с венами портальной системы (перевязка вен желудка и пищевода, операция Таннера, резекция проксимального отдела желудка и пищевода); операции, направленные на создание новых путей оттока крови из портальной системы (оментопексия, органопексия) [7]. В настоящее время показания к этим операциям у детей сужены до минимума, поскольку они не предотвращают угрозу кровотечения, не ликвидируют венозный стаз в бассейне воротной вены. Также после выполнения этих операций существенно сокращается количество возможных вариаций шунтирующих операций в дальнейшем. Наиболее оптимальным считается портокавальное шунтирование: илиако- или кавомезентериальные анастомозы «конец в бок», Н-образный кавомезентериальный анастомоз, но наиболее оптимальным в настоящее время считают спленоренальный анастомоз «бок в бок» [10, 11]. При всех видах шунтирования у ряда больных положительного эффекта добиться не удастся [5].

Кроме того, для профилактики и остановки гастроэзофагеальных кровотечений используются эндоскопическое склерозирование и эндоскопическое лигирование вен пищевода и желудка [3].

Несмотря на улучшение результатов хирургического лечения ВПГ, остаются, на наш взгляд, нерешенными следующие важные вопросы: 1) ранняя диагностика ВПГ у детей; 2) показания для консервативного и хирургического лечения на основе объективных критериев; 3) выбор сроков и объема оперативных вмешательств; 4) профилактика вторичных изменений в печени в условиях сниженной портальной перфузии; 5) профилактика и коррекция изменений в системах гемостаза и иммунитета для обеспечения гладкого послеоперационного течения и функционирования анастомозов.

Материал и методы. За период с 1991 по 2010 г. под нашим наблюдением находились 182 ребенка в возрасте от 1 мес до 14 лет. Пациенты были разделены на две группы.

В 1-ю группу включили 74 новорожденных с высоким риском развития портальной гипертензии. В нее вошли: 1) дети после катетеризации пупочной вены (28 человек); 2) дети, перенесшие омфалит или длительно незаживающую пупочную ранку (5 пациентов); 3) больные с выявленным при УЗИ тромбозом воротной вены (12 детей); 4) пациенты с кавернозной трансформацией воротной вены (9 новорожденных); 5) дети с гепатоспленомегалией (25 человек).

Во 2-й группе наблюдались 108 детей в возрасте от 6 мес до 14 лет с реализованной портальной гипертензией, выявленной поздно, у которых диагноз был поставлен по обращению с жалобами и клинической картиной (таблица).

Распределение детей с портальной гипертензией по полу и возрасту

Возраст, лет	Число детей		Итого
	мальчики	девочки	
От 6 мес до 3 лет	32	16	48
От 4 до 7	23	14	37
От 8 до 10	6	5	11
От 11 до 14	7	5	12
Всего	68	40	108

Сложность патофизиологических изменений при портальной гипертензии вызвана рядом неблагоприятных факторов, прежде всего связанных с гемодинамическими нарушениями и изменениями в системе гемостаза, поэтому больным из 1-й группы проводили оценку портального кровотока в динамике по данным УЗИ и доплерографии.

В комплексное обследование детей 2-й группы, кроме общеклинического и биохимического исследования крови, включали определение показателей, характеризующих систему гемостаза: протромбиновое время (ПТВ), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген, VIII и IX факторы свертывания крови.

Другой не менее важный фактор — состояние селезенки, которая всегда вовлекается в патологический процесс при ВПГ. Селезенка является самым крупным органом иммунной системы. К иммунным функциям селезенки относятся: участие в формировании гуморального и клеточного иммунитета, задержка антигенов, циркулирующих в крови. В селезенке происходят антигензависимая пролиферация, диф-

ференцировка Т- и В-лимфоцитов и образование антител, а также выработка веществ, угнетающих эритропоэз в красном костном мозге. Формирование гуморального иммунного ответа в виде продукции специфических иммуноглобулинов связано, главным образом, с селезенкой [6]. Поэтому практически важным является выявление характера изменений в иммунной системе больных при ВПГ. С этой целью мы оценивали иммунограмму 2-го уровня (определение количества Т-клеток, их соотношения и В-клеток).

Известно, что так называемые тромбофилические состояния являются важнейшими факторами риска развития артериальных и венозных тромбозов, в частности в печени, и в ряде случаев имеют наследственную природу. Они обусловлены генными мутациями, такими как полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР — MTHFR), Лейденской мутацией (V фактора), мутацией гена протромбина [4]. При гетерозиготном носительстве одной из этих мутаций риск развития тромбоза возрастает в 5–10 раз, при сочетании 2 мутаций и более, а также при гомозиготном носительстве, риск увеличивается в 50–80 раз [2], в связи с чем мы определяли наличие тромбофилических мутаций.

Оценка степени выраженности фиброза печени проводилась с помощью дискриминантной счетной шкалы (ДСШ) [12], в которую включены 3 лабораторных параметра: Международное нормализованное отношение (МНО), соотношение активности АЛАТ/АсАТ, количество тромбоцитов. Оценка индекса фиброза (ИФ) Вopacini, которая проводится путем суммирования баллов по ДСШ, имеет значение в выборе тактики комплексного лечения ВПГ [12].

Результаты и обсуждение. У 74 новорожденных (1-я группа) при проведении УЗИ были выявлены следующие отклонения: увеличение селезенки (у 28 человек), расширение селезеночной вены (у 2), уплотнение стенок сосудов портальной системы (16 случаев), перипортальный фиброз (у 6 пациентов), тромб в просвете воротной вены (у 12). Новорожденные с тромбозом воротной вены получали соответствующую терапию: свежезамороженную плазму, микродозы гепарина 10–15 ЕД/кг, активаторы фибринолиза (препараты никотиновой кислоты), в результате лечения тромб лизировался у 10 больных. Следует отметить, что у пациентов с тромбофилическими мутациями самопроизвольного лизирования тромба не происходит в силу ингибции активатора плазминогена, в связи с чем эта категория больных особенно нуждается в своевременной медикаментозной терапии. Изменения в системе гемостаза были представлены снижением функции тромбоцитов, тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и повышением концентрации РФМК в крови.

При дальнейшем динамическом наблюдении в случае нарастания нарушений портальной гемодинамики, по данным эхографии, всем детям выполняли фиброэзофагогастроскопию, для определения степени варикозного расширения вен пищевода, УЗИ внутренних органов, оценивали

лабораторные данные, в том числе показатели системы гемостаза.

Во 2-й группе из 108 больных у 103 (95,4%) выявлена внепеченочная форма портальной гипертензии, у 3 (2,8%) — внутрипеченочной и у 2 (1,8%) — смешанная.

Внутрипеченочная форма была обусловлена у одного пациента муковисцидозом, у 2 — циррозом печени при цитомегаловирусной инфекции.

Причиной развития внепеченочной формы портальной гипертензии явилась кавернозная трансформация воротной вены. Причем у 75 (69,5%) пациентов заболевание проявлялось единственным клиническим признаком — спленомегалией, которая была обнаружена случайно при профилактических осмотрах или при обследовании по поводу другой патологии. У 33 (30,5%) детей диагноз ВПГ был установлен после внезапно возникшего пищеводно-желудочного кровотечения, из общего числа этих больных у 23 детей кровотечение было остановлено консервативно, у 10 больных потребовалось экстренное хирургическое вмешательство.

Оценка полученных результатов исследований показала, что в общем анализе крови у больных с ВПГ выявлялась анемия (57,04%), тромбоцитопения (54,28%), лейкопения (15,64%), независимо от того, выполнялась ранее спленэктомия или нет. В биохимическом анализе крови обнаружено повышение уровня щелочной фосфатазы, что указывает на холестаза. Значительно реже наблюдается повышение трансаминаз как признак цитолиза гепатоцитов.

При исследовании показателей гемостаза в 19 случаях выявлено повышение МНО более 1,13, в 4 — снижение активности VIII фактора свертывания и в 8 — IX фактора (ниже 80%). Нарушения системы гемостаза при ВПГ, на наш взгляд, возникают в связи с обеднением внутрипеченочного кровотока, что приводит к дефициту факторов свертывания, синтезируемых в печени, ярче всего это отражается на синтезе VIII фактора свертывания. Дефицит витамин К-зависимых факторов (таких как VII и XI факторы) появляется на фоне явлений холестаза.

Исследование иммунограммы 2-го уровня показало, что у 30% больных с сохраненной селезенкой выявлен вторичный иммунодефицит, Т-клеточная недостаточность различных степеней.

Деятнадцать детей из 2-й группы были обследованы на наличие тромбофилических мутаций, у них выявлено 34 различных генных мутаций — гетерозиготная мутация гена ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1) у 16 обследованных и у 4 — гомозиготная, гетерозиготные мутации МТГФР — у 11, Лейденская

мутация (V фактора) — у 1, протромбина — у 2. У 12 (63,15%) детей обнаружено сочетание двух мутаций или более. Это указывает на высокий риск тромбообразования, в том числе в сосудах портальной системы.

По данным УЗИ и дуплексного сканирования печени, перипортальный фиброз описан у 35 больных, перивезикальный фиброз — у 19 пациентов. С целью определения степени фиброза печени у пациентов определялся индекс Bonacini: у 15 больных с внепеченочной формой портальной гипертензии из 35 обследованных он указывал на наличие выраженного печеночного фиброза, стадия F4; у 17 детей — был умеренный фиброз печени, стадия F1–F3. Только у 3 пациентов признаков фиброза не обнаружено, стадия F0–F1. Наибольшие изменения имели место у детей с наследственными тромбофилиями.

Тяжесть течения заболевания оценивалась по следующим параметрам:

1. Степени варикозного расширения вен пищевода и желудка.
2. Выраженности гемодинамических нарушений в бассейне воротной вены по данным эходоплерографии.
3. Выраженности изменений в системе гемостаза.
4. Индексу Bonacini как показателю вторичных фиброзных изменений в печени.

По этим показателям нами были разработаны следующие дополнительные критерии для оценки степени тяжести ВПГ у детей:

I. Легкое течение (n=17).

1. Варикозно-расширенные вены пищевода 0–I степени.
2. Объемно-скоростные характеристики портального кровотока в пределах нормы.
3. Незначительное увеличение МНО до 1,13, умеренная тромбоцитопения.
4. Индекс Bonacini 0–3 балла.

II. Средней степени тяжести (n=54).

1. Варикозно-расширенные вены пищевода II–III степени.
2. Снижение объемно-скоростных характеристик портального кровотока, наличие разнонаправленного кровотока в воротах печени, признаки перипортального фиброза.
3. Выраженные проявления гиперспленизма, снижение количества фибриногена. Увеличение МНО до 1,3.
4. Индекс Bonacini 4–6 баллов.

III. Тяжелое течение (n=37).

1. Варикозное расширение вен пищевода, желудка III–IV степени.
2. Выраженный перипортальный, перивезикальный фиброз, кавернозная трансформация воротной вены, снижение объемно-скоростных характеристик, изменение направленности кровотока в воротах печени.
3. Панцитопения, дефицит VIII и IX факторов свертывания крови, увеличение МНО > 1,3, снижение количества фибриногена, вторичный иммунодефицит.
4. Индекс Bonacini более 7 баллов.

В зависимости от тяжести течения заболевания нами разработана дифференцированная тактика консервативного и хирургического лечения.

1. При легком течении заболевания основные усилия направлены на профилактику вторичных фиброзных изменений в печени, назначение гепатопротекторов (эссенциале, фосфоглив и т.д.), коррекцию изменений в системе гемостаза: препараты фолиевой кислоты, витамины группы В, в том числе ангиовит — витаминный комплекс [1], дезагреганты, активаторы фибринолиза (никотиновая кислота, стрептокиназа). При выявлении тромбофилических мутаций необходима своевременная медикаментозная терапия для профилактики тромбозов сосудов печени и селезенки.

2. Больные со средней степенью тяжести течения заболевания уже нуждаются в профилактике гастроэзофагеальных кровотечений. С этой целью мы проводим эндоскопическое склерозирование вен пищевода и желудка. В качестве склерозанта используется однопроцентный раствор этокси-склерола или Фибро-вейна в дозировке 2 мг/кг массы тела ребенка. Проводится 3–5 курсов с интервалом 3–6 мес по 2–5 сеансов на один курс до полной облитерации варикозно-расширенных вен. В процессе эндоскопической склеротерапии, с целью снижения кислотности желудочного содержимого и более быстрого восстановления слизистой оболочки пищевода пациентам назначают: омез по 1 таблетке 2 раза в день 10 дней; солкосерил 2,0 в/м № 10; винилин по 1 десертной ложке 3 раза в день через 1 ч после еды 20 дней; мотилиум по 1 таблетке 2 раза в день; алмагель по 1 мерной ложке 3 раза в день.

Пациенты с признаками холестаза и повреждения гепатоцитов получали в лечении хофитол по 1 таблетке 3 раза в день перед едой и эссенциале по 1 капсуле 1 раз в день на протяжении 30 дней. При выявлении вторичного иммунодефицита, Т-клеточной недостаточности, с заместительной целью применялся тималин 3,0 в/м № 10, затем для активации выработки Т-клеток — в каплях или таблетках по схеме 20 дней. При снижении активности факторов протромбинового комплекса — викасол и дицинон в таблетках.

3. Более сложной в плане выбора тактики лечения является группа больных с тяжелым течением заболевания, где очень высок риск пищеводных кровотечений или они уже состоялись и рецидивировали, произошли значительные изменения в системе гемостаза, выражены явления гиперспленизма. К таким пациентам мы применяли активную хирургическую тактику. Выполнялась операция в объеме: верхнесрединная лапаротомия, спленэктомия, перевязка левой

желудочной артерии и вены, гастротомия с прошиванием варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, биопсия печени, криооментогепатопексия. Эта группа составила 58 (69%) больных, 8 из них дополнительно интраоперационно проведено эндоваскулярное склерозирование вен пищевода. У детей с варикозным расширением вен пищевода III–IV степени, но без выраженных тромбоцитарных и гемостатических нарушений, спленэктомия не проводилась у 6 (7,1%) пациентов. 6 пациентам наложены различные виды шунтов (2 больным — мезентерико-кавальный, 3 — мезентерико-кавальный Н-шунт, 1 — спленоренальный).

Таким образом, по данным анамнеза, у 30 из 108 детей в периоде новорожденности выполнялась катетеризация пупочной вены, возможно, это являлось причиной развития портальной гипертензии в связи с развитием тромбофлебита воротной вены или усугубляло ее течение на фоне врожденной ангиоматозной трансформации воротной вены. У 30,5% пациентов заболевание выявлялось на фоне гастроэзофагеальных кровотечений, опасных для жизни, что требовало принятия экстренных мер в виде оперативных вмешательств. Для профилактики кровотечений данная группа пациентов в дополнение к оперативному лечению и склерозирующей терапии нуждается в коррекции гемостатических нарушений. По данным исследований биохимических показателей крови, следует, что у детей, страдающих ВПГ, развиваются явления холестаза и фиброза печени. На фоне фиброза печени нарушается ее пластическая функция, что ведет к развитию анемии, тромбоцитопении, дефициту факторов свертывания. У детей с увеличенной селезенкой или после спленэктомии в значительном числе случаев отмечаются явления Т-клеточного иммунодефицита. У 98% обследованных больных выявлены тромбофилические мутации, обуславливающие прогрессирование тромбоза внутрипеченочных разветвлений воротной вены и последующее развитие фиброза, вызванное обеднением печеночного кровотока за счет снижения печеночной перфузии.

Выводы. 1. Для профилактики прогрессирования заболевания и предупреждения пищеводно-желудочных кровотечений дети с внепеченочной формой портальной гипертензии нуждаются в дифференцированной тактике ведения, направленной на коррекцию нарушений со стороны свертывающей системы крови, замедление развития фиброза печени, а также в профилактике реализации тромбофилических состояний, обусловленных мутациями, в зависимости от степени тяжести течения заболевания.

2. Дети с явлениями гиперспленизма и те, которым была выполнена спленэктомия, нуждаются в профилактике и коррекции изменений со стороны иммунной системы в связи с формированием Т-клеточной иммунной недостаточности.

3. Использование индекса Bonacini позволяет определить ранние признаки развития вторичного фиброза печени при портальной гипертензии у детей.

4. У детей с реализованным синдромом портальной гипертензии с частотой 98% встречаются маркеры наследственных тромбофилий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов и возможность ее коррекции лекарственным препаратом «Ангиовит» // *Terra medica nova*. — 2005. — № 4.
2. Бокарев И.Н., Бокарев М.И. Тромбофилии, венозные тромбозы и их лечение // *Клин. мед.* — 2002. — № 5. — С. 4–8.
3. Борисов А.Е., Кашенко В.А., Васюкова Е.Л., Распереза Д.В. Эндоскопические методы профилактики и лечения кровотечений портального генеза // *Вопросы общей и частной хирургии*. — 2001. — № 2. — С. 22–25.
4. Ельчанинов А.П. Наследственные и приобретенные факторы тромбофилии и терапия хронической ишемии мозга у молодых лиц: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2002. — 32 с.
5. Ерамишанцев А.К., Киценко Е.А., Нечаенко А.М., Григорян Р.С. Тактика ведения больных с внепеченочной портальной гипертензией после прошивания варикозно расширенных вен пищевода и желудка // *Анн. хир. гепатол.* — 2005. — № 1. — С. 27–32.
6. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Л. Йегера — М.: Медицина, 1990. — Т. 1. — С. 21–23.
7. Кожевников В.А., Каширин С.Д., Луковский Н.Ю. Использование криохирургического метода в лечении портальной гипертензии у детей // *Детская хир.* — 1999. — № 3. — С. 32–35.
8. Леонтьев А.Ф., Поляев Ю.А., Григорьева М.В. и др. Генез развития внепеченочной портальной гипертензии у детей // *Детская хир.* — 2010. — № 5. — С. 17–21.
9. Ольхова Е.Б., Туманян Г.Т., Кузнецова Е.В. Ультразвуковая диагностика портального тромбоза у новорожденных. Клинические наблюдения и обзор литературы // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — 2002. — № 1. — С. 65–73.
10. Разумовский А.Ю., Рачков В.Е., Феоктистова Е.В. и др. Портальная гипертензия у детей: современные возможности портосистемного шунтирования // *Хирургия*. — 2007. — № 9. — С. 41–45.
11. Сенякович В.М., Зурбаев Н.Т., Леонтьев А.Ф. и др. Реальность шунтирования после неэффективного хирургического лечения портальной гипертензии у детей // *Детская хир.* — 2007. — № 2. — С. 30–32.
12. Bonacini M. Diagnosis and management of cirrhosis in coinfectd patients // *JAIDS*. — 2007. — Vol. 45. — P. S38–S46.
13. Hanslik A., Thom K., Haumer M. Incidence and diagnosis of thrombosis in children with short-term central venous lines of the upper venous system // *Pediatrics*. — 2008. — № 122. — P. 1284–1291.

Поступила в редакцию 03.03.2011 г.

S.D. Kashirin, V.A. Kozhevnikov, A.V. Suvorova,
A.T. Khaziev, V.I. Golovko

A DIFFERENTIATED APPROACH TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PORTAL HYPERTENSION IN CHILDREN

The authors analyze their experience with diagnosis and treatment of 182 children with syndrome of portal hypertension (PH) from 1991 through 2010. Two groups of patients were considered. The first group included 74 newborns with high risk of the development of PH (infants after catheterization of the umbilical vein who endured omphalitis with USI diagnosed thrombosis of the portal vein, patients with cavernous transformation of the portal vein, hepatosplenomegaly). The second group consisted of 108 children aged from 6 months to 14 years with realized syndrome of PH. Investigation of hemostasis (international normalized ratio, fibrinogen, VIII and IX factors) immunogram of the 2nd level, determination of gene polymorphism (prothrombin, V factor, MTHFR, PAI-1), Bonacini index were included in the complex of examination, besides clinical and biochemical analyses of blood. The degree of disturbance of hemodynamics in the portal system was estimated by the data of USI, dopplerography, FECS. It was established that children with extrahepatic portal hypertension have markers of hereditary thrombophilia in 98% of cases. Bonacini index allows determination of early signs of the development of secondary fibrosis of the liver in children with PH without using liver biopsy.