

УДК 616.149-008.341.1

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ, РОЛЬ ШУНТИРУЮЩИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ И ПОСЛЕДСТВИЯ СПЛЕНЭКТОМИИ

И.А. Поршенников^{1,2}, С.А. Старостин¹, И.Н. Ким²

¹ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России

²ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница

E-mail: porshennikov@mail.ru

THROMBOCYTOPENIA IN PORTAL HYPERTENSION SYNDROME: RISK OF BLEEDING, ROLE OF SHUNTING SURGERY AND CONSEQUENCES OF SPLENECTOMY

I.A. Porshennikov^{1,2}, S.A. Starostin¹, I.N. Kim²

¹Novosibirsk State Medical University

²State Novosibirsk Regional Clinical Hospital

В работе исследована эффективность портосистемного шунтирования и спленэктомии с целью коррекции портальной гипертензии и сопутствующей ей тромбоцитопении. Показано неадекватное снижение портосистемного градиента и формирование тромбоцитоза после спленэктомии. Доказано, что наличие спленэктомии в анамнезе ухудшает отдаленные результаты портосистемного шунтирования. Путем использования простого регрессионного анализа продемонстрировано наличие связи между величиной портосистемного градиента и количеством тромбоцитов периферической крови у пациентов с внепеченочной портальной гипертензией ($R^2=0,577$, $p<0,001$) и отсутствие этой связи у пациентов с портальной гипертензией вследствие цирроза печени ($R^2=0,069$, $p=0,343$). Сделан вывод о возможности использования тромбоцитопении в качестве неинвазивного предиктора кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода при внепеченочной окклюзии воротной вены и необоснованности спленэктомии для коррекции гиперспленизма.

Ключевые слова: тромбоцитопения, портальная гипертензия, портосистемный градиент.

We investigated the efficacy of portosystemic shunting and splenectomy performed for correction of portal hypertension and concomitant thrombocytopenia. Inadequate portosystemic gradient depression and thrombocytosis formation after splenectomy are demonstrated. The worst results of portosystemic shunting in patients undergoing splenectomy are established. Using the linear regression analysis we demonstrated the association of the portosystemic gradient level and platelet count in patients with extrahepatic portal hypertension ($R^2=0.577$, $p<0.001$), but not in patients with portal hypertension due to hepatic cirrhosis ($R^2=0.069$, $p=0.343$). We conclude that thrombocytopenia is non-invasive predictor of variceal bleeding in case of extrahepatic portal vein occlusion and that splenectomy is unreasonable for hypersplenism treatment.

Key words: thrombocytopenia, portal hypertension, portosystemic gradient.

Введение

Синдромом портальной гипертензии принято называть увеличение портосистемного градиента давлений выше 10 мм рт. ст., сопровождающееся такими клиническими проявлениями, как варикозное расширение вен верхних отделов пищеварительного тракта, кровотечение из них и/или асцит [5]. Актуальность проблемы определяется высоким уровнем смертности в результате варикозных кровотечений, который достигает 50% в зависимости от этиологии синдрома портальной гипертензии, наличия и класса печеночной недостаточности, а также опыта медицинского центра [3, 4]. Синдром портальной гипертензии в 15–70% случаев сопровождается гиперспленизмом – повышенной секвестрацией и/или разрушением форменных элементов крови увеличенной селезенкой, при этом наиболее ярким проявлением является тромбоцитопения [11]. Редко являясь непосредственной клинической проблемой, тромбоцитопения при портальной гипертензии, тем не менее, увеличивает риск кровотечений при выполнении различных инвазивных диагностических и лечебных процедур [8].

Спленэктомия у больных с синдромом портальной гипертензии являлась довольно распространенным вмешательством в середине прошлого века, что объяснялось положительным влиянием ее на портальное давление и состав периферической крови. В настоящее время имеется явная тенденция к сужению показаний к этой операции [1]. Однако наличие тромбоцитопении зачастую рассматривают как дополнительный фактор риска тяжелого кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, определяя показания к спленэктомии (как в виде самостоятельной операции, так и в сочетании со спленоренальным шунтированием) или эмболизации селезеночной артерии [10, 14, 17].

В данной работе на основании собственного опыта мы попытались оценить гематологические и гемодинамические последствия различных хирургических вмешательств и связь тромбоцитопении с риском пищеводных кровотечений у пациентов с синдромом портальной гипертензии.

Материал и методы

В исследование включены 50 оперированных больных с синдромом портальной гипертензии: 26 (52%) мужчин и 24 (48%) женщины в возрасте от 6 до 67 лет, средний возраст $23,9 \pm 16,26$ лет. У 34 (68%) был внепеченочный, у 16 (32%) внутрипеченочный характер блока портального кровотока. В зависимости от типа оперативного вмешательства больные разделены на четыре группы. В I группу включены 8 (16%) пациентов, которым была выполнена изолированная спленэктомия в связи с наличием у 3 тотального тромбоза воротной системы и у 5 больных с циррозом печени выраженного цитопенического синдрома. Во II группу включены 10 (20%) больных с гиперспленизмом при наличии условий для спленоренального шунтирования, которым была выполнена спленэктомия в сочетании с проксимальным спленоренальным анастомозом. В III группу включены 16 (32%) больных, которым был выполнен один из вариантов пор-

системного шунтирования без удаления селезенки: в 13 случаях мы использовали мезентерикокавальный анастомоз бок-в-бок, в 2 случаях – портокавальный анастомоз бок-в-бок и в 1 случае – спленоренальный анастомоз бок-в-бок. В IV группу вошли 16 (32%) пациентов со спленэктомией в анамнезе, у которых был также выполнен один из вариантов портосистемного шунтирования: в 15 случаях мы использовали мезентерикокавальный анастомоз, в 1 случае – H-образный мезентерикокавальный шунт с использованием PTFE-протеза Gore-Tex 8 мм.

Предоперационное обследование всех больных помимо стандартных клинических, лабораторных и инструментальных исследований включало в себя ангиографические методы (венопатографию, мезентерикопортографию, целиакографию, спленопортографию в различных сочетаниях) с целью точной локализации уровня блока портального кровотока и определения наличия условий для сосудистой реконструкции. Всем больным интраоперационно осуществлялся контроль портосистемного градиента с использованием мониторов Eagle 4000 (Marquette Hellige) через катетеры, установленные в нижней полой вене трансфemorально и в одной из вен брыжейки тонкой кишки. Уровень тромбоцитов периферической крови исследовался на анализаторе Micros 60 (ABX Diagnostics) до операций, на 1-е и 5-е сутки послеоперационного периода.

Статистическая обработка данных произведена с использованием программного комплекса SPSS 11.5 (SPSS, Chicago, Illinois, USA). Достоверность различий портосистемного градиента и количества форменных элементов крови в группах определяли с использованием парного *t*-теста Стьюдента, различия считали значимыми при $p < 0,05$. Межгрупповые различия оценивали с использованием однофакторного дисперсионного анализа, апостериорного теста множественного сравнения средних Дункана со стандартным значением $p = 0,05$ и *t*-теста для независимых выборок, различия в котором считали значимыми при $p < 0,05$. Достоверность различия вероятности развития тромбоза портосистемного шунта оценивали с помощью двустороннего варианта точного теста Фишера. Анализ зависимостей выполняли с использованием коэффициента корреляции Пирсона и простого регрессионного анализа. Все данные представлены как $M \pm SD$, где *M* – среднее, *SD* – стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Исходное количество тромбоцитов в I, II, III и IV группах составило $148,18 \pm 100,489$, $66,54 \pm 22,439$, $128,16 \pm 65,369$, $364,94 \pm 133,00 \times 10^9/\text{л}$ соответственно (рис. 1).

При исследовании межгрупповых различий однофакторный дисперсионный анализ дает значимый результат ($p < 0,001$), а тест множественного сравнения средних выделяет две гомогенные подгруппы, одна из которых включает всех пациентов с сохраненной селезенкой (то есть группы I, II и III), а другая – всех пациентов с удаленной селезенкой (то есть группу IV). При анализе с использованием *t*-теста для независимых выборок количество тромбоцитов у пациентов IV группы значимо выше,

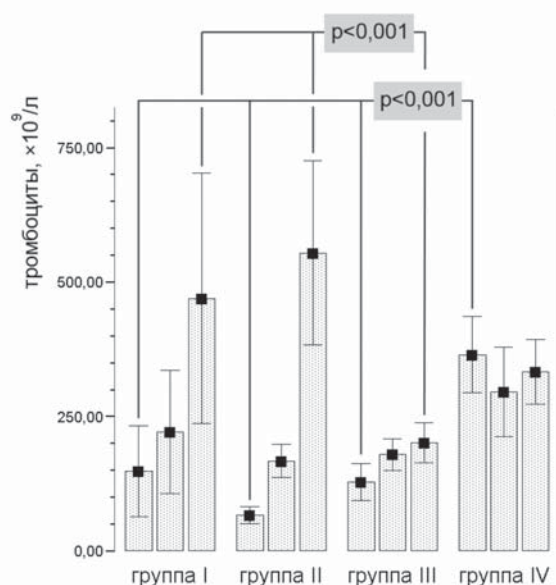


Рис. 1. Изменения количества тромбоцитов после операций. Для каждой группы первый столбец – до операций, второй столбец – первые сутки после операций, третий столбец – пятые сутки после операций

чем у пациентов, у которых селезенка сохранена (больные из остальных групп): $364,94 \pm 133,00$ и $114,75 \pm 72,691 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, $p < 0,001$. Это подтверждает секвестрационную роль селезенки в генезе тромбоцитопении. Среднее количество тромбоцитов у больных с циррозом печени без спленэктомии в анамнезе несколько ниже, но значимо не отличается от уровня у аналогичных пациентов с внепеченочной окклюзией воротной вены: $108,5 \pm 77,55$ и $119,7 \pm 16,14 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, $p = 0,661$. Как демонстрируют результаты I и II групп, спленэктомия приводит к значительному росту тромбоцитов в послеоперационном периоде и развитию тромбоцитоза. В III группе исходные значения тромбоцитов, равно как и значения 1 суток, достоверно не отличаются от показателей I и II групп ($p = 0,318$ и $p = 0,669$ соответственно). Однако на 5-е сутки исходная тромбоцитопения, наблюдающаяся в I, II и III группах, не переходит в тромбоцитоз при портосистемном шунтировании с сохранением селезенки, в отличие от первых двух групп, где выполнена спленэктомия. Уровень тромбоцитов к этому времени в группе III значимо ниже, чем в группах I и II: $201,0 \pm 70,35$, $469,6 \pm 278,79$ и $554,4 \pm 239,69 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, $p < 0,001$. Результаты IV группы свидетельствуют об отсутствии достоверных изменений уровня тромбоцитов у больных с ранее удаленной селезенкой. Таким образом, факт удаления селезенки оказывает существенное влияние на уровень тромбоцитов. Портосистемное шунтирование с сохранением селезенки позволяет эффективно корригировать проявления гиперспленизма, не приводя к развитию тромбоцитоза.

Исходный портосистемный градиент в I, II, III и IV группах составил $25,0 \pm 4,90$, $24,7 \pm 5,44$, $23,7 \pm 6,44$ и $21,6 \pm 5,23$ мм рт. ст. соответственно. На рисунке 2 хоро-

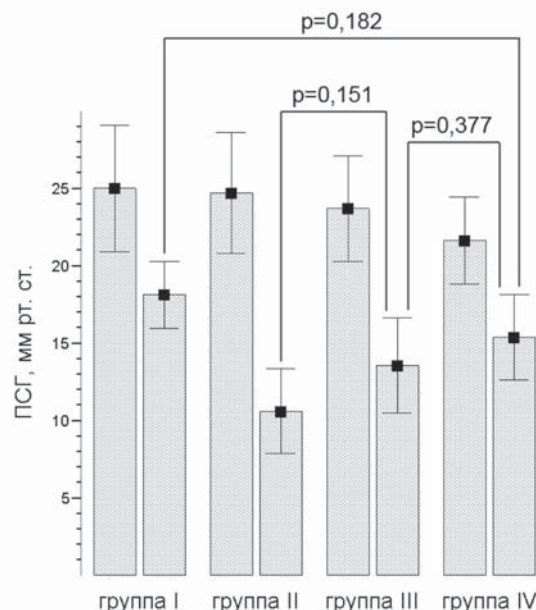


Рис. 2. Изменения уровня портосистемного градиента (ПСГ) в группах. Для каждой группы первый столбец – до операций, второй – после операций

шо видно, что группы достоверно не отличались друг от друга по данному признаку, дисперсионный анализ дает незначимый результат: $p = 0,435$. Основной целью коррекции синдрома портальной гипертензии является предупреждение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода. Доказано, что они не развиваются при портосистемном градиенте менее 12 мм рт. ст. [15]. В этой связи следует обратить внимание на IV группу, в которую вошли пациенты с удаленной селезенкой: спленэктомия, которая была выполнена этим пациентам ранее, не привела к поставленной цели, т.е. не снизила портосистемный градиент в отдаленном послеоперационном периоде. Подтверждением тому является тот факт, что все пациенты из этой группы имели как минимум один рецидив кровотечения после спленэктомии.

Уровень портосистемного градиента статистически значимо ($p < 0,001$) снизился во всех группах по сравнению с исходным и составил $18,1 \pm 2,56$; $10,6 \pm 3,81$; $13,6 \pm 5,76$ и $15,4 \pm 5,21$ мм рт. ст. в I, II, III и IV группах соответственно (рис. 2).

При анализе этих показателей дисперсионный анализ дает значимый результат ($p = 0,013$), а тест множественного сравнения средних выделяет три гомогенные подгруппы. При этом можно констатировать, что показатели конечного портосистемного градиента минимальны во II группе и достоверно не отличаются от показателей III группы. Максимальные значения портосистемного градиента отмечены в I группе, и достоверно не отличаются от показателей IV группы. Промежуточные значения портосистемного градиента зафиксированы в IV группе, но они достоверно не отличаются от показателей III группы. Таким образом, этот анализ позволяет сделать следующие выводы. Во-первых, изолированная спле-

нэктомия не приводит к целевому снижению портосистемного градиента. Во-вторых, шунтирование с сохранением селезенки сопровождается хорошим декомпрессивным эффектом, сопоставимым и достоверно не отличающимся от декомпрессивного эффекта спленэктомии в сочетании со спленоренальным анастомозом. И, наконец, портосистемное шунтирование у больных с удаленной селезенкой приводит к менее выраженному снижению портосистемного градиента, чем у больных с сохраненной селезенкой, что соответственно увеличивает риск рецидивов кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода в послеоперационном периоде. Действительно, наибольшее количество тромбозов шунтов (7) было зафиксировано в IV группе, в 3 случаях это привело к рецидивам кровотечений. У

всех этих пациентов с внепеченочной окклюзией воротной вены селезенка была удалена в раннем детском возрасте в других лечебных учреждениях. Во II группе было зафиксировано 2 случая тромбоза спленоренального анастомоза, один из них наступил во время беременности у пациентки с предпеченочным блоком портального кровотока. В III группе тромбозы шунтов в отдаленном послеоперационном периоде не зафиксированы. Мы исследовали влияние факта спленэктомии в анамнезе на вероятность тромбоза сформированного портосистемного шунта, сравнив отслеженные результаты пациентов из III и IV групп при помощи двустороннего варианта точного критерия Фишера. При этом группа IV (пациенты с удаленной селезенкой) значительно отличалась от группы III более высокой частотой тромбозов в послеоперационном периоде ($p=0,01$). Применительно к внепеченочной портальной гипертензии это означает, что наличие спленэктомии в анамнезе существенно ухудшает прогноз, так как при выполнении радикальной для данной формы заболевания шунтирующей операции увеличивается риск тромбоза шунта в послеоперационном периоде. Более того, спленэктомия в большинстве случаев приводит к тромбозу селезеночной вены – гемодинамичес-

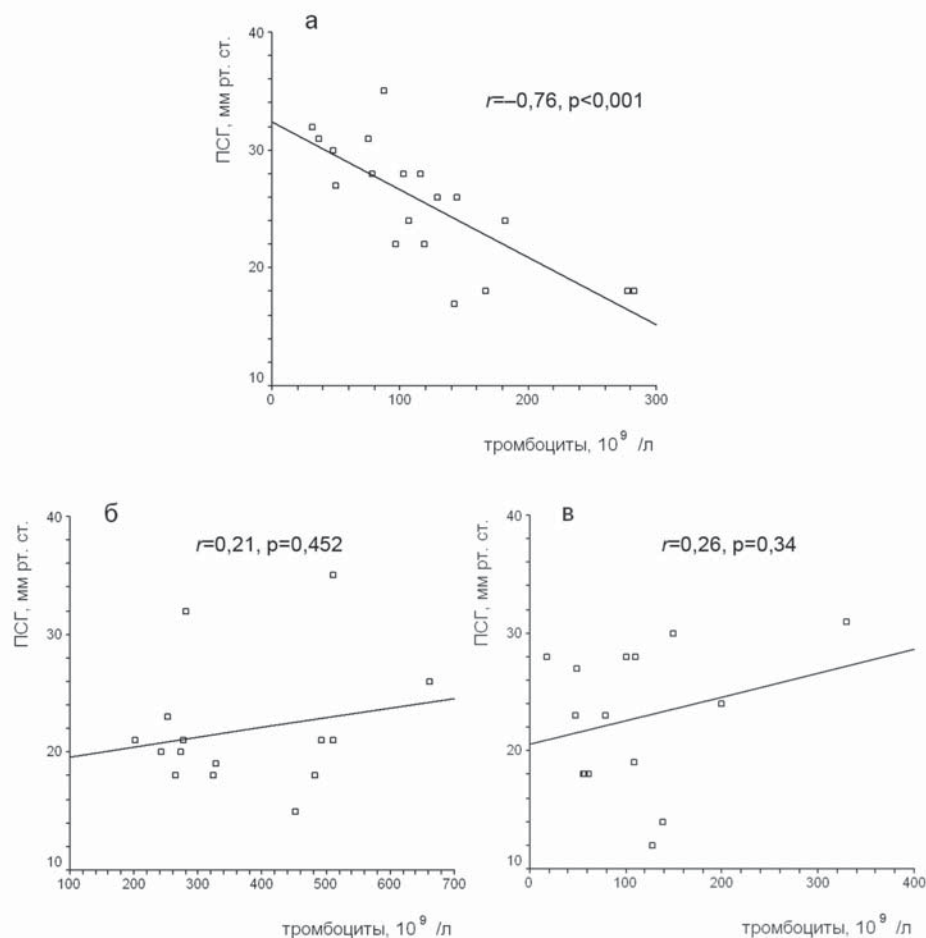


Рис. 3. Корреляции между портосистемным градиентом и количеством тромбоцитов: А – у больных с предпеченочным блоком без спленэктомии в анамнезе, Б – у больных с предпеченочным блоком и спленэктомией в анамнезе, В – у больных с внутрипеченочным блоком

ки значимого притока, который можно использовать для шунтирования [18].

Для оценки зависимости уровня тромбоцитопении от величины портосистемного градиента мы изучили корреляцию этих параметров в группах больных с пред- и внутрипеченочными блоками (рис. 3).

При исследовании влияния портосистемного градиента на количество тромбоцитов у больных с предпеченочным блоком без спленэктомии в анамнезе (т.е. пациенты из I, II и III групп) установлена следующая закономерность: чем выше портосистемный градиент, тем ниже уровень тромбоцитов периферической крови, коэффициент корреляции Пирсона составил $r=-0,76$, $p<0,001$. При аналогичном анализе у больных с предпеченочным блоком со спленэктомией в анамнезе (из IV группы) достоверной зависимости не установлено: $r=0,21$, $p=0,452$. Такая же картина наблюдается у больных с циррозом печени без спленэктомии в анамнезе (из I, II, III групп): $r=0,26$, $p=0,34$. Зависимость уровня тромбоцитов от величины портосистемного градиента у пациентов с циррозом печени и спленэктомией в анамнезе не может быть анализирована в нашем исследовании, так как мы оперировали лишь одного такого пациента.

Мы не нашли аналогичных работ, в которых бы анализировалась зависимость тромбоцитопении от величины портосистемного градиента. Луса А. и соавт. [9] показали значимую прямую корреляцию портосистемного градиента и объема селезенки, вычисленного с использованием 3D-реконструкций компьютерных томограмм у больных с циррозом печени ($r=0,66$, $p=0,007$). Следовательно, чем выше уровень портосистемного градиента, тем выраженнее спленомегалия. Если предположить, что тромбоцитопения определяется лишь секвестрацией тромбоцитов в селезенке, то логичным следствием является тезис об обратной зависимости уровня тромбоцитов от величины портосистемного градиента. Однако наши данные свидетельствуют о такой зависимости лишь в случае предпеченочного блока портального кровотока, то есть у пациентов с портальной окклюзией без печеночной недостаточности. В случае внутрипеченочного блока на фоне цирроза печени зависимости уровня тромбоцитов от портосистемного градиента мы не обнаружили. Следовательно, наши результаты подтверждают данные предыдущих исследований о преимущественном влиянии других факторов на развитие тромбоцитопении при циррозе печени, а именно дефицита тромбопоэтина, миелосупрессии, вызванной вирусами гепатита, присутствия антитромбоцитарных антител [7, 12, 13]. Ранее была доказана прямая зависимость степени варикозного расширения вен пищевода и вероятности развития кровотечения от величины портосистемного градиента [6, 16]. То есть, чем выше портосистемный градиент, тем выше риск кровотечения, это вполне логично и не вызывает сомнений. В 2003 г. было предложено использовать тромбоцитопению в качестве независимого неинвазивного предиктора наличия значительного варикозного расширения вен пищевода и высокого риска кровотечения [14]. Позднее Burton J.R. и соавт., используя регрессионный анализ, показали, что большинство пациентов с циррозом печени Child-Pugh B-C имеют тромбоцитопению менее $90 \times 10^9/\text{л}$ [2]. Для того чтобы уточнить возможность предсказания вероятности развития кровотечений на основании уровня тромбоцитов периферической крови, мы оценили связь между количеством тромбоцитов и величиной портосистемного градиента при помощи простого регрессионного анализа у больных без спленэктомии в анамнезе. В результате в группе больных с внутрипеченочным блоком мы этой связи не обнаружили: $R^2=0,069$, $p=0,343$. Напротив, в группе больных с предпеченочным блоком связь между тромбоцитопенией и портосистемным градиентом существует: $R^2=0,577$, $p<0,001$. Таким образом, наши результаты несколько противоречат данным предыдущих авторов, на основании их можно заключить, что уровень тромбоцитопении является неинвазивным предиктором развития кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода при синдроме портальной гипертензии лишь у больных с предпеченочным блоком портального кровотока. Следовательно, наличие тромбоцитопении у больных с внепеченочной окклюзией воротной вены а priori должно являться показанием к декомпрессивному шунтированию. У больных с циррозом печени, напротив, тромбоцитопения не является предиктором развития кровотечений из

варикозно расширенных вен пищевода и не должна рассматриваться как дополнительный фактор в пользу спленэктомии при наличии цитопенического синдрома.

Заключение

Тромбоцитопения – феномен, часто наблюдающийся при синдроме портальной гипертензии, который может использоваться как прогностический фактор риска кровотечений из вен гастроэзофагального коллектора при внепеченочной портальной гипертензии, но не при циррозе печени. Спленэктомия, не являясь адекватным вмешательством при синдроме портальной гипертензии, ухудшает отдаленные результаты шунтирующих операций. Тромбоцитопения не должна являться показанием к спленэктомии, для ее коррекции достаточно нормализации портосистемного градиента путем шунтирования.

Литература

1. Ерамишанцев А.К., Лебезев В.М. Эволюция хирургии внепеченочной портальной гипертензии // Хирургия. – 1998. – № 6. – С. 29–32.
2. Burton J.R. Jr., Liangpunsakul S., Lapidus J. et al. Validation of a multivariate model predicting presence and size of varices // J. Clin. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 41. – P. 609–615.
3. Carbonell N., Pauwels A., Serfaty L. et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades // Hepatology. – 2004. – Vol. 40. – P. 652–659.
4. D'Amico G., De Franchis R. Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators // Hepatology. – 2003. – Vol. 38. – P. 599–612.
5. De Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 33. – P. 846–852.
6. Garcia-Tsao G., Groszmann R.J., Fisher R.L. et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding // Hepatology. – 1985. – Vol. 5. – P. 419–424.
7. Giannini E.G. Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment options // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 23. – P. 1055–1065.
8. Giannini E.G., Savarino V. Thrombocytopenia in liver disease // Curr. Opin. Hematol. – 2008. – Vol. 15. – P. 473–480.
9. Luca A., Miraglia R., Caruso S. et al. Effects of splenic artery occlusion on portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension // Liver Transplant. – 2006. – Vol. 12. – P. 1237–1243.
10. Ohmoto K., Yamamoto S. Prevention of variceal recurrence, bleeding, and death in cirrhosis patients with hypersplenism, especially those with severe thrombocytopenia // Hepatogastroenterology. – 2003. – Vol. 50. – P. 1766–1769.
11. Peck-Radosavljevic M. Hypersplenism // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2001. – Vol. 13. – P. 317–323.
12. Pockros P.J., Duchini A., McMillan R. et al. Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97. – P. 2040–2045.
13. Rios R., Sangro B., Herrero I. et al. The role of thrombopoietin in the thrombocytopenia of patients with liver cirrhosis // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100. – P. 1311–1316.
14. Thomopoulos K.C., Labropoulou-Karatza C., Mimidis K.P. et al. Non-invasive predictors of the presence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis // Dig. Liver. Dis. – 2003. –

- Vol. 35. – P. 473–478.
15. Vorobioff J., Groszmann R.J., Picabea E. et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-years prospective study // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 111. – P. 701–709.
16. Wadhawan M., Dubey S., Sharma B.C. et al. Hepatic venous pressure gradient in cirrhosis: correlation with the size of varices, bleeding, ascites, and child's status // Dig. Dis. Sci. – 2006. – Vol. 51. – P. 2264–2269.
17. Watanabe Y., Horiuchi A., Yoshida M. et al. Significance of laparoscopic splenectomy in patients with hypersplenism // World J. Surg. – 2007. – Vol. 31. – P. 549–555.
18. Yoshida M., Watanabe Y., Horiuchi Y. et al. Portal and splenic venous thrombosis after splenectomy in patients with hypersplenism // Hepatogastroenterology. – 2009. – Vol. 56. – P. 538–541.

Поступила 20.06.2010