

УЧЕБНОЕ
ПОСОБИЕ

Ч.С. Павлов, М.Ч. Семенистая, А.В. Мамонов

ЗАБОЛЕВАНИЯ СОСУДОВ ПЕЧЕНИ

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Министерство науки и высшего образования РФ

Рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные программы высшего образования подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.28 «Гастроэнтерология», 31.08.49 «Терапия» и 31.08.54 «Общая врачебная практика (семейная медицина)»

Регистрационный номер рецензии 048 от 18 марта 2021 года



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2022

СОДЕРЖАНИЕ

Участники издания	5
Список сокращений и условных обозначений	6
Введение	7
1. Эпидемиология и патогенез заболеваний сосудов печени	8
1.1. Этиология	9
Врожденная и приобретенная тромбофилия	10
Методы диагностики этиологии заболеваний сосудов печени	12
1.2. Клинические рекомендации и принципы коррекции нарушений коагуляции при хронических заболеваниях печени	14
2. Основные нозологические формы хронических заболеваний, сопровождающиеся поражением сосудов печени. Патогенез, клиническая картина, инструментальные методы диагностики, лечение, клинические рекомендации	17
2.1. Синдром Бадда–Киари	17
Диагноз синдрома Бадда–Киари	19
Лечение	19
2.2. Острый тромбоз воротной вены (не связанный с циррозом и злокачественными новообразованиями)	23
Клиническая картина	23
Диагностика	24
Лечение	25
Прогноз	26
2.3. Внепеченочная обструкция воротной вены (не связанная с циррозом и злокачественными новообразованиями)	27
Клиническая картина	27
Исходы	28
Диагностика	28
Лечение	30
Профилактика осложнений внепеченочной обструкции воротной вены	30
3. Антикоагулянтная терапия у пациентов с поражением печени	32
3.1. Гепарины	32
3.2. Антагонисты витамина К	33
3.3. Прямые антикоагулянты для приема внутрь	34

4. Миелопролиферативные заболевания и тромбоз сосудов печени	36
4.1. Rh-негативные миелопролиферативные заболевания. Определение, классификация	36
4.2. Этиология и патогенез Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний	37
Фазы первичного миелофиброза	39
4.3. Истинная полицитемия	39
Клиническая картина.	39
4.4. Эссенциальная тромбоцитемия	41
Клинические проявления эссенциальной тромбоцитемии . . .	41
Трансформация истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии в миелофиброз	42
4.5. Первичный миелофиброз	44
4.6. Тромбогеморрагические осложнения и их лечение у больных миелопролиферативными заболеваниями	46
5. Тромбофилии	48
5.1. Генетически обусловленный дефицит естественных антикоагулянтов	48
5.1.1. Антитромбин III (SERPINC1)	48
5.1.2. Протеин С (SERPINA5).	50
5.1.3. Протеин S.	52
5.2. Генетически обусловленные изменения естественных прокоагулянтов.	53
5.2.1. Протромбин, мутация гена P20210A	53
5.2.2. Фактор V (Проакцелерин), Лейденская мутация (полиморфизм 1691 G- >A гена F5).	55
6. Портальная билиопатия	57
Лечение портальной билиопатии.	59
7. Рекомендуемая литература.	61
8. Тестовые задания.	62
9. Эталоны ответов	72
10. Клинические задачи	73

1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОСУДОВ ПЕЧЕНИ

Все чаще в клинической практике мы сталкиваемся с тромбозами внутренних вен, которые могут проявляться либо осложнением хронического заболевания печени (как правило, цирроз с гепатоцеллюлярной карциномой или без), либо первичной самостоятельной формой сосудистого заболевания печени.

К наиболее часто встречающимся и наиболее изученным заболеваниям этой группы относятся:

- синдром Бадда–Киари (СБК);
- нециротический тромбоз воротной вены (ТВВ);
- внепеченочная обструкция воротной вены (ВОВВ);
- идиопатическая портальная гипертензия;
- синдром обструкции синусоидов;
- мальформации сосудов печени при наследственной геморрагической телеангиэктазии;
- ТВВ при циррозе печени.

Гиперкоагуляция определяется как прокоагулянтный дисбаланс из-за повышения уровня факторов свертывания в плазме, не компенсируемых естественными антикоагулянтами. Это происходит при физиологических состояниях, таких как беременность, а также при приобретенных состояниях, таких как послеоперационный период, длительная иммобилизация, прием эстрогенов, воспалительные/инфекционные заболевания, антифосфолипидный синдром и рак. Гиперкоагуляция также встречается при наследственных состояниях, таких как мутация в генах, кодирующих фактор V и фактор II, или реже из-за дефицита антикоагулянтных факторов — протеина C, протеина S и антитромбина.

Тромбофилия, склонность к венозной тромбоемболии из-за гиперкоагуляции, является значимым фактором риска тромбоза внутренних вен у пациентов с первичными сосудистыми заболеваниями печени.

1.1. ЭТИОЛОГИЯ

Таким образом, все факторы риска образования тромбозов вен внутренних органов (ТВВО), к которым относится СБК и ТВВ, можно разделить на местные и системные.

▶ Местные факторы:

- солидные злокачественные новообразования или кисты (в том числе эхинококковые), сдавливающие венозный тракт;
- злокачественные новообразования печени и желчных путей;
- абдоминальные операции;
- инфекции и воспаление в брюшной полости;
- у новорожденных — катетеризация пупка;
- мембранозная обструкция нижней полой вены.

▶ Системные факторы:

◇ Тромбофилия:

- врожденная;
- приобретенная.

◇ Миелопролиферативные заболевания.

◇ Гормональные факторы:

- пероральная контрацепция;
- беременность.

◇ Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ).

◇ Другие системные факторы, например антифосфолипидный синдром (антитела к фосфолипидам).

Необходимо помнить о том, что этиология СБК и ТВВ многофакторна. Сочетание двух и более врожденных или приобретенных протромботических факторов имеет место у 46% пациентов с СБК и у 10% — с ТВВ. ТВВ часто является осложнением цирроза печени, но при ТВВ дополнительный протромботический фактор обнаруживался у 36% больных с местным фактором риска. При СБК 18% пациентов имели три фактора риска. У более 60% больных ТВВО с врожденной тромбофилией был найден дополнительный фактор риска.

Врожденная и приобретенная тромбофилия

Тромбофилия — состояния, связанные с повышенным риском тромбоза вен и характеризующиеся повышенной свертываемостью крови.

Повышенный риск ТВВО связан с:

- ▶ врожденной недостаточностью естественных ингибиторов свертывания;
- ▶ повышенным уровнем факторов свертывания и мутациями генов этих факторов.

Врожденная недостаточность естественных ингибиторов свертывания:

- ▶ дефицит антитромбина (АТ) у 5% как при СБК, так и при ТВВ;
- ▶ дефицит протеина С (ПС) — 4–20% при СБК и 0–7% при ТВВ;
- ▶ дефицит протеина S (ПС) — 0–7% при СБК и 0–30% при ТВВ.

Недостаточность данных факторов свертывания считается этиологическим фактором СБК и ТВВ и должна включаться в диагностический поиск при ТВВО.

Распространенность врожденной недостаточности антитромбина, протеинов С и S у пациентов с ТВВО трудно оценить из-за низкого синтеза этих веществ в печени у таких лиц. Диагноз недостаточности протеинов С и S маскируется лечением антагонистами витамина К (АВК).

Повышение уровня факторов свертывания и мутации генов этих факторов:

- ▶ Лейденская мутация (ЛМ) гена фактора V (полиморфизм 1691 G- >A гена F5);
- ▶ мутация гена протромбина 20210A (полиморфизм 20210 G- >A гена протромбина).

У пациентов с СБК Лейденская мутация встречается от 7 до 32%. Большинство этих пациентов — гетерозиготные носители, хотя иногда встречаются и гомозиготные носители. Гомозиготы имеют намного больший риск тромбоза глубоких вен, но для ТВВО это не подтверждено. Распространенность Лейденской мутации при ТВВ ниже — 3–9%.

Таким образом, лабораторный скрининг на тромбофилию должен включать:

- ▶ функциональный тест на резистентность к активированному протеину С;
- ▶ генотипирование фактора V;
- ▶ генетический поиск для мутации G1691A (FV Leiden);
- ▶ изменение гена фактора II для мутации G20210A;
- ▶ измерение антитромбина;
- ▶ измерение протеина С и протеина S;
- ▶ анализ фактора VIII;
- ▶ определение уровня гомоцистеина;
- ▶ анализы на антифосфолипидные антитела.

Необходимо отметить, что высокие уровни факторов IX и XI скорее являются приобретенными, чем унаследованными, они также были идентифицированы как маркеры тромбофилии, но их включение в скрининг тромбофилии в настоящее время не рекомендовано.

Еще одним фактором развития ТВВО являются миелопролиферативные заболевания (МПЗ).

МПЗ — это нарушения со стороны клональных гемопоэтических стволовых клеток, характеризующиеся избыточной выработкой зрелых и функциональных гранулоцитов, эритроцитов и/или тромбоцитов. Одно из основных осложнений МПЗ — возникновение тромбозов вен и артерий, вызванных повышенной агрегацией тромбоцитов и образованием тромбина.

Ранее считалось, что МПЗ имеют место у 30–40% пациентов с СБК или ТВВ.

Диагноз МПЗ ставится на основе ряда критериев, включая характерные изменения клеток периферической крови (повышенный уровень гемоглобина, тромбоцитоз) и костного мозга. Однако при портальной гипертензии, приводящей к гиперспленизму и гемодилюции, характерные тромбоцитоз и эритроцитоз могут маскироваться.

В настоящее время убедительно доказано, что мутация гена JAK2 V617F играет основную роль в диагностике МПЗ. Она присутствует почти у всех пациентов с истинной полицитемией (ИП) и у 50% с первичным миелофиброзом (ПМФ), проявляющимся тромбоцитопенией. Мутация гена JAK2 V617F обнаружена у большого количества больных с СБК и ТВВ.

К другим этиологическим факторам относится пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ).

ПНГ — редкое приобретенное гематологическое нарушение со стороны гемопоэтических стволовых клеток, имеющее тесную связь с СБК.

ПНГ выявлена у 9–19% пациентов с СБК, а при ТВВ — у 0–2%. Точный механизм развития ТВВО пока неизвестен. Больные ПНГ с более 60% гранулоцитов в популяции клеток, по-видимому, имеют больший риск тромбоза. Исследование на ПНГ должно проводиться в плановом порядке у всех пациентов с СБК, а также с ТВВ.

Аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания кишечника, васкулиты, саркоидоз и заболевания соединительной ткани также могут быть связаны с ТВВО, как и болезнь Бехчета (чаще в Средиземноморье).

К другим редким причинам ТВВО относятся цитомегаловирусная инфекция и целиакия.

Факторами риска ТВВО считают также гормональные факторы, в том числе прием пероральных контрацептивов и беременность. Показано, что прием пероральных контрацептивов связан с повышением риска СБК как минимум вдвое.

Методы диагностики этиологии заболеваний сосудов печени

Диагностика основного этиологического фактора развития тромботических осложнений очень важна, поскольку это может иметь терапевтическое или прогностическое значение.

Список лабораторных инструментов для оценки наиболее частых наследственных или приобретенных протромботических состояний при заболеваниях печени представлен в табл. 1.

Таблица 1. Наследственные и приобретенные протромботические состояния, лабораторная диагностика

Фактор риска развития тромбоза	ТВВ	СБК	Диагностика
Миелопролиферативное заболевание	30–40%	40–50%	Гиперспленизм и гемодилуция из-за портальной гипертензии маскируют аномальное количество клеток крови; обнаружение мутации V617F JAK2; у пациентов с отрицательным результатом следует рассмотреть возможность проведения биопсии костного мозга; другие мутации JAK2 (экзон 12) или МПЗ обнаруживаются редко
Фактор V	6–32%	6–32%	Функциональный тест: устойчивость к активированному белку C; генетический подтверждающий тест: мутация FVG1691A
Мутация гена фактора II	14–40%	5–7%	Мутация G20210A
Первичная недостаточность протеина C	0–26%	10–30%	Пониженный уровень активности протеина C интерпретируется только при нормальном уровне факторов свертывания крови; для подтверждения наследственной недостаточности необходим положительный результат у ближайшего родственника
Первичная недостаточность протеина S	2–30%	7–20%	Пониженный уровень протеина S интерпретируется только при нормальном уровне факторов свертывания крови; для подтверждения наследственной недостаточности необходим положительный результат у ближайшего родственника
Первичная недостаточность анти-тромбина	0–26%	0–23%	Пониженные уровни белковой анти-тромбиновой активности можно интерпретировать только при нормальных уровнях факторов свертывания крови; для подтверждения наследственной недостаточности необходим положительный результат у ближайшего родственника

Окончание табл. 1

Гипергомоцистеинемия	12–22%	37 %	Часто сложно установить; необходим высокий уровень в сыворотке крови до тромботического заболевания; гомозиготный полиморфизм C677T и/или уровни витамина B12 и фолиевой кислоты могут быть использованы
Недавнее использование оральных контрацептивов	12%	6–60%	История болезни
Антифосфолипидный синдром	6–19%	4–25%	Высокие уровни антикардиолипидных антител, или волчаночного антикоагулянта, или антител против бета-2-гликопротеина 1
Пароксизмальная ночная гемоглобурия	0–2%	0–4%	Обнаружение CD55- и CD59-дефицитного клона с помощью проточной цитометрии

1.2. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ КОАГУЛЯЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Наличие протромботических нарушений может влиять на продолжительность лечения антикоагулянтами у пациентов с тромбозом портальной вены.

Необходимость пожизненного лечения пациентов с СБК антикоагулянтами зависит от тяжести заболевания.

Лицам с острым тромбозом портальной вены антикоагулянтная терапия назначается в течение 6 мес (необходимо учитывать основное заболевание, возможна долгосрочная терапия).

Продолжительность антикоагулянтной терапии сильно зависит от риска повторного тромбоза.

Современные рекомендации предлагают длительную терапию антикоагулянтами только при наличии явных факторов риска повторного тромбоза, таких как гомозиготная Лейденская мутация и вариант гена протромбина. Некоторые исследователи утверж-

дают, что дефекты, связанные с тромбозами, имеют неопределенную прогностическую роль для рецидива.

Необходимо проведение генетического обследования других членов семьи при выявлении у пациента мутаций, предрасполагающих к тромбофилическому статусу.

При ТВВО на фоне МПЗ антикоагулянтную терапию АВК следует назначать бессрочно. Почти все пациенты с МПЗ в настоящее время получают ацетилсалициловую кислоту (Аспирин[®]). Однако необходимо ли добавлять ацетилсалициловую кислоту (Аспирин[®]) к лечению ТВВО у больных МПЗ, получающих АВК, пока неизвестно. Потенциальное преимущество ацетилсалициловой кислоты (Аспирина[®]) у пациентов с ТВВ и МПЗ отмечено в ретроспективных исследованиях, но этот факт нуждается в проверке в проспективных исследованиях.

Больные МПЗ должны получать антипролиферативную терапию, в частности интерферон альфа или гидроксимочевину для нормализации показателей крови. При истинной полицитемии целевое значение гематокрита должно быть менее 45%.

Диагноз первичной ПНГ у больных ТВВО может иметь важное значение для подбора терапии. Таким пациентам может быть показано длительное лечение экулизумабом.

Клинические рекомендации EASL: заболевания сосудов печени, 2018 г.

1. Необходимо обследовать пациентов с СБК и ТВВ на местные и системные протромботические факторы. Выявление одного фактора риска не отменяет поиска других.

2. Диагностический поиск включает выявление врожденных и приобретенных факторов склонности тромбозу, МПЗ, ПНГ и аутоиммунных заболеваний.

3. Необходимо обследовать пациентов с СБК и ТВВ на факторы риска, включая воспалительные заболевания и злокачественные новообразования брюшной полости.

4. Скрининг на склонность к тромбозам должен включать протейн S, протейн C и уровень антитромбина, Лейденскую мутацию, вариант гена G20210A и АФА. При положительном результате на АФА анализ следует повторить через 12 нед.

5. На МПЗ необходимо обследовать пациентов с ТВВО и людей с нормальными показателями крови путем теста на мутацию *JAK2 V617F*. При отрицательном результате необходимо провести скрининг на мутацию гена *CALR*; если и он окажется отрицательным, возможно гистологическое исследование костного мозга. Пациентов следует направлять к гематологу.

6. Необходимо правильно лечить основное заболевание. При наличии МПЗ у больных ТВВО антикоагулянтную терапию назначают бессрочно.