

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПАРЦИАЛЬНОЙ ЭМБОЛИЗАЦИИ СЕЛЕЗЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.Л. НИКИШИН^{1,3}, С.Н. КОЗЛОВ², И.В. АЛЬТМАН¹, С.И. САВОЛЮК³, И.И. АЛЬ-КАШКИШ¹

¹ ГУ «Научно-практический Центр эндоваскулярной нейрорентгенохирургии НАМН Украины», г. Киев

² Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

³ Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

***Conflict of Interest Statement (We declare that we have no conflict of interest).**

*Заява про конфлікт інтересів (Ми заявляємо, що у нас немає ніякого конфлікту інтересів).

*Заявление о конфликте интересов (Мы заявляем, что у нас нет никакого конфликта интересов).

***No human/animal subjects policy requirements or funding disclosures.**

*Жодний із об'єктів дослідження (людина/тварина) не підпадає під вимоги політики щодо розкриття інформації фінансування.

*Ни один из объектов исследования не подпадает под политику раскрытия информации финансирования.

***Date of submission — 01.09.18**

*Дата подачі рукопису — 01.09.18

*Дата подачи рукописи — 01.09.18

***Date of acceptance — 14.11.18**

*Дата ухвалення — 14.11.18

*Дата одобрения к печати — 14.11.18

Представлен современный взгляд на проблему применения парциальной эмболизации селезеночной артерии у пациентов с портальной гипертензией. Анализ литературных источников выявил, что редукция селезеночного кровотока является эффективным методом коррекции портальной гипертензии. Предложены методики выполнения такой редукции, при этом выбор оптимальной методики остается предметом дискуссий. Инфаркты селезенки более 70 % объема органа могут приводить к абсцессу селезенки. Если объем эмболизированной ткани составляет менее 50 %, то клинический эффект может быть недостаточным. Сочетание парциальной эмболизации селезеночной артерии с эндоскопическими и медикаментозными методами эффективно в лечении гастроэзофагальных кровотечений, обусловленных портальной гипертензией. Количество, качество и масштаб исследований по данной проблеме недостаточны. Необходимо провести многоцентровые международные исследования с большой выборкой для определения места упомянутой методики в лечении пациентов с портальной гипертензией.

Ключевые слова: эмболизация селезеночной артерии; портальная гипертензия; цирроз печени; трансплантация печени; варикоз вен пищевода; гиперспленизм; спленомегалия.

DOI 10.26683/2304-9359-2018-4(26)-89-95

Несмотря на прогресс в медицинских технологиях, увеличение количества трансплантации печени в мире, применение современных эндоскопических и эндоваскулярных вмешательств с целью коррекции портальной гипертензии, продолжают поиски способов эффективного лечения осложненной портальной гипертензии. Одной из возможных методик является редукция кровотока по селезеночной артерии (парциальная эмболизация селезеночной артерии (ПЭСА)), что вызывает снижение давления в портальной системе и уменьшает проявления гиперспленизма, характерного для синдрома портальной гипертензии.

История метода

Первое сообщение о лечении пациента с портальной гипертензией, осложненной рецидивирующим кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода, относится к 1973 г., когда F.E. Maddison [1] ввел аутокотромб в селезеночную артерию и получил положительный результат. В 1979 г. D.G. Spigos с соавт. [2] сообщили об успешном опыте лечения 6 пациентов с варикозом вен пищевода, а также описали методику эмболизации селезеночной артерии. С целью эмболизации в просвет селезеночной артерии вводили кусочки рассасывающегося эмболизирующего материала — желатиновой губки (Gelfoam) размером 2 × 2 мм в количестве 20–40 шт., а для профилактики инфекционных осложнений — пенициллин и гентамицин.

С развитием интервенционной радиологии, появлением новых эмболизационных материалов ПЭСА начали применять при разных заболеваниях, таких как наследственный сфероцитоз, аутоимунная гемолитическая анемия, а также при травме селезенки.

С середины 1980-х годов ПЭСА начали применять на территории бывшего СССР. В Национальном институте хирургии и трансплантологии НАМН Украины накоплен значительный опыт применения ПЭСА. Л.Ф. Никишиным с соавт. [3] предложена усовершенствованная методика выполнения операции, основанная на сочетании паренхима-

тозной эмболизации с целью инициирования очаговых инфарктов селезенки и стволовой эмболизации для редукции кровотока по селезеночной артерии. Для достижения эффекта «хронической» эмболизации применяли эмболизационные спирали конической формы, на конце которых образовывались тромбы и происходила отсроченная повторная эмболизация аутокотромбом, что усиливало эффект операции. Паренхиматозную эмболизацию выполняли с помощью пенополиуретановых эмболов диаметром 2–3 мм [4].

В последующем в связи с развитием трансплантологии, распространением операции трансплантации печени, появлением операции TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) для коррекции портальной гипертензии, об операции ПЭСА начали забывать и в течение ряда лет публикаций на эту тему в литературе не было.

Современное состояние проблемы

В последние годы в мире отмечается возрастание интереса к ПЭСА. Это обусловлено несоответствием между масштабом проблемы портальной гипертензии и возможностями имеющегося инструментария для его решения. Золотым стандартом для лечения осложненной портальной гипертензии считается трансплантация печени. Эта операция — одна из самых сложных и затратных в хирургии, что ограничивает ее применение. Помимо рисков и затрат, обусловленных самой трансплантацией печени, важным фактором является необходимость пожизненной иммуносупрессивной терапии, которая сопряжена с большими затратами на поддержание жизни реципиента и риском инфекционных осложнений, онкологических заболеваний на фоне иммуносупрессии. Ежегодно в мире от цирроза печени и его осложнений умирает около 1 млн лиц [5]. По данным ВОЗ [6], в среднем выполняют 27 тыс. трансплантаций печени в год. В США от цирроза печени умирают около 35 тыс. лиц в год, а трансплантаций печени проводят около 8 тыс. [7], в Японии эти показатели составляют 25 тыс. и 450, в Китае — 115 тыс. и 2600, в Украине — 14 тыс. и 10 [5, 6]. Такая статисти-

ка заставляет искать более доступные методы лечения пациентов. Это объясняет интерес к ПЭСА. В связи с отсутствием данной операции в протоколах лечения в странах Запада, почти все публикации на эту тему касаются Японии, Китая и арабских стран.

Фактически ПЭСА является новой технологией для исследователей. В настоящее время общепризнанной методики выполнения ПЭСА нет. Предложены разные методики. Так, в 2012 г. J.J. Gu с соавт. [8] выполняли стволую эмболизацию селезеночной артерии с помощью спиралей, получив положительный клинический результат. В этом исследовании участвовали 49 больных. Эта же группа исследователей сравнила результаты стволутой эмболизации селезеночной артерии ($n = 27$) с помощью спиралей с таковыми паренхиматозной эмболизации с помощью эмболов ($n = 34$ пациента) на протяжении 4 лет и пришла к выводу, что первый метод дает более выраженный и длительный клинический эффект и легче переносится больными в ранний послеоперационный период [9]. Сочетание стволутой и паренхиматозной эмболизации не рассматривалось авторами, вероятно, из-за опасений тотального некроза селезенки.

S. Ahuja с соавт. (2015) описали методику ПЭСА для лечения как портальной гипертензии, так и тромбоцитопении, индуцированной противоопухолевой химиотерапией [10]. Применяли микрокатетер, через который вводили частицы размером 300–500 или 500–700 мкм. По мнению авторов, целесообразно эмболизировать нижний полюс и среднюю часть селезенки, а эмболизация верхнего полюса часто дает такое осложнение, как плеврит. Установка спиралей в ствол селезеночной артерии, по мнению авторов, следует избегать, однако в некоторых случаях это допускается для лечения варикозно расширенных вен пищевода. Наиболее эффективной и безопасной является эмболизация 50–70 % ткани селезенки. Если объем пораженной ткани менее 50 %, то эффект от операции может быть незначителен, а если объем эмболизированной ткани более 70 %, то высока вероятность абсцесса селезенки. Пациенты в послеоперационный период получают антибиотики широкого спектра действия. Для лечения постэмболизационного

синдрома авторы рекомендуют использовать гормональные противовоспалительные препараты (метилпреднизолон).

Применение эмболов и спиралей — не единственные варианты методики эмболизации селезеночной артерии. X. Pang с соавт. (2018) описали методику эмболизации селезеночной артерии с применением отделяемых баллонов BALT Extrusion размером 9×11 мм и металлических волокнистых спиралей Cook Medical. размером 10×50 или 12×50 мм [11]. Из 12 прооперированных больных в 3 случаях имплантированы только отделяемые баллоны в количестве 2 шт., в остальных случаях имплантацию баллонов дополняли установкой 2 спиралей Cook Medical. Операцию выполняли чрезбедренным артериальным доступом. Устанавливали интрадусер 8F, проводили катетеризацию селезеночной артерии диагностическим катетером 5F по стандартной методике. Заменяли диагностический катетер на направляющий 8F, через него заводили в просвет селезеночной артерии отделяемый баллон. Через микрокатетер в просвет баллона вводили контрастное вещество (0,5–1,0 мл) до полного перекрытия артерии. Перед отделением баллона выполняли контрольную ангиографию, чтобы убедиться в том, что дистальные отделы селезеночной артерии и ткань селезенки заполняются через коллатерали, то есть риска тотального некроза селезенки после отделения баллона нет. При необходимости для полной окклюзии ствола селезеночной артерии в ее просвет заводили эмболизационные спирали. Пациентов наблюдали в течение 6 мес после выписки. В послеоперационный период у пациентов отмечено изменение показателей тромбоцитов и лейкоцитов до субнормальных и нормализация содержания общего билирубина.

F. Assal с соавт. (2017) предложили методику микроволновой абляции ствола селезеночной артерии (МАССА) и сравнили ее с ПЭСА, которую выполняли с помощью эмболов Embosphere [12]. В обеих группах было по 20 больных. Через 3 мес после операции отмечено существенное повышение уровня гемоглобина в группе МАССА по сравнению с ПЭСА, уровень тромбоцитов и лейкоцитов был выше в группе ПЭСА через 1 мес после операции. В группе ПЭСА отмечена более высокая частота

послеоперационных осложнений, более тяжелое течение постэмболизационного периода. Зафиксирован 1 случай летального исхода. По мнению авторов, МАССА является более безопасным методом и может быть альтернативой ПЭСА.

В ретроспективном моноцентровом исследовании В. Du Bois с соавт. (2018) оценивали 16-летний опыт применения парциальной окклюзии селезеночной артерии у пациентов до- и после трансплантации печени [13]. Из 102 пациентов, которым в клинике Колумбийского университета была выполнена эмболизация селезеночных артерий, по критериям включения в исследование (спленомегалия (максимальная осевая ширина селезенки ≥ 11 см), ассоциированная со вторичной портальной гипертензией цитопения (содержание гемоглобина < 10 г/дл), содержание лейкоцитов ≤ 3500 ЕД/мкл или количество тромбоцитов $\leq 100\,000$ ЕД/мкл) было отображено 37 пациентов, которым выполнили 39 операций ПЭСА (23 больным — до трансплантации печени, 14 — после трансплантации). Результаты свидетельствуют о значительном и стойком увеличении количества лейкоцитов в сроки до 2 лет и тромбоцитов в сроки до 3,5 года после операции. У 6 больных отмечены серьезные осложнения (плевральный выпот, асцит, спонтанный бактериальный перитонит, пневмония и тромбоз нижней полой вены). Эффективность и безопасность ПЭСА не зависят от того, выполнена операция до или после трансплантации печени. Авторы отмечают, что ПЭСА связана с серьезными осложнениями, поэтому требуется тщательный отбор пациентов на это хирургическое вмешательство.

Y.В. Wang (2017) провели метаанализ эффективности ПЭСА по сравнению со спленэктомией в лечении вторичного гиперспленизма при циррозе печени [14]. В метаанализ вошло 10 оригинальных исследований с общей численностью 737 больных. При использовании обеих методик отмечен высокий послеоперационный уровень тромбоцитов, лейкоцитов и гемоглобина по сравнению с исходными показателями. Разница между до- и послеоперационными показателями периферической крови была меньше в группе ПЭСА. По сравнению со спленэктомией группа ПЭСА имела мень-

шую продолжительность операции, меньший объем интраоперационного кровотечения и период госпитализации. Авторы пришли к выводу, что ПЭСА — это малоинвазивная операция, которая может быть использована для лечения больных с вторичным гиперспленизмом, обусловленным циррозом печени, в том числе у больных в тяжелом состоянии. Необходимо провести более качественные исследования, поскольку данный метаанализ ограничен качеством исследований и значительной статистической неоднородностью.

М. Cai с соавт. (2016) исследовали прогностические факторы послеоперационного увеличения уровня тромбоцитов и факторы риска серьезных послеоперационных осложнений [15]. Выяснилось, что эффективность прироста тромбоцитов в значительной степени зависит от соотношения объемов зоны инфаркта и остальной части селезенки. Высокий уровень холинэстеразы способствует улучшению содержания тромбоцитов в послеоперационный период. Послеоперационные осложнения в значительной степени связаны с объемом инфаркта селезенки и классом по Child–Pugh.

Р. Wang с соавт. (2016) провели метаанализ публикаций эффективности ПЭСА в лечении гастроэзофагальных варикозных кровотечений [16]. В исследование вошло 1 рандомизированное контролируемое исследование и 5 когортных исследований с общей численностью 244 пациента. Результаты метаанализа показали, что ПЭСА является эффективным для профилактики рецидивов кровотечений из вен пищевода. Большинство осложнений были легкими или умеренными и нефатальными. Сделан вывод, что ПЭСА является эффективной и безопасной манипуляцией для лечения гастроэзофагальных варикозных кровотечений при сочетании с традиционными методами лечения — эндоскопическими вмешательствами и фармакотерапией. Частота серьезных осложнений у пациентов, которые получали комбинированное лечение (сочетание ПЭСА с традиционными методами лечения) была меньшей, чем у лиц, получавших только традиционное лечение. Ограничением метаанализа является относительно небольшой масштаб исследований. Несмотря на то, что результаты этого метаанализа указывают

на эффективность ПЭСА в лечении пациентов с гастроэзофагальными варикозными кровотечениями, необходимо провести международное многоцентровое исследование с большим количеством пациентов. Если представленные результаты будут подтверждены будущими исследованиями, то использование ПЭСА, особенно при сочетании с традиционными методами лечения, может быть включено в клинические рекомендации лечения гастроэзофагальных варикозных кровотечений, что приведет к резкому увеличению количества эмболизаций селезеночной артерии во всем мире.

Возможно применение ПЭСА у пациентов с противопоказаниями к выполнению TIPS. Данному вопросу посвящена одна из немногих статей из стран ЕС. М. Buechter с соавт. (2017) проанализировали результаты лечения 9 пациентов с портальной гипертензией, у которых имело место гастроэзофагальное кровотечение [17]. У 5 больных была портальная гипертензия на фоне цирроза печени, у 4 — нецирротическая портальная гипертензия. Пациенты имели противопоказания к установке TIPS, поэтому им была выполнена операция ПЭСА. После операции за пациентами наблюдали как минимум 6 мес. За период наблюдения ни у одного из пациентов не отмечены повторные кровотечения или необходимость в гемотрансфузии. Авторы пришли к выводу, что ПЭСА может быть ценной альтернативой для пациентов с рецидивирующими гастроэзофагальными кровотечениями,

рефрактерными к стандартной терапии. С увеличением количества выполненных ПЭСА пациентам с противопоказаниями к TIPS необходимо сравнить результаты этих операций.

При этом ПЭСА будет иметь как минимум одно преимущество — для него нехарактерна энцефалопатия, которая является частым осложнением TIPS, возникающим вследствие шунтирования крови из системы воротной вены в общий кровоток.

Выводы

1. ПЭСА является эффективным перспективным методом лечения осложненной портальной гипертензии, переживающим второе рождение.

2. Оптимальная методика выполнения ПЭСА является предметом дискуссий.

3. Инфаркты селезенки более 70 % объема могут приводить к абсцессу селезенки. Если объем эмболизированной ткани селезенки составляет менее 50 %, то клинический эффект может быть недостаточным.

4. Сочетание ПЭСА с эндоскопическими и медикаментозными методами эффективно в лечении гастроэзофагальных кровотечений, обусловленных портальной гипертензией.

5. Для определения места ПЭСА в лечении портальной гипертензии и включения этой методики в клинические рекомендации необходимо провести многоцентровые международные исследования с большой выборкой.

References

- Maddison FE. Embolic Therapy of Hypersplenism. *Invest. Radiol.* 1973;8:280-1.
- Spigos DG, Jonasson O, Mozes M, Capek V. Partial splenic embolization in the treatment of hypersplenism. *Am. J. Roentgenol.* 1979;132:777-82.
- Nikishin LF, Popik MP. *Klinicheskie lektsii po rentgenendovaskulyarnoj hirurgii.* Lvov;1996. 164 p. [In Russian].
- Nikishin LF, Kondratyuk VA. Endovaskulyarnoe lechenie oslozhnenij portalnoj gipertenzii [In Russian]. *Klin. khirurgiia* [In Ukrainian]. 2002;5-6.
- Mokdad AA, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Medicine.* 2014;12:145. doi:10.1186/s12916-014-0145-y.
- Интернет-публикация. Available from: <http://www.transplant-observatory.org/data-charts-and-tables/>.
- Интернет-публикация. Available from: <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/#>.
- Gu JJ, He XH, Li WT, et al. Safety and efficacy of splenic artery coil embolization for hypersplenism in liver cirrhosis. *Acta Radiol.* 2012 Oct 1;53(8):862-7. doi: 10.1258/ar.2012.110639.
- He XH, Gu JJ, Li WT, et al. Comparison of total splenic artery embolization and partial splenic embolization for hypersplenism. *World J Gastroenterol.* 2012 Jun 28;18(24):3138-44. doi: 10.3748/wjg.v18.i24.3138.
- Ahuja C, Farsad K, Chadha M. An overview of splenic embolization. *Am. J. Roentgenol.* 2015 Oct;205(4):720-5. doi: 10.2214/AJR.15.14637.
- Pang X, Li T, Wang C. Splenic artery embolization with detachable balloons for hypersplenism. *J. Int. Med. Res.* 2018 Oct;46(10):4111-9. doi: 10.1177/0300060518786419

12. Assal F, El Kassas M, Esmail E, et al. Microwave ablation in the spleen versus partial splenic artery embolization: A new technique for hypersplenism in cirrhosis. *Arab. J. Gastroenterol.* 2017 Mar;18(1):25-9. doi: 10.1016/j.ajg.2017.01.001.
13. DuBois B, Mobley D, Chick JFB, Srinivasa RN, Wilcox C, Weintraub J. Efficacy and safety of partial splenic embolization for hypersplenism in pre- and post-liver transplant patients: A 16-year comparative analysis. *Clin. Imaging.* 2018 Nov 27;54:71-7. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.11.012.
14. Wang YB, Zhang JY, Zhang F, Zhao Y, Gong JP. Partial splenic artery embolization to treat hypersplenism secondary to hepatic cirrhosis: A meta-analysis. *Am. Surg.* 2017 Mar 1;83(3):274-83.
15. Cai M, Huang W, Lin C, et al. Partial splenic embolization for thrombocytopenia in liver cirrhosis: predictive factors for platelet increment and risk factors for major complications. *Eur. Radiol.* 2016 Feb;26(2):370-80. doi: 10.1007/s00330-015-3839-4.
16. Wang P, Liu R, Tong L, et al. Partial splenic embolization has beneficial effects for the management of gastroesophageal variceal hemorrhage. *Saudi J Gastroenterol.* 2016 Nov;22(6):399-406. doi:10.4103/1319-3767.195553. Review.
17. Buechter M, Kahraman A, Manka P, et al. Partial spleen embolization reduces the risk of portal hypertension-induced upper gastrointestinal bleeding in patients not eligible for TIPS implantation. *PLoS One.* 2017 May 11;12(5):e0177401. doi: 10.1371/journal.pone.0177401.

СТАН ПРОБЛЕМИ ПАРЦІАЛЬНОЇ ЕМБОЛІЗАЦІЇ СЕЛЕЗІНКОВОЇ АРТЕРІЇ ПРИ ПОРТАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

А.Л. НІКІШІН^{1,3}, С.Н. КОЗЛОВ², І.В. АЛЬТМАН¹, С.І. САВОЛЮК³, І.І. АЛЬ-КАШКІШ¹

¹ ДУ «Науково-практичний Центр ендоваскулярної нейро рентгенохірургії НАМН України», м. Київ

² Національний медичний університет імені акад. О.О. Богомольця, м Київ

³ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м Київ

Представлено сучасний погляд на проблему застосування парціальної емболізації селезінкової артерії у пацієнтів з портальною гіпертензією. Аналіз літературних джерел виявив, що редукція селезінкового кровотоку є ефективним методом корекції портальної гіпертензії. Запропоновані методики виконання такої редукції, при цьому вибір оптимальної методики залишається предметом дискусій. Інфаркти селезінки понад 70 % об'єму органа можуть призводити до абсцесу селезінки. Якщо об'єм емболізованої тканини становить менше ніж 50 %, то клінічний ефект може бути недостатнім. Поєднання парціальної емболізації селезінкової артерії з ендоскопічними та медикаментозними методами ефективно в лікуванні гастроєзофагальних кровотеч, зумовлених портальною гіпертензією. Кількість, якість і масштаб досліджень із цієї проблеми недостатні. Необхідно провести багатоцентрові міжнародні дослідження з великою вибіркою для визначення місця зазначеної методики в лікуванні пацієнтів з портальною гіпертензією.

Ключові слова: емболізація селезінкової артерії; портальна гіпертензія; цироз печінки; трансплантація печінки; варикоз вен стравоходу; гіперспленізм; спленомегалія.

PARTIAL EMBOLIZATION OF SPLENIC LIENAL ARTERY AS RELATED TO PATIENTS WITH PORTAL HYPERTENSION: CURRENT STATE OF THE ISSUE (LITERATURE REVIEW)

O.L. NIKISHIN^{1,3}, S.M. KOZLOV², I.V. ALTMAN¹, S.I. SAVOLUK³, AL-KASHKISH I.I.²

¹ SI «Scientific-Practical Centre of Endovascular Neuroradiology NAMS of Ukraine», Kyiv

² National Medical University named after O.O. Bogomolets, Kyiv

³ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

It was presented modern view on partial embolization of splenic artery as related to patients with portal hypertension. The analyzed sources provide evidence that the reduction of splenic bloodstream shows itself as an effective method for the correction of portal hypertension, there is actually a range of proposed methods for its use, however, the optimal medical practice for its realization is still a problematized issue. There is a high chance that infarction at more than 70 % of splenic volume can result in a splenic abscess, in case if the volume of embolized tissue is less than 50 %, clinical effect of the invasion is presumably insufficient. Meanwhile, combination of partial embolization of splenic artery with endoscopic and drug therapy appears as an efficient treatment for gastroesophageal hemorrhages induced by portal hypertension. Quality and scale of the current research in the field are still insufficient. Conclusively, in order to distinguish the discussed methodology's efficacy for the treatment of patients with portal hypertension, there is a high need in a multicenter-based international research that would present an extended sample selection for a comprehensive study.

Key words: partial splenic embolization; portal hypertension; liver cirrhosis; liver transplantation; esophageal varices; hypersplenism; splenomegaly.