

ОСОБЕННОСТИ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Апресян С.В.^{1,4}, Киценко Е.А.², Шеманаева Т.В.³, Кира Е.Ф.¹,
Алажажи М.^{1,4}, Щукина А.А.*²

DOI: 10.25881/20728255_2021_16_2_116

¹ ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова», Москва² ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», Москва³ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва⁴ ГБУЗ ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ, Москва

Резюме. Рассмотрены особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с портальной гипертензией различного генеза, современные методы лечения кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка во время беременности и родов. В настоящее время растёт количество женщин с портальной гипертензией, планирующих беременность. По данным литературы результаты вынашивания беременности и успешное родоразрешение лучше отмечается у женщин с коррекцией варикозных вен пищевода и желудка до беременности. Для улучшения качества ведения беременности важным является мультидисциплинарный подход к ведению беременности на стыке нескольких специальностей — акушеров-гинекологов и хирургов, гепатологов. Важным является прегравидарная подготовка указанной группы женщин для улучшения перинатальных исходов.

Ключевые слова: беременность, портальная гипертензия, тромбофилия, кровотечение из варикозных вен пищевода и желудка, эндоскопическое лигирование.

Портальная гипертензия (ПГ) — синдром, возникающий вследствие затруднения тока крови в портальной системе, приводящий к высокому портальному давлению (свыше 140–160 мм вод. ст.), спленомегалии, ВРВ пищевода, желудка, прямой кишки, кровотечениям из них, развитию асцита и печеночной недостаточности [1; 2].

В настоящее время остается актуальным вопрос тактики ведения беременности женщин с ПГ различного генеза [3]. Особенности изменения гемодинамики у данной категории женщин во время беременности, могут ухудшать ее течение, создавая группу риска по кровотечению из варикозных вен (ВВ) пищевода и желудка. Осложнения, связанные с кровотечением из ВРВ пищевода и желудка во время беременности по данным различных авторов встречаются в 20–27% и являются одной из причины материнской смертности [4; 5]. Ведение беременности с ПГ требует междисциплинарного подхода для предотвращения потенциально опасных осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов.

FEATURES OF PREGNANCY MANAGEMENT TACTICS AGAINST THE BACKGROUND OF PORTAL HYPERTENSION

Aprasyan S.V.^{1,4}, Kitsenko E.A.², Shemanaeva T.V.³, Kira E.F.¹, Alazhazhi M.^{1,4},
Shchukina A.A.*²¹ Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow² B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow⁴ City Clinical Hospital named after A.K. Eramishantsev, Moscow

Abstract. This article discusses the features of the course of pregnancy, childbirth and the postpartum period in women with portal hypertension of various origins. Modern methods of treatment of bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach during pregnancy and childbirth are considered. Currently, the number of women with portal hypertension planning a pregnancy is growing. According to the literature, the results of gestation and successful delivery are better observed in women with correction of varicose veins of the esophagus and stomach before pregnancy. To improve the quality of pregnancy management, a multidisciplinary approach to pregnancy management is important at the intersection of several specialties—obstetricians and gynecologists, surgeons, and hepatologists. Pre-gravidar training of this group of women is important for improving perinatal outcomes.

Keywords: pregnancy, portal hypertension, thrombophilia, bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach, endoscopic ligation.

В настоящее время в нашей стране используется классификация ПГ М.Д. Пациора (1984 г.):

- 1) надпеченочная блокада (надпеченочный блок) портального кровообращения, при котором возникает препятствие во вне органых отделах печеночных вен или в нижней полой вене проксимальнее места впадения в нее печеночных вен. Встречается при: болезни Бадда-Киари (облитерирующий эндофлебит или тромбоз печеночных вен); синдроме Бадда-Киари (тромбофлебит печеночных вен с переходом на нижнюю полую вену, либо тромбоз или стеноз нижней полой вены на уровне печеночных вен); циррозе Пика сердечного происхождения;
- 2) внутripеченочная блокада портального кровообращения встречается при: циррозе различной этиологии (постнекротический, вирусный, алиментарно-токсический, биллиарный); опухоли печени (паразитарные, сосудистые, железистые); фиброзе печени, гемохроматозе; болезни Уилсона;

* e-mail: nastia3001@mail.ru

- 3) подпеченочная блокада портального кровообращения формируется на фоне препятствия, которое локализуется в стволе воротной вены или ее крупных ветвях. Встречается при: врожденном стенозе или атрезии воротной вены; каверноматозной трансформации воротной вены; флебосклерозе, облитерации, тромбозе воротной вены или ее ветвей; сдавлении воротной вены или ее ветвей рубцами, опухолями, инфильтратами;
- 4) смешанная форма блокады портального кровообращения развивается при сочетании внутри- и внепеченочной ПГ.

На фоне ПГ формируются различные осложнения, к которым относятся: кровотечения из ВРВ пищевода и желудка; гепатопортальная энцефалопатия; асцит; гиперспленизм; геморрой; цирроз печени; инфекционные осложнения (спонтанный бактериальный перитонит, инфекция мочевыводящих путей, пневмония, эмпиема, эндокардит, менингит) [6; 7].

Наследственный дефицит одного из белков (анти-тромбин III, белок C и S) обнаруживается примерно у 15% пациентов, у которых выявлен тромбоз до 45 лет [9]. Мутация гена фактора V Лейдена и коагуляционного фактора II (ген протромбина) являются одной из причин развития тромбоза воротной вены (ТВВ) [10; 11]. По данным различных авторов сочетание приобретенной (хронические миелолипролиферативные заболевания и т.д.) и наследственной тромбофилии увеличивает риски развития ТВВ в несколько раз [2; 8].

Фоном для развития ТВВ является пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — приобретенная гемолитическая анемия, связанная с внутрисосудистым разрушением дефектных эритроцитов. ПНГ обусловлена мутацией (PIGA -гена на X-хромосоме) в гемопоэтических стволовых клетках, которая приводит к нарушению синтеза гликозилфосфатидилинозитола, повышая чувствительность клеток к комплементу [12]. Дефекту строения мембраны подвергаются эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и течение заболевания может осложняться венозными тромбозами брюшной полости и головного мозга [13].

По данным литературы гипергомоцистеинемия (ГГЦ) встречается в 11–15% случаев с ТВВ, в основе развития которой лежит снижение активности ферментов, обеспечивающих метаболизм гомоцистеина, в результате генетических нарушений и/или снижения уровня витаминов-кофакторов [2]. Причиной умеренной ГГЦ обычно является дефицит фолата в сочетании с C677T полиморфизмом гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), а также дефицит кобаламина и почечная недостаточность. К тяжелой ГГЦ приводит выраженный дефицит фолата в сочетании с TT генотипом MTHFR или гомозиготный дефект цистатионин-бета-синтазы (CBS).

Применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) до беременности являются также фактором

риска развития венозной тромбоэмболии и по данным различных авторов встречается от 7% до 44%, при этом риск повышается с увеличением возраста женщины и наличия других факторов риска развития венозной тромбоэмболии [2; 9].

Таким образом, по данным литературы к этиологическим факторам тромбоза портальной системы относят [2; 8; 20]:

1. Системные факторы (врожденные тромбофилии, мутация фактора V (Leiden), мутация фактора II (протромбин), дефицит антитромбина, дефицит протеина C и S);
2. Приобретенные тромбофилии (первичные миелолипролиферативные заболевания; пароксизмальная ночная гемоглобинурия; антифосфолипидный синдром; гипергомоцистеинемия; повышенный уровень фактора VIII).
3. Локальные факторы (воспалительный процесс в брюшной полости (перитонит, омфалит, панкреатит, холецистит, дивертикулит); повреждение спленопортальной оси (травма живота, катетеризация пупочной вены, спленэктомия, колэктомия, холецистэктомия, операции на сосудах брюшной полости; инвазивные диагностические манипуляции).
4. Прочие факторы (беременность; прием оральных контрацептивов).

В разные гестационные сроки у беременных женщин происходят гемодинамические изменения [9], поддерживающие перфузию тканей, обеспечивая растущий плод питательными веществами и кислородом, создавая резерв для защиты матери от гиповолемии, связанной с кровопотерей во время родов и послеродового периода. Безусловно, указанные изменения формируют важное значение при ПГ, особенно при развитии кровотечения из ВРВ пищевода и желудка [14]. В результате гипердинамического кровообращения возможно развитие транзиторной ПГ у здоровых беременных женщин [15]. У беременных, с ранее существовавшей ПГ, нормальное транзиторное повышение давления в портальной системе вызывает дополнительную нагрузку на коллатеральный кровоток, приводящий к кровотечению из ВВ пищевода и желудка. Указанное осложнение во время родов может возникнуть в результате повышения давления в воротной вене вследствие увеличения грудного давления при пробе Вальсальвы или при многократной рвоте беременных с ПГ в I триместре беременности.

В литературе описаны случаи острого и хронического ТВВ, последний характеризуется либо быстрым развитием порто-портальных коллатералей («портальная кавернома») вокруг тромбированной воротной вены, либо тонкой, сокращенной и реканализированной портальной веной диаметром менее 8 мм [2; 8]. Бессимптомное хроническое течение ТВВ может проявляться: портальной каверномой, ПГ, холестазом, спленомагалией, асцитом, ВВ пищевода и панцитопенией [13; 14].

По данным литературы острый тромбоз воротной вены (ОТВВ) нередко протекает бессимптомно, поэтому он не диагностируется до развития специфических осложнений, таких как: тромбоцитопения, спленомегалия, кровотечение из ВВ пищевода и желудка, желтуха. Это вероятно связано с тем, что достаточно быстро создаются компенсаторные механизмы. Один из этих регуляторных механизмов состоит в немедленном расширении сосудистой сети печени [16]. Происходит быстрое развитие коллатералей, формирующиеся в течение нескольких дней и стабилизирующиеся в течение 3–5 недель. По данным литературы беременность, послеродовый период и прием оральных контрацептивов являются одними из факторов развития острого тромбоза воротной вены [16].

Во время беременности хронический тромбоз воротной вены (ХТВВ) может проявляться в виде повторяющихся эпизодов варикозного кровотечения, спленомегалии, режее желтухой и асцитом [17]. Так, в ходе проведенного исследования Aggarwal и соав. (2011 год) у 26 беременных женщин с ХТВВ выявлено, что исход беременности будет успешным у женщин с внепеченочной обструкцией воротной вены, если пациентки имели коррекцию данного состояния до беременности [18]. Женщины, у которых беременность наступила после лечения ВВ пищевода и желудка, имели благоприятные исходы. При спленомегалии у беременных женщин диагностировалась тромбоцитопения и анемия. Роды через естественные родовые пути предпочтительнее при ПГ и ВВ пищевода и желудка, так как оперативное родоразрешение повышает риск развития кровотечения.

Тромбоцитопения на фоне гиперспленомегалии может способствовать кровотечению [19]. По данным различных авторов, анемия диагностируется более чем у половины больных с внепеченочной ПГ, а также наблюдается тромбоцитопения и нарушение коагуляции [10; 15; 19].

Выявлена связь между развитием цирроза печени (ЦП) и хроническим вирусным гепатитом В и С. По данным исследований A. Blankson, E.K. Wiredu и др. было отмечено, что риск развития цирроза у пациентов с гепатитом В в 8 раз выше, чем без него [21].

У пациенток с циррозом печени возможно снижение фертильности из-за метаболических и гормональных нарушений (гепатоцеллюлярного повреждения), приводящих к ановуляции и аменореи. Однако, увеличивающееся количество беременностей на фоне цирроза печени указывают на то, что улучшение в лечении хронических заболеваний печени, привели к более высоким показателям зачатия и более успешным исходам этих беременностей [6].

Ранняя диагностика и коррекция осложнений у женщин с ПГ приводят к снижению материнской смертности и уменьшению случаев кровотечения из ВВ пищевода и желудка, а также печеночной недостаточности.

Осложнения ПГ во время беременности представляют многочисленные риски для матери и плода.

До 50% осложнений приходится на кровотечение из варикозных вен пищевода и желудка, с развитием печеночной недостаточности. Степень тяжести осложнений зависит от характера заболевания и причины ПГ [15]. Для акушера-гинеколога важно своевременно оценить состояние беременной и выработать рациональную тактику ведения беременности и родов, привлекая смежных специалистов.

Современное развитие эндоскопических методов лечения и диагностики значительно улучшили исход беременностей с ПГ. В литературе описаны различные случаи беременности при циррозе печени с благоприятным исходом после портокавального шунтирования. А также благоприятным исходом беременности и родов на фоне успешного проведения хирургического лечения ВВ пищевода и желудка и отсутствия кровотечения из них. Отмечено незначительное влияние беременности на развитие осложнений, таких как кровотечение из ВВ, после хирургического лечения портальной системы до беременности [13].

В настоящее время эндоскопическая диагностика ВВ пищевода и желудка является основным методом оценки ВВ на основании чего проводится дальнейшее лечение. Используется эндоскопическое исследование, в ходе которого проводится оценка локализации варикозных вен, степени их расширения, состояния стенки вены, слизистой оболочки пищевода и желудка, для выявления риска кровотечения. Степень выраженности ВВ возможно оценить методом по классификации А.Г. Шерцингера: I степень — диаметр вен 2–3 мм; II степень — диаметр вен 3–5 мм; III степень — диаметр вен больше 5 мм [8; 13].

Для достижения успешных результатов в тактике ведения беременности и родов у женщин с ПГ необходимо учитывать факторы риска, приводящие к развитию кровотечения из ВВ пищевода и желудка во время беременности: повышение внутрибрюшного давления; увеличение объема ОЦК у беременных; отклонение кровотока по непарной и позвоночным венам вследствие сдавления нижней полой вены увеличенной маткой на поздних сроках беременности [8]. Указанные риски способствуют ухудшению течения портальной гипертензии и развитию кровотечения из ВВ во II и III триместрах беременности [15].

Решение вопроса о прерывании беременности по медицинским показаниям рекомендовано в случае тяжелой печеночной декомпенсации, такой как асцит, энцефалопатия и печеночная недостаточность и ключевым фактором является срок гестации.

По данным литературы частота возникновения гастроэзофагиального кровотечения у беременных ПГ варьирует и может встречаться до 51% при III степени ВВ пищевода, а при I степени отмечаются минимальные риски развития таких кровотечений. Риски потери беременности при ПГ прямо пропорциональны степени выраженности ВРВ пищевода и желудка, и составляет

12% при ВВ пищевода и желудка II степени и 46% при III степени [19].

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) проводится до беременности для оценки степени тяжести основного заболевания и степени ВРВ пищевода и желудка. Если указанная методика обследования не поволилась, то во время беременности эндоскопию следует применять во втором триместре и для коррекции кровотечения во время беременности осуществляется эндоскопическое лигирование [21; 22].

Для обнаружения сосудов спленопортальной оси необходимо провести ультразвуковое и доплеровское исследование. Особое внимание должно быть уделено обнаружению наличия аневризмы селезеночной артерии из-за потенциальной угрозы её разрыва, приводящей к кровотечению [2]. По данным литературы рекомендовано применение эндоскопического исследования во втором триместре беременности (в период максимального повышения портального давления) [24].

Несколько миниинвазивных или неинвазивных методов были предложены в качестве скрининга, такие как эластография печени и селезенки, КТ, МРТ и др. [24].

Проведенный мета-анализ в 2016 г. Qu Y., Li T., Zhang L., и др. [25], в котором оценивалась точность эластографии печени при прогнозировании ВВ пищевода и желудка показал чувствительность и специфичность 84% и 68%, соответственно. Данный метод проводился для выявления тяжелой степени ВРВ у больных с ПГ на фоне ЦП.

Применение эластографии печени с подсчетом количества тромбоцитов повышает диагностическую точность методов и включено в рекомендации Baveno VI. Прогностическая значимость указанных методик может достигать 100% [26.] Применение эластографии печени во время беременности на фоне преэклампсии имеет высокую диагностическую значимость, что дает возможность использовать эластографию печени и селезенки у беременных с ПГ для диагностики осложнений [27].

К возможным осложнениям ПГ относится печеночная декомпенсация, приводящая к печеночной энцефалопатии, которая может наблюдаться на протяжении всей беременности, чаще происходящая после кровотечения из ВВ пищевода и желудка [28].

В настоящее время существуют три принципиальных подхода к лечению и профилактике кровотечений из ВВ пищевода и желудка. Первый подход предполагает декомпрессию портальной системы.

С этой целью используют различные виды сосудистых портокавальных анастомозов, включая трансъюгулярное портосистемное шунтирование, (transjugular intrahepatic portosystemic shunt — TIPS), дистальные спленоренальные шунты Warren Zerra, которые показали свою эффективность, не только в отношении профилактики рецидивов кровотечения, но и позволяют корригировать гиперспленизм [29].

Второй подход заключается в разобщении портокавальных связей в зоне расположения ВВ пищевода и желудка с помощью различных хирургических операций азигопортального разобщения.

Возможны деваскуляризация пищевода и желудка с прошиванием ВВ желудка, а также «малоинвазивные» вмешательства: эндоскопическое склерозирование или лигирование ВВ, эндоваскулярная эмболизация левой желудочной вены и коротких вен желудка. Цель этих операций — прервать приток крови к венам, находящимся в кардиоэзофагальной области, и кровоток по ним.

Третий подход состоит в снижении портального давления с помощью медикаментозной терапии. При этом предполагают сохранить определенный градиент давления между портальной и кавальной системой.

Все указанные методы лечения имеют паллиативный характер: они направлены не на лечение основного заболевания, а на ликвидацию одного из основных симптомов ПГ — кровотечений из ВВ пищевода и желудка [17; 30].

Для профилактики кровотечения из ВВ у больных с ПГ с целью снижения давления в воротной вене возможна медикаментозная терапия неселективными бета-блокаторами. Их использование при беременности является спорным. Если формируются показания для применения указанной группы препаратов учитываются побочные эффекты, которые включают неонатальную гипогликемию, неонатальную брадикардию и низкая масса тела при рождении.

У женщин вне беременности с циррозом печени профилактическое хирургическое лечение показано только при явной угрозе возникновения кровотечения, т.е. при ВРВ пищевода и желудка II–III степени с явлениями васкулопатии и гастропатии. У больных с ВВ I и II степени, но без нарушений трофики слизистой оболочки оперативное лечение не выполняют, проводят медикаментозную терапию [17].

При выборе лечебной тактики необходимо оценить функциональное состояние печени. Для оценки тяжести состояния больных ЦП используется классификация печеночной недостаточности по Child-Pugh. Критериями оценки являются (асцит; степень энцефалопатии; уровни билирубина и альбумина; протромбиновый индекс). Указанные критерии суммируются в баллах (5–6 баллов — класс А; 7–9 баллов — класс В; 10–15 баллов — класс С). При функциональном классе ЦП «А» и «В» проведение хирургического вмешательства считается возможным, при декомпенсации ЦП (класс «С») риск операции предельно высок и при возникновении кровотечения из ВВ пищевода и желудка преимущество следует отдавать консервативным или «малоинвазивным» методам лечения [1].

Успешное портокавальное шунтирование при внепеченочной ПГ отмечено при его проведении на ранних стадиях патологического процесса. Однако при ПГ, возникшей вследствие заболеваний системы крови или тромбозов, существует высокий риск тромботических или

гематологических осложнений, что необходимо учитывать в предоперационной подготовке. В таких ситуациях её проводят совместно с гематологами (цитостатическая терапия при миелопролиферативных заболеваниях и антикоагулянтная терапия для профилактики тромботических осложнений) [17].

Беременные с ПГ подвержены высокому риску послеродового кровотечения, которое может быть связано с ассоциированной коагулопатией в результате дисфункции печени и тромбоцитопенией из-за гиперспленизма.

К возможным осложнениям беременности при ПГ является развитие аневризмы селезеночной артерии (болевой синдром, гемодинамический коллапс могут приводить к материнской и перинатальной смертности). Около 70% разрывов приходится на третий триместр беременности, что требует экстренного родоразрешения и перевязки аневризмы или спленэктомии [27].

Низкий уровень перинатальной смертности достигается при применении во время беременности эндоскопического лечения ВВ пищевода и желудка путем склеротерапии, инъекции тканевых клеев, а также лигирования ВВ, а также у пациенток, которым до наступления беременности произведена декомпрессионная шунтирующая операция при достаточно сохранной функции печени [31].

Беременность у пациентки с ПГ требует слаженного многопрофильного подхода, включающего и акушер-гинеколога, гепатолога, хирурга, неонатолога и анестезиолога в центрах третьего уровня оказания помощи, при наличии специалистов, владеющих желудочно-кишечной эндоскопией, портальной сосудистой хирургией. Подход к ведению родов у беременных пациенток с ПГ должен быть индивидуальным с учетом размеров ВВ пищевода и изменений в печени. Ведение родов через естественные родовые пути необходимо в случаях, если нет акушерских показаний к кесареву сечению [27; 33]. При проведении операции кесарева сечения важна доступность опытного сосудистого хирурга (при угрозе кровотечения из ВВ пищевода и желудка или эктопических ВВ в операционном поле) [32]. Антибактериальная терапия показана в случаях риска развития перитонита, особенно при наличии асцита. Послеродовая контрацепция включает барьерные методы, внутриматочную контрацепцию или стерилизацию.

Прегавидарная подготовка у женщин с ПГ различного генеза включает комплекс мероприятий для подготовки к беременности, оценку степени тяжести ПГ, риски развития осложнений (кровотечение из ВВ пищевода, печеночная недостаточность во время беременности, родов и послеродового периода). Беременность следует планировать только в случае компенсированной ПГ (умеренное повышение портального давления, отсутствие повышения печеночных ферментов, умеренной спленомегалии, отсутствие асцита и ВРВ пищевода и желудка, нарушений внутрипеченочного кровообращения). Особенно важным является получение согласия пациентки

на регулярное наблюдение и тщательный мониторинг в течение всей беременности и послеродового периода. Проведение эндоскопического исследования пищевода и желудка до предполагаемой беременности. При необходимости, обсуждение вопроса об эндоскопическом лигировании ВВ (либо шунтирования или спленэктомия), женщины с синдромом Бадда-Киари должны пройти лечение обструкции венозного оттока до планирования беременности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. 2-е изд. — М.: М-Вести. — 2005. — С.536. [Ivashkin V.T. Liver and bile tract diseases. A guide for doctors. 2nd ed. M.: M-Vesti. 2005. p.536. (In Russ).]
- Фандеев Е.Е., Любвиный Е.Д., Гонсалес Д. Гонсалвес, Сысоева Е.П., Киценко Е.А.. Внепеченочная портальная гипертензия и тромбоз воротной вены // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2015. — Т.20. — № 1. — С.45-58. [Fandeev EE, Loving ED, Gonzalez D. Gonçalves, Sysoeva EP, Kitsenko EA. Extrahepatic portal hypertension and portal vein thrombosis (literature review). *Annals of Surgical Hepatology*. 2015; 20(1): 45-58. (In Russ).]
- Peitsidou A, Peitsidis P, Michopoulos S, et al. Exacerbation of liver cirrhosis in pregnancy: a complex emerging clinical situation. *Arch Gynecol Obstet*. 2009; 279: 911-913. doi: 10.1007/s00404-008-0811-4.
- Dhingra M, Ahmad SN. Pregnancy with portal hypertension: a case report. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2018; 7: 3896-8.
- Shredi A, Elbersson B. Gastrointestinal bleeding in pregnant patients with cirrhosis: pathophysiology, review of outcomes, and management. *The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles*. 2018; 6(25): 19-25. doi: 10.12746/swrccc.v6i25.479.
- Shredi A, Elbersson B. Gastrointestinal bleeding in pregnant patients with cirrhosis: Pathophysiology, review of outcomes, and management. *The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles*. 2018; 6(25): 19-25. doi: 10.12746/swrccc.v6i25.479.
- Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019; 156(6): 1582-1599. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.265.
- Киценко Е.А., Анисимов А.Ю., Андреев А.И. Современное состояние проблемы кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка // *Вестник современной клинической медицины*. — 2014. — Т.7. — №5. — С.89-98. [Kitsenko EA, Anisimov AY, Andreev AI. The modern state of bleeding from variceal enlarged veins of esophagus and stomach. 2014; 7(5): 89-98. (In Russ).]
- Макацария А.Д., Акиншина С.В.. Тромбозы редкой локализации и тромбофилия // *Акушерство, гинекология, репродукция*. 2014. — 8. — №2. — С. 104. [Akinshina SV, Makatsariya AD. Thrombosis of unusual sites and thrombophilia. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2014; 8(2): 97-111. (In Russ).]
- Воронкова Е.В., Лукина Е.А., Сысоева Е.П. и др. Антифосфолипидный синдром у больных с внепеченочной портальной гипертензией // *Тромбоз, гемостаз и реология*. — 2008. — № 3. — С. 52-57. [Fandeyev EE, Lyubiviy ED, Goncalvez GD, Sysoyeva EP, Kitsenko EA. Extrahepatic Portal Hypertension and Portal Vein Thrombosis (Review). 2015; 20(1): 45-58. (In Russ).] doi: 10.16931/1995-5464.2015145-58.
- Dentali F, Poli D, Scoditti U, di Minno MND, Stefano DV, Siragusa S, Kostal M, Palareti G, Sartori MT, Grandone E, Vedovati MC, Ageno W, for the CEVETIS investigators. Long-term outcomes of patients with cerebral vein thrombosis: a multicenter study. *J Thromb Haemost*. 2012; 10: 1297-302.
- De Stefano V, Za T, Ciminello A, Betii S, Rossi E. Causes of splanchnic vein thrombosis in the Mediterranean area. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2011, 3(1): e2011063. doi: 10.4084/mjhid.2011.063.

13. Анисимов А.Ю., Верткин А.Л., Девятков А.В., Дзидзава И.И., Ивашкин В.Т., Киценко Е.А. и др. Практические рекомендации по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка // Московский хирургический журнал. — 2013. — №6(34). — С. 41-54. [Anisimov AYu, Vertkin AL, Devyatov AV, Dzizawa II, Ivashkin VT, Kitsenko EA, et al. Practical recommendations for the treatment of bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach. *Moscow Surgical Journal*. 2013, 6(34): 41-54. (In Russ).]
14. Stelmach A, Stowik Ł, Cichoń B, Lemm M, Poński M, Kaszuba M, Bakon I, Witek A. Esophageal varices during pregnancy in the course of cirrhosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24(18): 9615-9617. doi: 10.26355/eurrev_202009_23049. PMID: 33015804.
15. Mishra N, Mishra VN, Thakur P. Study of Abnormal Liver Function Test during Pregnancy in a Tertiary Care Hospital in Chhattisgarh. *J Obstet Gynaecol India*. 2016; 66(1): 129-35. doi: 10.1007/s13224-015-0830-6.
16. Hoekstra J, Seijo S, Rautou PE, Ducarme G, Boudaoud L, Luton D, Alijotas-Reig J, Casellas-Caro M, Condat B, Bresser E, Thabut D, Larroque B, García-Pagán JC, Janssen HL, Valla DC, Plessier A. Pregnancy in women with portal vein thrombosis: results of a multicentric European study on maternal and fetal management and outcome. *J Hepatol*. 2012; 57(6): 1214-9. doi: 10.1016/j.jhep.2012.07.034.
17. Кулеша В.Ф. Портальная гипертензия: учебное пособие. Благовещенск: Амурская гос. мед. академия, 2011. С. 61. [Kulesha VF. Portal hypertension. *Blagoveshchensk: Amur State Medical Academy*; 2011. P.61. (In Russ).]
18. Aggarwal N, Chopra S, Raveendran A, Suri V, Dhiman RK, Chawla YK. Extra hepatic portal vein obstruction and pregnancy outcome: largest reported experience. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011; 37(6): 575-80. doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01407.x.
19. Aggarwal N, Negi N, Aggarwal A, Bodh V, Dhiman RK. Pregnancy with portal hypertension. *J Clin Exp Hepatol*. 2014; 4(2): 163-71. doi: 10.1016/j.jceh.2014.05.014.
20. Sarin SK, Philips CA, Kamath PS, Choudhury A, Maruyama H, Nery FG, Valla DC. Toward a Comprehensive New Classification of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016; 151(4): 574-577. e3. doi: 10.1053/j.gastro.2016.08.033.
21. Blankson A, Wiredu EK, Gyasi RK, Adjei A, Tettey Y. Sero -prevalence of hepatitis B and C viruses in cirrhosis of the liver in Accra, Ghana. *Ghana Med J*. 2005; 39(4): 132-137.
22. Qureshi WA, Rajan E, Adler DG, Davila RE, Hirota WK, et al. ASGE Guideline: Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. *Gastrointestinal endoscopy*. 2005, 61: 357-362. doi: 10.1016/s0016-5107(04)02780-4.
23. Tiani C, Abalde JG, Bosch J. Portal hypertension: Pre-primary and primary prophylaxis of variceal bleeding. *Digestive and liver disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2008; 40: 318-327. doi: 10.1016/j.dld.2007.12.004.
24. Spiegel BM, Targownik L, Dulai GS, Karsan HA, Gralnek IM. Endoscopic screening for esophageal varices in cirrhosis: Is it ever cost effective. *Hepatology* 2003; 37: 366-377. doi: 10.1053/jhep.2003.50050.
25. Qu Y, Li T, Ye Q, Zhang L, Wang L. A Beginning or the End? A Meta-analysis to Assess the Diagnostic Accuracy of Transient Elastography for the Prediction of Esophageal Varices. *Saudi J Gastroenterol*. 2016; 22(5): 345-352. doi: 10.4103/1319-3767.191138.
26. Buechter M, Kahraman A, Manka P, Gerken G, Jochum C, Canbay A, Dechène A. Spleen and Liver Stiffness Is Positively Correlated with the Risk of Esophageal Variceal Bleeding. *Digestion*. 2016; 94(3): 138-144. doi: 10.1159/000450704.
27. Ammon FJ, Kohlhaas A, Elshaarawy O, Mueller J, Bruckner T, Sohn C, Fluhr G, Fluhr H, Mueller S. Liver stiffness reversibly increases during pregnancy and independently predicts preeclampsia. *World J Gastroenterol*. 2018 Oct 14; 24(38): 4393-4402. doi:10.3748/wjg.v24.i38.4393.
28. Rizzo L, Attanasio M, Pinzone MR, Berretta M, Malaguarnera M, Morra A, L'Abbate L, Balestreri L, Nunnari G, Gacopardo B. A new sampling method for spleen stiffness measurement based on quantitative acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of esophageal varices in newly diagnosed HCV-related cirrhosis. *Biomed Res Int*. 2014. doi: 10.1155/2014/365982.
29. Bodh V, Chawla Y. Noncirrhotic intrahepatic portal hypertension. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2014; 3(6): 129-132. doi: 10.1002/cld.344.
30. Khanna R, Sarin SK. Idiopathic portal hypertension and extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatol Int*. 2018; 12(1): 148-167. doi: 10.1007/s12072-018-9844-3.
31. Karakus S, Genc S, Karademir D et al. Portal hypertension in pregnancy. *Cumhuriyet Medical Journal*. 2019; 41(2):455-457. doi: 10.7197/223.vi.553447.
32. Wani ZA, Bhat RA, Bhadoria AS, Maiwall R. Extrahepatic portal vein obstruction and portal vein thrombosis in special situations: Need for a new classification. *Saudi J Gastroenterol*. 2015; 21(3): 129-38. doi: 10.4103/1319-3767.157550.
33. Васильева З.В., Бритвина К.В., Киценко Е.А. Беременность у женщин с портальной гипертензией // Акушерство и гинекология. — 2011. — №6. — С.22-26. [Vasilyeva ZV, Britvina KV, Kitsenko EA. Pregnancy in a woman with portal hypertension. *Obstetrics and gynecology*. 2011; 6: 22-26. (In Russ).]