

Применение препарата протеина С у пациента с неокклюзивным тромбозом воротной вены при трансплантации печени

С.В. Журавель✉, В.Э. Александрова, Н.К. Кузнецова, М.С. Новрузбеков, Л.В. Донова
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

✉ Автор, ответственный за переписку: Сергей Владимирович Журавель, д-р мед. наук, заведующий научным отделением анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, zhsergey5@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Проблема тромбозов, в том числе связанных с нарушением системы гемостаза, актуальна при ортотопической трансплантации печени.

Цель. Представить опыт интраоперационного применения протеина С во время ортотопической трансплантации печени у пациента с высоким риском развития повторного тромбоза воротной вены.

Результаты. Во время осуществления ортотопической трансплантации печени у пациента с высоким риском развития повторного тромбоза воротной вены на фоне интраоперационного введения препарата протеина С в дозировке 500 МЕ его плазменная концентрация возросла на 48%. В посттрансплантационном периоде повторного тромбоза воротной вены не отмечено.

Вывод. Интраоперационное введение препарата протеина С в сочетании с базовой терапией при ортотопической трансплантации печени помогает предотвратить повторный тромбоз воротной вены.

Ключевые слова: протеин С, трансплантация печени, повторный тромбоз воротной вены

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Журавель С.В., Александрова В.Э., Кузнецова Н.К., Новрузбеков М.С., Донова Л.В. Применение препарата протеина С у пациента с неокклюзивным тромбозом воротной вены при трансплантации печени. *Трансплантология*. 2021;13(2):151–157. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-2-151-157>

Protein C in a patient with portal vein thrombosis in liver transplantation

S.V. Zhuravel✉, V.E. Aleksandrova, N.K. Kuznetsova, M.S. Novruzbeikov, L.V. Donova

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia

✉Corresponding author: Sergey V. Zhuravel, Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department for Anesthesiology, Intensive and Critical Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, zhsergey5@gmail.com

Abstract

Background. The problem of thromboses, including those associated with impaired hemostasis system, is relevant in orthotopic liver transplantation.

Aim. To present the experience of intraoperative use of protein C during orthotopic liver transplantation in a patient with a high risk of recurrent portal vein thrombosis.

Results. During orthotopic liver transplantation in a patient with a high risk of recurrent portal vein thrombosis, the intraoperative administration of the protein C preparation at a dosage of 500 IU contributed to the increase in plasma level of protein C by 48%. In the post-transplant period, recurrent portal vein thrombosis was not observed.

Conclusion. Intraoperative administration of protein C in combination with basic therapy for orthotopic liver transplantation helps to prevent recurrent portal vein thrombosis.

Keywords: protein C, liver transplantation, recurrent portal vein thrombosis

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest
FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Zhuravel SV, Aleksandrova VE, Kuznetsova NK, Novruzbeikov MS, Donova LV. Protein C in a patient with portal vein thrombosis in liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2021;13(2):151–157. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-2-151-157>

АПС – активированный протеин С
АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время
АТ – антитромбин
ЛСК – линейная скорость кровотока
МНО – международное нормализованное отношение

ОТП – ортотопическая трансплантация печени
ТБВ – тромбоз воротной вены
ТПА – тромбоз печеночных артерий
ТПВ – тромбоз печеночных вен
ФГ – фибриноген по Клаусу
ЦП – цирроз печени

Введение

Тромбоз воротной вены (ТБВ), тромбоз печеночной артерии (ТПА) и печеночных вен (ТПВ) являются одними из наиболее тяжелых осложнений после трансплантации печени. Отсутствие эффекта от лекарственной терапии, невозможность восстановить кровоснабжение хирургическим и рентгенэндоваскулярным путем приводят к потере трансплантата с высокой вероятностью смерти реципиента [1–3].

Цирроз печени (ЦП) приводит к дисбалансу факторов гемостаза, а в сочетании с гепатоцеллюлярным раком нередко способствует развитию окклюзионного и/или неокклюзионного ТБВ. Частота развития ТБВ коррелирует с увеличением тяжести ЦП. Так, частота менее 1% регистрируется при компенсированном циррозе, а при декомпенсированном может достигать 4–30%. Особое место занимают реципиенты с синдромом Бадда–Киари. Нарушение оттока по печеночным

венам при этом заболевании нередко является единственным клиническим проявлением некоторых гематологических заболеваний [4, 5].

Профилактика как первичных, так и рецидивных тромбозов при ортотопической трансплантации печени (ОТП) является наиболее эффективным средством предупреждения потери трансплантата и смерти пациентов [6]. Несмотря на проводимую терапию нефракционированным или низкомолекулярным гепарином, антитромбином (АТ) III, распространенность ТБВ, ТПВ, ТПА у пациентов, перенесших трансплантацию печени, составляет от 3 до 7% [7–9].

В связи с этим решение проблемы профилактики тромбозов, в том числе связанных с нарушением системы гемостаза, остается актуальным у реципиентов печени, особенно в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах.

Дефицит протеина С способствует развитию венозных тромбозов, при этом концентрация протеинов С и S ниже в портальном кровотоке, чем

в периферическом [10–12]. Протеин С – антикоагулянт, витамин К – зависимый гликопротеин, который синтезируется в печени. Он активируется на поверхности эндотелия сосудов при помощи тромбин-тромбомодулинового комплекса, превращаясь в активированный протеин С (АПС). АПС – сериновая протеаза, которая в присутствии протеина S обладает мощным антикоагулянтным действием. АПС инактивирует активированные V и VIII факторы свертывания, что приводит к уменьшению образования тромбина. АПС также обладает профибринолитическим действием [13]. В недавней публикации авторы сообщали об успешном опыте применения протеина С у детей с приобретенным его дефицитом с целью антитромботической профилактики. Его применение оказалось особенно эффективным у тех пациентов, у которых на момент введения уже есть тромбоз [14].

В связи с вышеказанным мы приводим опыт применения протеина С в интраоперационном периоде у реципиента с высоким риском ретромбоза воротной вены после ОТП.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 69 лет, с диагнозом цирроза печени класса С (13 баллов) по Child–Pugh, портальной гипертензией (асцит, спленомегалия), варикозно расширенных вен пищевода 2-й ст., печеночно-клеточной недостаточностью (гипокоагуляция, гипоальбуминемия), печеночной энцефалопатией 2-й ст., гепатоцеллюлярной карциномой был госпитализирован с целью выполнения ОТП от посмертного донора.

При поступлении: пациент в сознании, энцефалопатия 2-й степени. Кожные покровы иктеричные, определяется пастозность голеней. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. Гемодинамика стабильная, артериальное давление – 110/70 мм рт.ст., тоны сердца приглушены. По данным ультразвукового исследования сосудов печени – ТВВ (1-я стадия по Yerdel).

Факторы плазменного гемостаза при поступлении: АТ III – 68,8%, Протеин С – 52,6%. Результаты коагулограммы визуально представлены на рис. 1.

Индукцию в анестезию осуществляли пропофолом в дозе 2,5 мг/кг, фентанилом 3 мкг/кг и цисатракуриумом бесилатом в дозе 150 мкг/кг. Поддержание анестезии проводили десфлюраном (5 об% для достижения МАК 1, поток свежего газа 0,5 л/мин) наркозный аппарат фирмы Dräger с полузакрытым контуром, фентанилом 2 мкг/кг/ч и цисатракуриумом бесилатом 50 мкг/кг/ч.

Интраоперационно подтвержден неокклюзионный ТВВ, выполнена тромбэктомия.

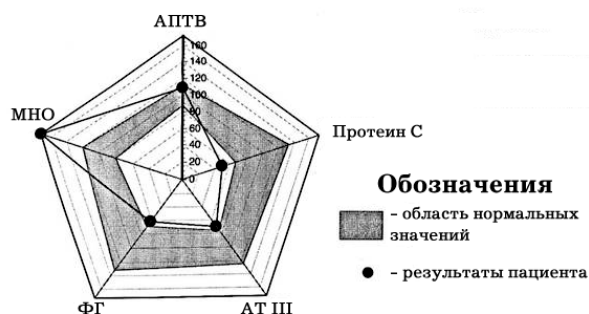


Рис. 1. Коагулограмма до оперативного вмешательства

Примечания: активация коагуляционного звена на фоне недостаточности ингибиторов свертывания, АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время, МНО – международное нормализованное отношение, ФГ – фибриноген по Клаусу

Fig. 1. Coagulogram before surgery

Notes: activation of the coagulation link against the deficiency of coagulation inhibitors; APTT, activated partial thromboplastin time; INR, International Normalized Ratio, FC, fibrinogen determined by Clauss assay

Низкий уровень протеина С, дооперационный ТВВ, пожилой возраст, гепатоцеллюлярная карцинома являлись факторами высокого риска развития ретромбоза после восстановления кровотока в печени. В связи с этим после венозной реперфузии введено 500 МЕ препарата протеина С. После наложения анастомозов выполнено интраоперационное ультразвуковое исследование: нарушений гемодинамики печени не выявлено. Кровопотеря во время трансплантации печени составила 600 мл, инфузионная терапия осуществлялась кристаллоидами и альбумином, в общей сложности 4500 мл, за время операции пациентом выделено 700 мл мочи. Пациент переведен в палату интенсивной терапии, экстубирован через 2 ч после окончания оперативного вмешательства. Начата непрерывная инфузия гепарина натрия со скоростью 200 МЕ/ч в течение 24 ч.

Результаты исследования антикоагулянтных факторов в 1-е сутки после трансплантации показали референтные значения АТ III – 74 %, протеина С – 78%.

Со 2-х по 10-е сутки после ОТП пациенту подкожно вводили парнапарин натрия 960 анти-ХА МЕ 1 раз в сутки.

Результаты коагулограммы на 2-е сутки визуально представлены на рис. 2.

Приводим результаты контрольного дуплексного сканирования сосудов гепатобилиарной системы, выполненного на 5-е сутки (рис. 3). Воротная вена – 1,3 см, кровоток сохранен, признаков тромбоза нет. Линейная скорость кровотока (ЛСК) – 0,38 м/с. Печеночная артерия – 0,4 см, ЛСК – 0,46 м/с. Индекс резистентности – 0,67. Печеночная вена – 0,8 см, ЛСК – 0,20 м/с. Форма доплеровской кривой монофазного типа.

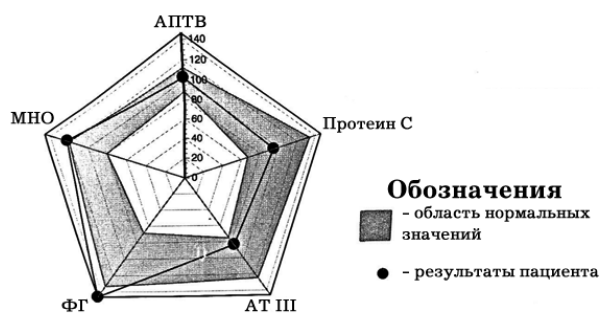


Рис. 2. Коагулограмма на 2-е сутки после оперативного вмешательства

Fig. 2. Coagulogram on postoperative day 2

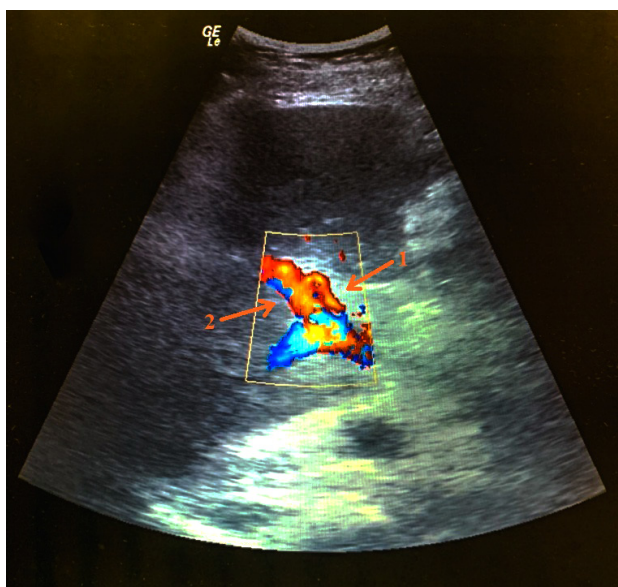


Рис. 3. Ультразвуковая картина сосудов гепатобилиарной системы на 5-е сутки после ортотопической трансплантации печени

Примечание: 1 – печеночная артерия, 2 – воротная вена

Fig. 3. Ultrasound imaging of the hepatobiliary system vessels of the on day 5 after orthotopic liver transplantation

Note: 1 - hepatic artery, 2 - portal vein

Результаты

На фоне интраоперационного введения препарата протеина С в дозировке 500 МЕ его плазменная концентрация возросла на 48% (уровень протеина С возрос с 52,6 до 78%). Дальнейший прирост на фоне функционирования донорской печени составил 27,2%. На 2-е сутки после трансплантации печени концентрация протеина С была в пределах референтных значений.

В посттрансплантационном периоде повторного ТВВ не отмечено. Пациент в удовлетворительном состоянии выписан на 14-е сутки после ОТП.

Обсуждение результатов

Печень синтезирует большинство про-, антикоагулянтов и фибринолитических белков, концентрация которых снижается при ее дисфункции. Снижение уровня в крови прокоагулянтных факторов уравнивается одновременным снижением антикоагулянтных факторов при различных заболеваниях печени. Несмотря на вновь сформировавшийся после трансплантации баланс между про- и антикоагулянтной системой пациенты с ЦП больше подвержены риску тромбоза [15].

В связи с вышесказанным существует острая необходимость в методах коррекции дефицита плазменных факторов гемостаза у пациентов, которым выполняется ОТП.

Вывод

Интраоперационное введение препарата протеина С во время ортотопической трансплантации печени помогает восполнить дефицит фактора, возникшего вследствие дисфункции нативной печени на фоне декомпенсированного цирроза, в сочетании с базовой терапией предотвратить повторный тромбоз воротной вены после ортотопической трансплантации печени.

Список литературы / References

1. Mantaka A, Augoustaki A, Kouroumalis EA, Samonakis DN. Portal vein thrombosis in cirrhosis: diagnosis, natural history, and therapeutic challenges. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(3):315-329. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0245>
2. Hrishikesh S, Kwabena OA-A, Karen G. Portal vein thrombosis. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534157/> [Accessed April 1, 2021].
3. Derksen WJM, de Jong I, Buis CI, Reyntjens KM, Kater MG, Korteweg T, et al. Successful thrombectomy via a surgically reopened umbilical vein for extended Portal vein thrombosis caused by Portal vein embolization prior to extended liver resection. *Case Rep Gastroenterol*. 2020;14(2):320-328. <https://doi.org/10.1159/000508743>
4. Harding DJ, Perera MTh, Chen F, Olliff S, Tripathi Dh. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Controversies and latest developments. *World J Gastroenterol*. 2015;21(22):6769-6784. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i22.6769>
5. Журавель С.В., Уткина И.И., Журавель Н.С., Кузнецова Н.К. Диагностика и терапия нарушений в системе гемостаза при трансплантации печени. *Трансплантология*. 2017;9(3):252-255. Zhuravel SV, Utkina II, Zhuravel NS, Kuznetsova NK. Diagnosis and therapy of the hemostatic system disorders in liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2017;9(3):252-255. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2017-9-3-252-255>
6. Hirata Y, Sanada Y, Onameuda T, Katano T, Miyahara G, Yamada N, et al. Antithrombin III treatment for portal vein thrombosis after living donor liver transplantation: a case report. *Surg Case Rep*. 2020;6(1):159. <https://doi.org/10.1186/s40792-020-00920-y>
7. Suda T, Takatori H, Hayashi T, Horii R, Nio K, Terashima T, et al. Investigation of thrombosis volume, anticoagulants, and recurrence factors in Portal vein thrombosis with cirrhosis. *Life (Basel)*. 2020;10(9):177. <https://doi.org/10.3390/life10090177>
8. Решетняк В.И., Журавель С.В., Кузнецова Н.К., Писарев В.М., Клычникова Е.В., Сюткин В.Е. и др. Система гемостаза в норме и при трансплантации печени (обзор). *Общая реаниматология*. 2018;14(5):58-84. Reshetnyak VI, Zhuravel SV, Kuznetsova NK, Pisarev VM, Klychnikova EV, Syutkin VE, et al. The system of blood coagulation in normal and in liver transplantation (review). *General Reanimatology*. 2018;14(5):58-84. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-5-58-84>
9. Филоник Д.Ю., Савчук М.М., Щерба А.Е., Руммо О.О. Сосудистые осложнения после ортотопической трансплантации печени. *Медицинский журнал*. 2014;2(48):34-39. Filonik DYU, Savchuk MM, Scherba AE, Rummo OO. Vascular complications development after orthotopic liver transplantation. *Medical Journal*. 2014;2(48):34-39. (In Russ.).
10. Gupta A, Patibandla S. Protein C Deficiency Ashish G. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542222/> [April 1, 2021].
11. Delahousse B, Labat-Debelleix V, Decalonne L, d'Alteroche L, Perarnau JM, Gruel Y. Comparative study of coagulation and thrombin generation in the portal and jugular plasma of patients with cirrhosis. *Thromb Haemost*. 2010;104(4):741-749. <https://doi.org/10.1160/TH10-01-0040>
12. Коган А.Е., Струкова С.М. Протеин С: механизм активации и антикоагулянтного действия. *Биохимия*. 1993;58(6):827-844. Kogan AE, Strukova SM. Protein S: mekhanizm aktivatsii i antikoagulyantnogo deystviya. *Biochemistry (Moscow)*. 1993;58(6):827-844. (In Russ.).
13. Rosendal FR, Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(Suppl 1):301-304. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03394.x>
14. Гончаров А.А., Рыбка М.М., Хинчагов Д.Я., Рогальская Е.А. Случай интраоперационного выявления дефицита протеина С у больного, оперированного по поводу цианотического порока сердца. *Гематология и трансфузиология*. 2020; 65(1):61-69. Goncharov AA, Rybka MM, Khinchagov DY, Rogalskaya EA. A clinical case of protein C deficiency revealed in a patient during surgery for cyanotic heart defect. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2020;65(1):61-69. (In Russ.). <https://doi.org/10.35754/02345730-2020-65-1-61-69>
15. Morrow GB, Beavis J, Harper S, Baker P, Desborough MJR, Curry N, et al. Coagulation status of critically ill patients with and without liver disease assessed using a novel thrombin generation analyzer. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1576-1585. <https://doi.org/10.1111/jth.14802>

Информация об авторах

Сергей Владимирович Журавель	д-р мед. наук, заведующий научным отделением анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-9992-9260 30% – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи
Виктория Эдуардовна Александрова	врач анестезиолог-реаниматолог, младший научный сотрудник отделения анестезиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-5060-7041 30% – получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи
Наталья Константиновна Кузнецова	канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог, ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-2824-1020 30% – разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи
Мурад Сафтарович Новрузбеков	д-р мед. наук, заведующий научным отделением трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-6362-7914 5% – получение данных для анализа
Любовь Викторовна Донова	канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-1230-1076 5% – получение данных для анализа

Information about the authors

Sergey V. Zhuravel

Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department for Anesthesiology, Intensive and Critical Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-9992-9260>
30%, development of the study design, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript

Viktoriya E. Aleksandrova

Anesthesiologist-reanimatologist, Junior Researcher of the Anesthesiology Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-5060-7041>
30%, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript

Natalya K. Kuznetsova

Cand. Sci. (Med.), Anesthesiologist-reanimatologist, Leading Researcher of the Anesthesiology Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-2824-1020>
30%, development of the study design, review of publications on the topic of the article

Murad S. Novruzbekov

Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>
5%, collection of data for analysis

Lyubov V. Donova

Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Liver Transplantation Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-1230-1076>
5%, collection of data for analysis

Статья поступила в редакцию 14.12.2020;
одобрена после рецензирования 01.02.2021;
принята к публикации 31.03.2021

The article was received on December 14, 2020;
approved after reviewing February 1, 2021;
accepted for publication March 31, 2021