



Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляева<sup>1</sup>,  
П. Г. Фоменко<sup>1</sup>, Ю. Э. Чирков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Донецкий национальный медицинский университет, Лиман

<sup>2</sup> Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей, Киев

## Нецирротическая портальная гипертензия: клинический случай и обзор литературы

Нецирротическая портальная гипертензия может быть вызвана разными факторами. Представлен клинический случай портальной гипертензии, обусловленный повторными микротромбозами на почве миелопролиферативного заболевания, вероятно, имевшими место во взрослой жизни и затронувшими мелкие и средние ветви портальной вены, что привело к формированию нецирротического портального фиброза (НЦПФ). Клинические признаки заболевания включали длительно существующую спленомегалию, повышение уровня аминотрансфераз,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, тромбоцитоз. Периферические стигмы хронического заболевания печени отсутствовали. При компьютерной томографии обнаружены изменения ветвей портальной вены в печеночную артериальную фазу. Пациент получал пропранолол и соматостатин. В настоящее время пациент находится в относительно удовлетворительном состоянии. В большинстве случаев НЦПФ диагностируют достаточно поздно, что обусловлено редкостью данного заболевания. Клиницистам следует учитывать, что НЦПФ является вероятной причиной нецирротической портальной гипертензии.

**Ключевые слова:** портальная гипертензия, нецирротический портальный фиброз, тромбоз портальной вены, внепеченочная обструкция портальной вены, диагностика, лечение.

Представляя вашему вниманию сложный клинический случай, с которым столкнулись специалисты Донецкого национального медицинского университета, врачи «Института неотложной и восстановительной хирургии имени В. К. Гусака» НАМН Украины и Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО), считаем необходимым подчеркнуть значимость одной непреложной истины: диагностический процесс — это довольно сложная и кропотливая работа, в которой огромную роль играют не только совместные усилия врачей разных специальностей и лаборантов, но и настойчивость и терпение пациента и членов его семьи в ожидании установления правильного диагноза.

### Клинический случай

В июне 2008 г. за консультацией к профессору Донецкого национального медицинского университета обратился частный предприниматель В.,

32 лет, который не предъявлял жалоб на момент осмотра, но поведал интересную медицинскую историю.

### Анамнез болезни

Впервые значительное ухудшение своего самочувствия пациент отметил в январе 2005 г., когда появились ноющие боли в верхней половине живота, возникавшие преимущественно после погрешностей в питании (приема жирной, жареной пищи, копченостей), иррадиировавшие в правую лопатку, а также желтушность кожных покровов. При обследовании по месту жительства выявлено повышение уровня общего билирубина (32,6 мкмоль/л), прямого билирубина (9,9 мкмоль/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ) (превышение в 2,2 раза верхней границы нормы), аланинаминотрансферазы (АЛТ) (превышение в 3 раза верхней границы нормы),  $\gamma$ -глутамил-транспептидазы (ГГТП) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (1,5-кратное превышение верхней границы нормы), мочевой кислоты (3-кратное превышение нормы), тогда как пока-

затели клинического анализа крови и мочи оставались интактными. Несмотря на выявленные изменения, пациент чувствовал себя удовлетворительно и отказался от дальнейшего обследования и лечения.

В апреле 2005 г. по настоянию родственников сдал контрольные анализы: в клиническом анализе крови и моче отклонений снова не выявлено, тогда как при биохимическом исследовании сохранялась активность цитолитического (АСТ — 2 нормы, АЛТ — 3 нормы) и холестатического (ГГТП — 73,4 ЕД/л при норме 0–61 ЕД/л) синдромов. Отмечено снижение уровня холестерина до 2,7 ммоль/л (норма — 3,0–6,0 ммоль/л), накопление продуктов белкового распада — азотистых шлаков (мочевина — 8,3 ммоль/л, креатинин — 141 мкмоль/л при нормативных значениях 2,8–8,0 ммоль/л и 55–132 мкмоль/л соответственно), а также снижение протромбинового времени до 11,6 с. Показатели протеинограммы, гликемии, содержание общего белка — без особенностей. Впоследствии, учитывая результаты сонографии (см. ниже), данные изменения трактовали как проявления цирроза печени, осложненного гепаторенальным синдромом.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявлены диффузные изменения печени, спленомегалия (размеры селезенки 20,0 × 9,8 см), признаки выраженной портальной гипертензии (в левой доле печени расширенные извитые ветви портальной вены, селезеночная вена в воротах селезенки расширена до 1,4 см, в проекции поджелудочной железы — до 1,0 см; в воротах селезенки отмечены портокавальные анастомозы), а также эхопризнаки хронического холецистита и умеренные диффузные изменения паренхимы почек.

При эндоскопическом исследовании верхних отделов желудочно-кишечного тракта (17.05.2005, диагностический центр ДОКТМО) обнаружены пептический рефлюкс-эзофагит, ретроградный пролапс слизистой оболочки желудка в пищевод, поверхностный рефлюкс-гастрит, бульбит, рубцово-язвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. В связи со слабopоложительным (+) результатом уреазного теста пациенту назначена и успешно проведена эрадикация *Helicobacter pylori*.

В июне 2005 г. пациента стали беспокоить давящие боли в области орбит, а также кратковременные функциональные периферические скотомы, сопровождавшиеся ухудшением общего самочувствия. Больной консультирован окули-

стом. При офтальмологическом осмотре кольца Кайзера — Флейшера не выявлены, по периферии правого глаза отмечены следы ранее проведенного вмешательства (по поводу перенесенной в детстве тупой травмы правого глаза с равной раной верхнего века), равномерное снижение артериол бульбарной конъюнктивы, расширение полей нефункционирующих капилляров лимба и бульбарной конъюнктивы. Диагностирован ангиопатию сосудов сетчатки и бульбарной конъюнктивы, периферическую дистрофию сетчатки правого глаза, миопический астигматизм, офтальмолог рекомендовал пациенту обратиться за консультацией к невропатологу.

Больной осмотрен невропатологом, который одобрил проведение транскраниального дуплексного сканирования сосудов основания мозга и сосудов шеи. Исследование выполнено 03.06.2005 в условиях диагностического центра ДОКТМО. При сканировании сосудов артерии основания мозга визуализировались в местах анатомических ориентиров, были проходимыми; полученные цветковые картограммы были симметричными, а их окрашивание — однородным. Отмечено умеренное снижение скоростных показателей по позвоночным артериям, увеличение кровотока в прямом синусе до 35 см/с и нарушение венозного оттока. Эхографические признаки поражения брахиоцефальных артерий не выявлены.

Позднее (07.06.2005) получены результаты иммунологического обследования. Практически все показатели данного исследования находились в пределах нормативных значений: анализ крови на циркулирующие иммунные комплексы — 70 ЕД (норма — 40–70 ЕД), LE-клетки и антинейтрофильные антитела не обнаружены, антитела к нативной ДНК — 1,7 ЕД/мл (норма — 0–3 ЕД/мл), антитела к односпиральной ДНК — 2,9 ЕД/мл (норма — 0–3 ЕД/мл). Отмечено незначительно повышение уровня антител класса IgG к фосфолипидам — 10,2 МЕ/мл (норма — 0–10 МЕ/мл) при абсолютно нормальных значениях антител класса IgM — 8,6 МЕ/мл (норма — 0–10 МЕ/мл). Содержание в крови меди (20,8 мкмоль/л) и церулоплазмина (1,88 ммоль/л) соответствовало нормативным значениям. Также в рамках нормативных значений были результаты анализов, выполненных для исключения аутоиммунного гепатита, первичного склерозирующего холангита, первичного билиарного цирроза печени, гемохроматоза.

Пациент консультирован заведующим хирургической службой Донецкого диагностического

центра к. мед. н. А. Д. Зубовым (07.06.2005), который отметил отсутствие свободной жидкости в брюшной полости, незначительное увеличение печени в объеме за счет правой и хвостатой доли, повышение эхогенности паренхимы печени с участками пониженной эхогенности по ходу собственных вен печени. Отсутствие кровотока по основному стволу портальной и селезеночной вен с одновременным усилением кровотока и сброса по шунтам, обнаруженным в ходе доплеровского сканирования, позволило консультанту предположить тромбоз портальной вены.

Данный клинический случай рассматривался и обсуждался на клинической конференции 21.06.2005 в клинике внутренней медицины № 1 Донецкого национального медицинского университета. На основании результатов объективного осмотра и данных лабораторно-инструментального обследования установлен предположительный диагноз: Аномалия портальной вены (?), тромбоз портальной вены (?). Первичный цирроз печени (?). Пациенту рекомендовано повторить клинический анализ крови и мочи, анализ крови для выявления антител к фосфолипидам и сделать пункционную биопсию печени; после получения результатов вышеперечисленных исследований направить больного в НПО «Медбуд» (г. Киев) для проведения доплеровского исследования, а затем — в Институт хирургии и трансплантологии (г. Киев, ныне Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова НАМН Украины) для получения высококвалифицированной консультации, подтверждения диагноза и выбора тактики ведения.

В контрольном клиническом анализе крови (22.06.2005) отмечен абсолютный тромбоцитоз (410 г/л при норме 180–320 г/л) на фоне сохранности остальных показателей (эритроциты —  $5,4 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин — 145 г/л, СОЭ — 2 мм/ч, лейкоциты — 7,2 г/л, палочкоядерные — 1 %, сегментоядерные — 62 %, эозинофилы — 10 %, базофилы — 0 %, лимфоциты — 24 %, моноциты — 3 %). В биохимическом анализе крови (22.06.2005) обращала на себя внимание сохраняющаяся активность цитолитического синдрома (АСТ — две верхние границы нормы, АЛТ — четыре), тогда как остальные показатели (общий белок, билирубин и его фракции, щелочная фосфатаза, ГГТП, холестерин, мочевины, креатинин, железо) были в пределах нормативных значений. Не выявлено отклонений в результатах протеинограммы (соотношение альбуминов/глобулинов — 1,32, альбумины — 56,9 %,  $\alpha_1$  — 3,1 %,  $\alpha_2$  — 6,3 %,  $\beta$  — 11,0 %,  $\gamma$  — 22,7 %).

После проведения УЗИ органов брюшной полости (06.07.2005) в НПО «Медбуд» (Киев) сделано следующее заключение:

- хронический гепатит средней степени тяжести;
- тромбоз главного ствола *v. portae* (вероятно, послеродовой пилетромбоз), тромбоз главного ствола *v. lienalis* (на уровне головки и тела поджелудочной железы) с развитием сплено-рентальных и портокавальных анастомозов;
- хронический холангит внутрипеченочных желчных протоков;
- хронический бескаменный холецистит, гипертонус желчного пузыря средней степени тяжести;
- реактивный панкреатит средней степени тяжести;
- выраженная спленомегалия на фоне подпеченочной портальной гипертензии (ПГ);
- незначительные диффузные дистрофические изменения обеих почек.

После получения упомянутых результатов проведена детализация анамнеза жизни с уточнением особенностей протекания периода новорожденности. Со слов матери пациента, сразу после рождения имели место воспалительные изменения вокруг пупка, культя пуповины долго не заживала, длительное время сохранялись желтушное окрашивание кожных покровов (которое расценено как желтуха новорожденных) и субфебрилитет. Проведена медикаментозная терапия (указать названия препаратов мать пациента не может, медицинская документация не сохранилась), на фоне которой достигнуто улучшение общего самочувствия и заживление пупочной ранки. Более детальное обследование по данному поводу не проведено.

Несмотря на значимость выявленных изменений, пациент вновь пропал из поля зрения медиков почти на полгода и только в январе следующего года он согласился на проведение биопсии печени, которая была выполнена 24.01.2006 в ДОКТМО. На основании подсчета суммы баллов обнаруженных изменений (перипортальные сегментарные ступенчатые некрозы в области портальных трактов — 2 балла, гидрорическая дистрофия гепатоцитов вплоть до появления баллонной дистрофии — 3 балла, слабый воспалительный инфильтрат в двух портальных трактах — 2 балла, пролиферация эпителия желчных протоков — 1 балл, всего — 8 баллов) в сочетании с очаговым клеточным полиморфизмом, фиброзом единичных портальных трактов с их расширением (1 балл) установлен диагноз хронического гепатита с минимальной активностью и минимальным фиброзом (рис. 1).

Пациенту назначены фитогепатопротекторы («Карсил», «Гепабене» курсами по 1 капсуле 3 раза в сутки на протяжении 1 мес), однако больной не принимал назначенную терапию и отказался от проведения консультации в Институте хирургии и трансплантологии.

В ноябре 2006 г. по настоянию родственников проведено повторное лабораторно-инструментальное обследование. В клиническом анализе крови отмечен незначительный эритроцитоз ( $5,48 \cdot 10^{12}/л$ ) и тромбоцитоз (410 г/л) при сохранности остальных показателей (гемоглобин — 133 г/л, СОЭ — 3 мм/ч, лейкоциты — 6,0 г/л, палочкоядерные — 5%, сегментоядерные — 56%, эозинофилы — 7%, базофилы — 0%, лимфоциты — 26%, моноциты — 6%). В биохимическом анализе крови вновь зафиксирована цитолитическая (АСТ — 1,5 нормы, АЛТ — 4,5 нормы) и холестатическая (общий билирубин — 21,9 мкмоль/л, прямой билирубин — 5,7 мкмоль/л, щелочная фосфатаза — 189 ЕД/л) активность на фоне показателей ГТП, холестерина, триглицеридов, мочевины и креатинина без изменений. Показатели протеинограммы (соотношение альбуминов/глобулинов — 1,09, альбумины — 52,2%,  $\alpha_1$  — 2,2%,  $\alpha_2$  — 6,5%,  $\beta$  — 11,9%,  $\gamma$  — 27,2%) и коагулограммы также были в пределах нормы.

При УЗИ органов брюшной полости (08.11.2006) выявлено сохранение диффузных изменений печени, спленомегалия, признаки ПГ, хронического некалькулезного холецистита, солевого диатеза.

При эндоскопическом обследовании верхних отделов желудочно-кишечного тракта (15.11.2006) обнаружено варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода 1-й степени, диагностирован ретроградный пролапс слизистой желудка в пищевод, поверхностный гастрит и бульбит, рубцово-язвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. Таким образом, вновь был подтвержден диагноз тромбоз портальной вены и ПГ. Однако в связи с удовлетворительным самочувствием, несмотря на значимые клинические, лабораторные и инструментальные изменения, пациент отказался от рекомендованного дополнительного обследования (необходимого для установления генеза ПГ), лечения и вплоть до 2008 г. за медицинской помощью не обращался.

#### Анамнез жизни

Туберкулез, тифы, малярию, венерические заболевания, вирус иммунодефицита человека, вирусные гепатиты, гемотрансфузии отрицает.

Аллергологический и наследственный анамнезы не отягощены. Вредных привычек не имеет (алкоголем не злоупотребляет, прием наркотических веществ отрицает), непрофессионально занимается спортом (бокс, волейбол).

#### Данные объективного осмотра и лабораторно-инструментального обследования на момент обращения (2008)

При объективном осмотре общее состояние относительно удовлетворительное, положение активное, сознание ясное. Нормостеник. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Температура тела — 36,9 °С. Размеры щитовидной железы не увеличены. Опорно-двигательный аппарат без видимой патологии, активные и пассивные движения в суставах сохранены в полном объеме. Периферических отеков нет. При пальпации грудная клетка резистентна, безболезненна. Грудная клетка цилиндрической формы, перкуторно над всей поверхностью легких ясный легочной звук, аускультативно — везикулярное дыхание. При осмотре предсердной области патологической пульсации не выявлено, перкуторно границы относительной сердечной тупости находятся в пределах нормативных границ. Тоны сердца звучные, деятельность ритмична, дополнительные шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений — 70 ударов в минуту, пульс — 70 ударов в минуту, удовлетворительных качеств, ритмичный. Артериальное давление на правой руке соответствовало таковому на левой и составляло 140 и 80 мм рт.ст. Язык розовый, негусто обложен белым налетом, влажный. Живот округлой формы, симметричный, в размерах не увеличен, активно участвует в акте дыхания, при поверхностной пальпации безболезненный, при глубокой пальпации — чувствительный в эпигастрии. Отделы толстого кишечника обычных пальпаторных свойств, без особенностей. Симптомы Кера, Ортнера, раздражения брюшины отрицательны. Нижний край печени находится у края реберной дуги, эластичный, безболезненный. Печень выступает из-под края правой реберной дуги на 0,5 см, нижний край гладкий, ровный, безболезненный. Размеры печени по Курлову — 9,5 × 8,0 × 7,0 см. Селезенка резко увеличена, выступает из-под края реберной дуги на 10–12 см, мягкоэластичной консистенции, с гладкой поверхностью, чувствительна при пальпации. Не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицателен с двух сторон. Периферических отеков нет. Суточный диурез — до 1,2 л.

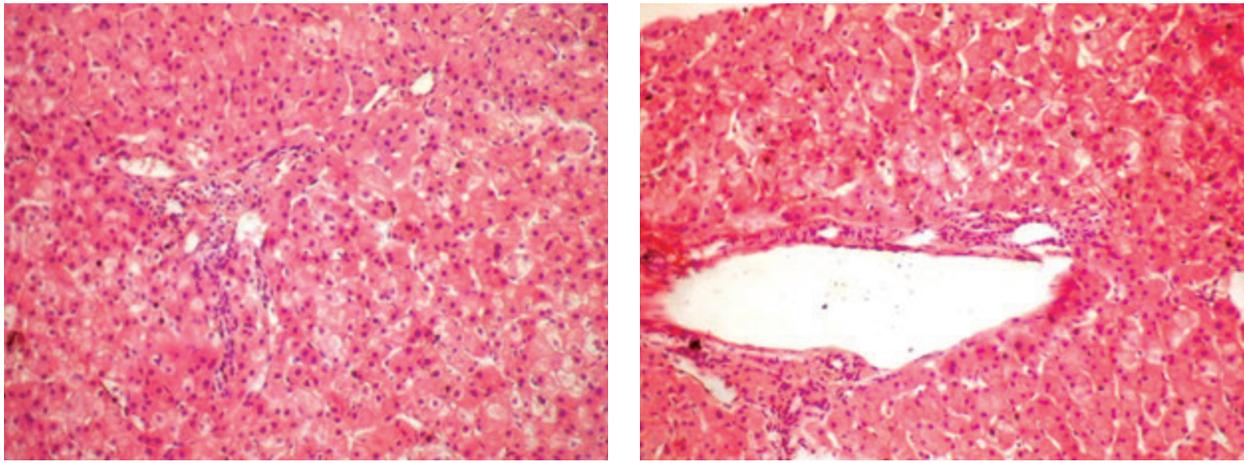


Рис. 1. **Результаты гистологического исследования биоптатов печени (24.01.2006) больного В., 30 лет.**  
Описание в тексте

Физиологические опорожнения — опорожнение кишечника 1 раз в сутки, каловые массы коричневого цвета, без патологических примесей. Мочеиспускание безболезненно, не затруднено.

В клиническом анализе крови (23.07.2008) сохранялись явления незначительного тромбоцитоза (380 г/л), остальные показатели — без изменений (гемоглобин — 146 г/л, эритроциты —  $5,2 \cdot 10^{12}$ /л, СОЭ — 3 мм/ч, лейкоциты — 6,1 г/л, палочкоядерные — 3%, сегментоядерные — 67%, эозинофилы — 2%, лейкоциты — 18%, моноциты — 10%, гематокрит — 44,4%).

В биохимическом анализе крови (23.07.2008) вновь отмечены признаки цитолиза (АСТ — 1,3 нормы, АЛТ — 2,2 нормы) и холестаза (билирубин общий — 20,0 мкмоль/л, прямой — 7,0 мкмоль/л, ГГТП — 1,5 нормы) на фоне неизменных значений общего белка, щелочной фосфатазы, амилазы, холестерина, триглицеридов, глюкозы, С-реактивного белка, ревматоидного фактора, мочевины и креатинина. В протеинограмме и коагулограмме отклонений от нормы не выявлено. Маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, HBeAg, анти-HBc<sub>ог</sub> IgM, анти-HCV IgG, анти-HBe IgG) не выявлены.

При видеоэндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта (23.07.2008, диагностический центр ДОКТМО) получено следующее описание. Пищевод свободно проходим, слизистая оболочка гладкая, бледно-розовая. В средней и нижней трети пищевода определяются ВРВ, выступающие в просвет органа до 0,5 см. Кардия сомкнута. Натощак в желудке определяется небольшое количество жидкости с примесью желчи и слизи, просвет желудка легко расправляется при инсуффляции воздуха. Слизистая оболочка желудка умеренно гиперемирована, отечная, пятнистая, блестящая. Привратник округлой формы,

сомкнут. Луковица двенадцатиперстной кишки раздувается при инсуффляции воздуха, ее слизистая оболочка очагово гиперемирована. По передней стенке кишки расположен послеязвенный рубец полигональной формы до 0,4 см в длину, белесоватого цвета, в залуковичном отделе — слизистая оболочка очагово гиперемирована. Заключение: ВРВ 2-й степени, поверхностный гастрит, уреазный тест отрицательный, послеязвенный рубец луковицы двенадцатиперстной кишки, поверхностный дуоденит.

Во время УЗИ органов брюшной полости (22.07.2008, диагностический центр ДОКТМО) свободной жидкости в брюшной полости не обнаружено, зафиксированы нормальные размеры печени, отсутствие очаговых образований в ней, общая эхогенность органа повышена за счет точечных и линейных элементов фиброза. Отмечено увеличение диаметра воротной вены (1,3 см), а также интрапортальное (на глубине — до 3 см) прерывание естественной конфигурации воротной вены в сторону сегментов печени на фоне отсутствия визуализации естественных анатомических стволов, наличия множественных коллатералей и, вероятно, артериовенозных и артериальных анастомозов, а также варикозного расширения вен малого сальника. Зафиксирована спленомегалия (24 × 10 см), паренхима органа однородна, диаметр селезеночной вены в воротах — 1,5 см (рис. 2).

Пациент консультирован гематологом «Института неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака» НАМН Украины (05.08.2008), который не обнаружил признаков системного заболевания крови и рекомендовал рассмотреть целесообразность спленэктомии.

Проведена компьютерная томография (КТ) легких, органов брюшной полости и малого таза

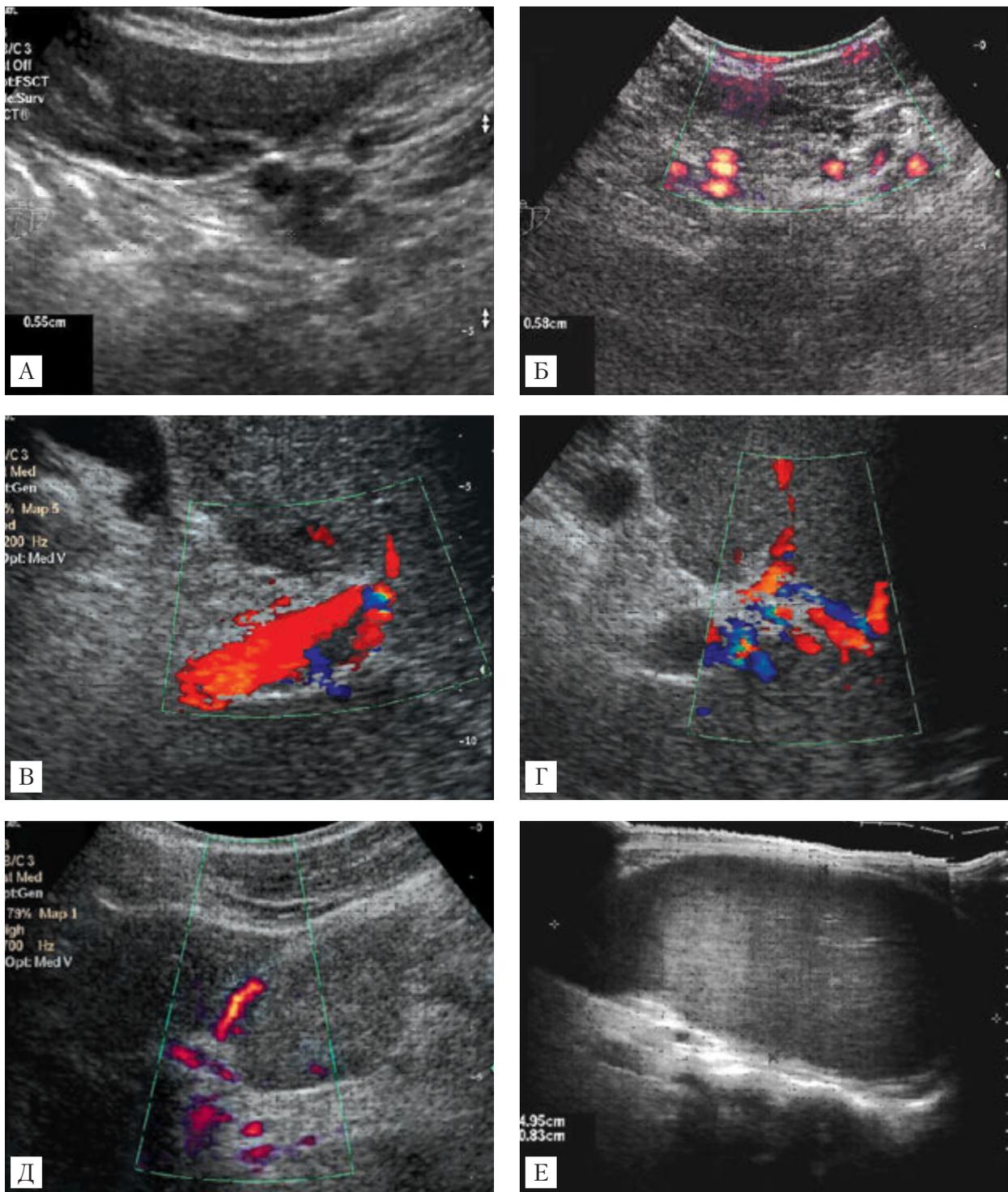


Рис. 2. Результаты УЗИ органов брюшной полости (22.07.2008) больного В., 32 года: А – варикозное расширение вен малого сальника в В-режиме; Б – варикозное расширение вен малого сальника в режиме энергетического доплеровского картирования; В – воротная вена: вне- и внутривенная части в режиме цветного доплеровского картирования, нарушение проходимости; Г – эхографическая картина сформированных шунтов (цветное доплеровское картирование); Д – признаки реканализации умбиликальной вены (энергетическое доплеровское картирование); Е – эхо-признаки выраженной спленомегалии (панорамное сканирование)

с контрастным усилением (24.09.2008). Во время исследования в базальных отделах легких очаговых изменений не выявлено, отмечено некоторое усиление легочного рисунка. Зафиксировано неравномерное увеличение размеров печени, преимущественно за счет хвостатой доли, которая распространялась книзу до уровня почечной ножки. Переднезадний диаметр правой доли составлял 190 мм, хвостатой — 115 мм, левая доля — без изменений. Контуры печени ровные, четкие, в паренхиме органа очагово-инфильтративных изменений не выявлено, внутри- и внепеченочные желчные ходы не расширены. Обращали внимание деформация желчного пузыря без увеличения его размера и наличия рентгенконтрастных конкрементов, а также значительное увеличение размеров селезенки (230 × 190 × 115 мм), контуры которой были ровные, а паренхима однородная. Тщательно проанализированы размеры основных сосудов брюшной полости: констатируется увеличение диаметра основного ствола портальной вены (17 мм) и ее правой долевой ветви (17 мм) с наличием множественных дефектов контрастирования в правой и левой долевых ветвях. Селезеночная вена достоверно не определялась, а артерия, питающая данный орган, была значительно расширена и удлинена (рис. 3). Визуализированы множественные расширенные венозные коллатерали вокруг пищевода, желудка, селезенки, брыжейки кишечника, которые образовывали гроздьевидные варикозные скопления. Отмечена врожденная аномалия поджелудочной железы в виде атипичной формы, которая Т-образно охватывала корень брыжейки; изменений со стороны паренхимы не выявлено. Патологии со стороны надпочечников, почек (как структурной, так и функциональной) не обнаружено. В сигмовидной кишке диагностированы множественные мелкие дивертикулы с предположительным утолщением ее стенки. В остальных отделах толстого кишечника, а также в петлях тонкого кишечника изменений не выявлено, органы малого таза без особенностей, лимфатические узлы брюшной полости не визуализировались. Деструктивные изменения в костях не обнаружены, выявлены множественные грыжи Шморля в телах позвонков. На основании полученных данных сделано заключение: обнаружены КТ-признаки выраженной ПГ с наличием множественных варикозно расширенных венозных коллатералей вокруг пищевода, желудка, селезенки, большого сальника, а также тромбоза (агенезии?) селезеночной вены, локального тромбоза внутрипеченочных портальных вен и аномалии развития поджелудочной железы.

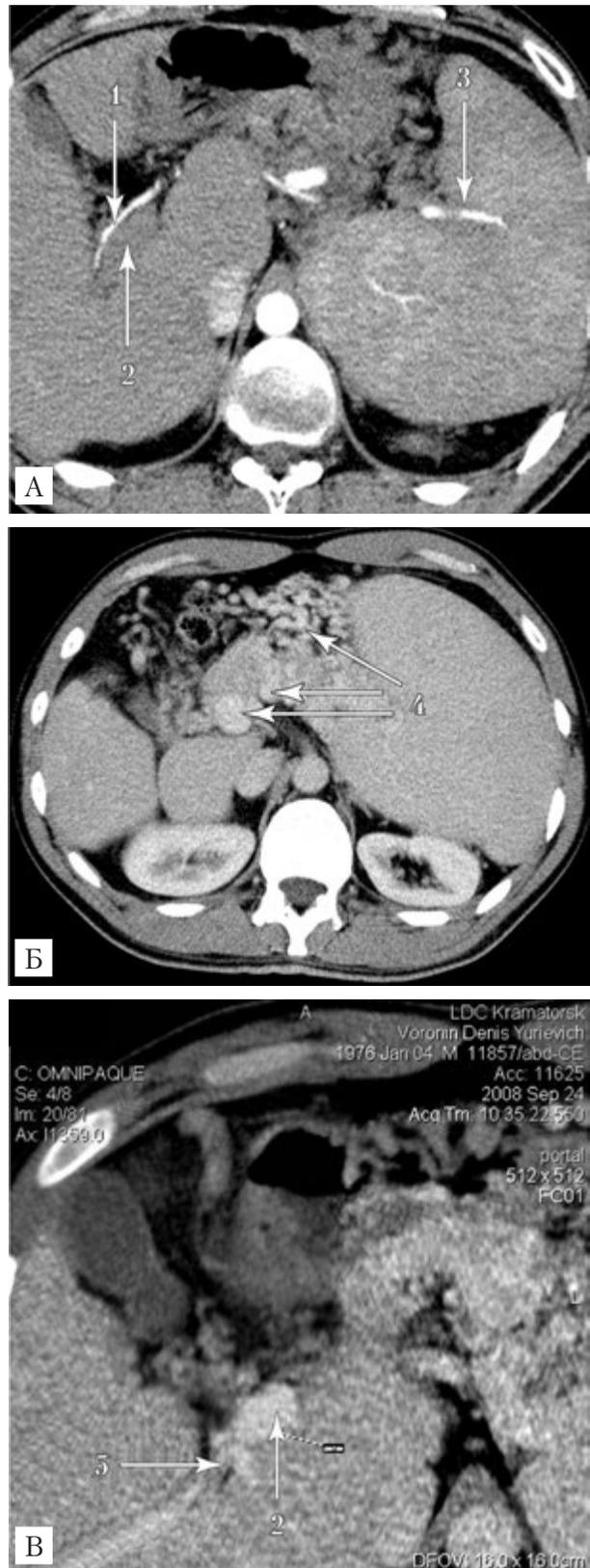


Рис. 3. Результаты КТ органов брюшной полости с контрастным усилением больного В., 32 года: ранняя артериальная фаза (А); поздняя венозная фаза (Б); портально-венозная фаза (В). 1 — печеночная артерия; 2 — воротная вена; 3 — селезеночная артерия; 4 — варикозно расширенные вены; 5 — зона стеноза

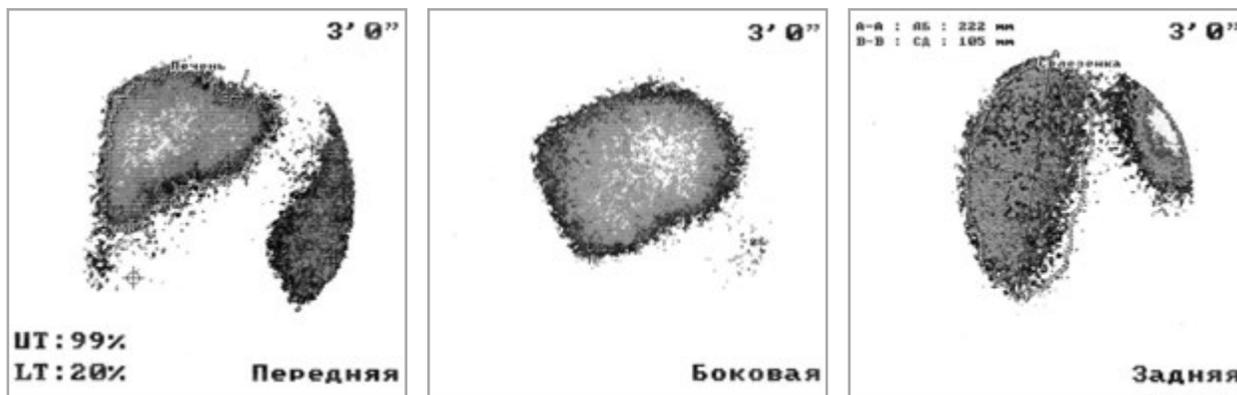


Рис. 4. Результаты статической сцинтиграфии печени больного В., 32 года: передняя, боковая и задняя поверхность печени (объяснение в тексте)

Для исключения органического поражения печени проведена статическая сцинтиграфия (15.10.2008), во время которой отмечены нормальные размеры и форма печени, снижение накопления радиофармакологического препарата (за счет перераспределения последнего в резко увеличенную в размере селезенку) и относительно однородное его распределение в печени, что позволило исключить наличие очаговых изменений в печени (рис. 4). Констатируется резкое увеличение размеров селезенки (222 × 105 мм) с увеличенным накоплением радиоколлоида в ней (печеночно-селезеночный индекс составлял 1,61 при норме более 10). Заключение: четкие сцинтиграфические данные в пользу органического поражения печени не обнаружены, спленомегалия, активация ретикулоэндотелиальной системы селезенки (сцинтиграфические признаки ПГ?).

Таким образом, у пациента диагностирована ПГ без признаков цирротического перерождения печени. Рассмотрим основные причины возникновения данного состояния.

### Обзор данных литературы

ПГ представляет собой клинический синдром, определяемый градиентом венозного давления в печени (ГВДП): разность давления между портальной и нижней полой веной в этом случае превышает 5 мм рт. ст. [8]. Цирроз-ассоциированная ПГ характеризуется повышением ГВДП преимущественно за счет увеличения синусоидальной резистентности, тогда как при нецирротической ПГ ГВДП остается в рамках нормальных значений или незначительно повышается, но остается гораздо ниже такового в портальной вене. Заболевания, протекающие с возникновением нецирротической ПГ, как правило, являются сосудистой патологией и в зави-

симости от места возникновения препятствия кровотоку классифицируются на предпеченочную, печеночную и постпеченочную патологию. Печеночную ПГ дополнительно подразделяют на пресинусоидальную, собственно синусоидальную и постсинусоидальную. В большинстве случаев ПГ развивается на поздних стадиях основного заболевания, тогда как при нецирротическом портальном фиброзе (НЦПФ) и внепеченочной обструкции портальной вены (ВПОПВ) имеются только клинические признаки ПГ без выраженной дисфункции печеночной паренхимы [7].

### Причины

**нецирротического портального фиброза/идиопатической портальной гипертензии**  
(по R. Khanna и соавт., 2014 [7])

#### Предпеченочные

*Свободное венозное давление в печени (СВДП) — норма, давление в правом предсердии (ДПП) — норма, заклинивающее венозное давление в печени (ЗВДП) — норма, градиент венозного давления в печени (ГВДП; разница между СВДП и ЗВДП) — норма, давление в воротной вене (ДВВ) — высокое, внутриселезеночное давление (ВСД) — высокое*

- ВПОПВ
- Тромбоз портальной вены
- Тромбоз селезеночной вены
- Чревная артериовенозная фистула
- Массивная спленомегалия
- Инфильтративные заболевания — лимфома, миелопролиферативные заболевания
- Болезни накопления — болезнь Гоше

#### Печеночные

*СВДП — норма, ДПП — норма, ЗВДП — высокое, ГВДП — норма или высокое, ДВВ — высокое, ВСД — высокое*

*Пресинуоидальні*

- Аномалії розвитку
  - полікістозна хвороба дорослих
  - спадкова геморагічна хвороба
  - артеріо-венозні фистули
  - вроджений печеночний фіброз
- Біліарна патологія
  - первинний біліарний цирроз
  - склерозуючий холангіт
  - аутоімунна холангіопатія
  - токсична (вінілхлорид)
- Неопластическа оклюзія портальної вени
  - лімфома
  - епітеліоїдна гемангіоендотеліома
  - епітеліальні пухлики
  - хронічна лейкемія
- Гранулематозні захворювання
  - шистосомоз
  - гранулема мінерального масла
  - саркоїдоз
- Гепатопортальний склероз
- Частична нодулярна трансформація
- Нецирротический портальний фіброз/ ідіопатическа ПГ

*Синуоидальні*

- Синуоидальний фіброз
  - алкогольний гепатит
  - лікарства (метотрексат, аміодарон)
  - токсини (вінілхлорид, мідь)
  - метаболічні порушення (хвороба Гоше, неалкогольний стеатогепатит)
  - запальна (вірусні гепатити, ку-лихорадка, прольонена цитомегаловірусна інфекція, вторинний сифіліс)
- Коллапс синуоидов
  - гострі некротическі захворювання
- Дефенестрація синуоидов
  - алкогольна хвороба печінки (рання стадія)
- Синуоидальна інфільтрація
  - мастоцитоз
  - агногенна миелоїдна метаплазія
  - хвороба Гоше
  - амелоїдоз
- Компресія синуоидов
  - збільшеними зірчастими клітками (хвороба Гоше, вісцеральний лейшманіоз)
  - збільшеними (за рахунок накоплення жиру) гепатоцитами (алкогольний гепатит, ОЖДПБ)

*Постсинуоидальні*

- Венооклюзіонна хвороба
  - облучення печінки
  - токсини (алкалоїди пірролізидина)

- лікарствені препарати (гемтузумаб, озогаміцин, актіноміцин D, дакарбазин, азатіопрін, бусульфан з циклофосфамідом)
- Флебосклероз печеночних вен
  - алкогольна хвороба печінки
  - хронічне облучення
  - гіпервітаміноз А
  - пошкодження Е-фенолом
- Первичні судинні новоутворення
  - епітеліоїдна гемангіоендотеліома
  - ангіосаркома
- Гранулематозний флебіт
  - саркоїдоз
  - штамки мікобактерій
  - ліпогранулематоз
  - гранулема мінерального масла
- Обструкція печеночного венозного відтоку (хвороба Бадда — Кіари) — ідіопатическе протромботическе стан

**Постпеченочні**

*СВДП — високе, ДПП — норма або високе, ЗВДП — високе, ГВДП — норма або високе, ДВВ — високе, ВСД — високе*

- Обструкція нижньої порожньої вени — мембрана, тромбоз, пухлик, збільшена хвостата доля печінки
- Констриктивний перикардит
- Трикуспідальна регургітація
- Тяжеска правостороння серцева недостаточність
- Рестриктивна кардіоміопатія

**Нецирротический портальний фіброз**

НЦПФ (також відомий як ідіопатическа ПГ (ИПГ), гепатопортальний склероз, і облітеруюча венопатія) є захворюванням невідомої етіології, клінічески характеризується наявністю ознак ПГ, помірної або вираженої спленомегалії, с/без гіперспленізму, збереженої функцією печінки, проходимими печеночними і портальними венами.

**Японські критерії ИПГ [2]**

- Клініческе захворювання невідомої етіології
- Спленомегалія, анемія і ПГ
- Відсутність циррозу, захворювання крові, паразитів в гепатобіліарній системі, оклюзії печеночних і портальної вен

*Додаткові критерії*

(не всі необхідні для підтвердження діагнозу)

- Незмінні або декілька підвищені функціональні проби

- ВРВ по данным эндоскопии/рентгенологического исследования
  - Снижение одного форменного элемента крови или более
  - Сканы печени не типичны для цирроза
  - Проходимые печеночные вены с нормальным или несколько повышенным ЗВДП
  - Макроскопически — нецирротически измененная печень
  - Гистология печени не показательна в отношении цирроза
  - Внепеченочный участок портальной вены проходим с развитыми коллатералиями
  - Высокое портальное давление
- алкогольный стеатогепатит
  - аутоиммунный гепатит
  - наследственный гемохроматоз
  - болезнь Вильсона
  - первичный билиарный цирроз
  - Исключение заболеваний, способных вызвать нецирротическую ПГ:
    - врожденный фиброз печени
    - саркоидоз
    - шистосомоз
  - Проходимые портальные и печеночные вены (по данным доплеровского исследования или КТ)

#### Критерии APASL [10]

- Наличие умеренной/массивной спленомегалии
- Признаки ПГ, ВРВ и/или коллатерали
- Проходимые сплено-портальные сосуды и печеночные вены по данным доплеровского сканирования
- Результаты исследований, подтверждающие нормальную или незначительно измененную функцию печени
- Нормальное или несколько повышенное ГВДП
- Биопсия печени — нет признаков цирроза или паренхиматозного повреждения

#### Другие признаки

- Нет признаков хронического заболевания печени
- Нет декомпенсации после кровотечения из ВРВ, за исключением транзиторного асцита
- Сывороточные маркеры гепатитов В/С отрицательные
- Неизвестная этиология заболевания печени
- Дилатация и утолщение портальных вен с периферическим «отсечением» и перипортальными гиперэхогенными участками

#### Критерии идиопатической нецирротической ПГ [13]

- Клинические признаки ПГ (любой один параметр из нижеперечисленных):
  - спленомегалия/гиперспленизм
  - ВРВ пищевода
  - асцит (незлокачественный)
  - увеличение ГВДП
  - портовоенозные коллатерали
- Исключение цирроза по данным биопсии печени
- Исключение хронических заболеваний печени, способных привести к развитию цирроза или нецирротической ПГ:
  - хронический вирусный гепатит В/С
  - неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)

В 2015 г. Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver (EASL)) опубликовала руководство, посвященное сосудистым заболеваниям печени, в котором приведены следующие диагностические критерии идиопатической нецирротической портальной гипертензии (НЦПГ).

#### Диагностические критерии EASL идиопатической нецирротической портальной гипертензии [5] (выполнение всех критериев обязательно)

1. Клинические признаки ПГ (любой один из следующих)
  - спленомегалия/гиперспленизм
  - ВРВ пищевода
  - асцит (не злокачественный)
  - минимальное увеличение ГВДП
  - портовоенозные коллатерали
2. Отсутствие признаков цирроза при биопсии печени
3. Исключение хронического заболевания печени, способного вызвать цирроз или нецирротическую ПГ
  - хронический вирусный гепатит В/С
  - НАСГ/алкогольный стеатогепатит
  - аутоиммунный гепатит
  - наследственный гемохроматоз
  - болезнь Вильсона
  - первичный билиарный цирроз
4. Исключить заболевания, способные вызвать нецирротическую ПГ:
  - врожденный фиброз печени
  - саркоидоз
  - шистосомоз
5. Проходимые портальная и печеночные вены (доплеровское УЗИ или КТ)

НЦПГ диагностируют во всех странах, однако несколько чаще этим заболеванием страдают жители развивающихся стран. В соответствии с консенсусом Азиатско-Тихоокеанской ассоци-

ации по изучению печени (Asia Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)) по НЦПФ, на долю этого заболевания приходится 10–30 % всех случаев кровотечений из ВРВ в мире [11]. Как правило, НЦПФ диагностируют у мужчин в возрасте 30–40 лет с невысоким социально-экономическим статусом. НЦПФ известен в Японии как ИПГ, в западных странах — как идиопатическая НЦПГ, при этом в западных странах указанной патологией чаще страдают женщины в возрасте 50–55 лет. Такие демографические различия могут быть обусловлены условиями жизни, этнической принадлежностью, средней продолжительностью жизни, статистической ошибкой, вызванной использованием разных диагностических критериев, национальными особенностями гигиены и ухода за пупочной ранкой, которые оказывают значимое влияние на частоту возникновения пупочного сепсиса у новорожденных.

#### *Этиопатогенез*

В настоящее время этиопатогенез НЦПФ/ИПГ продолжают изучать. Наиболее распространенными причинами, как в восточной, так и в западной популяции, являются инфекции и предрасположенность к тромбозу.

Относительно небольшая распространенность НЦПФ/ИПГ в западных странах косвенно подтверждает роль инфекционного начала в развитии заболевания, особенно на ранних этапах жизненного развития. Эндотоксин-обусловленное повреждение печени с/без дополнительного аутоиммунного компонента является одной из альтернативных патогенетических гипотез. Значимость протромботических состояний подтверждается результатами аутопсий, которые свидетельствуют о высокой распространенности тромбоза воротной вены, а также данными, полученными в клинических исследованиях. Обсуждается вероятность ятрогенного влияния (длительный прием препаратов) и воздействия токсинов (токсины, мышьяк).

#### **Внепеченочная обструкция портальной вены**

ВПОПВ — это заболевание, которое возникает в детском возрасте и характеризуется длительной блокадой кровотока в портальной вене, что приводит к развитию ПГ на фоне относительно сохраненной функциональной активности печени. ВПОПВ является одной из наиболее распространенных причин ПГ и кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей (68–84 %), проживающих в развивающихся странах. В западных странах нецирротический

неопухолевый тромбоз портальной вены занимает второе место в структуре ПГ у взрослых.

#### *Дефиниция*

Консенсус APASL предлагает следующую дефиницию ВПОПВ: «сосудистое заболевание печени, характеризующееся обструкцией внепеченочного отдела портальной вены с/без вовлечения внутривенных ветвей портальной вены или селезеночных/верхних мезентериальных вен» [11]. Хотя определение V Бавенского консенсуса более всеобъемлющее и включает недавно перенесенный тромбоз, а также портальную каверному [4], есть некоторые моменты, на которые следует обратить внимание. ВПОПВ — это самостоятельное заболевание, оно не является одной из стадий в естественном течении или осложнением первичной патологии печени. Термин «тромбоз портальной вены» предполагает изолированный тромбоз портальной вены, вторичный по отношению к циррозу или гепатоцеллюлярной карциноме. Тромбоз портальной вены не подразумевает формирование портальной каверномы и развитие ПГ — двух типичных признаков ВПОПВ, развивающихся при длительном течении заболевания.

#### *Этиопатогенез*

Этиологические факторы, вызывающие развитие ВПОПВ, сильно отличаются в детской и взрослой популяциях и, несмотря на интенсивное лабораторно-инструментальное обследование, более 70 % случаев данной патологии остаются идиопатическими (табл. 1).

#### *Патогенез*

На рис. 5 представлены основные современные патогенетические теории, объясняющие возникновение НЦПФ и ВПОПВ.

#### **Диагностика нецирротического портального фиброза и внепеченочной обструкции портальной вены**

Диагностика НЦПФ и ВПОПВ основывается преимущественно на обнаружении клинико-лабораторных признаков ПГ на фоне сохраненной функциональной активности печени. Проходимость печеночных и портальной вен является необходимым условием для диагностики НЦПФ/ВПОПВ, тогда как выявление портальной каверномы по данным доплерографической ультрасонографии — обязательное условие для диагностики ВПОПВ. В настоящее время используют разные диагностические критерии НЦПФ/ИПГ (см. табл. 2 и 3), а для подтверждения ВПОПВ — критерии APASL.

Таблица 1. Этиологические факторы внепеченочной обструкции и тромбоза портальной вены в детской и взрослой популяциях (по R. Khanna и соавт., 2014 [7])

Этиологический фактор	Распространенность, %	
	Дети	Взрослые
Первичное миелопролиферативное заболевание с/без мутации гена JAK2	0	3–42
Мутация V фактора Лейдена	0–30	3–14
Мутация гена протромбина	0–15	0–21
Мутация гена MTHFR	3–34	0–21
Гипергомоцистеинемия	–	11–19
Дефицит С-протеина	0–45	3–41
Дефицит S-протеина	0–55	2–38
Дефицит антитромбина III	0–50	0–41
Антифосфолипидный синдром/антитела к кардиолипину	3–47	1–13
Пароксизмальная ночная гемоглинурия	–	0–2
Локальные воспалительные заболевания		
Панкреатит	0–5	4–19
Абдоминальный сепсис	6–22	5–36
Абсцесс печени	0–3	0–4
Повреждение портальной вены		
Травма, спленэктомия, вмешательство на поджелудочной железе, колэктомия	0–3	5–17
Катетеризация пупочной вены	0–41	0–2
Пупочный сепсис	0–45	< 1
Беременность	–	0–2
Пероральные контрацептивы	–	3–19
Перенесенная трансплантация печени	8	1,5
Идиопатическая	45–72	23–68

### Клиническая картина

НЦПФ/ИПГ представляет собой заболевание, поражающее лиц молодого/среднего возраста. ВПОПВ диагностируют, как правило, в детском возрасте, но эта патология может быть обнаружена практически в любом возрасте (период новорожденности, взрослая жизнь). Наиболее характерными признаками обоих заболеваний являются достаточно легко переносимые эпизоды кровотечений из ВРВ, длительно существующая спленомегалия и анемия. Течение ВПОПВ дополнительно ассоциируется со значительной задержкой роста (см. табл. 1). При НЦПФ/ИПГ длительность существования клинической симптоматики до появления первого кровотечения из ВРВ составляет от 15 дней до 18 лет [3]. Частота кровотечений из ВРВ возрастает с возрастом и составляет в среднем 1 эпизод (1–20) к моменту подтверждения диагноза.

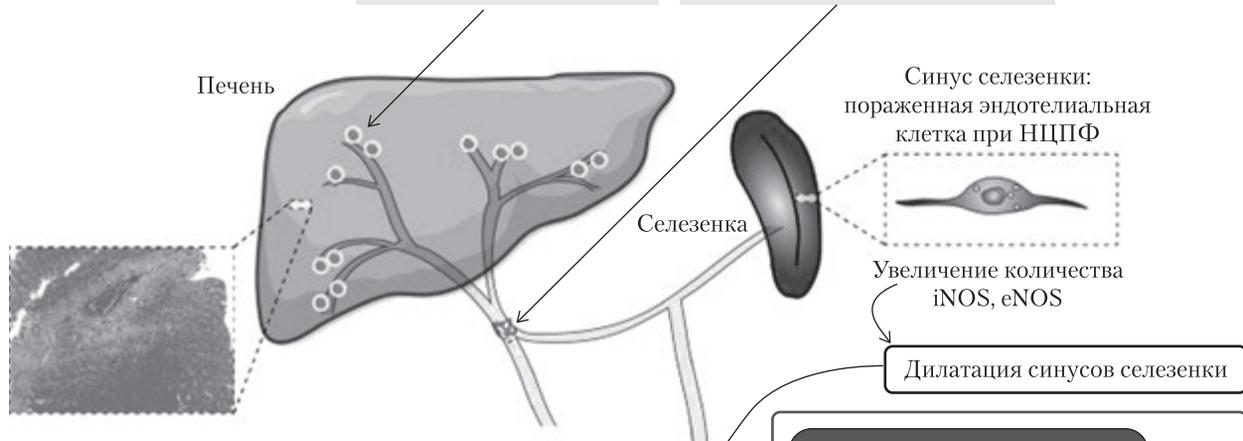
Для ВПОПВ характерны два возрастных пика манифестации заболевания. Первый приходится на возраст 3 года (заболевание спровоцировано катетеризацией пупочной вены или пупочным сепсисом), второй – на 8 лет (следствие интраабдоминальной инфекции или собственно идиопатическая манифестация), иногда – на начало взрослой жизни. Средний возраст развития первого эпизода кровотечения и появления яркой клинической картины заболевания составляет 5,3 и 6,3–9,3 года соответственно, за это время происходит 1,8–3,1 эпизода кровотечения у одного ребенка до подтверждения диагноза [6]. Кровотечения из ВРВ часто рецидивируют и сопровождаются повышением температуры до фебрильных цифр, становятся более частыми и обильными с увеличением продолжительности заболевания. Размеры селезенки и величина портального давления не коррелируют с распространенностью и тяжестью кровотечения.

**Объединенная теория**

**Предрасполагающие факторы**

Провоцирующие события (травма, инфекция, тромбоз)  
 Предрасположенность к тромбозу (врожденная или приобретенная)

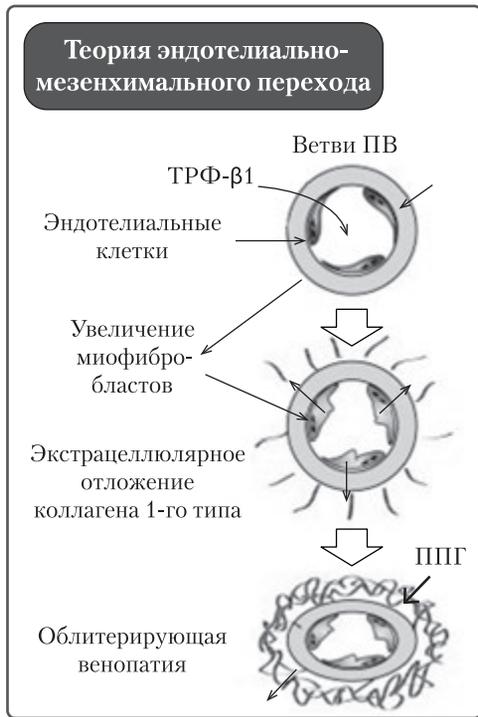
Течение	Легкое, рецидивирующее	Тяжелое, прогрессирующее
Возраст	Дети, подростки	Новорожденные, ранний детский
Размер, место поражения ПВ	Периферические ветви	Основной ствол
	<b>НЦПФ/ ИПГ</b>	<b>ВПОПВ</b>



**Двойная теория**



- Возможные этиологические факторы**
- Инфекции: бактериальные, протозойные, шистосомоз
  - Лекарства и токсины: мышьяк, винилхлорид, сульфат меди, азатиоприн, витамин А
  - Предрасположенность к тромбообразованию: мутации различных генов
  - Иммунологические/иммуногенетические: системная красная волчанка, целиакия, первичная гипогаммаглобулинемия



ПВ — портальная вена, ППГ — пресинусоидальная портальная гипертензия, iNOS — индуцибельная NO-синтаза, eNOS — эндотелиальная NO-синтаза

**Рис. 5. Существующие патогенетические теории НЦПФ (по R. Khanna и соавт., 2014).**

Объединенную теорию предложили Sarin и Kumar, она дает объяснение возникновения НЦПФ/ИПГ и ВПОПВ: в раннем детском возрасте происходит массивный тромбоз основного ствола ПВ, приводящий к формированию ВПОПВ, дальнейшие повторные эпизоды незначительного тромбоза с поражением мелких/средних ветвей ПВ обуславливают развитие НЦПФ. Двойная теория, предложенная J.N.L. Schouten и соавт., предполагает увеличение притока крови в селезенку и интрапеченочную обструкцию (облитерирующую венопатию). Теория эндотелиально-мезенхимального перехода, разработанная Sato и Kitao, утверждает, что сосудистые эндотелиальные клетки портальных венул приобретают признаки миофибробластов; последующее накопление коллагена 1-го типа провоцирует развитие облитерирующей венопатии и пресинусоидальной портальной гастропатии

Течение обоих заболеваний часто сопровождается развитием гиперспленизма. Он, как правило, имеет бессимптомный характер, особенно у подростков и молодых людей. Кровотечения негastroинтестинальной локализации развиваются в 20 % случаев. Асцит возникает у 10–34 % больных НЦПФ и 13–21 % пациентов с ВПОПВ обычно после эпизода кровотечения, обусловлен гипоальбуминемией, длительно существующей ПГ, сопровождается последующим прогрессирующим снижением функциональной активности печени. Другими характерными признаками считают повторные атаки боли в левом верхнем квадранте живота, которые вызваны периспленитом или инфарктом селезенки. Тромбоз мезентериальных вен, ишемия толстого кишечника, гемоперитонеум, гемобилия, эмболия легких развиваются достаточно редко.

При объективном осмотре, как при НЦПФ, так и при ВПОПВ, обнаруживают умеренную/выраженную спленомегалию (средний размер селезенки — приблизительно 11 см по краю реберной дуги). При НЦПФ/ИПГ размеры печени могут быть в пределах нормативных значений, несколько увеличены или уменьшены, тогда как при ВПОПВ размеры печени соответствуют нормативным значениям или незначительно ниже возрастной нормы. Периферические стигмы хронической патологии печени отсутствуют. При НЦПФ/ИПГ желтуха и печеночная энцефалопатия развиваются достаточно редко (приблизительно в 2 % случаев). Их появление провоцирует тяжелое кровотечение или установка шунта. При ВПОПВ возникновение желтухи обусловлено портальной билиопатией.

#### *Результаты лабораторного обследования*

Признаки гиперспленизма обнаруживают у 27–87 % пациентов. Наиболее типичным проявлением является анемия. Чаще всего развивается микроцитарная гипохромная анемия, обусловленная множественными кровотечениями из ВРВ, гиперспленизмом и дефицитом железа. При НЦПФ/ИПГ функциональные пробы печени в большинстве случаев соответствуют норме, изредка отмечают увеличение активности печеночных ферментов, удлинение протромбинового времени и снижение концентрации альбуминов. Повышение уровня щелочной фосфатазы и ГГТ при ВПОПВ происходит при развитии портальной билиопатии, а гипоальбуминемия обусловлена массивными кровотечениями. Типично удлинение протромбинового времени, снижение концентрации фибриногена и уменьшение агрегации тромбоцитов. Эти из-

менения наблюдают у 80 % больных НЦПФ/ИПГ и ВПОПВ, несмотря на наличие предрасположенности к тромбозу [6, 7]. У пациентов с ВПОПВ имеется склонность к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания, а у больных НЦПФ/ИПГ отмечается снижение активности ADAMTS13, цинк-содержащей металлопротеиназы, расщепляющей фактор Виллебранда.

Частота инфицирования вирусными гепатитами В/С больных НЦПФ сопоставима с таковой в общей популяции, но несколько выше аналогичного показателя у лиц, перенесших переливание крови.

При ВПОПВ отмечается повышение жесткости селезенки. Этот показатель можно использовать в качестве предиктора кровотечения: при жесткости селезенки приблизительно 42,8 кПа вероятность кровотечения резко возрастает [6, 7].

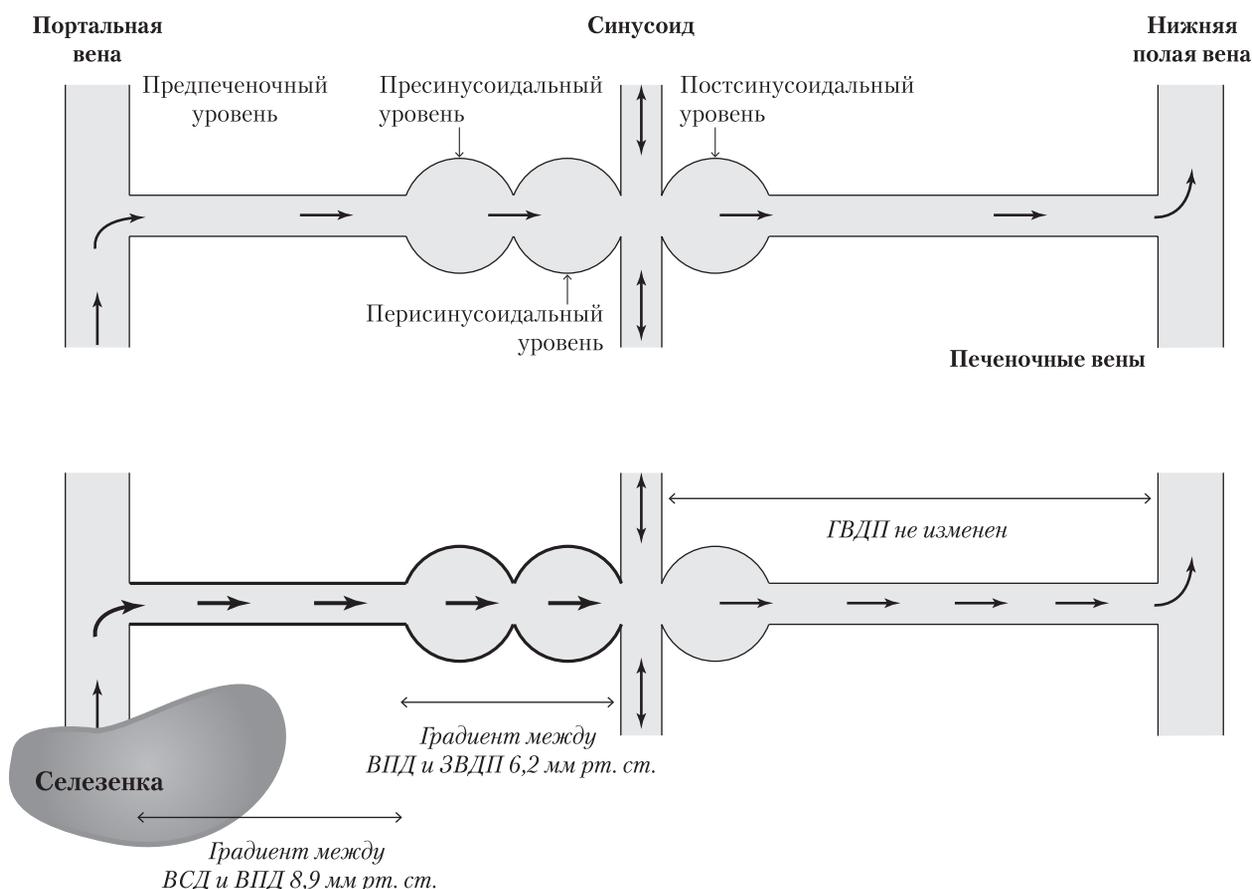
#### *Особенности гемодинамики*

При НЦПФ/ИПГ и ВПОПВ отмечается значительное изменение внутриселезеночного и внутрисосудистого давления: эти показатели повышены по сравнению с запирательным венозным давлением (ЗВДП) и внутрипеченочным давлением (ВПД), что свидетельствует про предсинусоидальный уровень блокады. Для НЦПФ характерны два анатомических метаувеличения резистентности (рис. 6).

При ВПОПВ регистрируют нормальные значения ГВДП, тогда как при НЦПФ этот показатель не изменен или незначительно повышен (среднее значение — 7 мм рт. ст.). При ВПОПВ печеночный кровоток сохранен или снижен (в зависимости от коллатерального кровотока и ответа артериального печеночного буфера). Гипердинамическое циркуляторное состояние характерно для обоих заболеваний.

#### *Результаты инструментальных исследований*

Во время верхней эндоскопии у 80–90 % больных НЦПФ/ИПГ и ВПОПВ диагностируют ВРВ пищевода. По сравнению с вариксами при циррозе печени, расширение и дилатация эзофагеальных вен выражена более значительно (90 % против 70 %), чаще отмечается гастроинтестинальная локализация ВРВ (31–44 % против 22 %), характерно обнаружение аноректальных вариксов (89 % против 56 %), тогда как портальная гипертензивная гастропатия развивается несколько реже (5,4 % против 10,9 %) [6, 7]. Портальная гастропатия возникает, как правило, после хирургического лечения ВРВ, течение ее



ВДП — внутripеченочное давление; ВСП — внутриселезеночное давление.

Рис. 6. Особенности гемодинамики при НЦПФ (по R. Khanna и соавт., 2014). При НЦПФ внутриселезеночное и внутрисосудистое давление повышено. Существует два независимых градиента давления: один между внутриселезеночным и внутрисосудистым давлением, второй — между внутripеченочным и заклинивающим венозным давлением в печени; что свидетельствует о наличии 2 патологических участков высокого сопротивления: пресинусоидального и перисинусоидального, тогда как ГВДП остается в рамках нормативных значений

транзиторное, не прогрессирующее и бессимптомное. Типичным проявлением ВПОПВ являются аноректальные ВРВ и колопатия, они возникают в 63–95 и 54 % случаев соответственно, они редко осложняются развитием кровотечения (0,5–1,0 %), но при его возникновении кровопотеря носит профузный и жизнеугрожающий характер.

Доплеровское УЗИ является исследованием первой линии при обоих заболеваниях. При НЦПФ/ИПГ размер печени и эхоструктура не изменены, отмечается значительное увеличение размеров селезенки с наличием узлов Гамна-Ганди, дилатация сосудистой сети селезенки и портальной вены с обязательным сохранением их проходимости. Портальная вена утолщена (> 3 мм), имеет гиперэхогенные стенки, ее внутripеченочные ветви гладкие и четко лоцируются. Характерен симптом «засохшего дерева» —

внезапное сужение или «отсечение» внутripеченочных (2–3-го уровня) ветвей. В 16 % случаев визуализируются спонтанные шунты (параумбиликальные, желудочно-надпочечниковые). Типичными находками при КТ с контрастированием являются внутripеченочная патология портальной вены (уменьшение калибра, окклюзия тромбом или отсутствие таковой), фокальная нодулярная гиперплазия и перфузионные дефекты, что помогает дифференцировать НЦПФ/ИПГ от цирроза печени. Радионуклидная скintiграфия с  $^{99m}\text{Tc-Sn}$  подтверждает отсутствие усиления накопления изотопа в костном мозге. При ВПОПВ доплеровское исследование имеет максимальную чувствительность и специфичность — более 95 %. При этом исследовании можно обнаружить кавернозную трансформацию портальной вены. В настоящее время инвазивные методы исследования (спленопор-

тография, артериальная портография) успешно заменяются неинвазивными методиками — КТ-, МРТ-ангиографией и портографией, которые также предоставляют ценную информацию для хирургов, решающих вопрос о целесообразности установки шунта.

EASL сформулированы следующие рекомендации по диагностике идиопатической НЦПГ и ВПОПВ (табл. 2).

Биопсия печени не является обязательным методом исследования для подтверждения ВПОПВ, если только не подозревается сопутствующее хроническое заболевание печени. Биопсия печени показана при НЦПГ/ИПГ с целью исключения цирроза и ПГ другой этиологии. Для достоверного подтверждения НЦПГ/ПИГ по данным биопсии необходимо взять несколько биоптатов размером более 1 см, содержащих более 5 полных портальных трактов с участками центральных вен. Для этого заболевания характерно отсутствие или незначительное уменьшение калибра портальных венул со склерозом или утолщением стенки гладкой мускулатуры, которое определяется в 2/3 (66 %) полных портальных трактов.

#### Лечение

Лечение НЦПГ/ИПГ и ВПОПВ направлено на купирование острого кровотечения из ВРВ и его вторичную профилактику [5, 7]. Консервативной и оперативной коррекции могут требовать спленомегалия, гиперспленизм, портальная билиопатия и минимальная печеночная энцефалопатия (три последних проявления наиболее характерны для ВПОПВ). Терапию НЦПГ следует персонифицировать с учетом возраста больного и времени манифестации клинической симптоматики.

Положения V Бавенского консенсуса рекомендуют для профилактики кровотечения из ВРВ при НЦПГ/ИПГ и ВПОПВ использовать вазоактивные препараты, пропранолол и эндоскопические вмешательства, наложение обходных анастомозов, шунтирование [4].

Считается, что вазоактивные препараты (соматостатин, октреотид, терлипессин) следует назначать как можно раньше. В одном РКИ при НЦПГ была показана эффективность пропранолола и эндоскопического лигирования в профилактике повторного кровотечения. Эта терапия ассоциировалась с 47 % снижением размера вариксов и 18 % уменьшением побочных эффектов в группе пропранолола [9]. В последнее время появились сообщения о предпочтительном применении карвиделола для профилактики кровотечений из ВРВ [1].

В настоящее время нет единого мнения относительно назначения антикоагулянтов. Учитывая возможный высокий риск кровотечения, эти препараты не рекомендуются. Однако с учетом имеющейся предрасположенности к тромбозам, R. Khanna и соавт. (2014) рекомендуют «принять меры по профилактике тромбоза», возможно, назначить антитромбоцитарные препараты.

EASL сформулированы следующие рекомендации по ведению пациентов с идиопатической НЦПГ и ВПОПВ (табл. 3).

Эндоскопическая склеротерапия и лигирование ВРВ в 80–90 % случаев позволяют эффективно купировать острое кровотечение из ВРВ и предупредить его рецидив [7]. Наибольшего эффекта можно добиться при сочетании эндотерапии с назначением вазоактивных препаратов. Эффективность таких процедур, как эндоскопическая склеротерапия и лигирование, сопоставима, однако при проведении лигирования можно

Таблица 2. Рекомендации EASL по диагностике идиопатического нецирротического портального фиброза и внепеченочной обструкции портальной вены (2015) [5]

Идиопатическая НЦПГ	ВПОПВ
<ul style="list-style-type: none"> <li>Рассмотреть диагноз идиопатической НЦПГ у любого пациента с явлениями ПГ, особенно при отсутствии других причин поражения печени (B1)</li> <li>Диагноз идиопатической НЦПГ требует исключения цирроза и других причин, способных спровоцировать НЦПГ (B1)</li> <li>Выполнить биопсию печени для диагностики идиопатической НЦПГ (A1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рассмотреть диагноз ВПОПВ у любого пациента, имеющего признаки ПГ, гиперспленизма, патологию билиарного тракта и жалующегося на абдоминальную боль (A1)</li> <li>Рассмотреть целесообразность скрининга ВПОПВ у пациентов с миелолиферативными заболеваниями и антифосфолипидным синдромом (B2)</li> <li>В качестве исследования первой линии для диагностики ВПОПВ использовать доплеровское УЗИ. КТ применять для подтверждения диагноза и оценки протяженности (A1)</li> <li>Выполнить МРТ-холангиографию пациентам с персистирующим холестазом или патологией билиарного тракта, свидетельствующей о наличии портальной билиопатии (B2)</li> </ul>

Таблиця 3. Рекомендації EASL по ліченню ідіопатического нецирротического порталного фіброза і внепеченочної обструкції порталної вени (2015) [5]

Идиопатическая НЦПГ	ВПОПВ
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проводить коррекцию ПГ в соответствии с действующим руководством по лечению цирроза (B1)</li> <li>• Каждые 6 мес проводить скрининг для выявления признаков тромбоза порталной вены (B1)</li> <li>• Рассмотреть целесообразность трансплантации печени у пациентов с идиопатической НЦПГ при развитии печеночной недостаточности или появлении осложнений ПГ, трудно поддающихся лечению (B1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лечить ПГ в соответствии с положениями, разработанными для цирроза печени (B1)</li> <li>• Профилактика гастроинтестинального кровотечения: <ul style="list-style-type: none"> <li>- коррекция предрасположенности к тромбозу в соответствии с существующими рекомендациями (B1)</li> <li>- рассмотреть целесообразность постоянной антикоагулянтной терапии у пациентов с выраженными протромботическими изменениями, а также у больных, перенесших эпизод интестинальной ишемии или рецидивы тромбоза (B2)</li> <li>- длительная антикоагулянтная терапия показана при наличии сопутствующего миелопролиферативного заболевания</li> </ul> </li> </ul>

добиться более быстрой эрадикации вариксов с меньшей вероятностью развития осложнений, повторных кровотечений, но более высокой частотой рецидивов по сравнению с эндоскопическим склерозированием.

Хирургическое лечение показано пациентам с кровотечением из ВРВ, не ответившим на эндоскопическое лечение. Другие показания к оперативному вмешательству приведены на рис. 7.

Возможны несколько видов хирургического вмешательства: шунтирование/наложение обходного анастомоза, абляция (девакуляризация эзофагогастральной зоны) с/без спленэктомии (ее можно использовать в ургентных ситуациях или проводить у пациентов, не ответивших на имплантацию шунта).

При неэффективности эндоскопической терапии (8–12% случаев) показано проведение хирургической абляции, наложение трансюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта (TIPSS) или выполнение баллонно-окклюзионной ретроградной трансвенозной облитерации [11, 12].

Эффективность трансплантации печени при НЦПФ и ВПОПВ не доказана. Ее выполняют при развитии выраженной печеночной недостаточности или возникновении осложнений ПГ, плохо поддающихся лечению [5, 7].

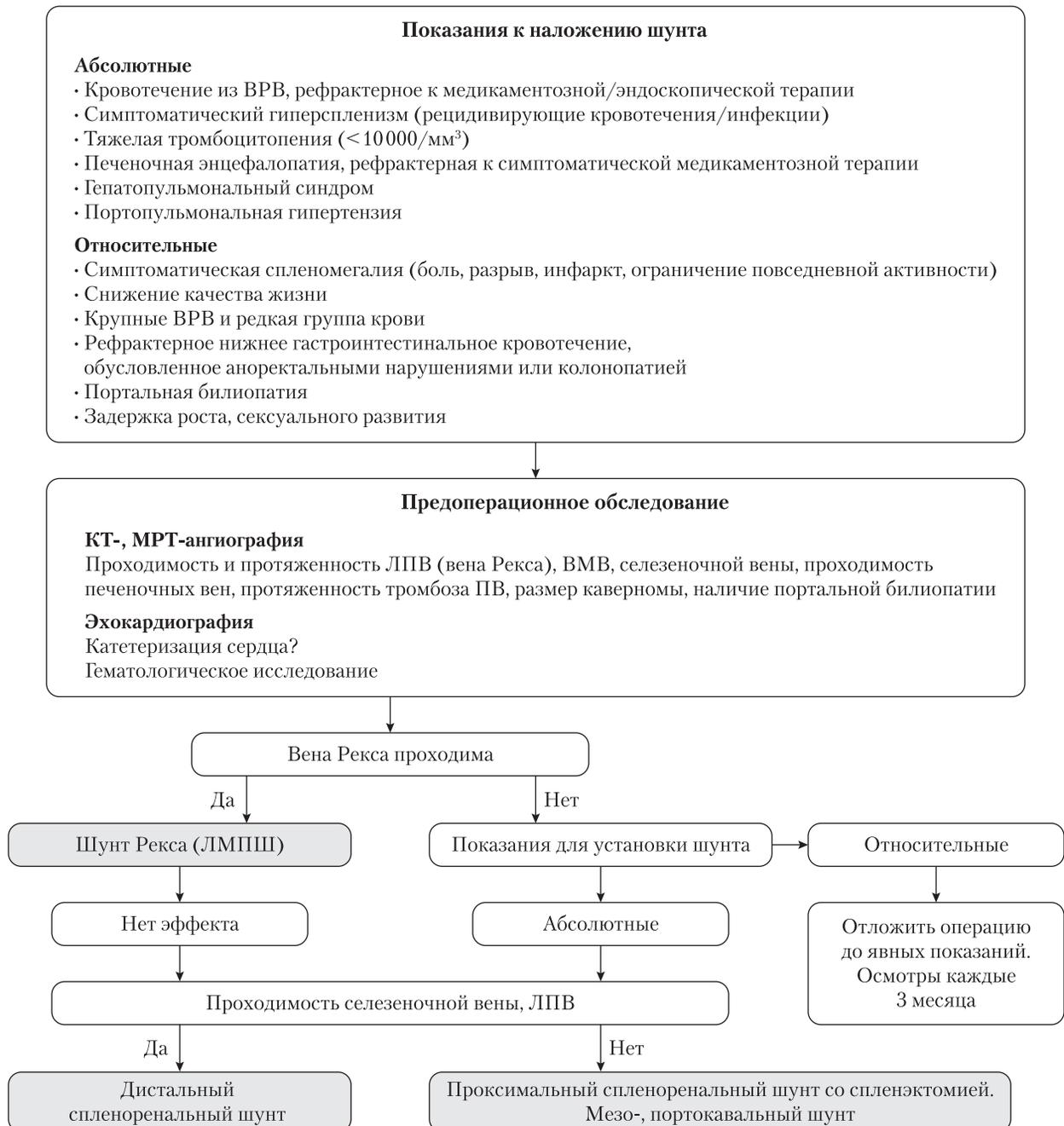
#### Наблюдение

Всем пациентам с НЦПФ/ИПГ рекомендуют проводить повторные клинично-лабораторные обследования каждые 6 мес, а при обнаружении признаков декомпенсации и развития ПГ, билиопатии — уменьшить интервал между контрольными обследованиями [7]. Эндоскопическое обследование после удаления ВРВ следует проводить каждые 3–6 мес, при отсутствии кровотечений и больших/малых ВРВ — каждые 6 и 12 мес соответственно.

#### Заключительный диагноз и тактика ведения пациента

Итак, у нашего пациента имелись клинические признаки ПГ (спленомегалия, ВРВ пищевода, желудка, селезенки, большого сальника, минимальное увеличение ГВДП, массивные портоинозные коллатерали), в биоптатах отсутствовали признаки цирроза печени. При дополнительном лабораторно-инструментальном исследовании было исключено такое системное заболевание, как саркоидоз (в пользу данной патологии могло свидетельствовать эпизодическое наличие неврологических, офтальмологических жалоб, спленомегалии, повышенного уровня почечных шлаков и отклонений в клиническом анализе мочи). Однако транзиторный характер жалоб и перечисленных изменений, отсутствие кожной симптоматики, неизменные результаты спирометрии и КТ-исследования легких позволили исключить указанное заболевание. При проведении дифференциального диагноза получены лабораторные данные, позволившие отклонить версию кишечной формы шистосомоза (в анализах кала и мочи яйца шистосом не обнаружены).

В ходе тщательного лабораторно-инструментального обследования исключены заболевания, способные спровоцировать возникновение цирроза печени или НЦПГ (хронические вирусные гепатиты В и С, НАСГ, алкогольное поражение печени, аутоиммунный гепатит, наследственный гемохроматоз, в том числе саркоидоз и шистосомоз), подтверждена проходимость порталной и печеночной вен, обнаружены тромбозы внутрипеченочных участков порталной вены, селезеночной вены. Поэтому данное состояние можно трактовать как идиопатическую НЦПГ (в соответствии с критериями EASL) или как НЦПФ (согласно критериям APASL). Обнаруженное



ЛПВ — левая почечная вена, ВМВ — верхняя мезентериальная вена, ЛМПШ — левый мезентерикопортальный шунт.

Рис. 7. Хирургические вмешательства при ВПОПВ (по К. Khanna и соавт., 2014)

незначительное повышение функциональных печеночных тестов с минимальной активностью цитолитического и холестатического синдромов, удлинение протромбинового времени, тромбоцитоз также соответствуют данному диагнозу. Эпизодическое возрастание уровня мочевых шлаков можно, предположительно, трактовать как транзиторные явления гепаторенального синдрома.

ВПОПВ следует исключить на основании отсутствия признаков кавернозной трансформации портальной вены, нормального физического и полового развития, несмотря на наличие в анамнезе жизни данных о перенесенном омфалите.

Несмотря на мнение гематолога Института неотложной и восстановительной хирургии имени В. К. Гусака НАМН Украины об отсутствии гематологической патологии, принято ре-

шение о целесообразности более тщательного исключения миелопролиферативного заболевания. Пациент был направлен в Национальный медицинский исследовательский Центр гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), где выполнены стерильная пункция, трепанобиопсия и исследование на наличие филадельфийской (Ph) хромосомы и/или химерного гена BCR-ABL. В результате обследования поставлен диагноз сублейкемического миелоза, назначены курсы химиотерапии (данная информация получена от пациента по телефону; изучить выписку не представляется возможным).

На основании данных анамнеза болезни, жизни, объективного осмотра, результатов лабораторно-инструментального исследования, проведенной дифференциальной диагностики сформулирован следующий заключительный клинический диагноз.

**Основной диагноз.** Сублейкемический миелоз. Нецирротическая подпеченочная портальная гипертензия (нецирротический портальный фиброз) вследствие тромбоза основного и внутрипеченочных стволов портальной вены, тромбоза (агенезии?) селезеночной вены. Варикозное расширение вен пищевода, желудка, малого сальника 2-й степени. Портальная гипертензивная гастропатия. Вторичная спленомегалия. Хронический гепатит с минимальной морфологической активностью, стадия I, незначительно выраженными цитолитическим и холестатическим синдромом.

**Сопутствующий диагноз.** Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, не ассоциированная с *Helicobacter pylori* (эрадикация 2005 г.), неактивная фаза, рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. Врожденная аномалия поджелудочной железы.

С целью предупреждения кровотечения из ВРВ и снижения ГДВП пациенту рекомендован пропранолол в дозе 10 мг 2 раза в сутки (до снижения частоты сердечных сокращений на 25% или достижения целевого значения этого показателя — 55 уд./мин). Больному рекомендовано приобрести ампулы сандостатина (октреотид) и пополнить этим препаратом домашнюю аптечку.

Учитывая высокий риск кровотечения из ВРВ пищевода и желудка (2-й степени), анти-

коагулянтная терапия, а также антитромбоцитарные препараты не назначены.

С целью купирования явлений цитолиза и холестаза, а также портальной гастропатии назначены соответственно «Урсофальк» (урсодезоксихолевая кислота) из расчета 10 мг/кг массы тела и «Парияет» (рабепразол, 10 мг 1 раз в сутки).

Пациенту рекомендовано обратиться в высокоспециализированное хирургическое учреждение для проведения эндоскопического лигирования ВРВ пищевода, решения вопроса о целесообразности наложения шунта (имеются относительные показания для проведения хирургического лечения: крупные ВРВ, портальная билиопатия), а также соблюдать рекомендации гематолога по лечению сублейкемического миелоза.

В настоящее время пациент наблюдается у гематолога, в клинику внутренней медицины № 1 Донецкого национального медицинского университета более не обращался. Из редких телефонных консультаций известно, что пациент чувствует себя удовлетворительно, активно работает в сфере IT-технологий, занимается спортивной ходьбой, эпизодически принимает рекомендованные препараты и за медицинской помощью к хирургам не обращался.

### Заключение

НЦПФ является наиболее распространенной причиной ПГ после цирроза печени.

Две патологии — НЦПФ/ИПГ и ВПОПВ — представляют собой самостоятельные заболевания, проявляющиеся признаками ПГ: кровотечениями из ВРВ, спленомегалией и сохраненной/минимально измененной функциональной активностью печени. Патогенез, вероятно, связан с воспалительным/инфекционным поражением портальной вены на фоне предрасположенности к тромбозу.

Для подтверждения НЦПФ/ИПГ необходимо исключить фиброз, а для ВПОПВ — подтвердить наличие портальной каверномы.

Медленно прогрессирующая дисфункция печени, обусловленная истощением паренхимы и портальной билиопатией, является поздним признаком ВПОПВ.

Эффективное лечение ПГ и ее осложнений ассоциировано с хорошими результатами 5- и 10-летней выживаемости.

*Конфликта интересов нет.*

*Участие авторов: концепция и дизайн исследования — Н. Г.;*

*сбор и обработка материала — Н. Г., Ю. Ч.;*

*написание текста — Н. Б.; редактирование — П. Ф.*

## Список літератури

1. Abd ElRahim A. Y. et al. Efficacy of carvedilol versus propranolol versus variceal band ligation for primary prevention of variceal bleeding // *Hepatology Int.* — 2018. — Vol. 12(1). — P. 75—82. DOI: 10.1007/s12072-017-9835-9.
2. Aoki H., Hasumi A., Yoshida K. A questionnaire study on treatment of idiopathic portal hypertension and extrahepatic portal obstruction // Kameda H, ed. Annual report on portal portal hemodynamics abnormalities (in Japanese). — Tokyo: Japan Ministry of Health and Welfare, 1988. — P. 179—189.
3. Chawla Y. K. Portal Vein Thrombosis // *J. Clin. Exp. Hepatol.* — 2015. — Vol. 5, N 1. — P. 22—40.
4. de Franchis R. On behalf of the Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension // *J. Hepatol.* — 2010. — N 53. — P. 762—768.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver // *J. Hepatol.* — 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.040>.
6. Goel A. Idiopathic Non-Cirrhotic Intrahepatic Portal Hypertension (NCIPH) // *Newer Insights into Pathogenesis and Emerging Newer Treatment Options.* — 2014. — Vol. 4, N 3. — P. 247—256.
7. Khanna R., Sarin S. K. Non-cirrhotic portal hypertension — Diagnosis and management // *J. Hepatol.* — 2014. — Vol. 60. — P. 421—441.
8. Sanyal A. J., Bosch J., Blei A. et al. Portal hypertension and its complications // *Gastroenterol.* — 2008. — N 134. — P. 1715—1728.
9. Sarin S. K., Gupta N., Jha S. K. et al. Equal efficacy of endoscopic variceal ligation and propranolol in preventing variceal bleeding in patients with noncirrhotic portal hypertension // *Gastroenterol.* — 2010. — N 139. — P. 1238—1245.
10. Sarin S. K., Kumar A., Chawla Y. K. et al. Noncirrhotic portal fibrosis/ idiopathic portal hypertension: APASL recommendations for diagnosis and treatment // *Hepatology Int.* — 2007. — N 1. — P. 398—413.
11. Sarin S. K., Sollano J. D., Chawla Y. K. et al. Members of the APASL working party on portal hypertension. Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction // *Liver Int.* — 2006. — N 26. — P. 512—519.
12. Schouten J. N. L. et al. Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: a review // *Orphanet Journal of Rare Diseases.* — 2015. — N 10. — P. 67.
13. Schouten J. N. L., Garcia-Pagan J. C., Valla D. C. et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension // *Hepatology.* — 2011. — N 54. — P. 1071—1081.

Н. Б. Губерґріц<sup>1</sup>, Н. В. Беляєва<sup>1</sup>, П. Г. Фоменко<sup>1</sup>, Ю. Е. Чирков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Донецький національний медичний університет, Лиман

<sup>2</sup> Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин, Київ

## Нециротична портальна гіпертензія: клінічний випадок та огляд літератури

Нециротична портальна гіпертензія може бути спричинена різними чинниками. Представлено клінічний випадок портальної гіпертензії, зумовленої повторними мікротромбозами на тлі мієлопроліферативного захворювання, які, ймовірно, мали місце у дорослому житті та вразили дрібні й середні гілки портальної вени, що призвело до формування нециротичного портального фіброзу (НЦПФ). Клінічними ознаками захворювання були тривала спленомегалія, зростання рівня амінотрансфераз,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази, тромбоцитоз. Периферичні стигми хронічного захворювання печінки були відсутні. При комп'ютерній томографії діагностовано зміни гілок портальної вени у печінкову артеріальну фазу. Пацієнт отримував лікування пропранололом і соматостатином. Нині пацієнт перебуває у відносно задовільному стані. У більшості випадків НЦПФ діагностують з великою затримкою, що зумовлено рідкістю цього захворювання. Клініцистам слід ураховувати, що НЦПФ є вірогідною причиною нециротичної портальної гіпертензії.

**Ключові слова:** портальна гіпертензія, нециротичний портальний фіброз, тромбоз портальної вени, позапечінкова обструкція портальної вени, діагностика, лікування.

N. B. Gubergrits <sup>1</sup>, N. V. Byelyayeva <sup>1</sup>, P. G. Fomenko <sup>1</sup>, Yu. E. Chyrkov <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Donetsk National Medical University, Lyman

<sup>2</sup> Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

## Non-cirrhotic portal hypertension: clinical case and literature review

Non-cirrhotic portal hypertension can be caused by many factors. The authors presented a clinical case of portal hypertension that was eventually determined to be caused by repeated microthrombotic events on the basis of myeloproliferative disease that probably happened during adult life and involved small and medium branches of the portal vein, thus resulting in the non-cirrhotic portal fibrosis (NCPF). The clinical manifestations included long-lasting splenomegaly, elevations of ALT, AST, gamma-glutamyl transpeptidase levels, and thrombocytosis. The peripheral stigmata of chronic liver disease were absent. The computed tomography scans revealed the early enhancement of the portal branches in the hepatic arterial phase. The patient was treated with propranolol and somatostatin and currently remains in a good condition. In the most cases, NCPF is misdiagnosed due to its rarity; therefore, clinicians should consider NCPF as a potential cause of non-cirrhotic portal hypertension.

**Key words:** portal hypertension, non-cirrhotic portal fibrosis, thrombosis portal vein, extra-hepatic portal venous obstruction, diagnostics, treatment.

---

### Контактна інформація

Губерґріц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., проф. кафедри внутрішньої медицини №2  
E-mail: profnbg@ukr.net

*Стаття надійшла до редакції 15 лютого 2018 р.*