



Н. Б. Губергриц¹, Е. А. Дядык², Н. В. Беляева¹,
П. Г. Фоменко¹, Ю. Э. Чирков³, С. А. Шпак⁴

¹ Донецкий национальный медицинский университет, Лиман

² Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П. Л. Шупика, Киев

³ Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантологии эндокринных органов и тканей, Киев

⁴ ООО «ДиагностКТ», Киев

Клинический случай компенсаторной узловой гиперплазии печени

Казуистика — есть основание клинической медицины и лучшая школа для практического врача.

С. П. Боткин

Мы распознаем только те болезни, которые знаем.

В. Х. Василенко

Несмотря на то, что доброкачественные образования печени являются относительно редкими заболеваниями, клиницистам следует помнить о таком типично доброкачественном поражении печени, как фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ). Представлен клинический случай ФНГ у 36-летней женщины, не предъявлявшей типичных жалоб на момент осмотра. Результаты компьютерной томографии, пункционной биопсии печени с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием подтвердили диагноз ФНГ. Приведены рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL), основанные на данных доказательной медицины, по диагностике, способам лечения ФНГ и наблюдению за пациентами с данной патологией. Считается, что ФНГ представляет собой пролиферативный клеточный ответ на аберрантную дистрофию артерии и может быть связана с другими состояниями, характеризующимися артериальными повреждениями, такими как наследственная геморрагическая телеангиэктазия или ранее леченные солидные опухоли у детей. ФНГ является поликлональным гепатоцеллюлярным пролиферативным заболеванием и считается гиперпластической реакцией на артериальные мальформации. Множественные очаги ФНГ могут встречаться в специфических клинических случаях, особенно у больных с сопутствующими сосудистыми заболеваниями печени: синдромом Бадда — Киари, облитерирующей портальной венопатией и врожденными нарушениями, в том числе наследственными геморрагическими телеангиэктазиями, агенезией воротной вены. Данных в пользу или против планового хирургического лечения при ФНГ недостаточно. При отсутствии симптомов и с учетом того, что осложнения развиваются редко, рекомендуется консервативное ведение таких больных. Оперативное лечение (методом выбора является резекция печени) может быть назначено в исключительно редких случаях (например, при образовании на ножке, растущем или экзофитном).

Ключевые слова: фокальная нодулярная гиперплазия печени, портальная гипертензия, нецирротический портальный фиброз, тромбоз портальной вены, внепеченочная обструкция портальной вены, диагностика, лечение.

Легко диагностировать и лечить распространенные заболевания, которым посвящено большое количество практических рекомендаций, конференций и симпозиумов и о которых знает любой практикующий специалист. Но что делать с достаточно редкими заболеваниями? Не зная об их существовании, трудно предполо-

жить наличие редкой патологии. Помня об орфаных заболеваниях, можно заподозрить казуистическую нозологию и предпринять меры по ее подтверждению или исключению. Яркой иллюстрацией данной истины может быть приведенный клинический случай.

Клинический случай

В марте 2018 г. на консультативный прием профессора Донецкого национального меди-

цинского университета обратилась пациентка Б., 36 лет, которая не предъявляла жалоб на момент осмотра, но поведала интересную медицинскую историю.

Анамнез болезни

Первые признаки заболевания появились у пациентки в возрасте 11 лет, когда на фоне общего благополучия внезапно развилась рвота с кровью. Кровотечение было купировано консервативными методами. Спустя 3 года после приема «Цитрамона» возникла рвота с примесью крови, которая переросла в острое кровотечение. На фоне проведения консервативной и эндоскопической терапии в условиях реанимационного отделения кровотечение остановлено. В ходе лабораторно-инструментального обследования диагностирована портальная гипертензия, гепатоспленомегалия, варикозно расширенные вены (ВРВ) пищевода. Ребенок был доставлен в Институт педиатрии, акушерства и гинекологии (Киев), где проведено оперативное вмешательство — наложен спленоренальный анастомоз, а через 1 год (в 15-летнем возрасте) проведено профилактическое прошивание вен пищевода. Полное лабораторно-инструментальное обследование, проведенное во время пребывания в указанном учреждении, не смогло обнаружить причину развития портальной гипертензии. Впоследствии кровотечение больше не рецидивировало.

При обследовании в 2005 г. по поводу замершей беременности выявлены положительные маркеры вирусного гепатита С (иммуноферментный анализ), однако при проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР) получены отрицательные результаты. Данная закономерность выявлялась неоднократно на протяжении нескольких лет — положительные результаты иммуноферментного анализа при отрицательных — ПЦР.

На протяжении последующих 10 лет жизни пациентка чувствовала себя удовлетворительно, однако начиная с 2011 г. ее стала беспокоить выраженная общая слабость. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) по месту жительства (на тот момент больная вместе с мужем-военнослужащим проживала в Исламабаде, Пакистан) заподозрено хроническое паренхиматозное заболевание печени (обнаружено умеренное увеличение размера органа и неоднородность структуры), диагностирован частичный тромбоз портальной вены с кавернозной трансформацией в области ворот печени, спленомегалия, а также поликистоз яичников, небольшое количество жидкости в дугласовом пространстве. Спустя

3 мес в этой же клинике выполнена компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и малого таза с контрастированием. Отмечены признаки эктазии внутрипеченочных желчных протоков, дилатации и кавернозной трансформации портальной вены, выявлены коллатерали между портальной веной и левой желудочной веной, значимая дилатация селезеночной вены, особенно значительное расширение сосуда зафиксировано в воротах селезенки. Более подробные данные обследования и тактика лечения не известны по причине их отсутствия в медицинской документации. После возвращения на родину в 2015 г. была предпринята попытка определить этиологический фактор поражения печени и развития портальной гипертензии. В ходе лабораторного обследования на фоне отсутствия активности цитолитического синдрома (уровень трансаминаз — в пределах нормативных значений) и незначительного холестаза за счет повышения содержания прямого билирубина (уровень γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ) соответствовал нормативным показателям) зафиксировано удлинение времени кровотечения, снижение величины протромбинового индекса и повышение международного нормализованного отношения. Маркеры вирусных гепатитов С и В не обнаружены (проведена ПЦР с целью обнаружения генетического материала данных возбудителей: РНК вируса гепатита С и ДНК вируса гепатита В не выявлены).

В 2016 г. проведена сцинтиграфия печени и селезенки. Зафиксировано увеличение размера печени за счет левой доли. Радиофармпрепарат распределялся неравномерно, отмечено снижение накопления изотопа в VI—VII сегментах правой доли, при этом нижний край правой доли печени определялся нечетко. Выявлена увеличенная селезенка, интенсивно накапливающая радиофармпрепарат. В том же году проведено эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта. ВРВ пищевода не обнаружены.

В 2016 г. также выполнены магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости без контрастного усиления и холангиопанкреатография. Диагностированы три образования в печени неправильной овоидной формы, с четкими контурами, неоднородной структуры, размером 50×31 , 13×10 и 14×11 мм. Отмечено варикозное расширение левой почечной и селезеночной вен (состояние после спленоренального шунтирования), а также множественные извитые коллатерали в области ворот селезенки и кардиального отдела желудка. Высказано предположение, что эти образования могут яв-

ляться аденомами или проявлениями фокальной нодулярной гиперплазии печени. На основании полученных данных сформулирован клинический диагноз: синдром портальной гипертензии, состояние после спленоренального шунтирования (1996), спленомегалия без признаков гепатоцеллюлярной недостаточности. Множественные гемангиомы (?) печени. Пациентке рекомендован длительный прием «Анаприлина» и консультация сосудистого хирурга в Национальном институте хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова. Несмотря на рекомендации, пациентка отказалась от высокоспециализированной консультативной помощи.

В декабре 2017 г. по настоянию родственников сдала контрольный биохимический анализ крови. Активность цитолитического синдрома не превышала допустимых нормативных границ, но имели место изменения протромбинового индекса, международного нормализованного отношения, частично активированного тромбoplastинового времени. Вновь обнаружены суммарные антитела к вирусу гепатита С в высоком титре при нормальных значениях α -фетопротеина.

Следующая МРТ была проведена с использованием контрастного препарата (26.02.2018). Полученные результаты трактовали как диффузные изменения печени, вероятно, цирротической перестройки, МРТ-картина объемных образований правой доли печени, наиболее соответствующих аденомам (с жировой дегенерацией, относительно гиповаскулярные); состояние после спленоренального шунтирования. По сравнению с КТ, выполненной в 2016 г., отмечено увеличение размера образований, появление новых образований более мелкого калибра, а также увеличение размера селезенки.

Еще одна МРТ печени с контрастным усилением проведена менее чем через 1 мес —

16.03.2018. Выявлены признаки дисморфических изменений печени в виде уменьшения размеров правой доли, гипертрофии левой и хвостатой доли, с выраженной сегментарной «лобулярностью» внешних контуров. В толще паренхимы печени обнаружены множественные ($n = 10$) очаговые образования размером 5–15 мм, локализованные преимущественно в V и VIII сегментах печени с гиперинтенсивным T1–W1 и гетерогенным T2–W1-магнитно-резонансными сигналами по отношению к паренхиме печени (рис. 1).

Выявленные образования оказывали умеренное давление на ветки сосудистых структур и внутрипеченочных желчных протоков. Обнаружена кавернозная трансформация внепеченочной части портальной вены с уменьшением диаметра обеих основных печеночных ветвей, больше справа. Признаков тромбоза в ветвях печеночной вены, как и патологических изменений со стороны артериальных сосудов печени, поджелудочной железы, почек и надпочечников, лимфатических узлов брюшной полости не выявлено. Зафиксировано увеличение диаметра правой и левой почечных вен, а также спленоренальных венозных коллатералей. Выявлено минимальное количество свободной жидкости в брюшной полости в области печеночного и селезеночного пространств, умеренная спленомегалия. Полученные данные трактовали как дисморфические изменения печени с развитием вторичных цирротических изменений и множественными солидными образованиями паренхимы обеих долей печени (предположительно — гепатоцеллюлярными аденомами), кавернозная трансформация *v. portae*, портальная гипертензия со спленоренальными коллатеральями.

Получив описание упомянутого исследования, пациентка обратилась за консультацией в Национальный институт хирургии и транс-

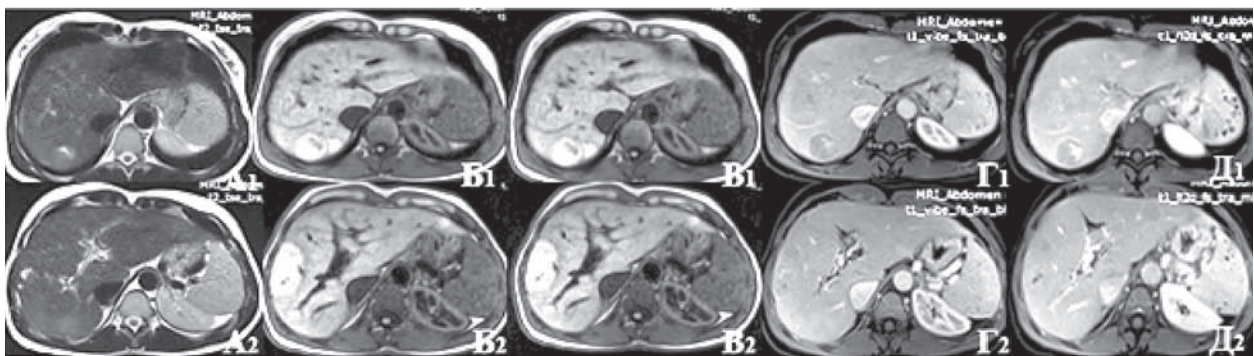


Рис. 1. МРТ с болюсным контрастированием «Томовистом» пациентки Б.: А — T2-взвешенное изображение; Б — T1-взвешенное изображение, нативное сканирование; В — T1-взвешенное изображение, артериальная фаза; Г — T1-взвешенное изображение, портальная фаза; Д — T1-взвешенное изображение, ранняя интерстициальная фаза

плантологии имени А. А. Шалимова (26.03.2018), где был установлен диагноз кавернозной трансформации воротной вены, синдром портальной гипертензии, корригированной дистальным спленоренальным анастомозом (1996), спленомегалия. Хронический вирусный гепатит С с неустановленным генотипом, аденоматоз печени. Пациентке рекомендовано скрининговое определение ряда онкомаркеров (α -фетопроtein, раково-эмбриональный антиген, маркер неопластического поражения желудочно-кишечного тракта — СА 19-9, маркер онкопатологии яичников — СА 125) один раз в 3 мес, а также решить вопрос о целесообразности проведения противовирусной терапии. Впоследствии (29.03.2018) обнаружено превышение допустимых верхних значений одного из маркеров: СА 19-9 — 23,7 ЕД/мл (при норме 0—18,7 ЕД/мл).

Анамнез жизни

Туберкулез, тифы, малярию, венерические заболевания, вирус иммунодефицита человека, гемотрансфузии отрицает. Аллергологический анамнез отягощен — в 2008 г. на неизвестный аллерген развилась острая крапивница, осложнившаяся отеком Квинке, в 2010 г. — вновь повторился эпизод отека Квинке, аллерген установить не удалось. В обоих случаях помощь оказана антигистаминными препаратами и кортикостероидами. Наследственный анамнез не отягощен. Вредных привычек не имеет (алкоголем не злоупотребляет, прием наркотических веществ отрицает). Гинекологический анамнез — 3 беременности. Первая (2005) — замерла, вторая (2006) закончилась срочными родами и рождением здорового ребенка (учитывая наложенный и функционирующий спленоренальный анастомоз, проведена родовспомогающая операция — кесарево сечение, постоперационный период протекал без особенностей), третья (2014) — искусственным прерыванием на ранних сроках при помощи гормональных препаратов. В 2006 г. эндокринологом диагностирован гипотиреоз, назначена гормональная заместительная терапия, которую пациентка принимала на протяжении года, а впоследствии самостоятельно отменила в связи с удовлетворительным самочувствием. В 2017 г. перенесла острый цистит, принимала большое количество антибактериальных и противогрибковых препаратов.

При уточнении особенностей протекания периода новорожденности, со слов матери пациентки, установлено, что пупочная ранка заживала очень длительно, с подсаживанием серозного отделяемого.

Данные объективного осмотра и лабораторно-инструментального обследования на момент обращения (2018)

При объективном осмотре общее состояние относительно удовлетворительное, положение активное, сознание ясное. Нормостеник. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски, на передней поверхности грудной клетки — единичные телеангиэктазии. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Температура тела — 36,6 °С. Щитовидная железа в размерах не увеличена. 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, у основания мечевидного отростка зафиксирован систолический шум, усиливающийся на вдохе. Частота сердечных сокращений — 68 в 1 мин, пульс — 68 в 1 мин, удовлетворительных качеств, ритмичный. Артериальное давление на правой руке соответствовало такому на левой и составляло 130 и 80 мм рт. ст. Язык розовый, негусто обложен белым налетом, влажный. Живот округлой формы, симметричный, размер не увеличен, активно участвует в акте дыхания, при поверхностной пальпации безболезненный, при глубокой пальпации — чувствительный в правом подреберье. Отделы толстого кишечника обычных пальпаторных свойств, без особенностей. Симптомы Кера, Ортнера, раздражения брюшины отрицательны. Печень находилась у края правой реберной дуги, нижний край гладкий, ровный, безболезненный. Размеры печени по Курлову — 10×9×7 см. Селезенка в положении по Сали на 1—2 см выступает из-под края реберной дуги, безболезненна. Симптом Пастернацкого отрицателен с двух сторон. Периферических отеков нет. Суточный диурез — до 1,2 л. Физиологические отправления — опорожнение кишечника 1 раз в сутки, каловые массы коричневого цвета, без патологических примесей. Мочевыделение безболезненно, не затруднено.

В клиническом анализе крови, мочи все показатели соответствовали нормативным значениям. В биохимическом анализе крови по-

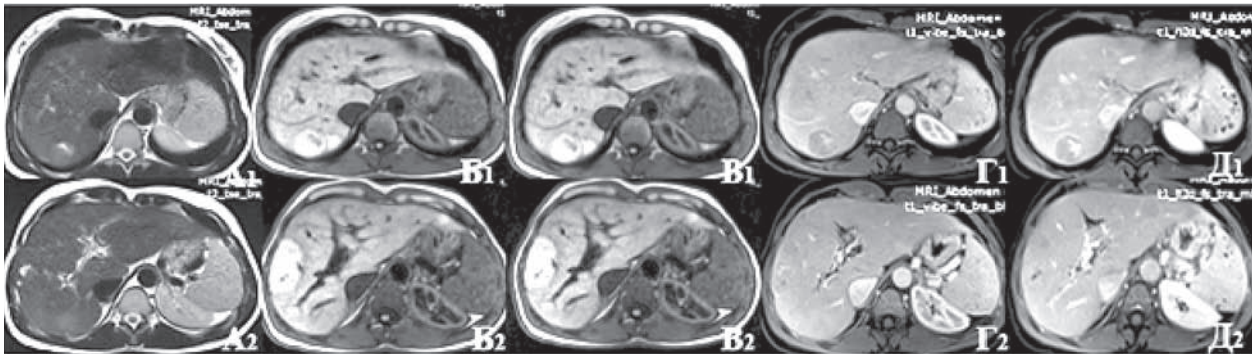


Рис. 2. КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и таза с болюсным контрастированием «Ультравистом» пациентки Б.: А – нативное сканирование; Б – артериальная фаза; В – портальная фаза; Г – ранняя интерстициальная фаза; Д – MIP (проекция максимальной интенсивности) реконструкции: кавернозная трансформация воротной вены, портальная гипертензия со спленоренальными коллатералями

прежнему сохранялось незначительное увеличение протромбинового и частично активированного тромбопластинового времени при отсутствии минимальной активности цитолитического и холестатического синдрома. Впервые отмечено незначительное снижение уровня альбумина – 52,37% (норма – 53,0–63,0%), некоторое увеличение количества глобулинов – 47,63% (норма – 37,0–47,0%) при неизменном уровне общего белка и фибриногена. Концентрация тиреотропного гормона – в пределах физиологической нормы. Уровень α -фетопротеина в крови не повышен при неоднократном исследовании.

Проведена контрольная иммуноферментная реакция и ПЦР с целью обнаружения/исключения генетического материала вирусного гепатита в Medizinisch-Diagnostische Institute (Берлин; 05.03.2018). Обнаружены суммарные антитела к вирусу гепатита С, тогда как РНК этого вируса не определена.

Исключены вирусный, аутоиммунный и метаболический генез поражения печени: антитела и генетический материал вирусов Эпштейна–Барр и цитомегаловируса не обнаружены; антинуклеарные антитела, антитела к гладкой мускулатуре, микросомам печени и почек, антимиохондриальные антитела не выявлены; уровни церулоплазмина, меди и железа в сыворотке крови соответствовали нормативным значениям.

Во время верхней эндоскопии (11.06.2018) ВРВ пищевода 1-й степени выявлены признаки эрозивной гастропатии. Уреазный тест положительный, экспресс рН-метрия желудочного сока подтвердила явления нормоацидности. При патогистологическом исследовании биоптатов диагностирован хронический неатрофический *Helicobacter pylori*-ассоциированный активный антральный гастрит.

На электрокардиограмме ритм синусовый, правильный, электрическая ось сердца расположена горизонтально, электрическая систола желудочков не изменена.

При проведении КТ органов брюшной полости с контрастным усилением (27.03.2018) отмечена гипертрофия левой доли печени, в паренхиме которой обнаружены множественные ($n = 8$) гиперваскулярные округлые образования диаметром 9–20 мм с вымыванием контраста в венозную фазу в половине из них (рис. 2).

Аналогичное образование визуализировано в IV сегменте, два – в VII сегменте с вымыванием контраста. В V сегменте определялось крупное образование (62×37×60 мм), гиперваскулярное в артериальную фазу, с вымыванием контраста в венозную фазу, псевдокапсулой и мелкими участками, имевшими плотность жировой ткани. В VII сегменте визуализировалось гиподенсивное во все фазы округлое образование с ровными четкими контурами (до 35 мм). Отмечены кавернозная трансформация воротной вены, расширение нижней полой вены в диаметре (41 мм) в печеночном сегменте, спленоренальный анастомоз. Со стороны других органов и систем патологии не обнаружено, лимфатические узлы имели обычные размеры. Полученные данные врач-рентгенолог трактовал как цирротические изменения печени со множественными гиперваскулярными образованиями LI-RADS 4 (образование в V сегменте – LI-RADS 5) и выдвинул предположение о неопластическом перерождении печени – развитии гепатоцеллюлярной карциномы.

В связи с возникшей необходимостью исключения гепатоцеллюлярной карциномы в клинике «Инто-Сана» (Киев) 16.04.2018 г. проведена пункционная биопсия печени. Полученный биопсийный материал передан на кафедру патоло-

гической анатомии и топографической анатомии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П. Л. Шупика для проведения патоморфологического и иммуногистохимического исследования, результаты которого проанализированы проф. Е. А. Дядык (рис. 3, 4).

На основании полученных результатов сформулировано следующее заключение: учитывая патоморфологические, гистохимические, иммуногистохимические данные, у пациентки имеет место цирроз печени (вероятно, обусловленный сосудистой патологией) с невысокой активностью, признаки фокальной нодулярной гиперплазии печени (неклассический тип), предположительно, компенсаторного характера.

При проведении эхокардиографии (30.03.2018; рис. 5) впервые получены данные об умеренном увеличении правых размеров сердца, развитии митральной регургитации 1-й степени, трикуспидальной регургитации 2-й степени, уплотнении створок аортального и митрального клапанов и стенок аорты без признаков нарушения систолической и диастолической дисфункции, отмечено расширение нижней полой вены до 35 мм.

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

Основной диагноз. Нецирротическая предпеченочная портальная гипертензия, предположительно, вследствие врожденной (?) кавернозной трансформации воротной вены, скорректированная дистальным спленоренальным анастомозом (1996). Цирроз печени сосудистого генеза с минимальной морфологической активностью, стадия А по Чайлду–Пью в исходе фокальной нодулярной гиперплазии печени, вероятно, компенсаторного характера. Варикозное расширение вен пищевода 1-й степени.

Сопутствующий диагноз. Хронический неатрофический *Helicobacter pylori*-ассоциированный активный антральный гастрит с наличием эрозий в антральном отделе желудка.

Обзор данных литературы

Фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ) представляет собой вторую по распространенности доброкачественную опухоль печени. В руководстве Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver (EASL)), посвященном фокальной нодулярной гиперплазии, подчеркивается, что в большинстве случаев ФНГ представлена оди-

ночным очагом, размер которого, как правило, не превышает 5 см, но встречаются очаги и большего размера [2]. Множественная ФНГ встречается реже — в 20–30 % случаев, при этом в 20 % случаев она ассоциирована с гемангиомами печени. Множественные очаги ФНГ могут встречаться в специфических клинических случаях, особенно у больных с сопутствующими сосудистыми заболеваниями печени: синдромом Бадда — Киари, облитерирующей портальной венопатией и врожденными нарушениями, в том числе наследственными геморрагическими телеангиэктазиями, агенезией воротной вены.

Согласно доминирующей этиопатогенетической теории ФНГ представляет собой пролиферативный клеточный ответ на аберрантную дистрофию артерии и может быть связана с другими состояниями, характеризующимися артериальными повреждениями, такими как наследственная геморрагическая телеангиэктазия или ранее леченные солидные опухоли у детей [2]. Несмотря на то, что достоверное влияние беременности и приема оральных контрацептивов на развитие или прогрессирование ФНГ не установлено, существует вероятность возникновения этой патологии под влиянием указанных факторов.

Эпидемиология

По результатам серии случайных аутопсий, средняя распространенность ФНГ в общей популяции составляет 0,4–3,0 %, однако частота клинически значимых ФНГ гораздо ниже — всего 0,03 %. Большинство больных ФНГ — лица женского пола (до 90 %). Средний возраст установления диагноза составляет 35–50 лет. ФНГ, как правило, развивается еще в пренатальном и неонатальном периоде, а также в школьном возрасте (7–8 лет) [1]. В педиатрической популяции также чаще болеют девочки.

Патогистофизиология

ФНГ является поликлональным гепатоцеллюлярным пролиферативным заболеванием и считается гиперпластической реакцией на артериальные мальформации [2]. Эта теория основана на отсутствии в ФНГ соматических мутаций, описанных в туморогенезе опухолевых поражений, и дерегуляции нескольких генов, участвующих в сосудистом ремоделировании. По сравнению с другими неопластическими заболеваниями размер ФНГ в большинстве случаев не меняется в течение продолжительного времени. Для ФНГ характерно стабильное бессимптомное течение с редким развитием осложнений.

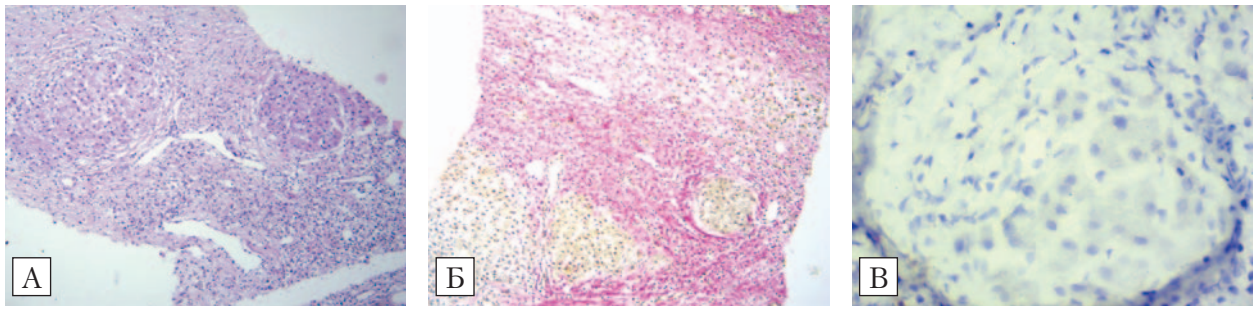


Рис. 3. Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование трепанобиоптатов узлов печени пациентки Б. А — участки нодулярного строения печени, узлы разного размера, гепатоциты с дегенеративными изменениями (окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$); Б — около 40% объема приходится на соединительную ткань разной степени зрелости, очаговое разрастание молодой соединительной ткани между отдельными гепатоцитами (окраска по Ван-Гизону. $\times 100$); В — иммуногистохимическое исследование с моноклональным антителом к цитокератину 7 (СК7): негативная реакция ($\times 400$)

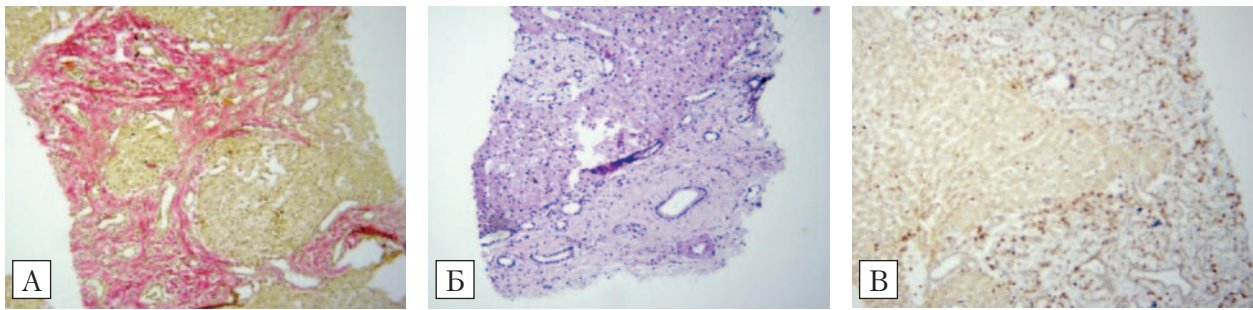


Рис. 4. Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование трепанобиоптатов ткани печени вне узлов пациентки Б.: А — нарушение архитектоники за счет выраженного разрастания соединительной ткани: до 60–70% объема занимает соединительная ткань разной степени зрелости, участки строения по типу «ложных долек», периваскулярный фиброз (окраска по Ван-Гизону. $\times 100$); Б — нарушение архитектоники за счет выраженного разрастания соединительной ткани, выраженная пролиферация желчных протоков, вокруг некоторых желчных протоков «луковицеподобный» фиброз, толстостенные сосуды, признаки дисмукоидоза в фиброзной ткани и в стенке сосудов (окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$); В — иммуногистохимическое исследование с моноклональным антителом к Т-лимфоцитам (CD3): умеренное количество Т-лимфоцитов в клеточных инфильтратах среди фиброзной ткани и между гепатоцитами ($\times 100$)

Патогистологически ФНГ, как правило, представляет собой хорошо очерченный, неинкапсулированный узел с центральным фиброзным рубцом, который содержит склерозированные артериальные сосуды. Гистологически ФНГ состоит из доброкачественных гепатоцитов, формирующих узлы, частично ограниченных фиброзными перегородками, которые распространяются от центрального рубца к периферии [2]. В фиброзных участках может наблюдаться протоковая пролиферация нескольких степеней и воспалительные клетки.

Эксперты EASL упоминают несколько атипичных форм ФНГ. К наиболее распространенной относят ФНГ без центрального рубца, более редко встречаются новообразования размером < 3 см и сочетание ФНГ с выраженным стеатозом.

В патогенезе ФНГ представители EASL уделяют большое значение генетической предрас-

положенности и повышенной экспрессии генов внеклеточного матрикса, связанных с активацией сигнального пути трансформирующего фактора роста β (TGF- β), и гиперэкспрессии Wnt/ β -катенинтаргетных генов, включая GLUL, кодирующий глутаминсинтазу (ГС). Считается, что активация β -катенина без β -катенин-активирующих мутаций приводит к гиперэкспрессии ГС (проявляется типичным рисунком, напоминающим географическую карту) в периферических лимфоузлах по ходу сосудов. ГС экспрессируется в специфических очагах ФНГ и специфична для этого заболевания.

Диагностика

Как правило, ФНГ обнаруживают при проведении какого-либо визуализирующего исследования. При этом она настолько напоминает патологическое новообразование, что устанавливают

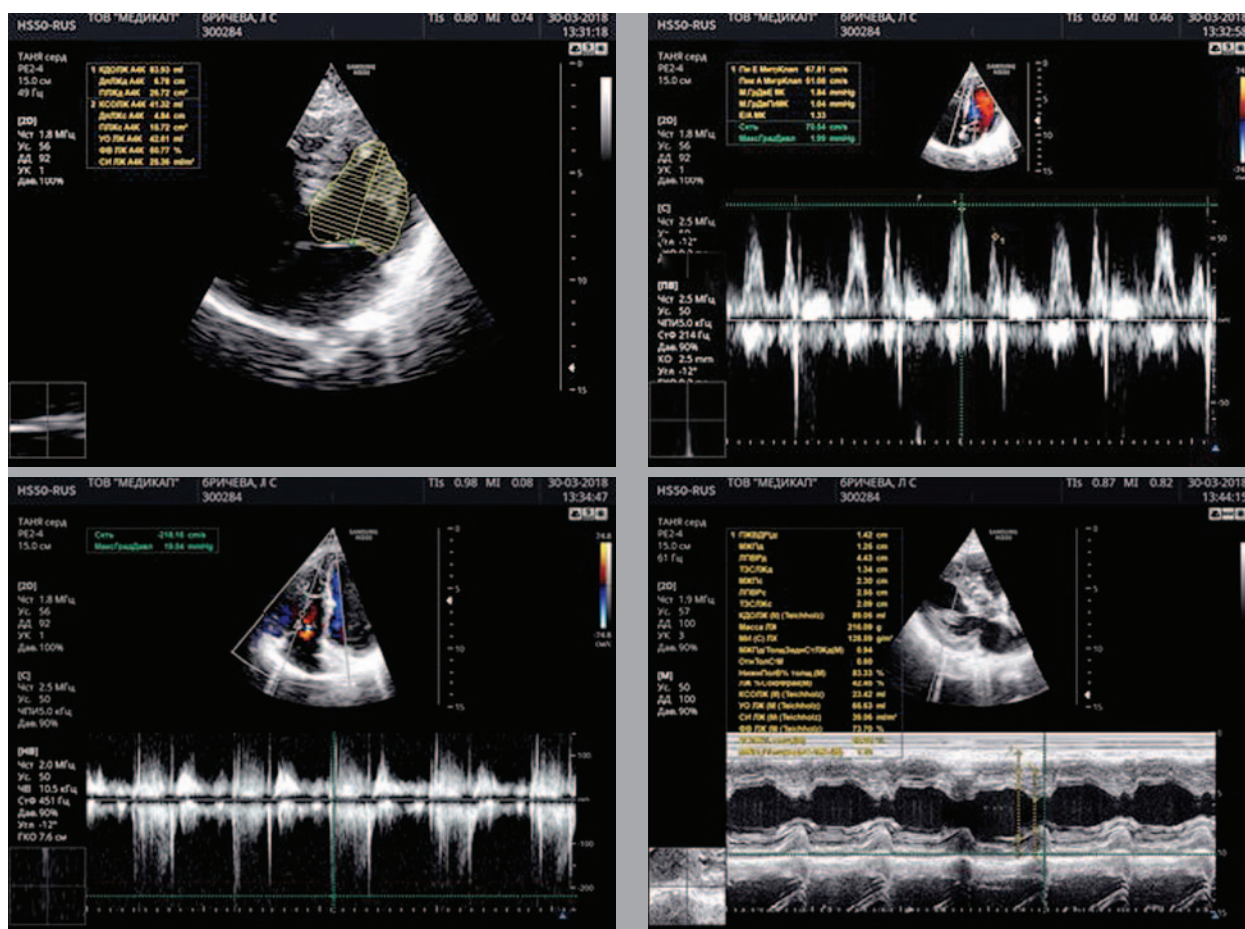


Рис. 5. Результаты Эхо-КГ пациентки Б. Описание в тексте

предположительный диагноз злокачественной неопластической патологии. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) ФНГ характеризуется как гипо- или изоэхогенное образование, крайне редко — как гиперэхогенное [1, 2]. Иногда очаги ФНГ определяются только за счет визуализации псевдокапсулы, что обусловлено компрессией окружающих печень тканей или сосудов. Как правило, при цветовом доплеровском картировании центральные артерии имеют вид колеса со спицами.

Характерными признаками ФНГ независимо от использованного визуализирующего метода исследования являются:

- гомогенное образование, за исключением центрального рубца;
- отличия от прилежащих участков печени на преконтрастных изображениях УЗИ, КТ и МРТ;
- сильное и гомогенное окрашивание в артериальную фазу контрастных изображений УЗИ, КТ и МРТ с центральным рубцом, который напоминает окружающую ткань печени в портальную или отсроченную фазу;
- центральный рубец, наиболее заметный при МРТ (гипоинтенсивный на преконтрастных

T1-взвешенных изображениях, гиперинтенсивный на T2-взвешенных изображениях, гиперинтенсивный в отсроченную фазу с использованием экстраклеточных МР-контрастных веществ из-за накопления контрастного вещества в фиброзных тканях);

- отсутствие капсулы с частыми дольчатыми контурами [2].

Диагноз ФНГ можно заподозрить при наличии нескольких из указанных параметров, но ни одно из исследований не является полностью специфичным для ФНГ.

МРТ признана наиболее высокочувствительным методом для диагностики ФНГ по сравнению с УЗИ и КТ, почти со 100 % специфичностью [1, 2]. Однако при небольших очагах ФНГ специфичность МРТ составляет меньше 70—80 %, особенно если центральный рубец не визуализируется. При отсутствии всех перечисленных особенностей комбинация двух исследований (КТ с контрастированием и МРТ) имеет самую высокую диагностическую точность. При ФНГ с небольшими размерами очагов (диаметр менее 3 см) КТ с контрастированием обладает более высокой точ-

ностью, чем МРТ, тогда как при крупных очагах ФНГ наиболее точную картину дает МРТ [1].

Для определения гепатоцеллюлярного происхождения очагов поражения можно использовать гепатобилиарные контрастные препараты. Большинство ФНГ являются изо- или гиперинтенсивными в гепатобилиарную фазу, некоторые имеют кольцевидное усиление сигнала [1, 2]. С гепатобилиарными контрастными препаратами чувствительность для диагностики ФНГ повышается до 90 %.

Среди атипичных вариантов ФНГ наиболее часто встречается ФНГ со стеатозом, напоминающая гепатоцеллюлярную аденому. Такой вид ФНГ чаще наблюдается у пациентов со стеатозом печени. Диагноз ФНГ со стеатозом может быть установлен при помощи МРТ, аналогично другим типичным вариантам ФНГ. К атипичным видам патологии, выявляемым с помощью высокогиперинтенсивного T2-взвешенного изображения, относятся псевдокапсулы, имитирующие истинную капсулу, и полость. При наличии атипичных изображений пациенту показано проведение биопсии печени [2]. Для подтверждения диагноза в сложных случаях используют также иммуногистохимическое окрашивание на ГС.

Лечение

В настоящее время не доказана эффективность оперативного лечения ФНГ при отсутствии симптомов. Учитывая, что осложнения при данной патологии развиваются редко, рекомендуется консервативное ведение таких больных. Существует незначительная корреляция между наличием ФНГ и появлением симптомов, следовательно, даже в случае выявления симптомов редко возникает необходимость в лечении. Оперативное вмешательство (резекция печени) может быть назначено в исключительно редких случаях (например, единичное образование на ножке). Консервативные методы лечения показаны симптоматичным пациентам, имеющим противопоказания к проведению хирургического вмешательства.

Прогноз

При единичной бессимптомной ФНГ прогноз относительно благополучный, последующие исследования не требуются. Эксперты EASL утверждают, что «нет никаких показаний для прекращения приема противозачаточных средств, необходимость в мониторинге во время беременности отсутствует» [2].

Если диагноз ФНГ не подтвержден методами визуализации или у пациента имеются симпто-

мы заболевания (болевого синдром или симптомы компрессии), то больного следует направить на консультацию к группе специалистов по доброкачественным новообразованиям печени.

Положения руководства EASL по ведению пациентов с доброкачественными заболеваниями печени (2016) [2]

- УЗИ с контрастированием, КТ или МРТ помогают диагностировать ФНГ с почти 100 % точностью, когда характерные особенности новообразования видны в комплексе (*уровень доказательств II-2, класс рекомендаций 1*).

- МРТ имеет самую высокую диагностическую эффективность. Самая высокая диагностическая точность с помощью контрастного УЗИ достигается при ФНГ размером менее 3 см (*уровень доказательств II-2, класс рекомендаций 1*).

- При типичной ФНГ нет необходимости в последующих исследованиях при отсутствии в анамнезе первичного сосудистого заболевания печени (*уровень доказательств III, класс рекомендаций 2*).

- Лечение не рекомендовано (*уровень доказательств II-3, класс рекомендаций 2*).

- Если новообразование является нетипичным или у пациента выявляются характерные симптомы, то требуется консультация многопрофильной команды специалистов по доброкачественным новообразованиям печени (*уровень доказательств III, класс рекомендаций 1*).

Заключительный диагноз и тактика ведения пациента

Диагностический поиск в данном случае был достаточно напряженным и сложным. Первичной отправной точкой, позволившей заподозрить развитие патологии печени сосудистого генеза, стало упоминание о перенесенном пупочном сепсисе, который, вероятно, и дал толчок к образованию тромба в портальной вене с частичной ее непроходимостью. Последующая кавернозная трансформация тромба стала причиной развития предпеченочной портальной гипертензии, которая манифестировала кровотечением из ВРВ пищевода, а также, вероятно, послужила толчком к развитию нодулярной гиперплазии. Наложение спленоренального анастомоза спасло жизнь маленькой пациентке, но никак не повлияло на нодулярную гиперплазию. Дальнейшая последовательность развития заболевания согласно нашим предположениям и допущениям была такой. Выявленный гипотиреоз и назначенная гормональная терапия, вероятно, способствовали интенсификации ноду-

лярной гиперплазии и появлению и росту других очагов. Именно они впоследствии были обнаружены при УЗИ в Пакистане. Можно предположить, что еще одним толчком к росту ФНГ стало прерывание беременности при помощи гормональных средств. Результаты визуализирующих методов исследований, проведенных в разных странах и клиниках, получали разное трактование, что в итоге привело к появлению в списке вероятных диагнозов гепатоцеллюлярной карциномы. Особую настороженность в этом отношении вызывали положительные результаты иммуноферментных методов исследования — обнаружение суммарных антител к вирусу гепатита С (как известно, цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома являются конечными этапами естественного течения хронического вирусного гепатита С). Неоднократные отрицательные результаты полимеразной цепной реакции, проведенные в том числе в немецкой клинике, позволили снять диагноз хронического вирусного гепатита (после консультации инфекциониста) и трактовать данное состояние как состояние после перенесенного острого вирусного гепатита С. Решающее слово в этой клинической ситуации сыграли биопсия печени, патогистологическое и иммуногистохимическое исследования биоптатов. Высококвалифицированные эксперты исключили выдвигавшиеся предположения и подтвердили диагноз ФНГ. Данный случай наглядно демонстрирует значимость пункционной биопсии печени и патогистологического исследования в верификации гепатологической патологии.

Можно взглянуть на патогенез заболевания нашей больной с другой стороны. Морфологические изменения печени вследствие длительно существующей подпеченочной портальной гипертензии после шунтирующих операций практически не изучены. Можно предположить, что именно особенности кровотока в печени послужили основой для развития цирроза печени с последующей компенсаторной ФНГ у нашей пациентки.

Еще одной интересной особенностью данного случая является развитие относительной недостаточности трикуспидального клапана 2-й степени. Вероятно, портальная гипертензия повлекла настолько значимое увеличение давления в нижней полой вене, что оно спровоцировало формирование явлений относительной недостаточности трикуспидального клапана без признаков систолической и диастолической дисфункции левого желудочка. Наше предположение также частично основывается на том, что ранее в анамнезе жизни пациентки не было ни-

каких кардиальных жалоб либо упоминаний о сердечно-сосудистой патологии.

Диагностированный хронический неатрофический *Helicobacter pylori*-ассоциированный активный антральный гастрит является показанием к проведению эрадикационной терапии, но, учитывая вероятность нового «толчка» к прогрессированию ФНГ на фоне приема нескольких антибактериальных препаратов, мы ограничились назначением ингибитора протонной помпы (пантопразол в дозе 20 мг утром и вечером за 20 мин до приема пищи в течение 14 дней) и активным наблюдением за состоянием пациентки.

На основании приведенных рассуждений заключительный диагноз выглядел следующим образом.

Основной диагноз. Нецирротическая предпеченочная портальная гипертензия, предположительно, вследствие врожденной (?) кавернозной трансформации воротной вены или тромбоза воротной вены после перенесенного пупочного сепсиса (?), скорректированная дистальным спленоренальным анастомозом (1996). Цирроз печени сосудистого генеза с минимальной морфологической активностью, стадия А по Чайлд-Пью в исходе множественной фокальной нодулярной гиперплазии печени, вероятно, компенсаторного характера. Варикозное расширение вен пищевода 1-й степени.

Осложнения. Вторичная относительная трикуспидальная недостаточность 2-й степени, митральная недостаточность 1-й степени с сохраненной систолической функцией левого желудочка.

Сопутствующая патология. Хронический неатрофический *Helicobacter pylori*-ассоциированный активный антральный гастрит с наличием эрозий в антральном отделе желудка. Состояние после перенесенного острого вирусного гепатита С (2005?).

Пациентке в связи с появлением умеренной общей слабости, нарушением сна назначен «Гепамерц» (орнитина аспартат) в гранулах в течение 3 нед, затем «Прогепар» (экстракт печени, содержащий цианокобаламин, L-цистеин, холина гидротартрат). Такая терапия способствовала уменьшению слабости, нормализации сна и улучшению самочувствия. Несмотря на то, что ФНГ характеризуется благоприятным прогнозом, вряд ли можно думать о радужном будущем данной больной. Множественные узлы гиперплазии в печени разного размера, сохраняющиеся явления портальной гипертензии, вторичное поражение сердца и невозможность трансплантации печени (по финансовым соображениям) грозвыми тучами закрывают яркое солнце над нашей паци-

енткой. Отсутствие эффективных методов как консервативного, так и оперативного лечения заставляют уповать на высшие силы, провидение, скрытые регенераторные возможности организма и госпожу Удачу.

В заключение приводим основополагающие данные в отношении ФНГ, представленные в настоящем обзоре.

Ключевые положения

ФНГ представляет собой достаточно редкую доброкачественную опухоль печени, которая может формироваться как у детей раннего возраста, так и у взрослых пациентов.

ФНГ диагностируют при помощи КТ, МРТ с контрастированием, но наиболее достоверным методом диагностики этого заболевания является

ся пункционная биопсия печени с последующим патогистологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптатов.

При типичной ФНГ нет необходимости в последующих исследованиях при условии отсутствия в анамнезе заболевания первичной сосудистой патологии печени

Консервативное и оперативное лечение не показано за исключением редких случаев — экзотическом росте узла, наличии ножки.

При наличии каких-либо диагностических сомнений, а также при атипичной форме ФНГ показана консультация многопрофильной команды специалистов по доброкачественным новообразованиям печени для решения вопроса о проведении биопсии печени и исключения злокачественного процесса.

Конфликта интересов нет.

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

сбор и обработка материала — Н. Г., Е. Д., Н. Б., Ю. Ч., С. Ш.; написание текста — Н. Г., П. Ф.

Список литературы

1. Chiorean L., Cui Xin-Wu, Tannapfel A. et al. Benign liver tumors in pediatric patients — Review with emphasis on imaging features // World J. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 21 (28). — P. 8541—8561.
2. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumors // J. Hepatol. — 2016. — Vol. 65. — P. 386—398.

Н. Б. Губергриц¹, О. О. Дядик², Н. В. Беляева¹,
П. Г. Фоменко¹, Ю. Е. Чирков³, С. О. Шпак⁴

¹ Донецький національний медичний університет, Лиман

² Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

³ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантології ендокринних органів і тканин, Київ

⁴ ТОВ «ДіагностКТ», Київ

Клінічний випадок компенсаторної вузлової гіперплазії печінки

Незважаючи на те, що доброякісні утворення печінки є відносно рідкісними захворюваннями, клініцистам слід пам'ятати про таке типове доброякісне ураження печінки, як фокальна нодулярна гіперплазія (ФНГ). Представлено клінічний випадок ФНГ у 36-річної жінки, яка не пред'являла типових скарг на момент огляду. Результати комп'ютерної томографії, пункційної біопсії печінки з гістологічним та імуногістохімічним дослідженням підтвердили діагноз ФНГ. Наведено рекомендації Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки (EASL), які ґрунтуються на даних доказової медицини, щодо діагностики, способів лікування ФНГ і спостереження за пацієнтами з цією патологією. Вважають, що ФНГ є проліферативною клітинною відповіддю на абераційну дистрофію артерії і може бути пов'язана з іншими станами, які характеризуються артеріальними ушкодженнями, такими як спадкова геморагічна телеангіектазія або раніше ліковані солідні пухлини у дітей. ФНГ є поліклональним гепатоцелюлярним проліферативним захворюванням і вважається гіперпластичною реакцією на артеріальні мальформації. Множинні вогнища ФНГ можуть траплятися в специфічних клінічних випадках, особливо у хворих із супутніми судинними захворюваннями печінки: синдромом Бадда — Кіарі, облітеруючою портальною венопатією і вродженими вадами, зокрема спадковими геморагічними телеангіектазіями, агенезією ворітної вени.

Даних на користь або проти планового хірургічного лікування при ФНГ недостатньо. За відсутності симптомів і з урахуванням того, що ускладнення розвиваються рідко, рекомендується консервативне ведення таких хворих. Оперативне лікування (методом вибору є резекція печінки) може бути призначене в окремих випадках (наприклад, при утворенні на ніжці, яке зростає або екзофітне).

Ключові слова: фокальна нодулярна гіперплазія печінки, портальна гіпертензія, нециротичний портальний фіброз, тромбоз портальної вени, позапечінкова обструкція портальної вени, діагностика, лікування.

N. B. Gubergrits ¹, O. O. Dyadyik ², N. V. Bieliaieva ¹,
P. G. Fomenko ¹, Yu. E. Chyrkov ³, S. O. Shpak ⁴

¹ Donetsk National Medical University, Lyman

² Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

³ Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery,
Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine, Kyiv

⁴ Ltd *DiagnostCT*, Kyiv

Clinical case of compensatory nodular hyperplasia

Despite the fact the benign liver neoplasms are relatively rare diseases, a clinician should be aware of such typical benign liver damage as focal nodular hyperplasia (FNH). The article presents a case report of a 36-year-old female who didn't present with any typical complaints at the time of the examination. The results of computed tomography, puncture liver biopsy with histological and immunohistochemical studies confirmed the FNH diagnosis. The evidence-based recommendations of the European Association for the Study of the Liver (EASL) have been presented, that outlines data on the FNH diagnosis, methods of treatment, and follow-up of patients with this pathology. The FNH is considered to be a proliferative cell response to an aberrant dystrophic artery and can be associated with other conditions characterized by arterial damage, such as hereditary haemorrhagic telangiectasia or previously treated solid tumors in children. FNH is a polyclonal hepatocellular proliferation, considered as a hyperplastic reaction resulting from arterial malformation. Multiple FNHs can be observed in specific clinical context, especially in patients with underlying vascular liver diseases, such as Budd-Chiari syndrome, obliterative portal venopathy and congenital disorders, including hereditary haemorrhagic telangiectasia, portal vein agenesis. No sufficient data in favor or against the planned FNH surgical treatment available, but in the absence of symptoms and taking into account the rarity of complications, a conservative approach is recommended. The surgical treatment is only pursued in exceptional cases (for example, in case of the formation on a growing stalk or exophytic hyperplasia) and liver resection is the treatment of choice.

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

Контактна інформація

Губергріц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф.
E-mail: profnbg@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 5 січня 2019 р.