

ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ КАК КЛИНИЧЕСКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ САРКОИДОЗЕ

И. В. Маев, Ч. С. Павлов, Д. Т. Дичева, Т. В. Пенкина, Д. Н. Андреев

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет; ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова; ФКУЗ Главный клинический госпиталь МВД России (4-е терапевтическое отделение), Москва

Рассмотрена дифференциальная диагностика портальной гипертензии (ПГ), что обусловлено большим количеством диагностических ошибок, которые при этой патологии составляют 10—15%. Синдром ПГ в большинстве случаев трактуется практикующими врачами как клиническое проявление цирроза печени, однако далеко не всегда связан с непосредственным вовлечением в патологический процесс этого органа. При патологии печени ПГ может развиваться не только при фиброзной трансформации с формированием ложных долек, но и при нарушении тока крови по воротной вене, например на фоне гранулематозного поражения паренхимы. Обсуждаются патофизиологические механизмы и клинические особенности внутрипеченочной, подпеченочной, надпеченочной и смешанной форм этой патологии. Рассматриваются этиологические факторы, приводящие к развитию синдрома ПГ. Авторы привели собственное клиническое наблюдение; у больного диагностированы генерализованный саркоидоз с поражением внутригрудных лимфатических узлов, легких, печени, селезенки, верифицированным гистологически; гранулематозный гепатит умеренной степени активности с развитием септального фиброза (индекс гистологической активности по Кноделю 1-1-3-3, т. е. 8 баллов) и ПГ, варикозное расширение вен пищевода 1 степени, спленомегалия, спленоренальные анастомозы. Вовлечение печени в патологический процесс в рамках саркоидоза достигает лишь 20%. Клиническая и лабораторно-инструментальная манифестация этих изменений редка. Диагноз верифицируется гистологически при обнаружении гранулем, образованных эпителиоидными и гигантскими многоядерными клетками без признаков казеозного некроза. Особенностью приведенного клинического наблюдения является формирование ПГ на фоне множественных гигантских гранулем печени, препятствующих нормальному венозному току крови.

Ключевые слова: портальная гипертензия, саркоидоз, гранулематозный гепатит

PORTAL HYPERTENSION AS A CLINICAL MANIFESTATION OF HEPATIC LESIONS IN SARCOIDOSIS

I.V. Maev, Ch.S. Pavlov, D.T. Dicheva, T.V. Penkina, D.N. Andreev

Moscow State Medical Stomatological University; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Central Clinical Hospital, Russian Ministry of the Interior

The paper is devoted to differential diagnostics of portal hypertension (PH) in view of frequent diagnostic mistakes (10–15%) associated with this pathology. PH syndrome is usually interpreted by practitioners as a clinical manifestation of liver cirrhosis even if it is not necessarily related to the involvement of this organ. In patients with hepatic pathology, PH is likely to develop not only in case of fibrotic transformation and false lobule formation but also in case of disturbed blood flow in the portal vein, e.g. when granulomatous lesion of parenchyma takes place. Pathophysiological mechanisms and clinical peculiarities of intra-, sub-, suprahepatic and mixed forms of this condition are discussed. Etiological factors leading to the development of PH syndrome are considered. An original observation is presented of a patient with generalized sarcoidosis and histologically confirmed thoracic lymph nodes, spleen, lungs, moderate granulomatous hepatitis, septal fibrosis (Knodel histology activity index 1-1-3-3- (8 scores)), PH, grade 1 oesophageal varicosis, splenomegaly, splenorenal anastomoses. The involvement of liver in the pathological process did not exceed 20%. Clinical, laboratory and instrumental studies rarely reveal manifestations of these changes. The diagnosis is verified histologically (discovery of granulomas formed by epithelial and giant multinuclear cells without signs of caseous necrosis). The reported case is distinctive for the development of PH in association of multiple giant hepatic granulomas preventing the normal blood flow.

Key words: portal hypertension, sarcoidosis, granulomatous hepatitis

В связи с прогрессирующим ростом заболеваний печени дифференциальная диагностика портальной гипертензии (ПГ) становится все более актуальной проблемой. Синдромом ПГ принято называть патологическое состояние, обусловленное повышением гидростатического давления в системе воротной вены более 12 мм рт. ст., на фоне блока кровотока различной локализации и происхождения (в сосудах портальной системы, печеночных венах или нижней полой вене) [1—4]. Основными клиническими проявлениями нарушенного портального кровотока являются гепато- и/или спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода и желудка с возможным кровотечением из них, расширение подкожных вен живота, асцит, геморрой [3, 5, 6]. Клиницисту следует, что далеко не всегда синдром ПГ связан с непосредственным поражением печени патологическим процессом, ведь диагностические ошибки при этом синдроме составляют 10—15% [3, 7].

В зависимости от локализации блока венозного кровотока выделяют следующие формы ПГ: внутрипеченочную, подпеченочную, надпеченочную и смешанную [1, 3].

Подпеченочная ПГ развивается вследствие локализации блока в стволе воротной вены или ее крупных сосудах. Наиболее частыми причинами нарушения гемодинамики в этом случае являются врожденные пороки развития (атрезия, гипоплазия, кавернозная трансформация воротной вены) или тромбоз портальной вены, обусловленный воздействием разных причинных факторов [1, 3].

Надпеченочная (постпеченочная) ПГ характеризуется наличием препятствия во внеорганных отделах печеночных вен или в нижней полой вене проксимальнее места впадения в нее печеночных вен [4]. Эта форма развивается на фоне редких заболеваний, которые можно подразделить на две большие группы: заболевания сердца (кардиомиопатия, заболевания сердца с поражением клапанов, констриктивный перикардит) и заболевания или анома-

Таблица 1. **Общий анализ крови**

Дата исследования	Hb, г/л	Эр., · 10 ¹² /л	Л., · 10 ⁹ /л	Э., · 10 ⁹ /л	Н., %	Лимф., %	Мон., %	СОЭ, мм/ч	Т., · 10 ⁹ /л
02.06.11	148	5,55	5,71	0,9	70,2	22,3	5,0	12	131
11.06.11	144	5,03	6,15	1,1	71	22,4	4,2	10	132

лии развития печеночных венул и вен, нижней полой вены (синдром Бадда—Киари — тромбоз печеночных вен, синдром Стюарта—Браса, тромбоз нижней полой вены, дефекты развития нижней полой вены и неопластическое сдавление нижней полой вены) [1, 3, 4, 5].

Смешанная форма ПГ предполагает сочетание нарушения кровотока как в самой печени, так и во внепеченочных отделах воротной вены или протоках. Примером такого сочетания может явиться цирроз печени с тромбозом воротной вены [3, 5, 8].

Внутрипеченочная форма ПГ является самой часто встречающейся вариацией гипертензии в системе портальной вены [3, 8]. В этом случае блок локализуется на уровне внутрипеченочного разветвления портальной вены. В зависимости от градиента между заклиненным печеночным венозным давлением и портальным венозным давлением указанная форма может быть пресинусоидальной (препятствие кровотоку перед печеночными гемокапиллярами — синусоидами; заклиненное печеночное венозное давление нормальное или ниже портального давления), синусоидальной (препятствие кровотоку в пределах печеночного синусоида; заклиненное печеночное венозное давление равно портальному давлению или выше его) и постсинусоидальной (препятствие после прохождения крови по синусоидам в терминальных разветвлениях печеночных вен; заклиненное печеночное венозное давление повышенное, портальное давление нормальное или слегка повышено) [1, 4, 5, 9]. Классической причиной внутрипеченочной формы ПГ является цирроз печени, однако перечень остальных этиологических причин довольно обширен:

- I. Острые заболевания печени:
 1. Алкогольный гепатит.
 2. Фульминантный вирусный гепатит.
- II. Хронические заболевания печени:
 1. Заболевания печени алкогольного генеза.
 2. Первичный билиарный цирроз.
 3. Вирусный цирроз.
 4. Цирроз печени в исходе неалкогольной жировой болезни печени.
 5. Болезнь Вильсона—Коновалова.
 6. Наследственный гемохроматоз.
 7. Недостаточность α_1 -антитрипсина.
 8. Криптогенный цирроз.
 9. Заболевания печени, вызванные мышьяком, винилхлоридом, солями меди.
 10. Врожденный фиброз печени.
 11. Шистоматоз.
 12. Саркоидоз.
 13. Лечение цитостатическими препаратами, приводящее к облитерации внутрипеченочных разветвлений печеночных вен.
 14. Метастатическая карцинома.
 15. Узелковая регенераторная гиперплазия печени.
 16. Фокальная узелковая гиперплазия.
 17. Идиопатическая ПГ.

Представляем собственное наблюдение внутрипеченочной формы ПГ, развившейся у больного саркоидозом.

Больной З., 37 лет, поступил в ФКУЗ ГКГ МВД России 03.06.11 с жалобами на выраженное ощущение тяжести в правом подреберье, слабость, потливость без связи с приемом пищи.

Из анамнеза известно, что заболел в начале мая 2008 г., когда стал беспокоить кашель с мокротой слизистого характера. Лечился самостоятельно симптоматическими препаратами без эффекта. При рентгенографии органов грудной клетки отмечено наличие увеличенных бронхопультмональных, паратрахеальных лимфатических узлов, больше справа. В июне 2008 г. был гистологически диагностирован саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), назначена терапия преднизолоном (35 мг/сут) с последующим снижением дозы, изониазид длительно (обследовался и лечился стационарно в НИИ фтизиопульмонологии). В сентябре 2009 г. при контрольном обследовании выявлены: гепатомегалия, повышение уровня сывороточных трансаминаз, γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), прямого билирубина. Это позволило констатировать наличие гепатита, высказывались предположения о лекарственном генезе на фоне длительного приема изониазида. К терапии добавлены топические стероиды (беклазон по 250 мкг, 2 ингаляции 3 раза в день), гепатопротективные препараты (адеметинон, урсодезоксихолевая кислота). В январе 2011 г. при контрольном обследовании сохранялось значительное повышение уровня трансаминаз, ГГТП, прямого билирубина. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) брюшной полости выявлена гепатоспленомегалия. Для верификации диагноза выполнена пункционная биопсия правой доли печени, по результатам которой гистологически было подтверждено саркоидное поражение печени: в паренхиме печени видны саркоидные гранулемы и фиброзные септы; картина гранулематозного гепатита мягкого течения; индекс гистологической активности по Кноделю 1-1-3-3, т. е. 8 баллов (рис. 1; см. вклейку). В связи с прогрессирующей симптоматикой и гепатоспленомегалией больной госпитализирован в ФКУЗ ГКГ МВД России для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

По данным объективного обследования, состояние при поступлении удовлетворительное. Большой правильной телосложения, кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены, отеков нет. Щитовидная железа не увеличена. Частота дыхательных движений 18 в минуту. Перкуторно-легочный звук. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота сердечных сокращений 86 в минуту. Артериальное давление 120/70 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Язык влажный, у корня обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах; без клинических признаков асцита. Печень на 3—4 см выступает из-под края реберной дуги, плотной эластичной консистенции. Селезенка на 5—6 см выступает из-под края реберной дуги. Физиологические отправления без особенностей.

Таблица 2. **Общий анализ мочи**

Дата исследования	Плотность	pH	Сахар, ммоль/л	Белок, г/сут	Лейкоциты в поле зрения	Эритроциты в поле зрения	Эпителий	Слизь
02.06.11	1026	6,0	Нет	0,1	1	1	Един	Скудно
17.06.11	1021	6,5	28	Нет	1	Нет	Един	Скудно

Результаты диагностических исследований представлены в табл. 1 и 2.

Биохимический анализ крови (02.06.11): билирубин общий 20,5 мкмоль/л, прямой билирубин 7,1 ммоль/л, холестерин 7,52 ммоль/л, общий белок 67,87 г/л, альбумины 43,51 г/л, аспаратаминотрансфераза 66 Ед/л, аланинаминотрансфераза 161 Ед/л, ГГТП 495 Ед/л, щелочная фосфатаза 128, холинэстераза 9614,25 МЕ/л, α -фетопротеин 0,7 МЕ/мл. Электрофорез белков (08.06.11): общий белок 67,0 г/л, альбумины 49 г/л, α_1 4,3%, α_2 10,21%, β 17,24%, γ 15,05%. Иммуноглобулины (Ig) IgA 2,0 г/л, IgM 0,9 г/л, IgG 8,7 г/л (норма). Гликемический профиль (21.06.11): 3,9 ммоль/л—12,5 ммоль/л—11,8 ммоль/л, что свидетельствовало о развитии стероидного сахарного диабета. На фоне гипогликемической терапии отмечалась нормализация показателей: 3,5 ммоль/л—6,1 ммоль/л—6,2 ммоль/л.

УЗИ брюшной полости (07.06.11): печень с ровными контурами, не увеличена (правая доля 16,1 см, левая доля 10,2 см); эхогенность повышенная, эхоструктура выраженная диффузно-неоднородная. Желчный пузырь типично расположен, размером 7,8 × 2,6 см, форма S-образная. Толщина стенки 0,2 см, эхогенность стенки несколько повышенная. Общий желчный проток диаметром до 0,3 см. Внутривенные желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа с ровными контурами, размер: головка размером 3,1 см, тело 1,6 см, хвост 2,2 см. Эхогенность повышенная, эхоструктура диффузно-неоднородная. Селезенка размером 17,0 × 6,0 см, площадь 96,0 см², контуры ровные, эхоструктура обычная. Около ворот лоцируется 2 образования округлой формы, по структуре похожие на паренхиму селезенки, размером 2,0 × 2,0 см и 1,7 × 1,2 см — дополнительные дольки, менее вероятно лимфатические узлы. Между печенью и правой почкой, а также между селезенкой и левой почкой лоцируются извитой формы варикозно расширенные сосуды с венозным типом кровотока. Брюшной отдел аорты 1,5 см без особенностей. Лимфатические узлы не увеличены. Заключение: картина диффузных изменений печени, поджелудочной железы, гепатоспленомегалии, гепаторенальных и спленоренальных анастомозов.

Ультразвуковая доплерография портальной системы (10.06.11): визуализация затруднена, диаметр селезеночной вены 0,8 см. Линейная скорость кровотока (ЛСК) 30 см/с. Диаметр собственной печеночной артерии до 0,35 см. ЛСК_{макс} 44 см/с. ЛСК_{мин} 14 см/с. Индекс резистентности 0,68. Диаметр воротной вены 1,45 см. Хвостатая доля 0,47 см. В проекции спленоренальной зоны лоцируются портокавальные анастомозы (рис. 2; см. вклейку). Заключение: УЗДГ признаки ПГ.

Эзофагогастродуоденоскопия (07.06.11): варикозное расширение вен пищевода I степени, очаговый гастрит.

Компьютерная томография легких, брюшной полости с болюсным контрастированием (06.06.11): в легких на фоне диффузного усиления легочного рисунка (преимущественно за счет интерстициального компонента) определяются множественные нодулярные и фиброзно-рубцовые изменения. Средостение не смещено, структурное. Внутривенные лимфатические узлы увеличены до 14—16 мм. Свободной и осумкованной жидкости в плевральных полостях нет. Печень увеличена за счет увеличения I и частичного увеличения VII, VIII и VI сегментов. Контур печени бугристый, четкий; структура ее неоднородная при болюсном контрастном усилении за счет нарушения перфузии. Селезенка увеличена, однородная. Селезеночная вена диаметром до 13 мм, вокруг определяются множественные вариксы. Макроструктура поджелудочной железы и надпочечников не изменена. Желчный пузырь небольшого размера, рентгеноконтрастных конкрементов не содержит. Почки обычного положения и размера. Паренхима обеих почек обычной толщины. Кон-

трастирование паренхимы без особенностей. В брюшной полости определяются множественные лимфатические узлы 8—11 мм. Свободной жидкости в брюшной полости и малом тазу не выявлено. Заключение: признаки саркоидоза легких и ВГЛУ, признаки диффузных изменений в печени; гепатоспленомегалия.

Исследование функции внешнего дыхания (03.06.11): незначительные нарушения по рестриктивному типу. Жизненная емкость легких 77%. Объем форсированного выдоха за 1 с 87%.

УЗИ шейных лимфатических узлов (12.01.11): лоцируются отдельные лимфатические узлы в типичных зонах (подчелюстная область, по ходу сосудистого пучка). Лимфатические узлы с обеих сторон с признаками реактивных изменений (нечеткость дифференцировки, умеренное снижение эхогенности коры) справа размером 10,6 × 4,8 мм, слева — 12,2 × 4,4 см.

При электрокардиографическом и эхоэлектрокардиографическом исследовании патологии не выявлено.

На основании данных анамнеза, объективного осмотра, проведенных диагностических процедур установлен диагноз: генерализованный саркоидоз с поражением ВГЛУ, легких, печени, селезенки, верифицированный гистологически, активная фаза; гранулематозный гепатит умеренной степени активности с развитием септальной фиброза (индекс гистологической активности по Кноделю 1-1-3-3, т. е. 8 баллов); ПГ: варикозное расширение вен пищевода I степени, спленомегалия, спленоренальные анастомозы; хронический гастрит, ремиссия; сахарный диабет 2-го типа стероидного генеза, впервые выявленный.

Проведено лечение: 10 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты внутривенно капельно, токоферола ацетат 500 мг/с, метилпреднизолон 20 мг/сут, ингаляции будесонида 1000 мг/сут, урсодезоксихолевая кислота 250 мг 3—4 раза в день, омепразол 20 мг/сут, пропранолол 40 мг/сут.

На фоне терапии отмечалось незначительное снижение уровня трансаминаз и маркеров холестаза.

Вовлечение печени в патологический процесс, согласно данным литературы, при саркоидозе отмечается примерно в 20% случаев; клиническая манифестация этих изменений редка. Гистологическим маркером процесса является наличие гранул без казеозного некроза, состоящих из эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток [10—13]. В гранулемах часто обнаруживаются включения Шауманна; в центре может наблюдаться фибриноидный некроз; воспалительная реакция по периферии, как правило, отсутствует; со временем гранулема может рубцеваться или полностью рассасываться [10, 12]. Жалобы имеют неспецифический характер (дискомфорт и тяжесть в правом подреберье), при осмотре может выявляться гепатомегалия. Клинико-лабораторной активности при патологии печени в рамках саркоидоза не отмечается [12]. Повышение уровней трансаминаз и маркеров холестаза выявляется менее чем у 1/5 части пациентов [13]. Такие серьезные осложнения саркоидоза, как хронический внутривенный холестаз, дисфункция печени, цирроз и ПГ редки.

Особенностью приведенного клинического наблюдения является формирование ПГ на фоне множественных гигантских гранул печени, препятствующих нормальному венозному току крови. В связи с неспецифичностью отклонений лабораторных показателей в круг дифференциальной диагностики прежде всего был включен цирроз печени, который в представленном случае не получил гистологического подтверждения.

Таким образом, при активном саркоидозе органов дыхания для оценки вовлечения печени в специфический процесс показано проведение пункционной биопсии. При генерализованном саркоидозе возможно развитие ПГ при отсутствии цирроза печени.

Сведения об авторах:

Московский государственный медико-стоматологический университет

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Маев Игорь Вениаминович — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАМН, зав. кафедрой, первый проректор, проректор по учебной работе.

Дичева Диана Тодоровна — канд. мед. наук, доцент кафедры; e-mail: di.di4eva@yandex.ru

Андреев Дмитрий Николаевич — ординатор кафедры.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

Павлов Чавдар Савович — д-р мед. наук, проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета.

Главный клинический госпиталь МВД России

Пенкина Татьяна Васильевна — кандидат медицинских наук, начальник 4-го терапевтического отделения.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Окороков А. Н.** Диагностика болезней внутренних органов. Т. 1. Диагностика болезней органов пищеварения. М.: Медицинская литература; 2002.
2. **Ивашкин В. Т., Лапина Т. Л. (ред.)**. Гастроэнтерология: Нац. руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
3. **Кулеша В. Ф.** Портальная гипертензия: Учеб. пособие. Благовещенск: Амурская гос. мед. академия; 2011.
4. **Линевский Ю. В., Линевская К. Ю., Воронин К. А.** Синдром портальной гипертензии. Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология 2008; 264: тематический номер.
5. **Подымова С. Д.** Болезни печени. М.: ОАО «Изд-во «Медицина»; 2005.
6. **Ивашкин В. Т., Павлов Ч. С.** Фиброз печени. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
7. **Павлов Ч. С., Ивашкин В. Т.** и др. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2005; 15 (2): 13—20.
8. **Ивашкин В. Т., Павлов Ч. С.** и др. Структура хронических заболеваний печени по данным биопсии и морфологического исследования ее ткани. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2007; 17 (1, прил. № 29: Материалы Двенадцатой Российской конференции «Гепатология сегодня» 19—21 марта 2007 г. Москва): 90.
9. **Ивашкин В. Т., Павлов Ч. С.** Биопсия печени: методология и практика сегодня. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2006; 16 (4): 65—78.
10. **Чучалин А. Г. (ред.)**. Респираторная медицина: Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007; т. 2.
11. **Визель А. А., Визель И. Ю.** Саркоидоз: состояние проблемы и нерешенные задачи. Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. 2010; 1.
12. **Nunes H., Bouvry D., Soler P., Valeyre D.** Sarcoidosis. Orphanet. J. Rare Dis. 2007; 2: 46.
13. **Valla D.-Ch., Benhamou J. P.** Hepatic granulomas and hepatic sarcoidosis. Clin. Liver Dis.; 4 (1): 269—285.

Поступила 14.02.12

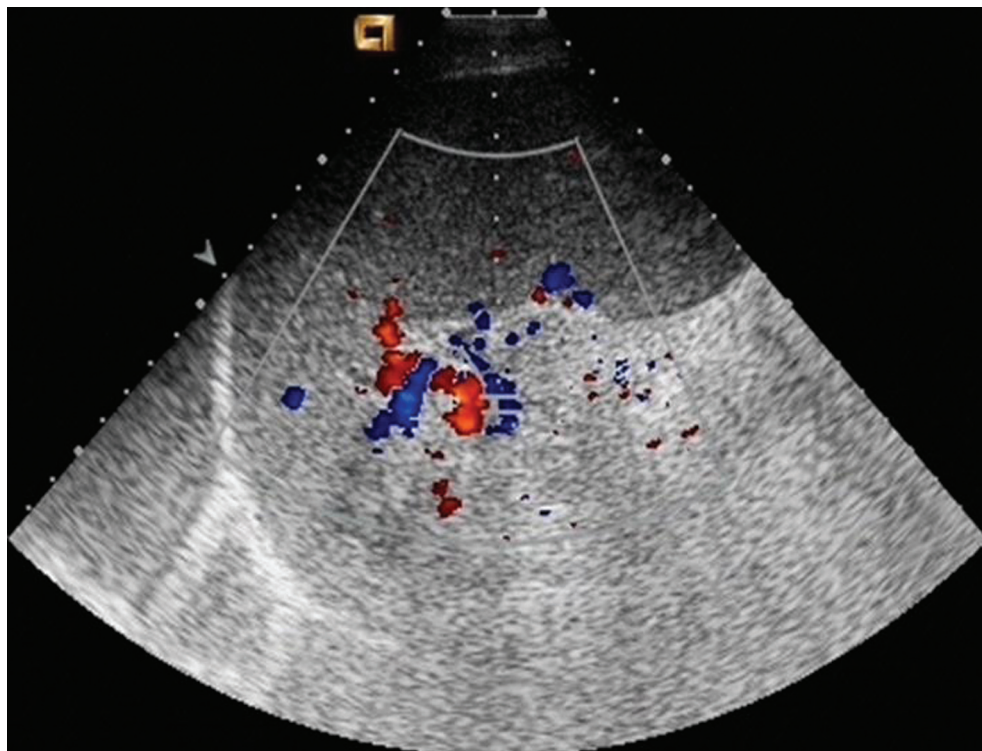


Рис. 1. Морфологическая картина гранулематозного гепатита у больного 3.
Индекс гистологической активности по Кноделю 1-1-3-3 (8). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

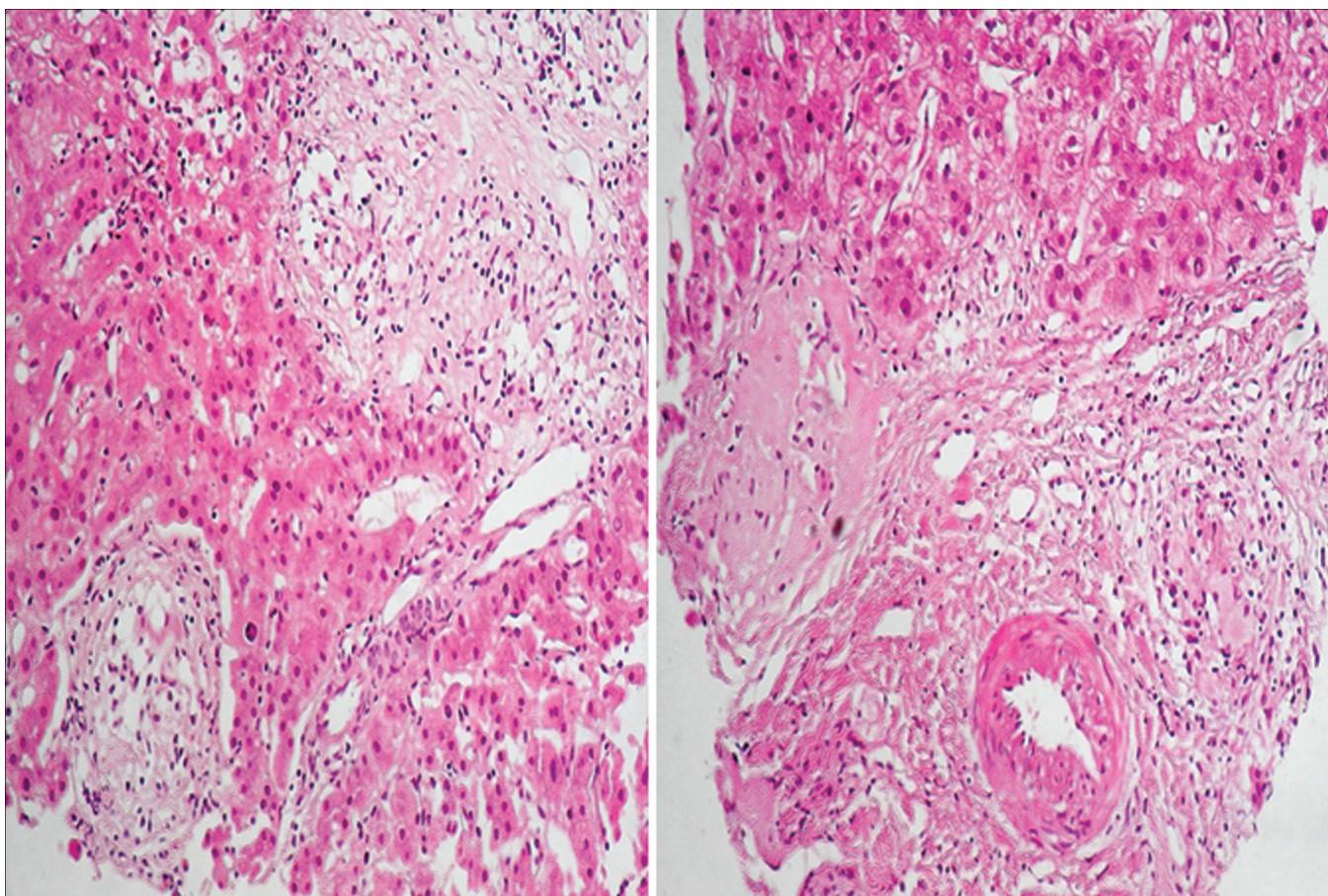


Рис. 2. Ультразвуковая доплерограмма портальной системы больного 3. В проекции спленоренальной зоны лоцируются портокавальные анастомозы.