

К.А. Просолєнко, к.м.н., ГУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України», г. Харків

# Заболевания печеночных вен

Наряду с основными причинами развития хронических заболеваний печени с исходом в цирроз печени, такими как вирусы гепатита, алкоголь, гепатотоксичные медикаменты и аутоиммунные нарушения, выделяют также поражения печеночных вен, которые встречаются значительно реже (1 случай на 100 тыс. населения).

## Синдром Бадда-Киари

Синдром Бадда-Киари (СБК) – группа гетерогенных заболеваний, характеризующихся обструкцией печеночного венозного выносящего тракта на уровне малых печеночных вен, крупных печеночных вен, нижней полой вены, правого предсердия.

**Этиология.** Основные причины СБК: тромбоз, опухолевая инфильтрация, венозные мембранные перепонки (как правило, врожденные) (табл. 1). В 25-30% случаев причину СБК установить не удается.

Наиболее часто СБК встречается при гематологических заболеваниях, сопровождающихся тромбофилией, в частности при истинной полицитемии и сублейкемическом лейкозе (около 50% случаев СБК).

**Патогенез.** Ведущая роль принадлежит нарушению оттока венозной крови из печени, что приводит к повышению синусоидального давления и развитию портальной гипертензии. Венозная перфузия портального тракта в печени снижается, что ведет к портальным тромбозам с последующим гипоксическим повреждением прилежащих клеток паренхимы органа. Дополнительным повреждающим фактором является высвобождение свободных радикалов в ответ на ишемию. В результате этих процессов в центре дольки гепатоциты некротизируются с дальнейшим развитием прогрессирующего фиброза данной локализации, узловой регенеративной дисплазией и, в конечном итоге, циррозом печени.

Клиническая картина зависит от степени и быстроты окклюзии печеночных вен и срока развития коллатерального

кровообращения для декомпрессии синусоидов печени. В классическом варианте характерна триада: боли в животе, увеличение печени и резистентный асцит. Расширение вен передней брюшной стенки и отеки лодыжек указывают на сопутствующий тромбоз или сдавление нижней полой вены. У ряда больных тромбоз печеночных вен протекает бессимптомно; это обусловлено развитой сетью внутривеночных и портосистемных коллатералей.

Выделяют фульминантное, острое, подострое и хроническое течение заболевания. При фульминантной форме синдрома в скором времени после появления желтухи развивается печеночная энцефалопатия, однако эта форма заболевания встречается редко – в 5% случаев. У пациентов с острым течением заболевания отмечается резистентный к терапии асцит и некроз гепатоцитов без формирования венозных коллатералей. Наиболее часто имеет место подострое течение (около 60% случаев), для которого характерно постепенное нарастание диуретикорезистентного асцита, с незначительной желтушностью кожи, а также гепатоспленомегалией и варикозно расширенными венами пищевода, минимальным цитолизом. Асцит и некроз гепатоцитов могут быть минимальными, поскольку синусоиды успевают подвергнуться декомпрессии вследствие коллатерального кровотока.

Тромбоз всех крупных печеночных вен обычно проявляется остро, подострая форма при таком типе поражения развивается только у трети больных. Хроническая форма синдрома обычно осложняет течение циррозов печени.

Примерно в половине случаев при СБК имеет место компенсаторная гипертрофия хвостатой доли печени, которая компенсирует уменьшение функциональной паренхимы печени.

Почти у половины пациентов наблюдается спленомегалия.

**Диагностика.** При фульминантных и острых формах СБК активность АЛТ и АсАТ в сыворотке может в пять раз превышать нормальные значения, тогда как при подострой форме изменения данных показателей крайне невелики. Активность щелочной фосфатазы и содержание билирубина также различаются в широких пределах, уровень альбумина обычно снижен. Градиент содержания альбумина сыворотка крови/асцитическая жидкость повышен (обычно выше 1,1), количество лейкоцитов в асцитической жидкости, как правило, менее 500 в 1 мм<sup>3</sup>, количество белка в асцитической жидкости обычно >2,0 г/дл.

Наиболее информативными являются инструментальные методы исследования:

- Допплеровское ультразвуковое исследование сосудов печени обладает чувствительностью и специфичностью более 85% и является диагностическим методом выбора при подозрении на СБК. При доплеровском исследовании печеночного кровотока при СБК можно выявить отсутствие визуализации печеночных вен, стеноз и тромбоз просвета печеночных вен, внутривеночные коллатерали, а также изменения нижней полой вены (рис. 1).



Рис. 1. Тромбоз печеночной вены (ультразвунограмма)

- Магнитно-резонансная томография (МРТ) в пульсовом режиме также является высокочувствительным методом исследования (чувствительность и специфичность около 90%). При МРТ возможен просмотр всей протяженности нижней полой вены, что важно для дифференциального диагноза острой, подострой и хронической форм СБК.

- Печеночная венография позволяет обнаружить тромб в просвете сосуда, кроме того, при исследовании наблюдается богатая сеть коллатералей между венозными ветвями бассейна печеночных вен и капсулой печени по типу «паучьих лапок». Если окклюзия печеночной вены неполная, коллатеральная циркуляция является значительной. Как правило, проводится с контрастированием нижней полой вены (НПВ) для подтверждения диагноза и выбора способа хирургического лечения.

- Компьютерная томография (рис. 2, 3) с использованием контрастного вещества позволяет лучше визуализировать зоны некроза.

- Эхокардиокопия применяется для исключения трикуспидальной регургитации, констриктивного перикардита и миксомы правого предсердия.

- Биопсия печени с последующим гистологическим исследованием – синусоиды вокруг центральной вены расширены и полнокровны. Характерным также является центролобулярный некроз, венозный застой, атрофия гепатоцитов.

**Дифференциальная диагностика.** Дифференциальный диагноз проводят с заболеваниями сердца, сопровождающимися застоем в большом круге (недостаточность трехстворчатого клапана, констриктивный перикардит), другими заболеваниями печени.

Подозревать наличие СБК следует у всех больных с тромбофилией, у которых выявляется асцит, боль в верхних отделах живота и нарушения функции печени. Трикуспидальная регургитация, констриктивный перикардит и миксома правого предсердия легко исключаются при специальном обследовании. Отсутствие гепато-югулярного рефлекса и изменения внутрибрюшинного давления также позволяют исключить кардиальную природу асцита. Поскольку СБК очень редко выступает как основной диагноз, пациенты с изменением функциональных печеночных проб могут безуспешно обследоваться с диагнозом гепатита. Более часто таким больным ставят диагноз холецистита, поскольку имеется боль в животе, а при ультразвуковом исследовании определяется утолщение стенки желчного пузыря. К сожалению, такие больные часто подвергаются холецистэктомии.

**Лечение СБК.** Лечение пациентов с СБК включает фармакотерапию и оперативное лечение вплоть до трансплантации печени у ряда больных. Отсутствуют крупные клинические контролируемые исследования оценки эффективности лечения СБК. Важен комплексный подход к пациенту с участием гепатолога, гематолога, радиолога, хирурга.

**Консервативное лечение СБК** заключается в использовании антикоагулянтов для предотвращения усиления венозного тромбоза, диуретиков для контроля асцита и возможного лечения этиологических причин данного заболевания. При асците ограничивают потребление натрия и назначают спиронолактон и фуросемид. В случае асцита, рефрактерного к терапии диуретиками, используются парацентез и инфузии альбумина.

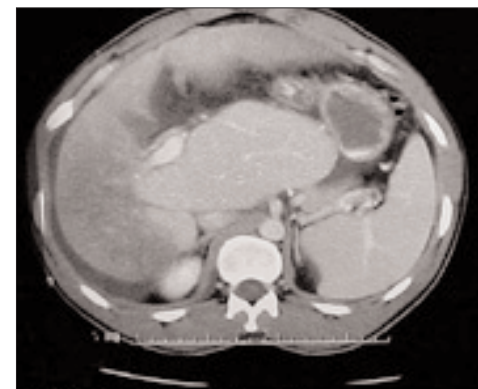


Рис. 2. Синдром Бадда-Киари. Гипертрофия хвостатой доли (томограмма)



Рис. 3. Узел в правой доле печени у пациента с синдромом Бадда-Киари (томограмма)

Продолжение на стр. 42.

Таблица 1. Патологические состояния, которые могут приводить к СБК

I. Частые причины	
<b>1. Гиперкоагуляция наследственная:</b>	
–	дефицит антитромбина III
–	недостаточность протеина C
–	недостаточность протеина S
–	мутации фактора свертывания V (Лейденская мутация)
–	мутации протромбина
<b>2. Гиперкоагуляция приобретенная:</b>	
–	миелопролиферативные заболевания
–	пароксизмальная ночная гемоглобинурия
–	антифосфолипидный синдром
–	злокачественные новообразования
–	беременность
–	использование пероральных противозачаточных средств
<b>3. Опухолевый рост:</b>	
–	печеночноклеточная карцинома
–	почечноклеточная карцинома
–	карцинома мозгового вещества надпочечников
II. Редкие причины	
–	аспергиллез
–	туберкулез
–	эхинококкоз
–	амебный абсцесс
–	болезнь Бехчета
–	аномалии строения нижней полой вены
–	травма
–	воспалительные заболевания кишечника
III. Идиопатический синдром Бадда-Киари	



К.А. Просоленко, к.м.н., ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины», г. Харьков

# Заболевания печеночных вен

Продолжение. Начало на стр. 41.

На начальных стадиях процесса применяются антикоагулянты: гепарин, фраксипарин. Для длительного антикоагуляционного эффекта обычно используется варфарин, целью данного лечения является достижение международного нормализованного отношения (МНО) 2,0-2,5.

Только консервативное лечение можно рекомендовать пациентам, у которых не выявляется некроз гепатоцитов, имеется скудная клиническая картина, не изменены функциональные показатели работы печени и асцит удается хорошо контролировать. Коагулопатия, энцефалопатия, гепаторенальный синдром свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе и требуют активного лечения для восстановления нормального венозного оттока. При неэффективном лечении следует решать вопрос о пересадке печени.

В случаях выявления свежего тромба при ангиографическом исследовании пациентам с острой формой СБК показана тромболитическая терапия: урокиназа (240 000 Ед/ч в течение 2 ч, в дальнейшем 60 000 Ед/ч) или тканевой активатор плазминогена (0,5-1,0 мг/ч) вводятся непосредственно в тромбированную печеночную вену в течение суток через бедренный или яремный доступ. Следует отметить, что чем раньше начата тромболитическая терапия, тем лучше результаты и благоприятней исход заболевания; ее проведение через 2-3 нед после тромбообразования обладает гораздо меньшей эффективностью. Учитывая, что постановка диагноза редко бывает быстрой, общий показатель эффективности данного метода лечения невысокий.

**Чрескожная или чреспеченочная ангиопластика** локализованных сегментов суженных печеночных вен или нижней полой вены позволяет добиться улучшения симптоматики у 70% пациентов; тем не менее очень высок риск рестенозов. Если тромболитическая терапия и ангиопластика не дали видимого результата, следует думать о наложении портосистемного шунта хирургическим или трансъюгулярным внутривенным способом.

**Трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование (ТВПШ).** Установка трансъюгулярного внутривенного портосистемного шунта между печеночными и нижней полой

веной показана пациентам с окклюзированной нижней полой веной, у которых портосистемный венозный градиент составляет менее 10 мм рт. ст., и лицам с низким печеночным резервом. Такой вариант лечения также рекомендуется больным с острой формой СБК, у которых проведение тромболитической терапии дало отрицательные результаты.

ТВПШ может рассматриваться как возможность отсрочки пересадки печени. Даже при возникновении рестенозов отмечается улучшение состояния вследствие развития коллатерального кровообращения.

Портосистемное шунтирование и пересадка печени в настоящее время являются наиболее распространенными способами оперативного лечения СБК.

Портосистемное шунтирование, уменьшая давление в синусоидах, способно уменьшить некроз гепатоцитов и отсрочить развитие цирроза печени. Портосистемное шунтирование рекомендуется пациентам с подострой формой заболевания при наличии факторов, позволяющих предположить благоприятный клинический исход (например, при эссенциальной тромбоцитемии в качестве основной причины) у больных с отсутствием хирургических противопоказаний (класс А по Child-Pugh), при наличии некроза гепатоцитов в биоптате.

При значении градиента венозного давления между системами воротной и нижней полой веной более 10 мм рт. ст. (требуется для адекватного кровотока через шунт) долгосрочный клинический исход благоприятен даже при компрессии нижней полой вены хвостатой долей печени.

У пациентов с СБК наибольшая эффективность отмечается при следующих видах оперативного шунтирования: портокавальный шунт «бок в бок», центральный спленоренальный шунт, мезокавальный шунт, мезоатриальный шунт, портокавальный «бок в бок» с кавоатриальным шунтом. Портокавальный шунт «бок в бок» длительно успешно функционирует у 90% пациентов, трудности с доступом встречаются при гипертрофии хвостатой доли печени. Пятилетняя выживаемость после оперативного шунтирования достигает 87% и зависит от степени окклюзии нижней полой вены. Пациенты со спленоренальным и мезокавальным шунтами,

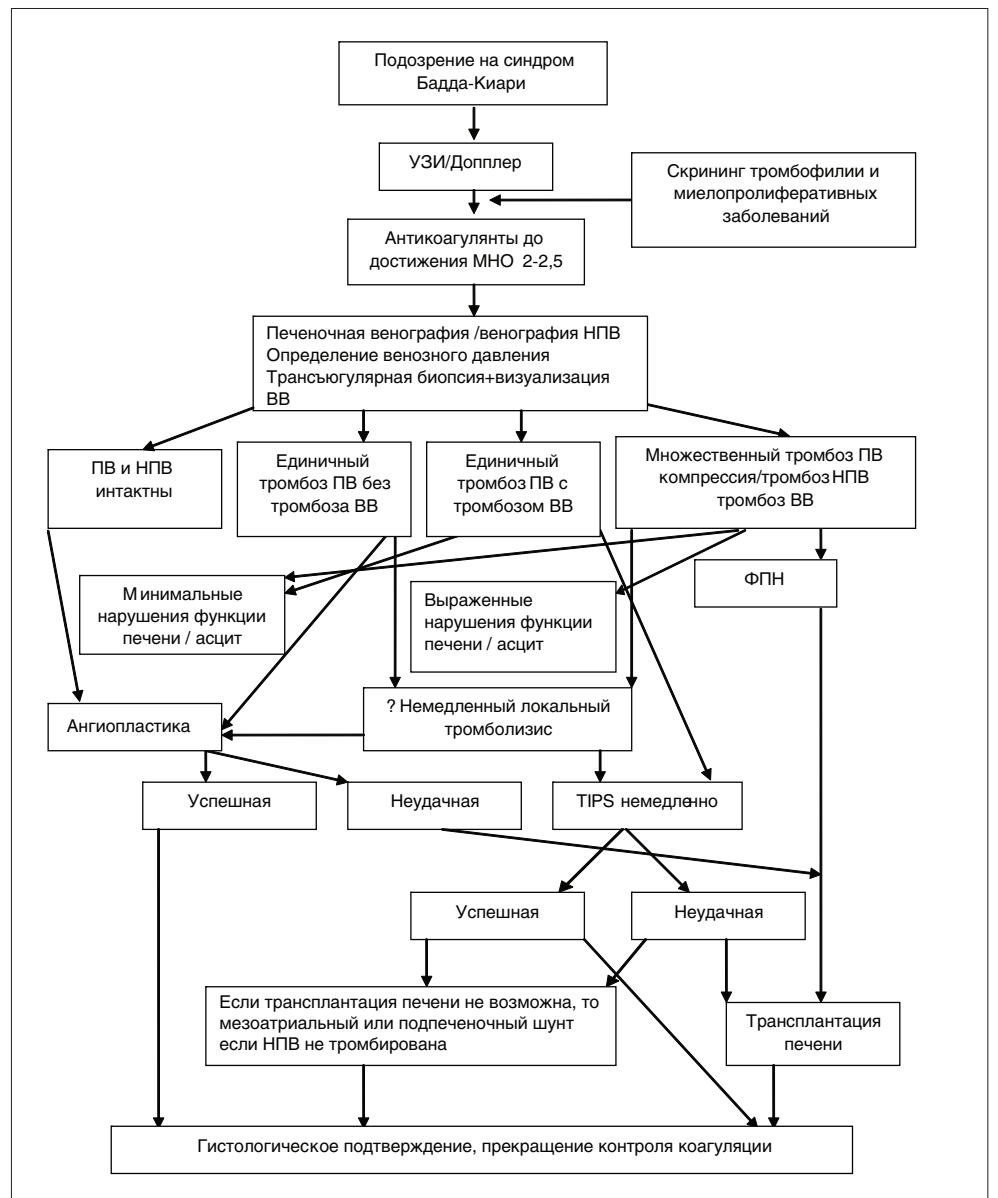


Рис. 4. Алгоритм диагностики и лечения СБК

миелопролиферативными заболеваниями, длительным течением СБК, необходимостью использования синтетического канала для шунтирования входят в группу повышенного риска тромбоза шунта. Смерть вследствие операции ассоциирована с низким печеночным резервом (классы В и С по Child-Pugh).

У ряда больных даже после успешного хирургического шунтирования (рис. 4) по поводу СБК наблюдается прогрессирующее цирротических изменений в печени. Мезоатриальный шунт накладывается при крайне низком значении портокавального венозного градиента или при массивной окклюзии нижней полой вены. Этот вид шунта характеризуется низкой долговременной эффективностью, что ограничивает частоту его использования.

**Пересадка печени** является эффективным методом лечения СБК. Пятилетняя выживаемость после пересадки печени у больных достигает 95%. Показания: фульминантная печеночная недостаточность, цирроз, функциональная неспособность портосистемного шунта; необходимо учитывать также другие факторы, способствующие благоприятному прогнозу. Осложнениями после пересадки печени у пациентов с СБК служат артериальные и венозные тромбозы, а также

кровотечения, ассоциированные с антикоагулянтной терапией.

## Веноокклюзивная болезнь

Веноокклюзивная болезнь (ВОБ), или эндофлебит печеночных вен, относится к сосудистым заболеваниям печени, но в отличие от СБК представляет собой нетромботическую окклюзию мелких печеночных вен соединительной тканью, при этом крупные печеночные вены остаются интактными.

Впервые окклюзивное поражение мелких печеночных вен было описано на Ямайке как токсическое повреждение мельчайших печеночных вен пирролизидиновыми алкалоидами, содержащимися в некоторых сортах чая, поэтому для данной патологии также существует термин «болезнь чайного ямайского куста».

**Эпидемиология.** Приблизительно у 50% больных, подвергшихся трансплантации костного мозга, развивается ВОБ. Летальность составляет приблизительно 40%.

**Этиология.** Выделяют две формы заболевания – острую и хроническую. Основными причинами острой ВОБ являются химиотерапия опухолей, трансплантация костного мозга, облучение печени. Хроническая ВОБ может развиваться при употреблении травяных чаев

Способ лечения	Показания	Преимущества	Недостатки
Тромболитическая терапия	Острый тромбоз	Обратное развитие некроза гепатоцитов Быстрота лечения	Риск кровотечений Ограниченная эффективность
Ангиопластика с/без установки стента	Стеноз нижней полой вены, ограниченный стеноз печеночных вен	Малоинвазивность	Высокая частота рестенозов или окклюзии шунта
ТВПШ	Паллиативная операция перед пересадкой печени при фульминантной форме синдрома Острый СБК Подострый СБК (при портокавальном венозном градиенте <10 мм рт. ст. или при окклюзии НПВ)	Низкая летальность Может использоваться при компрессии нижней полой вены хвостатой долей	Высокая частота стеноза шунта Расширенное стентирование может помешать пересадке печени в дальнейшем
Хирургическое шунтирование	Подострая форма заболевания (портокавальный венозный градиент >10 мм рт. ст.)	Относительно мало противопоказаний Низкая частота дисфункции шунта	Высокая операционная летальность
Пересадка печени	Фульминантная форма синдрома Наличие цирроза печени Недостаточность портосистемного шунта	Может вести к уменьшению тромбофилии	Высокая операционная летальность Необходимость длительной иммуносупрессии

Клиническая ситуация	Продолжительность антикоагулянтной профилактики
Травма, операция	От 3 до 6 мес
Идиопатический (впервые возникший)	6 мес
Идиопатический (рецидив)	12 мес
Рецидивирующее течение болезни	От 1,5 года до пожизненной терапии
Наследственная тромбофилия, имплантация кава-фильтра	Пожизненная терапия
Онкопатология	До момента устранения

из растений рода *Senecio*, *Clotalaria*, *Helictotrium*, содержащих пирролизидиновые алкалоиды, а также при алкогольном поражении печени.

**Патогенез.** Схема патогенеза ВОБ пока остается предметом дискуссий.

В ответ на лечение цитостатиками высвобождаются различные цитокины включая фактор некроза опухолей альфа (ФНО $\alpha$ ). У пациентов с печеночной и мультиорганной недостаточностью в циркуляции выявляют высокие уровни ФНО $\alpha$  и других цитокинов. ФНО $\alpha$  оказывает прокоагулянтный эффект на протеин С и может быть вовлечен в патогенез развития тромбозов при ВОБ. При токсическом воздействии на эндотелиальные клетки синусоидов и сосудов происходит потеря глутатиона, что также способствует развитию заболевания.

**Клиническая картина.** Острая форма развивается вслед за трансплантацией костного мозга. Факторы риска развития острой формы ВОБ у больных с трансплантацией костного мозга:

- ранее перенесенный вирусный или лекарственный гепатит;
- ранее перенесенное облучение живота;
- повышенный уровень сывороточных трансаминаз до трансплантации;
- лихорадка перед проведением цитостатической терапии, резистентная к антибиотикам широкого спектра действия и после проведения цитостатической терапии.

Для острой формы ВОБ характерны два и более из следующих симптомов (хотя клинические проявления не являются специфическими):

- болезненная гепатомегалия;
- внезапная прибавка массы тела (>2% исходной);
- уровень общего сывороточного билирубина >2 мг/дл (34,2 мкмоль/л).

Развитие ВОБ отчетливо коррелирует с последующими осложнениями: почечной и сердечной недостаточностью, выпотом в плевральную полость и инфильтративным поражением легких, кровотечением.

Хроническая форма развивается у лиц, употребляющих пирролизидиновые алкалоиды. Клинические проявления этой формы болезни включают болезненную гепатомегалию, абдоминальную боль, асцит и недомогание.

Отсутствие специфических признаков и неинвазивных методов исследования, подтверждающих ВОБ, делает установление данного диагноза затруднительным.

К основным гистологическим признакам ВОБ относятся:

- тромбоз (вторичный по отношению к склерозу), облитерация просвета венул;
- субэндотелиальный склероз терминальных печеночных венул;
- центрлобулярный некроз гепатоцитов;
- перивенулярный и синусоидальный фиброз (особенно на поздних стадиях и при хроническом повреждении).

**Дифференциальная диагностика.** Клиническая картина ВОБ не отличается от таковой при СБК, поэтому основное значение в дифференциальном диагнозе придают особенностям анамнеза заболевания и биопсии печени, при которой выявляют характерный фибросклероз мелких сосудов печени.

**Лечение** посттрансплантационной ВОБ имеет симптоматический характер. В ряде случаев для коррекции цитопении, сопровождающей трансплантацию костного мозга, необходимо введение тромбоцитов и эритроцитов. Для адекватной почечной перфузии используют вазопрессоры. В случае развития инфекционных осложнений применяют антибиотики широкого спектра действия. Перспективным является применение препаратов, ингибирующих высвобождение ФНО $\alpha$ .

При хронической форме ВОБ, ассоциирующейся с употреблением с пищей пирролизидиновых алкалоидов, в большинстве случаев показана трансплантация печени (из-за выраженного фиброза к моменту установления диагноза).

Для профилактики ВОБ пациентам перед трансплантацией костного мозга может назначаться урсодезоксихолевая кислота.

**Профилактика.** Без должной вторичной профилактики рецидив венозного тромбоза возникает через 2 года у 17,5%, через 5 лет – у 25%, а через 8 лет – у 30% больных.

Существует ряд нехирургических факторов, которые влияют на частоту повторного тромбоза. К ним относят возраст старше 40 лет, наличие в анамнезе онкологических заболеваний, эпизодов венозного тромбоза и легочной эмболии, длительный (4 дня и более) постельный

режим, наследственные или приобретенные тромбофилические состояния и др.

Основным методом профилактики флелотромбоза у пациентов умеренного и высокого риска служит фармакопрофилактика. Доказанной эффективностью обладают антикоагулянты прямого и непрямого действия. Кратковременную профилактику традиционно осуществляют гепаринами, длительную – антагонистами витамина К либо гепаринами малой молекулярной массы. В настоящее время в клинической практике предпочтение отдают низкомолекулярным гепаринам, преимуществами и безопасностью которых подтверждены многочисленными исследованиями.

Больным с высокой вероятностью развития повторного тромбоза (травматологические повреждения, онкологические заболевания, курсы химио- и/или лучевой терапии и др.) необходима пролонгированная профилактика (до 1,5 мес и более), которую проводят непрямыми

антикоагулянтами под контролем МНО (в пределах 2,0-3,0). У ряда пациентов применение антагонистов витамина К невозможно из-за наличия противопоказаний. В этих случаях целесообразно использовать профилактические дозы низкомолекулярных гепаринами. Так, пролонгированная профилактика эноксапарином 40 мг/сут снижает частоту повторного тромбоза с 39 до 18%.

Существующий в настоящее время регламент вторичной профилактики представлен в таблице 3. При устранении причин, вызвавших венозный тромбоз, продолжительность фармакопрофилактики составляет не более 6 мес. В остальных случаях этой длительности явно недостаточно, что требует индивидуального подхода к ее выбору. Доказано, что использование непрямых антикоагулянтов более 6 мес снижает риск ретромбоза на 75%.

Список литературы находится в редакции.

Регистрационные номера UA 7185/01/02 от 18.10.2007 и UA 7185/01/01 от 18.10.2007

Задача:

Во время путешествия в Мексику местные жители **пригласили Богдана на семейный ужин**. Но из-за проблем с **печенью**, он с грустью смотрит на **острый фахитос** и **отказывается от порции текилы**.

Арифметика здоровья от Мадаус:

$$\left( \text{Богдан \& слабая печень} \right) + \left( \text{Легалон}^{\text{®}} \right) = \text{здоровая печень} \times \left( \text{яркая жизнь и новые открытия} \right)$$



Эффективное  
лечение печени

ROTTAPHARM | MADAUS

02660, Киев, ул. Магнитогорская, д. 1, оф. 308. Тел./факс: +38 (044) 239-14-73

www.rottapharm-madaus.ru