



## ГЕМАНГИОМЫ ПЕЧЕНИ КАК СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Бабаева А. Р.<sup>1</sup>, Калинина Е. В.<sup>1</sup>, Солоденкова К. С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава РФ»

## HEPATIC HAEMANGIOMA AS SISTEMIC MANIFESTATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Babaeva A. R.<sup>1</sup>, Kalinina E. V.<sup>1</sup>, Solodenkova K. S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University

<sup>2</sup> First Moscow State Medical University

**Бабаева**  
**Аида Руфатовна,**  
**Babaeva Aida R.**  
**E-mail:**  
**arbabaeva@list.ru**

*Бабаева А. Р. — зав. кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ*

*Калинина Е. В. — ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ*

*Солоденкова К. С. — доцент кафедры поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава РФ»*

*Babaeva A. R., professor, MD, PhD, the head of the internal diseases department of the Volgograd State Medical University.*

*Kalinina E. V., professor assistant, the internal diseases department of The Volgograd State Medical University*

*Solodenkova K. S., professor assistant, the general practice department of The First Moscow State Medical University*

### Резюме

В данной статье представлены клинические наблюдения, касающиеся такой формы сосудистых поражений печени, как гемангиомы, у больных ревматоидным артритом (РА). Авторами показано, что по данным ультразвуковой диагностики, гемангиомы печени достоверно чаще наблюдались у пациентов с РА по сравнению с группой больных остеоартрозом (у 8 из 37 больных РА и ни у одного из 120 больных остеоартрозом).

Гемангиомы печени у больных РА ассоциированы с серопозитивным вариантом заболевания продолжительностью более 10 лет, высокой клинической и иммунологической активностью процесса, эрозивным поражением суставов, наличием других внесуставных проявлений, а также длительным приемом противовоспалительных средств, в том числе глюкокортикоидов. Установлено, что наряду с высоким уровнем общепринятых иммунологических маркеров РА (ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду) у пациентов с гемангиомой печени была обнаружено существенное повышение уровня провоспалительных цитокинов в крови, влияющих на процессы ангиогенеза.

Полученные клинические данные позволяют обсуждать развитие гемангиом печени при РА с позиции системности поражения соединительной ткани и роли иммунного воспаления в неоангиогенезе при этом заболевании.

**Ключевые слова:** гемангиома печени, ревматоидный артрит.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 114 (2):64–67

## Summary

This article presents the clinical data regarding to the incidence of hepatic haemangioma in rheumatoid arthritis (RA) patients. Haemangioma of the liver has been diagnosed by ultrasonography dramatically oftener in RA than in OA: in 8 from 37 RA pts and neither in 120 osteoarthritis pts. Hepatic haemangioma was associated with long standing erosive RA, extra-articular RA manifestations, high levels of rheumatoid factor and ACCP. Moreover in RA pts with hepatic haemangioma we revealed significantly raised levels of pro-inflammatory cytokines, which can impact on the angiogenesis in RA. Obtained clinical data may contribute in the understanding of liver vessels involvement in RA and pose the role of systemic connective tissue lesion and immune inflammation in this process.

**Keywords:** hepatic haemangioma, rheumatoid arthritis

*Экспериментальная и Клиническая Gastroenterologiya* 2014; 114 (2):64–67

**Ревматоидный артрит (РА)**, представляющий собой хроническое воспалительное заболевание суставов, выходит за рамки артрологии в связи с тем, что лежащий в основе РА иммунопатологический процесс приводит к генерализованному поражению соединительной ткани и системным проявлениям заболевания: кардиопатии, системному васкулиту, полинейропатии, гематологическим феноменам, лимфоаденопатии, а также повышает риск лимфопролиферации и других онкологических процессов. При этом у больных РА часто регистрируется патология органов желудочно-кишечного тракта и печени, которая в значительной степени обусловлена побочными эффектами применяемых для лечения РА противоревматических препаратов (2,13,14). Вместе с тем недостаточно изучен вопрос о частоте обнаружения очаговых поражений печени, в частности гемангиом печени, при РА.

Как известно, гемангиомы печени являются наиболее частой формой солидных образований печени и представляют собой доброкачественные сосудистые опухоли кавернозного типа (в 80% случаев), как правило, протекающие без осложнений и нарушений функции печени (3,4,8). В общей популяции по данным аутопсий кавернозные гемангиомы обнаруживаются в 7,3% случаев, чаще в правой доле печени (7,9).

**Целью нашей работы** явился клинический анализ частоты обнаружения гемангиом печени у пациентов РА с анализом связи этого феномена с особенностями течения основного заболевания. Под наблюдением находилось 37 пациентов с достоверным диагнозом РА (критерии EULAR, 2010, ACR, 1987), 34 женщины и 3 мужчин, в возрасте от 36 до 72 лет (средний возраст  $54,28 \pm 1,62$  года) с продолжительностью заболевания от 1 года до 33 лет (средняя продолжительность РА —  $11,02 \pm 1,44$  лет). Серопозитивный РА диагностирован у 27 пациентов, эрозивный полиартрит по данным рентгенографии суставов и магнитно-резонансной томографии имел место у подавляющего большинства больных (92,5%). Все пациенты с РА соответствовали критериям активного воспалительного процесса по индексу DAS28, при этом лишь у 2-х пациентов имела место минимальная активность РА, тогда как у 22 больных (59,44%) активность РА

была высокой. Контрольную группу составили 120 пациентов с первичным остеоартрозом (ОА), 112 женщин и 8 мужчин в возрасте от 39 до 76 лет (средний возраст  $63,84 \pm 0,88$  года). У 84,16% больных ОА протекал в форме полиостеоартроза, средняя длительность заболевания составила  $10,32 \pm 1,56$  лет, при этом у 60% больных диагностирован реактивный синовит. Всем пациентам было проведено стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включающее ультразвуковое исследование печени на предмет выявления структурных нарушений. В группе больных РА наряду с определением общепринятых иммунологических маркеров ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) исследовали содержание провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6).

Анализ клинической картины заболевания показал, что диспептический синдром имел место у 12 (34,5%) больных РА в отсутствие инструментальных признаков НПВП-гастропатии и лабораторных маркеров поражения печени. По результатам проведенного ультразвукографического обследования у 8 пациенток РА из 37 включенных в наблюдение (21,6%) обнаружены гемангиомы печени, причем, у всех имело место поражение правой доли печени. Солитарные гемангиомы размером менее 5 см были обнаружены у 5 больных, размером более 5 см (гигантская гемангиома) — у 1-й больной, у двух пациенток имело место мультифокальное поражение — 2 гемангиомы небольших размеров, у одной пациентки — множественные гемангиомы печени. Кроме того, у пациентов РА в 85% случаев наблюдалась неоднородность структуры печени, а в 28,57% случаев регистрировалась гепатомегалия. Следует подчеркнуть, что общепринятые биохимические показатели (билирубин, трансаминазы, щелочная фосфатаза, гамма-глутамил-транспептидаза тимоловая проба) не были изменены ни у одного из обследованных пациентов РА, независимо от наличия структурных изменений со стороны печеночной ткани. В группе больных ОА диспептический синдром наблюдался у 22 пациентов (18,33%) в отсутствие изменений со стороны лабораторных показателей функции печени. Диффузные изменения

паренхимы печени по данным УЗИ обнаружены у 33 пациентов (29,46%), гемангиомы печени в группе больных ОА не регистрировались.

При анализе особенностей клинического течения РА у больных с гемангиомой печени мы установили следующее. У всех пациенток из этой группы имел место эрозивный полиартрит, длительностью более 10 лет, серопозитивный по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), с высокой степенью активности заболевания (индекс DAS28 > 5,1 балла). Кроме того, по данным анамнеза и предшествующей медицинской документации, у всех лиц с гемангиомой печени имели место те или иные внесуставные проявления РА, такие как, лихорадка, лимфоаденопатия, эписклерит, миопатия, распространенные энтезиты, полинейропатия, аутоиммунная анемия. Что касается характера проводимой данным пациентам противоревматической терапии, то она существенно не отличалась от таковой в общей группе больных РА и включала стандартные базисные препараты и противовоспалительные средства. В то же время следует отметить, что у всех пациенток с гемангиомами печени противовоспалительная терапия включала наряду с НПВП глюкокортикоиды: метилпреднизолон в дозе 8-12 мг в сутки либо преднизолон в дозе 10-22,5 мг. При этом длительность приема глюкокортикоидов в этой группе колебалась от 4-х до 18 лет (в среднем 11 лет).

При исследовании иммунологических маркеров РА нами был обнаружен высокий уровень РФ и АЦЦП у всех пациенток с гемангиомой печени, причем наблюдалось превышение указанных показателей в 10 и более раз по сравнению с референсными значениями. Особый интерес представлял анализ уровня ключевых провоспалительных цитокинов: ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-6 в крови пациенток РА с гемангиомами печени. По данным иммуноферментного анализа гиперцитокинемия имела место у всех пациенток из этой группы. Необходимо отметить, что наиболее высокие показатели отмечены по уровню ФНО-а и ИЛ-6, которые превышали референсные значения в 20-100 раз.

**В качестве клинического примера** приведем краткую выписку из медицинской карты пациентки Ч., 1959 г.р., наблюдавшейся в нашей клинике с 2002 года с диагнозом РА, эрозивный, серопозитивный, АЦЦП-позитивный, поздняя клиническая стадия, рентгенологическая стадия 3, активность 3 с системными проявлениями (полинейропатия, лимфоаденопатия, аутоиммунная анемия, субфебрилитет), функциональный класс 2. Пациентка страдает РА с 32-летнего возраста, получала противовоспалительную терапию НПВП и глюкокортикоиды: преднизолон в суточной дозе 25 мг в дебюте заболевания со снижением дозы до 10-15 мг по мере уменьшения активности заболевания. В течение последних 5 лет получает метилпреднизолон в суточной дозе 8-12 мг, при попытке снизить дозу усиливается суставной синдром, возникает субфебрилитет. Стандартные базисные средства не принимала из-за их побочных эффектов (тошнота, боли в животе, резкая слабость).

При обследовании в 2004 году впервые были выявлены множественные гемангиомы правой доли печени (4 солидных образования размером от 12 до 34 мм). Диагноз множественной гемангиомы печени был подтвержден данными компьютерной томографии. При исследовании иммунологического статуса обращало на себя внимание стойкое повышение РФ, АЦЦП, ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-6. Повторный ультрасонографический контроль не выявил увеличения размеров описанных ранее солидных образований. В 2013 году у пациентки был диагностирован рак молочной железы, в связи с чем проводилось детальное обследование в условиях онкодиспансера. Метастатический процесс был исключен, пациентке была проведена мастэктомия, курс лучевой терапии.

Приведенный клинический пример не только демонстрирует ассоциацию гемангиомы печени и поздней клинической стадии РА с высокой клинико-иммунологической активностью, наличием системных проявлений и длительной глюкокортикоидной терапией, но и отражает тот факт, что РА повышает риск онкологических процессов и требует особого внимания ко всем предрасполагающим факторам.

На основании приведенных нами клинических наблюдений можно сделать заключение, что гемангиомы печени у больных РА ассоциированы преимущественно с серопозитивным и АЦЦП-позитивным вариантом заболевания, эрозивной формой поражения суставов, наличием внесуставных проявлений РА, высокой активностью и длительностью патологического процесса, а также с длительным приемом глюкокортикоидов. Каков вклад каждого из этих факторов в генез сосудистой патологии печени, остается предметом дальнейших исследований. Вместе с тем следует подчеркнуть, что все указанные факторы рассматриваются как маркеры неблагоприятного течения РА и предикторы возможных сосудистых осложнений (1,5,6). Нам представляется весьма интересным тот факт, что у всех пациенток РА с гемангиомами печени наряду с высокой клинической активностью заболевания имела место выраженная иммунологическая активность процесса, проявлявшаяся значительным повышением РФ, АЦЦП, ФНО-а, ИЛ-1 и ИЛ-6. Следует подчеркнуть, что в настоящее время убедительно доказана роль провоспалительных цитокинов в неоангиогенезе. Многочисленными исследованиями было показано, что эндотелиоциты являются клетками-мишенями для провоспалительных цитокинов (10,11,12). Под действием медиаторов иммунокомпетентных клеток происходит активация эндотелиоцитов с пролиферацией и миграцией последних в периваскулярный матрикс, с последующим формированием сосудистой сети. Более того, развитие ревматоидного воспаления в синовиальной оболочке суставов с образованием паннуса, эрозированием суставного хряща и подлежащей кости в значительной степени связано с процессом ангиогенеза, т.к. пролиферация синовио сопровождается увеличением числа и плотности кровеносных сосудов в пораженной ткани (10,12). В связи с этим обнаруженные нами сосудистые опухоли печени у больных РА могут рассматриваться

не как случайные находки, а как системные проявления заболевания, обусловленные типичными для этого заболевания иммунопатологическими нарушениями. В клиническом плане описанный нами феномен представляет интерес с позиции

адекватной оценки тяжести заболевания, своевременной диагностики ассоциированных с РА пролиферативных процессов, исключения трансформации иммунного воспаления в онкологический процесс.

## Литература

1. *Александрова Е. Н., Новиков А. А., Насонов Е. Л.* Роль биомаркеров в диагностике и прогнозировании эффективности современной терапии ревматоидного артрита//Клиническая лабораторная диагностика, 2013, 86: 3-13
2. *Бабаева А. Р., Сергеева С. А., Черевкова Е. В., Кострюкова И. В., Клименко К. С.* Новые возможности долгосрочной терапии воспалительных заболеваний суставов//Вестник Волгоградского государственного медицинского университета, 2005, 4: 52-55
3. *Колкин Я. Г., Хацко В. В., Шаталов А. Д., Павлов К. И., Гоц Е. И.* Доброкачественные очаговые образования печени (научный обзор)//Вестник неотложной и восстановительной медицины, 2008, 9 (4): 584-587
4. *Лукьянченко А. Б., Медведева Б. М., Кармазановский Г. Г., Шабанов М. А., Лукьянченко К. А.* Современные представления о диагностике гемангиом печени (обзор литературы и собственные наблюдения)//Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2013, 24 (1 (91)): 3-10
5. *Петров В. И., Черевкова Е. В., Солоденкова К. С., Бабаева А. Р.* Инновационные аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита//Вестник Волгоградского государственного медицинского университета, 2012, 1: 3-9
6. *Черевкова Е. В., Бабаева А. Р., Усачева М. Н., Александрова И. В., Солоденкова К. С.* Прогностические маркеры ревматоидного артрита: возможности использования в практике//Доктор.Ру, 2013, 6 (84): 49-54
7. *Шахиджанова С. В., Пустовитова Т. С.* Некоторые аспекты диагностики очаговой патологии печени//Визуализация в клинике, 2001, 19: 31-41
8. *Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A et al.* Hepatic haemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry// J Ped Surg (2007) 42, 62-68
9. *Duxbury M.S., Garden O.J.* Giant haemangioma of the liver: observation or resection?//Digestive Surgery, 2010, 27: 7-11
10. *Grover S., Rastogi A., Singh J., Rajbongshi A., Bihari C.* Spectrum of Histomorphologic Findings in Liver in Patients with SLE: A Review//Hepat. Res. Treat. 2014;2014:562979
11. *Kudry Z., Mentha G., Cereda J.M.* Polymyalgia rheumatica as manifestation of a large hepatic cavernous haemangioma//J Hepatol. 2000, 32: 358-360
12. *Maruotti N., Cantatore FP, Crivellato e. et al.* Angiogenesis in rheumatoid arthritis//Histol Histopathol, 2006, 21: 557-566
13. *Soultati A, Dourakis S.* Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases//Annals of gastroenterology, 2005, 18 (3): 309-324
14. *Walker NJ, Zurier RB.* Liver abnormalities in rheumatic diseases//Clin. liver dis. 2002, 6: 933-946