

# В помощь практическому врачу

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.36-002+616.36-004.7]-092:612.017.1]-036.1

## ВАРИАНТНАЯ ФОРМА ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ: АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ — ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ ПРИ БОЛЕЗНИ ШЕГРЕНА

*И. А. Лопатина, Т. Н. Лопаткина, Е. Л. Танащук, Е. А. Арион*

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Россия

*Представлено два клинических наблюдения вариантной формы: аутоиммунный гепатит — первичный билиарный цирроз печени; диагноз у больных, длительно страдающих болезнью Шегрена с рядом системных проявлений, установлен на стадии цирроза печени у одной больной и II стадии фиброза — у второй. Обсуждены трудности диагностики и необходимость изучения всего спектра аутоиммунных маркеров, свойственных болезни Шегрена, первичному билиарному циррозу и аутоиммунному гепатиту. Обращено внимание на возможность различных вариантов поражения печени при болезни Шегрена.*

*Ключевые слова:* вариантная форма аутоиммунного гепатита — первичного билиарного цирроза, болезнь Шегрена

### VARIANT FORM OF HEPATIC LESION: AUTOIMMUNE HEPATITIS — PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS IN PATIENTS WITH SJOGREN'S SYNDROME

*I.A. Lopatina, T.N. Lopatkina, E.L. Tanashchuk, E.A. Arion*

E.M.Tareev Clinic of Nephrology, Internal and Occupational Disease; I.M.Sechenov First Moscow State Medical University

*Two clinical observations of the variant form of hepatic lesion: autoimmune hepatitis — primary biliary cirrhosis with systemic manifestations are presented in patients with long-standing Sjogren's syndrome, one at the stage of liver cirrhosis, the other at stage F2 of fibrosis. Difficulties encountered in diagnostics and the necessity of changing the entire spectrum of autoimmune markers characteristic of Sjogren's syndrome, autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis are discussed. The possibility of different forms of hepatic lesions in autoimmune hepatitis — primary biliary cirrhosis is emphasized.*

*Key words:* variant form of hepatic lesion: autoimmune hepatitis — primary biliary cirrhosis, Sjogren's syndrome

Известно, что основные аутоиммунные заболевания печени — аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — нередко проявляются рядом внепеченочных поражений, обусловленных также аутоиммунными реакциями [1—7]. При этом манифестация заболевания артралгиями, лихорадкой, миалгией или миопатией, полиневропатией, кожным геморрагическим васкулитом, сухим синдромом, поражением щитовидной железы, сердца, почек встречается у 20—40% пациентов [3, 6, 8]. У ряда больных отмечается сочетание аутоиммунного заболевания печени (АИГ, ПБЦ, ПСХ) с системными заболеваниями соединительной ткани: системной красной волчанкой (СКВ), ревматоидным артритом (РА), болезнью Шегрена (БШ), системной склеродермией, а также с CREST-синдромом или воспалительными заболеваниями кишечника — язвенным колитом и болезнью Крона. В последние годы обращают внимание на наличие перекрестных или вариантных форм аутоиммунных заболеваний печени: АИГ—ПБЦ, АИГ—ПСХ [6—12]. Перекрестные синдромы между различными аутоиммунными заболеваниями печени с одновременным выявлением клинических признаков, биохимических и серологических маркеров и гистологической картины в печени, свойственных двум заболеваниям, встречается часто (18%) и труден для диагностики в связи с отсутствием четких критериев и разграничений. У 5—8% больных с диагнозом АИГ имеются классические признаки ПБЦ: повышение уровня билирубина и щелочной фосфатазы (ЩФ), характерные гистологические

изменения в виде деструктивного негнойного холангита. В то же время у 9—19% больных с ПБЦ имеются серологические и/или морфологические признаки АИГ. Наблюдения, как правило, касаются перекреста лабораторных и серологических маркеров или гистологических признаков, свойственных АИГ и ПБЦ. Описания вариантных форм аутоиммунных заболеваний печени и системных заболеваний соединительной ткани встречаются редко.

Мы наблюдали двух больных, длительное время страдавших системным заболеванием соединительной ткани — БШ — с развитием вариантной формы АИГ — ПБЦ.

Приводим клинические наблюдения.

1. Б о л ь н а я 68 лет, инженер, инвалид II группы.

В 1964 г. (в возрасте 22 года) появились рецидивирующий конъюнктивит, сухость и ощущение песка в глазах, уменьшение количества слезной жидкости, сухость во рту. С 1970 г. присоединились рецидивы паротита, появился распространенный кариес с разрушением эмали зубов, эпизодически — субфебрилитет, сердцебиение, тремор кистей рук, увеличение СОЭ до 50 мм/ч.

С 1974 г. больная находилась под наблюдением в НИИ ревматологии в связи с поздней стадией БШ с генерализованным сухим синдромом, постоянно получала преднизолон (5—10 мг/сут). С середины 1970-х годов появились немотивированная нарастающая мышечная слабость вплоть до полной обездвиженности, выпадение волос, ломкость ногтей, упорный запор. Диагностирован аутоиммунный тиреоидит с явлениями гипотиреоза и гипотиреоидной миопатии, в связи с чем

доза преднизолона увеличена до 40 мг/сут с положительным эффектом — исчезли проявления миопатии. В 1980 г. появились артралгии, мышечная слабость, онемение и побледнение пальцев ног, диагностированы синдром Рейно, полиневропатия. С 1980 по 1993 г. больная принимала поддерживающие дозы преднизолона (5 мг/сут).

В январе 1993 г. остро развилась желтуха, появились кожный зуд, темная моча и обесцвеченный стул. В инфекционном стационаре исключена вирусная причина желтухи. Больная госпитализирована в НИИ гастроэнтерологии, где при биопсии печени выявлена картина хронического активного гепатита и была направлена в клинику им. Е. М. Тареева. При поступлении в клинику в сентябре 1993 г. сохранялись жалобы на сухость в глазах, отсутствие слезной жидкости, сухость во рту, затруднение при глотании, зябкость ног и эпизоды побледнения пальцев ног на холоде. При осмотре состоянии средней тяжести, индекс массы тела (ИМТ) 22, лунообразное лицо, гипертрихоз, периферических отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений — 76 в минуту, артериальное давление 100/60 мм рт. ст. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется; дизурии нет. В крови аспаратаминотрансфераза (АСТ) 1,5 нормы, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 4 нормы, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ) 14 норм, общий билирубин 1,5 нормы,  $\gamma$ -глобулины 22 г/л, ревматоидный фактор (РФ) 1:640. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости паренхима печени незначительно уплотнена. Визуализируются нерасширенные желчные протоки в левой доле, в правой — несколько гемангиом размером 8—11 мм. Желчный пузырь не увеличен, камней нет. Поджелудочная железа, селезенка, вены портальной системы не изменены. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлен эрозивный бульбит. Пересмотр диастолических препаратов печени выявил признаки формирования цирроза: дольковое строение сохранено не везде. Гепатоциты в состоянии умеренно выраженной гидропической дистрофии. Портальные тракты склерозированы, от них отходят тяжи и отсекают от долек части гепатоцитов с формированием ложной монолобулярной дольки. Прослойка соединительной ткани пронизана клеточными элементами, среди которых имеются лейкоциты. В разных частях обычных и ложных долек скопление клеточного инфильтрата на месте погибающих гепатоцитов. Заключение: морфологическая картина формирующегося цирроза печени, процесс активный, значительно выражен лобулярный компонент.

Заболевание трактовалось как хронический активный гепатит на стадии формирующегося цирроза печени с системными проявлениями: синдром Шегрена, поражение щитовидной железы (аутоиммунный тиреоз), синдром Рейно, полиневропатия, длительно леченный малыми дозами преднизолона. С учетом активности печеночного процесса доза преднизолона увеличена до 20 мг/сут, к терапии добавлен азатиоприн (25 мг/сут), который был отменен через 2 мес из-за плохой переносимости (тошнота, рвота). С 1994 г. доза преднизолона уменьшена до 5 мг/сут. В связи с наличием лабораторных признаков выраженного холестаза начата терапия урсофальком (500 мг/сут), продолжен прием L-тироксина (50—75 мкг/сут). С 1995 по 2004 г. больная наблюдалась в НИИ ревматологии и в клинике им. Е. М. Тареева. В связи с низкой активностью заболевания печени (АСТ 1,5 нормы, АЛТ 2 нормы, ГГТ 12—8 норм, ЩФ 5—2 нормы, общий билирубин 1,5—2 нормы) и умеренными клиническими проявлениями БШ (наличие сухого синдрома, повышенной

утомляемости, периодических обострений суставного синдрома) продолжено лечение преднизолоном в низких дозах (5 мг/сут). В марте 2004 г. больная повторно госпитализирована в клинику им. Е. М. Тареева с жалобами на общую слабость, быструю утомляемость, одышку при минимальной физической нагрузке, сухость во рту, носовой полости, в глазах, боль в мелких и, реже, — в крупных суставах с отеком и покраснением периартикулярных тканей, не сопровождающаяся утренней скованностью, побледнение и онемение пальцев ног на холоде.

При осмотре кожные покровы темные окраски, сухие, пальмарная эритема. Явления сухого кератоконъюнктивита и ксеростомии. Двустороннее увеличение околоушных слюнных желез. Пальпируются единичные подчелюстные и подмышечные лимфатические узлы диаметром до 2 см. В легких дыхание везикулярное, в базальных отделах с обеих сторон отчетливо выслушивается крепитация. Тоны сердца ясные, частота сердечных сокращений 62 в минуту, артериальное давление 130/70 мм рт. ст. Печень не пальпируется, размеры по Курлову 10—8—7 см, селезенка не увеличена, длинник 8 см.

В анализах: СОЭ 30 мм/ч, ЩФ 2 нормы, ГГТ 5 норм, АСТ 1,5 нормы, АЛТ 1,5 нормы,  $\gamma$ -глобулины 15 г/л, иммуноглобулины класса G 2250 мг/дл, РФ отрицательный, анти Ro(SS-A)-антитела положительные, антиядерные антитела (АНА) 1:40, антимитохондриальные антитела (АМА) 1:80, антимитохондриальные антитела типа M2 (АМА M2) 1:80, антитела к гладкой мускулатуре (АГМ) 1:40, печеночно-почечные микросомальные антитела 1-го типа (anti-LKM-1) 1:80. Продолжена терапия метипредом (4 мг/сут), урсофальком (750 мг/сут). По данным проведенного обследования (ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости), признаков портальной гипертензии не выявлено. Диагноз пересмотрен как вариантная форма АИГ—ПБЦ на стадии цирроза печени в сочетании с БШ и аутоиммунным тиреозитом с явлениями гипопункции щитовидной железы, синдромом Рейно, полиневропатией, артралгиями и артритами, длительно леченная глюкокортикостероидами и урсофальком.

При динамическом обследовании в 2010 г. сохранялись слабость, синдром Рейно. При лабораторном обследовании показатели печеночных функциональных тестов, общего билирубина,  $\gamma$ -глобулинов в норме; СОЭ 15 мм/ч. РФ отрицательный.

Таким образом, у больной 68 лет заболевание впервые манифестирует в 22-летнем возрасте признаками сухого синдрома, а затем развертывается клиника системной болезни: аутоиммунный тиреозит с гипопункцией щитовидной железы и гипотиреозной миопатией, субфебрилитет, синдром Рейно, полиневропатия, артралгии и артриты, укладывающиеся в клиническую картину БШ. Поражение печени по типу острого гепатита присоединилось на 29-м году наблюдения за больной и характеризовалось признаками формирующегося цирроза печени (по данным биопсии печени) в исходе вариантной формы АИГ (умеренные синдром цитолиза и гипергаммаглобулинемия, положительные АНА, АГМ, печеночно-почечные микросомальные антитела типа 1 в сыворотке крови, эффект глюкокортикостероидов) и первичного билиарного цирроза (высокие показатели холестаза, положительные АМА и АМА M2). Длительная (37 лет) иммуносупрессивная терапия в комбинации с урсофальком в течение 18 лет определяет низкие темпы прогрессирования болезни, отличительной характеристикой которой является наличие внепеченочных проявлений на всем протяжении заболевания. В настоящее время признаков активности вариантной формы АИГ—ПБЦ, как и БШ, нет. Продолжает прием метипреда и урсофалька в минимальных поддерживающих дозах.

2. Больная 47 лет, инвалид III группы, служащая.

С 1996 г. (возраст 33 года) стала отмечать боль и отечность в коленных, локтевых, лучезапястных и мелких суставах кистей мигрирующего характера с утренней скованностью. При обследовании в поликлинике по месту жительства диагностирован РА. В последующие годы отмечалось обострение суставного синдрома в весенне-осенний период. С весны 1999 г. после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции — рецидивирующие паротиты. Осенью 2002 г. при очередном обострении суставного синдрома госпитализирована в ГКБ № 4 с диагнозом серопозитивного РА, проводилась терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, сульфасалазином (2 г/сут) с положительным эффектом: уменьшилась боль и отечность в суставах. В 2002 г. при обследовании в НИИ ревматологии обращено внимание на сухость во рту и в полости носа, наличие SS-A-антител в сыворотке крови у больной в отсутствие характерных для РА изменений суставов. Диагностирована БШ с хроническим паренхиматозным паротитом выраженной стадии без офтальмологических проявлений. Рекомендовано лечение преднизолоном и хлорбутином, которое больная не проводила из-за склонности к избыточной массе тела.

В августе 2008 г. больная впервые госпитализирована в клинику им. Е.М.Тареева после эпизода лихорадки до 38°C, сопровождавшейся усилением суставного синдрома. При поступлении кожные покровы обычной окраски. Суставы не изменены. Двусторонний паротит. Явления ксеростомии и ксероофтальмии. Размер печени по Курлову 9—8—7 см. Селезенка не пальпируется, длинник 7 см. Анализ крови: л.  $4,3 \times 10^9$  кл/л, тр.  $194 \times 10^9$  кл/л; СОЭ 40 мм/ч. Впервые отмечено повышение уровня АСТ до 3 норм, АЛТ до 3 норм, ГГТ до 4 норм, общего билирубина до 1,5 норм,  $\gamma$ -глобулинов сыворотки до 31,5 г/л, уровень ЩФ — в пределах нормы. При иммунологическом исследовании РФ 1:316 МЕ/мл, антинуклеарный фактор (АНФ) — 1:320, SS-A-антитела положительные. При УЗИ органов брюшной полости в левой доле печени определяется гемангиома диаметром до 11 мм. Признаков портальной гипертензии нет. При ЭГДС данных за варикозное расширение вен пищевода и желудка не получено. Проведена биопсия малых слюнных желез, выявившая признаки БШ: очаговый склероз, небольшой перидуктальный склероз, очаговые лимфоидные инфильтраты в стромах желез. Эндокринологом выявлен субклинический гипотиреоз, рекомендован прием L-тироксина (50 мкг/сут). Подтвержден диагноз БШ с генерализованным сухим синдромом (ксеростомия, двусторонний паротит, ксероофтальмия, субатрофический ринофарингит, хронический атрофический гастрит, хронический рецидивирующий панкреатит) с системными проявлениями (суставной синдром, лихорадка, аутоиммунный тиреозит с гипопункцией щитовидной железы).

Проводилось лечение метипредом (16 мг/сут) в связи с обострением суставного синдрома. В результате проводимой терапии уменьшилась выраженность артралгий, регрессировал паротит, нормализовался уровень трансаминаз. Учитывая стойкую гиперферментемию, гипергаммаглобулинемию до 30 г/л, высокий титр АНФ и снижение уровня трансаминаз при лечении преднизолоном высказано предположение о наличии у больной АИГ. Биопсия печени не выполнена в связи с изменениями в коагулограмме (снижение активности плазменных факторов свертывания крови).

В октябре 2008 г. при динамическом наблюдении сохранялись признаки сухого синдрома. В крови повышение СОЭ до 38 мм/ч, РФ до 5 норм, ГГТ до 1,5 норм, SS-A-антитела 126 Ед/мл. Уровень трансаминаз в пределах нормы. Учитывая признаки активности БШ,

к терапии метипредом (12 мг/сут) добавили лейкоран по 2 мг через день с рекомендацией медленного снижения дозы метипреда в последующем до поддерживающей (4 мг/сут).

В феврале 2009 г. отмечено повышение уровня тиреотропного гормона до 2 норм, антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО) до 8 норм, трийодтиронина и тироксина в пределах нормы. Продолжено лечение L-тироксина в дозе 75 мкг/сут.

В октябре 2010 г. после сеанса лазерной терапии (облучение суставов) нарушилась чувствительность пальцев рук. При обследовании сохраняются признаки БШ (двусторонний паротит, ксеростомия, ксероофтальмия). В крови СОЭ 25 мм/ч, печеночные функциональные тесты не изменены,  $\gamma$ -глобулины 20 г/л, РФ 613 МЕ/мл (норма 0—10 МЕ/мл), АГМ не выявлены, LKM1-антитела не выявлены, антитела к ДНК 5 норм, SS-A-антитела 5,5 норм, SS-B (La)-антитела в пределах нормы, тиреотропный гормон — 1,75 норм, антитела к ТПО — 16 норм. Впервые наряду с АНА (Нер-2) в высоком титре — 1:640 выявлены АМА М2 в высоком титре — 1:118 Ед/мл. Произведена биопсия печени: получено 7 портальных трактов среднего и мелкого калибра. Отмечена слабая очаговая гидрорическая дистрофия гепатоцитов и очаговая преимущественно крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (от 5 до 33% клеток в отдельных дольках). Обнаружены единичные апоптозные тельца, единичные некротические внутридольковые некрозы гепатоцитов (до 3—5 клеток) с лимфомакрофагальной инфильтрацией с примесью плазмочитов. Вблизи отдельных портальных трактов определяются единичные розетки гепатоцитов. Слабая гипертрофия клеток стенки синусоида. Очаговая капилляризация синусоидов. Портальные тракты незначительно расширены, удлинены, умеренно инфильтрированы лимфомакрофагальными элементами с примесью плазмочитов и единичных эозинофильных лейкоцитов. Умеренное количество ступенчатых некрозов. Признаки слабовыраженного негнойного деструктивного холангита. Склероз портальных трактов варьирует от слабого до умеренного. От части портальных трактов отходят тонкие средней длины фиброзные септы. ИГА по Knodell et al.: 3—3—3—1 (10); II стадия фиброза (перипортальный). Заключение: морфологическая картина поражения печени при перекресте АИГ и ПБЦ, умеренной гистологической активности, II стадия фиброза.

Диагностирована вариантная форма: АИГ—ПБЦ и БШ с системными проявлениями (аутоиммунный тиреозит с гипопункцией щитовидной железы, суставной синдром, полиневропатия, в анамнезе — лихорадка), длительно леченный глюкокортикостероидами, лейкораном.

Таким образом, у больной 47 лет заболевание манифестировало в возрасте 33 лет суставным синдромом, а через 3 года постепенно развилась клиническая картина БШ с генерализованным сухим синдромом, внежелчистыми проявлениями и наличием SS-A-антител в сыворотке. Признаки поражения печени появились через 11 лет от начала заболевания и характеризовались серологическими маркерами и морфологическими признаками как АИГ (АНА, гипергаммаглобулинемия, наличие в ткани печени ступенчатых некрозов, розеток и плазматических клеток), так и ПБЦ (АМА-М2 в сыворотке, картина негнойного деструктивного холангита), что позволяет диагностировать вариантную форму АИГ—ПБЦ.

В обоих наблюдениях клинические проявления БШ развиваются за 29 и 11 лет соответственно до появления признаков поражения печени, укладывающихся в критерии вариантной формы АИГ—ПБЦ: у первой больной

уже на стадии цирроза печени, у второй — на II стадии фиброза. Давность поражения печени неясна, однако наличие фиброза IV и II стадии позволяет говорить о длительном латентном (бессимптомном) течении патологического процесса в печени. При лабораторном исследовании в обоих случаях были выявлены специфические маркеры аутоиммунного поражения: SS-A-антитела как маркер БШ и АМА М2 и АНА в сочетании с гипергаммаглобулинемией, свидетельствующие о наличии вариантной формы АИГ—ПБЦ. В приведенных наблюдениях можно обсуждать синдром аутоиммунного перекреста, между системным заболеванием соединительной ткани — БШ — и вариантной формой аутоиммунного заболевания печени: АИГ—ПБЦ.

Термин «вариантные формы АИГ» используется для описания атипичных форм АИГ, имеющего клинические признаки АИГ и ПБЦ или АИГ и ПСХ, преимущественно у женщин среднего возраста. До настоящего времени нет единого мнения о том, представляют ли эти заболевания единый патологический процесс или разные генетически детерминированные нозологические формы у одной больной. Перекрест между БШ, в большинстве случаев также характеризующейся системностью поражения, и АИГ, ПБЦ встречается в 6—22,2% случаев и описывается в литературе с 1954 г. [13, 14]. Синдром перекреста ПБЦ и БШ был хорошо известен еще со времен публикации Р. Golding и соавт. [14] и D. Alarcon-Segovia и соавт. [15]. При обследовании 300 больных БШ F. Skorupi и соавт. [16] выявили клинические, биохимические, иммунологические и морфологические признаки поражения печени у 7% больных, в том числе в 2% имелось субклиническое течение, а у 5% вовлечение печени характеризовалось лишь повышением уровня трансаминаз. У 6,6% больных выявлялись АМА [16]. Клиническое значение обнаружения АМА у больных с гистологически подтвержденной БШ неясно. За 7-летний период наблюдения за больными БШ с АМА ни у одного из них не были выявлены признаки цирроза. Указанные авторы [16] отметили, что поражение печени при БШ встречается редко, часто протекает субклинически и не приводит к развитию цирроза. АМА являются наиболее чувствительным маркером «скрытого» поражения печени при БШ. Похожее исследование, включающее меньшее количество больных, также подтвердило, что изменение печеночных функциональных тестов при БШ, выявляемое в 27% случаев (у 12 из 45 больных), может быть признаком ассоциированного аутоиммунного поражения печени. При морфологическом исследовании печени у 4 из 12 больных выявлен ПБЦ, у 2 — хронический активный гепатит [17]. G. Vogel и соавт. [18] обследовали 12 пациентов с БШ, из них у 4 были изменены функциональные печеночные тесты, однако при биопсии печени определялись лишь неспецифические изменения в ткани. Авторы пришли к выводу, что такие изменения лабораторных показателей отражают основное аутоиммунное заболевание — БШ и не свидетельствуют о наличии независимого заболевания печени [18]. Таким образом, ответить на вопрос, является ли сухой синдром признаком внепеченочного поражения печени при вариантной форме АИГ—ПБЦ или проявлениями БШ, можно только при комплексном обследовании больных, включающем биопсию печени.

Частота встречаемости ПБЦ при БШ неясна. Shearn и соавт. (2004) диагностировали ПБЦ у 5 из 80 (6%) больных БШ. В. U. Hansen и соавт. [19] обнаружили гистологические признаки сиаладенита у 95% больных ПБЦ, у 38% из них были выявлены SS-B-антитела — маркер БШ.

Следует отметить, что БШ и ПБЦ демонстрируют много общих признаков. При обоих заболеваниях вос-

палительный процесс начинается вокруг желчных протоков и протоков слюнных желез, и в обоих случаях эпителиальные клетки экспрессируют молекулы HLA II класса. CD4+ Т-клетки в инфильтратах преобладают при тяжелом ПБЦ и при поражении слюнных желез в рамках БШ. При обоих заболеваниях поражена экзокринная ткань в печени и слюнных и/или слезных желез, хотя профиль антител при этих заболеваниях различен. При БШ преобладают SS-A-антитела и SS-B(La)-антитела, т. е. антитела к растворимым ядерным антигенам, тогда как при ПБЦ преобладают специфические АМА [20]. R. Manthorpe и соавт. [21] выявили АМА у 5% больных БШ, АГМ у 30%; при ПБЦ с синдромом Шегрена АМА выявлялись в 23% случаев, АГМ — в 37% [19].

Иницирующий фактор, приводящий к активации аутоиммунитета против эпителиальных клеток внутрипеченочных желчных протоков и протоков слюнных желез, не изучен, но в результате ряда исследований высказано предположение о том, что ПБЦ и БШ являются составными частями одной иммуноопосредованной экзокринопатии, когда некоторые вирусы (герпесвирусы и ретровирусы) являются запускающими факторами аутоиммунного процесса [22—24]. Эпителиальные клетки слюнных желез, полученные от больных с синдромом перекреста ПБЦ и БШ, перекрестно реагируют против PDC-E2-специфических моноклональных антител, представляющих E2-компонент комплекса пируватдегидрогеназы, узнаваемой АМА М2. Интересным представляется тот факт, что морфологическая картина печени при синдроме перекреста ПБЦ и БШ и при ПБЦ без БШ оказалась очень похожей [22, 25].

В 2002 г. опубликованы результаты 5-летнего наблюдения за 180 больными, отвечающие Европейским критериям БШ, не имеющими признаков заболевания печени. Оценивали клиническое значение серологических маркеров в развитии аутоиммунного поражения печени. У 84% больных выявлены аутоантитела: анти-нуклеарные (крапчатые, гомогенные и антицентромерные) — у 58%, АГМ и антитела к париетальным клеткам — у 39 и 4,5% соответственно. У 3 больных выявлены АМА при иммунофлюоресцентном анализе (ИФА), у 2 из них в последующем развился ПБЦ. У 2 больных без АМА и холестаза имелись специфические маркеры ПБЦ (анти-PDC-E2 и анти-VCKADC-E2). Обе больные со специфическими маркерами ПБЦ и третья женщина с АМА в сыворотке в течение всего периода наблюдения не имели клинических или биохимических признаков ПБЦ. В этой когорте у 4 из 180 больных БШ при биопсии печени были диагностированы АИГ (у 2), синдром перекреста АИГ и хронического гепатита С (у 1), АИГ и аутоиммунного холангита (у 1) [24]. Результаты исследования позволили сделать заключение, что у больных БШ с АМА в течение 5 лет наблюдения ожидается формирование ПБЦ. Больные со специфическими маркерами ПБЦ находятся в ранней, бессимптомной стадии болезни. Высокие титры антител к гладкой мускулатуре и антимитохондриальных антител (ИФА) являются наиболее специфическими признаками АИГ и ПБЦ. Специфическим маркером АИГ при БШ являются АМА в титре 1:160 и более [24].

Описания синдрома аутоиммунного перекреста вариантной формы АИГ—ПБЦ и БШ встречаются крайне редко. В 2001 г. опубликовано 2 наблюдения синдрома перекреста АИГ и ПБЦ у двух женщин, одна из которых страдала ревматоидным артритом, другая — БШ [27]. В 2010 г. представлены клинические наблюдения вариантной формы АИГ—ПБЦ у трех женщин, длительно страдающих СКВ (у 1), системной склеродермией (у 1) и БШ (у 1). Как и у описанных нами больных, отмечалась манифестация заболевания с ревматологических

признаков с последующим присоединением симптомов поражения печени.

Представленные наблюдения позволяют утверждать, что больные с системными заболеваниями соединительной ткани относятся к группе риска развития аутоиммунного поражения печени. Риск развития поражения печени у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани неодинаков и варьирует в зависимости от первичного аутоиммунного поражения. Так, у больных с болезнью Шегрена существует высокая вероятность

развития как аутоиммунного гепатита, так и первичного билиарного цирроза. У больных с системной склеродермией высок риск развития первичного билиарного цирроза, а при системной красной волчанке вероятность развития аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза низкая [26]. Диагностика поражения печени при болезни Шегрена требует, помимо тщательного анализа клинических данных с оценкой спектра аутоантител, характерных для обоих заболеваний, также морфологической характеристики изменения печени.

#### Сведения об авторах:

**ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова**

Лопатина Ирина Александровна — клин. ординатор каф. терапии и профболезней; ira.lopatina@mail.ru

Лопаткина Татьяна Николаевна — канд. мед. наук, доц. каф. терапии и профболезней.

Арион Елена Александровна — канд. мед. наук, врач клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е. М. Тареева.

**Институт ревматологии РАМН**

Танащук Елена Львовна — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. изучения ревматологических проблем заболеваний печени.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Апросина З. Г., Тареева И. Е. О так называемом люпоидном гепатите. Тер. арх. 1963; 8: 1—18.
2. Апросина З. Г. История изучения и современные аспекты аутоиммунного гепатита. Клин. гепатол. 2005; 1: 5—16.
3. Филатова А. Л., Апросина З. Г. Внепеченочные проявления аутоиммунного гепатита. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2000; 5: 89.
4. Филатова А. Л. Клиническая характеристика аутоиммунного гепатита. Клин. гепатол. 2005; 1: 28—30.
5. Бурневич Э. З., Лопаткина Т. Н., Попова И. В. Внепеченочные проявления первичного билиарного цирроза печени: Материалы 2-й Рос. гастроэнтерол. недели. 1996: 170.
6. Бурневич Э., Лопаткина Т., Абдурахманов Д. Внепеченочные проявления хронических диффузных заболеваний печени. Врач, 2001; 3: 26—29.
7. Мухин Н. А., Апросина З. Г., Лопаткина Т. Н. и др. Аутоиммунный гепатит. Клинический разбор в клинике им. Е. М. Тареева. Клин. гепатол. 2007; 4: 37—42.
8. Кан В. К. Первичный склерозирующий холангит. Рос. журн. гастроэнтерол. и гепатол. 1994; 2: 47—55.
9. Ивашкин В. Т., Буеверов А. О. Перекрестные синдромы как атипичные проявления аутоиммунного гепатита. Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2003; 1: 20—25.
10. Ивашкин В. Т., Буеверов А. О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. М.: М-Вести; 2001: 79—87.
11. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. М.: Анархис; 2005: 114—130.
12. Czaja A. J. The variant forms of autoimmune hepatitis. Ann. Intern. Med. 1996; 125: 588—598.
13. Whaley K., Goudie R. B., Williamson J. et al. Liver disease in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. Lancet 1970; i: 861—863.
14. Golding P. L., Bown A., Mason A. M. S., Taylor E. Sicca complex in liver disease. B. M. J. 1970; iv: 340—342.
15. Alarcon-Segovia D., Diaz J. E., Fishben E. Features of Sjögren's syndrome in primary biliary cirrhosis. Ann. Intern. Med. 1973; 79: 31—36.
16. Skopouli F. N., Barbatis C., Moutsopoulos H. M. Liver involvement in primary Sjögren's syndrome. Br. J. Rheumatol. 1994; 33: 745—748.
17. Lindgren S., Manthorpe R., Eriksson S. Autoimmune liver disease in patients with primary Sjögren's syndrome. J. Hepatol. 1994; 20: 354—358.
18. Vogel C., Wittenborg A., Reichart P. Involvement of liver in Sjögren's syndrome. Oral. Surg. 1980; 50: 26—91.
19. Hansen B. U., Lindgren S., Eriksson S. et al. Clinical and immunological features of Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis with emphasis on focal sialadenitis. Acta. Med. Scand. 1988; 224: 611—619.
20. Abraham S., Begum S., Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. Ann. Rheum. Dis. 2004; 63: 123—129.
21. Manthorpe R., Permin H., Tage-Jensen U. Auto-antibodies in Sjögren's syndrome with special reference to liver-cell membrane antibody (LMA). Scand. J. Rheumatol. 1979; 8: 168—172.
22. Csepregi A., Zeher M., Luettig B. et al. Mitochondrial autoantibodies in primary Sjögren's syndrome: diagnostic clue to primary biliary cirrhosis or epiphenomenon? J. Rheumatol. 1997; 25: 92A.
23. Csepregi A., Zeher M., Luettig B. et al. Autoantibodies against 2-oxoacid dehydrogenase complex in primary Sjögren's syndrome. Are they early markers of PBC? J. Hepatol. 1998; 28: 227.
24. Epstein O., Thomas H. C., Sherlock S. Primary biliary cirrhosis is a dry gland syndrome with features of chronic graft-versus-host disease. Lancet 1980; 1: 1166—1168.
25. Tsuneyama K., Van de Water J., Nakanuma Y. et al. Human combinatorial autoantibodies and mouse monoclonal antibodies to PDC-E2 produce abnormal apical staining of salivary glands in patients with coexistent primary biliary cirrhosis and Sjögren's syndrome. Hepatology 1994; 20: 893—898.
26. Csepregi A., Szodoray P., Zeher M. Do autoantibodies predict autoimmune liver disease in primary Sjögren's syndrome? Data of 180 patients upon a 5 year follow-up. Scand. J. Immunol. 2002; 56: 623—629.
27. Marinho O., Graça H., Ramalho F. et al. Autoimmune cholangiopathy. Acta. Med. Port. 2001; 14 (3): 361—326.
28. Efe C., Ozaslan E., Nasiroglu N. et al. The development of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis overlap syndrome during the course of connective tissue diseases: report of three cases and review of the literature. Dig. Dis. Sci 2010; 55: 2417—2421.

Поступила 06.04.12