

Вариантная форма аутоиммунного поражения печени (первичный билиарный холангит/аутоиммунный гепатит-перекрест), ассоциированная с генерализованным саркоидозом (клинические наблюдения и обзор литературы)

Э.З. Бурневич^{1,3}, Е.Н. Попова¹, А.Б. Пономарев², Т.П. Некрасова², М.В. Лебедева¹, А.Л. Филатова¹, С.Е. Шаницына¹, Л.А. Пономарева¹, В.Д. Бекетов¹, И.Б. Бондаренко¹, Е.Л. Танашук¹, Е.Н. Никулкина¹, С.В. Моисеев¹

¹Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²Кафедра патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №24» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Приводятся клинические наблюдения сочетания генерализованного саркоидоза с поражением легких, внутригрудных лимфоузлов и кожи у больных с вариантной формой аутоиммунного поражения печени с подробным клинико-инструментально-морфологическим обследованием. На примере клинических случаев обсуждаются современные аспекты патогенеза гранулематозных заболеваний с аутоиммунными нарушениями.

Ключевые слова: саркоидоз, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, первичный билиарный аутоиммунный холангит гепатит-перекрест, внепеченочные проявления.

Для цитирования: Бурневич Э.З., Попова Е.Н., Пономарев А.Б. и др. Вариантная форма аутоиммунного поражения печени (первичный билиарный холангит/аутоиммунный гепатит-перекрест), ассоциированная с генерализованным саркоидозом (клинические наблюдения и обзор литературы). *Терапевтический архив.* 2019; 91 (1): 89–94.

DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000036

Autoimmune liver disease (primary biliary cholangitis/autoimmune hepatitis-overlap) associated with sarcoidosis (clinical cases and literature review)

E.S. Burnevich^{1,3}, E.N. Popova¹, A.B. Ponomarev², T.P. Nekrasova², M.V. Lebedeva¹, A.L. Filatova¹, E.M. Shchanitsyna¹, L.A. Ponomareva¹, V.D. Beketov¹, I.B. Bondarenko¹, E.L. Tanashchuk¹, E.N. Nikulkina¹, S.V. Moiseev¹

¹Department of internal, occupational diseases and rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Department of pathological anatomy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

³City Clinical Hospital №24 of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

Clinical features of overlap autoimmune hepatitis/primary biliary cholangitis and morphological-proved sarcoid lesions (lungs, lymph nodes, skin) were performed. Data of long-term clinical observation presented in comparison with the results of laboratory datas, instrumental and morphological studies of liver tissue, lungs, skin. The modern aspects of pathogenesis of association autoimmune and granulomatous diseases are discussed on the example of clinical cases of combination of cholestatic variants of autoimmune hepatitis and generalized sarcoidosis.

Keywords: sarcoidosis, autoimmune hepatitis, primary biliary cholangitis, primary biliary cholangitis-autoimmune hepatitis-overlap, extra-hepatic manifestations.

For citation: Burnevich E.S., Popova E.N., Ponomarev A.B. et al. Autoimmune liver disease (primary biliary cholangitis/autoimmune hepatitis-overlap) associated with sarcoidosis (clinical cases and literature review). *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (1): 89–94.

DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000036

АЗ – азатиоприн

АИГ – аутоиммунный гепатит

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМА – антимитохондриальные антитела

АСТ – аспартатаминотрансфераза

Гамма-ГТ – гамма-глутаминилтрансфераза

ИМТ – индекс массы тела

МПЗ – метилпреднизолон

КТ – компьютерная томография

ПБХ – первичный билиарный холангит

ПЗ – преднизолон

ПСХ – первичный склерозирующий холангит

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

УДХК – урсодезоксихолевая кислота

ХГС – хронический гепатит С

ЩФ – щелочная фосфатаза

Ig – иммуноглобулин

Со времени первого описания в 1950 г. L. Waldenstrom хронического гепатита с «сосудистыми звездочками», обозначенного впоследствии J. Maska и соавт. как «люпоидный гепатит», произошел значительный прогресс в понимании аутоиммунных заболеваний печени [1, 2]. Кроме аутоиммунного гепатита (АИГ), к аутоиммунным заболеваниям печени стали относить первичный билиарный холангит (ПБХ), ранее называемый первичным билиарным циррозом, – заболевание с поражением мелких желчных ductул до уровня междольковых желчных протоков при наличии антимитохондриальных антител (АМА), в том числе АМА-негативный вариант ПБХ, и первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – заболевание всего желчного дерева воспалительно-склерозирующего характера, а также его мелкопротоковую форму [3–5]. По мере накопления клинических и морфологических данных об АИГ, ПБХ и ПСХ, выделены варианты АИГ, ассоциированного с признаками холестатических поражений печени – ПБХ или ПСХ [6]. Такие сочетания получили название перекрестных синдромов (overlap syndromes) или «вариантных форм аутоиммунного заболевания печени»: ПБХ/АИГ-перекрест и ПСХ/АИГ-перекрест (в том числе АИГ/мелкопротоковая форма ПСХ-перекрест [6, 7].

Сведения об авторах:

Бурневич Эдуард Збигневич – к.м.н., доцент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; ORCID: 0000-0002-7251-4284

Пономарев Андрей Борисович – к.м.н., доцент, каф. патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; ORCID: 0000-0002-4242-5723

Некрасова Татьяна Петровна – к.м.н., доцент, каф. патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; ORCID: 0000-0001-6376-9392

Филатова Анна Львовна – к.м.н., ассистент, каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; ORCID: 0000-0002-1530-3464

Лебедева Марина Валерьевна – к.м.н., доцент, каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; ORCID: 0000-0002-5923-1837

Щаницына Светлана Евгеньевна – аспирант, каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; ORCID: 0000-0002-1865-1309

Пономарева Любовь Андреевна – студентка лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; ORCID: 0000-0002-3179-470X

Бекетов Владимир Дмитриевич – к.м.н., ассистент, каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; ORCID: 0000-0002-6377-0630

Бондаренко Инна Борисовна – к.м.н., ассистент, каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; ORCID: 0000-0002-4111-1175

Танашук Елена Львовна – к.м.н., доцент, каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; ORCID: 0000-0002-4762-1993

Никулкина Елена Николаевна – к.м.н., ассистент, каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; ORCID: 0000-0001-6084-8749

Моисеев Сергей Валентинович – д.м.н., проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; ORCID: 0000-0002-7232-4640

Для всех аутоиммунных заболеваний печени свойственны системные внепеченочные проявления аутоиммунного генеза, в том числе поражение легких [8, 9]. От ассоциированных с аутоиммунными заболеваниями печени поражений легочного интерстиция необходимо отличать классические легочные осложнения цирроза печени любой этиологии – гепатопульмональный синдром, портопульмональную гипертензию и печеночный гидроторакс. Предполагают, что формирование внепеченочных проявлений аутоиммунных заболеваний определяется особенностями взаимодействия генетических (гены восприимчивости и геномодификаторы) и эпигенетических (иммунологических, гормональных, внешнесредовых) факторов [10]. Данная концепция подтверждена как при описании конкретных случаев АИГ, ПБХ, ПСХ и вариантных форм аутоиммунного поражения печени, так и при изучении разных групп больных с аутоиммунными заболеваниями печени [11, 12].

Клинические наблюдения

Большая С., 56 лет, экономист. Из анамнеза: в дебюте заболевания в январе 1998 г. наблюдались желтуха, субфебрилитет, артралгии; при обследовании выявлен выраженный цитолитический синдром [аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 15-кратное превышение верхней границы нормы, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 14-кратное], незначительный холестаза [гамма-глутаминотрансфераза (гамма-ГТ) – превышение нормы в 2,5 раза, щелочная фосфатаза (ЩФ) – в 2 раза]. Вирусный генез печени исключен на первом диагностическом этапе, однако нозологический характер поражения печени не установлен. В последующем отмечено снижение массы тела на 10 кг за 6 мес, персистировали артралгии, сохранялась высокая активность аминокотрансфераз.

В июне 1998 г. впервые госпитализирована в клинику им. Е.М. Тареева: ожирение [индекс массы тела (ИМТ) 32,3 кг/м²], суставы не деформированы, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 45 мм/ч, АЛТ – 320 Ед/л (норма до 40 Ед/л), гамма-ГТ – 200 Ед/л (норма до 50 Ед/л), ЩФ – 360 Ед/л (норма до 120 Ед/л), маркеры вирусов гепатита В и С отрицательные, антинуклеарные антитела – 1:80, антитела к гладкой мускулатуре – 1:40, антимитохондриальные антитела – 1:320. При биопсии печени выявлены расширенные портальные тракты с лимфогистиоцитарной инфильтрацией с примесью умеренного количества плазматических клеток и эозинофилов (**рис. 1, а см. на цв. вклейке**), перипортально – умеренное количество ступенчатых некрозов (**рис. 1, б см. на цв. вклейке**), розетки гепатоцитов, признаки холангита с примесью в инфильтрате небольшого количества плазмоцитов, фиброз портальных трактов и перипортальные фибротические изменения. Морфологическая картина не противоречила АИГ; также отмечены признаки хронического деструктивного негнойного холангита как признака ПБХ. Таким образом, клинически верифицирована вариантная форма аутоиммунного поражения печени – ПБХ/АИГ-перекрест.

Начата иммуносупрессивная терапия преднизолоном (ПЗ) в дозе 30 мг/сут с постепенным снижением до

Контактная информация:

Попова Елена Николаевна – д.м.н., проф., каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; тел.: +7(916)121-19-77; e-mail: ela12@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5164-4621

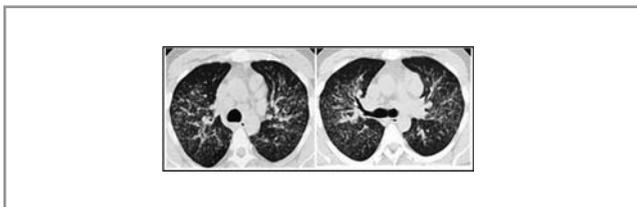


Рис. 2. КТ грудной клетки больной С.

Двусторонняя симметричная тотальная мелкоочаговая диссеминация. Очаги размерами 1–2 мм, с четкими контурами, расположены перилимфатически в междольковых перегородках, вдоль междолевой плевры, сосудов и бронхов. В субплевральных отделах очаги формируют зоны «матового стекла» в пределах нескольких вторичных долек. Определяются увеличенные перитрахеобронхиальные лимфоузлы размерами от 5 до 15 мм, с четкими контурами, однородной структуры, хорошо отграниченные друг от друга.

10 мг/сут, азатиоприном (АЗ) в дозе 50 мг/сут и урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) 500 мг/сут. Через 3 нед нормализовались аминотрансферазы, гамма-ГТ, ЩФ, уменьшилась слабость, купировались артралгии. После выписки продолжено лечение ПЗ 10 мг/сут, АЗ 50 мг/сут, УДХК 500 мг/сут. Неоднократные попытки снижения дозы и отмены ПЗ (у больной избыточная масса тела и артериальная гипертензия) приводили к рецидиву заболевания (рост показателей цитолиза, возобновление артралгий, ухудшение общего самочувствия), что определяло необходимость терапии ПЗ, АЗ и УДХК в прежних дозах.

До 2003 г. состояние больной оставалось стабильным. С этого периода ПЗ отменен, повышена доза АЗ до 100–150 мг/сут, продолжалось лечение УДХК 500 мг/сут. При динамическом наблюдении обращено внимание на стойкое повышение показателей гамма-ГТ и ЩФ (до 2-кратного превышения верхней границы нормы) при нормальном уровне аминотрансфераз; доза УДХК повышена до 1000 мг/сут. В связи с сохранением ремиссии АИГ доза АЗ снижена до 50 мг/сут.

В сентябре 2005 г. у больной появились лихорадка до 39°C, интенсивный сухой кашель, одышка при значительной физической нагрузке, боли в крупных суставах. При рентгенологическом исследовании легких выявлено увеличение внутригрудных лимфоузлов. При компьютерной томографии (КТ) грудной клетки выявлены внутригрудная лимфаденопатия и двусторонняя диссеминация в легких (**рис. 2**). Проведена трансbronхиальная биопсия легкого: в ткани легких обнаружены неказеозные эпителиоидно-клеточные гранулемы (**рис. 3 см. на цв. вклейке**). Верифицирован саркоидоз с поражением внутригрудных лимфатических узлов и легких. Признаков активности АИГ и ПБХ не выявлялось (показатели цитолиза и холестаза в норме). Для лечения саркоидоза назначены глюкокортикостероиды – метилпреднизолон (МПЗ) 24 мг/сут в сочетании с витамином Е 600 мг/сут, и продолжен прием АЗ 50 мг/сут и УДХК 1000 мг/сут. В результате проводимого лечения уменьшились одышка и кашель, отмечено улучшение общего самочувствия. Доза МПЗ постепенно снижена до 8 мг/сут.

При обследовании в клинике в конце 2006 г.: клинико-лабораторная ремиссия ПБХ/АИГ-перекреста и положительная динамика в легких в виде уменьшения степени инфильтративных изменений и внутригрудной лимфаденопатии. При исследовании спирометрических показателей – признаки вентиляционных нарушений смешанного типа

с преобладанием рестрикции II степени. Продолжен прием МПЗ 8 мг/сут и УДХК 1000 мг/сут, доза АЗ повышена до 100 мг/сут.

При плановом обследовании в клинике в феврале 2008 г. отмечена клинико-лабораторно-инструментальная ремиссия ПБХ/АИГ-перекреста и саркоидоза: доза МПЗ снижена до 4 мг/сут. При контрольной КТ грудной клетки в августе 2008 г. – картина саркоидоза легких в фазе ремиссии.

Летом 2009 г. после инсоляции отмечен рецидив суставного синдрома, появились субфебрилитет, дискомфорт в правом подреберье. В связи с болями в суставах значительно ограничила двигательную активность, что привело к резкому увеличению массы тела с 85 до 110 кг. При обследовании в клинике им. Е.М. Тареева в марте 2010 г. признаков клинико-лабораторной активности АИГ/ПБХ-перекреста не выявлено, однако на коже в области коленного сустава появились пальпируемые эритематозные высыпания, при КТ грудной клетки констатирована отрицательная динамика в виде увеличения размеров лимфатических узлов в средостении. При морфологическом исследовании участка кожи из зоны эритематозных высыпаний обнаружены множественные эпителиоидные гранулемы, состоящие из многоядерных гигантских клеток (**рис. 4 см. на цв. вклейке**). В связи с клинико-рентгенологическими признаками обострения саркоидоза назначены ингаляторные глюкокортикостероиды и препараты аминохинолинового ряда (плаквенил 200 мг/сут); от назначения системных глюкокортикостероидов решено воздержаться в связи с ожирением и артериальной гипертензией.

Таким образом, у 56-летней женщины на начальном этапе течения системного заболевания, аутоиммунное поражение ограничивалось вовлечением печени в форме ПБХ/АИГ-перекреста. Назначение комбинированной иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами и цитостатиками в сочетании с антихолестатическими препаратами (УДХК) позволило добиться ремиссии АИГ и ликвидировать проявления синдрома холестаза в рамках ПБХ. На следующем этапе течения системного заболевания на фоне снижения поддерживающей дозы АЗ и инсоляции, как триггерного фактора, присоединились признаки саркоидоза с поражением внутригрудных лимфоузлов и легких. На третьем этапе течения заболевания отмечена генерализация саркоидоза с вовлечением кожи.

С одной стороны, у больной с АИГ/ПБХ-перекрестом присоединение и прогрессирование саркоидоза можно рассматривать как системную аутоиммунную реакцию основного заболевания в рамках концепции «мозаичности аутоиммунитета». Менее вероятным представляется наличие саркоидоза как системного заболевания с дебютом саркоидоза поражения печени, протекавшего под маской ПБХ/АИГ-перекреста. Против второй концепции свидетельствует отсутствие гранулематозного характера поражения печени по данным биопсии печени, а также очевидные признаки АИГ [гипергаммаглобулинемия, повышение уровня иммуноглобулина (Ig) G, выявление антиядерных антител и антител к гладкой мускулатуре] и ПБХ (синдром холестаза, антимитохондриальные антитела), тем более, что в морфологическом материале ткани печени присутствовали очевидные признаки АИГ и ПБХ.

Клинический интерес данного наблюдения подчеркивается необходимостью подбора и сохранения адекватной и безопасной иммуносупрессивной терапии как профилактики прогрессирования системного аутоиммунного заболевания печени.

Мы также наблюдали 32-летнюю женщину с саркоидозом легких и кожи, у которой поражение печени по типу

вариантной формы ПБХ/АИГ диагностировано через 8 мес после появления кашля, одышки, изменений на коже в виде узловой эритемы и обнаружения при КТ грудной клетки лимфаденопатии и легочной диссеминации.

Больная И., 32 лет, пекарь. С февраля 2012 г. отмечались субфебрилитет, узловая эритема на голенях, артралгии, увеличение СОЭ до 65 мм/ч. При рентгенографии и КТ грудной клетки выявлены внутригрудная лимфаденопатия, очаговые изменения в легочном интерстиции. Диагностирован саркоидоз, проводилось лечение плаквенилом и ингаляторным будесонидом: исчезла узловая эритема, уменьшились артралгии, нормализовались температура тела и показатели СОЭ. После отмены будесонида вновь усилились слабость, утомляемость, отмечено повышение СОЭ, снижение массы тела на 15 кг за 6 мес.

В сентябре 2012 г. впервые выявлено 5-кратное повышение активности АСТ и АЛТ, умеренное повышение уровня билирубина, синдром холестаза (гамма-ГТ – 8-кратное превышение верхней границы нормы, ЩФ повышена в 7 раз), увеличение СОЭ до 35 мм/ч, гепатомегалия, возобновились артралгии. Маркеры вирусов гепатита В и С не обнаружены.

Повышение уровня ангиотензинпревращающего фермента (109,2 при норме до 70), данные КТ грудной клетки служили важными аргументами в пользу генерализованного саркоидоза с поражением легких, внутригрудных лимфоузлов, суставов, кожи.

Поражение печени также могло соответствовать саркоидному процессу, однако при дообследовании выявлены высокие титры антинуклеарных антител (1:10240) и М2-тип антимитохондриальных антител (1:5120). Наличие синдрома холестаза в сочетании с антимитохондриальными антителами не вызвало сомнения в наличии ПБХ. Высокая активность печеночного процесса, гипергаммаглобулинемия, повышение уровня IgG свидетельствовали в пользу АИГ. Сочетание признаков ПБХ и АИГ позволило верифицировать у больной вариантную форму аутоиммунного поражения печени – ПБХ/АИГ-перекрест.

Назначено лечение будесонидом 1000 мг через небулайзер, присоединена УДХК 750 мг/сут: полностью исчез кашель, однако сохраняется общая слабость, утомляемость.

В декабре 2012 г. при КТ брюшной полости выявлена умеренная гепатомегалия и лимфаденопатия в воротах печени. По данным биохимического анализа крови сохранялись признаки холестаза и умеренного цитолиза. При первой биопсии печени выявлены неказеозные эпителиоидно-клеточные гранулемы в паренхиме и в портальных трактах, лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных трактов с примесью плазмочитов, небольшое количество ступенчатых некрозов (рис. 5 см. на цв. вклейке). Таким образом, морфологическое исследование позволяло обсуждать саркоидное поражение печени. В связи с генерализованным саркоидозом (с поражением внутригрудных лимфоузлов, легких, печени, кожи) к терапии УДХК добавлены ПЗ 40 мг/сут (с постепенным снижением дозы в течение 8 мес и последующей его отменой) и АЗ 100 мг/сут. Состояние значительно улучшилось, исчезли все вышеперечисленные симптомы.

Через полгода после отмены ПЗ и АЗ отмечено нарастание слабости. При обследовании в клинике им. Е.М. Тареева обращали на себя внимание клинические признаки синдрома Шегрена, ксантелазмы в параорбитальных областях, мелкие саркоидные кожные узелки в области шеи, очаговая гиперпигментация кожи спины, умеренная гепатомегалия. По данным КТ по-прежнему сохранялись внутригрудная лимфаденопатия и невыраженные очаговые изменения интерстиция легких. При повторной биопсии пече-

ни выявлены признаки, характерные как для аутоиммунного гепатита (розетки гепатоцитов, умеренное количество ступенчатых и центроlobулярных некрозов с примесью плазмочитов в инфильтрате), так и для первичного холестатического поражения печени (негнойный деструктивный холангит с сегментарным разрушением стенок протоков и перидуктальными эпителиоидно-клеточными гранулемами, слабый паренхиматозный билирубиностаз; рис. 6 см. на цв. вклейке). Таким образом, получены морфологические данные в пользу вариантной формы аутоиммунной болезни печени – ПБХ/АИГ-перекрест. Важно, что на момент второй биопсии саркоидного поражения печени не выявлено. При биопсии узелковых образований на коже обнаружены множественные эпителиоидные гранулемы с многоядерными гигантскими клетками. Возобновлена комбинированная иммуносупрессивная терапия (ПЗ, АЗ), продолжена терапия УДХК, что привело к стабилизации течения обоих заболеваний.

Трактовка варианта поражения печени представляла определенные трудности. С одной стороны, обсуждалась возможность поражения печени в рамках саркоидоза, о чем свидетельствовали десятикратное увеличение ангиотензинпревращающего фермента сыворотки, рентгеноморфологические признаки гранулематозного поражения легких и печени. С другой стороны, имелись признаки ПБХ (М2-антимитохондриальные антитела, дуктопения) и АИГ (антинуклеарные антитела, перипортальная лимфогистиоцитарная инфильтрация, ступенчатые некрозы, гипергаммаглобулинемия, повышение уровня IgG), что подтверждало наличие вариантной формы аутоиммунной болезни печени – ПБХ/АИГ-перекреста. Таким образом, окончательный диагноз можно сформулировать как генерализованный саркоидоз с поражением легких, внутригрудных лимфоузлов, кожи, суставов, печени, ассоциированный с вариантной формой аутоиммунной болезни печени (ПБХ/АИГ-перекрест). В качестве системного проявления обоих заболеваний выступал синдром Шегрена.

Саркоидоз относится к системным гранулематозным заболеваниям неизвестной этиологии с преимущественным поражением легких, лимфатических узлов, глаз, кожи, центральной нервной системы, сердца, печени и других органов и тканей. Одним из первых кожные изменения при саркоидозе в виде «озлобленной волчанки» описал J. Hutchinson в 1867 г. у 58-летнего рабочего на угольной верфи. При наблюдении другого больного с подагрой автор в 1869 г. предположил общие закономерности развития подобных поражений кожи с патологией почек и суставов [13].

Морфологическими признаками саркоидоза являются неказеозные эпителиоидно-клеточные гранулемы [14]. Клиническая картина заболевания очень разнообразна и варьирует от малосимптомных форм, ограничивающихся только внутригрудными изменениями в виде лимфаденопатии, до выраженных нарушений функций различных органов – сердца, печени, почек, нервной системы [15, 16].

Поражение печени в рамках саркоидного процесса может сопровождаться у 10–25% больных непостоянным повышением уровня аминотрансфераз, несколько реже – маркеров холестаза, до 20% – отмечается гепатоспленомегалия, признаки цирроза печени, обусловленного гранулематозным поражением с тяжелым нарушением печеночных функций, встречаются редко [14]. Наблюдение семейных случаев саркоидоза, выявление полиморфизма генов, кодирующих систему ангиотензин-ренин-альдостерон, ангиогенез, эндотелиальную активность молекул T-клеточного ответа, подтверждают ведущий вклад генетических факторов

в формировании как определенных фенотипов больных с саркоидозом, так и общую предрасположенность к заболеванию [17]. Показано, что HLA-DQ B1*0201 и HLA – DRB1*0301 тесно коррелируют с остротой болезни и хорошим прогнозом, аллель В8 антигена HLA I класса встречается при остром саркоидозе Леффрена с благоприятным прогнозом, а аллели DRB1 и DQB1 антигена HLA II класса – с хроническим течением саркоидоза. Кроме того, развитие саркоидоза связывают с полиморфизмом генов, ответственных за экспрессию ангиотензинпревращающего фермента, фактора некроза опухоли-альфа [18]. В качестве запускающих стимулов гранулематозной реакции обсуждается роль антигенов микобактерий туберкулеза, которые могут индуцировать гранулематозный ответ у генетически предрасположенных людей. Предполагается, что у части больных, носителей HLA-DRB1*1101, определяющего повышенный риск развития саркоидоза, микобактерии туберкулеза индуцируют гранулематозное воспаление, которое в дальнейшем прогрессирует в отсутствие инфекционного агента; специфическая противотуберкулезная терапия оказывается при этом неэффективной [19]. К факторам внешней среды, способствующим саркоидозу, относят экспозицию неорганических частиц, инсектицидов, промышленной пыли, продуктов горения [20].

Имеются данные, что саркоидоз у больных, инфицированных вирусами гепатита В и С, иммунодефицита человека, часто сопровождается гранулематозным поражением печени [21]. Вирусные агенты рассматриваются, с одной стороны, в качестве запускающего триггера системного гранулематоза, но с другой – вирусная природа саркоидоза достоверно не подтверждена. Одним из предположений причин формирования саркоидоза при вирусных инфекциях и лечении интерфероном-альфа является стимуляция под влиянием этих факторов интерлейкина-2 и гамма-интерферона, которые, наряду с фактором некроза опухоли-альфа, участвуют в иммунопатогенезе гранулематоза [22]. Обнаружение гранул в печени больных хроническим гепатитом С (ХГС) может отражать существование двух заболеваний – ХГС и саркоидоза у предрасположенного к такой реакции больного [23]. Непосредственный интерес представляют наблюдения по ассоциации саркоидоза и болезни Крона [24]. Как для саркоидоза, так и для болезни Крона подобным триггером инфекционной природы, вызывающим органное повреждение вследствие аутоиммунной реакции, рассматривается микобактерия туберкулеза [25].

Имеющиеся в литературе редкие описания внутригрудного и генерализованного гранулематоза касаются также сочетания саркоидоза и ПБХ [26]. Если при саркоидозе гранулематозные поражения локализованы преимущественно интра-лобулярно и портальные тракты вовлекаются редко, то при ПБХ морфологическим субстратом становится гранулематозный негнойный деструктивный холангит с поражением междольковых желчных протоков в составе портальных трактов. Несомненным признаком в пользу ПБХ является факт обнаружения антимитохондриальных антител, что имело место в обоих представленных нами наблюдениях. Сочетание саркоидоза и холестатических поражений печени позволяет провести общие параллели в патогенезе обоих заболеваний, аналогично прослеживаемым и другими авторами при ассоциации нескольких типов гранулематозных поражений – болезни Крона с саркоидозом, либо болезни Крона с ПБХ [27, 28]. При сочетании саркоидоза и ПБХ/АИГ-перекреста можно предполагать участие билиарных неиммунных некрозов гепатоцитов с высвобождением печеночных аутоантигенов как триггеров патологических изменений в легких и печени в условиях генетической предрасположенности.

Заключение

Таким образом, наши наблюдения свидетельствуют о возможности развития своеобразной ассоциации аутоиммунного заболевания печени (ПБХ/АИГ-перекреста) и генерализованного саркоидоза. Сопоставление комплекса клинико-лабораторных признаков и морфологической картины позволило установить диагноз и определить рациональное лечение.

У первой больной с вариантной формой ПБХ/АИГ-перекреста и присоединением саркоидоза стабилизация реакции иммунного воспаления в печени и легких с высокой вероятностью позволяет предполагать длительную ремиссию. Прогрессирующее поражение печени у второй пациентки как в рамках вариантной формы ПБХ/АИГ-перекреста, так и системного гранулематозного процесса отражает активный саркоидоз и обосновывает длительное назначение иммуносупрессивных препаратов. Накопление новых данных о генетических детерминантах, определяющих тип аутоиммунных нарушений при саркоидозе, позволит в будущем открыть реальные перспективы для расшифровки механизмов прогрессирования данных заболеваний и разработки методов персонализированной диагностики и лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Waldenstrom J. Blutproteine und Nahrungseiweiss. *Dtsch Ges Verdau Stoffwechsellkr.* 1950;15:113-9. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(02\)00408-7](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(02)00408-7)
2. Mackay I, Taft L, Cowling D. Lupoid hepatitis. *Lancet.* 1956;271:1323-6. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(56\)91483-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(56)91483-0)
3. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja A, Manns M, Krawitt E, Vierling J, Lohse A, Montano-Loza A. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18017. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.17>
4. Ozaslan E, Efe C, Gokbulut Ozaslan N. The diagnosis of antimitochondrial antibody-negative primary biliary cholangitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016;40(5):553-61. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2016.06.001>
5. Александрова Е.А., Авдеев В.Г., Бурневич Э.З., Арион Е.А. Первичный склерозирующий холангит – современные представления о патогенезе, диагностике, лечении. *Терапевтический архив.* 2012;8:86-90 [Aleksandrova E, Avdeev V, Burnevich E, Arion E. Primary sclerosing cholangitis – modern view on pathogenesis, diagnosis, treatment. *Therapeutic Archive.* 2012;8:86-90 (In Russ.)].
6. Dyson J, Beuers U, Jones D, Lohse A, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet.* 2018;391(10139):2547-59. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30300-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30300-3)
7. Czaja A, Carpenter H. Autoimmune Hepatitis Overlap Syndromes and Liver Pathology. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(2):345-64. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.01.008>
8. Guo L, Zhou L, Zhang N, Deng B, Wang B. Extrahepatic Autoimmune Diseases in Patients with Autoimmune Liver Diseases: A Phenomenon Neglected by Gastroenterologists. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:2376231. Published online 2017 Jan 16. doi: 10.1155/2017/2376231
9. Surani S, Mendez Y, Anjum H, Varon J. Pulmonary complications of hepatic diseases. *World J Gastroenterol.* 2016;22(26):6008-15. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i26.6008>
10. Shoenfeld Y, Blank M, Abu-Shakra M, Amital H, Barzilai O, Berkun Y, Bizzaro N, Gilburd B, Zandman-Goddard G, Katz U, Krause I, Langevitz P, Mackay I, Orbach H, Ram M, Sherer Y, Toubi E, Gershwin M. The mosaic of autoimmunity: prediction, autoantibodies, and therapy in autoimmune diseases – 2008. *Isr Med Assoc J.* 2008;10(1):13-9.

11. Pamfil C, Candrea E, Berki E, Popov H, Radu P, Rednic S. Primary biliary cirrhosis--autoimmune hepatitis overlap syndrome associated with dermatomyositis, autoimmune thyroiditis and antiphospholipid syndrome. *J Gastrointest Liver Dis.* 2015;24(1):101-4. <https://doi.org/10.15403/jglid.2014.1121.cpa>
12. Aksoy E, Yilmaz B., Köklü S. Autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome developed in a patient with vitiligo and Hashimoto thyroiditis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(1):121-2. <https://doi.org/10.1097/meg.0b013e328359493e>
13. Hutchinson J. Anomalous diseases of skin ad fingers; case of livid papillary psoriasis? In: Churchill J, Churchill A, eds. *Illustrations of Clinical Surgery.* London, 1877:42-3.
14. Bargagli E, Prasse A. Sarcoidosis: a review for the internist. *Intern Emerg Med.* 2018;13(3):325-31. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1778-6>
15. Корнев Б.М. Внегочные проявления саркоидоза. *Клиническая медицина.* 1996;74(8):62-3 [Kornev B. Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. *Klinicheskaya medicina.* 1996;74(8):62-3 (In Russ.)].
16. Попова Е.Н., Стрижаков Л.А., Шоломова В.И., Пономарев А.Б., Моисеев С.В., Бровко М.Ю., Бондаренко И.Б., Пономарева Л.А., Фомин В.В. Клинические особенности поражения сердца при саркоидозе. *Терапевтический архив.* 2018;1:54-9 [Popova E, Strizhakov L, Sholomova V, Ponomarev A, Moiseev S, Brovko M, Bondarenko I, Ponomareva L, Fomin V. Clinical features of cardiac lesion in patients with generalized sarcoidosis. *Therapeutic Archive.* 2018;1:54-9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh201890154-59>
17. Darlington P, Gabrielsen A, Sörensson P, Tallstedt L, Padyukov L, Eklund A, Grunewald J. HLA-alleles associated with increased risk for extra-pulmonary involvement in sarcoidosis. *Tissue Antigens.* 2014;83(4):267-72. <https://doi.org/10.1111/tan.12326>
18. Medica I, Kastrin A, Maver A, Peterlin B. Role of genetic polymorphisms in ACE and TNF-alpha gene in sarcoidosis: a meta-analysis. *J Hum Genet.* 2007;52(10):836-47. <https://doi.org/10.1007/s10038-007-0185-7>
19. Oswald-Richter K, Sato H, Hajizadeh R, Shepherd B, Sidney J, Sette A, Newman L, Drake W. Mycobacterial ESAT-6 and katG are recognized by sarcoidosis CD4+ T cells when presented by the American sarcoidosis susceptibility allele, DRB1*1101. *J Clin Immunol.* 2010;30(1):157-66. <https://doi.org/10.1007/s10875-009-9311-y>
20. Darlington P, Tallstedt L, Padyukov L, Kockum I, Cederlund K, Eklund A, Grunewald J. HLA-DRB1* alleles and symptoms associated with Heerfordt's syndrome in sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2011;38(5):1151-7. <https://doi.org/10.1183/09031936.00025011>
21. Faurie P, Broussole C, Zoulim F, Trepo C, Sève P. Sarcoidosis and hepatitis C: clinical description of 11 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(8):967-72. <https://doi.org/10.1097/meg.0b013e32833834bc>
22. Gayet A, Plaisance P, Bergmann J, Mouly S. Development of sarcoidosis following completion of treatment for hepatitis C with pegylated interferon- α 2a and ribavirin: a case report and literature review. *Clin Med Res.* 2010;8(3-4):163-7. <https://doi.org/10.3121/cmr.2010.886>
23. Brjalín V, Salupere R, Tefanova V, Prikk K, Lapidus N, Jõeste E. Sarcoidosis and chronic hepatitis C: a case report. *World J Gastroenterol.* 2012;18(40):5816-20. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i40.5816>
24. Willoughby J. Crohn's disease and sarcoidosis in siblings: follow-up of a published report with a new case and brief review of the literature. *Frontline Gastroenterol.* 2017;8(1):74-7. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2015-100666>
25. Wagner J, Skinner N, Catto-Smith A, Cameron D, Michalski W, Visvanathan K, Kirkwood C. TLR4, IL10RA, and NOD2 mutation in paediatric Crohn's disease patients: an association with *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis and TLR4 and IL10RA expression. *Med Microbiol Immunol.* 2013;202(4):267-76. <https://doi.org/10.1007/s00430-013-0290-5>
26. Strober W, Asano N, Fuss I, Kitani A, Watanabe T. Cellular and molecular mechanisms underlying NOD2 risk-associated polymorphisms in Crohn's disease. *Immunol Rev.* 2014;260(1):249-60. <https://doi.org/10.1111/imr.12193>
27. Kishor S, Turner M, Borg B, Kleiner D, Cowen E. Cutaneous sarcoidosis and primary biliary cirrhosis: A chance association or related diseases? *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(2):326-35. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.07.031>
28. Cerri S, du Bois R, Spagnolo P. Genetic commonality between inflammatory bowel disease and sarcoidosis: the beginning of the end or the end of the beginning? *Eur Respir J.* 2011;37(3):489-91.

Поступила 21.07.2018