

Поражение печени при саркоидозе

В.В. Фомин¹, М.Ю. Бровко², М.В. Калашников³, В.И. Шоломова^{2,3}, Т.П. Розина^{2,4}, Л.А. Акулкина², А.Е. Першина⁴, А.Ш. Янакаева², Т.П. Некрасова⁵

¹Кафедра факультетской терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²Клиника им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³Кафедра 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;

⁴Кафедра внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

⁵Кафедра патологической анатомии им. А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Саркоидоз – гранулематозное заболевание неизвестной этиологии с мультисистемным поражением. Одним из наиболее часто вовлекаемых в патологический процесс органов является печень. При саркоидном поражении печени может наблюдаться широкий спектр клинических проявлений: от бессимптомного течения с нормальными показателями ферментов печеночного профиля до развития цирроза печени и портальной гипертензии. Ключевая роль в постановке диагноза саркоидоза печени принадлежит биопсии. При постановке морфологического диагноза необходимо исключить другие варианты гранулематозного поражения печени, чаще всего – первичный билиарный холангит. В настоящее время отсутствуют общепринятые протоколы лечения саркоидного поражения печени, что затрудняет ведение таких пациентов.

Ключевые слова: саркоидоз, гранулематозное поражение печени, первичный билиарный холангит.

Для цитирования: Фомин В.В., Бровко М.Ю., Калашников М.В. и др. Поражение печени при саркоидозе. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (4): 4–12. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000179

Hepatic involvement in sarcoidosis

V.V. Fomin¹, M.Yu. Brovko², M.V. Kalashnikov³, V.I. Sholomova^{2,3}, T.P. Rozina^{2,4}, L.A. Akulkina², A.E. Pershina⁴, A.Sh. Yanakayeva², T.P. Nekrasova⁵

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine No.1, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), E.M. Tareev Clinic of Internal Diseases, Moscow, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Medical and Preventive Faculty, Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, Moscow, Russia;

⁴M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Base Medicine, Department of Internal Medicine, Moscow, Russia;

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), A.I. Strukov Department of Pathological Anatomy, Moscow, Russia

Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disease of unknown etiology. Liver is frequently involved in the pathological process. Wide range of clinical manifestations can be seen: from asymptomatic lesion with normal liver function tests to cirrhosis with portal hypertension. Biopsy plays the key role in diagnosis of the hepatic sarcoidosis. It is essential for morphological diagnosis to exclude other causes of granulomatous liver disease, most often – primary biliary cholangitis. Nowadays there are no standard treatment protocols for patients with hepatic sarcoidosis.

Keywords: sarcoidosis, granulomatous liver disease, primary biliary cholangitis.

For citation: Fomin V.V., Brovko M.Yu., Kalashnikov M.V., et al. Hepatic involvement in sarcoidosis. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (4): 4–12. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000179

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АМА – антимитохондриальные антитела
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
ВГН – верхняя граница нормы
ГКС – глюкокортикостероиды
КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПБХ – первичный билиарный холангит
ПСХ – первичный склерозирующий холангит

УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФНО- α – фактор некроза опухоли- α
ЩФ – щелочная фосфатаза
 γ -ГТ – γ -глутамилтранспептидаза
ЦП – цирроз печени
ASMA – антитела к гладкой мускулатуре
ANA – антинуклеарные антитела
anti-LKM-1 – антитела к микросомам печени и почек типа 1
anti-SLA – антитела к растворимому антигену печени

Введение

Саркоидоз – заболевание неизвестной этиологии, для которого характерно мультисистемное поражение с обра-

зованием эпителиодно-клеточных неказеозных гранулем. При саркоидозе возможно поражение любого органа, в том числе и печени [1]. Саркоидоз печени является одной из наиболее частых внелегочных форм саркоидоза [2].

Заболевание имеет широкий спектр проявлений – от бессимптомного течения с нормальными показателями ферментов печеночного профиля до развития цирроза печени (ЦП) и портальной гипертензии, что происходит относительно редко [3].

Эпидемиология

Саркоидоз встречается во всем мире, однако существуют большие региональные различия в его распространенности, которая варьирует от 4,7 до 64 на 100 тыс. населения. Заболеваемость составляет от 1,0 до 35,5 новых случаев на 100 тыс. населения в год [4]. В странах Скандинавии распространенность саркоидоза является самой высокой в мире – 64 на 100 тыс., число ежегодно фиксируемых новых случаев – в среднем 19 на 100 тыс. населения [5]. Высокий уровень заболеваемости отмечается также среди афроамериканцев, особенно среди женщин [6]. В Российской Федерации эпидемиология саркоидоза изучалась только в отдельных одноцентровых исследованиях. Наиболее высокая заболеваемость отмечается в Карелии – 73 на 100 тыс., наиболее низкая – в Амурской области – 8,2 на 100 тыс.; наблюдается тенденция к росту заболеваемости и распространенности [7]. Преобладающий возраст больных – 20–50 лет, средний возраст при постановке диагноза – 38,47 года [8]. В Европе и Японии отмечается второй пик заболеваемости среди женщин старше 50 лет [9, 10]. Саркоидоз редко встречается среди людей моложе 15 и старше 70 лет [4]. Минимальный зарегистрированный возраст при постановке диагноза – 12 лет, максимальный – 80 лет [8]. Заболевание встречается среди лиц обоего пола, отмечается небольшое преобладание женщин (отношение женщины : мужчины – 1,07:1) [8]. Частота печеночного вовлечения по данным биопсии печени при саркоидозе – 50–65% [11].

Бессимптомное течение и неспецифичность проявлений приводят к тому, что истинная частота поражения печени при саркоидозе нередко недооценивается [2, 3]. Имеются сведения о значительно более высокой частоте

поражения печени у представителей негроидной расы по сравнению с европеоидами среди населения США (17 и 6% соответственно) [12].

Классификация

До настоящего времени универсальная классификация саркоидоза не разработана. Широко распространенная классификация J. Scadding, предложенная более полувека назад, в основу которой заложены данные рентгенологического исследования грудной клетки, не учитывает внегрудные проявления саркоидоза [13]. С.А. Терпигорев и соавт. предложили клиническую классификацию саркоидоза, учитывающую локализацию, активность, течение и осложнения заболевания [14], однако она не получила широкого распространения. Попытку систематизировать различные варианты поражения печени при саркоидозе предприняли W.C. Maddrey и соавт., которые выделили четыре обширные группы: I – бессимптомные гранулемы, обнаруженные при биопсии печени, сделанной с целью верификации предполагаемого диагноза саркоидоза или другой болезни печени, II – гепатомегалия и/или спленомегалия с умеренным нарушением печеночной функции, без признаков печеночной недостаточности или портальной гипертензии, III – клинические и лабораторные признаки нарушения печеночно-клеточной функции с портальной гипертензией или без нее, IV – портальная гипертензия в качестве преобладающего нарушения [15].

Этиология и патогенез

Считается, что на развитие заболевания влияют иммунологические факторы, генетическая предрасположенность, окружающая среда [16]. Высказывалось предположение, что у генетически предрасположенных людей внешний триггер способен запускать специфичную избыточную реакцию иммунитета [4]. Активированные антигеном Т-хелперы 1-го типа (Th1) секретируют цитокины, ключевым из которых является фактор некроза опухоли- α (ФНО- α). Последний приводит к агрегации макрофагов с последующим формированием гранулемы и прогрессированием фиброза [17]. Показана ассоциация между некоторыми антигенами гистосовместимости (HLA-A1, -B8, -DRB1, -DQB1, -DRB3) и более частым развитием саркоидоза у их носителей [18], что позволило предположить наличие генетической предрасположенности и семейной кластеризации заболевания. К возможным внешним триггерам саркоидоза относят активные формы кислорода, вирусы (*Human alphaherpesvirus*, *Cytomegalovirus*, *Retroviridae*), бактерии (*Borrelia burgdorferi*, *Mycobacterium*, *Propionibacterium acnes*) и некоторые неорганические вещества (бериллий, неорганические волокна) [19–21]. В литературе также имеются описания развития саркоидоподобной реакции на прием лекарственных препаратов, в частности, α -, β - и γ -интерферонов [22–24].

Сведения об авторах:

Фомин Виктор Викторович – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. каф. факультетской терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Бровко Михаил Юрьевич – к.м.н., зав. отд-нием профпатологии и пульмонологии Клиники им. Е.М. Тареева, Университетская клиническая больница №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Калашиников Михаил Владиславович – клин. ординатор каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Розина Тэона Павловна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; доц. каф. внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Акулкина Лариса Анатольевна – врач отд-ния пульмонологии и профпатологии Клиники им. Е.М. Тареева, Университетская клиническая больница №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Першина Анастасия Евгеньевна – студентка, каф. внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Янакаева Алиса Шамильевна – врач-рентгенолог отд-ния лучевой диагностики Клиники им. Е.М. Тареева, Университетская клиническая больница №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Некрасова Татьяна Петровна – к.м.н., доц. каф. патологической анатомии им. А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Контактная информация:

Шоломова Виктория Игоревна – врач-пульмонолог отд-ния пульмонологии и профпатологии Клиники им. Е.М. Тареева, Университетская клиническая больница №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; тел.: +7(499)248-57-55; e-mail: vsholomova@mail.ru

Таблица 1. Причины гранулематозного поражения печени

Инфекции и паразитарные инвазии	Лекарственные средства	Системные заболевания	Инородные тела	Злокачественные новообразования
<ul style="list-style-type: none"> • Шистосомоз • Аскаридоз • Синдром <i>larva migrans</i> • Токсокароз • Токсоплазмоз • Гистоплазмоз • Кокцидиомикоз • Бластомикоз • Лихорадка Q • Сифилис • Туберкулез • Нетуберкулезные микобактериозы • Лепра • Бруцеллез • Цитомегаловирусная инфекция • Гепатит С • Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр • Ветряная оспа • ВИЧ-инфекция 	<ul style="list-style-type: none"> • Аллопуринол • Карбамазепин • Изониазид • Фенилбутазон • Сульфаниламиды • Интерферон • Этанерцепт • Толбутамид • Росиглитазон • Сульфасалазин • Диметикон • Феназон • Аспирин • Прокарбазин 	<ul style="list-style-type: none"> • Саркоидоз • Первичный билиарный холангит • Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) • Гигантоклеточный артериит • Ревматическая полимиалгия • Болезнь Крона • Язвенный колит • Болезнь Уиппла • Первичный склерозирующий холангит • Идиопатическая гипергаммаглобулинемия • Системная красная волчанка • Гранулематозное поражение неизвестной этиологии (GLUS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Бериллий • Медь • Асбест • Минеральные масла (липогранулема) 	<ul style="list-style-type: none"> • Паранеопластические реакции при ходжкинских и неходжкинских лимфомах, почечно-клеточном раке, меланоме

Таблица 2. Морфологическая картина поражения печени при саркоидозе и первичном билиарном холангите

Сравнительные признаки	Саркоидоз	Первичный билиарный холангит
Клеточный состав гранулем	Эпителиодные клетки	Гистициты, иногда с эозинофилами, небольшое количество эпителиодных клеток
Многоядерные гигантские клетки в гранулема	Характерны	Не характерны
Количество гранулем в биоптате	Множественные	Малочисленные
Локализация гранулем	Произвольная, как в паренхиме, так и в строме	В непосредственной близости у поврежденных портальных трактов
Сливные гранулемы	Возможно слияние с образованием псевдоопухолевых узлов	Не характерно
Внепеченочные гранулемы	Есть	Отсутствуют
Повреждение желчных протоков	Менее выраженное	Значительно выраженное – хронический негнойный деструктивный холангит (<i>florid duct lesion</i>)
Другие патоморфологические признаки	Микронодулярный цирроз	Пролиферация желчных канальцев, склерозирование, дуктопения, септальный фиброз, монобулярный цирроз, при наличии перекрестного поражения – признаки аутоиммунного гепатита (портальный гепатит, мостовидные некрозы)

Патоморфология

Характерным морфологическим признаком саркоидоза является неказеозная эпителиодно-клеточная гранулема. Наиболее часто подобные гранулемы обнаруживаются в легких и во внутригрудных лимфатических узлах, однако возможно поражение ткани любого органа, в том числе печени [25]. Прогрессирование саркоидного процесса в пораженном органе может сопровождаться развитием фиброза с последующим нарушением архитектоники и необратимой перестройкой структуры («сотовое легкое», ЦП). Поражение органов грудной клетки отмечается у 95% пациентов, экстрагепатальная локализация поражения – у 40–50% [26]. В одном из наблюдений у 13% больных саркоидозом зарегистрировано изолированное поражение печени без вовлечения в патологический процесс легких [27].

Частота обнаружения гранулем различной этиологии в биоптатах печени, по данным разных авторов, варьирует от 2,4 до 15% [3, 24, 28]. Саркоидоз является второй ведущей причиной гранулематозного поражения печени после первичного билиарного холангита (ПБХ) [28, 29]. Другие возможные причины гранулематозного поражения печени приведены в **табл. 1** [1, 3, 28, 29, 30–33].

В 19% биопсий печени, выполняемых при подозрении на саркоидоз, морфологическая картина не позволяет исключить наличие ПБХ, в 13% – первичного склерозирующего холангита (ПСХ), что может вызывать диагностические трудности [31]. Характерным морфологическим признаком ПСХ является феномен «луковичной шелухи» (концентрически расположенные пучки соединительной ткани вокруг пораженных желчных протоков), что не характерно для саркоидоза и ПБХ. Дифференциальная диаг-

ностика поражения печени при последних является более трудной задачей, отличительные признаки представлены в табл. 2 [3, 26, 31, 33].

Как правило, саркоидные гранулемы расположены в виде конгломератов в паренхиме и/или портальной стро-ме. Гранулемы сохраняют дискретный характер расположения, не сливаясь в границах конгломерата, и состоят из скоплений эпителиоидных клеток и единичных много-ядерных гигантских клеток, образующих центральную зо-ну; по периферии располагаются лимфоциты (преимуще-ственно CD4-положительные), макрофаги и, при увядании гранулемы, фибробласты [31]. По сравнению с гранулема-ми при ПБХ они более крупные, с четкими контурами и многочисленные. В 6% случаев саркоидные гранулемы могут сливаться, формируя крупные опухолеподобные уз-лы, занимающие до 90% поля зрения в биоптате [32]. При инструментальной визуализации такие структуры могут быть ошибочно приняты за новообразование. Гистологиче-ская картина поражения печени при саркоидозе представ-лена на рис. 1 (см. на цветной вклейке).

Поражение печени может также протекать в форме гранулематозного гепатита, ЦП, венозного тромбоза. В 21% биоптатов обнаруживаются признаки фиброза [3]. ЦП развивается у 3–6% пациентов с саркоидозом печени в результате паренхиматозного фиброза, вторичного по отношению к воспалительному гранулематозному процессу или вследствие поражения сосудов (флебит и тромбоз) [33]. Саркоидные гранулемы печени также могут приво-дить к сужению печеночных вен и стазу крови за счет эф-фекта сдавливания. Венозный стаз увеличивает риск фор-мирования тромбов в печеночных венах. В результате облитерации ветвей воротной вены гранулемами может происходить венозный стаз и тромбоз воротной вены [34].

Клиническая картина

По данным М.В. Лебедевой и соавт., в период обостре-ния клинико-лабораторные признаки поражения печени от-мечались у 38,3% больных, в период ремиссии после имму-носупрессивной терапии – только у 4,7% [35]. Наиболее часто у пациентов с доказанным саркоидным поражением печени выявляются гепатомегалия (10–20%), спленомегали-я, реже – желтуха и асцит (5%). Характерны жалобы на общую слабость, реже – тошноту, рвоту, зуд, болезненные ощущения в правом верхнем квадранте живота (<5%) [1, 28, 34, 36]. Портальная гипертензия, по данным разных авторов, возникает в 3–18% случаев [34, 36]. К редким про-явлениям саркоидоза печени относятся синдром Бадда-Киари и острая печеночная недостаточность (0,12%) [37]. Описаны единичные случаи манифестации саркоидоза с клинической картиной острой билиарной обструкции [38]. В нескольких наблюдениях саркоидное поражение печени имитировало холангит, холангиокарциному, опу-холь Клацкина; окончательный диагноз устанавливался только по результатам биопсии [39–43].

Механизмы развития некоторых клинических симпто-мов и синдромов, характерных для болезни печени, имеют при саркоидозе свои особенности. Роль в развитии желту-хи, наряду с внутripеченочными причинами холестаза, мо-жет играть внепеченочный холестаз вследствие компрес-сии внепеченочных желчных протоков увеличенными лим-фатическими узлами ворот печени. Внутripеченочная пре-синуоидальная обструкция вследствие гранулематозного поражения и тромбоз печеночных вен (как результат ком-прессии сосудов гранулемами) обуславливают развитие портальной гипертензии [28, 33, 44].

Лабораторные методы исследования

При саркоидозе отклонения в значениях ферментов печеночного профиля обнаруживаются в 35% случаев [45]. Нарушения включают в себя повышение активности сыво-роточных щелочной фосфатазы (ЩФ) (90%), аминотранс-фераз (50–70%), γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТ), уровней общего и прямого билирубина [28, 34, 36]. Примерно у 40% больных саркоидозом изменения печеночных тестов имеют другую природу, поэтому в таких случаях рекомендуется исключать наличие метаболического синдрома, злоупо-требления алкоголем, токсического поражения печени ле-карственными препаратами, вирусных гепатитов, наслед-ственных метаболических заболеваний (в первую очередь, гемохроматоза и болезни Вильсона) [28, 46]. J. Cremers и соавт. предложен алгоритм диагностики и наблюдения за пациентами с саркоидозом с изменениями печеночных ферментов (ЩФ, γ -ГТ, аспартатаминотрансферазы – АСТ, аланинаминотрансферазы – АЛТ). Степень нарушений классифицировалась следующим образом: легкая (ни один из показателей не превышает верхнюю границу нормы – ВГН – в 3 раза), средняя (один или два показателя превы-шают ВГН в 3 раза и более) и тяжелая (три или четыре по-казателя превышают ВГН в 3 раза и более). В исследова-нии показано, что средняя и тяжелая степени нарушений ассоциировались с более тяжелыми гистопатологическими изменениями при биопсии печени. Авторы пришли к выво-ду, что для пациентов с саркоидозом и изменениями пече-ночных ферментов средней и тяжелой степени проведение биопсии печени обязательно [47].

К другим лабораторным исследованиям, которые имеют особую значимость в диагностике саркоидоза, отно-сятся общий анализ крови, уровень сывороточного ионизи-рованного кальция и активность ангиотензин-превращаю-щего фермента (АПФ) в крови. Диагностическая и прогно-стическая ценность определения активности АПФ в сыво-ротке крови остается спорной. Низкая чувствительность (приблизительно 60%) [48] делает использование этого ме-тода для скрининга саркоидоза печени нецелесообразным. Возможно применение метода в качестве дополнения к ди-агнозу, поставленному клинически или гистологически [28]. В общем анализе крови могут выявляться нормохром-ная анемия, лимфопения, моноцитоз, незначительно выра-женная эозинофилия, увеличение СОЭ. Гиперкальциемия встречается у 10–20% пациентов, гиперкальциурия – у 50%. В нескольких работах показано, что гиперкальци-емия при поражении печени при саркоидозе менее выражена [49–52], по сравнению с пациентами без вовлечения печени в патологический процесс. Единой общепринятой концеп-ции, объясняющей данный феномен, в настоящее время нет. Н. Yanardag и соавт. полагают, что ключевым механиз-мом является снижение активности 25- α -гидроксилазы, ло-кализованной в пораженных гепатоцитах, вследствие чего снижается синтез 25-гидроксикальциферола и, следова-тельно, всасывание кальция в кишечнике и мобилизация его из костной ткани [53].

Инструментальные методы диагностики

Ультразвуковое исследование (УЗИ) – первый метод визуализации, который применяется у больных саркоидо-зом при наличии симптомов поражения печени. В случае диффузного гранулематозного поражения выявляются ге-терогенность паренхимы органа, крупнозернистая эхо-структура, очаги кальцификации и неровность контуров печени [54, 55]. Очаги поражения могут визуализироваться



Рис. 2. Гиподенсивный очаг в правой доле печени, кальцинат селезенки.

в виде гипо- или гиперэхогенных узлов [56]. Также при помощи УЗИ можно обнаружить расширение внутри- и/или внепеченочных желчных протоков, забрюшинную лимфаденопатию и гепатомегалию [55, 57]. Перспективным методом визуализации является УЗИ с контрастным усилением [58, 59].

При помощи компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в случае диффузного поражения печени можно выявить наличие фиброза различной степени выраженности, в том числе массивного субкапсулярного [60]. Периферические клиновидные области атрофии визуализируются в виде высоко интенсивных образований, меняющихся до изоинтенсивных при проведении контрастирования. Сочетание макрорегенераторных узлов и периферической клиновидной атрофии является важным признаком, позволяющим дифференцировать саркоидоз с другими заболеваниями печени, исключение составляет ПСХ, при котором наблюдаются такие же изменения [61]. На T2-взвешенных МР-изображениях хорошо визуализируются перипортальные утолщения в виде областей с высокой интенсивностью сигнала, однако данный признак является неспецифичным [56]. Очаги поражения печени при КТ с контрастированием выглядят как гиподенсивные образования диаметром меньше сантиметра (рис. 2, 3).

На T1-взвешенных МР-изображениях саркоидные узлы гипо- или изоинтенсивны, на T2-взвешенных МР-изображениях – гипоинтенсивны, что позволяет дифференцировать их с метастазами и воспалительными процессами, которые выглядят как гиперинтенсивные очаги [56]. При увеличении в размерах и слиянии узлы становятся гиперинтенсивными на T2-взвешенных МР-изображениях [62]. Проведение магнитно-резонансной холангиопанкреатографии позволяет исключить заболевания билиарного тракта, в том числе ПСХ [28]. Поражение желчных протоков при саркоидозе печени можно выявить при КТ в виде расширения желчных протоков и на МРТ в виде утолщения стенок желчных протоков [57, 63].

В диагностически сложных случаях, когда по данным методов визуализации нельзя достоверно судить о происхождении объемных образований печени и необходимо исключить наличие первичной опухоли и/или метастазов, помощь может оказать диагностическая лапароскопия с биопсией. При лапароскопии можно обнаружить множественные узелки по поверхности органа, в случае же массивного гранулематозного поражения поверхность печени выглядит неровной и бугристой вследствие множественных субкапсулярно расположенных узлов, размер которых может достигать 3–4 см [64].

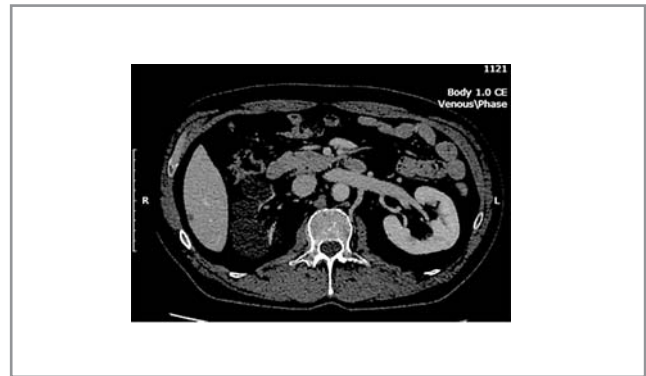


Рис. 3. Гиподенсивный очаг в субкапсулярной зоне правой доли печени.

У больных с саркоидным поражением печени с целью оценки выраженности фиброза возможно применение эластометрии [65].

Диагностические критерии

Поскольку клинические проявления поражения печени при саркоидозе неспецифичны и серологические маркеры также не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью, ключевая роль в выявлении саркоидоза печени принадлежит биопсии [1, 34]. Биопсия важна не только для подтверждения диагноза, но и для исключения альтернативных причин поражения печени, таких как неалкогольная жировая болезнь печени, негативный по антимитохондриальным антителам (АМА) ПБХ, ПСХ мелких желчных протоков и лекарственный гепатит. Показано, что примерно у 40% пациентов с системным саркоидозом и изменениями печеночных ферментов выявляются другие хронические заболевания печени, чаще всего – неалкогольная жировая болезнь печени и токсическое поражение печени лекарственными препаратами [28]. Трансъюгулярная биопсия печени с измерением градиента портального венозного давления позволяет выявить пациентов с пресинуoidalной портальной гипертензией или портальной гипертензией вследствие ЦП. Данный метод имеет преимущества перед технически более простой и дешевой чрескожной пункционной биопсией, поскольку пациенты с саркоидозом печени могут иметь нормальный печеночный венозный градиент давления и, в то же время, признаки портальной гипертензии – внутрипеченочные венозные коллатерали, выявляемые при ангиографии [46]. Алгоритм диагностики и лечения саркоидоза печени, предложенный в 2015 г. E. Moradesi и соавт., представлен на рис. 4 [28].

Наиболее сложной задачей, с которой сталкивается специалист в процессе диагностического поиска при гранулематозном поражении печени, является необходимость отличать саркоидное поражение печени от такового при ПБХ. Дополнительным фактором, затрудняющим дифференциальную диагностику поражения печени при саркоидозе и ПБХ, является наличие в 5–10% случаев АМА-негативного варианта последнего [34, 36, 46]. Более того, описаны случаи саркоидоза с наличием положительных АМА [66, 67]. Приведенные выше патоморфологические признаки позволяют прийти к верному диагнозу. Иногда картина поражения печени не укладывается в паттерн того или иного заболевания. Так, за последние годы описаны несколько десятков случаев своеобразного overlap-синдрома, характеризующихся сочетанием саркоидоза и первичного билиарного холангита [66, 68–77].



Рис. 4. Алгоритм диагностики и лечения саркоидоза печени (по E. Modaresi и соавт., 2015 [28]).

ASMA – антитела к гладкой мускулатуре, ANA – антинуклеарные антитела, anti-LKM-1 – антитела к микросомам печени и почек типа 1, anti-SLA – антитела к растворимому антигену печени.

Прогноз

Большинство авторов сходятся во мнении, что поражение печени при саркоидозе редко определяет прогноз заболевания [1, 3, 28, 36]. Тем не менее частота развития ЦП при саркоидозе достигает 3–6%. Прединдикторы развития ЦП в настоящее время неизвестны.

Лечение

В настоящее время общепринятые протоколы лечения саркоидоза печени отсутствуют [78]. Один из наиболее сложных вопросов, с которым сталкиваются врачи при лечении больных саркоидозом с поражением печени, – показания к началу иммуносупрессивной терапии или ее интенсификации. Продemonстрировано, что у большинства бессимптомных пациентов, не получавших иммуносупрессивную терапию и имевших незначительно выраженные отклонения лабораторных показателей функции печени, происходила их спонтанная нормализация. Лекарственные средства, применяемые в терапии саркоидоза печени, включают в себя системные глюкокортикостероиды (ГКС), урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), азатиоприн, метотрексат, ингибиторы ФНО- α [34, 46, 79]. Трансплантация печени проводится при неэффективности лекарственной терапии с формированием терминальной печеночной недостаточности.

Хотя роль ГКС как первой линии терапии саркоидоза легких общепризнана, данные, подтверждающие их эффективность при поражении печени, ограничены [28, 34, 36, 46]. В одной из работ показано, что преднизолон в дозе 30–60 мг/сут уменьшает клинические симптомы, ассоциированные с холестазом (тошнота, рвота, зуд, общая слабость, абдоминальная боль), улучшает показатели фермен-

тов печеночного профиля и даже уменьшает гепатомегалию, но не уменьшает портальную гипертензию и не предотвращает прогрессирование заболевания, что подтверждено при помощи серийных биопсий [34]. Обосновано применение будесонида, особенностями фармакокинетики которого являются наличие эффекта первого прохождения и аккумуляция в ткани печени, что делает применение препарата целесообразным при саркоидозе с преимущественным поражением указанного органа [28, 29, 79].

УДХК применяется у пациентов с саркоидозом печени при наличии синдрома хронического холестаза [80–84]. Продemonстрировано, что при ежедневном применении УДХК в дозе 10 мг/кг массы тела происходят достоверное уменьшение выраженности симптомов и нормализация значений печеночных ферментов [29]. J. Cremers и соавт. полагают, что, несмотря на отсутствие гистологических улучшений, УДХК позволяет отсрочить возникновение осложнений за счет торможения прогрессирования заболевания [47]. Авторы рекомендуют назначение УДХК при наличии у пациента повышенного уровня печеночных ферментов (≥ 2 ВГН) и поражения печени по данным биопсии, контроль ответа на терапию проводится путем определения уровней печеночных тестов, при отсутствии ответа рекомендуется назначение преднизолона [80]. Ретроспективное когортное исследование G. Bakker и соавт. поддерживает эмпирическое назначение УДХК в качестве препарата первой линии для лечения саркоидоза печени, особенно пациентам с жалобами на зуд [79]. В настоящее время нет исследований, которые бы прямо сравнивали эффективность УДХК и системных ГКС.

Опыт использования азатиоприна при лечении саркоидоза печени ограничен. По данным ряда авторов, отмечались нормализация печеночных ферментов и уменьшение симптомов [86, 87]. Азатиоприн назначается в дозировке

50–150 мг/сут, возможны побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и печени, поражение слизистых оболочек, гематологические изменения [83].

Применение метотрексата при саркоидном поражении печени показало, что потенциальный риск лекарственного поражения нередко превышает ожидаемую пользу. Так, риск развития ЦП при лечении метотрексатом больных саркоидозом легких составляет 14% [28]. Не рекомендуется назначать препарат пациентам с фиброзом печени саркоидной этиологии из-за возможного профиброгенного эффекта метотрексата [29, 36].

В последние годы получены данные об эффективности применения лефлуномида [4, 28]. Меньшая его гепатотоксичность по сравнению с метотрексатом позволяет обсуждать возможность безопасного применения при саркоидозе с поражением печени [85].

В лечении больных саркоидозом эффективность также продемонстрировали моноклональные антитела к ФНО- α : инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб [34]. Наиболее полно изучено действие инфликсимаба. М. Judson и соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании показали эффективность препарата в комбинации с ГКС в лечении внелегочного саркоидоза, в том числе саркоидоза печени [45]. К. Ulbricht и соавт. описали исчезновение гранулем в печени и других клинических признаков саркоидоза во время терапии преднизолоном и инфликсимабом [87]. J. Doty и соавт. отметили улучшение состояния у 10 пациентов с резистентностью к традиционной терапии, в том числе у одного пациента с саркоидозом печени [88]. S. Saleh и соавт. отметили положительную динамику состояния у трех пациентов с саркоидозом печени, однако у одного пациента спустя 2 мес после завершения терапии вновь появились симптомы заболевания [89]. Основным риском при применении инфликсимаба являются инфекционные осложнения, в том числе реактивация туберкулеза [90]; также возможно возникновение лекарственной волчанки, побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и печени, гематологических и канцерогенных побочных эффектов [91].

Несмотря на отсутствие общепринятых международных протоколов лечения саркоидоза печени, E. Modaresi и соавт. предложен описанный выше алгоритм диагностики и лечения пациентов с саркоидным поражением печени [28]. При отсутствии очаговых поражений печени по данным визуализационных методов (КТ, МРТ) рекомендовано проведение трансъюгулярной биопсии печени, с последующим решением вопроса об объеме требуемой иммуносупрессивной терапии.

Трансплантация печени является единственно возможным вариантом лечения при развитии декомпенсированного ЦП. Такая операция у больных саркоидозом выполняется достаточно редко – ее доля составляет всего 0,01% от общего числа трансплантаций органа [47]. Выживаемость трансплантата и пациентов при саркоидозе эквивалентна выживаемости при другой этиологии поражения печени [27, 92, 93]. Описаны случаи рецидива саркоидоза в трансплантате [94, 95]. Пятилетняя выживаемость больных саркоидозом с пересаженной печенью в исследовании J. Cremers составляла 60% [47].

Заключение

Несмотря на большое количество публикаций и исследований, посвященных проблеме саркоидного поражения печени, консенсус по тактике ведения пациентов не достигнут. Не раскрыты механизмы нарушения кальциевого гомеостаза при вовлечении в патологический процесс печени, недостаточно сведений о предикторах развития поражения органа у больных саркоидозом. Данные обстоятельства обуславливают необходимость дальнейших исследований. Растущее количество публикаций с описанием клинических случаев вариантов форм заболевания (сочетание клинико-лабораторных признаков саркоидоза и первичного билиарного холангита, саркоидоза и аутоиммунного гепатита) открывает перед исследователями новые горизонты в изучении саркоидоза как системного заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мухин Н.А., редактор. Саркоидоз. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС; 2009: 54 [Mukhin NA, editor. *Sarkoidoz. Klinicheskie rekomendatsii* [Sarcoidosis. Clinical guidelines]. Moscow: IMA-PRESS; 2009: 54 (In Russ.)].
2. Kahi CJ, Saxena R, Temkit M. Hepatobiliary disease in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasculitis Diffuse Lung Dis.* 2006;23(2):117-23.
3. Визель А.А., Амиров Н.Б. Саркоидоз и поражение органов системы пищеварения. *Вестник современной клинической медицины.* 2010;(1):43-50 [Vizel' AA, Amirov NB. Sarcoidosis and organ damage in the digestive system. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Meditsiny.* 2010;(1):43-50 (In Russ.)].
4. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet.* 2014;383(9923):1155-67. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60680-7
5. Hardman T, Sharma R, Dubrey S, Shah S. Sarcoidosis: the links between epidemiology and aetiology. *Postgrad Med J.* 2014;90(1068):582-9. doi: 10.1136/postgradmedj-2014-132584
6. Dumas O, Abramovitz L, Wiley AS, Cozier YC, Camargo CA Jr. Epidemiology of sarcoidosis in a prospective cohort study of U.S. women. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(1):67-71. doi: 10.1513/AnnalsATS.201508-568BC
7. Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации. *Вестник современной клинической медицины.* 2017;(5):66-73 [Vizel' AA, Vizel' IYu, Amirov NB. Epidemiology of sarcoidosis in the Russian Federation. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Meditsiny.* 2017;(5):66-73 (In Russ.)]. doi: 10.20969/VSKM.2017.10(5).66-73
8. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Kostov B, Sisó-Almirall A, Bosch X, Buss D, Trilla A, Stone JH, Khamashta MA, Shoenfeld Y. Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2015;14(8):670-9. doi: 10.1016/j.autrev.2015.03.008
9. Hillerdal G, Nöu E, Osterman K, Schmekel B. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130(1):29-32.
10. Sawahata M, Sugiyama Y, Nakamura Y, Nakayama M, Mato N, Yamawata H, Bando M. Age-related and historical changes in the clinical characteristics of sarcoidosis in Japan. *Respir Med.* 2015;109(2):272-8. doi: 10.1016/j.rmed.2014.12.012
11. Holmes J, Lazarus A. Sarcoidosis: extrathoracic manifestations. *Dis Mon.* 2009;55:675-92. doi: 10.1016/j.disamonth.2009.05.002
12. Baughman R, Baughman RP, Teirstein AS, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1885-9. doi: 10.1164/ajrcm.164.10.2104046
13. Scadding J. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br Med J.* 1961;2(5261):1165-72.
14. Терпигорев С.А., Эльзейн Б.А., Верещагина В.М. и др. Саркоидоз и проблемы его классификации. *Вестник Российской медицинской*

- академии наук. 2012;(5):30-7 [Terpigorev SA, El'zein BA, Vereshchagina VM, et al. Sarcoidosis and its classification problems. *Vestnik Rossijskoi Meditsinskoi Akademii Nauk*. 2012;(5):30-7 (In Russ.)].
15. Maddrey WC, Johns CJ, Boitnott JK, Iber FL. Sarcoidosis and chronic hepatic disease: a clinical and pathologic study of 20 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1970;49(5):375-95. doi: 10.1097/00005792-197009000-00002
 16. Culver D. Sarcoidosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012;32(4):487-511. doi: 10.1016/j.iaac.2012.08.005
 17. Zissel G, Prasse A, Müller-Quernheim J. Immunologic response of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(4):390-403. doi: 10.1055/s-0030-1262208
 18. Lazarus A. Sarcoidosis: epidemiology, etiology, pathogenesis, and genetics. *Dis Mon*. 2009;55(11):649-60. doi: 10.1016/j.disamonth.2009.04.008
 19. Chen E, Moller D. Etiology of sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2008;29(3):365-77. doi: 10.1007/s12016-015-8481-z
 20. Suzuki Y, Uchida K, Takemura T. Propionibacterium acnes-derived insoluble immune complexes in sinus macrophages of lymph nodes affected by sarcoidosis. *PLoS One*. 2018;13(2). Accessed Nov 5, 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0192408
 21. Vihlborg P, Bryngelsson IL, Andersson L, Graff P. Risk of sarcoidosis and seropositive rheumatoid arthritis from occupational silica exposure in Swedish iron foundries: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2017;7:1-7. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016839
 22. Лопаткина Т.Н., Пономарев А.Б., Попова Е.Н. и др. Интерферон-индуцированный (лекарственный) саркоидоз. *Клиническая фармакология и терапия*. 2008;(5):45-8 [Lopatkina TN, Ponomarev AB, Popova EN, et al. Interferon-induced (drug) sarcoidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2008;(5):45-8 (In Russ.)].
 23. Alazemi S. Interferon-induced sarcoidosis. *Int J Clin Pract*. 2006;60(2):201-11. doi: 10.1111/j.1742-1241.2005.00651.x
 24. Fiel MI, Shukla D, Saraf N. Development of hepatic granulomas in patients receiving pegylated interferon therapy for recurrent hepatitis C virus post liver transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2008;10:184-9. doi: 10.1111/j.1399-3062.2007.00258.x
 25. Lamps L. Hepatic granulomas. A review with emphasis on infectious cause. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139:867-75. doi: 10.5858/arpa.2014-0123-RA
 26. Costabel U, Hunninghake G. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur Respir J*. 1999;14(4):735-7.
 27. Kennedy P, Zakaria N, Modawi SB, Papadopoulou AM, Murray-Lyon I, du Bois RM, Jervoise N, Andreyev H, Devlin J. Natural history of hepatic sarcoidosis and its response to treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18(7):721-6. doi: 10.1097/01.meg.0000223911.85739.38
 28. Modaresi E, Culver D, Plesec T, John B. Clinical presentation and protocol for management of hepatic sarcoidosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(3):349-58. doi: 10.1586/17474124.2015.958468
 29. Drebber U, Drebber U, Kasper HU, Ratering J, Wedemeyer I, Schirmacher P, Dienes HP, Odenthal M. Hepatic granulomas: histological and molecular pathological approach to differential diagnosis – a study of 442 cases. *Liver Int*. 2008;28(6):828-34. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01695.x
 30. Dourakis SP, Saramadou R, Alexopoulou A. Hepatic granulomas: a 6-year experience in a single center in Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(2):101-4. doi: 10.1097/01.meg.0000243882.09820.d2
 31. Lewis J. Histopathology of granulomatous liver disease. *Clin Liv Dis*. 2018;11(3):77-80. doi: 10.1002/cld.695
 32. Yee AM. Sarcoidosis: rheumatology perspective. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(2):334-56. doi: 10.1016/j.berh.2016.07.001
 33. Tadros M, Forouhar F, Wu G. Hepatic sarcoidosis. *J Clin Transl Hepatol*. 2013;2:87-93. doi: 10.14218/JCTH.2013.00016
 34. Karagiannidis A, Karavalaki M, Koulaouzidis A. Hepatic sarcoidosis. *Ann Hepatol*. 2006;5(4):251-6.
 35. Лебедева М.В., Попова Е.Н., Пономарев А.Б. и др. Внепеченочные проявления саркоидоза. *Врач*. 2011;(3):43-5 [Lebedeva MV, Popova EN, Ponomarev AB, et al. Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. *Vrach*. 2011;(3):43-5 (In Russ.)].
 36. Dulai PS, Rothstein RI. Disseminated Sarcoidosis Presenting as Granulomatous Gastritis. A Clinical Review of the Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of Sarcoidosis. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(5):367-74. doi: 10.1097/MCG.0b013e318247106b
 37. Mueller S. Extrapulmonary sarcoidosis primarily diagnosed in the liver. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:1003-8. doi: 10.3748/wjg.v13.i17.2504
 38. Greenwood R. Atypical Presentation of Hepatic Sarcoidosis. *Hawaii J Med Public Health*. 2013;72(9):55.
 39. Farooq PD, Potosky DR. The Klatskin Tumor That Wasn't: An Unusual Presentation of Sarcoidosis. *ACG Case Rep J*. 2016;3(4):1-4. doi: 10.14309/crj.2016.114
 40. Gaduputi V. Extrahepatic Biliary Obstruction: An Unusual Presentation of Hepatic Sarcoidosis. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2015;8:19-22. doi: 10.4137/CGast.S22809
 41. Rezeig MA, Fashir BM. Biliary tract obstruction due to sarcoidosis: a case report. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(3):527-8.
 42. Suzuki I, Zenichi M, Shinpei F, Yoshinao T, Chinatsu T, Tadashi K, Masahiro I, Atsushi S. Hepatic Sarcoidosis Mimicking Hilar Cholangiocarcinoma: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Gastroenterol*. 2011;5(1):152-8. doi: 10.1159/000323546
 43. Menias CO, Surabhi VR, Prasad SR, Wang HL, Narra VR, Chintapalli KN. Mimics of Cholangiocarcinoma: Spectrum of Disease. *RadioGraphics*. 2008;28(4):1115-29. doi: 10.1148/rg.284075148
 44. Philips CA, Kalal CR, Kumar A. Sarcoidosis Presenting as Acute on Chronic Liver Failure – Report of the First Case. *Med Sci*. 2016;5(2):655-65. doi: 10.5455/medscience.2015.04.8325
 45. Judson M, Baughman RP, Costabel U, Flavin S, Lo KH, Kavuru MS, Drent M. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *Eur Respir J*. 2008;31(6):1189-96. doi: 10.1183/09031936.00051907
 46. Ayyala U, Padilla M. Diagnosis and treatment of hepatic sarcoidosis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2006;9(6):475-83.
 47. Cremers J, Drent M, Baughman RP, Wijnen PA, Koek GH. Therapeutic approach of hepatic sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18(5):472-87. doi: 10.1097/MCP.0b013e3283541626
 48. Syed U, Alkhawam H, Bakhit M, Ching Companioni R, Walfish A. Hepatic sarcoidosis: pathogenesis, clinical context, and treatment options. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(9):1025-30. doi: 10.1080/00365521.2016.1177856
 49. Baughman R. Sarcoidosis usual and unusual manifestations. *Chest*. 1988;94:165-70.
 50. Sharma OP. Vitamin D, calcium, and sarcoidosis. *Chest*. 1996;109:535-9.
 51. Inui N, Murayama A. Correlation between 25-hydroxyvitamin D3 1-alpha-hydroxylase gene expression in alveolar macrophages and the activity of sarcoidosis. *Am J Med*. 2001;110:687-93.
 52. Ackermann D. Hypercalcemia in sarcoidosis-case report, prevalence, pathophysiology and therapeutic options. *Ther Umsch*. 2007;64:281-6. doi: 10.1024/0040-5930.64.5.281
 53. Yanardag H, Pehlivan M, Bilir M, Tetikurt C. Clinical Features and Prognostic Significance of Liver Involvement in Sarcoidosis. *Eur Respir Pulmon Dis*. 2016;2(1):26-9. doi: 10.4081/monaldi.2017.893
 54. Kessler A, Mitchell D, Israel H, Goldberg B. Hepatic and splenic sarcoidosis: ultrasound and MR imaging. *Abdom Imaging*. 1993;18(2):159-63.
 55. Ebert E, Kierson M, Hagspiel K. Gastrointestinal and hepatic manifestations of sarcoidosis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(12):3184-92. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02202.x
 56. Gezer N, Başara I, Altay C, Harman M, Rocher L, Karabulut N, Seçil M. Abdominal sarcoidosis: cross-sectional imaging findings. *Diagn Interv Radiol*. 2015;21(2):111-7. doi: 10.5152/dir.2014.14210
 57. Karaosmanoğlu A, Onur MR, Saini S, Taberi A, Karcaaltincaba M. Imaging of hepatobiliary involvement in sarcoidosis. *Abdom Imaging*. 2015;40(8):3330-7. doi: 10.1007/s00261-015-0533-6
 58. Tana C, Dietrich C, Schiavone C. Hepatosplenic sarcoidosis: contrast-enhanced ultrasound findings and implications for clinical practice [WEB resouce]. *Biomed Res Int*. 2014:926203. Accessed November 5, 2018. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/926203/>. doi: 10.1155/2014/926203

59. Grzelak P. Diagnostic potential of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the assessment of spleen and liver granulomas in the course of sarcoidosis. *Pneumonol Alergol Pol.* 2013;81(5):424-8.
60. Naschitz J, Enat R, Yeshurun D, Eisenberg D, Baruch Y, Bassan L, Miseselevitch I, Boss JH. Massive subcapsular fibrosis of the liver: ultrasonic and computed tomographic characteristics. *J Clin Gastroenterol.* 1991;13(2):470-4.
61. Ferreira A, Ramalho M, de Campos RO, Heredia V, Roque A, Vaidean G, Semelka RC. Hepatic sarcoidosis: MR appearances in patients with chronic liver disease. *Magn Reson Imaging.* 2013;31(3):432-8. doi: 10.1016/j.mri.2012.08.005
62. Jung G, Brill N, Poll LW, Koch JA, Wettstein M. MRI of hepatic sarcoidosis: large confluent lesions mimicking malignancy. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(1):171-3. doi: 10.2214/ajr.183.1.1830171
63. Warshauer D, Dumbleton SA, Molina PL, Yankaskas BC, Parker LA, Woosley JT. Abdominal CT findings in sarcoidosis: radiologic and clinical correlation. *Radiology.* 1994;192(1):93-8. doi: 10.1148/radiology.192.1.8208972
64. Saito H, Ohmori M, Iwamuro M, Tanaka T, Wada N, Yasunaka T, Takaki A. Hepatic and gastric involvement in a case of systemic sarcoidosis presenting with rupture of esophageal varices. *Intern Med.* 2017;56(19):2583-8. doi: 10.2169/internalmedicine.8768-16
65. Heinle R, Chang C. Diagnostic criteria for sarcoidosis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(5):383-7. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.035
66. Stanca CM, Fiel MI, Allina J, Caracta CF, Odin JA. Liver failure in an antimitochondrial antibody-positive patient with sarcoidosis: primary biliary cirrhosis or hepatic sarcoidosis? *Semin Liver Dis.* 2005;25:364-70. doi: 10.1055/s-2005-916327
67. Gur C, Lalazar G, Doviner V, Lalazar G, Doviner V, Fridlender ZG, Molcho V, Abu-Much S, Shalit M, Elinav E. Late-onset sarcoidosis after liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41:329-32. doi: 10.1097/01.mcg.0000212653.51397.f6
68. Kishor Turner ML, Borg BB, Kleiner DE, Cowen EW. Cutaneous sarcoidosis and primary biliary cirrhosis: A chance association or related diseases? *J Am Acad Dermatol.* 2007;38(2):326-35. doi: 10.1016/j.jaad.2007.07.031
69. Koulentaki M, Ioannidou D, Stefanidou M, Maraki S, Drigiannakis I, Dimoulios P. Dermatological manifestations in primary biliary cirrhosis patients: a case control study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:541-6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00423.x
70. Sherman S, Nieland N, van Thiel D. Sarcoidosis and primary biliary cirrhosis: coexistence in a single patient. *Dig Dis Sci.* 1988;33:368-74.
71. Leff JA, Ready JB, Repetto C, Goff JS, Schwarz M. Coexistence of primary biliary cirrhosis and sarcoidosis. *West J Med.* 1990;153:439-41.
72. Asvesti C, Hadziyannis SJ, Papadopoulos S, Giakoumoglou T, Hadziolou E, Trichia E. Sweat gland carcinoma in a patient with sarcoidosis and primary biliary cirrhosis. *Dermatology.* 1994;189:198-202.
73. Keefe EB. Sarcoidosis and primary biliary cirrhosis: literature review and illustrative case. *Am J Med.* 1987;83:977-80.
74. Harrington AC, Fitzpatrick JE. Cutaneous sarcoid granulomas in a patient with primary biliary cirrhosis. *Cutis.* 1992;49:271-4.
75. Jardine DL, Chambers ST, Hart DJ, Chapman BA. Primary biliary cirrhosis presenting with granulomatous skin lesions. *Gut.* 1994;35:564-6.
76. Hughes P, McGavin CR. Sarcoidosis and primary biliary cirrhosis with coexisting myositis. *Thorax.* 1997;52:201-2.
77. Попова Е.Н., Некрасова Т.П., Танащук Е.Л. и др. Вариантная форма аутоиммунного гепатита/первичного билиарного цирроза в сочетании с генерализованным саркоидозом. *Доказательная гастроэнтерология.* 2017;(3):51-9 [Popova EN, Nekrasova TP, Tanashchuk EL, et al. A variant form of autoimmune hepatitis / primary biliary cirrhosis in combination with generalized sarcoidosis. *Dokazatel'naya gastroenterologiya.* 2017;(3):51-9 (In Russ.)].
78. Al-Kofahi K, Korsten P, Ascoli C, Virupannavar S, Mirsaeidi M, Chang I, Qaqish N, Sakeetkoo LA, Baughman RP, Sweiss NJ. Management of extrapulmonary sarcoidosis: challenges and solutions. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:1623-34. doi: 10.2147/TCRM.S74476
79. Bakker G, Haan Y, Maillette de Buy Wenniger L, Beuers U. Sarcoidosis of the liver: to treat or not to treat? *Neth J Med.* 2012;70(8):349-56.
80. Cremers J, Drent M, Driessen A, Nieman F, Wijnen P, Baughman R, Koek G. Liver-test abnormalities in sarcoidosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(1):17-24. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834c7b71
81. Alenezi B, Lamoureux E, Alpert L, Szilagyi A. Effect of ursodeoxycholic acid on granulomatous liver disease due to sarcoidosis. *Dig Dis Sci.* 2005;50(1):196-200.
82. Baratta L, Cascino A, Delfino M, Giorgino F, Vitolo D, Laganà B, Urani C, Rossi Fanelli F. Ursodeoxycholic acid treatment in abdominal sarcoidosis. *Dig Dis Sci.* 2000;45(8):1559-62.
83. Baughman R, Lynch J. Difficult treatment issues in sarcoidosis. *J Intern Med.* 2003;253(1):41-5.
84. Bécheur H, Dall'osto H, Chatellier G, Charton-Bain MC, Aubertin JM, Attar A, Bloch F, Petite JP. Effect of ursodeoxycholic acid on chronic intrahepatic cholestasis due to sarcoidosis. *Dig Dis Sci.* 1997;42(4):789-91.
85. Heuman D. Hepatoprotective properties of ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* 1993;104(6):1865-70.
86. Wan Y. TPMT testing before azathioprine therapy? *Drug Ther Bull.* 2009;47(1):9-12. doi: 10.1136/dtb.2008.12.0033
87. Ulbricht K, Stoll M, Bierwirth J, Witte T, Schmidt RE. Successful tumor necrosis factor alpha blockade treatment in therapy-resistant sarcoidosis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(12):3542-3. doi: 10.1002/art.11357
88. Doty J, Mazur J, Judson M. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest.* 2005;127(3):1064-71. doi: 10.1378/chest.127.3.1064
89. Saleh S, Ghodsian S, Yakimova V, Henderson J, Sharma OP. Effectiveness of infliximab in treating selected patients with sarcoidosis. *Respir Med.* 2006;100(11):2053-9. doi: 10.1016/j.rmed.2006.02.017
90. Denys B, Bogaerts Y, Coenegrachts K, De Vriese A. Steroid-resistant sarcoidosis: is antagonism of TNF-alpha the answer? *Clin Sci (Lond).* 2007;112(5):281-9. doi: 10.1042/CS20060094
91. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J Suppl.* 2001;32:56-68.
92. Cengiz C, Rodriguez-Davalos M, de Boccardo G, Fiel MI, Rodriguez-Laiz G, Kovacevic M, Emre S, Schiano T. Recurrent hepatic sarcoidosis post-liver transplantation manifesting with severe hypercalcemia: a case report and review of the literature. *Liver Transpl.* 2005;11(12):1611-4. doi: 10.1002/lt.20626
93. Bilal M, Satapathy S, Ismail M, Vanatta J. Long-Term Outcomes of Liver Transplantation for Hepatic Sarcoidosis: A Single Center Experience. *J Clin Exp Hepatol.* 2016;6(2):94-9. doi: 10.1016/j.jceh.2016.02.005
94. Lipson E, Fiel M, Florman S, Korenblat K. Patient and graft outcomes following liver transplantation for sarcoidosis. *Clin Transplant.* 2005;19(4):487-91. doi: 10.1111/j.1399-0012.2005.00372.x
95. Casavilla F, Gordon R, Wright H. Clinical course after liver transplantation in patients with sarcoidosis. *Ann Intern Med.* 1993;118(11):865-66.

Поступила 16.12.2018