

# Поражение печени у больных системной красной волчанкой

А.П. Панова<sup>1</sup>, В.Г. Авдеев<sup>1</sup>, Т.Н. Краснова<sup>1,2</sup>, Т.П. Розина<sup>1,2</sup>, Е.П. Павликова<sup>1</sup>, О.А. Георгина<sup>1</sup>, А.Л. Филатова<sup>1,2</sup>, Е.Н. Борисов<sup>1</sup>, П.И. Новиков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, 1  
<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>Lomonosov Moscow State University 119991, Russian Federation, Moscow, Leninskie Gory, 1  
<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Контакты:** Панова Александра Павловна, [panova.ap@yandex.ru](mailto:panova.ap@yandex.ru)

**Contacts:** Aleksandra Panova, [panova.ap@yandex.ru](mailto:panova.ap@yandex.ru)

**Поступила** 28.01.2020  
**Принята** 16.03.2021

Поражение печени у больных системной красной волчанкой (СКВ) встречается часто и в большинстве случаев протекает бессимптомно, что затрудняет своевременную диагностику. Вместе с тем уточнение его причин имеет важное значение для определения лечебной тактики и прогноза заболевания.

**Цель** исследования — охарактеризовать особенности поражения печени у больных СКВ и выявить наиболее значимые клинико-лабораторные параметры для дифференциального диагноза волчаночного гепатита.

**Материалы и методы.** В исследование включены 313 больных СКВ, наблюдавшихся в Клинике ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е. М. Тареева ФГБУ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) в период с 2001 по 2019 г. Диагноз СКВ был верифицирован на основании критериев Американской коллегии ревматологов (1997 г.). Обследование всех пациентов включало общий, биохимический, иммунологический анализы крови и ультразвуковое исследование органов брюшной полости. У 13 пациентов было выполнено исследование профиля печеночных аутоантител (ASMA, anti-LKM-1, LC-1, SLA-LP, AMA-M2), у 4 — магнитно-резонансная холангиопанкреатография, у 6 — биопсия печени.

**Результаты.** Признаки поражения печени у больных СКВ были представлены повышением активности ферментов цитолиза и/или холестаза в 58 (18,5%) случаях. У 4 (1,3%) больных диагностирован хронический вирусный гепатит С. Диагноз лекарственного гепатита был установлен у 17 (5,4%) пациентов. Аутоиммунные заболевания печени были выявлены у 2 (0,6%) больных. У 2 (0,6%) пациентов поражение печени было связано с тромботической микроангиопатией (при атипичном гемолитико-уремическом синдроме, наследственной тромбофилии). В 15 (4,8%) случаях наиболее вероятным был диагноз неалкогольной жировой болезни печени. Волчаночный гепатит был наиболее вероятной причиной поражения печени у 18 (5,7%) больных.

**Выводы.** Для проведения дифференциального диагноза при выявлении признаков поражения печени у больных СКВ требуется оценка факторов риска развития различных заболеваний печени, возраста пациентов, давности и уровня повышения активности ферментов цитолиза и/или холестаза, степени активности СКВ, наличия ультразвуковых признаков стеатоза печени и вторичного антифосфолипидного синдрома.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, волчаночный гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, антифосфолипидный синдром

**Для цитирования:** Панова АП, Авдеев ВГ, Краснова ТН, Розина ТП, Павликова ЕП, Георгина ОА, Филатова АЛ, Борисов ЕН, Новиков ПИ. Поражение печени у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2): 164–172.

## LIVER INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Aleksandra P. Panova<sup>1</sup>, Vladimir G. Avdeev<sup>1</sup>, Tatiana N. Krasnova<sup>1,2</sup>, Teona P. Rozina<sup>1,2</sup>, Elena P. Pavlikova<sup>1</sup>, Olga A. Georginova<sup>1</sup>, Anna L. Filatova<sup>1,2</sup>, Evgeniy N. Borisov<sup>1</sup>, Pavel I. Novikov<sup>2</sup>

Liver involvement in systemic lupus erythematosus is common and in most cases clinical course is asymptomatic, that makes diagnosis difficult. Determination of the cause of the liver involvement is important to select treatment and to evaluate the prognosis of the disease.

The **aim** of the research was to characterize the clinical features of liver involvement in patients with systemic lupus erythematosus and identify the most significant clinical and laboratory parameters for the differential diagnosis of lupus hepatitis.

**Materials and methods.** The study included 313 patients with systemic lupus erythematosus observed in the E.M. Tareev Clinic of Rheumatology, Internal Medicine and Occupational Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) in the period from 2001 to 2019. The verification of diagnosis of systemic lupus erythematosus was based on the criteria of the American College of Rheumatology (1997). Patients examination included complete blood count, biochemical and immunological blood tests and an abdominal ultrasonography. In 13 cases hepatic autoantibodies (ASMA, anti-LKM-1, LC-1, SLA-LP, AMA-M2) were analyzed, in 4 — magnetic resonance cholangiopancreatography and in 6 — liver biopsy were made.

**Results.** Liver involvement were represented by an increase of liver enzymes in 58 (18.5%) cases. Chronic viral hepatitis C was diagnosed in 4 (1.3%) patients. Drug-induced hepatitis was found in 17 (5.4%) patients. Autoimmune liver diseases occurred in 2 (0.6%) patients. In 2 (0.6%) patients, liver damage was associated with thrombotic microangiopathy (atypical hemolytic uremic syndrome, hereditary thrombophilia). In 15 (4.8%) cases, the most likely diagnosis was NAFLD. Lupus hepatitis was the most likely cause in 18 (5.7%) patients. Differential diagnosis in cases of liver involvement in patients with systemic lupus erythematosus requires assessment of risk factors for various liver diseases, age of the patients, level of liver enzymes, lupus activity, ultrasound signs of liver steatosis and secondary antiphospholipid syndrome.

Determining the cause of the liver involvement for the patients with the systemic lupus erythematosus allows establishing better treatment tactic and improvement of the prognosis.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, lupus hepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, antiphospholipid syndrome

**For citation:** Panova AP, Avdeev VG, Krasnova TN, Rozina TP, Pavlikova EP, Georginova OA, Filatova AL, Borisov EN, Novikov PI. Liver involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):164–172 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-164-172

Системная красная волчанка (СКВ) – наиболее частое заболевание из группы диффузных болезней соединительной ткани, характеризующееся широким спектром изменений различных органов. Поражение печени (ПП) различного генеза у больных СКВ встречается в 18,6–100% случаев [1–5]. Для него характерно клинически бессимптомное увеличение активности ферментов цитолиза и/или холестаза, обнаруживаемое случайно при плановом обследовании пациентов. Наиболее частыми вариантами поражения печени у больных СКВ являются лекарственные гепатиты (7,5–17,3%), вирусные гепатиты (В, С, цитомегаловирусные) (1,2–7%), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) (1,2–10%), алкогольная болезнь печени (0–0,8%), аутоиммунные заболевания печени (0,8–20%) [1–6].

Поражение печени, ассоциированное с СКВ (волчаночный гепатит (ВГ)), по результатам исследований, проведенных в 1960–1980-х гг., встречалось в 10–23,5% случаев [1, 2]. По данным исследований, выполненных после 2000 г., частота ВГ составляет 3–9,3% от всех случаев СКВ [3–8]. У больных СКВ с вторичным антифосфолипидным синдромом (АФС) описаны случаи развития венооклюзионной болезни печени, инфаркта печени, тромбозов печеночных вен и синдрома Бадда – Киари, HELLP-синдрома [9–12].

Уточнение причины поражения печени у пациентов с СКВ имеет решающее значение для определения лечебной тактики и прогноза. Особенно важно выявление аутоиммунных заболеваний печени, которые при СКВ имеют агрессивное течение с быстрым развитием цирроза печени [13]. В связи с длительно проводимой терапией глюкокортикоидами (ГК) у пациентов с СКВ повышен риск развития и прогрессирования НАЖБП [14]. Значительные сложности представляет верификация ВГ, что связано с отсутствием диагностических критериев этого заболевания [3, 4, 5].

Проведение дифференциального диагноза затруднено, поскольку гистологическая картина у больных ВГ неспецифична, разнообразна и часто напоминает признаки НАЖБП и аутоиммунных заболеваний печени. Наиболее частыми гистологическими находками при ВГ являются жировая дистрофия печени (62,5–90%), в различной степени выраженные признаки лобулярного, реже – перипортального гепатита (до 50%), фиброза, облитерации желчных протоков (до 25%) [2–4, 7, 8]. Результаты гистологического исследования при биопсии печени у больных СКВ зачастую не позволяют провести дифференциальный диагноз ВГ с аутоиммунными заболеваниями печени и НАЖБП, а причина поражения печени в большинстве случаев определяется на основании анализа клинических данных.

**Целью** настоящего исследования была характеристика особенностей поражения печени у больных СКВ и выявление наиболее значимых клинико-лабораторных параметров для дифференциального диагноза ВГ.

### Материал и методы исследования

В клиническое исследование (проспективное и ретроспективное) были включены 313 больных СКВ в возрасте от 19 до 90 лет, наблюдавшихся в Клинике ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е. М. Тареева ФГБУ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) в период с 2001 по 2019 г. (табл. 1).

Диагноз СКВ был верифицирован на основании критериев Американской коллегии ревматологов (1997) [15]. Определение активности СКВ проводилось по шкале SELENA-SLEDAI [16]. Активность СКВ рассматривалась как высокая при значениях индекса SELENA-SLEDAI >10 баллов, как невысокая (низкая и средняя) – при значениях ≤10 баллов. Диагноз вторичный АФС устанавливали на основании пересмотренных критериев АФС (австралийские (сиднейские) критерии, 2006) [17].

Обследование всех пациентов включало общий, биохимический, иммунологический анализы крови, в том числе определение суммарных антител к вирусу гепатита С и поверхностного антигена вируса гепатита В, и проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости с оценкой размеров печени и наличия признаков стеатоза. При выявлении антител к вирусу гепатита С проводилось исследование крови на наличие РНК вируса гепатита С. Степень активности процесса при выявлении признаков ПП оценивали по уровню аланинаминотрансферазы (АЛТ) сыворотки крови: повышение менее чем в 5 раз – низкая активность, в 5–10 раз – умеренная, более чем в 10 раз – высокая. С целью диагностики аутоиммунных заболеваний печени 13 пациентам проводилось обследование на аутоантитела методом иммуноблота: антитела к гладким мышцам (ASMA), микросомам печени и почек (анти-LKM-1), цитозольному антигену печени 1 (LC-1), растворимому антигену печени и поджелудочной железы (SLA-LP), антимиохондриальные антитела 2-го типа (AMA-M2). 4 пациентам была выполнена магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ). В 6 случаях проведена биопсия печени.

Диагноз хронического гепатита С устанавливался на основании наличия антител к вирусу гепатита С и РНК вируса гепатита С, сохранявшихся в течение 6 месяцев и более.

Для установления диагноза аутоиммунного гепатита в сочетании с первичным билиарным холангитом применяли Парижские критерии, одобренные EASL (Европейской ассоциацией по изучению болезней печени).

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с СКВ (n=313)

Показатели	Значения
Пол: мужчины/женщины, n (%)	39/274 (12,5%/87,5%)
Возраст, M±SD (лет)	47,8±14,8
Длительность СКВ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (лет)	14,0 [8,0; 21,0]
Характер течения СКВ, n (%):	
– острое	9 (2,9%)
– подострое	25 (8,0%)
– хроническое	279 (89,1%)
Поражение кожи, n (%)	245 (78,3%)
Поражение слизистых оболочек, n (%)	50 (16,0%)
Лихорадка, n (%)	217 (69,3%)
Артрит, n (%)	274 (87,5%)
Серозит, n (%)	88 (28,1%)
Поражение почек, n (%)	209 (66,8%)
Поражение нервной системы, n (%)	95 (30,4%)
Гематологические нарушения (лейкопения и/или лимфопения и/или тромбоцитопения и/или гемолитическая анемия), n (%)	236 (75,4%)
Вторичный АФС, n (%):	
– тромбозы	138 (44,1%)
– акушерская патология	136 (43,5%)
	23 (7,3%)

Диагноз первичного склерозирующего холангита устанавливали на основании сочетания синдрома холестаза с характерными изменениями при МРХПГ (диффузные мультифокальные стриктуры внутри- и внепеченочных желчных протоков, чередующиеся с участками нормальных или расширенных протоков) при исключении вторичного склерозирующего холангита.

Для оценки связи между приемом лекарственных препаратов и развитием ПП применялась обновленная шкала RUCAM (2016).

Диагноз метаболического синдрома устанавливался на основании критериев Американской ассоциации кардиологов (АНА) и Национального института сердца, легких и крови (NHLBI) (АНА/NHLBI) 2005 года.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 19. Для проверки распределения на нормальность использовались критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Для сравнения двух исследуемых групп по качественным признакам использовался точный критерий Фишера, для сравнения по количественным признакам – *t*-критерий Стьюдента или критерий Манна – Уитни в зависимости от нормальности распределения. Для анализа взаимосвязи

признаков определялся непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Для качественных признаков данные представлены в абсолютных величинах и/или в виде доли в процентах. Для количественных признаков с нормальным распределением данные приведены в виде  $M \pm SD$ , где *M* – средняя арифметическая величина, *SD* – среднее квадратическое отклонение. Для количественных признаков с распределением результатов, отличающимся от нормального, данные представлены в виде *Me* [25-й; 75-й перцентили]. Уровень статистической значимости при сравнении исследуемых групп по качественным и количественным признакам принимался равным 5% ( $p < 0,05$ ).

## Результаты

Клинико-лабораторные признаки поражения печени были отмечены у 58 (18,5%) из 313 пациентов с СКВ (табл. 2). Основным признаком, указывающим на поражение печени, было бессимптомное увеличение активности ферментов цитолиза и/или холестаза.

В 34 (58,6%) случаях отмечалось увеличение как активности ферментов цитолиза, так и маркеров холестаза. Изолированные признаки цитолиза были выявлены у 19 (32,8%) больных. У 5 (8,6%) пациентов отмечалось изолированное повышение активности ГГТ. У 52 (89,7%) больных активность печеночного процесса была низкой, в редких случаях – умеренной (4 (6,9%) пациента) и высокой (2 (3,4%) пациента).

Хронический вирусный гепатит С был диагностирован у 4 (1,3%) пациенток с СКВ, во всех случаях – низкой активности. Медианы уровней АСТ и АЛТ составили 51,9 [29,8; 92,5] и 50,5 [33,3; 64,0] Ед/л соответственно. Хронический гепатит С в 1 случае был диагностирован до дебюта СКВ. У 1 пациентки с хроническим гепатитом С был выявлен генотип вируса (1b), проводилась противовирусная терапия софосбувиром в дозе 400 мг/сут. и даклатасвиром в дозе 60 мг/сут. в течение 12 недель, на фоне которой достигнут устойчивый вирусологический ответ.

Диагноз лекарственного гепатита был установлен у 17 (5,4%) из 313 больных СКВ. У этих пациентов активность ферментов цитолиза или холестаза повышалась в первые дни после начала терапии новым препаратом, а после его отмены или снижения дозы отмечалась достаточно быстрая (развивавшаяся за период от недели до месяца) нормализация печеночных показателей. Лекарственный гепатит развивался при назначении препаратов по поводу СКВ (при сочетанной пульс-терапии ГК и циклофосфамидом ( $n=5$ ), пульс-терапии ГК ( $n=3$ ), приеме высоких доз ГК перорально ( $n=1$ ), приеме азатиоприна ( $n=3$ ), микофенолата мофетила ( $n=2$ ), плаквенила ( $n=1$ )) и сопутствующих заболеваний (статинов ( $n=1$ ), тиоктацида и глиатилина ( $n=1$ )). В большинстве случаев (15 (88,2%) превалировали признаки цитолиза. В единичных случаях (2 (11,8%)) отмечалось изолированное повышение активности ферментов холестаза. Активность лекарственного гепатита в 14 (82,4%) случаях была низкой, в 3 (17,6%) – умеренной. Во всех случаях лекарственного гепатита преобладало повышение активности АЛТ, коэффициент де Ритиса составил в среднем  $0,49 \pm 0,19$ . Медиана активности АСТ составила 41,0 [28,5; 74,5] Ед/л, АЛТ – 103 [60,5; 138,5] Ед/л.

**Таблица 2.** Клинико-лабораторная характеристика пациентов с СКВ с признаками поражения печени ( $n=58$ )

Показатели	Значения
Пол: мужчины/женщины, <i>n</i> (%)	48/10 (17,2%/82,8%)
Возраст, $M \pm SD$ (лет)	42,5 $\pm$ 12,5
Длительность СКВ, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили] (лет)	5,5 [1,0; 15,3]
Вторичный АФС, <i>n</i> (%)	36 (62,1%)
– тромбозы	36 (62,1%)
– акушерская патология	3 (5,2%)
Дебют поражения печени до диагноза СКВ, <i>n</i> (%)	17 (29,3%)
Активность печеночного процесса, <i>n</i> (%)	
– низкая	52 (89,7%),
– умеренная	4 (6,9%),
– высокая	2 (3,4%)
АСТ, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	44,0 [33,5; 106,5]
АЛТ, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	77,0 [49,5; 135,0]
Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ), $M \pm SD$	0,74 $\pm$ 0,31
ГГТ, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	144,0 [68,5; 218,0]
ЩФ, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	179,0 [112,8; 288,5]
Повышение активности ферментов цитолиза и холестаза, <i>n</i> (%)	34 (58,6%)
– АСТ, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	50,0 [40,0; 110,0]
– АЛТ, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	91,0 [65,0; 139,0]
– ГГТ, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	170,0 [92,8; 223,5]
– ЩФ, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	217,0 [121,8; 344,0]
Синдром цитолиза, <i>n</i> (%)	19 (32,8%)
– АСТ, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	80,0 [36,5; 148,0]
– АЛТ, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	125,0 [56,0; 155,0]
Изолированное повышение активности ГГТ, <i>n</i> (%)	5 (8,6%)
– ГГТ, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	174,0 [89,5; 240,5]
Гепатомегалия по данным УЗИ, <i>n</i> (%)	30 (51,7%)
Признаки стеатоза по данным УЗИ, <i>n</i> (%)	21 (36,2%)

**Примечание:** АСТ – аспаратаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза

Диагноз аутоиммунного гепатита 2-го типа в сочетании с первичным билиарным холангитом был установлен в 1 (0,3%) случае у пациентки, позитивной по антинуклеарным антителам, анти-LKM-1 и AMA-M2, с учетом гистологических данных, полученных при исследовании биоптата печени (умеренно выраженный перипортальный гепатит (ступенчатые некрозы), инфильтрация портальных трактов лимфоцитами и плазмочитами, образование гепатоцитарных «розеток», признаки негнойного деструктивного холангита, 3-я стадия фиброза). У 1 (0,3%) больного по данным МРХПГ были выявлены признаки, позволившие с учетом клинико-анамнестических данных и наличия у пациента тотальной формы язвенного колита диагностировать первичный склерозирующий холангит.

Повышение активности ферментов цитолиза и/или холестаза у 2 (0,6%) пациенток сочеталось с клинико-лабораторными признаками тромботической микроангиопатии с вовлечением других органов на фоне минимальной клинико-иммунологической активности СКВ. В анализах крови у обеих пациенток отмечались Кумбс-отрицательная гемолитическая анемия, ретикулоцитоз, наличие шистоцитов в мазке крови, тромбоцитопения, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ). При дополнительном обследовании у них были исключены вторичный АФС (отсутствие антифосфолипидных антител на момент обследования и двукратно анамнестически с разницей более 12 недель) и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (нормальный уровень активности ADAMTS-13). Обеим пациенткам было выполнено генетическое исследование, выявившее наследственную тромбофилию. 1 (0,3%) пациентке в возрасте 14 лет с учетом клинико-анамнестических данных, включая фотосенсибилизацию, сыпь на скулах, панцитопению, полисерозит, поражение почек (морфологические признаки волчаночного нефрита IV класса), диагностирована СКВ (5 критериев Американской коллегии ревматологов 1997 г.), проводилась пульс-терапия ГК в сочетании с циклофосфамидом с последующим пероральным приемом преднизолона и гидроксихлорохина, достигнута клинико-лабораторная ремиссия. С 32-летнего возраста у нее отмечалось развитие микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении (до  $40\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ ) на фоне минимальной клинико-лабораторной активности СКВ, при этом отсутствовало улучшение гематологических показателей от усиления иммуносупрессивной терапии (возобновление пульс-терапии ГК в сочетании с циклофосфамидом, временные назначения азатиоприна, микофенолата мофетила). В возрасте 34 лет наблюдалась значительное снижение числа тромбоцитов на фоне беременности (до  $30\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$ ), сохранявшееся после родоразрешения (до  $17 \times 10^9/\text{л}$ ). По данным генетического исследования выявлены гетерозиготные мутации генов фибриногена (FGB 455 G/A), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1675 5G/4G), тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3 1565 T/C), гликопротеина Ia (ITGA2807 C/T), коагуляционного фактора XIII (F13A1 103 G/T), метионинсинтазы (MTR 2756 A/G), метионинсинтазы-редуктазы (MTRR 66 A/G). Развитие тромботической микроангиопатии у больной сопровождалось признаками ПП (повышение активности АСТ до 124 Ед/л, АЛТ – до 106 Ед/л, ГГТ – до 254 Ед/л), патологии поджелудочной железы (амилаза – 173 Ед/л), головного мозга (мелкие сосудистые очаги по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ)) на фоне низкой активности СКВ

(индекс SELENA-SLEDAI – 3 балла). Наиболее вероятным диагнозом с учетом клинико-лабораторной картины, а также эффекта от лечения свежезамороженной плазмой и низкомолекулярными гепаринами представлялся атипичный гемолитико-уремический синдром с ПП, вовлечением поджелудочной железы и головного мозга.

У 1 (0,3%) больной с возраста 7 лет отмечались эпизоды болей в животе без четкой локализации и эпизоды диареи, тяжелые мигрени, позднее – эпизоды транзиторных ишемических атак. В возрасте 27 лет с учетом клинико-анамнестических данных (фотосенсибилизация, сыпь на скулах, артрит, лейкопения, повышенный титр антител к нативной ДНК) диагностирована СКВ (5 критериев Американской коллегии ревматологов 1997 г.). В возрасте 28 лет на фоне минимальной активности СКВ и отсутствия лабораторных признаков АФС отмечалось развитие акушерской патологии: самопроизвольный выкидыш на сроке 5 недель. Через 1 год во время нормально протекавшей второй беременности (при отсутствии лабораторных признаков АФС и при минимальной активности СКВ) на сроке 23 недели отмечено появление признаков HELLP-синдрома (с повышением активности АСТ до 135 Ед/л, АЛТ – до 111 Ед/л, снижением тромбоцитов до  $144 \times 10^9/\text{л}$ ), позже – признаков фетоплацентарной недостаточности и задержки роста плода, на сроке 24–25 недель – антенатальная гибель плода с морфологической картиной множественных ишемических инфарктов сосудов плаценты. После второй беременности отмечены повторные венозные тромбозы глубоких вен верхних и нижних конечностей, усиление диареи с эпизодами болей в животе, развитием мальабсорбции, эрозивного колита (с морфологической картиной тромбозов сосудов подслизистого слоя и отсутствием признаков специфичности, характерных для болезни Крона и язвенного колита). Назначение рифаксимина, месалазина – без эффекта. По данным генетического исследования выявлены гомозиготная мутация гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1675 5G/4G), гетерозиготные мутации генов фибриногена (FGB 455 G/A), протромбина (FII 20210 G/A), тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3 1565 T/C), гликопротеина Ia (ITGA2807 C/T), коагуляционного фактора V (FV 1691 A/G), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR 677 C/T). Наиболее вероятным диагнозом с учетом клинико-анамнестических данных (в том числе манифестации заболевания в детском возрасте), эффекта от лечения низкомолекулярными гепаринами представлялась наследственная тромбофилия с поражением печени, тонкой и толстой кишки, головного мозга, плаценты.

В 33 (10,5%) случаях клинико-лабораторные признаки ПП нельзя было объяснить наличием какого-либо самостоятельного заболевания печени. Таким образом, у 17 (29,4%) из 58 пациентов с признаками ПП был установлен диагноз лекарственного гепатита, у 4 (6,9%) – хронического вирусного гепатита С, у 2 (3,4%) – аутоиммунных заболеваний печени, у 2 (3,4%) – ПП при тромбофилиях. У большинства больных (33 (56,9%)) дифференциальный диагноз проводился между ВГ и НАЖБП (рис. 1).

Клинико-лабораторная характеристика 33 (10,5%) пациентов с признаками поражения печени представлена в таблице 3. У 2 (6,1%) из них ПП характеризовалось развитием желтухи и появлением дискомфорта в правом подреберье. В 31 (93,9%) случае заболевание проявлялось бессимптомным увеличением активности ферментов



Рис. 1. Причины поражения печени у больных СКВ

Таблица 3. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с признаками поражения печени (n=33)

Показатели	Значения
Пол: мужчины/женщины, n (%)	6/27 (18,2%/81,8%)
Возраст на момент включения в исследование, M±SD (лет)	42,9±13,5
Возраст дебюта СКВ, M±SD (лет)	33,5±15,4
Возраст дебюта поражения печени, M±SD (лет)	41,6±13,8
Время от дебюта СКВ до поражения печени, Me [25-й; 75-й перцентили] (мес.)	24,0 [8,5; 144,0]
Дебют поражения печени до диагноза СКВ, n (%)	15 (45,5%)
Активность печеночного процесса, n (%)	
– низкая	52 (89,7%),
– умеренная	4 (6,9%),
– высокая	2 (3,4%)
АСТ, Me [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	43,5 [34,3; 117,8]
АЛТ, Me [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	70,0 [45,5; 152,8]
Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ), M±SD	0,80±0,28
ГГТ, Me [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	125,0 [69,0; 194,0]
ЩФ, Me [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	211,5 [119,5; 288,5]
Общий билирубин, Me [25-й; 75-й перцентили] (мкмоль/л)	8,8 [6,2; 13,2]
Гепатомегалия по данным УЗИ, n (%)	27 (81,8%)
Признаки стеатоза по данным УЗИ, n (%)	15 (45,5%)
Вторичный АФС, n (%)	21 (63,6%)
ИМТ, M±SD (кг/м <sup>2</sup> )	28,3±6,3
Метаболический синдром, n (%)	14 (42,4%)
Гемоглобин, Me [25-й; 75-й перцентили] (г/л)	126,0 [95,0; 134,0]
Тромбоциты, Me [25-й; 75-й перцентили] (10 <sup>9</sup> /л)	227,0 [181,9; 283,0]
Лейкоциты, Me [25-й; 75-й перцентили] (10 <sup>9</sup> /л)	5,8 [4,0; 7,2]
СОЭ, Me [25-й; 75-й перцентили] (мм/ч)	24,0 [10,0; 40,0]
Антинуклеарные антитела, Me [25-й; 75-й перцентили] (титр)	1:80 [1:10; 1:320]
Антитела к двуспиральной ДНК, Me [25-й; 75-й перцентили] (МЕ/мл)	53,9 [5,4; 133,8]
СРБ, Me [25-й; 75-й перцентили] (мг/дл)	0,0 [0,0; 2,1]
Фибриноген, Me [25-й; 75-й перцентили] (г/л)	3,2 [2,7; 4,0]
Гипокомплементемия, n (%)	11 (33,3%)
Гемолитическая активность комплемента, Me [25-й; 75-й перцентили] (гем. ед.)	32,7 [21,1; 36,6]
С3 компонент комплемента, Me [25-й; 75-й перцентили] (мг/дл)	103,0 [61,9; 132,5]
С4 компонент комплемента, Me [25-й; 75-й перцентили] (мг/дл)	19,1 [10,3; 26,0]
Антитела к кардиолипину IgM, Me [25-й; 75-й перцентили] (МЕ/мл)	3,0 [0,9; 7,8]
Антитела к кардиолипину IgG, Me [25-й; 75-й перцентили] (МЕ/мл)	2,1 [0,5; 15,1]
Индекс активности СКВ SELENA-SLEDAI, Me [25-й; 75-й перцентили] (баллы)	8,0 [4,0; 13,0]
Проводимая лекарственная терапия на момент включения в исследование, n (%)	22 (66,7%)
Глюкокортикоиды, n (%)	20 (60,6%)
Суточная доза преднизолона на момент включения в исследование, Me [25-й; 75-й перцентили] (мг/сут.)	10,0 [5,0; 10,0]
Длительность предшествующей терапии ГК, Me [25-й; 75-й перцентили] (мес.)	36,0 [12,0; 190,0]
Кумулятивная доза преднизолона, Me [25-й; 75-й перцентили] (мг)	13350 [4950; 49800]
Месячная доза преднизолона, Me [25-й; 75-й перцентили] (мг)	315,8 [258,0; 434,5]

Показатели	Значения
Применяемые до включения в исследование дозы преднизолона, Ме [25-й; 75-й перцентили] (мг/сут)	
– минимальная	10,0 [5,0; 10,0]
– средняя	10,5 [8,6; 14,5]
– максимальная	40,0 [17,5; 60,0]
Циклофосфамид (в предшествующие 6 месяцев), <i>n</i> (%)	1 (3,0%)
Циклофосфамид (за все время предшествующего лечения), <i>n</i> (%)	7 (21,2%)
Кумулятивная доза циклофосфамида, Ме [25-й; 75-й перцентили] (мг)	9800 [600; 19900]
Плаквенил, <i>n</i> (%)	7 (21,2%)
Азатиоприн, <i>n</i> (%)	2 (6,1%)
Нестероидные противовоспалительные препараты, <i>n</i> (%)	2 (6,1%)
Клексан, <i>n</i> (%)	4 (12,1%)
Варфарин, <i>n</i> (%)	3 (9,1%)
Прадакса, <i>n</i> (%)	1 (3,0%)
Цетиризин, <i>n</i> (%)	1 (3,0%)
Крестор, <i>n</i> (%)	1 (3,0%)
Шкала RUCAM, Ме [25-й; 75-й перцентили] (баллы)	2,0 [0,0; 2,0]

Таблица 4. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с наличием и отсутствием признаков стеатоза печени

Признаки	Наличие стеатоза ( <i>n</i> =15)	Отсутствие стеатоза ( <i>n</i> =18)	<i>p</i>
Пол: мужчины/женщины, <i>n</i> (%)	4/11 (26,7%/73,3%)	2/16 (11,1%/88,9%)	0,375
Возраст дебюта СКВ, М±SD (лет)	35,5±17,8	31,8±13,4	0,513
Возраст дебюта поражения печени, М±SD (лет)	47,2±11,7	36,9±13,9	<b>0,019</b>
Время от дебюта СКВ до поражения печени, Ме [25-й; 75-й перцентили] (мес.)	36,0 [24,0; 240,0]	12,0 [2,0; 90,0]	<b>0,021</b>
Дебют поражения печени до диагноза СКВ, <i>n</i> (%)	3 (20,0%)	12 (66,7%)	<b>0,013</b>
ИМТ, М±SD (кг/м <sup>2</sup> )	32,4±4,5	24,7±5,5	<b>&lt;0,001</b>
Метаболический синдром, <i>n</i> (%)	11 (73,3%)	3 (16,7%)	0,002
АСТ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	40,0 [25,0; 43,0]	74,0 [43,5; 162,0]	<b>0,002</b>
АЛТ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	65,0 [31,0; 77,0]	131,0 [49,5; 180,0]	<b>0,040</b>
Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ), М±SD	0,74±0,31	0,84±0,26	0,322
ГГТ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	128,0 [68,0; 176,0]	123,5 [70,8; 208,3]	0,635
ЩФ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	167,0 [112,3; 227,8]	262,5 [133,3; 364,0]	0,090
Общий билирубин, Ме [25-й; 75-й перцентили] (мкмоль/л)	8,8 [5,8; 13,1]	8,8 [7,0; 13,4]	0,622
Гепатомегалия по данным УЗИ, <i>n</i> (%)	13 (86,7%)	14 (77,8%)	0,665
Индекс активности СКВ SELENA-SLEDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили] (баллы)	5,0 [3,0; 7,0]	12,0 [7,5; 15,3]	<b>0,004</b>
Высокая активность СКВ (SELENA-SLEDAI>10), <i>n</i> (%)	2 (13,3%)	10 (55,6%)	<b>0,027</b>
Вторичный АФС, <i>n</i> (%)	7 (46,7%)	14 (77,8%)	0,083
Терапия ГК на момент выявления признаков поражения печени, <i>n</i> (%)	14 (93,3%)	6 (33,3%)	<b>0,001</b>

**Примечание:** полужирным шрифтом выделены признаки, различия по которым между группами статистически значимы (при  $p < 0,05$ )

цитоллиза и/или холестаза при отсутствии клинических жалоб. На момент развития поражения печени 22 (66,7%) пациентам проводилась лекарственная терапия, однако медиана оценки по шкале RUCAM составила 2,0 [0,0; 2,0] балла, в связи с чем лекарственное поражение печени у этих больных маловероятно.

Для оценки влияния различных факторов на течение поражения печени 33 больных были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия признаков СП, вторичного АФС и степени активности СКВ. Признаки СП по результатам УЗИ органов брюшной полости наблюдались у 15 (43,5%) из 33 пациентов (табл. 4).

При отсутствии признаков СП повышение активности ферментов цитоллиза и/или холестаза впервые возникло в среднем на 10 лет раньше, чем у больных с СП ( $p=0,019$ ). Первые признаки ПП у больных без СП появлялись в среднем через 1 год после дебюта СКВ, в то время как у пациентов с СП – через 3 года ( $p=0,021$ ). У большей части пациентов (66,7%) без СП поражение печени

развивалось еще до установления диагноза СКВ, что наблюдалось лишь в единичных случаях (20,0%) при наличии СП ( $p=0,013$ ). Среди больных с СП преобладали пациенты с метаболическим синдромом (73,3%), средний ИМТ у них составил  $32,4 \pm 4,5$  кг/м<sup>2</sup>, в то время как у пациентов без стеатоза –  $24,7 \pm 5,5$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). У пациентов без СП отмечалась статистически значимо более высокая активность аминотрансфераз с увеличением в среднем в 2–3 раза ( $p < 0,05$ ), при этом в обеих группах превалировало повышение активности АЛТ над АСТ. Активность печеночного процесса у больных с СП была низкая, при этом в среднем активность АЛТ повышалась в 1,5 раза, в то время как активность АСТ была в пределах нормы или превышала ее незначительно. У пациентов без СП признаки ПП наблюдались преимущественно при высокой активности СКВ (медиана SELENA-SLEDAI – 12,0 [7,5; 15,3] баллов) в отличие от больных с СП (медиана SELENA-SLEDAI – 5,0 [3,0; 7,0] баллов;  $p=0,004$ ). В большинстве случаев (93,3%) пациенты с СП на момент возникновения признаков ПП

**Таблица 5.** Клинико-лабораторная характеристика пациентов с вторичным АФС с признаками поражения печени

Показатели	Пациенты с АФС (n=21)
Сосудистый тромбоз, n (%)	21 (100,0%)
Патология беременности, n (%)	1 (4,8%)
Серологические маркеры (анамнестически), n (%)	
– АКЛ	16 (76,2%)
– анти-β <sub>2</sub> -ГП 1	3 (14,3%)
– ВА	7 (33,3%)
Более 1 серологического маркера (анамнестически), n (%)	5 (23,8%)
– АКЛ+ВА	3 (14,3%)
– АКЛ+анти-β <sub>2</sub> -ГП 1	2 (9,5%)
На момент развития поражения печени	
Катастрофический АФС, n (%)	1 (4,8%)
Повышение уровня антифосфолипидных антител, n (%)	
– АКЛ IgG	5 (23,8%)
– АКЛ IgM	8 (38,1%)
– анти-бета-2 ГП 1 IgM	2 (9,5%)
– ВА	1 (4,8%)
АКЛ IgG, Ме [25-й; 75-й перцентили] (МЕ/мл)	5,4 [0,8; 18,1]
АКЛ IgM, Ме [25-й; 75-й перцентили] (МЕ/мл)	7,8 [0,5; 18,0]

**Примечание:** АКЛ – антитела к кардиолипину; анти-β<sub>2</sub>-ГП 1 – антитела к β<sub>2</sub>-гликопротеину 1; ВА – волчаночный антикоагулянт

получали терапию ГК. Лишь небольшая часть (33,3%) больных без СП принимали ГК до появления признаков поражения печени ( $p=0,001$ ).

Вторичный АФС был диагностирован у 21 (63,4%) из 33 пациентов (табл. 5).

### Обсуждение

По результатам анализа 313 больных СКВ показано, что поражение печени в данной группе характеризовалось преимущественно клинически бессимптомным повышением активности ферментов цитолиза и/или холестаза в 58 (18,5%) случаях, что соответствует данным других исследований (18,6–60%) [1–6, 13, 14]. При поражении печени у больных СКВ дифференциальный диагноз проводится между вирусным гепатитом, НАЖБП, алкогольной болезнью печени, токсическим, лекарственным гепатитом, ВГ и редкими заболеваниями печени, особенно аутоиммунными [1–8, 13, 14]. Пациенты с СКВ являются группой риска по развитию вирусного гепатита в связи с частым назначением инъекционных препаратов, инфузионной терапии препаратами крови, эндоскопических исследований. По нашим данным, хронический вирусный гепатит С был диагностирован в 4 (1,3%) случаях, что согласуется с результатами других работ (1,2–7%) [1–4]. Лекарственный гепатит выявлялся несколько реже (в 17 (5,4%) случаях), чем в других исследованиях (7,5–17,3%) [1–4, 5, 14], и характеризовался в основном цитолитическим синдромом с преимущественным повышением активности АЛТ (коэффициент де Ритиса –  $0,49 \pm 0,19$ ). Он развивался в первые дни после начала терапии новым препаратом, чаще ГК в высоких и сверхвысоких дозах и цитостатиками. После отмены или снижения дозы препарата наблюдалась быстрая (от недели до месяца) нормализация уровня ферментов, что было показано и в других исследованиях [2, 4, 5].

По литературным данным, частота аутоиммунных заболеваний печени у больных СКВ варьирует от 0,8 до 20%. Чаще встречаются аутоиммунный гепатит (1,3–20%), в большинстве случаев 1-го типа, первичный билиарный

холангит (0,8–15%), в то время как случаи сочетания с первичным склерозирующим холангитом единичны [4, 5, 13, 18]. В нашем исследовании в 1 (0,3%) случае был установлен диагноз аутоиммунного гепатита 2-го типа в сочетании с первичным билиарным холангитом, в 1 (0,3%) – первичного склерозирующего холангита в сочетании с язвенным колитом.

Поражение печени в 2 (0,6%) случаях сочеталось с клинико-лабораторными признаками тромботической микроангиопатии с вовлечением других органов при минимальной степени активности СКВ и отсутствии АФС, что отличало их от течения заболевания у остальных пациентов. Причиной поражения печени у этих больных были тромбофилические состояния (атипичный гемолитико-уремический синдром и наследственная тромбофилия). По данным литературы, поражение печени при наследственных и приобретенных тромбофилиях (среди которых основное место занимает АФС) чаще связано с развитием тромбозов печеночной артерии, воротной и печеночных вен, что может требовать проведения трансплантации печени [19, 20]. По нашим данным, поражение печени у 2 пациенток не было вызвано гемодинамически значимым тромбозом крупных сосудов печени. Развитие гиперферментемии более вероятно было связано с тромбообразованием в сосудах микроциркуляторного русла печени. У обеих пациенток имелась наследственная тромбофилия с мутациями генов коагуляционных факторов, фолатного цикла, фибриногена, тромбодитарных рецепторов, а также полиморфизмы 4G/4G и 5G/4G гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1 675 5G/4G), для которых была показана ассоциация с различными тромбозами у пациентов с СКВ и АФС [21]. Клиническая манифестация и тяжесть течения тромботических микроангиопатий с ПП у этих больных, вероятно, была обусловлена сочетанием предрасполагающих к гиперкоагуляции факторов – наследственной тромбофилии, атипичного гемолитико-уремического синдрома, СКВ и беременности.

По нашим данным, в 33 (10,5%) случаях клинико-лабораторные признаки ПП нельзя было объяснить наличием

какого-либо самостоятельного заболевания печени. Была обнаружена статистически значимая связь концентрации аминотрансфераз с характерными клиническими и лабораторными признаками активности СКВ (значениями индекса SELENA-SLEDAI, гипокомплементемией и выраженностью лейкопении). Это позволяет предполагать значительный вклад активности СКВ в развитие ПП у 33 пациентов. Более высокая активность СКВ и частота гематологических проявлений (лейкопении, тромбоцитопении и гипокомплементемии) у больных СКВ с признаками поражения печени была показана в других исследованиях [3, 7, 22]. Y. Liu и соавт. [22] также обнаружили связь содержания аминотрансфераз с лабораторными признаками активности СКВ (прямую корреляцию с уровнем антител к двуспиральной ДНК и обратную – со значениями С3 компонента комплемента).

Учитывая частое выявление признаков СП по данным УЗИ (в 15 (43,5%) случаях) и метаболического синдрома (в 14 (42,4%) случаях) среди 33 пациентов с ПП, нельзя было исключить НАЖБП у части больных. Окончательное уточнение причины поражения печени у этих пациентов затруднено. Это связано с отсутствием диагностических критериев ВГ и значительным сходством гистологической картины НАЖБП и ВГ [2, 3, 4, 7, 8, 14]. По нашим данным, выявление признаков СП было статистически значимо ассоциировано с более низкой активностью печеночного процесса. Поражение печени 15 (4,8%) больных с признаками СП характеризовалось незначительным повышением активности аминотрансфераз (в среднем до 1,5 раз) на фоне низкой активности СКВ (медиана SELENA-SLEDAI – 5,0 [3,0; 7,0] баллов). Средний ИМТ у пациентов с признаками СП составил  $32,4 \pm 4,5$  кг/м<sup>2</sup>, большинство из них (73,3%) имели метаболический синдром. Поражение печени у больных с признаками СП возникало в среднем через 3 года от дебюта СКВ, при этом в большинстве (93,3%) случаев пациенты длительно получали терапию ГК, которая способствует развитию СП [23]. В связи с этим можно предположить, что ПП у пациентов с признаками СП было связано с НАЖБП, а не с влиянием активности СКВ.

В нашем исследовании у 18 (5,7%) пациентов без признаков СП наблюдалась более высокая активность ферментов цитолиза и/или холестаза с повышением активности аминотрансфераз в среднем в 2–3 раза, а максимально – в 20 раз. Признаки ПП при отсутствии СП возникали в более молодом возрасте (на 10 лет раньше, чем у больных с СП) и в среднем – в течение первого года после дебюта СКВ. ПП у пациентов без признаков СП развивалось при средней и высокой степени активности СКВ преимущественно у больных с нормальным ИМТ и без метаболического синдрома. Это позволяет предполагать, что причиной ПП у этих больных являлся ВГ, а наличие НАЖБП было маловероятным. Первый эпизод увеличения активности ферментов цитолиза и/или холестаза у больных без СП в 66,7% случаев был отмечен еще до установления диагноза СКВ и начала терапии ГК. Возникновение ВГ при первых проявлениях СКВ еще до верификации диагноза

(в 36–58,3% случаев) и в периоды высокой активности СКВ было показано и другими авторами [3, 5, 7, 8].

В нашем исследовании у пациентов с высокой активностью СКВ отмечалась статистически значимо более высокая активность печеночного процесса с повышением АЛТ в среднем в 3 раза, что характерно для ВГ и по данным других работ [2, 3, 4, 7, 8]. У больных с высокой активностью СКВ в единичных случаях были выявлены признаки СП, и проводилась терапия ГК на момент развития ПП. Это также свидетельствует о том, что высокая активность СКВ способствует развитию более выраженных лабораторных признаков ПП. Другими исследователями также была продемонстрирована преимущественно высокая степень активности СКВ у больных ВГ [3, 7].

У пациентов с низкой и умеренной активностью СКВ наблюдалась меньшая активность печеночного процесса. Статистически значимо чаще у этих больных обнаруживались признаки СП, и проводилась терапия ГК. По-видимому, роль активности СКВ у этих пациентов была минимальна, а появление лабораторных признаков ПП было в большей степени связано с НАЖБП.

По нашим данным, наличие АФС было ассоциировано с более высокой активностью аминотрансфераз. У больных СКВ с вторичным АФС признаки ПП возникали в значительно более молодом возрасте ( $36,3 \pm 12,2$  года), чем при его отсутствии ( $50,9 \pm 11,6$  года). Активность ферментов цитолиза и/или холестаза была выше у пациентов с вторичным АФС, причем статистически значимые различия между группами отмечались по активности АСТ и ЩФ. Группы больных с АФС и без него не различались по степени активности СКВ и частоте признаков СП. В связи с этим выявленные различия по активности ферментов цитолиза и холестаза, более вероятно, обусловлены проявлениями АФС.

Поражение печени больных СКВ с вторичным АФС связывают с тромбозами в различных сосудах печеночного региона с нарушением кровоснабжения вплоть до развития инфаркта печени [5, 9–11]. Повышение активности ЩФ и аминотрансфераз с преобладанием АСТ было описано при катастрофическом течении АФС при СКВ с развитием множественных инфарктов в печени [24]. Статистически значимо более высокая активность АСТ при наличии АФС может быть обусловлена ишемическим поражением печени из-за развития тромботической микроангиопатии.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тареев ЕМ. Коллагенозы. М.; 1965:380. [Tareev EM. Collagenoses. Moscow; 1965:380 (In Russ.).]
2. Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. Report of 33 histologically-proved cases and review of the literature. *Am J Med.* 1980;69(2):187-194. doi: 10.1016/0002-9343(80)90378-2
3. Piga M, Vacca A, Porru G, Cauli A, Mathieu A. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: incidence, clinical course and outcome of lupus hepatitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(4):504-510.
4. Chowdhary VR, Crowson CS, Poterucha JJ, Moder KG. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: case review

- of 40 patients. *J Rheumatol*. 2008;35(11):2159-2164. doi: 10.3899/jrheum.080336
5. Bessone F, Poles N, Roma MG. Challenge of liver disease in systemic lupus erythematosus: Clues for diagnosis and hints for pathogenesis. *World J Hepatol*. 2014;6(6):394-409. doi: 10.4254/wjh.v6.i6.394
  6. Brewer BN, Kamen DL. Gastrointestinal and hepatic disease in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(1):165-175. doi: 10.1016/j.rdc.2017.09.011
  7. Zheng RH, Wang JH, Wang SB, Chen J, Guan WM, Chen MH. Clinical and immunopathological features of patients with lupus hepatitis. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(2):260-266. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20121153
  8. Khalifa M, Benjazia E, Rezgui A, Ghannouchi N, Alaoua A, Braham A, et al. Lupus hepatitis: A case series of 12 patients. *Rev Med Interne*. 2011;32(6):347-349. doi: 10.1016/j.revmed.2010.10.357
  9. Li C, Zhao J, Zhao Y. Hepatic infarction caused by antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2019;46(7):755-756. doi: 10.3899/jrheum.181241
  10. Maruoka M, Tsunoda S, Furukawa T, Honda O, Yoshikawa T, Fujita K, et al. A case of HELLP syndrome at 34w-pregnancy with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome; Importance of measurement of VW factor. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2015;38(2):121-126. doi: 10.2177/jsci.38.121
  11. Uthman I, Khamashta M. The abdominal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(11):1641-1647. doi: 10.1093/rheumatology/kem158
  12. Sakhel K, Usta IM, Hannoun A, Arayssi T, Nassar AH. Liver infarction in a woman with systemic lupus erythematosus and secondary anti-phospholipid and HELLP syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(5):405-408. doi: 10.1080/03009740600588343
  13. Efe C, Purnak T, Ozaslan E, Ozbalkan Z, Karaaslan Y, Altiparmak E, et al. Autoimmune liver disease in patients with systemic lupus erythematosus: A retrospective analysis of 147 cases. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(6):732-737. doi: 10.3109/00365521.011.558114
  14. Kamata Y, Kamimura T, Yoshio T, Hirata D, Masuyama J, Isoda N, et al. Systemic lupus erythematosus with steroid induced non-alcoholic steatohepatitis: A case report. *Ryumachi*. 2003;43(4):667-671.
  15. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
  16. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353(24):2550-2558. doi: 10.1056/NEJMoa051135
  17. Myakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
  18. Hammami S, Chaabane N, Mahmoudi H, Bdioui F, Saffar H. Late-onset systemic lupus erythematosus-associated primary biliary cirrhosis. *Int Arch Med*. 2013;6(1):3. doi: 10.1186/1755-7682-6-3
  19. Reshetnyak TM, Seredavkina NV, Satybaldyeva MA, Nasonov EL, Reshetnyak VI. Liver transplantation in a patient with primary antiphospholipid syndrome and Budd – Chiari syndrome. *World J Hepatol* 2015;7(19):2229-2236. doi: 10.4254/wjh.v7.i19.2229
  20. Reshetnyak VI, Maev IV, Reshetnyak TM, Zhuravel SV, Pisarev VM. Liver disease and hemostasis (review) Part 2. Cholestatic liver disease and hemostasis. *General Reanimatology*. 2019;15(6):80-93. doi: 10.15360/1813-9779-2019-6-80-93
  21. Решетняк ТМ, Острякова ЕВ, Патрушева НЛ, Патрушев ЛИ, Александрова ЕН, Середавкина НВ, и др. Полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена 1-го типа и тромбозы у больных с антифосфолипидным синдромом. *Терапевтический архив*. 2013;85(1):76-84. [Reshetniak TM, Ostriakova EV, Patrusheva NL, Patrushev LI, Aleksandrova EN, Seredavkina NV, et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 gene polymorphism and thromboses in patients with antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2013;85(1):76-84 (In Russ.)].
  22. Liu Y, Yu J, Oaks Z, Marchena-Mendez I, Francis L, Bonilla E, et al. Liver injury correlates with biomarkers of autoimmunity and disease activity and represents an organ system involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2015;160(2):319-327. doi: 10.1016/j.clim.2015.07.001
  23. Woods CP, Hazlehurst JM, Tomlinson JW. Glucocorticoids and non-alcoholic fatty liver disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;154:94-103. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.07.020
  24. Ozaras R, Mert A, Yilmaz MH, Kumbasar H, Tabak F, Ozturk R, et al. Liver involvement in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Intern Med*. 2004;43(4):346-347. doi: 10.2169/internalmedicine.43.346

Панова А.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1728-5749>

Авдеев В.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7901-6635>

Краснова Т.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6175-1076>

Розина Т.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7939-1416>

Павликова Е.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7693-5281>

Георгинова О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7542-8189>

Филатова А.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1530-3464>

Борисов Е.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2216-0326>

Новиков П.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0148-5655>