

Аутоиммунные поражения печени у пациентов с болезнью Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами

Чальцев Б.Д.¹, Васильев В.И.², Пальшина С.Г.³, Торгашина А.В.¹, Сокол Е.В.¹,
Хван Ю.И.¹, Родионова Е.Б.⁴, Сафонова Т.Н.⁵, Некрасова Т.П.⁶

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²АО «Группа компаний МЕДСИ», Москва; ³ООО «Ревмоцентр», Москва; ⁴ООО «Лечебный центр», Москва;

⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва; ⁶ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 123056, Москва, Грузинский переулок, 3А;

³Россия, 107140, Москва, Нижняя Красносельская ул., 4; ⁴Россия, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, 15/1;

⁵Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11А, Б; ⁶Россия, 119021, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель настоящего исследования — определить частоту, спектр и тяжесть течения поражений печени у позитивных по антицентромерным антителам (АЦА) пациентов с болезнью Шёгрена (БШ).

Пациенты и методы. У 37 (31%) из 119 включенных в исследование АЦА-позитивных пациентов с БШ при обследовании выявлены признаки поражения печени, 3 из них были исключены из исследования (у 2 имелась желчнокаменная болезнь, у 1 — вирусный гепатит В). Признаки аутоиммунного поражения печени обнаружены у 34 (28,6%) больных, большинство из которых были серопозитивны по антимитохондриальным антителам (АМА). Диагноз первичного билиарного холангита (ПБХ) и аутоиммунного гепатита (АИГ) устанавливался согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени. Причина холестаза у 5 (14,7%) пациентов осталась неуточненной.

Результаты и обсуждение. АМА обнаружены у 73,5% пациентов, повышение уровня IgM — у 57,6%. Клинически поражение печени в большинстве случаев характеризовалось бессимптомным медленно прогрессирующим течением, как правило, без выраженного нарастания симптомов в динамике. Признаки цирроза выявлены у 14,7% пациентов. На основании клинико-лабораторно-морфологических проявлений ПБХ диагностирован у 21 больного, у 4 из которых также имелся перекрестный синдром с АИГ. АМА-негативный ПБХ установлен у 3 пациентов и изолированный АИГ — у 1. В большинстве случаев определялась I гистологическая стадия ПБХ. При динамическом наблюдении, медиана которого составила 7 лет (мин. 2 года, макс. 15 лет), у 7 пациентов с I стадией ПБХ и у 7 АМА-позитивных больных без функциональных нарушений печени в течение всего периода наблюдения клинического и лабораторно-инструментального прогрессирования поражения печени не отмечено. В связи с этим сделано предположение, что у данных пациентов имеется эпителиит билиарных протоков как проявление железистых поражений при БШ, а не истинный ПБХ. **Заключение.** Аутоиммунные поражения печени выявляются у 28,6% АЦА-позитивных пациентов с БШ, у большинства из них с одинаковой частотой (41,2%) развиваются эпителиит билиарных протоков в рамках БШ либо сочетание БШ с ПБХ, реже диагностируется перекрестный синдром ПБХ/АИГ. ПБХ/эпителиит билиарных протоков в рамках БШ у АЦА-позитивных пациентов в большинстве случаев характеризуется медленно прогрессирующим бессимптомным течением и редко приводит к развитию цирроза печени.

Ключевые слова: антицентромерные антитела; болезнь Шёгрена; системная склеродермия; первичный билиарный холангит; эпителиит билиарных протоков; аутоиммунный холангит.

Контакты: Богдан Дмитриевич Чальцев; bodya92@inbox.ru

Для ссылки: Чальцев БД, Васильев ВИ, Пальшина СГ и др. Аутоиммунные поражения печени у пациентов с болезнью Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами. Современная ревматология. 2021;15(3):27–34. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-27-34

Autoimmune liver damage in patients with primary Sjogren's syndrome associated with anticentromeric antibodies

*Chalcev B.D.¹, Vasiliev V.I.², Palshina S.G.³, Torgashina A.V.¹, Sokol E.V.¹, Khvan J.I.¹,
Rodionova E.B.⁴, Safonova T.N.⁵, Nekrasova T.P.⁶*

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²JSC Group of companies MEDSI, Moscow;

³«Rheumocenter» LLC, Moscow; ⁴«Lechebnyy Tsenter» LLC, Moscow; ⁵Research Institute of eye diseases, Moscow;

⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²3A, Gruzinskiy pereulok, Moscow 123056, Russia;

³4, Nizhniaya Krasnoselskaya, Moscow 107140, Russia; ⁴15/1, Timura Frunze str., Moscow 119021, Russia; ⁵11A, B, Rossolimo str., Moscow 119021, Russia; ⁶8, Trubetskaya Str., Build 2, Moscow 119991, Russia

Objective: to determine the frequency, spectrum and severity of liver affection in anti-centromere antibodies (ACA) positive patients with primary Sjogren's syndrome (pSS).

Patients and methods. 119 ACA-positive patients with pSS were included in the study, 37 (31%) of them had signs of liver damage, 3 of these patients were excluded from the study (2 had cholelithiasis, 1 had viral hepatitis B). Signs of autoimmune liver damage were found in 34 (28.6%) patients, most of them were seropositive for antimitochondrial antibodies (AMA). The diagnosis of primary biliary cholangitis (PBC) and autoimmune hepatitis (AIH) was established according to the recommendations of the American Association for the Study of Liver Diseases, the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Study of the Liver. In 5 (14.7%) patients the cause of cholestasis remained unspecified.

Results and discussion. AMA were found in 73.5% of patients, elevated serum IgM levels – in 57.6%. Clinically liver damage in most cases was characterized by an asymptomatic, slowly progressive course without a dramatic increase of symptoms over time. Liver cirrhosis was found in 14.7% of patients. According to clinical, laboratory and morphological manifestations, PBC was diagnosed in 21 patients, 4 of them also had a cross syndrome with AIH. AMA-negative PBC was found in 3 patients and isolated AIH – in 1. In most cases, histological stage I of PBC was detected. During follow-up, median of 7 years (range from 2 to 15 years), in 7 patients with stage I PBC and in 7 AMA-positive patients without functional liver disorders no clinical, laboratory or instrumental progression of liver damage was noted. In this regard, it was suggested that these patients have epitheliitis of the biliary ducts as manifestation of glandular affection in pSS, and not true PBC.

Conclusion. Autoimmune liver lesions are detected in 28.6% of ACA-positive patients with pSS, most (41.2%) of them develop epitheliitis of the biliary ducts as pSS manifestation or a combination of pSS with PBC (with the same frequency), less often PBC / AIH cross syndrome is diagnosed. PBC / pSS-related epitheliitis of the biliary ducts in ACA-positive patients is characterized by a slowly progressive asymptomatic course in most cases and rarely leads to the development of liver cirrhosis.

Keywords: anti-centromere antibodies; primary Sjogren's syndrome; systemic sclerosis; primary biliary cholangitis; biliary ducts epitheliitis; autoimmune cholangitis.

Contact: Bogdan Dmitrievitch Chalcev; bodya92@inbox.ru

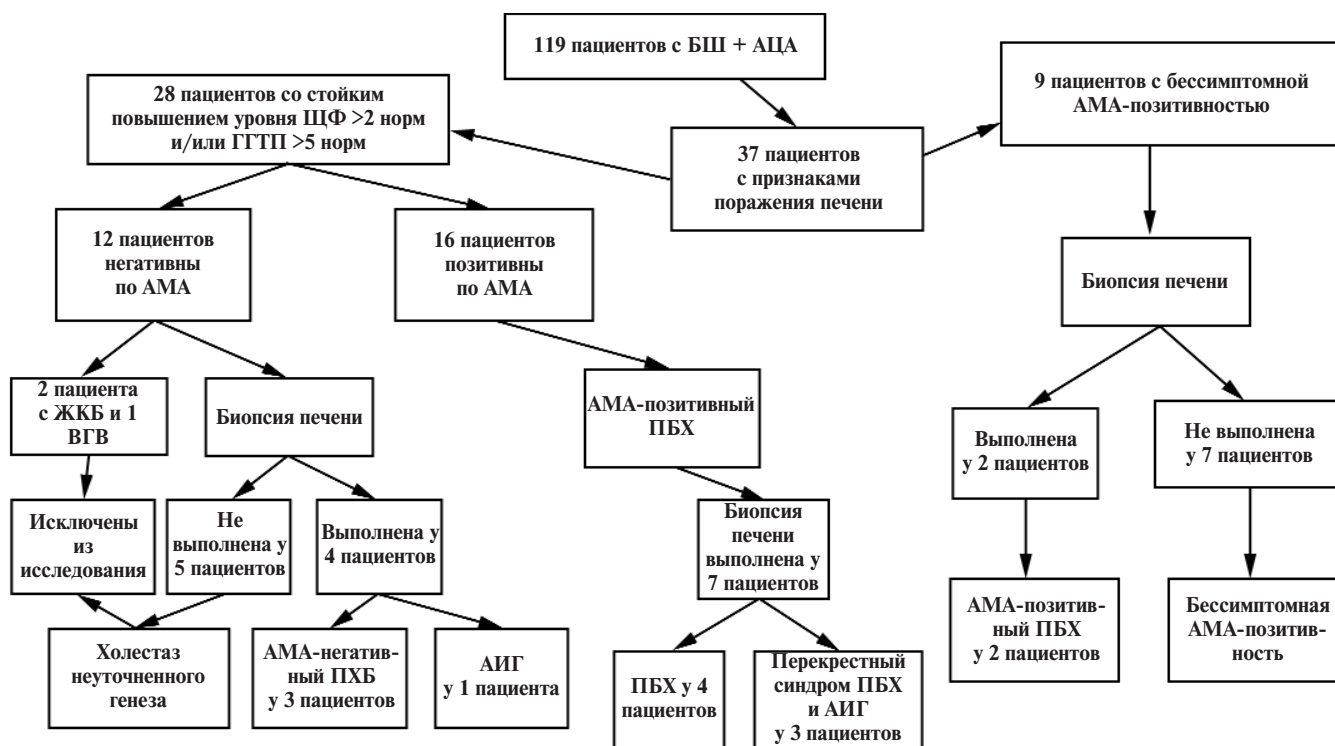
For reference: Chalcev BD, Vasiliev VI, Palshina SG, et al. Autoimmune liver damage in patients with primary Sjogren's syndrome associated with anticentromeric antibodies. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):27–34. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-27-34

Клинические и биохимические признаки повреждения печени при болезни Шёгрена (БШ) обнаруживаются в 5–27% случаев [1–4]. Наиболее частыми причинами поражения этого органа у пациентов с БШ являются стеатогепатит, лекарственный и вирусные гепатиты, а также аутоиммунные заболевания печени и желчных протоков [5]. По данным исследования М. Кита и соавт. [6], нарушения функции печени выявлялись у 26,2% больных БШ и в большинстве случаев были связаны с развитием первичного билиарного холангита (ПБХ) и аутоиммунного гепатита (АИГ). Показано, что при поражении печени статистически значимо чаще встречались дискретный крапчатый тип свечения антинуклеарного фактора (АНФ) и высокие титры антицентромерных антител (АЦА). Это позволило сделать вывод о том, что при БШ, ассоциированной с АЦА, повышен риск развития аутоиммунных заболеваний печени. В дальнейшем данный факт был подтвержден и в других исследованиях [7]. АЦА часто ассоциируются с лимитированной формой системной склеродермии (ССД) [8, 9], а также в 3–27% случаев встречаются при БШ, обуславливая повышенный риск возникновения ССД и аутоиммунных поражений печени [10, 11]. В то же время при ПБХ эти антитела нередко (до 30% случаев) обнаруживаются у пациентов без признаков ССД [12–15], особенно с низкими титрами антимитохондриальных антител (АМА) или их отсутствием [13], при этом АМА имеют место у 95% больных с ПБХ [16, 17]. По одним данным, выявление АЦА при ПБХ расценивается как прогностически благоприятный маркер, указывающий

на более легкое поражение печени по сравнению с АЦА-негативностью [13, 18], по другим – у АЦА-позитивных больных чаще развивается портальная гипертензия [19, 20] и отмечается более быстрое прогрессирование печеночной недостаточности [21]. В свою очередь, частота выявления синдрома Шёгрена (СШ) у пациентов с ПБХ варьируется от 3,5 до 100% [22–30]. Было показано, что при сочетании ПБХ с БШ/СШ поражение печени протекает легче и прогрессирует медленнее [26, 27, 31]. В то же время уровень смертности у таких пациентов выше, чем у больных с изолированным ПБХ [32]. В ранее опубликованных работах, в которых описано сочетание ПБХ и ССД, частота ССД при ПБХ колебалась от 1 до 20% [30, 33, 34]. С. Salliot и соавт. [35] сочетание ПБХ с ССД и СШ наблюдали в 40% случаев. По данным клиники Мейо, у 84% больных с ПБХ имеются другие аутоиммунные заболевания, из которых на долю ССД приходится 18% [36]. В мексиканской когорте пациентов с ПБХ в 34,5% случаев были обнаружены АЦА, при этом СШ диагностирован у 29,5%, ССД – у 16,6% больных [16].

Цель настоящего исследования – определить частоту, спектр и тяжесть течения поражений печени у АЦА-позитивных пациентов с БШ.

Пациенты и методы. В исследование было включено 119 АЦА-позитивных пациентов с БШ, удовлетворявших отечественным критериям БШ 2001 г. [37]. АЦА определяли с помощью непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием клеток линии Нер2, а также с помощью иммуноферментного анализа (ИФА, антитела к СЕНР-В).



Частота и характер поражений печени у АЦА-позитивных пациентов с БШ
Frequency and type of liver damage in ACA-positive patients with pSS

Всем пациентам проводились стандартные иммунологическое, стоматологическое, офтальмологическое и другие виды обследований с целью диагностики железистых и внежелезистых проявлений БШ, а также сочетанных ревматических заболеваний. Диагностика поражений печени осуществлялась на основании оценки результатов общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, выявления АМА-M2 и других маркеров аутоиммунных заболеваний печени (SLA/LP, ASMA, LKM-1, gp210, sp100) методом иммуноблота и/или ИФА, а также морфологического исследования биоптатов печени, которое проводилось на кафедре патологической анатомии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

Из 119 пациентов, включенных в исследование, у 37 (31%) были выявлены признаки поражения печени (см. рисунок): у 28 (75,7%) – холестаз по данным биохимического анализа крови (повышение уровня щелочной фосфатазы – ЩФ – >2 норм и/или гамма-глутамилтранспептидазы – ГГТП – >5 норм); у 9 (24,3%) – значимое повышение уровня АМА без отклонений в биохимическом анализе крови. Большинство больных (68,9%) не имели признаков поражения печени.

Из 28 пациентов с признаками стойкого холестаза 16 (57,1%) имели высокие уровни АМА и, согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени [17], Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени [38], им установлен диагноз ПБХ. В дальнейшем 7 из них проведена биопсия печени с целью уточнения стадии ПБХ и исключения перекрестного синдрома с АИГ. Остальные 12 больных с признаками холестаза были АМА-негативны:

из них 3 были исключены из исследования – у 2 выявлена желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и у 1 – вирусный гепатит В (ВГВ); 4 пациентам проведена биопсия печени, по результатам которой в 3 случаях установлен АМА-негативный ПБХ, в 1 – АИГ; у 5 – диагноз трактовался как холестаз неуточненного генеза.

Из 9 пациентов с бессимптомным повышением уровня АМА 2 была выполнена биопсия печени и установлен диагноз ПБХ.

Таким образом, у 37 (31%) из 119 пациентов диагностирована ССД в соответствии с критериями ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2013 г. [39]; 34 (28,6%) имели аутоиммунный характер поражения печени.

Результаты. По данным иммунологического исследования, большинство (73,5%) больных были АМА-позитивными, у всех выявлены высокие титры АНФ, преимущественно центрального свечения, и только у 6 больных обнаружен антимитохондриальный тип свечения (табл. 1). Более чем у половины пациентов определялось повышение сывороточного уровня IgM. Отмечены единичные случаи гипергаммаглобулинемии, обусловленной увеличением уровня IgM, тогда как уровень IgG оставался в пределах нормы, за исключением 2 больных, у которых впоследствии был установлен диагноз перекрестного синдрома ПБХ/АИГ, а также цитопении, связанной с гиперспленизмом на фоне прогрессирующего цирроза печени либо носившей аутоиммунный характер. У небольшого числа пациентов имелось нарушение синтетической функции печени, которое ассоциировалось с тяжелым ее поражением на фоне цирроза.

Поражение печени у большинства АЦА-позитивных пациентов с БШ характеризовалось бессимптомным течением.

Таблица 1. Лабораторные нарушения у АЦА-позитивных пациентов с БШ и аутоиммунным поражением печени
Table 1. Laboratory characteristics of ACA-positive patients with pSS and autoimmune liver damage

Признак	Число пациентов	
	абс.	%
АМА (>10 ЕД/мл)	25/34	73,5
АНФ Нер2 (>1/320)	34/34	100
Гипергаммаглобулинемия (>18%)	6/34	17,6
Повышение уровня IgG	3/33	9
Повышение уровня IgM	19/33	57,6
Повышение уровня IgA	9/33	27,3
Повышение уровня СРБ (>5 мг/л)	5/34	14,7
Анемия (<120 г/л)	4/34	11,8
Лейкопения (<4·10 ⁹ /л)	6/34	17,6
Тромбоцитопения (<100·10 ⁹ /л)	5/34	14,7
Повышение уровня АЛТ (>2 норм)	19/34	55,9
Повышение уровня АСТ (>2 норм)	19/34	55,9
Повышение уровня ЩФ (>2 норм)	23/34	67,6
Повышение уровня ГГТП (>5 норм)	25/34	73,5
Повышение уровня общего билирубина (>21 мкмоль/л)	11/34	32,4
Повышение уровня общего холестерина (>5,3 ммоль/л)	16/32	50
Снижение уровня альбумина (<35 г/л)	6/34	17,6
Снижение ПТИ (<60%)	3/34	8,8

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ПТИ – протромбиновый индекс.

нием (табл. 2). При динамическом наблюдении, медиана которого составила 3 года (мин. 1 год, макс. 18 лет), выраженного прогрессирования функциональной недостаточности печени не отмечено. Признаки цирроза выявлены у 5 (14,7%) больных. На основании клинико-лабораторных и морфологических данных у 18 пациентов диагностирован АМА-позитивный ПБХ, из них у 4 имелся перекрестный синдром с АИГ, который в 3 случаях был установлен на основании результатов биопсии печени, в 1 – по данным клинико-лабораторной картины. АМА-негативный ПБХ выявлен у 3 больных, изолированный АИГ – у 1 пациентки при морфологическом исследовании биоптатов печени. Также признаки ПБХ имели 2 из 9 бессимптомных АМА-позитивных пациентов, которым была проведена биопсия печени.

Холестаз неуточненного генеза установлен у 5 АМА-негативных больных после исключения ЖКБ, лекарственного или вирусного гепатитов и стеатогепатита. Поскольку им не проводилась биопсия печени, нельзя исключить, что у них был АМА-негативный ПБХ.

Таким образом, биопсия печени, выполненная у 13 пациентов, позволила диагностировать ПБХ в 12 случаях,

Таблица 2. Клиническая характеристика поражений печени у АЦА-позитивных пациентов с БШ
Table 2. Clinical characteristics of liver damage in ACA-positive patients with pSS

Признак	Число пациентов	
	абс.	%
Боль/тяжесть в правом подреберье	7/34	20,6
Желтуха	3/34	8,8
Кожный зуд	5/34	14,7
Гепатомегалия	13/34	38,2
Спленомегалия	6/34	17,6
Печеночная энцефалопатия	2/34	5,9
Асцит	1/34	2,9
ВРВП	3/34	8,8
Портальная гипертензия	5/34	14,7
Остеопороз	8/12	66,6
Цирроз (класс по Чайлд-Пью), в том числе:	5/34	14,7
А	2/5	40
В	2/5	40
С	1/5	20

Примечания: ВРВП – варикозное расширение вен пищевода.

в том числе в 3 – перекрестный синдром с АИГ и в 1 – изолированный АИГ.

В остальных 9 наблюдениях диагноз ПБХ (в 1 случае в сочетании с АИГ) установлен только на основании клинических и лабораторных данных. При гистологическом исследовании у 7 пациентов обнаружены признаки ПБХ I стадии, у 1 – ПБХ II стадии, у 4 – ПБХ III стадии.

При динамическом наблюдении, медиана которого составила 7 лет (мин. 2 года, макс. 15 лет), у 7 пациентов с I стадией ПБХ (повторная биопсия не выполнялась) и 7 АМА-позитивных больных без функциональных нарушений печени прогрессирования поражения печени по данным лабораторно-инструментального обследования не отмечено. В связи с этим мы полагаем, что у данных пациентов имеется не истинный ПБХ, а эпителиит билиарных протоков, который является проявлением железистых поражений при БШ.

Обсуждение. Высокая распространенность ПБХ при БШ и наоборот может свидетельствовать о том, что они имеют общие этиопатогенетические механизмы. Оба заболевания отмечаются преимущественно у женщин перименопаузального возраста [5]. Патогенетическим субстратом как БШ, так и ПБХ является хронический деструктивный иммуноопосредованный эпителиит, развивающийся в слюнных/слезных железах или желчных протоках [40]. ПБХ и БШ ассоциированы с гиперактивностью В-клеточного звена иммунитета, проявляющейся выработкой высокоспецифичных аутоантител (анти-Ro/La и АМА), повышением сывороточных уровней BAFF (B-cell Activating Factor belonging to the TNF Family) и IgM [40, 41] и частым сочетанием с лимитированной формой ССД и АЦА [10, 11, 34], что было подтверждено и в нашем исследовании, в ко-

тором треть пациентов имели признаки ССД. Гистологическая и иммуногистохимическая картина поражения слюнных желез и печени при данных заболеваниях во многом схожа и характеризуется лимфоидной инфильтрацией протокового эпителия с преобладанием CD4-позитивных Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов [41]. Некоторые исследователи, обосновывая свои предположения множеством общих черт БШ и ПБХ, считают, что оба заболевания являются различными проявлениями одного и того же аутоиммунного процесса [42, 43], поэтому целесообразно рутинное определение АЦА при ПБХ, а АМА при БШ и ССД [44].

Для установления диагноза ПБХ достаточно обнаружения 2 из 3 критериев: 1) стойкие (>6 мес) биохимические признаки холестаза (ЩФ >2 норм или ГГТП >5 норм); 2) выявление диагностических титров АМА; 3) обнаружение хронического негнойного деструктивного холангита средних и мелких протоков при биопсии печени [17, 38, 45, 46]. Таким образом, биопсия печени необходима только при наличии холестаза у АМА-негативных пациентов, тогда как у АМА-позитивных больных она необязательна, но позволяет оценить стадию и активность воспалительного процесса, а также установить перекрестный синдром с АИГ [17, 38, 47]. Некоторые исследователи предполагают, что АМА являются наиболее специфичными аутоантителами в клинической иммунологии [5]. Однако при БШ АМА встречаются в 22–27% случаев и далеко не всегда у пациентов с нарушением функции печени [18, 48, 49]. В то же время было выявлено, что при длительном динамическом наблюдении АМА-позитивность с высокой долей вероятности прогнозирует прогрессирование в ПБХ [50–53], что подтверждают данные нашего исследования: у 2 пациентов с бессимптомной позитивностью по АМА при биопсии печени выявлена гистологическая картина ПБХ I стадии.

Морфологическим субстратом ПБХ является деструктивный негнойный холангит, гистологические изменения условно подразделены на 4 стадии в зависимости от выраженности и объема патологических изменений [17, 38, 40, 54]. В исследовании Н.М. Moutsopoulos и соавт. [42] у 300 пациентов с БШ в 7% случаев обнаружены признаки поражения печени, протекающего субклинически или бессимптомно с повышением в крови уровня печеночных ферментов; практически все больные были АМА-позитивными. При биопсии печени у 92% АМА-позитивных пациентов выявлены симптомы хронического деструктивного гранулематозного холангита с поражением мелких и средних билиарных протоков без признаков частичных или мостовидных некрозов, идентичного гистологическим изменениям, характерным для I стадии ПБХ. На основании полученных данных автор сделал вывод, что поражение печени при БШ встречается редко, носит субклинический характер, не приводит к формированию цирроза, ассоциированного с АМА, и гистологически соответствует I стадии ПБХ, что подтверждается результатами и нашего исследования. На основании отсутствия признаков цирроза печени у обследованных больных, Н.М. Moutsopoulos [42] предложил использовать термин «аутоиммунный холангит» для обозначения легкого поражения билиарных протоков при БШ и включить его в железистые проявления заболевания. Таким образом, I стадия ПБХ является неспецифическим морфологическим признаком, так как

аналогичные изменения могут характеризовать поражение билиарных протоков при БШ. Следует отметить, что в настоящее время в гепатологии термин «аутоиммунный холангит» имеет четкую дефиницию и обозначает клинико-лабораторно-морфологическую картину ПБХ при отсутствии АМА и наличии антиядерных антител [55]. При этом большинство гепатологов считают необоснованным выделение аутоиммунного холангита в качестве самостоятельной нозологической единицы, рассматривая его как АМА-негативную форму ПБХ [56–60]. Поэтому в нашем исследовании клинические случаи непрогрессирующего холестатического поражения печени без признаков формирования цирроза, сопровождающегося гистологическими изменениями, характерными для I стадии ПБХ, мы обозначали как «эпителиит билиарных протоков при БШ». Поскольку естественное течение ПБХ крайне вариабельно – от отсутствия выраженного прогрессирования заболевания в течение нескольких десятилетий до быстрого развития печеночной недостаточности за несколько лет [46], – для проведения четкой границы между эпителиитом билиарных протоков при БШ и медленно прогрессирующей формы «классического» ПБХ требуется длительное динамическое наблюдение таких пациентов. Наши данные сходны с результатами исследования G.S. Hatzis и соавт. [31], в котором ПБХ был выявлен у 6,6% пациентов с БШ, при этом у большинства из них определялась I стадия и отмечалось легкое, медленно прогрессирующее течение заболевания, ни у одного больного за 5,5 лет наблюдения не выявлено признаков цирроза. Ранее при анализе клинико-лабораторных и морфологических изменений печени у 48 пациентов с БШ, позитивных по анти-Ro/La-антителам, АЦА и АМА, имеющих нарушения функции печени, в 34% случаев нами была диагностирована I морфологическая стадия ПБХ [61]. Только более пожилой возраст больных, наличие морфологических изменений, соответствующих >2 стадии ПБХ, перекрестному синдрому с АИГ, и высокие уровни ЩФ отличали сочетание БШ с ПБХ, АИГ и склерозирующим холангитом от эпителиита билиарных протоков при БШ. Отсутствие функциональных нарушений или минимальные нарушения, I стадия ПБХ при биопсии печени, отсутствие прогрессирования нарушений функции печени при длительном динамическом наблюдении больных, получавших анти-В-клеточную терапию, позволили сделать заключение о наличии поражения печени при БШ [61]. Портальная гипертензия, которая часто обнаруживается у пациентов с ПБХ и, как известно, может предшествовать другим признакам цирроза [62], в настоящем исследовании выявлена лишь в 14,7% случаев, что не согласуется с результатами, полученными М. Nakamura и соавт. [19], L. Gao и соавт. [20].

Таким образом, по данным проведенного исследования, у АЦА-позитивных пациентов с БШ аутоиммунное поражение печени выявлено в 28,6% случаев и в одинаковом проценте случаев (41,2%) проявлялось в виде эпителиита билиарных протоков или сочетания с ПБХ. Учитывая представленные в литературе сведения и результаты собственных исследований, указывающие на высокую частоту сочетания БШ, ПБХ и ССД у АЦА-позитивных пациентов, следует рекомендовать обследование этой группы больных с целью исключения данных заболеваний. Сочетание ПБХ с АЦА-позитивной БШ часто ассоциировано с повышением

содержания АМА и IgM, высоким уровнем ЩФ и в большинстве случаев характеризуется медленно прогрессирующим бессимптомным течением, редко приводящим к развитию цирроза печени. АМА-позитивность при отсутствии или наличии минимальных функциональных нарушений печени с гистологическими признаками I стадии ПБХ соот-

ветствует эпителииту билиарных протоков при БШ, больные с БШ и ПБХ имеют более выраженные функциональные нарушения и продвинутые стадии поражения печени по данным биопсии, при длительном наблюдении у 14,7% из них могут развиваться различные стадии цирроза печени.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Whaley K, Goudie RB, Williamson J, et al. Liver disease in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1970 Apr 25;1(7652):861-3. doi: 10.1016/s0140-6736(70)91690-9.
- Webb J, Whaley K, MacSween RN, et al. Liver disease in rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. Prospective study using biochemical and serological markers of hepatic dysfunction. *Ann Rheum Dis*. 1975 Feb;34(1):70-81. doi: 10.1136/ard.34.1.70.
- Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjogren's syndrome. a clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases. *Medicine (Baltimore)*. 1965 May; 44:187-231.
- Csepregi A, Szodoray P, Zeher M. Do autoantibodies predict autoimmune liver disease in primary Sjögren's syndrome? Data of 180 patients upon a 5 year follow-up. *Scand J Immunol*. 2002 Dec;56(6):623-9. doi: 10.1046/j.1365-3083.2002.01165.x.
- Zeron PB, Retamozo S, Bove A, et al. Diagnosis of Liver Involvement in Primary Sjögren Syndrome. *J Clin Transl Hepatol*. 2013 Dec;1(2):94-102. doi: 10.14218/JCTH.2013.00011. Epub 2013 Dec 15.
- Kita M, Eguchi K, Kawabe Y, Tsuboi M. Abnormal Liver Function in Patients with Sjogren's Syndrome. *Acta Med. Nagasaki*. 1996;41(3-4):31-37.
- Aoki A, Kirino Y, Ishigatsubo Y, et al. Liver involvement in primary Sjögren's syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2004 Dec;27(6):397-401. doi: 10.2177/jsci.27.397.
- Гусева НГ. Системная склеродермия. Диффузные болезни соединительной ткани. Москва: Медицина; 2004. С. 343-487. [Guseva NG. *Sistemnaya sklerodermya. Diffuznyye bolezni soedinitel'noi tkani* [Systemic scleroderma. Diffuse connective tissue diseases]. Moscow: Meditsina; 2004. P. 343-487].
- Hudson M, Mahler M, Pope J, et al. Clinical correlates of CENP-A and CENP-B antibodies in a large cohort of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2012 Apr; 39(4):787-94. doi: 10.3899/rheum.111133.
- Bournia VK, Diamanti KD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Anticentromere antibody positive Sjögren's Syndrome: a retrospective descriptive analysis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R47. doi: 10.1186/ar2958. Epub 2010 Mar 13.
- Baldini C, Mosca M, Della Rossa A, et al. Overlap of ACA-positive systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a distinct clinical entity with mild organ involvement but at high risk of lymphoma. *Clin Exp Rheumatol*. Mar-Apr 2013;31(2):272-80. Epub 2013 Jan 18.
- Makinen D, Fritzler M, Davis P, Sherlock S. Anticentromere antibodies in primary biliary cirrhosis. *Arthritis Rheum*. 1983 Jul; 26(7):914-7. doi: 10.1002/art.1780260714.
- Tojo J, Ohira H, Suzuki T, et al. Clinicolaboratory characteristics of patients with primary biliary cirrhosis associated with CREST symptoms. *Hepatol Res*. 2002 Mar; 22(3):187-95. doi: 10.1016/s1386-6346(01)00138-3.
- Himoto T, Tanaka N, Saito A, et al. Diversity of humoral responses to the centromere proteins among HCV-related chronic liver disease, PBC and AIH patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015 Apr;39(2):222-9. doi: 10.1016/j.clinre.2014.08.004. Epub 2014 Sep 15.
- Liberal R, Grant CR, Sakkas L, et al. Diagnostic and clinical significance of anti-centromere antibodies in primary biliary cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013 Dec;37(6):572-85. doi: 10.1016/j.clinre.2013.04.005. Epub 2013 Jul 19.
- Gonzalez-Huezo MS, Delgado-Ayala LY, Osorio-Nunez AL, et al. Autoimmune associations in a Mexican cohort with primary biliary cholangitis. *Rev Gastroenterol Mex*. Apr-Jun 2019;84(2):130-5. doi: 10.1016/j.rgmx.2018.03.008. Epub 2018 Jul 14.
- Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019 Jan;69(1):394-419. doi: 10.1002/hep.30145. Epub 2018 Nov 6.
- Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Liver involvement in primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1994 Aug;33(8): 745-8. doi: 10.1093/rheumatology/33.8.745.
- Nakamura M, Kondo H, Mori T, et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2007 Jan;45(1):118-27. doi: 10.1002/hep.21472.
- Gao L, Tian X, Liu B, Zhang F. The value of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Med*. 2008 Mar;8(1):9-15. doi: 10.1007/s10238-008-0150-6. Epub 2008 Apr 3.
- Yang WH, Yu JH, Nakajima A, et al. Do antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis patients identify increased risk for liver failure? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Dec;2(12):1116-22. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00465-3.
- Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, et al. Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Jun;48(2-3):192-7. doi: 10.1007/s12016-014-8427-x.
- Golding P, Bown R, Mason A, Taylor E. «Sicca Complex» In Liver Disease. *Br Med J*. 1970 Nov 7;4(5731):340-2. doi: 10.1136/bmj.4.5731.340.
- Alarcon-Segovia D, Diaz-Jouanen E, Fishbein E. Features of Sjögren's syndrome in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med*. 1973 Jul;79(1):31-6. doi: 10.7326/0003-4819-79-1-31.
- Culp KS, Fleming CR, Duffy J, et al. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc*. 1982 Jun;57(6): 365-70.
- Tsianos EV, Hoofnagle JH, Fox PC, et al. Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1990 May;11(5): 730-4. doi: 10.1002/hep.1840110504.
- Uddenfeldt P, Danielsson A, Forsell A, et al. Features of Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *J Intern Med*. 1991 Nov;230(5):443-8. doi: 10.1111/j.1365-2796.1991.tb00470.x.
- Mang FW, Michieletti P, O'Rourke K, et al. Primary biliary cirrhosis, sicca complex, and dysphagia. *Dysphagia*. Summer 1997; 12(3):167-70. doi: 10.1007/PL00009532.
- Marasini B, Gagetta M, Rossi V, Ferrari P. Rheumatic disorders and primary biliary cirrhosis: an appraisal of 170 Italian patients. *Ann Rheum Dis*. 2001 Nov;60(11): 1046-9. doi: 10.1136/ard.60.11.1046.
- Floreani A, De Martin S, Secchi MF, Cazzagon N. Extrahepatic autoimmunity in autoimmune liver disease. *Eur J Intern Med*. 2019 Jan;59:1-7. doi: 10.1016/j.ejim.2018.10.014. Epub 2018 Oct 22.
- Hatzis GS, Fragoulis GE, Karatzaferis A, et al. Prevalence and longterm course of primary biliary cirrhosis in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2008 Oct;35(10): 2012-6. Epub 2008 Aug 15.
- Chen CT, Tseng YC, Yang CW, et al. Increased Risks of Spontaneous Bacterial Peritonitis and Interstitial Lung Disease in

- Primary Biliary Cirrhosis Patients With Concomitant Sjögren Syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jan;95(2):e2537. doi: 10.1097/MD.0000000000002537.
33. Wang L, Zhang FC, Chen H, et al. Connective tissue diseases in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. *World J Gastroenterol*. 2013 Aug 21;19(31):5131-7. doi: 10.3748/wjg.v19.i31.5131.
34. Zheng B, Vincent C, Fritzlner MJ, et al. Prevalence of Systemic Sclerosis in Primary Biliary Cholangitis Using the New ACR/EULAR Classification Criteria. *J Rheumatol*. 2017 Jan;44(1):33-39. doi: 10.3899/jrheum.160243. Epub 2016 Oct 15.
35. Salliot C, Mouthon L, Ardizzone M, et al. Sjogren's syndrome is associated with and not secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Feb;46(2):321-6. doi: 10.1093/rheumatology/kel252. Epub 2006 Jul 28.
36. Anaya JM, Tobon GJ, Vega P, Castiblanco J. Autoimmune disease aggregation in families with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2006 Nov;33(11):2227-34.
37. Насонов ЕЛ. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii*. *Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p].
38. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложненной цирроза печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(4):71-102. [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Clinical recommendations of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association for the treatment of complications of cirrhosis of the liver. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016;26(4):71-102. (In Russ.)].
39. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.
40. Selmi C, Gershwin ME. Chronic Autoimmune Epithelitis in Sjögren's Syndrome and Primary Biliary Cholangitis: A Comprehensive Review. *Rheumatol Ther*. 2017 Dec;4(2):263-79. doi: 10.1007/s40744-017-0074-2. Epub 2017 Aug 8.
41. Arvaniti P, Zachou K, Lyberopoulou A, et al. Epigenetic Modifications in Generalized Autoimmune Epithelitis: Sjögren's Syndrome and Primary Biliary Cholangitis. *Epigenomes*. 2019; 3(3):15. doi: 10.3390/epigenomes3030015
42. Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994 Aug;72(2):162-5. doi: 10.1006/clin.1994.1123.
43. Tsuneyama K, van de Water J, Yamazaki K, et al. Primary biliary cirrhosis an epithelitis: evidence of abnormal salivary gland immunohistochemistry. *Autoimmunity*. 1997;26(1):23-31. doi: 10.3109/08916939709009547.
44. Rigamonti C, Bogdanos DP, Mutilina MG, et al. Primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis: diagnostic and clinical challenges. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:976427. doi: 10.1155/2011/976427. Epub 2011 Dec 6.
45. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009 Aug;51(2):237-67. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009. Epub 2009 Jun 6.
46. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009 Jul;50(1):291-308. doi: 10.1002/hep.22906.
47. Dyson J, Jones D. Diagnosis and management of patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2014 Apr 1; 3(3):52-5. doi: 10.1002/cld.320. eCollection 2014 Mar.
48. Zurgil N, Bakimer R, Moutsopoulos HM, et al. Antimitochondrial (pyruvate dehydrogenase) autoantibodies in autoimmune rheumatic diseases. *J Clin Immunol*. 1992 May; 12(3):201-9. doi: 10.1007/BF00918090.
49. Fujikura S, Davis PA, Prindiville TP, et al. Sjogren's syndrome and primary biliary cirrhosis: Presence of autoantibodies to purified mitochondrial 2-OXO acid dehydrogenases. *J Rheumatol*. 1990 Nov;17(11):1453-7.
50. Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2004 Feb; 63(2):123-9. doi: 10.1136/ard.2002.001826.
51. Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, et al. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut*. 2004 Jun;53(6):865-70. doi: 10.1136/gut.2003.023937.
52. Ramos-Casals M, Sanchez-Tapias JM, Pares A, et al. Characterization and differentiation of autoimmune versus viral liver involvement in patients with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1593-9.
53. Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, et al. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 1996 Nov 23;348(9039):1399-402. doi: 10.1016/S0140-6736(96)04410-8.
54. Буеверов АО. Холестатические аутоиммунные заболевания печени. Лечебное дело. 2004;(2):14-23. [Bueverov AO. Cholestatic autoimmune liver diseases. *Lechebnoe delo*. 2004;(2):14-23. (In Russ.)].
55. Бурневич ЭЗ, Арион ЕА. Вариантные формы аутоиммунных заболеваний печени. Фарматека. 2009;(2):28-33. [Burnevich EZ, Arion EA. Variant forms of autoimmune liver diseases. *Farmateka*. 2009;(2):28-33. (In Russ.)].
56. Invernizzi P, Crosignani A, Battezzati PM, et al. Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1997 May;25(5):1090-5. doi: 10.1002/hep.510250507.
57. Kim WR, Poterucha JJ, Jorgensen RA, et al. Does antimitochondrial antibody status affect response to treatment in patients with primary biliary cirrhosis? Outcomes of ursodeoxycholic acid therapy and liver transplantation. *Hepatology*. 1997 Jul;26(1):22-6. doi: 10.1002/hep.510260103.
58. Nakanuma Y, Harada K, Kaji K, et al. Clinicopathological study of primary biliary cirrhosis negative for antimitochondrial antibodies. *Liver*. 1997 Dec;17(6):281-7. doi: 10.1111/j.1600-0676.1997.tb01033.x.
59. Goodman ZD, McNally PR, Davis DR, Ishak KG. Autoimmune cholangitis: a variant of primary biliary cirrhosis. Clinicopathologic and serologic correlations in 200 cases. *Dig Dis Sci*. 1995 Jun;40(6):1232-42. doi: 10.1007/BF02065530.
60. Kaserer K, Exner M, Mosberger I, et al. Characterization of the inflammatory infiltrate in autoimmune cholangitis. A morphological and immunohistochemical study. *Virchows Arch*. 1998 Mar;432(3):217-22. doi: 10.1007/s004280050158.
61. <https://livertree.easl.eu/easl/2015/london/108718/svetlana.palshina.association.of.autoimmune.hepatobiliary.diseases.with.html?f=listing%3D4%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D2%2Aspeaker%3D379672>
62. Selmi C, Meroni PL, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis and Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. *J Autoimmun*. 2012 Aug;39(1-2):34-42. doi: 10.1016/j.jaut.2011.11.005. Epub 2011 Dec 16.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
19.03.2021/25.04.2021/27.04.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Чальцев Б.Д. <https://orcid.org/0000-0003-4188-3578>
Васильев В.И. <https://orcid.org/0000-0003-4350-1166>
Пальшина С.Г. <https://orcid.org/0000-0003-3898-9769>
Торгашина А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>
Сокол Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-2191-9361>
Хван Ю.И. <https://orcid.org/0000-0003-2314-1466>
Родионова Е.Б. <https://orcid.org/0000-0002-6123-2679>
Сафонова Т.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4601-0904>