

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-46-53

Диагностика и клинические особенности течения неалкогольной жировой болезни печени у больных системной красной волчанкой

Панова А. П.¹, Авдеев В. Г.^{1,2}, Краснова Т. Н.^{1,2}, Георгинова О. А.¹, Розина Т. П.^{1,2}¹ ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия, 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, д. 1² ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, 119991, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, каб. 106

Diagnosis and clinical features of non-alcoholic fatty liver disease in patients with systemic lupus erythematosus

A. P. Panova¹, V. G. Avdeev^{1,2}, T. N. Krasnova^{1,2}, O. A. Georginova¹, T. P. Rozina^{1,2}¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, 119991, Leninskie Gory, 1² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, 119991, Bolshaya Pirogovskaya st., 2–4, 106

Для цитирования: Панова А. П., Авдеев В. Г., Краснова Т. Н., Георгинова О. А., Розина Т. П. Диагностика и клинические особенности течения неалкогольной жировой болезни печени у больных системной красной волчанкой. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;176(4): 46–53. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-46-53

For citation: Panova A. P., Avdeev V. G., Krasnova T. N., Georginova O. A., Rozina T. P. Diagnosis and clinical features of non-alcoholic fatty liver disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;176(4): 46–53. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-46-53

✉ **Corresponding author:****Панова****Александра Павловна**

Aleksandra P. Panova

panova.ap@yandex.ru

Панова Александра Павловна, аспирант кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины
Авдеев Владимир Георгиевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины;
с.н.с. Медицинского научно-образовательного центра

Краснова Татьяна Николаевна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней факультета
фундаментальной медицины; доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии;
в.н.с. Медицинского научно-образовательного центра

Георгинова Ольга Анатольевна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины

Розина Тэона Павловна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, в.н.с., заведующая отделением
гастроэнтерологии Медицинского научно-образовательного центра; доцент кафедры внутренних, профессиональных
болезней и ревматологии

Aleksandra P. Panova, postgraduate student, Department of Internal Medicine

Vladimir G. Avdeev, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Senior
Scientist of the Medical Research and Educational Center

Tatiana N. Krasnova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine,
Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Occupational Diseases and Rheumatology; Senior Research
Scientist of the Medical and Educational Center

Olga A. Georginova, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Internal Medicine

Teona P. Rozina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Senior Research
Scientist, Head of the Department of Gastroenterology of the Medical Research and Educational Center, Associate Professor
of the Department of Internal Medicine, Occupational Diseases and Rheumatology

Резюме

Цель исследования — определить частоту и охарактеризовать особенности течения неалкогольной жировой болезни печени у больных системной красной волчанкой.

Материалы и методы. В исследование включены 313 больных системной красной волчанкой, которые наблюдались в Клинике ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е. М. Тареева ФГБУ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова в период с 2001 по 2019 год. Диагноз системной красной волчанки был установлен согласно критериям Американской коллегии ревматологов (1997 года). Обследование всех пациентов включало общий, биохимический, иммунологический анализы крови и проведение УЗИ органов брюшной полости с оценкой размеров печени и наличия признаков стеатоза. У 5 больных была выполнена биопсия печени.

Результаты. Дифференциальный диагноз у больных системной красной волчанкой с признаками поражения печени в 33 (10,5%) случаях проводился между неалкогольной жировой болезнью печени и волчаночным гепатитом. Неалкогольная

жировая болезнь печени была причиной поражения печени у 15 (4,8%) пациентов с признаками стеатоза по данным УЗИ органов брюшной полости. В этой группе преобладали больные с ожирением и метаболическим синдромом при низкой иммунологической активности системной красной волчанки. Повышение активности ферментов цитолиза и/или холестаза у больных с признаками стеатоза было ассоциировано с применением более высоких минимальных доз преднизолона.

Заключение. Важным критерием, позволяющим предполагать неалкогольную жировую болезнь печени у больных системной красной волчанкой с признаками поражения печени, является выявление стеатоза печени при УЗИ органов брюшной полости.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, системная красная волчанка, волчаночный гепатит, глюкокортикостероиды

Summary

The purpose of the research was to determine the frequency and characterize the course of non-alcoholic fatty liver disease in patients with systemic lupus erythematosus.

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 diagnosis of systemic lupus erythematosus was based on the criteria of the American College of Rheumatology (1997). Examination of all patients included complete blood count, biochemical and immunological blood tests and an abdominal ultrasonography with an assessment of the liver size and the presence of signs of steatosis. In 5 cases a liver biopsy was performed.

Results. In 33 (10,5%) cases a differential diagnosis was made between non-alcoholic fatty liver disease and lupus hepatitis. Non-alcoholic fatty liver disease was the cause of liver damage in 15 (4,8%) patients with ultrasound signs of liver steatosis. Patients with obesity and metabolic syndrome prevailed in this group, and a low immunological activity of lupus was observed. An increase in liver enzymes in patients with liver steatosis was associated with the use of higher minimum doses of prednisolone.

Conclusion. Ultrasound signs of liver steatosis are an important criterion that suggests non-alcoholic fatty liver disease in patients with systemic lupus erythematosus.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, systemic lupus erythematosus, lupus hepatitis, glucocorticosteroids

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) одна из наиболее частых диффузных болезней соединительной ткани с развитием широкого спектра поражения органов. Поражение печени при СКВ является редким системным проявлением: по данным литературы волчаночный гепатит встречается у 3–8% больных СКВ [1–3].

Установление диагноза при выявлении признаков поражения печени у пациентов с СКВ является трудной задачей. Это связано с неспецифичностью проявлений и отсутствием диагностических критериев волчаночного гепатита. В диагностически сложных случаях предлагается выполнение биопсии печени для выявления неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и аутоиммунных заболеваний печени, которые в отличие от волчаночного гепатита характеризуются высоким риском прогрессирования вплоть до развития цирроза печени [3–4]. Наиболее частыми гистологическими находками при волчаночном гепатите являются жировая дистрофия печени (до 62,5%), признаки лобулярного, реже – перипортального гепатита (до 50%) и фиброза (до 37,5%), что характерно и для НАЖБП [3, 5]. В связи с этим биопсия печени зачастую не позволяет однозначно установить диагноз, и уточнение причины поражения печени строится на анализе клинических данных.

НАЖБП у больных СКВ встречается в 1,2–17,9% случаев и является одной из причин развития цирроза печени и терминальной печеночной недостаточности [2–3, 5]. Развитие и прогрессирование НАЖБП у пациентов с СКВ помимо традиционных факторов риска (метаболический синдром, сахарный диабет и других) связано с длительно проводимой терапией глюкокортикостероидами. Это связывают с различными эффектами глюкокортикостероидов: ингибированием β -окисления жирных кислот в митохондриях гепатоцитов, повышением синтеза жирных кислот в печени, развитием инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, увеличением транспорта жирных кислот из периферических тканей к печени и снижением секреции триглицеридов печенью, что способствует формированию стеатоза печени [6–7].

Проведение дифференциального диагноза с волчаночным гепатитом и выявление НАЖБП у больных СКВ позволяет определить верную лечебную тактику и улучшить прогноз.

Целью настоящего исследования было определить частоту и охарактеризовать особенности течения НАЖБП у больных СКВ, а также оценить роль клинических признаков с целью проведения дифференциального диагноза.

Материалы и методы

Проведен проспективный и ретроспективный анализ 313 пациентов с СКВ, которые наблюдались в Клинике ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е. М. Тареева ФГБУ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова в период с 2001 по 2019 год. Диагноз СКВ был установлен на основании критериев Американской коллегии ревматологов 1997 года [8]. Среди пациентов было больше женщин, чем мужчин (соотношение 7:1), возраст – от 19 до 90 лет (средний возраст $47,8 \pm 14,8$ лет). Критериями включения в исследование было повышение активности ферментов цитолиза и/или холестаза (АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ). Критериями исключения из исследования были: употребление алкоголя в количестве более 20 г чистого этанола в сутки для женщин и более 40 г для мужчин, лекарственное поражение печени, инфицирование вирусами гепатита В и С, аутоиммунные заболевания печени.

Общее обследование всех пациентов включало общий, биохимический, иммунологический анализы крови, проведение УЗИ органов брюшной полости с оценкой размеров печени и наличия признаков стеатоза. В 5 случаях проведена биопсия печени.

Определение активности СКВ проводилось по шкале SELENA-SLEDAI [9]. Степень активности СКВ рассматривалась как высокая при значениях индекса SELENA-SLEDAI >10 баллов, как невысокая – при SELENA-SLEDAI ≤10 баллов.

Диагноз метаболического синдрома был установлен на основании критериев Американской

ассоциации кардиологов (АНА) и Национального института сердца, легких и крови (NHLBI) (АНА/ NHLBI) 2005 года [10]. Для определения стадии фиброза использовалась шкала оценки стадии фиброза при НАЖБП NAFLD fibrosis score [11]. Значение показателя более 0,675 рассматривали как предиктор наличия значимого фиброза (F3-F4), менее –1,455 – отсутствия значимого фиброза (F0-F2).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ IBM SPSS Statistics 19 и MedCalc 17.4. 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 оценки влияния факторов на течение НАЖБП применяли метод бинарной логистической регрессии и ROC-анализ.

Для количественных признаков с нормальным распределением результатов 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 $Me (25; 75)$, где Me – медиана, 25 и 75 – 25 и 75 перцентили. Уровень статистической значимости принимался равным 5% ($p < 0,05$).

Результаты

Дифференциальный диагноз в 33 (10,5%) случаях проводился между НАЖБП и волчаночным гепатитом. Среди 33 больных с признаками поражения печени было 6 (18,2%) мужчин и 27 (81,8%) женщин. Возраст больных на момент первого выявления повышенной активности ферментов цитолиза и/или холестаза составил $33,5 \pm 15,4$ лет. У 25 (75,8%) пациентов отмечались как увеличение активности ферментов цитолиза, так и маркеров холестаза. Изолированные признаки цитолиза были выявлены у 3 (9,1%) больных. Лабораторные признаки холестаза без повышения активности аминотрансфераз отмечены в 5 (15,1%) случаях. Медианы активности аминотрансфераз составили 43,5 (34,3; 117,8) и 70,0 (45,5; 152,8) Ед/л для АСТ и АЛТ, соответственно; ГГТ – 125,0 (69,0; 194,0) Ед/л, ЩФ – 211,5 (119,5; 288,5) Ед/л.

Биопсия печени была выполнена 5 пациентам. Гистологические данные при биопсии печени были представлены признаками жировой и гидропической дистрофии (в разной степени выраженной), умеренным перипортальным и/или портальным фиброзом, у 1 пациента были выявлены единичные ступенчатые некрозы. Во всех случаях определялась слабо выраженная инфильтрация портальных трактов, представленная преимущественно лимфоцитами и плазмócитами, в синусоидах – единичные

лимфоциты и единичные сегментоядерные гранулоциты.

Признаки стеатоза печени по результатам УЗИ органов брюшной полости наблюдались у 15 (43,5%) из 33 пациентов. Было показано, что обнаружение признаков стеатоза печени было ассоциировано с более низкой активностью АСТ ($r_s = -0,546$, $p = 0,001$) и АЛТ ($r_s = -0,370$, $p = 0,037$).

Проведено сравнение клинических и лабораторных характеристик у пациентов с наличием и отсутствием признаков стеатоза печени (таблица 1).

В группе пациентов без признаков стеатоза печени повышение активности ферментов цитолиза и/или холестаза впервые возникало в возрасте $36,9 \pm 13,9$ лет – на 10 лет раньше, чем у больных со стеатозом ($p = 0,019$). Первые признаки поражения печени у больных без стеатоза печени появлялись в среднем через 1 год после дебюта СКВ, в то время как у пациентов со стеатозом – через 3 года ($p = 0,021$). У большей части пациентов (66,7%) без признаков стеатоза печени поражение печени развивалось еще до установленного диагноза СКВ, что наблюдалось лишь в единичных случаях (20,0%) при наличии стеатоза печени ($p = 0,013$).

В группе больных с признаками стеатоза печени преобладали пациенты с метаболическим синдромом, и средний ИМТ у них составил

Признак	Стеатоз (n=15)	Отсутствие стеатоза (n=18)	p
Пол: мужчины/женщины	4/11 (26,7/73,3%)	2/16 (11,1/88,9%)	0,375*
Возраст дебюта СКВ, лет	35,5±17,8	31,8±13,4	0,513***
Возраст дебюта поражения печени, лет	47,2±11,7	36,9±13,9	0,019***
Время (месяцев) от дебюта СКВ до поражения печени	36,0 (24,0; 240,0)	12,0 (2,0; 90,0)	0,021**
Дебют поражения печени до диагноза СКВ	3 (20,0%)	12 (66,7%)	0,013*
ИМТ, кг/м²	32,4±4,5	24,7±5,5	<0,001***
Метаболический синдром	11 (73,3%)	3 (16,7%)	0,002*
АСТ, Ед/л	40,0 (25,0; 43,0)	74,0 (43,5; 162,0)	0,002**
АЛТ, Ед/л	65,0 (31,0; 77,0)	131,0 (49,5; 180,0)	0,040**
Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ)	0,74±0,31	0,84±0,26	0,322***
ГГТ, Ед/л	128,0 (68,0; 176,0)	123,5 (70,8; 208,3)	0,635**
ЩФ, Ед/л	167,0 (112,3; 227,8)	262,5 (133,3; 364,0)	0,090**
Общий билирубин, мкмоль/л	8,8 (5,8; 13,1)	8,8 (7,0; 13,4)	0,622**
Гепатомегалия по данным УЗИ	13 (86,7%)	14 (77,8%)	0,665*
Индекс активности СКВ SELENA-SLEDAI, баллы	5,0 (3,0; 7,0)	12,0 (7,5; 15,3)	0,004**
Высокая активность СКВ (SELENA-SLEDAI>10)	2 (13,3%)	10 (55,6%)	0,027*
Вторичный АФС	7 (46,7%)	14 (77,8%)	0,083*
Терапия глюкокортикостероидами на момент выявления признаков поражения печени	14 (93,3%)	6 (33,3%)	0,001*
Среди получавших терапию глюкокортикостероидами:			
Длительность терапии, месяцы	35,0 (11,8; 129,0)	105,0 (16,5; 189,0)	0,232**
Минимальная доза преднизолона, мг	10,0 (5,0; 10,0)	5,0 (5,0; 8,1)	0,176**
Средняя доза преднизолона, мг	10,0 (10,0; 20,0)	10,0 (5,0; 20,0)	0,425**
Максимальная доза преднизолона, мг	50,0 (30,0; 76,3)	35,0 (26,3; 60,0)	0,299**

32,4±4,5 кг/м², в то время как у пациентов без стеатоза – 24,7±5,5 кг/м² ($p<0,001$). У больных с признаками стеатоза печени в среднем активность АЛТ повышалась в 1,5 раза, в то время как активность АСТ была в границах нормы или превышала ее незначительно. В группе пациентов без стеатоза печени отмечалась достоверно 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. Достоверных различий между группами по активности ферментов холестаза получено не было.

У пациентов без стеатоза печени признаки поражения печени наблюдались преимущественно при высокой активности СКВ (SELENA-SLEDAI 12,0 (7,5; 15,3) баллов) в отличие от больных со стеатозом печени (SELENA-SLEDAI 5,0 (3,0; 7,0) баллов, $p=0,004$).

В большинстве случаев (93,3%) пациенты с признаками стеатоза печени на момент возникновения

лабораторных признаков поражения печени получали терапию глюкокортикостероидами. У пациентов без стеатоза печени лишь небольшая часть (33,3%) больных принимали глюкокортикостероиды до появления признаков поражения печени ($p=0,001$). Достоверных различий между группами по длительности приема и дозе преднизолона не отмечалось. При проведении корреляционного анализа в каждой из групп отсутствовала связь между активностью ферментов цитолиза и холестаза и длительностью терапии глюкокортикостероидами, а также дозой преднизолона.

Для оценки роли возможных факторов, способствующих развитию гиперферментемии у пациентов с признаками стеатоза печени, проведено сравнение больных с наличием и отсутствием клинко-лабораторных признаков поражения печени (таблица 2).

Достоверные различия между группами были получены лишь по минимальной дозе преднизолона, медиана которой соответствовала 5 мг и была

Таблица 1.

Клинко-лабораторные характеристики пациентов с наличием и отсутствием признаков стеатоза печени по данным УЗИ органов брюшной полости.

Уровень статистической значимости (p) определен для:

* – двустороннего теста Фишера,

** – критерия Манна-Уитни (приведенные значения показателей – медиана (нижняя квартиль, верхняя квартиль),

*** – t-критерия Стьюдента (приведенные значения показателей – средняя арифметическая величина ± среднее квадратическое отклонение).

Table 1.

Clinical and laboratory characteristics of patients with the presence and absence of ultrasound signs of liver steatosis.

The level of statistical significance (p) is determined for:

* – two-sided Fisher test,

** – Mann-Whitney test (given values of indicators – median (lower quartile, upper quartile),

*** – Student's t-test (given values of indicators – arithmetic mean value ± standard deviation).

Таблица 2.
Характеристики пациен-
тов с признаками стеатоза
печени по данным УЗИ
органов брюшной полости
с повышением активности
ферментов цитолиза и/или
холестаза и без него.

**Уровень статистической
значимости (p) опреде-
лен для:**

* – двустороннего теста
Фишера,
** – критерия Манна-Уитни
(приведенные значения
показателей – медиана
(нижняя квартиль, верхняя
квартиль),
*** – t-критерия Стьюдента
(приведенные значения
показателей – средняя
арифметическая величина
± среднее квадратическое
отклонение).

Table 2.
Characteristics of patients
with ultrasound signs of liver
steatosis with an increase in
the activity of enzymes of
cytolysis and / or cholestasis
and without it.

**The level of statistical
significance (p) is deter-
mined for:**

* – two-sided Fisher test,
** – Mann-Whitney test (given
values of indicators – median
(lower quartile, upper quar-
tile),
*** – Student's t-test (given
values of indicators – arith-
metic mean value ± standard
deviation).

Рисунок 1.
ROC-кривая с определением
порогового значения мини-
мальной дозы преднизолона
как предиктора появления
лабораторных признаков по-
ражения печени у больных
со стеатозом печени.

Figure 1.
ROC-curve with the deter-
mination of the threshold
value of the minimum dose of
prednisolone as a predictor of
the appearance of laboratory
signs of liver involvement in
patients with liver steatosis.

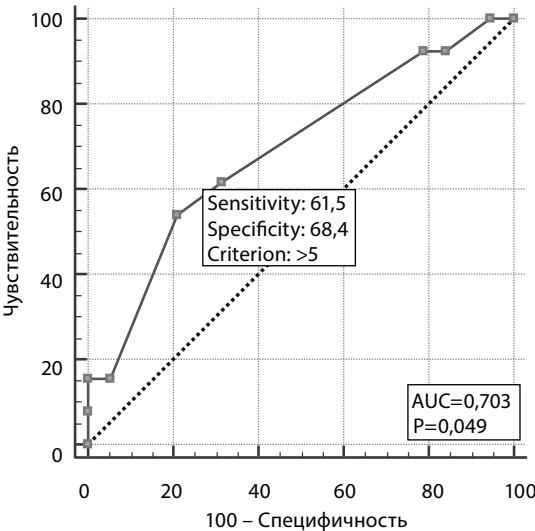
Признак	Признаки стеатоза с гиперферментемией (n=15)	Признаки стеатоза без гиперферментемии (n=21)	p
Пол: мужчины/женщины	4/11 (26,7/73,3%)	2/19 (9,5/90,5%)	0,210*
Возраст дебюта СКВ, лет	35,5±17,8	38,1±15,8	0,637***
Возраст, лет	47,2±11,7	51,7±12,7	0,285***
Длительность СКВ, лет	18,0 (13,0; 26,0)	20,0 (7,0; 27,5)	0,860**
Вторичный АФС	7 (46,7%)	4 (19,0%)	0,141*
ИМТ, кг/м²	32,4±4,5	34,8±5,3	0,176***
Метаболический синдром	11 (73,3%)	17 (81,0%)	0,694*
Гепатомегалия по УЗИ	13 (86,7%)	14 (66,7%)	0,252*
Терапия глюкокортикостероидами	14 (93,3%)	21 (100,0%)	0,417*
Среди получавших терапию глюкокортикостероидами:			
Длительность терапии, месяцы	35,0 (11,8; 129,0)	60,0 (33,8; 201,0)	0,146**
Минимальная доза преднизолона, мг	10,0 (5,0; 10,0)	5,0 (5,0; 7,5)	0,040**
Средняя доза преднизолона, мг	10,0 (10,0; 20,0)	12,5 (8,1; 18,8)	0,786**
Максимальная доза преднизолона, мг	50,0 (30,0; 76,3)	40,0 (30,0; 60,0)	0,331**

в два раза ниже у пациентов с признаками стеатоза печени без повышения активности ферментов цитолиза и/или холестаза (p=0,040).

Появление лабораторных признаков пораже-
ния печени у больных со стеатозом было досто-
верно связано с большей минимальной дозой
преднизолона ($r_s=0,363$, $p=0,038$). При проведении
ROC-анализа (AUC 0,703, $p=0,049$, рис. 1) было вы-
явлено пороговое значение минимальной дозы
преднизолона более 5 мг в сутки, являющееся

предиктором появления лабораторных призна-
ков поражения печени, однако отмечалась низкая
чувствительность (61,5%) и специфичность (68,4%).

На момент окончания наблюдения значение
NAFLD fibrosis score в группе пациентов с призна-
ками стеатоза печени и повышением активности
ферментов цитолиза и/или холестаза составило
 $-1,62\pm1,5$. Во всех случаях значения показателя
были менее 0,675. Длительность наблюдения в этой
группе составила $8,7\pm6,0$ лет.



Обсуждение

Проведение дифференциального диагноза при выявлении признаков поражения печени у больных СКВ представляет значительные трудности, причем особенно сложна верификация НАЖБП [3–4].

По нашим данным у 33 (10,5%) пациентов с признаками поражения печени дифференциальный диагноз проводился между НАЖБП и волчаночным гепатитом. Различными исследователями в диагностически сложных случаях предлагается выполнение биопсии печени для выявления признаков НАЖБП [1, 3–4]. Тем не менее, гистологические данные зачастую не позволяют провести дифференциальный диагноз, а лишь оценить степень гистологической активности и выраженность фиброза [3, 5].

По нашим данным биопсия печени была выполнена 5 пациентам. Гистологические данные были в основном представлены признаками жировой и гидропической дистрофии и умеренного фиброза, слабо выраженной лимфоплазмочитарной инфильтрацией портальных трактов. Это не позволяло провести дифференциальный диагноз между НАЖБП и волчаночным гепатитом, а установление причины поражения печени и определение тактики строилось на анализе клинических данных. Важным дифференциально-диагностическим признаком в этих случаях по нашему мнению является наличие признаков стеатоза печени при УЗИ органов брюшной полости.

В нашем исследовании у 18 (5,7%) пациентов без признаков стеатоза печени 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 поражения печени у больных без признаков стеатоза возникали в более молодом возрасте (на 10 лет раньше, чем у больных со стеатозом) и в среднем – в течение первого года после дебюта СКВ и часто (у 66,7%) еще до установленного диагноза СКВ. Поражение печени при отсутствии признаков стеатоза развивалось при средней и высокой степени активности СКВ преимущественно у больных с нормальным ИМТ и без метаболического синдрома. Это позволяет рассматривать поражение печени у этих больных как проявление СКВ. Появление признаков поражения печени в периоды повышения клинико-иммунологической активности СКВ и нередко еще до установления диагноза (в 36–58,3% случаев) было описано при волчаночном гепатите и другими исследователями [1–3].

По нашим данным выявление признаков стеатоза печени было достоверно ассоциировано с более низкой активностью аминотрансфераз. Поражение печени у 15 (4,8%) больных с признаками стеатоза характеризовалось незначительным повышением активности аминотрансфераз (в среднем до 1,5 раз) на фоне низкой клинико-иммунологической активности СКВ. Средний ИМТ в группе пациентов с признаками стеатоза соответствовал ожирению, большинство больных (73,3%) имели метаболический синдром. В связи с этим, более вероятно повышение активности печеночных показателей

у 15 (4,8%) пациентов с признаками стеатоза печени было связано с наличием НАЖБП. Это соответствует частоте НАЖБП у больных СКВ по данным литературы, которая составляет 1,2–17,9% [3–4, 12].

Признаки поражения печени у пациентов с признаками стеатоза печени возникали в среднем через 3 года от дебюта СКВ, при этом большинство (93,3%) больных получали терапию глюкокортикостероидами. По результатам нашего исследования основную роль в появлении лабораторных признаков поражения печени у больных СКВ с признаками стеатоза играет применение более высоких минимальных доз глюкокортикостероидов перорально.

Эндогенные и экзогенно назначаемые глюкокортикостероиды играют значительную роль в развитии и прогрессировании НАЖБП. При НАЖБП отмечается хроническая активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а также была обнаружена корреляция уровня свободного кортизола в суточной моче со стадией фиброза и степенью гистологической активности при биопсии печени [13].

В различных исследованиях было показано влияние экзогенных глюкокортикостероидов на усиление патогенетических механизмов формирования НАЖБП [6–7, 14]. Глюкокортикостероиды стимулируют глюконеогенез и синтез жирных кислот в печени (через активацию синтазы жирных кислот и ацетил-КоА-карбоксилазы), а также ингибируют β -окисление жирных кислот в митохондриях (в частности ацил-КоА-дегидрогеназы коротких и среднецепочечных жирных кислот) [14]. Применение глюкокортикостероидов способствует развитию инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, в результате чего усиливается липолиз и высвобождение жирных кислот из периферических тканей [7]. Из-за повышенного поступления свободных жирных кислот, повышенного синтеза и недостаточного окисления жирных кислот в печени идет избыточное накопление триглицеридов в гепатоцитах. Наблюдается усиление β -пероксисомного и Ω -микросомального окисления, протекающего с участием субъединиц цитохрома P450 (CYP2E1, CYP4A). Это ведет к образованию активных форм кислорода с последующим развитием перекисного окисления липидов и окислительного стресса. В этих условиях активируется выработка Fas-лиганда, фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) в печени и жировой ткани, трансформирующего фактора роста бета (ТФР- β) и интерлейкина-8, что приводит к апоптозу и некрозу гепатоцитов, развитию воспалительной инфильтрации и фиброза печени [6]. Тем не менее, длительное применение глюкокортикостероидов в экспериментах на мышах и в клинической практике редко приводит к развитию выраженного стеатогепатита по лабораторным и гистологическим данным [7, 15].

По данным литературы неоднократно были описаны случаи развития НАЖБП у больных СКВ, длительно получавших терапию глюкокортикостероидами [12, 16–18]. По мнению ряда исследователей, применение высоких доз глюкокортикостероидов при пероральном назначении является значимым

фактором в развитии выраженного фиброза и неалкогольного стеатогепатита при НАЖБП у больных СКВ [5, 18]. Нарастание активности аминотрансфераз как проявление НАЖБП без гистологических признаков стеатогепатита может возникать после временного увеличения дозы преднизолона после многолетнего приема низких доз глюкокортикостероидов [19]. Вместе с тем, встречаются наблюдения тяжелого стеатогепатита с развитием острой печеночной недостаточности после применения глюкокортикостероидов в средних дозах в течение нескольких недель [17, 20]. Тем не менее, причины возникновения лишь у части больных СКВ клинических и гистологических признаков НАЖБП и развития неалкогольного стеатогепатита остаются неясны, а большинство работ представляют собой описание единичных случаев.

По данным нашего исследования появление лабораторных признаков поражения печени у больных со стеатозом было достоверно связано с большей минимальной дозой преднизолона. Невозможность снижения дозы преднизолона до 5 мг в сутки и менее являлось достоверным предиктором появления лабораторных признаков поражения печени.

Это подчеркивает необходимость снижения дозы глюкокортикостероидов при пероральном приеме вплоть до отмены при достаточном контроле активности СКВ у больных с признаками стеатоза печени. По нашему мнению, при развитии обострения СКВ более предпочтительно использование глюкокортикостероидов парентерально в сверхвысоких дозах (пульс-терапии) в течение 3–5 дней вместо назначения средних и высоких доз перорально. Это позволяет снизить риск развития и прогрессирования НАЖБП. Более низкая частота побочных эффектов при высоком иммуносупрессивном эффекте при пульс-терапии связана с развитием негеномных эффектов сверхвысоких доз глюкокортикостероидов, которые развиваются в первые секунды и минуты. Средние и высокие

дозы глюкокортикостероидов опосредуют свое действие через цитоплазматические и ядерные рецепторы с изменениями экспрессии генов (на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях), в том числе связанных с патогенезом НАЖБП [21–22]. В настоящее время появляются работы, посвященные изучению возможностей применения селективных модуляторов и антагонистов глюкокортикоидных рецепторов для лечения НАЖБП и ожирения [23–24]. Дальнейшие исследования в этой области могут открыть новые возможности в профилактике и снижении риска прогрессирования НАЖБП у больных СКВ, длительно получающих терапию глюкокортикостероидами.

По результатам нашего исследования течение НАЖБП у больных СКВ не характеризовалось быстрыми темпами прогрессирования. На момент окончания наблюдения в течение $8,7 \pm 6,0$ лет в группе пациентов с признаками стеатоза печени и повышением активности ферментов цитолиза и/или холестаза значения NAFLD fibrosis score во всех случаях свидетельствовали об отсутствии значимого фиброза (F3–F4). Признаки выраженного фиброза и цирроза печени по клиническим и гистологическим данным у больных СКВ в исходе НАЖБП описаны в единичных случаях [3, 5]. Общая частота цирроза печени у пациентов с СКВ по данным аутопсий составляет 1,1% случаев, и, как правило, его развитие связано с наличием сопутствующих аутоиммунных заболеваний печени и вирусных гепатитов [5].

Тем не менее, применение неинвазивных расчетных шкал и тестов для оценки выраженности фиброза при НАЖБП, в том числе шкалы NAFLD fibrosis score, у больных СКВ имеет ограничения. Это связано с включением в расчет таких показателей, как тромбоциты и альбумин, которые могут быть снижены в рамках активности СКВ с поражением системы крови и почек, что может давать ложно завышенные показатели более продвинутой стадии фиброза.

Выводы

Дифференциальный диагноз у больных СКВ с признаками поражения печени в 33 (10,5%) случаях проводился между НАЖБП и волчаночным гепатитом. НАЖБП была причиной поражения печени у 15 (4,8%) пациентов, имевших признаки стеатоза печени по данным УЗИ органов брюшной полости. Повышение активности ферментов цитолиза и/или холестаза у больных с признаками стеатоза было ассоциировано с применением более высоких минимальных доз преднизолона. Это подчеркивает необходимость снижения дозы глюкокортикостероидов перорально вплоть до отмены при достаточном контроле активности СКВ у больных с признаками стеатоза печени. В случае развития обострения СКВ более предпочтительно

назначение пульс-терапии вместо повышения дозы глюкокортикостероидов перорально, что позволяет снизить риск развития и прогрессирования НАЖБП.

НАЖБП у больных СКВ не характеризовалась быстрыми темпами прогрессирования. Тем не менее, учитывая необходимость длительной терапии глюкокортикостероидами как дополнительного фактора риска развития и прогрессирования НАЖБП у больных СКВ желательнее проводить тщательный мониторинг пациентов с признаками стеатоза печени и повышением активности ферментов цитолиза и/или холестаза с выполнением фиброэластометрии и биопсии печени по показаниям для коррекции терапии и улучшения прогноза.

Литература | References

1. Liu Y., Yu J., Oaks Z. et al. Liver injury correlates with biomarkers of autoimmunity and disease activity and represents an organ system involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *ClinImmunol.* 2015, Vol.160, no.2, pp. 319–327.
2. Piga M., Vacca A., Porru G. et al. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: incidence, clinical course and outcome of lupus hepatitis. *ClinExpRheumatol.* 2010, Vol. 28, no.4, pp.504–510.
3. Chowdhary V.R., Crowson C. S., Poterucha J. J. et al. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: case review of 40 patients. *J Rheumatol.* 2008, Vol. 35, no.11, pp.2159–2164.
4. Takahashi A., Abe K., Saito R. et al. Liver dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Intern Med.* 2013, Vol. 52, no.13, pp. 1461–1465.
5. Matsumoto T., Yoshimine T., Shimouchi K. et al. The liver in systemic lupus erythematosus: pathologic analysis of 52 cases and review of Japanese Autopsy Registry Data. *Hum Pathol.* 1992, Vol. 23, no.10, pp. 1151–1158.
6. Bessone F., Dirchwolf M., Rodil M. A. et al. Review article: drug-induced liver injury in the context of nonalcoholic fatty liver disease – a physiopathological and clinical integrated view. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018, Vol. 48, no.9, pp. 892–913.
7. Woods C.P., Hazlehurst J.M., Tomlinson J. W. Glucocorticoids and non-alcoholic fatty liver disease. *J Steroid BiochemMol Biol.* 2015, Vol. 154, pp. 94–103.
8. Yu C., Gershwin M. E., Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun.* 2014, Vol.48–49, pp.10–13.
9. Petri M., Kim M. Y., Kalunian K. C. et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005, Vol. 353, pp.2550–2558.
10. Grundy SM, Cleeman II, Daniels SR et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005, Vol.112, pp. 2735–2752.
11. Angulo P, Hui J., Marchesini G. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007, Vol. 45, pp. 847–854.
12. Kamata Y., Kamimura T., Yoshio T. et al. Systemic lupus erythematosus with steroid induced non-alcoholic steatohepatitis: a case report. *Ryumachi.* 2003, Vol. 43, no.4, pp. 667–671.
13. Targher G, Bertolini L, Rodella S et al. Associations between liver histology and cortisol secretion in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *ClinEndocrinol (Oxf).* 2006. Vol. 64, no.3, pp.337–341.
14. Lettéron P., Brahimi-Bourouina N., Robin M. A. et al. Glucocorticoids inhibit mitochondrial matrix acyl-CoA dehydrogenases and fatty acid beta-oxidation. *Am J Physiol.* 1997, Vol.272, no.5 Pt 1, pp.1141–1150.
15. Kneeman J.M., Misdraji J., Corey K. E. Secondary causes of nonalcoholic fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2012, Vol. 5, no.3, pp. 199–207.
16. Itoh S, Igarashi M, Tsukada Y. et al. Nonalcoholic fatty liver with alcoholic hyalin after long-term glucocorticoid therapy. *Acta Hepatogastroenterol (Stuttg).* 1977, Vol. 24, no.6, pp. 415–418.
17. Nanki T., Koike R., Miyasaka N. Subacute severe steatohepatitis during prednisolone therapy for systemic lupus erythematosus. *Am J Gastroenterol.* 1999, Vol. 94, no.11, pp. 3379.
18. Matsumoto T., Yamasaki S., Arakawa A. et al. Exposure to a high total dosage of glucocorticoids produces non-alcoholic steatohepatitis. *Pathol Int.* 2007, Vol. 57, no.6, pp. 388–389.
19. Shimizu H., Shimizu T., Takahashi D. et al. Corticosteroid dose increase is a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease and contralateral osteonecrosis of the femoral head: a case report. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019, Vol. 20, no.1, P. 88.
20. Dourakis S.P., Sevastianos V. A., Kaliopi P. Acute severe steatohepatitis related to prednisolone therapy. *Am J Gastroenterol.* 2002, Vol. 97, no.4, pp. 1074–1075.
21. Тодосенко Н.М., Королева Ю.А., Хазиахматова О.Г. и др. Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов. Гены & Клетки. 2017, Т. XII, no. 1, с. 27–33. *Todosenko N. M., Koroleva Yu. A., Khaziakhmatova O. G. et al. Genomic and non-genomic effects of glucocorticoids. Genes & Cells.* 2017, Vol. XII, no.1, pp.27–33. doi: 10.23868/201703003.
22. Решетняк Т.М., Середавкина Н.В., Дыдыкина И.С. и др. Глюкокортикоиды в терапии системной красной волчанки. Клиницист. 2013, Т. 7, no.3–4, с. 14–26. *Reshetnyak T. M., Seredavkina N. V., Dydykina I. S. et al. Glucocorticoids in the therapy of systemic lupus erythematosus. The Clinician.* 2013, Vol.7, no.3–4, pp.14–26.
23. Koorneef L. L., van den Heuvel J. K., Kroon J. et al. Selective Glucocorticoid Receptor Modulation Prevents and Reverses Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Male Mice. *Endocrinology.* 2018, Vol. 159, no.12, pp.3925–3936.
24. Kroon J., Koorneef L. L., van den Heuvel J. K. et al. Selective Glucocorticoid Receptor Antagonist CORT125281 Activates Brown Adipose Tissue and Alters Lipid Distribution in Male Mice. *Endocrinology.* 2018, Vol.159, no.1, pp.535–546.