



УДК 616.36-053.6:616.5-002.52

БОГМАТ Л.Ф., ШЕВЧЕНКО Н.С., МАТВИЕНКО Е.В.

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков

## ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ У ПОДРОСТКОВ

**Резюме.** Целью исследования явилось изучение состояния печени у подростков с системной красной волчанкой (СКВ). В результате обследования 48 больных СКВ в возрасте 12–18 лет установлены частота поражения печени (22,9 %), взаимосвязь развития цитолиза со степенью активности и клиническими проявлениями заболевания, частота риска развития фиброза (27,3 %) и его вероятное наличие у 9,1 % подростков в дебюте СКВ.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, подростки, печень, фиброгенез.

### Введение

На современном этапе развития клинической педиатрической ревматологии одной из основных ее проблем являются системные болезни соединительной ткани, основным представителем которых остается системная красная волчанка (СКВ) [1, 2]. Благодаря эволюции диагностических возможностей, средств и методов лечения в настоящее время детские ревматологи обладают широким терапевтическим арсеналом для прерывания каскада аутоиммунных реакций и купирования активности болезни. Поэтому на первый план выступает задача сохранения структуры и функции жизненно важных органов и систем, предотвращения их необратимых изменений при развитии заболевания.

Одним из таких органов является печень, выполняющая около 500 различных функций, в связи с чем наши предки считали ее центром души иместилищем жизни. Печеночные клетки участвуют во всех обменных процессах (углеводном, жировом, белковом, водном, минеральном, пигментном, витаминном, гормональном), синтезе множества веществ (холестерин, жирные и желчные кислоты, белки, факторы свертывания крови), сохранении энергетических ресурсов (гликоген, витамины А, D, E, К, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, фолиевая кислота) [2].

Поражение печени, как правило, не является частью диагностического спектра при СКВ, однако выявляется у 60 % больных. Проявления ее патологии могут варьировать от незначительного увеличения до картины довольно тяжелого гепатита. При гистологическом исследовании биоптата печени отмечают полнокровие и застой в сосудах, жировую

инфильтрацию и некрозы в портальной системе [3, 4]. Редко встречается васкулит печени, приводящий к инфарктам и разрывам органа с клиникой острого живота [5]. Примерно у 25 % больных с СКВ отмечается субклиническое повреждение печени, о котором говорит повышенная активность печеночных ферментов. Лишь у 8 % пациентов выявляется повреждение печени, связанное непосредственно с самим заболеванием и возникающее, как правило, на высоте активности болезни, — собственно волчаночный гепатит [6]. При этом ряд авторов придерживаются мнения о том, что наиболее частыми причинами повышения уровня трансаминаз и гепатомегалии у взрослых при СКВ являются ожирение и лекарственная терапия (гепатотоксические препараты) [5].

Медикаментозное поражение печени особенно актуально для больных СКВ, поскольку большинство из них получают агрессивную иммуносупрессивную и цитостатическую терапию в течение длительного периода времени. Имеет значение возраст пациентов, обуславливающий наличие «багажа» сопутствующей патологии (коморбидности) и возрастание частоты побочных реакций со стороны печени в старших возрастных категориях больных.

Адрес для переписки с авторами:

Шевченко Н.С.

E-mail: nshevchenko\_kh@mail.ru

© Богмат Л.Ф., Шевченко Н.С., Матвиенко Е.В., 2015

© «Здоровье ребенка», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

Определенную роль играет генетическая предрасположенность к возникновению гепатотоксических эффектов медицинских препаратов, которая определяется полиморфизмом генов, участвующих в метаболизме лекарств, что приводит к особой биотрансформации медицинских препаратов у индивидуально чувствительных лиц [7].

В условиях воздействия неблагоприятных факторов и гибели гепатоцитов (воспаление, лекарственные нагрузки, холестаз) активируется фиброгенез, сопровождающийся повышенным синтезом компонентов экстрацеллюлярного матрикса (интерстициальный коллаген, коллаген базальной мембраны, протеогликаны, гликопротеины, такие как ламинин и фибронектин), что в итоге приводит к структурным изменениям и функциональной недостаточности органа [8].

Развитие воспалительной реакции сопровождается гиперпродукцией широкого спектра провоспалительных субстанций (цитокинов, эйкозаноидов, оксида азота), которые стимулируют трансформацию звездчатых клеток печени (основные фиброгенные клетки) в миофибробласты [9]. Звездчатые клетки (известные как липоциты, клетки Ito или перисинусоидальные клетки) — это клетки мезенхимального происхождения, в норме выполняющие роль резервуара ретиноидов и регуляторов кровотока. После вовлечения печени в патологический процесс они переходят из состояния покоя (нормы) в активированное (поврежденное) состояние, что приводит к синтезу большого количества нейроэндокринных маркеров, провоспалительных цитокинов, нейтрофильных и моноцитарных хемотактантов, которые существенно усиливают воспалительную реакцию [10]. Развитие фиброгенеза зависит от длительности воздействия повреждающего фактора, то есть высокой активности аутоиммунного воспаления.

До настоящего времени фиброз печени рассматривался как необратимый процесс, представляющий собой деградацию печеночной паренхимы с замещением ее богатой коллагеном тканью. Однако в последнее время большинство исследователей рассматривают фиброобразование как результат повторяющегося во времени процесса повреждения-восстановления печеночных клеток, а замещение их соединительной тканью — как репаративный процесс, развивающийся в ответ на повреждение гепатоцитов [11]. На обратимость фиброза влияют степень выраженности заболевания, активность макрофагов и тип соединительнотканых образований, расположенных в очагах фиброза. Аутовоспаление является фактором, ускоряющим развитие фиброза, и сроки его формирования при СКВ могут исчисляться в месяцах.

Несмотря на постоянно расширяющийся объем знаний о причинах, механизмах возникновения и прогрессирования заболеваний печени, многие вопросы диагностики данной патологии остаются открытыми. Печень — сложно функционирующий

орган, и интегрально оценить степень тяжести поражения (декомпенсации) ее функции непросто, особенно у детей и подростков, в связи не только с незрелостью их функциональных структур, но и с высоким уровнем репаративных возможностей. Для этого в последнее время предлагается использование многочисленных показателей и их комбинаций, составляющих различные шкалы и индексы [12]. Учитываются активность трансаминаз, количество тромбоцитов, протромбиновое время, коэффициент отношения «аспартаттрансфераза (АСТ)/аланинтрансфераза (АЛТ)», которые косвенно отражают глубину поражения гепатоцита. Широкое распространение получила оценка степени фиброза печени с использованием комбинации показателей острофазной воспалительной реакции печени и печеночной недостаточности (Fibrotest, BioPredictive, Франция), а именно — АЛТ, общего билирубина,  $\alpha_1$ -макроглобулина, апопротеина А1 и  $\gamma$ -глутаминтрансферазы, а также индекса APRI (отношение АСТ к количеству тромбоцитов). Как было показано в нескольких исследованиях, результаты данных тестов достоверно коррелируют с клинической стадией печеночного фиброза. Данные вопросы подвергаются дальнейшему изучению, поскольку диагностика развития фиброза и установление его степени предполагают своевременную диагностику уменьшения массы функционирующих клеток, недостаточности их функциональной способности, перестройки архитектоники и изменения давления в синусоидах, портальных трактах, что приводит к портальной гипертензии, а в последующем — к циррозу [13].

Вместе с тем анализ литературных данных указывает на недостаточную освещенность вопросов патологии печени при СКВ, особенно в детском и подростковом возрасте. Как в диагностические критерии болезни, так и в индекс повреждения (SLICC/ACR DAMAGE INDEX, 2010) клинические и лабораторно-инструментальные признаки ее повреждения не включены. Однако именно печень, в силу своей компенсаторной способности, является тем скрытым органом-мишенью, где патологические изменения, диагностируемые на стадии биохимических нарушений, сопровождаются и морфологическими, зачастую уже с формированием фиброза. Раннее выявление и оценка характера патологического процесса в печени с выделением ряда лабораторных синдромов, отражающих повреждение гепатоцитов, нарушение поглотительно-экскреторной и синтетической функции печени, степень иммунопатологических расстройств, возможность своевременного адекватного назначения терапевтических мероприятий будут способствовать не только снижению выраженности воспаления, но и уменьшению необратимых изменений в организме больных в целом [12, 13].

**Цель исследования:** изучение состояния печени у подростков с СКВ на начальных этапах заболевания.

## Матеріали і методи

Обсле́довано 48 больни́х с СКВ (преимущественно лица женского пола (90,00 %)), находившихся в клинике отделения кардиоревматологии ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», средний возраст которых составил 14,4 года ( $172,90 \pm 4,72$  мес.). Диагноз установлен в соответствии с классификационными критериями (SLICC, 2012) при наличии не менее 4 из 11 признаков [14].

Для оценки функционального состояния печени у подростков использовали комплекс клинико-лабораторных, биохимических и инструментальных методов исследования (объективный осмотр, ультразвуковое исследование (УЗИ) печени и желчного пузыря, определение уровней билирубина и его фракций, общего холестерина, активности аламинотрансферазы, аспартаттрансферазы, щелочной фосфатазы). Рассчитывался коэффициент де Ритиса (отношение АСТ/АЛТ), индекс APRI (Aspartate-aminotransferase-to-Platelet Radio Index) — отношение АСТ к верхней границе ее нормы и к числу тромбоцитов, умноженное на 100.

Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета прикладных программ (MS Excel, SPSS). Для оценки достоверности отличий использовался t-критерий Стьюдента (p), наличия взаимосвязей — корреляционный анализ. Критический уровень значимости для проверки статистических гипотез при сравнении групп принимался равным 0,05.

## Результаты и их обсуждение

В дебюте СКВ признаки вовлечения печени в патологический процесс отмечены у 11 из 48 больных (22,9 %), что проявлялось увеличением размеров органа и повышением активности трансаминаз. Данную группу составили больные с возрастом дебюта заболевания 14,1 года ( $169,09 \pm 5,91$  мес.), средней длительностью СКВ  $4,63 \pm 1,90$  мес., подострым вариантом начала (54,5 %) и выраженной активностью патологического процесса (63,6 %).

В клинической симптоматике отмечено наличие кожного (90,9 %) и суставного (81,8 %) синдромов, кардита (54,5 %) с перикардитом (36,4 %), трофических нарушений (45,5 %), гемопатии (36,4 %), люпус-нефрита (27,3 %), поражения центральной нервной системы (18,2 %) и пульмонита (9,1 %). Большинство пациентов (63,6 %) имели высокую степень активности заболевания, у всех больных отмечены повышенные уровни острофазовых показателей. Средние значения скорости оседания эритроцитов составили  $38,90 \pm 2,27$  (25–72) мм/час, С-реактивного белка (СРБ) —  $24,9 \pm 1,1$  (24–96) г/л, серомукоида —  $0,216 \pm 0,170$  (0,245–0,592), сиаловых кислот —  $163,36 \pm 0,17$  (133–280) и гликопротеидов —  $0,405 \pm 0,160$  ед. (0,335–0,645). Уровни всех изучаемых маркеров воспаления были достоверно выше ( $p < 0,01$ ) у больных с наличием изменений со стороны печени, что свидетельствует о значении их

в возникновении печеночной дисфункции. Среди иммунологических показателей установлено наличие у всех больных повышенного титра антител к нативной ДНК, что сопровождалось снижением уровня комплемента ( $y 72,7$  %). У 40,0 % детей при СКВ с поражением печени выявлена анемия — нормохромная, нормоцитарная с малым количеством ретикулоцитов и низким содержанием железа.

Всем пациентам после установления диагноза была назначена иммуносупрессивная терапия, направленная на подавление активности патологического процесса и достижение ремиссии. Среднесуточная доза глюкокортикоидов (ГК) по преднизолону к моменту обследования была  $40,45 \pm 1,92$  мг (min — 25 мг, max — 60 мг в сутки), а средняя кумулятивная доза составила  $2,01 \pm 1,44$  г. В 63,6 % случаев в первые месяцы болезни в лечение были включены цитостатические препараты. Пациентам с тяжелыми вариантами волчаночного процесса (18,2 %) проводилась пульс-терапия (внутривенные инфузии сверхвысоких доз метилпреднизолона и циклофосфана).

При исследовании функционального состояния печени явления цитолиза выявлены у 81,8 % больных СКВ и сопровождалось умеренным повышением АЛТ ( $115,66 \pm 5,42$  МЕ/л) и АСТ ( $60,60 \pm 3,47$  МЕ/л), а также выраженным снижением коэффициента де Ритиса (до 0,79 при нормальных его значениях в пределах 1,3–1,4). Изменение данного индекса как в сторону снижения (при значительной цитолитической активности с преобладанием повышения АЛТ), так и в сторону повышения (более значительное повышение активности АСТ) может косвенно свидетельствовать о поражении паренхимы печени. Значительные колебания коэффициента де Ритиса (от 0,57 до 2,0) свидетельствуют о цитолизе, сопровождающем повреждение не только печеночной ткани, но и миокарда. Так, сочетание повреждения печени и кардиальной патологии имело место у 54,5 % исследуемых пациентов. Более тщательный анализ этого коэффициента позволил выделить два биохимических типа цитолиза. У 37,4 % больных из рассмотренной группы коэффициент де Ритиса оказался более 1,0, с преобладанием АСТ, что в большей мере характерно для «сердечного» типа цитолиза. У 63,6 % подростков данный индекс был менее 1,0 (превалирование АЛТ), что свидетельствовало в пользу наличия изменений печени. Следует отметить, что высокие уровни ферментов в сочетании с низким уровнем коэффициента де Ритиса являются неблагоприятным признаком для дальнейшего прогноза состояния печени при ее поражении [13, 14].

Исследование такого маркера холестаза, как щелочная фосфатаза (экскреторная функция), показало, что в группе больных с вовлечением в патологический процесс печени содержание данного фермента в крови оставалось в пределах физиологической нормы.

Анализ показателей пигментного обмена свидетельствовал об отсутствии его нарушений. Значения

билирубина и его фракций у всех пациентов были в пределах нормальных значений, что свидетельствовало об эффективной детоксикационной функции печени.

Определение концентрации холестерина крови выявило снижение его уровня у 30,0 % исследуемых, что подтверждало наличие паренхиматозного поражения печени и снижение ее синтетической активности.

Данные УЗИ печени подтвердили ее увеличение у 81,8 % пациентов (чаще переднезадних размеров) с повышением эхогенности паренхимы органа и ослаблением ультразвукового сигнала в глубоких слоях печени.

Для выявления взаимосвязи активности основного патологического процесса с показателями функции печени проведен корреляционный анализ, который показал наличие достоверных связей между уровнями маркеров воспаления и цитолиза. Выявлены положительные ассоциации АСТ с уровнем СРБ ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,05$ ), сиаловых кислот ( $r = 0,66$ ,  $p < 0,05$ ), гликопротеидов ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,05$ ) и АЛТ — с уровнем циркулирующих иммунных комплексов ( $r = 0,81$ ,  $p < 0,001$ ), что доказывает участие воспаления в повреждении клеток печени.

Использование тестов для выявления формирования фиброза позволило установить наличие высокого риска его развития у 27,3 % больных уже в дебюте заболевания при вовлечении печени в патологический процесс (значения индекса APRI достигали 0,70–0,96 при нормативном уровне до 0,5), а у 9,1 % больных отмечена достоверная вероятность его наличия (индекс APRI составил 1,1). Это были дети с высокой иммунологической активностью заболевания, острым течением патологического процесса, требующие назначения высоких доз ГК (свыше 40 мг/сут). Необходимо отметить, что в группе пациентов с СКВ без признаков вовлечения печени в патологический процесс указанный индекс у всех больных сохранялся в пределах нормы.

Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, принятая экспертами Всемирной организации здравоохранения в 2001 году, рекомендует определять степень нарушения функции печени с учетом выраженности изменений основных параметров ее функционирования [15]. В качестве оценивающего инструмента была разработана балльная система, в которой каждый биохимический показатель оценивается по пятибалльной шкале. Принято рассматривать уменьшение суммарного числа баллов на 0–4 % (54–56 баллов) как отсутствие нарушений функции печени; на 5–24 % (43–53 балла) — как незначительные нарушения; на 25–49 % (29–42 балла) — умеренные; на 50–95% (3–28 баллов) — тяжелые; на 96–100 % (0–2 балла) — абсолютные нарушения [16]. При СКВ у подростков с поражением печени сумма баллов составила в среднем 31,0 балла, что соответствовало умеренным нарушениям ее функции (снижение баллов на 43,6 %). Данный

показатель может использоваться при объективной оценке тяжести патологического процесса в печени и определении прогноза заболевания в динамике. Так, у пациентов с гепатопатиями в дебюте заболевания через год после начала СКВ сумма баллов составила 54,0, что свидетельствовало об отсутствии нарушений функции печени (уменьшение числа баллов на 1,8 %). Мы не получили данных в пользу развития патологических изменений печеночной ткани, связанных с проводимой иммуносупрессивной и противовоспалительной терапией. Напротив, своевременное и эффективное купирование СКВ приводило к нормализации функционального состояния органа.

Вместе с тем среди всех больных СКВ, независимо от наличия клинических признаков поражения печени в дебюте заболевания, при проведении Fibrotest на последующих этапах (до 6 лет течения СКВ) получены данные о наличии признаков формирования фиброза у 37,5 % пациентов. Эту группу составили преимущественно девушки старше 15 лет, как правило, с вовлечением в патологический процесс почек и с более высокими титрами антител к нативной ДНК. Данные результаты свидетельствуют о необходимости глубокого изучения функции печени на всех этапах течения СКВ, независимо от наличия или отсутствия клинических признаков ее поражения, особенно при увеличении длительности заболевания.

Таким образом, проведенный анализ подтверждает достаточно высокую частоту вовлечения печени в волчаночный процесс с поражением гепатоцитов и развитием цитолиза, снижением ее синтетической активности. Признаки активации фиброгенеза и наличие начальной стадии фиброза у отдельных больных уже в подростковом возрасте зависят от степени активности СКВ, наличия других органных синдромов (кардиального, почечного). В ходе наблюдения данной категории пациентов существует необходимость определения маркеров функционального состояния печени, учета воспалительной активности и признаков формирования фиброза. Раннее выявление этих изменений позволит своевременно диагностировать нарушение функции печени у детей с хронической аутоиммунной патологией и включать в лечебные комплексы терапию, направленную на уменьшение темпов их прогрессирования.

## Список литературы

1. Коваленко В.Н., Каминский А.Г. Ревматология как одна из важнейших проблем медицины // Укр. ревматол. журн. — 2000. — № 1. — С. 3–8.
2. Orbai A.M., Alarcon G.S., Gordon C. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus // *Arthr. Rheum.* — 2012. — № 64. — P. 2677–2686.
3. Байкова И.Е., Никитин И.Г. // *Болезни органов пищеварения.* — 2009. — Т. 11, № 1.
4. Abraham S., Begum S., Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004. — № 63. — P. 9–123.



5. Ревматические болезни. Руководство для врачей / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. — М.: Медицина, 1997. — 520 с.
6. Національний підручник з ревматології / За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. — К.: Моріон, 2013. — 672 с.
7. Шульпенкова Ю.О. Лекарственные поражения печени // Врач (спец. выпуск). — 2010. — № 4–8.
8. Santamato A., Fransvea A., Dituri F. et al. Hepatic stellate cells stimulate HCC cell migration via laminin-5 production // Clin. Sci. (Lond.). — 2011. — Vol. 362. — P. 1675-1685.
9. Rockey D.S. Hepatic fibrosis, stellate cells, and portal hypertension // Clin. Liver Dis. — 2008. — Vol. 10. — P. 459-479.
10. Rockey D.S. Translating an understanding of the pathogenesis of hepatic fibrosis to novel therapies // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — Vol. 11. — P. 224-231.
11. Huang G., Brigstock D.R. Regulation of hepatic stellate cells by connective tissue growth factor // Front. Biosci. — 2012. — Vol. 17. — P. 2495-2507.
12. Das S.K., Vasudevan D.M. Genesis of hepatic fibrosis and its biochemical markers // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 2008. — V. 68, № 4. — P. 260-269.
13. Poynard T., Morra R., Ingiliz P. Biomarkers of liver fibrosis // Adv. Clin. Chem. — 2008. — Vol. 46, № 1. — P. 131-160.
14. Petri M. et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus // Arthr. Rheum. — 2012. — № 64. — P. 2677-2686.
15. Международная классификация функционирования, ограниченной жизнедеятельности и здоровья: Пер. Г.Д. Шостка, В.Ю. Ряснянского, А.В. Квашина и др. — ВОЗ: Женева, 2001. — 342 с.
16. Volynets G.V., Potapov A.S., Polyakova S.I. et al. Evaluation of liver failure stage in children // Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. — 2013. — № 12. — P. 47-51.

Получено 15.12.14 ■

Богмат Л.Ф., Шевченко Н.С., Матвієнко О.В.  
ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків  
НАМН України», м. Харків

#### УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ СИСТЕМНОМУ ЧЕРВОНОМУ ВОВЧАКУ У ПІДЛІТКІВ

**Резюме.** Метою дослідження було вивчення стану печінки у підлітків із системним червоним вовчаком (СЧВ). У результаті обстеження 48 хворих на СЧВ віком 12–18 років встановлено частоту ураження печінки (22,9 %), взаємозв'язок розвитку цитолізу зі ступенем активності та клінічними проявами захворювання, частоту ризику розвитку фіброзу (27,3 %) і його ймовірну наявність у 9,1 % підлітків у дебюті СЧВ.

**Ключові слова:** системний червоний вовчак, підлітки, печінка, фіброгенез.

Bohmat L.F., Shevchenko N.S., Matviienko Ye.V.  
State Institution «Institute of Children and Adolescents Health  
Care of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,  
Kharkiv, Ukraine

#### LIVER DAMAGE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN ADOLESCENTS

**Summary.** The objective of the study was to investigate the state of the liver in adolescents with systemic lupus erythematosus (SLE). As a result of examination of 48 patients with SLE aged 12–18 years, there were established incidence of liver damage (22.9 %), correlation of cytolysis with the degree of activity and clinical manifestations of the disease. Also, the incidence of the risk of fibrosis (27.3 %) and its possible presence in 9.1 % of adolescents in the onset of SLE were detected.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, adolescents, liver, fibrogenesis.