

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ ВЛИЯНИЯ НА РАЗВИТИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

С.И. СМІЯН¹, Л.В. ДАНЬКИВ², У.С. СЛАБА¹, О.С. МАХОВСКА², В.И. КОРОДЮК³

1 - ДВНЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», г. Тернополь, Украина;

2 - КЗ ТОР «Тернопольская университетская больница», г. Тернополь, Украина;

3 - Тернопольская областная коммунальная клиническая психоневрологическая больница, г. Тернополь, Украина

РЕВМАТОИД АРТРИТ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА АЛКОГОЛСИЗ СТЕАТОГЕПАТИТ РИВОЖЛАНИШИДА ОМИЛЛАР ТАЪСИРИНИ БАҲОЛАШ

С.И. СМІЯН¹, Л.В. ДАНЬКИВ², У.С. СЛАБА¹, О.С. МАХОВСКА², В.И. КОРОДЮК³

1 – И.Я. Горбачевский номидаги Тернополь давлат медицина университети, Тернополь, Украина;

2 – Тернополь университет шифохонаси, Тернополь, Украина;

3 – Тернополь вилоят коммунал клиник психоневрологик шифохонаси, Тернополь, Украина

EVALUATION OF FACTORS INFLUENCING THE DEVELOPMENT OF NONALCOHOLIC STEATONEPATITIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

S.I. SMIYA¹, L.V. DANKIV², U.S. SLABA¹, A.S. MAHOWSKA², V.I. KORODUK³

1 - Ternopil State Medical University named after I.Ya. Gorbachevsky Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

2 - Ternopil University Hospital, Ternopil, Ukraine

3 - Ternopil Regional Communal Clinical Psychoneurological Hospital, Ternopil, Ukraine

Ревматоид артрит ва алкогольсиз стеатогепатит биргалликда келганда беморлар ҳаёт сифатида салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Ревматоид артрит ва алкогольсиз стеатогепатит қўшма касаллиги шароитида ревматоид артриткечиши ва даволаш усуллари билан жигар морфофункционал ҳолати, суяк тизими, ёғлар алмашинуви, ёғларнинг перекисли оксидланиш интенсивлиги ўртасида ўзаро боғлиқлигини аниқлаш. Беморларга жигар, суяк тизими, қоннинг липид спектри пероксид синдроми ва эндоксемия морфофункционал ҳолатини ўрганиш учун текшириш ўтказилди. Миқдорий ўзгаришлар ўртасидаги корреляцион ўзаро боғлиқликни аниқлаш учун Пирсон коэффициентидан фойдаланилди. Белгилар ўртасидаги ўзаро боғлиқликни баҳолаш учун Спирмен (r) корреляция коэффициентини ҳисобга олиб корреляцион таҳлил қўлланилди.

Калит сўзлар: ревматоид артрит; алкогольсиз стеатогепатит; антиоксидантҳимоя тизими; ёғларнинг перекисли оксидланиши; жигар паренхимасининг зичлиги.

The combination of rheumatoid arthritis and nonalcoholic steatohepatitis can have adverse prognostic significance for the patients' quality of life of. Identify relationships between the rheumatoid arthritis course, treatment methods and liver morfo-functional state, skeletal system, lipid metabolism, intensity of lipid peroxidation under a combination of rheumatoid arthritis and nonalcoholic steatohepatitis. All patients were examined with including of morphological study of the liver, skeletal system, blood lipid spectrum, syndrome peroxidation and endotoxemia. Correlation interaction between quantitative variables were calculated using the Pearson coefficient. Correlation analysis of the calculation coefficient Spearman's rank correlation was used to assess the relationship between signs.

Key words: rheumatoid arthritis; non-alcoholic steatohepatitis; antioxidant protection; lipid peroxidation; the stiffness of the hepatic parenchyma.

Введение. Развитие НАСГ в условиях РА характеризуется сочетанием различных этиологических и патогенетических состояний [1], в результате установления взаимосвязей оксидантным стрессом и развитием иммунного воспаления [2]. РА является одним из наиболее распространенных и тяжелых хронических иммуннозапальных заболеваний суставов, в котором важную роль играет действие повышенной продукции свобод-

ных радикалов, возникающее под влиянием дегрануляции нейтрофилов [3]. В данной когорты больных, отмечают активацию ПОЛ и снижение уровня АОСЗ организма [4]. При анализе показателей липопероксидации у больных РА установлено характерно, по данным большинства исследователей, увеличение уровня МДА [5]. Учитывая, что ведущей функцией печени является детоксикационное, то развитие патологии органа

приводит к накоплению в организме эндотоксинов, которые способствуют запуску механизмов эндотоксинового агрессии [6]. Определяющим фактором в патогенезе хронической патологии печени различной этиологии является прогрессирующее воспаление и фибротичные процессы, при которых значительная роль принадлежит интенсификации свободнорадикальных процессов, с формирования НАСГ, который и сопровождается максимальной дезинтеграцией между процессами образования и обезвреживания токсинов [7]. При РА определена зависимость интенсивности ПОЛ с воспалительно-эрозивным процессом суставной ткани [8], в результате окислительного стресса, так как активные формы кислорода и инициированные ими процессы ПОЛ играют важную роль в развитии и прогрессировании воспалительно-деструктивных процессов, а низкий антиоксидантный статус клеток организма является фактором риска для его развития. Процессы СРО, частью которых является ПОЛ крови, непрерывно наблюдаются во всех органах и тканях и представляют собой один из типов нормальных метаболических процессов [9, 11]. Кроме того, изменения структурно-функционального состояния гепатоцитов возникают вследствие токсического воздействия постоянного использования болезненных препаратов, ГКС, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и вторичных нарушений метаболизма, что приводит к гибели клетки [10]. Недостаточно изученными остаются основные патогенетические механизмы развития и прогрессирования поражения печени у больных РА, а также основные клинико-метаболические особенности его течения. Поэтому изучение факторов взаимосвязи у пациентов с РА и НАСГ считается целесообразным и необходимым.

Цель исследования – установление взаимосвязей между ходом, методами лечения РА и морфофункциональным состоянием печени, костной системы, липидного обмена, интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) в условиях сочетания РА и НАСГ.

Материалы и методы. Обследовано 123 больных РА (112 женщин и 21 мужчин) средним возрастом $48,9 \pm 9,1$ лет и длительностью заболевания $9,0 \pm 6,6$ лет. Диагноз верифицирован согласно классификационным критериям (ACR / EULAR 2010). Всем пациентам проводили стандартные обследования согласно протоколу оказания помощи № 263 (11.04.2014р.). Кроме того, определяли ИМТ, функциональное состояние печени, липидограмму, активность АОСЗ и ПОЛ и эндогенной интоксикации (ЭИ). Проводили ультразвуковое исследование паренхимы печени методом с одновременной эластография волны сдвига на аппарате UltimaRAExpert® («Радмир»,

г. Харьков, Украина), принимали во внимание уровне ЖПП. МПКТ определяли с использованием двойного рентгеновского денситометра MPC-A (LUNAR (США)). Корреляционную взаимосвязь между количественными изменениями рассчитывали с использованием коэффициента Пирсона. Для оценки взаимосвязи между признаками использовали корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты и их обсуждение. У пациентов с РА и НАСГ установлены прямые взаимосвязи между функциональными показателями деятельности печени (АЛТ ($r=0,74$), АСТ ($r=0,73$), ЩФ ($r=0,66$), общим билирубином ($r=0,49$), ЛПНП ($r=0,48$) и ЖПП, в результате чего в дальнейшем мы оценивали взаимосвязи между этими параметрами. При проведении исследования установлены взаимосвязи между ЖПП, функциональными расстройствами печени по показателям (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, билирубин, общий белок) и ИМТ, наличием постменопаузы у женщин, длительностью заболевания у пациентов с РА и НАСГ (табл.1). Одновременно следует отметить, что повышение уровня атерогенных липидов (ЛПНП) достоверно зависело от ИМТ обследованных, наличия постменопаузы и продолжительности заболевания.

Существующие на сегодняшний день данные по весомым влияниям оксидантного стресса и эндогенной интоксикации на состояние печени побудили провести исследования, которые позволили констатировать существенное влияние нарушений ПОЛ и АОСЗ в сочетании с активацией ЭИ на ЖПП (МДА ($r=0,78$), каталаза ($r=0,78$), ЦП ($r=0,82$), СМП 254 ($r=0,72$), СМП 280 ($r=0,82$), ЭИ ($r=0,80$), СОД ($r=0,73$). Тщательный анализ маркеров ПОЛ и АОСЗ и показателей ЭИ от массы тела больных и параметров течения РА свидетельствовал за достоверные взаимосвязи между интенсификацией указанных процессов и ИМТ, наличием постменопаузы, продолжительностью, активной и агрессией РА (табл.1,2).

Оценка влияния персистирующего иммунного воспаления в условиях РА на морфофункциональное состояние печени констатировал, что наличие серопозитивного варианта достоверно ассоциируется с нарушением функционального состояния печени по показателям и изменениями жесткости паренхимы.

Вместе с тем, у пациентов с более агрессивной формой с наличием АТ к ЦЦП наблюдали достоверное влияние позитивности по данным показателям, как на функциональные показатели (АСТ, ЩФ, ГГТ, общий белок) так и морфологические (ЖПП). Одновременно, следует отметить, что достоверных взаимосвязей между уровнем атерогенного липида (ЛПНП) и положительно за АД до ЦЦП и РФ не выявлено.

Таблица 1.

Корреляционные связи между показателями ферментного спектра крови, ПОЛ, АОСЗ и индексом массы тела, длительностью ревматоидного артрита, женщин в постменопаузе у больных ревматоидным артритом в сочетании с неалкогольного стеатогепатита

<i>Показатели</i>	<i>ИМТ</i>	<i>Женщины в постменопаузе</i>	<i>Продолжительность заболевания</i>
<i>АЛТ, мкмоль/л</i>	+0,15	+0,30**	+0,50**
<i>АСТ, мкмоль/л</i>	+0,26**	+0,33**	+0,48**
<i>ЩФ, ОД/л</i>	+0,27**	+0,33**	+0,08
<i>ГГТ, U/L</i>	+0,37**	+0,32**	+0,22
<i>Билирубин, ммоль/л</i>	-0,01	+0,23	+0,32**
<i>Общий белок, г/л</i>	-0,01	-0,13	-0,25**
<i>ЛПНП, ммоль/л</i>	+0,54**	+0,63**	+0,47**
<i>ЖПП, Кпа</i>	+0,40**	+0,29**	+0,30**
<i>СОД, од на 1 мл.ер.</i>	-0,39**	-0,29**	-0,50**
<i>ЦП, мг/л</i>	+0,20	+0,34**	+0,48**
<i>SH, мкмоль/л</i>	-0,28**	-0,18	-0,14
<i>Катал, %</i>	+0,56**	+0,40**	+0,60**
<i>СМП 254, ус.ед.</i>	+0,21	+0,24	-0,08
<i>СМП 280, ус.ед.</i>	+0,26**	+0,35**	+0,12
<i>МДА, мкмоль/л</i>	+0,46**	+0,38**	+0,28**
<i>EI, %</i>	+0,19	+0,35**	+0,21

Примечание: ** – вероятно различие между средними значениями $p < 0,05$.

Принимая во внимание большое значение интенсивного воспалительного процесса проанализированы возможные взаимосвязи между степенью активности РА и морфо функциональным состоянием печени. Установлено, что механизмы взаимосвязано достоверно присутствуют у обследованных больных и продемонстрированы достоверными высокими корреляционными связями между DAS 28 и показателями АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин, общий белок. Одновременно установ-

лены достоверные параллели между активностью РА и уровнем ЛПНП.

Значительной проблемой ведения больных с РА является выявление побочных действий терапии используется, особенно, ее роль в развитии и прогрессировании коморбидных состояний. Поэтому, в дальнейшем проведена оценка влияния доз метотрексата более 15 мг и постоянного использования ГКС на клинико-морфологические проявления НАСГ, показатели ПОЛ и АОСЗ.

Таблица 2.

Корреляционные связи между показателями ферментного спектра крови, ПОЛ АОСЗ, ЖПП и DAS 28 АТ к ЦЦП, РФ у больных РА в сочетании с НАСГ

<i>Показатели</i>	<i>DAS 28</i>	<i>АТ до ЦЦП</i>	<i>РФ</i>
<i>АЛТ, мкмоль/л</i>	+0,52**	+0,22	+0,27**
<i>АСТ, мкмоль/л</i>	+0,66**	+0,40**	+0,43**
<i>ЩФ, ОД/л</i>	+0,57**	+0,38**	+0,29**
<i>ГГТ, U/L</i>	+0,64**	+0,36**	+0,28**
<i>Билирубин, ммоль/л</i>	+0,30**	+0,11	+0,21
<i>Общий белок, г/л</i>	-0,38**	-0,43**	-0,24
<i>ЛПНП, ммоль/л</i>	+0,46**	+0,01	+0,08
<i>ЖПП, кПа</i>	+0,73**	+0,51**	+0,61**
<i>СОД, ед на 1 мл.ер.</i>	-0,66**	-0,39**	-0,37**
<i>ЦП, мг/л</i>	+0,69**	+0,45**	+0,46**
<i>SH, мкмоль/л</i>	-0,61**	-0,28**	-0,25**
<i>Катал, %</i>	+0,64**	+0,44**	+0,37**
<i>СМП 254, ус.ед.</i>	+0,60**	+0,30**	+0,11
<i>СМП 280, ус.ед.</i>	+0,75**	+0,47**	+0,39**
<i>МДА, мкмоль/л</i>	+0,69**	+0,49**	+0,50**
<i>EI, %</i>	+0,61**	+0,40**	+0,38**

Примечание: ** – вероятно различие между средними значениями $p < 0,05$.

Корреляционные связи между показателями ферментного спектра крови, ЖПП и ГКС, метотрексатом у больных РА в сочетании с НАСГ

Показатели	ГКС, постоянно	Метотрексат, более 15 мг
АЛТ, мкмоль/л	+0,35**	+0,32**
АСТ, мкмоль/л	+0,57**	+0,56**
ЩФ, ОД/л	+0,47**	+0,49**
ГГТ, U/L	+0,29**	+0,50**
Билирубин, ммоль/л	+0,49**	+0,62**
Общий белок, г/л	-0,09	-0,28**
ЛПНП, ммоль/л	+0,20	+0,04
ЖПП, кПа	+0,56**	+0,63**
СОД, од на 1 мл.ер.	-0,63**	-0,64**
ЦП, мг/л	+0,68**	+0,64**
SH, мкмоль/л	-0,44**	+0,48**
Катал, %	+0,60**	+0,64**
СМП 254, ум.од.	+0,58**	+0,55**
СМП 280, ум.од.	+0,52**	+0,60**
МА, мкмоль/л	+0,56**	+0,68**
ЕI, %	+0,61**	+0,66**

Примечание: ** – вероятно различие между средними значениями $p < 0,05$.

Установлено, что постоянное использование ГКС негативно влияет на морфофункциональное состояние печени. Базисное лечение метотрексатом в дозе более 15 мг / неделю достоверно ассоциируется с повышением уровня АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, билирубина и негативно влияет на жесткость паренхимы печени. Аналогичные существенные взаимосвязи процессов перекисидация и эндогенной интоксикации констатированы у пациентов с РА и НАСГ постоянно использовали ГКС и метотрексат в дозе более 15 мг (табл. 3).

Известно, что состояние МПКТ является показателем здоровья и проведено изучение качества костной ткани показало значительные ассоциации с постменопаузой ($r=0,81$), длительностью заболевания ($r=0,41$), активностью воспалительного процесса DAS 28 ($r=0,62$) и РФ ($r=0,53$). Наряду с этим установлено, уменьшение МПКТ ухудшает жесткость паренхимы печени. Получило дальнейшего подтверждения тот факт, что использование ГКС постоянно ($r=0,65$) отрицательно влияет на состояние МПКТ. На основе этого, можно предположить, что болезненных препараты при РА имеют существенно негативное влияние на состояние МПКТ.

Выводы. 1. У пациентов с РА и НАСГ нарушения морфофункционального состояния печени достоверно ассоциируются с повышением ИМТ, наличием постменопаузы у женщин, увеличением продолжительности РА и уменьшением костной массы. 2. Установлено, что агрессивный вариант течения РА с положительностью АО к ЦЦП и РФ, а также в условиях активного течения и постоянного использования ГКС и дозы МТ бо-

лее 15 мг демонстрирует достоверное ухудшение функции печени по показателям АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ, билирубин, общий белок и его морфологической структуре (ЖПП). 3. Продемонстрировано, что интенсификация процессов перекисидация и эндогенной интоксикации существенно взаимосвязаны с ростом ИМТ больных, наличием постменопаузы у женщин и агрессивного течения РА (по DAS 28 положительностью за АД до ЦЦП и РФ), увеличением продолжительности болезни, постоянным использованием ГКС и метотрексата в дозе более 15 мг.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в изучении патогенетических факторов влияния на изменения морфофункционального состояния печени у больных РА с целью ранней диагностики НАСГ.

Литература:

1. Mc Cullough A. J. The epidemiology and risk factors of NASH // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 58, N 5. – P.1644–54.
2. Kundu S, Ghosh P, Datta S, Ghosh A, Chattopadhyay S, Chatterjee M. Oxidative stress as a potential biomarker for determining disease activity in patients with Rheumatoid Arthritis. *Free Radic Res*. 2012; 46:1482–1489.
3. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis*. 2012; 69: 1580–1588
4. Kalpakcioglu B. The interrelation of glutathione reductase, catalase, glutathione peroxidase, superoxide dismutase, and glucose-6-phosphate in the

- pathogenesis of rheumatoid arthritis / B. Kalpakcioglu, K. Senel // Clin. Rheumatology. – 2014. – Vol. 27(2). – P. 141–145.
5. Veselinovic M, Barudzic N, Vuletic M, Zivkovic V, Tomic-Lucic A, Djuric D, et al. Oxidative stress in rheumatoid arthritis patients: relationship to diseases activity. Mol Cell Biochem. 2014; 391:225–232.
6. Яременко О.Б. Влияние коморбидности и системных проявлений ревматоидного артрита на эффективность и переносимость лечения синтетическими базисными препаратами / О.Б. Яременко, А.М. Микитенко // Укр. ревматол. ж. – 2015. – № 59 (1). – С. 28–35
7. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени с использованием методов неинвазивного скрининга населения // Врач. – 2010. – № 12. – С.13–19.
8. Показатели про- и антиоксидантной системы в крови больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой / Д. Випартене, Л. Ясювеличуте, Б. Буткене [и др.] // Терапевт. арх. – 2012. – № 6. – С. 10-14.
9. Amital H, Arnsen Y, Chodick G, Shalev V. Hepatotoxicity rates do not differ in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis treated with methotrexate. Rheumatology (Oxford). 2009;48(9):1107.
10. Kasimov S. et al. Haemosorption In Complex Management Of Hepatargia //The International Journal of Artificial Organs. – 2013. – Т. 36. – №. 8. – С. 548.
11. Tang K. T, Hung W.T, Chen Y. H, et al. Methotrexate is not associated with increased liver cirrhosis in a population-based cohort of rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B. Sci. Rep. 2016;6, 22–37.

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ ВЛИЯНИЯ НА РАЗВИТИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТУ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

С.И. СМЛЯН¹, Л.В. ДАНЬКИВ², У.С. СЛАБА¹, О.С. МАХОВСКА², В.И. КОРОДЮК³

1 - ДВНЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», г. Тернополь, Украина

2 - КЗ ТОР «Тернопольская университетская больница», г. Тернополь, Украина

3 - Тернопольская областная коммунальная клиническая психоневрологическая больница, г. Тернополь, Украина

Сочетание ревматоидного артрита и неалкогольного стеатогепатита может иметь неблагоприятное прогностическое значение для качества жизни пациентов. Установить взаимосвязи между течением, методами лечения РА и морфофункциональным состоянием печени, костной системы, липидного обмена, интенсивности перекисного окисления липидов в условиях сочетания РА и НАСГ. Пациентам было проведено обследование, включавшее изучение морфофункционального состояния печени, костной системы, липидного спектра крови, синдрома пероксидами и эндотоксемии. Корреляционное взаимодействие между количественными переменными рассчитывали с использованием коэффициента Пирсона. Для оценки взаимосвязи между признаками использовали корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

Ключевые слова: ревматоидный артрит; неалкогольный стеатогепатит; антиоксидантная система защиты; перекисное окисление липидов; жесткость печеночной паренхимы.