

Метаболічний синдром та ураження печінки у хворих на ревматоїдний артрит

І.В. Климась

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті представлено огляд новітніх наукових даних щодо поширеності, діагностики та клінічної значущості метаболічного синдрому у хворих на ревматоїдний артрит. Наведено короткий огляд проявів патології печінки як компонента метаболічного синдрому у даного контингенту хворих. Представлено результати власних досліджень критеріїв метаболічного синдрому та уражень печінки у хворих на ревматоїдний артрит.

Ключові слова: метаболічний синдром, ревматоїдний артрит, неалкогольна жирова хвороба печінки.

Ревматоїдний артрит (РА) та метаболічний синдром (МС) є одними з найбільш поширених та, за умови їхнього поєднання, – несприятливих у прогностичному плані захворювань. Протягом останніх років захворюваність на РА в Україні складає 22 випадки на 100 тис. населення, а поширеність – 330 на 100 тис. населення [1, 5]. За даними Кисельова А.Г. [3], поширеність МС серед хворих на РА складає 37,2%, що майже відповідає поширеності МС серед хворих на ішемічну хворобу серця – 41%, та зустрічається більш часто, ніж в популяції, що, за даними різних авторів, складає 10–30%. Окремими дослідженнями продемонстрована значна поширеність МС у популяції хворих на РА (42% – серед хворих на РА з тривало існуючим захворюванням і 31% – серед хворих з меншим стажем артриту) [11, 17, 20], що може бути однією з патогенетичних причин зростання смертності та зумовлювати зменшення тривалості життя серед хворих на РА.

Мета дослідження: визначити частоту ураження гепатобіліарної системи (ГБС) у хворих на РА з ознаками МС та без МС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 126 хворих на РА – 102 жінки та 24 чоловіка віком $43,82 \pm 7,8$ року. У якості групи контролю обстежено 30 осіб без автоімунної патології, запальних станів та захворювань – 25 жінок та 5 чоловіків

віком $42,4 \pm 8,6$ року. Діагноз РА встановлювали на основі критеріїв АРА, 1987. Середня тривалість захворювання склала $7,2 \pm 5,4$ року. У дослідження не включали хворих на РА з вірусними чи автоімунними гепатитами та тих, що зловживали алкоголем.

Набір та обстеження хворих проводили на кафедрі сімейної медицини НМАПО імені П.Л. Шупика на базі відділення алергології та ревматології КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня». Лабораторне дослідження проводили в лабораторії КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня». Ультразвукове дослідження стану ГБС виконували на ультразвуковому апараті ULTIMA PRO-30, «РАДМІР», Харків, із застосуванням конвексного датчика С2–5 МГц. Статистичне оброблення отриманих результатів дослідження проводилося на персональному комп'ютері за допомогою програми «Microsoft Excel». Оцінювали середні значення, їхні похибки і достовірність статистичних показників (p), достовірними вважали показники при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У табл. 1 представлено результати оцінювання МС у хворих на РА та в групі контролю за класифікацією ВООЗ та IDF. Якщо кількість критеріїв відповідала класифікації ВОЗ та/або IDF (Міжнародної федерації діабету), МС визначали як повний МС. При наявності лише двох критеріїв МС визначали як неповний МС.

Як видно з табл. 1, поєднання трьох і більше ознак МС за класифікацією ВООЗ спостерігали у 28% хворих на РА, тоді як в групі контролю – у 6,7% обстежених. Два критерії МС спостерігали у 12% хворих на РА та у 3,3% – у групі контролю. Один критерій ризику розвитку МС зареєстровано у 18% хворих на РА та у 13% – у групі контролю. Показники за класифікацією IDF практично не відрізнялися.

У табл. 2 представлена характеристика стану ГБС за результатами ультразвукового дослідження хворих на РА залежно від наявності МС чи його відсутності.

Таблиця 1

МС у хворих на РА та в групі контролю за критеріями ВООЗ та IDF

Показник	Хворі на РА		Група контролю		p
	n	%	n	%	
<i>МС за критеріями ВООЗ</i>					
Повний МС	35	27,78	2	6,67	$p < 0,001$
Неповний МС (2 критерії)	16	12,7	1	3,33	$p < 0,05$
1 критерій ризику МС	23	18,25	4	13,33	$p < 0,5$
<i>МС за критеріями IDF</i>					
Повний МС	36	28,57	3	10	$p < 0,01$
Неповний МС (2 критерії)	19	15,08	1	3,33	$p < 0,2$
1 критерій ризику МС	27	21,43	3	10	$p < 0,01$

Характеристика уражень ГБС у хворих на РА з ознаками МС та без МС

Ознака ураження ГБС	Хворі на РА з МС, n=32		Хворі на РА без МС, n=65		p
	n	%	n	%	
Гепатомегалія	32	100	45	69,23	p<0,001
Жирова інфільтрація печінки I ступеня	4	12,5	26	40	p<0,001
Жирова інфільтрація печінки II ступеня	16	50	13	20	p<0,005
Жирова інфільтрація печінки III ступеня	10	31,25	9	13,85	p<0,05
Холестероз жовчного міхура	23	71,88	15	23,08	p<0,001
Хронічний холецистит	4	12,5	42	64,62	p<0,001
Жовчнокам'яна хвороба	2	6,25	6	9,23	p<0,5

У хворих на РА з МС ураження ГБС діагностують достовірно частіше, ніж серед хворих на РА без МС. Так, у хворих на РА з наявністю МС патологія ГБС зустрічається у 91,4%. При наявності МС серед патологічних змін ГБС частіше реєструють ознаки жирової інфільтрації печінки II та III ступеня (50% та 31,25% відповідно), холестерозу ЖМ (72%).

Серед хворих на РА без МС патологія ГБС складала 67%, переважали ознаки стеатозу печінки I та II ступеня (40% та 20% відповідно), хронічного холециститу (64,6%).

РА – мультифакторне аутоімунне захворювання невідомої етіології, в розвитку якого беруть участь значна кількість факторів: зовнішнього середовища, імунні, генетичні, гормональні та інші. Суттєву роль у розвитку РА відіграють імунні порушення, які, зокрема, проявляються дисбалансом між продукцією прозапальних та протизапальних цитокінів, наслідком чого стає хронічний системний запальний процес, зумовлений активацією ядерних факторів транскрипції, у першу чергу NF κB [9]. У свою чергу, системне запалення спричинює формування інсулінорезистентності (ІР) з блокуванням передачі сигналу від інсулінового рецептора за рахунок безпосереднього впливу ФНП-α, ІЛ-6, глюкози та активації кінази інгібітора NF κB, який стимулює утворення прозапальних речовин, спричинює дисбаланс секреції адипоцитокінів з підвищенням синтезу лептину, одним з ефектів якого є синтез ФНП-α та ІЛ-6 у жировій тканині. Підвищення рівня ФНП-α та ІЛ-6 пригнічує синтез адипонектину, який зменшує утворення прозапальних цитокінів та знижує ІР, внаслідок чого утворюється патологічне коло, яке зумовлює хронічний запальний процес та прогресування ІР.

Відомо, що ІР є провідною ланкою розвитку МС, поширеність якого в сучасних умовах серед дорослого населення, за даними різних авторів, складає від 15% до 40% [10–12, 15–17]. Існують також дані про ІР у хворих на РА, яка не залежить від рівня ФНП-α і не змінюється під впливом стандартної терапії.

Концепція розвитку МС

Уперше в 1923 році шведський лікар Kuřin описав синдром, що отримав назву «гіпертензія-гіперглікемія-гіперурикемія». А в 1960 році Smith у своїй монографії «Інсулін і атеросклероз» описав про роль інсуліну в розвитку атеросклерозу і зв'язаних з ним захворювань. У 1988 році американський вчений G.Reaven висунув гіпотезу про так званий МС, або синдром X, в основі якого лежить поєднання АГ, гіпертригліцеридемії, що супроводжується зниженням рівнем холестерину ЛПВЩ, гіперінсулінемії (ГІ), порушення толерантності до глюкози або діагностованого цукрового діабету (ЦД) 2-го типу [21]. G. Reaven не зарахував абдомінальне ожиріння (АО) до числа обов'язкових ознак синдрому. Однак уже в 1989 році J.Kaplan описав «смертельний квартет», включивши в нього АО.

Комплекс метаболічних, гормональних і клінічних порушень, що є факторами ризику розвитку ССЗ, в основі яких ле-

жить ІР, в літературі описувався різними термінами: поліметаболічний синдром – Grepaldi G. (1965), синдром «достатку» – Mehnert A. (1968), синдром X – Reaven G. (1988), смертельний квартет – Kaplan J. (1989), гормональний МС – Bjorntorp P. (1991), синдром ІР – Haffner S. (1992), смертельний секстет – Enzi G. (1994), метаболічний судинний синдром – Hanefeld M. (1997), метаболічна петля – Волкова Э.Г. (1998).

Частіше за інші вживають назви «МС» і «синдром ІР». ІР, тобто зниження дії інсуліну, спрямованого на стимуляцію утилізації глюкози тканинами при нормальній концентрації інсуліну, є основним патофізіологічним чинником розвитку МС.

Діагностика МС

Критерії МС, запропоновані експертами ВООЗ у 1998 році:

1. ІР, що діагностується при наявності хоча б однієї з перерахованих ознак: ЦД 2-го типу; підвищений рівень глюкози крові натщесерце; ПТГ; порушення транспорту глюкози в тканини при проведенні еуглікемічного гіперінсулінового клемп-тесту в осіб з рівнем глюкози в крові натщесерце <110 мг/дл або <6,1 ммоль/л.

2. Наявність не менше двох ознак із перерахованих: АТ ≥140/90 мм рт.ст. або використання антигіпертензивних препаратів; гіпертригліцеридемія (≥150 мг/дл або ≥1,7 ммоль/л); зниження рівня ХС ЛПВЩ (<35 мг/дл або <0,9 ммоль/л у чоловіків і <39 мг/дл або <1,0 ммоль/л – у жінок); індекс маси тіла (ІМТ) >30 кг/м² або співвідношення окружності талії до окружності стегон >0,9 – у чоловіків або >0,85 – у жінок (для осіб європейської раси); екскреція альбуміну з сечею >20 мкг/хв або відношення альбуміну до креатиніну >30.

Критерії МС, рекомендовані АТР ІІІ (Adult Treatment Panel ІІІ, NCEP):

1. Абдомінальний тип ожиріння – окружність талії більше 102 см у чоловіків; більше 88 см у жінок.

2. Рівень тригліцеридів >1,7 ммоль/л (>150 мг/дл).

3. Рівень ХС ЛПВЩ: менше 1,03 ммоль/л (<40 мг/дл) для чоловіків; менше 1,29 ммоль/л (<50 мг/дл) для жінок.

4. Рівень артеріального тиску (АТ) >130/85 мм рт.ст.

5. Рівень глюкози в плазмі крові натщесерце >6,1 ммоль/л (>110 мг/дл).

Критерії МС, рекомендовані Міжнародною федерацією діабету (IDF):

I. Наявність ожиріння центрального типу, що визначається як окружність талії (см) із урахуванням специфіки для різних етнічних груп.

1. У європейців: ≥94 см у чоловіків, ≥80 см – у жінок.

II. Плюс наявність будь-яких двох факторів з чотирьох, наведених нижче:

1) підвищений рівень ТГ (>1,7 ммоль/л, або 150 мг/дл) або проведення специфічної гіполіпемічної терапії;

2) знижений рівень ХС ЛПВЩ (<1,03 ммоль/л, або 40 мг/дл, – у чоловіків і <1,29 ммоль/л, або 50 мг/дл, – у жінок) або проведення специфічної терапії з приводу дисліпідемії;

3) АГ (рівень систоли АТ >130 мм рт.ст. або рівень діастолі АТ >85 мм рт.ст.) або гіпотензивна терапія з приводу раніше діагностованої АГ;

4) підвищений рівень глюкози в плазмі крові натщесерце >5,6 ммоль/л (100 мг/дл) або раніше діагностований ЦД 2-го типу. При значенні показника вище 5,6 ммоль/л, або 100 мг/дл, рекомендують проведення перорального глюкозотолерантного тесту, проте це не є необхідним для визначення наявності синдрому.

Ураження печінки як прояв МС

Основні складові каскаду метаболічних порушень при МС – абдомінальне ожиріння, гіперліпідемія, ІР, АГ – тісно пов'язані з функціональним станом органів травлення. У літературі МС частіше обговорюється з позиції захворювань серцево-судинної системи, а стан органів травлення та їхня роль у розвитку МС мало відомі клініцистам [1, 2, 13, 14]. Печінці належить основна роль у порушенні ліпідного та вуглеводного метаболізму, що призводить до дисфункції підшлункової залози, розвитку ІР. Можливість розвитку патологічних змін печінки у пацієнтів, що мають прояви МС, описані давно. Це відображено в появі в клінічній практиці термінів «діабетичний гепатоз», «жировий гепатоз», а в 1980 році Ludwig J. та співавтори, спостерігаючи характер змін у печінці у пацієнтів з ожирінням та ЦД без зазначень про споживання алкоголю в гепатотоксичних дозах, сформулював поняття «неалкогольний стеатогепатит» [14].

Сьогодні неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є одним із найбільш поширених захворювань в гепатології, що призводить до погіршення якості життя, інвалідизації та смерті [2, 14]. У першу чергу це зумовлено високим ризиком прогресування НАЖХП з розвитком неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми. Загальна поширеність НАЖХП у популяції коливається від 10% до 40%, тоді як частота НАСГ складає 2–4% [1, 2, 7, 14].

Поняття НАЖХП чітко визначене і об'єднує спектр клініко-морфологічних змін печінки, представлених стеатозом, жировою дистрофією із запаленням та пошкодженням гепатоцитів – НАСГ, фіброзом і з можливим прогресуванням та переходом в цироз у пацієнтів, що не споживають алкоголь в гепатотоксичних дозах (не більше 40 г етанолу на добу для чоловіків, та не більше 20 г – для жінок) [7, 14].

Патогенез НАЖХП тісно пов'язаний з синдромом ІР, внаслідок якого в печінці накопичуються тригліцериди та формується жировий гепатоз – перший етап або «поштовх» захворювання. Потім відбувається вивільнення із жирової тканини та синтез *de novo* в гепатоцитах вільних жирних кислот, що спричинюють виникнення окислювального стресу, який є другим «поштовхом» захворювання і призводить до розвитку запально-деструктивних змін у печінці у вигляді стеатогепатиту.

Взаємозв'язок патогенезу НАЖХП та ІР дозволяє вважати це захворювання одним із незалежних компонентів МС, клінічна значущість якого полягає в значному прогресуванні атеросклеротичного ураження судин. У низці робіт встановили, що НАЖХП підвищує ризик виникнення ССЗ незалежно від інших предикторів і проявів МС.

Спільність патогенезу, тісні асоціації з іншими проявами ІР дозволяють розглядати НАЖХП як ураження печінки при МС. Основні прояви МС, асоційовані з НАЖХП, – ожиріння, ЦД 2-го типу та гіперліпідемія – діагностують у 20–80% хворих з НАСГ [1, 7].

Печінці відводиться важлива роль у метаболізмі ліпідів. При надмірному накопиченні ліпідів в печінці розвивається патологічний процес, що позначається терміном «жирова хвороба печінки». Накопичення жирів – найпоширеніша зміна клітин печінки у відповідь на різні пошкодження, тому її жирова дистрофія, як правило, виступає не як самостійне захворювання, а як складова різних патологічних процесів, у тому числі і МС.

Поширеність жирової хвороби печінки складає в середньому 20–23% і варіюється в межах від 3% до 58% залежно від досліджуваної популяції. Ризик розвитку стеатозу печінки великою мірою корелює з надмірною масою тіла, ніж із вживанням етанолу. При поєднанні надмірної маси тіла зі споживанням алкоголю ризик розвитку стеатозу досягає 60%. Як синоніми терміну «неалкогольна жирова хвороба печінки» можна розглядати визначення «метаболічний стеатоз» і «метаболічний стеатогепатит».

ВИСНОВКИ

Складовими МС є такі взаємопов'язані порушення, як абдомінально-вісцеральне ожиріння, ЦД 2-го типу, дисліпідемія, АГ, ранній атеросклероз, ІХС і низка інших патологічних станів. Загальною патогенетичною основою цих розладів є феномен ІР. Ожиріння та ІР збільшують ризик розвитку НАСГ. Ожиріння 2–3-го ступеня майже в 100% випадків поєднується з розвитком жирової дистрофії печінки і в 20–47% – з НАСГ. У 25% пацієнтів з НАЖХП наявні ознаки ІР при відсутності ожиріння. У 83% пацієнтів з НАСГ відзначають надмірну масу тіла, у 50% – дисліпідемію, у 5% – ЦД 2-го типу. Ознаки НАЖХП спостерігаються у 10–15% людей без клінічних проявів МС, що може бути зумовлено іншими патогенетичними механізмами формування НАЖХП.

Таким чином, пацієнти з МС мають максимальний ризик розвитку НАЖХП. Центральну роль у розвитку МС та стеатозу, НАСГ відіграє ІР. Основні прояви МС, асоційовані з НАЖХП, – ожиріння, ЦД 2-го типу та гіперліпідемія – діагностують у 20–80% хворих з НАСГ. Порушення ліпідного та вуглеводного обміну при МС має системний характер і невід'ємно супроводжується порушенням функції печінки. У 2003 році Американською Асоціацією клінічних ендокринологів НАЖХП була визнана невід'ємним компонентом МС. Патогенез НАЖХП нерозривно пов'язаний із МС, а сам факт розвитку наведеної патології змінює прогноз для цих пацієнтів як у вигляді прогресування печінкової недостатності, так і у вигляді значного збільшення частоти ускладнень ССЗ.

Результати дослідження засвідчили, що МС у хворих на РА віком до 55 років зустрічається достовірно частіше, ніж серед осіб контрольної групи (27,78% та 6,67% відповідно; $p < 0,001$). У хворих на РА з МС ураження ГБС діагностують достовірно частіше, ніж серед хворих на РА без МС (91,43% та 67,0% відповідно; $p < 0,001$).

Перспективи подальших досліджень. У патогенезі розвитку РА спостерігають розвиток хронічного запального процесу, який може мати значущий вплив на формування МС у хворих уже в молодому віці, що, без сумніву, має значний вплив на показники інвалідності і смертності у таких хворих. На нашу думку, враховуючи значну поширеність РА, що вражає найчастіше осіб молодого і працездатного віку, посідає одне з основних місць серед причин тимчасової та постійної втрати працездатності серед населення України, науково обґрунтованим і доцільним з економічної та практичної точки зору є вивчення поширеності, механізмів розвитку та клінічних проявів МС та визначення факторів, які найбільш суттєво впливають на його прогресування у хворих на РА, для формування патогенетично обґрунтованих програм лікування МС у хворих на РА та профілактики його ускладнень у зазначеного контингенту хворих.

Метаболический синдром и поражение печени у больных ревматоидным артритом

И.В. Климась

В статье представлен обзор новейших научных данных о распространенности, диагностике и клинической значимости метаболического синдрома у больных ревматоидным артритом. Приведен краткий обзор проявлений патологии печени как компонента метаболического синдрома у данного контингента больных. Представлены результаты собственных исследований критериев метаболического синдрома и поражений печени у больных ревматоидным артритом.

Ключевые слова: метаболический синдром, ревматоидный артрит, неалкогольная жировая болезнь печени.

Metabolic syndrome and liver damage in patients with rheumatoid arthritis

I. V. Klimasya

The review of the new scientific information concerning to prevalence, diagnosis and clinical significance of metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients is represented in this article. The brief review of the manifestations of liver disease as a component of metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients is shown. Presented results of own researches of criteria the metabolic syndrome and liver disease in patients with rheumatoid arthritis.

Key words: metabolic syndrome, rheumatoid arthritis, non-alcoholic fatty liver disease.

Сведения об авторе

Климась Ирина Валентиновна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-04-35

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома (Обзор литературы) // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008. – № 1.
2. Звенигородская Л.А. Клинико-функциональные и морфологические изменения в печени у больных с метаболическим синдромом // Consilium Medicum. – 2007. – № 2.
3. Киселева А.Г. Метаболический синдром у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой // Сочетанные заболевания внутренних органов в терапевтической практике. Материалы II межрегиональной конференции. – Иркутск, 2008.
4. Ковалева О.Н., Янкевич А.А. Диагностика метаболического синдрома в научных исследованиях и в клинической практике // Украинский кардиологический журнал – 2005. – № 1.
5. Коваленко В.М., Борткевич О.П., Білявська Ю.В. Сучасні аспекти діагностики ревматоїдного артриту // Здоров'я України – медична газета – тематичний номер – березень 2010 р.
6. Кузин А.И., Васильев А.А., Черднникова М.А., Камерер О.В. Диагностика и лечение дислипидемии у больных метаболическим синдромом. Учебное пособие. – М.: Медицина, 2005.
7. Михтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Барашенкова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение // Лечащий врач. – 2008. – № 02.
8. Наказ МОЗ України від 12.10.2006 № 676. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із ревматоїдним артритом.
9. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. – М.: Литтера, 2003.
10. Петрова Т.В., Стрюк Р.И., Бобровницкий И.П. и др. О взаимосвязи избыточной массы тела, артериальной гипертонии, гиперинсулинемии и нарушении толерантности к глюкозе // Кардиология. – 2001. – № 2.
11. Ревматоидный артрит повышает риск метаболического синдрома? – <http://rheumatology.org.ua/blog/news/300/>
12. Скибчик В.А. Інсулінорезистентність: клінічне значення, метод визначення, підходи до лікування // Український медичний часопис. – № 6 (56). XI/XII. – 2006.
13. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, № 2, 2008.
14. Харченко Н.В., Родонезская Е.В., Неалкогольный стеатогепатит как проявление метаболического синдрома. Современные подходы к лечению // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 226.
15. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // Consilium medicum. – Т. 04, № 11. – 2002.
16. Швец Н., Бенца Т. Метаболический синдром: методы ранней диагностики и лечения // «Ліки України» № 9 – вересень 2002.
17. Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. – 2006. – Sep; 54(9): 2765–75.
18. Dessein PH, Tobias M, Veller MG. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis // J Rheumatol. – 2006 – Dec; 33 (12): 2425–32. Epub 2006 Oct 15.
19. Haffner S.M., Valdez R.A., Hazuda H.P. Prospective analyses of the insulin resistance syndrome (Syndrome X) // Diabetes. – 1992. – Vol. 41. – P. 715–722.
20. La Montagna G, Cacciapuoti F, Bound R, Mazola D, Mennillo GA, Arciello A, Valentini G, Paolisso G. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis // Diab Vasc Dis Res. – 2007. – Jun; 4 (2):130–5.
21. Reaven G.V. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. – 1988. – Vol. 37. – P. 1595–1607.

Статья поступила в редакцию 07.12.2013