

УДК 616.12-008.46/-005.4+616.379-008.64]-06:616.126.2-08
DOI 10.11603/2415-8798.2016.2.6687

©С. І. Сміян, Л. В. Даньків

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”
КЗ ТОР “Тернопільська університетська лікарня”

ПОШИРЕНІСТЬ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

ПОШИРЕНІСТЬ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ – Представлено результати проведеного обстеження 86 хворих на РА з метою виявлення морфофункціональних змін печінки за допомогою оцінювання клінічних симптомів, лабораторних та інструментальних методів. Порівняльний аналіз функціонального стану печінки показав статистично достовірну залежність синдромів цитолізу (підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ)); холестази (підвищення показників лужної фосфатази (ЛФ), загального білірубину, гаммаглутамінтрансферази (ГГТ)); мезенхімальнозапального (зниження показників загального білка) від активності та тривалості захворювання РА. Одночасно констатовано погіршення показників функції печінки у пацієнтів старшої вікової групи. Медикаментозний тип ураження печінки спостерігався у 66 (77,9 %) хворих.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ – Представлены результаты проведенного обследования 86 больных РА с целью выявления морфофункциональных изменений печени с помощью оценки клинических симптомов, лабораторных и инструментальных методов. Сравнительный анализ функционального состояния печени показал статистически достоверную зависимость синдромов цитолиза (повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)) холестаза (повышение показателей щелочной фосфатазы (ЛФ), общего билирубина, гаммаглутаминтрансферазы (ГГТ)) мезенхимально-воспалительного (снижение показателей общего белка) от активности и продолжительности заболевания РА. Одновременно констатировано ухудшение показателей функции печени у пациентов старшей возрастной группы. Медикаментозный тип поражения печени наблюдался в 66 (77,9 %) больных.

THE PREVALENCE OF MORPHOFUNCTIONAL LIVER DAMAGE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS – The results of the survey conducted in 86 patients with RA to detect morphofunctional changes in the liver via evaluation of clinical symptoms, laboratory and instrumental methods. Comparative analysis of the functional state of the liver showed statistically significant dependence syndrome cytolysis (raising, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT)); cholestasis (increased performance alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin, gamaglutamintransferase (GGT)); Mesenchymal-inflammatory (decrease of total protein) and activity of RA disease duration. At the same time the performance deterioration of liver function established in older patients. Medication type of liver damage was observed in 66 (77.9 %) patients.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, печінка, аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ), лужна фосфатаза (ЛФ), загальний білірубін, загальний білок, ультразвукове дослідження.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, печень, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий билирубин, общий белок, ультразвуковое исследование.

Key words: rheumatoid arthritis, liver, aspartate aminotransferase (AST), alaninaminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin, total protein, ultrasound.

ВСТУП Ревматоїдний артрит (РА) вважається одним із найбільш поширених і тяжких хронічних запальних за-

хворювань суглобів, що посідає одне з провідних місць серед ревматичних хвороб, залишається серйозною медико-соціальною проблемою у зв'язку з ранньою інвалідизацією хворих працездатного віку [5]. Згідно з сучасними уявленнями, РА – аутоімунне ревматичне захворювання, яке характеризується симетричним ерозивним артритом (синовітом) та широким спектром позасуглобових (системних) проявів [2]. Ознаками РА є прогресуюче ураження суглобів і різноспрямовані зміни функції внутрішніх органів та кісткової тканини, що зумовлені різними причинами, в тому числі й побічним впливом тривалого застосування медикаментів (метотрексат, НПЗП, глюкокортикостероїди (ГКС) [3, 4]. Несприятливий для якості й тривалості життя прогноз ґрунтується на прогресуванні супутніх захворювань. Останнім часом щороку з'являється безліч публікацій із результатами вивчення кардіоваскулярного ризику, остеопорозу, захворювань шлунково-кишкового тракту, нирок за умов РА [1, 9]. Серед органів травлення найменше уваги приділено патології печінки, яка являє собою складний орган, що реагує на системні процеси в організмі та впливи ендо- та екзогенних факторів [6]. Так як печінка бере участь у багатьох видах обміну речовин, її функція при РА не може не враховуватися при оцінці загального стану хворого і корекції обмінних порушень, виявлених у нього [7]. Сучасні уявлення про РА, як про системне захворювання, дозволяє вважати дослідження, спрямовані на виявлення патології даної системи цілком виправданими, тим більше, що більшість медикаментів, що застосовуються за умов РА, невизначено довго володіють гепатотоксичною дією [8]. Слід зазначити, що пацієнти з тривалим пербігом недуги, що отримують хворобомодифікуювальну терапію більше 10 років, не надають належної уваги рекомендаціям лікарів щодо моніторингу функціональних проб печінки згідно з протоколами ведення таких хворих. Таким чином, вважається достатньо актуальним поглиблення знань за функціональним станом печінки у хворих РА, що й визначило мету нашої роботи.

Метою дослідження було вивчити особливості ураження печінки у хворих на РА і можливих факторів ризику розвитку.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У дослідженні взяли участь 86 хворих на РА, у яких визначали морфофункціональний стан печінки за допомогою оцінювання клінічних симптомів, лабораторних та інструментальних методів обстеження. Крім загальноприйнятих, проводили визначення СРП, РФ, АТ до ЦЦП. Активність РА визначали за індексом DAS28. Визначення біохімічних показників проводили в сироватці венозної крові. Для оцінки функціонального стану печінки досліджували рівень сироваткових АЛТ, АСТ, загального білірубину (загального, прямого і непрямого), ЛФ, ГГТ, загального білка. Наявність медикаментозного ураження печінки оцінювали залежно від ступеня підвищення активності АЛТ і ЛФ за формулою [10]: $P \text{ коефіцієнт} = \frac{\text{АЛТ}}{\text{АЛТ ВМН}}; \frac{\text{ЛФ}}{\text{ЛФ ВМН}}$, де ВМН – верхня межа норми. При інтерпретації результатів виділяли 3 види ураження печінки: холестетичний тип – $P < 2$, гепатоцелюлярний тип ураження – $P > 5$, змішаний тип ураження $P = 2-5$.

Для характеристики морфологічного стану печінки проводили УЗД печінки всім хворим на апараті "Ultima PA" (Фірма "Радмір" ДП АТ НДІРІ, Харків, Україна) у В-режимі. У дослідження не включали пацієнтів із хронічними запальними і вірусними захворюваннями печінки, які зловживали алкоголем в анамнезі.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед обстежених пацієнтів, середній вік яких становив $(47,3 \pm 6,1)$ року, жінок було 62 (72,1%), чоловіків – 24 (27,9 %). Усіх хворих поділили на вікові групи, а саме, молодого віку – було 10 (11,6 %) хворих, середнього – 44 (51,2 %), похилого віку – 32 (37,2 %). Тривалість захворювання до 5 років констатовано у 22 (25,6 %), від 5 до 10 років – 28 (32,6 %), більше 10 років – 36 (41,8 %) пацієнтів, що вказує на те, що основний контингент осіб демонстрував тривалий перебіг недуги. Серед обстежених серопозитивний варіант діагностовано у 66 (76,8 %) та серонегативний – у 20 (23,3 %) пацієнтів. Більшість пацієнтів була працездатного віку (51,2 %) з середнім значенням DAS28 – $4,9 \pm 6,43$, що відповідало ознакам II ($n=26$) і III ($n=31$) ступенів активності. Акцент на скарги при опитуванні з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) дозволив виявити у значної когорти пацієнтів кілька клінічних синдромів: диспептичний, астеновегетативний, а також відчуття тяжкості в правому підребер'ї, причому найбільш частими симптомами були нудота і відчуття тяжкості в правому підребер'ї (табл. 1). Метеоризм і астеновегетативний синдром спостерігали майже в кожного третього хворого. Слід зазначити, що нашу увагу привернув той факт, що анамнестично лікарі, під спостереженням яких перебували пацієнти, не аналізували дані симптоми, були сконцентровані на гастроуденальних проблемах і обстежували в напрямку

виключення хронічного гастриту і виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки. Більшості пацієнтам з виявленими в подальшому змінами у біохімічному аналізі крові не було наголошено за наявності відхилень показників функції печінки, лише 5 використовували в анамнезі гепатопротекторні препарати, 46 (53,5 %) пацієнтів не дотримувалися рекомендацій лікаря щодо моніторингу функціональних проб печінки в процесі лікування метотрексатом.

За умов проведення УЗД печінки у 48 (56,1 %) хворих на РА виявлено збільшення розмірів із середньозернистою підвищеною однорідною ехоструктурою. У 38 (43,9 %) обстежених, яких ми обстежили, структура і розміри печінки були не змінені.

Ретельний аналіз функціонального стану печінки, залежно від тривалості захворювання, показав достовірні відмінності показників цитолітичного синдрому, про що свідчать рівні АЛТ і АСТ сироватки крові, які були найвищі в групі пацієнтів із тривалістю захворювання більше 10 років, що в 2,5 раза вище, порівняно з тривалістю РА, до 5 і 5–10 років. Аналогічно суттєво збільшеним у даній групі був рівень білірубіну і значно нижчим рівень білка сироватки крові (табл. 2). При порівнянні показників синдрому холестази, було виявлено статистично достовірне збільшення їх вмісту в сироватці крові також серед осіб із тривалим перебігом недуги.

Аналогічним чином проаналізовано функціональний стан печінки у пацієнтів різного віку (табл. 3). Встановлено, що однотипно змінювалися кількісні значення цитолітичного, холестатичного синдромів, демонструючи достовірно глибокі порушення в осіб похилого віку. Логічно припустити, що на це мала вплив й тривалість захворювання, яка відповідно була довшою в даній групі

Таблиця 1. Поширеність клінічних симптомів з боку шлунково-кишкового тракту

Скарга	Загальна кількість хворих (n=86)	
	абс.	%
Астеновегетативний синдром	26	30,2
Диспептичний синдром		
Нудота	57	66,4
Відчуття гіркоти в роті	35	41,1
Метеоризм	37	43
Запори	24	27,8
Проноси	18	20,9
Відчуття тяжкості в правому підребер'ї	60	69,8

Таблиця 2. Показники функціонального стану печінки залежно від тривалості РА

Показник	АЛТ, мкмоль/л	АСТ, мкмоль/л	ЛФ, ОД/л	ГГТ, U/L	Заг. білок, г/л	Білірубін, ммоль/л
До 5 років	$24,54 \pm 1,33$	$20,46 \pm 2,86$	$39,54 \pm 3,18$	$20,44 \pm 3,03$	$76,22 \pm 2,24$	$15,41 \pm 0,22$
5–10 років	$30,37 \pm 2,24$	$28,23 \pm 3,75$	$64,33 \pm 4,15$	$34,35 \pm 5,67$	$69,24 \pm 4,28$	$18,21 \pm 1,53$
>10 років	$44,55 \pm 1,78^*$	$41,27 \pm 2,64^*$	$115,46 \pm 3,07^*$	$51,62 \pm 3,13^*$	$58,22 \pm 3,35^*$	$23,58 \pm 0,99^*$

Примітка. * – достовірність між показниками за тривалістю захворювання до 5 років і більше 10 років.

Таблиця 3. Показники функціонального стану печінки залежно від віку

Показник	АЛТ, мкмоль/л	АСТ, мкмоль/л	ЛФ, ОД/л	ГГТ, U/L	Заг. білок, г/л	Білірубін, ммоль/л
Молодий	$20,11 \pm 1,55$	$19,44 \pm 4,21$	$74,48 \pm 6,07$	$25,41 \pm 5,38$	$71,26 \pm 3,04$	$11,57 \pm 2,82$
Середній	$30,44 \pm 1,92$	$30,21 \pm 5,68$	$86,32 \pm 7,26$	$32,22 \pm 4,49$	$68,36 \pm 2,41$	$13,84 \pm 4,29$
Похилий	$41,64 \pm 2,38^*$	$35,31 \pm 4,54^*$	$96,25 \pm 4,49^*$	$38,21 \pm 5,23^*$	$64,29 \pm 4,33^*$	$16,81 \pm 3,85^*$

Примітка. * – достовірність між показниками хворих молодого і похилого віку.

хворих, оскільки середній вік встановлення діагнозу склав (32,1±4,7) року. Слід також зазначити, що на момент обстеження 40,3 % жінок були в постменопаузі.

У хворих на РА з більш агресивним перебігом (табл. 4) було констатовано достовірне порушення функціонального стану печінки на відміну від пацієнтів із серонегативним перебігом.

Наступним етапом нашого дослідження було встановити поширеність функціональних змін печінки в даній когорті пацієнтів (табл. 5). Оцінка отриманих даних свідчила про наявність суттєвих змін маркерів цитолізу в більшості пацієнтів, лише невелика частка демонструвала нормальні показники АЛТ і АСТ. Ознаки холестази констатовано майже у кожного другого хворого, тоді як рівень загального білірубину збільшений

у меншій кількості пацієнтів. Порушення білковосинтезувальної функції печінки (зниження вмісту загального білка) було виявлено у більш ніж половини 64 (74,4 %) хворих. Отримані дані дозволяють висловити гіпотезу про недооцінення ураження печінки у пацієнтів з РА в рутинній практиці ревматолога і свідчать за необхідність подальших досліджень у цьому напрямку.

Залежно від ступеня підвищення рівня АЛТ і ЛФ та їх співвідношення до нормальних величин відповідно до існуючих рекомендацій, ми виділили три типи медикаментозних уражень печінки, причому холестатичний тип ураження спостерігався у 52 (60,5 %) хворих, змішаний тип – у 13 (15,1 %) осіб, у найменшій кількості пацієнтів – 2 (2,3 %) спостерігався гепатоцелюлярний тип.

Таблиця 4. Показники функціонального стану печінки за різних варіантів ревматоїдного артриту

Показник	АЛТ, мкмоль/л	АСТ, мкмоль/л	ЛФ, Од/л	ГГТ, У/Л	Заг. білок, г/л	Білірубін, ммоль/л
Серонегативний РФ(-)	33,2±1,88	28,52±2,34	62,15±9,63	35,66±3,34	71,22±2,21	16,32±1,06
Серопозитивний РФ(+)	47,22±1,43*	46,44±2,36*	111,68±11,53*	50,43±2,28*	62,43±2,11*	22,61±0,98*

Примітка. * – достовірність між показниками хворих із серопозитивним і серонегативним РА.

Таблиця 5. Поширеність функціональних змін печінки у хворих на ревматоїдний артрит

Показник	Хворі	
	(n=86)	(%)
АСТ, мкмоль/л		
Норма	24	27,9
Збільшене значення	62	72,1
АЛТ, мкмоль/л		
Норма	27	31,4
Збільшене значення	59	68,6
ЛФ, Од/л		
Норма	37	43,0
Збільшене значення	49	57,0
ГГТ, У/Л		
Норма	40	46,5
Збільшене значення	46	53,5
Білірубін загальний, ммоль/л		
Норма	71	82,6
Збільшене значення	15	17,4
Загальний білок, г/л		
Норма	22	25,6
Зменшене значення	64	74,4

ВИСНОВКИ Варто зазначити, що достатньо значуща когорта пацієнтів із РА (69,8 %) демонструє морфофункціональні зміни печінки, які, як правило, мають клінічно малосимптомні характеристики, проявляються переважно відчуттям тяжкості в правому підребер'ї та диспепсичними розладами.

Продемонстровано, що серед хворих із супутнім ураженням печінки більшість становлять жінки старше 60 років, з тривалістю РА більше 10 років із серопозитивним його варіантом.

Спроба виділити типи медикаментозного ураження дозволила констатувати найбільш поширений холестатичний тип ураження печінки.

Отримані результати дослідження спонукають до необхідності привертати більше уваги до ураження печінки за умов РА як в ракурсі поглиблення наукових знань щодо механізмів їх виникнення, так й у практичній діяльності ревматолога, що дозволить виявити початкові патологічні прояви й оптимізувати комплексне лікування РА.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Головач І. Ю. Вивчення чинників ризику розвитку остеопорозу при ревматоїдному артриті / І. Ю. Головач // Галиц. лік. вісн. – 2013. – № 5 (3). – С. 25–27.
- Казюлин А. Н. Лекарственная гепатотоксичность в клинической практике / А. Н. Казюлин // Медицинский совет. – 2012. – № 9. – С. 12–17.
- Ушкалова Е. А. Лекарственные поражения печени / Е. А. Ушкалова // Врач. – 2013. – № 3. – С. 22–26.
- Шуба Н. М. Актуальность метотрексата в базисной терапии ревматоидного артрита / Н. М. Шуба, А. Г. Дубкова, Т. Д. Воронова. Здоров'я України. – № 17(198). – С. 76.
- Gabriel S. E. The epidemiology of rheumatoid arthritis / S. E. Gabriel // Rheum. Dis. Clin. North. Amer. – 2011. – Vol. 27. – P. 269–281.
- Kaplowitz N. Drug-Induced liver disorders: implications for drug development and regulation / N. Kaplowitz // Drug Saf. – 2011. – Vol. 24. – P. 483–490.
- Kim J. An overview of drug-induced liver disease / J. Kim // US Pharm. – 2015. – Vol. 11. – P. 10–21.

8. Drug-related hepatotoxicity / M. E. McDonnell, L. E. Braverman, K. P. Patel [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 354. – P. 2191–2193.

9. Peters M. J. EULAR evidenc-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid

arthritis and other forms of inflammatory arthritis / M. J. Peters, D. P. Symmons, D. McCarey // Ann. als of the Rheumatic Diseases. – 2011. – No. 69. – P. 325–331.

10. Tanvir H. Drug-Induced Liver Injury: Pattern Recognition and Future Directions Gut and Liver / H. Tanvir, S. Eizaburo, H. Paul // Vol. 10, No. 1, January 2016. – P. 27–36.

Отримано 17.03.16