

Влияние противоревматической терапии на состояние гепатобилиарной системы у больных ревматоидным артритом

И. В. Антониади¹, И. Н. Тотров^{1,2}, А. М. Купеева², Е. А. Улубиева¹, З. А. Албегова¹, З. С. Джикаева¹, А. А. Медоева¹, Л. А. Кулова¹, А. А. Кцоева¹, Н. К. Слохова¹

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра внутренних болезней № 1, Владикавказ, Россия

² Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр» РАН, лаборатория проблем воспаления, спортивной медицины и реабилитации, Владикавказ, Россия

РЕЗЮМЕ

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное системное заболевание, в развитии и прогрессировании которого наблюдаются значительные проявления патологии внутренних органов и систем, из которых поражения желудочно-кишечного тракта составляют 11%.

Цель исследования: комплексное изучение состояния ГБС у больных РА в зависимости от проводимой терапии.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 35 пациентов с преимущественно ранними проявлениями РА. Всем либо только начала проводиться противовоспалительная терапия, либо они получали данное лечение нерегулярно. 12 пациентов получали только нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 13 – НПВП в сочетании со средствами базисной терапии (метотрексат, гидроксихлорохин) и 10 пациентам проводилось комплексное лечение – НПВП+ГХХ+ГКС внутрь.

Результаты и обсуждение. Выявленные изменения функционального состояния гепатобилиарной системы по данным исследования показателей основных биохимических синдромов в сыворотке крови и некоторым клиническим симптомам (данные объективного исследования) позволяют думать о нарушении функции печени, связанной с основным патологическим процессом, обуславливающим развитие воспалительных изменений типа латентно протекающего хронического гепатита.

Выводы. Лечение ревматоидного артрита средствами базисной терапии и глюкокортикостероидами оказывает положительное влияние на функциональное состояние печени в плане коррекции биохимических синдромов: цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности и мезенхимально-воспалительного, являющихся маркерами хронического гепатита.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, гепатобилиарная система, холестаз, цитолиз.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effect of therapy on the hepatobiliary system in patients with rheumatoid arthritis impact of antirheumatic therapy on the hepatobiliary system in patients with rheumatoid arthritis

I. V. Antoniad¹, I. N. Totrov¹, A. M. Kupee², E. A. Ulubieva¹, Z. A. Albegova¹, Z. S. Dzhikaeva¹, A. A. Medoeva¹, L. A. Kulova¹, A. A. Ktsoeva¹, N. K. Slokhova¹

¹ North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Department of Internal Diseases No. 1, Vladikavkaz, Russia

² Institute of Biomedical Research – Branch of the Federal Research Center of Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Laboratory of Inflammation Problems, Sports Medicine and Rehabilitation, Vladikavkaz, Russia

SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune systemic disease, in the development and progression of which significant manifestations of internal organ and system pathology are observed, with gastrointestinal tract lesions accounting for 11%.

The aim of the study: comprehensive examination of the state of the hepatobiliary system (HBS) in patients with RA depending on the treatment regimen.

Material and methods. 35 patients with predominantly early manifestations of RA were under observation. All were either newly started on anti-inflammatory therapy, or received it irregularly. 12 patients received only non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), 13 – NSAIDs in combination with «disease-modifying antirheumatic drugs» (DMARDs) (methotrexate, hydroxychloroquine), and 10 patients underwent complex treatment – NSAIDs+ hydroxychloroquine +oral glucocorticoids.

Results and discussion. The fact that this functional impairment is due to the active rheumatoid process, and not only to toxic-dystrophic changes in the liver and gallbladder occurring in weakened, long-suffering patients taking numerous medications, is evidenced by the change in the activity of the main biochemical syndromes (especially the mesenchymal-inflammatory and cytolytic syndromes) as the duration of the disease increases, with a more severe course of RA, in the presence of systemic manifestations, increased disease activity, and a tendency for indicators to normalize as a result of complex therapy. Supporting this assumption are the results of a study of the functional state of the hepatobiliary system in relatively newly diagnosed and untreated or inadequately treated patients.

Conclusions. Treatment of rheumatoid arthritis with «disease-modifying antirheumatic drugs» and glucocorticosteroids has a positive effect on the functional state of the liver in terms of correcting biochemical syndromes: cytotoxicity, cholestasis, hepatocellular failure, and mesenchymal-inflammatory, which are markers of chronic hepatitis.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis, hepatobiliary system, cholestasis, cytotoxicity.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ревматоидный артрит (РА) относится к хроническим аутоиммунным системным заболеваниям, в развитии и прогрессировании которого наблюдаются клинически значимые проявления патологии внутренних органов, из которых поражения желудочно-кишечного тракта составляют 11 %. Из числа пациентов с поражением пищеварительной системы у 19,5 % имеет место гепатомегалия [1–3].

Следует отметить, что вопрос о состоянии гепатобилиарной системы (ГБС) при РА изучен недостаточно полно, мнения многих исследователей довольно противоречивы. Возможно, ситуация обусловлена отсутствием унифицированной программы обследования ГБС у больных РА и недостаточным изучением влияния большинства препаратов, применяемых в лечении РА [4–7]. Стандартная фармакотерапия РА включает иммунодепрессанты и противовоспалительные препараты. К числу иммунодепрессантов, применяемых для лечения РА, наряду с золотым стандартом – метотрексатом нередко используется гидроксихлорохин как альтернатива метотрексату, обладающему гепатотоксическими эффектами.

Гидроксихлорохин (ГХХ) – синтетический БПВП, который широко применяется в терапии РА благодаря сочетанию иммуномодулирующих свойств и благоприятного профиля безопасности. Механизм его действия связан с повышением pH внутри лизосом и эндосом, что нарушает процесс антиген-презентации, а также с подавлением продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухоли α) и ингибированием Toll-подобных рецепторов 7-го и 9-го типов. Эти эффекты приводят к снижению активности аутоиммунного воспаления и уменьшению клинических проявлений заболевания.

Согласно современным рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2023) и Американского колледжа ревматологии (ACR, 2021), ГХХ может быть использован в качестве базисной терапии у пациентов с низкой активностью заболевания, а также в составе комбинированных схем лечения при умеренном и высоком уровне активности РА. Препарат характеризуется хорошей переносимостью и низким риском гепато- и нефротоксичности, что делает его предпочтительным вариантом у пациентов с сопутствующими заболеваниями или противопоказаниями к другим БПВП. Таким образом, выбор ГХХ в составе терапии РА представляется патогенетически обоснованным и согласуется с современными клиническими рекомендациями [8, 9].

Актуальность проблемы заключается в необходимости исследования влияния лекарственных препаратов на функциональные параметры ГБС и определиться в выборе оптимальных возможностей коррекции выявленных нарушений [10–12].

Цель исследования: изучить влияние противоревматической терапии пациентов на состояние гепатобилиарной системы у пациентов с РА.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 35 человек в возрасте от 18 до 64 лет, лечившихся в ревматологических отделениях Клинической больницы СОГМА и Республиканского центра восстановительной и реабилитационной медицины г. Владикавказа. В качестве контроля параллельно с больными было обследовано 30 практически здоровых лиц, идентичных

по возрасту и полу. В исследование были включены пациенты с преимущественно небольшой длительностью заболевания: 8 пациентов с ранним РА и 27 пациентов с развернутой клинической стадией РА. Среди обследованных преобладали лица молодого и среднего возраста (30–50 лет) – 47,3 %, преимущественно женщины (90 %).

При постановке диагноза РА мы использовали диагностические критерии, предложенные Американской коллегией ревматологов (1987); о тяжести патологического процесса судили на основании клинической формы РА (эрозивный артрит), продолжительности и частоты обострений, активности патологического процесса, общего состояния больного и количества пораженных суставов.

Исследуя гепатобилиарную систему у наблюдаемых больных РА, обращали внимание на клинические признаки: снижение аппетита, наличие или отсутствие диспептических расстройств (сухость, горечь во рту, тошнота, рвота), болей в правом подреберье. Большинство из этих симптомов у больных РА могут определяться различными причинами: общим состоянием больных, активностью процесса, лекарственной терапией, поражением не только печени и желчного пузыря, но также желудка и поджелудочной железы.

Патологию гепатобилиарной системы подтверждали путем определения содержания в сыворотке крови показателей следующих биохимических синдромов: цитолиза (аланиновая и аспарагиновая трансаминазы, лактатдегидрогеназа), холестаза (общий, непрямой и прямой билирубин, щелочная фосфатаза), печеночно-клеточной недостаточности (холестерин, холинэстераза, альбумины), мезенхимально-воспалительного синдрома (тимоловая проба, α -, β - и γ -глобулины), также исследованием показателей белкового (общий белок) и углеводного (глюкоза) обменов. Для проведения биохимических исследований использовали наборы реактивов фирм Vital Diagnostics SPb, Ольвекс Диагностикум, ДИАКОМ-ВНЦМДЛ.

Метод УЗ-исследования использовался для выявления структурной патологии печени и желчного пузыря. При исследовании печени оценивали размеры правой и левой долей, контуры, края, эхоструктуру, эхогенность, состояние вне- и внутрипеченочных желчных протоков, вен, сосудистый рисунок. При исследовании желчного пузыря учитывали его размеры, ширину общего желчного протока, толщину стенки, форму, содержимое полости.

До поступления под наблюдение и в стационаре больные принимали различные медикаментозные средства по индивидуальным показаниям с учетом активности заболевания, переносимости лекарственных препаратов и т. д. Многообразие лечебных средств затрудняло оценку влияния медикаментозной терапии на функциональное состояние печени и желчного пузыря.

Тем не менее мы попытались охарактеризовать функциональное состояние гепатобилиарной системы у сравнительно недавно заболевших и только что начавших лечение пациентов в зависимости от проводимой терапии. В рамках лечения пациентам с активным РА назначалось сочетание нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и кратковременной терапии глюкокортикоидами (ГКС) с целью быстрого контроля болевого синдрома и воспалительной активности до наступления заместительного эффекта базисных противоревматических препаратов (БПВП).

12 пациентов получали только нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 13 – НПВП в сочетании со средствами базисной терапии (БПВП) (метотрексат, гидроксихлорохин (ГХХ)) и 10 пациентам проводилось комплексное лечение – НПВП+ГХХ+ГКС внутрь. В этих группах больных РА мы сопоставили результаты исследования функционального состояния гепатобилиарной системы в начале лечения и в конце их пребывания в стационаре.

Полученные данные были обработаны методом вариационной статистики. При этом вычислялись средняя арифметическая (М), среднее квадратичное отклонение (σ), критерий достоверности разности между средними величинами (t), вероятность различий (p). Математическая обработка результатов исследований проводилась на персональном компьютере с помощью программы «Microsoft Excel-2010».

Результаты и обсуждение

При анализе клинической картины патологии ГБС до начала лечения обращает на себя внимание то, что симптоматика этих расстройств встречается часто. Диспептический синдром выявлен у 23 (65,7%) из 35 больных данной группы, однако первые его проявления затухают и отступают на второй план по сравнению с более яркой клинической картиной самого РА.

Большинство больных связывают возникновение этих симптомов (боли в правом подреберье, носящие тупой характер) и диспептических расстройств с развитием основного заболевания: 34,3 % больных ощущали это в дебюте, а 42,9% через какое-то время после развития РА и у 22,8% обследованных эти симптомы возникали одновременно с первыми проявлениями РА.

В *таблице 1* представлены данные по изучению зависимости синдрома цитолиза у больных РА от проводимой терапии.

Как видно из *таблицы 1*, синдром цитолиза присутствовал во всех подгруппах больных.

Содержание АЛАТ оказалось наиболее высоким в подгруппе больных, находившихся на лечении, включающем НПВП в сочетании со средствами базисной терапии – $3,2 \pm 0,2$ ммоль/ч*л ($p < 0,001$), что в 4,5 раза выше по сравнению с лицами контрольной группы – $0,7 \pm 0,1$ ммоль/ч*л; в 1,5 раза выше, чем в подгруппе больных, получавших

только НПВП, – $2,1 \pm 0,7$ ммоль/ч*л ($p < 0,05$) и выше, чем в подгруппе больных, получавших НПВП+БПВП+ГКС внутрь, – $2,5 \pm 0,5$ ммоль/ч*л ($p < 0,01$).

Содержание АсАТ было наиболее высоким в подгруппе больных, находившихся на лечении, включающем НПВП в сочетании со средствами БПВП – $2,2 \pm 0,7$ ммоль/ч*л ($p < 0,05$), что в 3 раза выше по сравнению с контрольной группой – $0,6 \pm 0,1$ ммоль/ч*л и выше, чем в 1-й подгруппе больных, – $2,0 \pm 0,5$ ммоль/ч*л ($p < 0,01$), а также выше, чем в 3-й подгруппе больных РА, – $1,9 \pm 0,5$ ммоль/ч*л ($p < 0,02$). Наиболее низким содержанием АсАТ оказалось в подгруппе больных, находившихся на терапии, включающей НПВП+ГХХ+ГКС.

Содержание ЛДГ было наиболее высоким в подгруппе больных, получавших в качестве противовоспалительного лечения только НПВП – $511,1 \pm 49,5$ МЕ/л ($p < 0,001$), что в 2,7 раза выше по сравнению с контрольной группой – $189,5 \pm 7,6$ МЕ/л; в 1,2 раза выше, чем во 2-й и 3-й подгруппе больных, – $409,8 \pm 44,2$ ($p < 0,001$) и $421,5 \pm 58,4$ МЕ/л ($p < 0,001$) соответственно. Наиболее низкими показатели ЛДГ оказались в подгруппе больных, получавших НПВП+БПВП. Анализируя зависимость синдрома цитолиза от проводимой терапии, можно заключить, что в подгруппах больных, получавших только НПВП, наблюдается снижение АЛАТ; при проведении лечения, включающего сочетание НПВП со средствами базисной терапии, снижается в большей степени уровень ЛДГ, и при назначении комбинации НПВП+ГХХ+ГКС наиболее снизился показатель АсАТ. Повышенные показатели синдрома цитолиза, не снижающиеся под влиянием проводимой терапии, являются проявлением патологии ГБС на ранних этапах развития заболевания у обследованных больных РА.

Характеристика синдрома холестаза у больных РА в зависимости от проводимой терапии представлена в *таблице 2*.

Как видно из *таблицы 2*, синдром холестаза имел место во всех подгруппах больных РА.

Содержание общего билирубина в подгруппах больных, находившихся на терапии НПВП+ГХХ+ГКС, составило $13,4 \pm 1,4$ мкмоль/л, что не отличалось от показателей в контрольной группе – $13,5 \pm 0,6$ мкмоль/л; было недостоверно выше, чем в 1-й подгруппе больных, – $12,6 \pm 0,5$ мкмоль/л и сопоставимо со 2-й подгруппой – $13,0 \pm 0,8$ мкмоль/л. Наиболее низким содержанием общего билирубина оказалось в подгруппе больных, получавших только НПВП.

Таблица 1
Характеристика зависимости синдрома цитолиза у больных РА от проводимой терапии

Подгруппы больных	Количество больных	АЛАТ, ммоль/ч*л		АсАТ, ммоль/ч*л		ЛДГ, МЕ/л	
		М±m	p	М±m	p	М±m	p
НПВП	12	$2,1 \pm 0,7$	$< 0,05$	$2,0 \pm 0,5$	$< 0,01$	$511,1 \pm 49,5$	$< 0,001$
НПВП+БПВП	13	$3,2 \pm 0,2$	$< 0,001$	$2,2 \pm 0,7$	$< 0,05$	$409,8 \pm 44,2$	$< 0,001$
НПВП+ГХХ+ГКС внутрь	10	$2,5 \pm 0,5$	$< 0,01$	$1,9 \pm 0,5$	$< 0,02$	$421,5 \pm 58,4$	$< 0,001$
Контрольная группа	30	$0,7 \pm 0,1$		$0,6 \pm 0,1$		$189,5 \pm 7,6$	

Таблица 2
Характеристика зависимости синдрома холестаза у больных РА от проводимой терапии

Клин. группа	Количество больных	Общий билирубин, мкмоль/л		Непрямой билирубин, мкмоль/л		Прямой билирубин, мкмоль/л		Щелочная фосфатаза, нмоль/с*л	
		М±m	p	М±m	p	М±m	p	М±m	p
Контрольная группа	30	$13,5 \pm 0,6$		$10,6 \pm 0,4$		$2,9 \pm 0,2$		$349,5 \pm 39,6$	
НПВП	12	$12,6 \pm 0,5$	$< 0,05$	$10,0 \pm 0,3$	$< 0,05$	$2,6 \pm 0,2$	$< 0,05$	$1498,0 \pm 144,9$	$< 0,001$
НПВП+БПВП	13	$13,0 \pm 0,8$	$< 0,05$	$10,1 \pm 0,6$	$< 0,05$	$2,9 \pm 0,2$	$< 0,05$	$671,2 \pm 25,9$	$< 0,001$
НПВП+ГХХ+ГКС внутрь	10	$13,4 \pm 1,4$	$< 0,05$	$10,7 \pm 1,0$	$< 0,05$	$2,8 \pm 0,4$	$< 0,05$	$694,6 \pm 10,9$	$< 0,001$

Содержание непрямого билирубина в наблюдаемых подгруппах пациентов с РА практически не отличалось от показателей контрольной группы, при этом было наибольшим в подгруппе больных, находившихся на терапии НПВП+ГХХ+ГКС, – $10,7 \pm 1,0$ мкмоль/л, что оказалось недостоверно выше, чем в 1-й подгруппе больных, – $10,0 \pm 0,3$ мкмоль/л и выше, чем во 2-й подгруппе, – $10,1 \pm 0,6$ мкмоль/л. Наиболее низким содержание непрямого билирубина было в подгруппе больных, получавших только НПВП.

Содержание прямого билирубина в подгруппах пациентов с РА также не отличалось от группы контрольных лиц, с незначительным превышением значений в подгруппе больных, получавших противовоспалительное лечение, включающее НПВП+БПВП, – $2,9 \pm 0,2$ мкмоль/л, по сравнению с аналогичными показателями в 1-й подгруппе больных – $2,6 \pm 0,2$ мкмоль/л, и в 3-й подгруппе больных – $2,8 \pm 0,4$ мкмоль/л. Наиболее низкими показатели прямого билирубина были в подгруппе больных, получавших только НПВП.

Содержание ЩФ было наиболее высоким в подгруппе больных, получавших только НПВП – $1498,0 \pm 144,9$ нмоль/с*л ($p < 0,001$), что в 4,3 раза выше по сравнению с контрольной группой – $349,5 \pm 39,6$ нмоль/с*л; в 2,2 раза выше, чем во 2-й подгруппе, – $671,2 \pm 25,9$ нмоль/с*л ($p < 0,001$), и в 2 раза выше, чем в 3-й подгруппе, – $694,6 \pm 10,6$ нмоль/с*л ($p < 0,001$). Самым низким содержание ЩФ было в подгруппе больных, получавших в качестве противовоспалительной терапии НПВП+БПВП. Результаты исследования позволили выявить зависимость синдрома холестаза от проводимой терапии. Рациональная противоревматическая терапия с включением стандартных иммунодепрессантов оказывает положительное влияние на показатели ЩФ. В подгруппах больных, получающих НПВП в сочетании с БПВП и комбинацию НПВП+ГХХ+ГКС, наблюдается снижение уровня ЩФ, в то время как в подгруппе больных, получающих только НПВП, ее уровень остается достаточно высоким по сравнению с контрольной группой и рассматривается как проявление развития нарушения функционального состояния ГБС у сравнительно недавно заболевших и только что начавших лечение пациентов.

Результаты исследования печеночно-клеточной недостаточности у больных РА в зависимости от проводимой терапии представлены в *таблице 3*.

Как видно из *таблицы 3*, самым высоким содержание холестерина было в подгруппе больных, получавших только НПВП, – $6,5 \pm 1,6$ ммоль/л, что выше по сравнению с лицами контрольной группы – $5,8 \pm 0,4$ ммоль/л, и в 1,5 раза выше, чем во 2-й подгруппе и 3-й подгруппе – $4,2 \pm 0,8$ ($p = 0,1$) и $4,6 \pm 0,4$ ($p < 0,05$) ммоль/л. Наиболее низким содержание холестерина было в подгруппе больных, получавших в качестве противовоспалительного лечения НПВП+БПВП.

Самым высоким содержание холинэстеразы оказалось в подгруппе больных, получавших НПВП+БПВП, – $8709,7 \pm 149,4$ Е/л ($p < 0,001$), что в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой – $4596,8 \pm 137,0$ Е/л и в 1,3 раза выше, чем в 1-й подгруппе, – $6694,8 \pm 121,8$ Е/л ($p < 0,001$), а также в 1,5 раза выше, чем в 3-й подгруппе, – $5281,2 \pm 163,8$ Е/л ($p < 0,01$). Наиболее низким содержание ХЭ было в подгруппе больных, получавших НПВП+БПВП.

Показатели альбуминов сыворотки крови были наиболее низкими в подгруппе больных, находившихся на противовоспалительной терапии, включающей НПВП+ГХХ+ГКС внутрь, – $42,2 \pm 0,3$ г/л ($p < 0,001$), что в 1,3 раза ниже по сравнению с лицами контрольной группы, – $54,4 \pm 1,4$ г/л и в 1,2 раза ниже, чем в 1-й подгруппе больных, – $49,8 \pm 0,6$ г/л ($p < 0,01$), а также ниже, чем во 2-й подгруппе больных, – $43,1 \pm 0,3$ г/л ($p < 0,001$). Наиболее высоким содержание альбуминов было в группе больных, получавших только НПВП.

Анализируя зависимость синдрома печеночно-клеточной недостаточности от проводимой терапии, можно заключить, что выявлено снижение уровня холестерина в подгруппах больных, получающих НПВП в сочетании со средствами базисной терапии, так же как и показателей ХЭ при проведении лечения, включающего комбинацию НПВП+ГХХ+ГКС; показатели ХЭ в других подгруппах больных продолжают оставаться достаточно высокими, так же как и стойкое снижение уровня альбуминов во всех подгруппах больных по сравнению с контрольной группой. Эти изменения свидетельствуют о «заинтересованности» ГБС на ранних этапах развития РА.

Характеристика зависимости мезенхимально-воспалительного синдрома, а также показателей белкового и углеводного обменов у больных РА от проводимой терапии представлена в *таблице 4*.

Как видно из *таблицы 4*, самыми высокими показатели тимоловой пробы были в группе больных, которым проводилась терапия НПВП+ГХХ+ГКС, – $6,5 \pm 1,9$ ед ($p < 0,05$), что в 2,5 раза выше по сравнению с контрольной группой, – $2,6 \pm 0,2$ ед; в 2 раза выше, чем в 1-й подгруппе, – $3,6 \pm 0,4$ ед ($p < 0,05$), а также выше, чем во 2-й подгруппе, – $6,2 \pm 1,1$ ед ($p < 0,01$). Наиболее низкими показатели тимоловой пробы были у больных, получавших противовоспалительное лечение, включающее НПВП.

Показатели $\alpha 1$ -глобулинов были самыми низкими в подгруппе больных, получавших только НПВП, – $5,4 \pm 0,2$ % ($p = 0,1$), что оказалось недостоверно ниже по сравнению с лицами контрольной группы – $6,0 \pm 0,3$ %, а также во 2-й подгруппе – $5,6 \pm 0,3$ % и в 3-й подгруппе больных РА – $6,2 \pm 0,1$ %. Самыми высокими показатели $\alpha 1$ -глобулинов были в подгруппе больных, получавших НПВП+ГХХ+ГКС.

Показатели $\alpha 2$ -глобулинов были самыми высокими в подгруппе больных, получавших НПВП+ГХХ+ГКС внутрь, – $10,2 \pm 0,2$ %, что практически не отличалось

Таблица 3
Характеристика зависимости синдрома печеночно-клеточной недостаточности у больных РА от проводимой терапии

Подгруппа больных	Кол-во больных	Холестерин, ммоль/л		Холинэстераза, Е/л		Альбумины, г/л	
		M±m	p	M±m	p	M±m	p
Контрольная группа	30	$5,8 \pm 0,4$		$4596,8 \pm 137,0$		$54,4 \pm 1,4$	
НПВП	12	$6,5 \pm 1,6$	$< 0,01$	$6694,8 \pm 121,8$	$< 0,001$	$49,8 \pm 0,6$	$< 0,01$
НПВП+ БПВП	13	$4,2 \pm 0,8$	$= 0,1$	$8709,7 \pm 149,4$	$< 0,001$	$43,1 \pm 0,3$	$< 0,001$
НПВП+ГХХ+ГКС внутрь	10	$4,6 \pm 0,4$	$< 0,05$	$5281,2 \pm 163,8$	$< 0,01$	$42,2 \pm 0,3$	$< 0,001$

Таблица 4

Характеристика зависимости мезенхимально-воспалительного синдрома, а также показателей белкового и углеводного обменов у больных РА от проводимой терапии

Показатели	Контрольная группа	Подгруппы больных РА					
		НПВП		НПВП+БПВП		НПВП+ГХХ+ГКС внутрь	
		M±m	p	M±m	p	M±m	p
Тимоловая проба, ед	2,6±0,2	3,6±0,4	<0,05	6,2±1,1	<0,01	6,5±1,9	<0,05
α1-глобулины	6,0±0,3	5,4±0,2	=0,1	5,6±0,3	=0,1	6,2±0,1	=0,1
α2-глобулины	10,2±0,3	9,7±0,2	<0,05	9,9±0,2	<0,05	10,2±0,2	<0,05
β-глобулины	10,9±0,9	12,2±0,2	<0,01	13,4±0,2	<0,01	13,5±0,2	<0,01
γ-глобулины	18,4±0,4	20,7±0,4	<0,001	23,9±0,2	<0,001	26,8±0,5	<0,001
Общий белок, г/л	73,0±1,3	65,8±6,3	=0,1	61,8±6,3	=0,1	64,0±6,3	=0,1
Глюкоза, ммоль/л	4,4±0,8	5,1±0,2	<0,05	4,8±0,2	<0,05	4,8±0,4	<0,05

по сравнению с лицами контрольной группы – $10,2 \pm 0,3\%$ и незначимо превышало аналогичные показатели в 1-й подгруппе больных – $9,7 \pm 0,2\%$ и во 2-й подгруппе больных – $9,9 \pm 0,2\%$. Самыми низкими показатели α2-глобулинов были в подгруппе больных, получавших НПВП.

Показатели β-глобулинов были самыми высокими в подгруппе больных, получавших НПВП+ГХХ+ГКС, – $13,5 \pm 0,2\%$ ($p < 0,01$), что оказалось достоверно выше по сравнению с контрольной группой – $10,9 \pm 0,9\%$ и выше, чем в 1-й и 2-й подгруппах больных, – $12,2 \pm 0,2$ и $13,4 \pm 0,2\%$ ($p < 0,01$) соответственно. Самыми низкими показатели β-глобулинов были в подгруппе больных, получавших НПВП.

Показатели γ-глобулинов были самыми высокими в группе больных, получавших противовоспалительную терапию, включающую НПВП+БПВП+ГКС, – $26,8 \pm 0,5\%$ ($p < 0,001$), что в 1,5 раза превышало значения этого показателя у лиц контрольной группы – $18,4 \pm 0,4\%$ и было 1,3 раза выше, чем в 1-й подгруппе больных, – $20,7 \pm 0,4\%$ ($p < 0,001$), а также достоверно выше, чем во 2-й подгруппе больных, – $23,9 \pm 0,2\%$ ($p < 0,001$). Наиболее низкими показатели γ-глобулинов были в подгруппе больных, получавших только НПВП.

Показатели общего белка были самыми низкими у больных, получающих НПВП+БПВП, – $61,8 \pm 6,3$ г/л ($p = 0,1$), но они достоверно не отличались от уровня у лиц контрольной группы – $73,0 \pm 1,3$ г/л, а также у пациентов с РА 1-й подгруппы – $65,8 \pm 6,3$ г/л и 3-й подгруппы – $64,0 \pm 6,3$ г/л. Наиболее высоким содержание общего белка оказалось в подгруппе больных, получавших НПВП.

Показатели глюкозы сыворотки крови были самыми высокими в подгруппе больных, получающих НПВП, – $5,1 \pm 0,2$ ммоль/л, что оказалось недостоверно выше по сравнению с контрольной группой, – $4,4 \pm 0,8$ ммоль/л, и в подгруппах больных, получающих НПВП+БПВП и НПВП+ГХХ+ГКС, – $4,8 \pm 0,2$ и $4,8 \pm 0,4$ ммоль/л, соответственно. Результаты анализа зависимости мезенхимально-воспалительного синдрома, а также показателей белкового и углеводного обменов от проводимой терапии позволили установить, что на фоне лечения показатели тимоловой пробы, так же как и уровни β- и γ-глобулинов, во всех подгруппах больных остаются достаточно высокими по сравнению с контрольной группой и также являются проявлением патологии ГБС на ранних этапах ревматоидного процесса.

Выявленные изменения функционального состояния гепатобилиарной системы по данным исследования показателей основных биохимических синдромов в сыворотке крови и некоторым клиническим симптомам (данные объективного

исследования) позволяют думать о нарушении функции печени, связанной с основным патологическим процессом, обуславливающим развитие воспалительных изменений типа латентно протекающего хронического гепатита.

Тот факт, что это нарушение функции обусловлено активным ревматоидным процессом, а не только токсико-дистрофическими изменениями печени и желчного пузыря, возникающими у ослабленных, длительно болеющих и принимающих множество лекарственных препаратов больных, доказывается изменением активности основных биохимических синдромов (особенно мезенхимально-воспалительного и цитолитического синдромов) по мере увеличения длительности заболевания, при более тяжелом течении РА, а именно при наличии системных проявлений, увеличения активности заболевания и тенденции к нормализации показателей в результате комплексной терапии. Подтверждением этого предположения являются результаты исследования функционального состояния гепатобилиарной системы у сравнительно недавно заболевших и нелеченных или недостаточно леченных больных.

Таким образом, при анализе зависимости показателей всех биохимических синдромов от проводимой терапии мы пришли к выводу о том, что она оказывает на них положительное влияние. Обследование больных РА позволило детально охарактеризовать состояние гепатобилиарной системы при этом заболевании, что позволяет научно обосновать включение в комплексное лечение препаратов, которые показаны при патологии этой системы, а также необходимость использования диетотерапии, что может предотвратить прогрессирование патологии ГБС и развитие тяжелых осложнений от применяемого лечения.

Выводы

У большей части больных РА выявляются различные нарушения функционального состояния гепатобилиарной системы, которые характеризуются тупыми, непостоянными болями в правом подреберье, диспептическими расстройствами. Изменяются показатели мезенхимально-воспалительного, цитолитического синдромов, печеночно-клеточной недостаточности, белковообразовательной функции печени.

Лечение ревматоидного артрита средствами базисной терапии и глюкокортикостероидами оказывает положительное влияние на функциональное состояние печени в плане коррекции биохимических синдромов: цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности и мезенхимально-воспалительного, являющихся маркерами хронического

гепатита. Необходимо более углубленное обследование ГБС у больных РА с целью своевременной коррекции выявленной патологии, профилактики нежелательных явлений и возможных осложнений противоревматической терапии.

Список литературы / References

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. М.: ООО «Издательский дом «М-Вест», 2002. Diseases of the Liver and Biliary System: A Guide for Physicians / edited by V.T. Ivashkin. Moscow: LLC «Publishing House M-Vest», 2002. (In Russ.).
2. Клиническая ревматология: Руководство для практических врачей / под ред. проф. В.И. Мазурова. СПб.: Фолиант, 2010. 415 с. Clinical Rheumatology: A Handbook for Practical Physicians / edited by Prof. V.I. Mazurov. St. Petersburg: Foliant, 2010. 415 p. (In Russ.).
3. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонов, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 720 с. Rheumatology: National Guidelines / edited by E.L. Nasonov, V.A. Nasonova. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 720 p. (In Russ.).
4. Бальная система оценки морфологических изменений печени при хроническом гепатите. Российский журнал гастроэнтерологии. 2004; XIV (2): 4–8. Scoring System for Assessing Morphological Changes in the Liver with Chronic Hepatitis. Russian Journal of Gastroenterology. 2004; XIV (2): 4–8. (In Russ.).
5. Лила А.М., Новик А.А. Роль иммунологических нарушений в патогенезе ревматических болезней: Иммунодефицитные состояния / под ред. проф. В.С. Смирнова и проф. И.С. Фрейдлин. СПб.: Фолиант, 2000. С. 189–235. Lila A.M., Novik A.A. The Role of Immunologic Disorders in the Pathogenesis of Rheumatic Diseases: Immunodeficiency States / edited by Prof. V.S. Smirnov and Prof. I.S. Freydlin. St. Petersburg: Foliant, 2000. pp. 189–235. (In Russ.).
6. Масевич Ц.Г., Ермолаева Л.Г. Клинические, биохимические и морфологические особенности хронических гепатитов различной этиологии. Терапевтический архив. 2002; 2: 35–37.

- Masevich T.G., Ermolaeva L.G. Clinical, Biochemical, and Morphological Features of Chronic Hepatitis of Various Etiologies. Therapeutic Archive. 2002; 2: 35–37. (In Russ.).
7. Тотров И.Н., Антониади И.В., Еналдиева Р.В., Амбалова С.А., Медоева А.А., Купеева А.М., Албегова З.А. Синдромы патологии гепатобилиарной системы при ревматоидном артрите. Владикавказский медико-биологический вестник. 2015; 21 (33–3): 48–54. Totrov I.N., Antonadi I.V., Enaldieva R.V., Ambalova S.A., Medoeva A.A., Kupeeveva A.M., Albegova Z.A. Syndromes of Hepatobiliary System Pathology in Rheumatoid Arthritis. Vladikavkaz Medical Biological Bulletin. 2015; 21 (33–3): 48–54. (In Russ.).
8. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: Ann Rheum Dis. 2020; 79 (6): 685–699.
9. Lane J. CE, Weaver J, Kostka K. et al. Risk of hydroxychloroquine alone and in combination with azithromycin in the treatment rheumatoid arthritis: a multinational, retrospective study. The Lancet, Rheumatology. 2020 Nov; 2 (Issue 11): E698–E711.
10. Галимова С.Ф., Надинская М.Ю., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Новые данные о диагностике и течении фиброза печени. Рос. Журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001; 4: 22–28. Galimova S.F., Nadinskaya M.Yu., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. New Data on the Diagnosis and Course of Liver Fibrosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology. 2001; 4: 22–28. (In Russ.).
11. Клинические рекомендации по ревматологии. 2-е изд., испр. и доп. / под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 429–481. Clinical Recommendations on Rheumatology. 2nd edition, revised and updated / edited by Corresponding Member RAS E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. P. 429–481. (In Russ.).
12. Макаров В.К. Новый способ диагностики поражений печени. Клиническая лабораторная диагностика. 2002; 12: 8–10. Makarov V.K. A New Method for Diagnosing Liver Damage. Clinical laboratory diagnostics. 2002; 12: 8–10. (In Russ.).

Статья поступила / Received 06.09.2025

Получена после рецензирования / Revised 29.10.2025

Принята к публикации / Accepted 30.10.2025

Сведения об авторах

Антониади Илона Владимировна, к.м.н., доцент¹. ORCID: 0009-0001-8827-2013
Тотров Игорь Николаевич, д.м.н., зав. кафедрой¹, зав. лабораторией².
 ORCID: 0000-0003-2044-6061

Купеева Алина Муратбековна, младший научный сотрудник².
 ORCID: 0000-0002-1767-1033

Улубиева Елена Арсеновна, д.м.н., профессор¹. ORCID: 0000-0002-5382-4199
Албегова Зарина Ахсарбековна, ассистент¹. ORCID: 0000-0002-2018-7576

Джихаева Зарина Сергеевна, к.м.н., доцент¹. ORCID: 0000-0003-3138-7044

Медоева Альбина Анатольевна, к.м.н., доцент¹. ORCID: 0000-0001-7304-3296

Кулова Лаура Александровна, к.м.н., доцент¹. ORCID: 0000-0001-9440-7327

Кцоева Алина Ахсарбековна, к.м.н., доцент¹. ORCID: 0000-0002-5354-8665

Слохова Наида Каспалатовна, к.м.н., ассистент¹. ORCID: 0009-0005-4943-9190

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра внутренних болезней № 1, Владикавказ, Россия
² Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр» РАН, лаборатория проблем воспаления, спортивной медицины и реабилитации, Владикавказ, Россия

Автор для переписки: Купеева Алина Муратбековна.
 E-mail: kupeeveva-alina1@mail.ru

Для цитирования: Антониади И.В., Тотров И.Н., Купеева А.М., Улубиева Е.А., Албегова З.А., Джихаева З.С., Медоева А.А., Кулова Л.А., Кцоева А.А., Слохова Н.К. Влияние противоревматической терапии на состояние гепатобилиарной системы у больных ревматоидным артритом. Медицинский алфавит. 2025; (28): 67–72. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-28-67-72>

About authors

Antoniadi Ilona V., PhD Med, associate professor¹. ORCID: 0009-0001-8827-2013
Totrov Igor N., Dr Med Sci (habil.), head of Dept¹, Head of Laboratory².
 ORCID: 0000-0003-2044-6061

Kupeeveva Alina M., junior researcher².
 ORCID: 0000-0002-1767-1033

Ulubieva Elena A., Dr Med Sci (habil.), professor¹. ORCID: 0000-0002-5382-4199
Albegova Zarina A., assistant¹. ORCID: 0000-0002-2018-7576

Dzhikaeva Zarina S., PhD Med, associate professor¹. ORCID: 0000-0003-3138-7044

Medoeva Albina A., PhD Med, associate professor¹. ORCID: 0000-0001-7304-3296

Kulova Laura A., PhD Med, associate professor¹. ORCID: 0000-0001-9440-7327

Ktsoeva Alina A., PhD Med, associate professor¹. ORCID: 0000-0002-5354-8665

Slokhova Naida K., PhD Med, assistant¹. ORCID: 0009-0005-4943-9190

¹ North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Department of Internal Diseases No. 1, Vladikavkaz, Russia
² Institute of Biomedical Research – Branch of the Federal Research Center of Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Laboratory of Inflammation Problems, Sports Medicine and Rehabilitation, Vladikavkaz, Russia

Corresponding author: Kupeeveva Alina M. E-mail: kupeeveva-alina1@mail.ru

For citation: Antoniad I.V., Totrov I.N., Kupeeveva A.M., Ulubieva E.A., Albegova Z.A., Dz-hikaeva Z.S., Medoeva A.A., Kulova L.A., Ktsoeva A.A., Slokhova N.K. Effect of therapy on the hepatobiliary system in patients with rheumatoid arthritis impact of antirheumatic therapy on the hepatobiliary system in patients with rheumatoid arthritis. Medical alphabet. 2025; (28): 67–72. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-28-67-72>

