

Хамидова З.Н., Бафаев Ж.Т.

ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПО ХОДУ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

Ревматоидный артрит (РА) - одно из наиболее распространенных и тяжелых хронических воспалительных заболеваний человека. Его распространенность в популяции достигает 1 %. Из-за хронического течения и склонности к неуклонному прогрессированию, ревматические болезни находятся на одном из первых мест среди причин ухудшения качества жизни, а также временной стойкой нетрудоспособности.

Лечение РА до сих пор остается одной из наиболее сложных проблем современной клинической медицины и фармакологии, так как этиология РА неизвестна и невозможно проведение эффективной этиотропной терапии. Полагают, что активное лечение с использованием всего арсенала противовоспалительных препаратов именно на ранних стадиях заболевания является единственной реальной возможностью улучшить непосредственный и отдаленный прогноз у больных РА.

Считается, что использование базисной терапии на ранних стадиях РА до развития деструктивных изменений может изменить течение заболевания и вызвать развитие длительной ремиссии или течение РА с контролируемой активностью. Известно, что основные противоревматические препараты обладают гепатотоксическим действием, применяются длительными многократными курсами, что приводит к развитию токсического гепатита, а при их комбинированном применении токсический эффект усиливается. Вероятность побочных реакций возрастает с увеличением количества одновременно принимаемых лекарств. Уставлено, что если больной принимает одновременно шесть или более препаратов, вероятность побочного действия у него достигает 80%.

Несмотря на возрастающее внимание исследователей к состоянию билиарной системы при хронических заболеваниях внутренних органов, в том числе и у больных РА, данная проблема изучена недостаточно.

Цель исследования. Изучение частоты распространения гепатоцеллюлярных нарушений и их возможную связь с видами, продолжительностью приёма базисных препаратов, а также от исходного состояния печени по ходу цитостатической терапии на примере препарата метотрексата больных ревматоидным артритом.

Материал и методы исследования. В исследование было включено 36 стационарных пациентов с подтвержденным диагнозом РА в возрасте 22-68 лет. Мужчин было 14 человек (38,9%), женщин 22 человек (61,1%). Средний возраст больных составил $44,7 \pm 9,7$ года (22-68 лет). Группу контроля составили здоровые люди, сопоставимые по полу и возрасту ($n=15$). Исследование было проведено на базе гастроэнтерологического и ревматологического отделений БМПКБ г. Бухары и ревматологический отделение ТМА.

В соответствии с протоколом, все включенные в исследование пациенты случайным образом разделялись на 2 группы, сопоставимые по основным прогностическим признакам: основная (комбинированная терапия: традиционная терапия + 1 базисный препарат метотрексат по 7,5 мг в недели) - 17 человек и сравнения (традиционная терапия) - 19 пациента.

Диагноз РА установлен согласно критериям Американской ревматологической ассоциации. Всем больным проводилось комплексное обследование, включающее клиническое исследование крови, мочи, биохимических показателей. Степень активности РА оценивали по рекомендации М.Г. Астапенко и А.И. Нестерова (1975). Рентгенологическая стадия РА определялась по классификации Steinbroger путем стандартной рентгенографии кистей и дистальных отделов стоп в прямой проекции. По показаниям проводилась рентгенография других суставов. С целью выявления висцеральных поражений всем больным проводилась рентгенография грудной клетки, ЭКГ, при необходимости ЭхоКГ, УЗИ внутренних органов, ФГС.

Результаты исследования. Результаты нашего исследования показали, что исходно у больных РА преобладали следующие симптомы гепатотоксических реакций. В клинической картине всех обследованных отмечались проявления астеновегетативного синдрома. Все больные предъявляли жалобы на общую слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности.

Проявлениями диспептического синдрома были ощущение сухости и горечи во рту, отрыжка, снижение аппетита, метеоризм, нарушение стула (Табл.).

Частота клинических симптомов (%) гепатоцеллюлярных нарушений у больных РА

Нарушение пигментообразующей функции печени проявлялось статистически достоверным повышением уровня общего, конъюгированного и неконъюгированного билирубина ($p < 0,05$), повышением активности щелочной фосфатазы ($351,7 \pm 4,8$ и $327,8 \pm 4,6$ МЕ, в норме $250,8 \pm 5,6$ МЕ).

О выраженности цитолитического синдрома свидетельствовало повышение активности aminотрансфераз: активность АЛТ составляла $154,2 \pm 23,4$ и $124,8 \pm 21,4$ ед/л, активность АСТ $106,2 \pm 17,7$ и $88,6 \pm 12,6$ ед/л, ГГТП - ($68,3 \pm 0,4$) МЕ, ($P < 0,05$), в норме - ($54,14 \pm 3,8$) МЕ. Отмечено статистически достоверное повышение уровня триглицеридов, общего холестерина - ($6,14 \pm 0,33$ и $6,05 \pm 0,19$ ммоль/л, $p < 0,05$); холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности, в сочетании со снижением содержания холестерина липопротеидов высокой плотности. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости у всех больных было выявлено увеличение печени, повышение эхогенности ее структуры. Чаще наблюдалось увеличение размеров печени по правой срединно-ключичной линии из-под края реберной дуги на 2-4 см.

Проведенная оценка влияния на величину СЦП различных лабораторных и клинических параметров показала наибольшую зависимость СЦП от уровня билирубина, щелочной фосфатазы и АСТ с достоверностью ($p < 0,05$). Холестатический синдром и в меньшей степени цитолитический прежде всего отражали направленность и степень накопления РФП печенью по отношению к селезенке. Гиперспленизм, уровень тромбоцитов и общий белок сыворотки крови находились в обратной зависимости от величины СЦП.

Таким образом, комбинированная терапия с метотрексатом часто сопровождалась явными позитивными изменениями параметров цитолиза печени, свидетельствующими об гепатотоксической агрессии: повышением уровня общего, конъюгированного и неконъюгированного билирубина, достоверное увеличение уровня активности aminотрансфераз, повышение уровня триглицеридов. Применяя комбинированное лечение РА с метотрексатом можно достичь более быстрой клинико-иммунологической ремиссии заболевания, но фоне комбинированной терапии у больных часто развивается гепатоцеллюлярных нарушений, который требует своевременное коррекцию побочных реакции.

Выводы:

1. У больных РА при проведении базисной терапии выявляются симптомы гепатотоксических реакций, проявляющиеся развитием астеновегетативного, диспептического, цитолитического и холестатического синдромов, выраженность которых зависела от длительности заболевания, активности воспалительного процесса в суставах.
2. С целью своевременной диагностики и профилактики токсических поражений печени у больных ревматоидным артритом при проведении базисной терапии необходимо анализировать функциональное состояние печени в динамике течения болезни.
3. Для снижения гепатотоксичности базисной терапии ревматоидного артрита необходимо назначение гепатопротектора.

Литература:

1. Поражение желудочно-кишечного тракта и печени при проведении противовоспалительной терапии у больных с ревматоидным артритом / Нигматуллина А.Э., Муталова Э.Г., Сысоева Н.Н., Сыртланова Э.Р., Еникеева Г.Р., Камалудинова Г.Я.// Материалы межрегиональной научно-практической конференции "Актуальные проблемы внутренних болезней". - Челябинск, 2007. - С. 92-94.
2. Состояние гепатобилиарной системы при комбинированной терапии ревматоидного артрита и возможности медикаментозной коррекции/ Сысоева Н.Н. и др.// Материалы I съезда терапевтов Республики Башкортостан "Актуальные вопросы внутренних болезней". - Уфа, 2008. - С.
3. Поражения печени при системных заболеваниях соединительной ткани. П.Г. Фоменко, М.А. Крюк. Газета "Новости медицины и фармации" / Гастроэнтерология (434) 2012. Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького.
4. Lapeyre-Mestre M., Rueda de Castro A.M. Non-steroidal anti-inflammatory drug-related hepatic damage in France and Spain // Fundamental & Clinical Pharmacology. 2006; 20: 391-

При изучении состояния психоэмоционального статуса пациентов выявили, что у лиц мужского пола с НЛН отмечался более высокий уровень реактивной тревожности, соответствующий среднему и высокому уровню, по сравнению с лицами женского пола ($p < 0,05$). При оценке индивидуально-психологических особенностей личности с НЛН с помощью определения типа темперамента установили, что у больных с различными типами темперамента (сангвиник, меланхолик, холерик и флегматик) отмечался средний и высокий уровень реактивной тревожности. При этом статистически значимых различий уровня реактивной тревожности у больных с различными типами темперамента не выявлено ($p > 0,05$). Таким образом, вне зависимости от индивидуально-психологических черт личности, НЛН у взрослых воспринимается как значительное психо-эмоциональное потрясение, реализация которого осуществляется значимым увеличением уровня реактивной тревожности.

При изучении клинического анализа крови при НЛН выявлены нормальные показатели в 85% случаев. Воспалительные изменения крови в виде лейкоцитоза, сдвига формулы влево отмечались у 22% пациентов, у которых имелось осложненное течение интеркуррентных заболеваний.

Выводы. Таким образом, в структуре заболевания НЛН занимает идиопатическая форма, на долю которой приходится более 93%. При анализе клинических форм выявлены следующие особенности: более чем в 80% случаев имеет место среднетяжелое и тяжелое поражение лицевого нерва, соответствующее III-II степени пареза по классификации К.М. Rosler (1995). В 65% клиническая картина соответствует поражению лицевого нерва в нижнем отделе фаллопиевого канала. В 54,9% случаев НЛН наблюдаются болевые феномены в области лица. Вне зависимости от индивидуально-психологических особенностей личности у больных с НЛН отмечается высокий или средний уровень реактивной тревожности, в основном у лиц мужского пола. Необходимо учитывать клинические и эпидемиологические особенности при НЛЦ у взрослых в плане своевременной диагностики и профилактики осложнений.