

*Мартемьянова Е.Г.*

## Оценка эластичности печени и лабораторных параметров у пациентов с ревматоидным артритом и метаболическим синдромом

ООО «Преображенская клиника», ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития, г.Екатеринбург

*Martemyanova E.G.*

### Evaluation of liver stiffness measurement and biochemical parameters in patients with rheumatoid arthritis and metabolic syndrome

#### Резюме

Ревматоидный артрит (РА) – заболевание, характеризующееся поражением внутренних органов и систем, в частности, печени. Цель работы: оценка эластических и лабораторных параметров состояния печени у пациентов с РА на фоне приема метотрексата (МТ), лефлуномида (Л) или их комбинации у пациентов с метаболическим синдромом (МС). Материал и методы. В 48-недельном исследовании приняли участие 20 человек с РА (16 женщин и 4 мужчины), средний возраст  $48,1 \pm 12,95$  лет. МС был диагностирован у 13 человек (группа I); в группу II вошли 7 пациентов с РА без МС. Монотерапию МТ получали 5 пациентов, Л-6, комбинацию МТ+Л-9. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета «Statistica for Windows 5.0». Результаты. В группе I у всех пациентов была атерогенная дислипидемия, гипергликемия, гепатомегалия и фиброз печени. В группе II у 6 человек показатели эластичности соответствовали I стадии фиброза. Через год в обеих группах отмечалось статистически значимое снижение DAS28, СОЭ, СРП, уменьшилось число болезненных и припухших суставов. У 7 пациентов из группы I и 6 пациентов из группы II было отмечено снижение DAS28 > 1,2, у 4-х пациентов DAS28 < 2,6, что является целью стратегии treat-to-target. Через 12 мес. наблюдения эластичность печени составила в среднем  $6,86 \pm 1,3$  кПа (25% - 75%: 5,2 – 9,5) кПа; в сравнении с исходными данными различия внутри групп не были статистически значимыми, что может трактоваться как отсутствие прогрессирования фиброза печени на фоне проводимой терапии.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, эластография, фиброз печени

#### Summary

Purpose. This study was designed to estimate the degree of liver stiffness measurement and biochemical methods in rheumatoid arthritis (RA) and metabolic syndrome (MS) patients treated with methotrexate (Mt), leflunomide (L) and their combination. Methods: Elastography («Fibroscan») was performed and some biochemical parameters were assessed in 20 patients with RA (women 16, men 4, age  $48,1 \pm 12,95$ ). Mt received 5 patients, L- 6, combination Mt+L-9 patients. Two groups were compared: patients with RA and MS (13, group I) and patients without MS (7, group II). Results: All patients in group I have had a liver fibrosis, dyslipidemia and hyperglycaemia; in group II 6 patients have had liver fibrosis too. After one year of treatment DAS28 was reduced in each group. Liver stiffness measurement was  $6,86 \pm 1,3$  kPa (25% - 75%: 5,2 – 9,5) kPa; there weren't statistically different into group I and group II patients. Conclusion: For rheumatoid arthritis patients with MS, treated with Mt, L or combination Mt+L, liver stiffness and biochemical parameters were higher, than in patients without MS. Liver stiffness measurement was not statistically different into groups after one year of treatment, it can evidence of absence progression of liver fibrosis in patients with RA and MS.

**Key words:** rheumatoid arthritis, elastography, liver fibrosis

#### Введение

Ревматоидный артрит (РА) – тяжелое заболевание, характеризующееся помимо хронического пролиферативного воспаления суставов развитием поражения внутренних органов и систем [1]. Современный подход

к лечению РА, основанный на концепции «Лечение РА до достижения цели» (T2T), предусматривает максимально раннее и эффективное подавление аутоиммунного воспаления для сохранения высокого качества жизни и предотвращения осложнений заболевания [2,3].

Активная ранняя терапия адекватными дозами препаратов, модифицирующих течение болезни (болезнь-модифицирующие препараты, БМП), позволяет достичь цели лечения у подавляющего большинства больных РА, делая возможным применение дорогостоящих средств биологической терапии для целевой когорты пациентов с тяжёлым течением заболевания [4]. В то же время в реальной практике российского здравоохранения многие больные РА получают недостаточные для контроля заболевания дозы БМП. Одной из причин такой «осторожности» в повышении доз являются опасения ревматолога в отношении развития прямого лекарственного повреждения печени при использовании БМП. Инструкции к лекарственным препаратам этой группы содержат указания относительно нежелательных явлений со стороны печени при длительном их применении. В частности, речь идет о развитии реакций, связанных с накоплением полиглютаминированных метаболитов, проявляющихся повышением печеночных трансаминаз и инициацией фиброгенеза печени [4]. С другой стороны, общеизвестным является тот факт, что у пациентов с РА структурные изменения печени могут быть обусловлены как терапией препаратами, обладающими потенциальной гепатотоксичностью, так и собственно заболеванием. Кроме того у больных РА могут присутствовать и другие факторы риска поражения печени: патология желчевыводящих путей, избыточная масса тела и инсулинорезистентность, а также употребление спиртных напитков, фитокомплексов, пищевых добавок и пр. В связи с вышеизложенным, задачей ревматолога, особенно на начальном этапе лечения РА, является мониторингирование не только эффективности, но и безопасности назначенной терапии [5].

При ведении пациентов перед ревматологом стояли задачи следующего характера: 1) назначение адекватных доз базисных препаратов для контроля заболевания и уменьшения активности РА; 2) мотивация пациентов на долговременное сотрудничество и четкое выполнение рекомендаций врача; 3) немедикаментозные мероприятия, направленные на коррекцию составляющих метаболического синдрома (МС) и на улучшение качества жизни пациентов.

## Материалы и методы

В проспективном когортном исследовании, выполненном в ООО «Преображенская клиника» г. Екатеринбург, на условиях добровольного информированного согласия приняли участие 20 человек (16 женщин и 4 мужчины) в возрасте от 26 до 74 лет с серопозитивным РА, средний возраст  $48,1 \pm 12,95$  лет. Пациенты последовательно обращались в клинику на амбулаторный прием врача-ревматолога для обследования, коррекции терапии и динамического наблюдения. Оценка эффективности терапии проводили через 12, 24 и 48 недель. Ревматоидный артрит диагностировали согласно диагностическим критериям РА, принятым Американской Коллегией Ревматологов (ACR, 1987) при наличии не менее 4 из 7 критериев, основные из которых должны были сохраняться не менее 6 недель [6]. Оценка суставного синдрома про-

водилась по индексу DAS28 [7]. Для вычисления индекса DAS28 применяли счет числа болезненных суставов (ЧБС) и числа припухших суставов (ЧПС); в формуле индекса присутствовали также параметры скорости оседания эритроцитов (СОЭ), мм/час по Вестергрену, и общая оценка активности заболевания пациентом (общее состояние здоровья, ОСЗ), выраженная в миллиметрах по визуальной аналоговой шкале ВАШ. Индекс DAS28 рассчитывался по формуле:  $DAS28 = 0,56 \times \sqrt{ЧБС} (28) + 0,28 \times \sqrt{ЧПС} (из 28) + 0,70 \times \ln(COЭ) + 0,014 \times ОСЗ$ . Оценивали индекс DAS28 по баллам:  $>5,1$  — (III) высокая активность РА;  $3,2-5,1$  — (II) средняя активность;  $2,6-3,2$  — (I) низкая активность РА,  $<2,6$  — ремиссия [7,8,9].

На момент включения в исследование активность заболевания расценивалась как высокая у 6 человек (30%), умеренная – у 14 человек (70%). До включения в исследование пациенты принимали следующие препараты: НПВП (20 чел. – 100%), МТ (14 чел. – 70%), метипред (6 чел. – 30%), хондропротекторы (17 чел. – 85%).

Исследователь мог выбрать в качестве «стартовой» терапии метотрексат или лефлуномид, при высокой активности заболевания назначалась комбинация МТ + Л; также комбинированную терапию получили 2 человека с умеренной активностью РА, ранее принимавшие метипред. В качестве БМП в подавляющем большинстве случаев (70% - 14 человек) назначался метотрексат (МТ) в сочетании с фолиевой кислотой в монотерапии (25% - 5 человек) или в комбинации с лефлуномидом (в 45% случаев - 9 человек). 6 пациентов (30%) получали лефлуномид (Л) в качестве монотерапии. Критериями исключения служили отсутствие информированного согласия, отказ пациента предоставить свои данные для статистической обработки, алкоголизм, наличие анамнестических данных или серологических маркеров вирусных гепатитов, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), онкологические заболевания в анамнезе, неконтролируемый сахарный диабет и тяжелые конкурирующие заболевания. Всем пациентам был проведен сбор анамнестических данных. Для выявления алкогольной этиологии поражения печени применялся устный опросник (опросник CAGE) [10,11]. Сумма 2 балла и более считалась признаком регулярного употребления спиртного.

Участники были разделены на 2 группы по наличию МС. Группа I – пациенты с РА и МС, количество участников 13 (65%). В группу II вошло 7 пациентов без МС (35%). Диагностика МС проводилась по критериям ВНОК (2007) при наличии основного признака в комбинации с двумя дополнительными критериями [12]. Пациентам выполнялось ультразвуковое исследование печени на аппарате «Sonoline - G60S» («Siemens») и эластография печени (ЭП) на аппарате «FibroScan» (Echosens, Франция). По результатам эластографии проводилась косвенная оценка фиброза печени в соответствии со шкалой «METAVIR»: 1) F0 – отсутствие фиброза печени, эластичность от 2,8 до 5,8 кПа; 2) F1 – фиброз начальной стадии (5,9-7,2 кПа); 3) F2 – фиброз печени 2 стадии (7,3-9,5 кПа); 4) F3 – фиброз печени 3 стадии (эластичность от 9,6 до 12,5 кПа); 5) F4 – показатели эластичности были

**Таблица 1. Антропометрические характеристики пациентов на момент включения в исследование**

Пол (жен/муж) (n=20)	возраст	рост	вес	ИМТ	ОТ	Число лиц с МС
Жен (16)	47,38±13,78	168,13±6,1	73,06±15,77	25,92±5,69	78,56±19,17	9 (45%)
Муж (4)	50,75±9,95	180,5±4,36	103±14,00	31,57±3,58	102,75±9,64	4 (20%)

**Таблица 2. Активность РА у пациентов на момент включения (приведены средние значения)**

Группы наблюдения	ОСЗ (по ВАШ)	ЧБС	ЧПС	DAS28	Стаж болезни
I (с МС), n=13	52,9±12,7	4,08±1,85	8,38±3,55	5,2±0,49	9,77±8,12
II (без МС) n=7	50,3±20,77	4,14±2,19	8,57±3,82	5,06±0,79	4,0±4,93
P	0,768	0,952	0,915	0,676	<b>0,056</b>

выше 12,5 кПа и соответствовали 4 стадии фиброза [13]. Ввиду малочисленности наблюдений стадии F3 и F4 были объединены в одну группу выраженного фиброза (F adv.).

При наличии избыточной массы тела и/или ожирения пациентам назначалась диетотерапия и дозированные физические нагрузки. При выявлении атерогенной дислипидемии в соответствии с принятыми стандартами оценивался общий риск развития сердечнососудистых заболеваний (шкала SCORE), при необходимости назначалась гиполипидемическая терапия (статины). Всем пациентам рекомендовался отказ от употребления спиртного. Пациентам с повышением печеночных трансаминаз параллельно с БМП назначались гепатопротекторы, в частности, S-адеметионин в дозе 800 мг/сут. Длительность курса составляла от 4 до 12 недель. Курящим пациентам рекомендовался отказ от употребления никотина и никотинсодержащих продуктов.

Пациенты с АГ получали антигипертензивную терапию в виде монотерапии или комбинированной терапии с использованием препаратов следующих групп: сартаны (валсартан, лозартан), диуретики (гидрохлортиазид), β-блокаторы (бисопролол, небиволол), антагонисты кальция (амлодипин). Препараты назначались с учетом Национальных рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии. При диагностике нарушений углеводного обмена пациентам с избыточной массой тела

и ожирением давали рекомендации по соблюдению диеты. При наличии СД 2 типа назначали метформин в суточной дозе от 500 до 1000 мг в сутки.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета «Statistica for Windows 5.0. При нормальном распределении данные приведены в виде средних и стандартных отклонений. Различия оценивались с помощью вариационной статистики. При распределении, отличным от нормального, для характеристики групп и различий между ними использовали медианы, 25% и 75% критерии Манна-Уитни. Статистически достоверными считали различия при значении P < 0,05.

## Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 20 человек, средний возраст 48,1±12,95 лет с серопозитивным РА и продолжительностью клинических проявлений от 1 до 28 лет (8±7,56). Преобладали пациенты с МС (65%, 13 человек). Антропометрические параметры представлены в таблице 1. На момент включения преобладали пациенты с умеренной активностью РА (14 человек -70%), высокая активность встречалась у 6 человек (30%), таким образом, ни у одного пациента не было ремиссии заболевания (табл. 2, 3, 4, 5). Данные по активности заболевания в группах I и II были сопоставимы, статистически значимые различия были выявлены лишь для стажа заболевания (в группе II стаж заболевания был меньше, чем в группе I).

**Таблица 3. Лабораторные показатели пациентов с РА на момент включения**

Группы наблюдения	СОЭ	СРП	РФ	Мочевая кислота	Тиреотропный гормон (ТТГ)
I (с МС), n=13	35,54±8,65	29,26±19,98	39,71±27,08	397,00±139,78	4,25±1,44
II (без МС) n=7	28,86±11,22	25,69±17,89	34,59±29,29	322,00±88,08	3,27±1,57
P	0,196	0,690	0,709	0,168	0,196

Группы наблюдения	АСТ	АЛТ	ГГТП	Билирубин общий	Билирубин прямой	глюкоза
I (с МС), n=13	48,92±17,74	60,46±31,88	99,14±64,36	20,69±7,20	5,30±1,76	6,49±0,99
II (без МС) n=7	31,43±8,81	28,71±6,55	34,33±14,43	13,94±4,71	4,39±1,13	5,37±0,5
P	<b>0,012</b>	<b>0,005</b>	<b>0,005</b>	<b>0,026</b>	0,185	<b>0,006</b>

Таблица 4. Некоторые параметры липидного спектра

Группы наблюдения	ОХС	ЛПНП	ЛПВП	ТГ
I (с МС), n=13	7,43±0,70	4,62±1,04	1,09±1,45	2,06±1,14
II (без МС) n=7	6,63±0,84	3,80±0,54	1,07±0,44	1,83±1,02
P	0,051	0,039	0,913	0,648

Таблица 5. Данные ультразвукового исследования печени (приведены размеры правой доли – РПД, левой доли – РЛД) и эластографии печени (ЭП).

Группы наблюдения	РПД	РЛД	ЭП	Степень фиброза (сп.)
I (с МС), n=13	146,38±14,51	80,85±3,96	8,02±1,27	2,0±0,71
II (без МС) n=7	120,00±2,45	66,86±3,24	6,17±0,42	0,86±0,38
P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

По данным лабораторных исследований статистически значимые различия между группами отмечались при сравнении АСТ, АЛТ, ГГТП, билирубина общего, глюкозы. Данный факт может быть объяснен двумя факторами: длительным стажем РА и присутствием метаболических нарушений, характерных для МС. В таблице 4 приведены некоторые параметры липидного спектра. Были выявлены статистически значимые различия по уровню липопротеинов низкой плотности (ЛПНП),  $p=0,039$ , что также характерно для изменения липидного профиля у пациентов с МС. Интересен тот факт, что при сопоставлении параметров правой и левой долей печени и эластичности печени, различия между группами были высоко достоверны,  $p<0,001$  (таблица 5).

Таким образом, в группе I были пациенты с повышенным уровнем печеночных трансаминаз, атерогенной дислипидемией и гипергликемией, гепатомегалией. Эла-

стичность печени в I группе была исходно выше, чем у пациентов II группы. В I группе фиброз печени встречался у всех пациентов, причем у 3 человек эластичность печени соответствовала I стадии фиброза, у 7 человек – 2-й стадии, у 3-х человек – 3-й стадии. В группе II у 6 человек показатели эластичности соответствовали I стадии фиброза, у 1 человека были нормальные значения эластичности. На период включения в исследование 95% пациентов имели эластичность, соответствующую фиброзу печени той или иной стадии (см. табл. 7).

Через 12 месяцев на фоне терапии в обеих группах отмечалось статистически значимое снижение показателей активности заболевания (DAS28, СОЭ, СРП, ОСЗ), уменьшилось количество болезненных и припухлых суставов (таблица 6). Антропометрические характеристики пациентов внутри групп через год наблюдения не имели статистически значимых различий.

Таблица 6. Некоторые антропометрические, лабораторные и инструментальные данные пациентов с РА на момент включения в исследование и через 1 год наблюдения

показатели	Группа (n=13/7)	исходно	через 1 год	P
СОЭ	I	35,54±8,65	19,46±7,23	< 0,001
	II	28,86±11,22	14,71±6,87	0,0147
СРП	I	29,26±19,98	89,79±5,62	0,0016
	II	25,69±17,89	5,99±3,66	0,0143
РФ	I	39,71±27,08	38,69±24,19	0,9202
	II	34,59±29,29	34,26±24,31	0,9821
ОСЗ	I	50,29±12,67	25,40±11,27	< 0,001
	II	50,03±20,08	1,71±1,25	0,0035
ЧБС	I	4,08±1,85	2,38±1,26	0,0114
	II	4,14±2,19	1,71±0,76	0,0169
ЧПС	I	8,38±3,55	5,15±1,95	0,0083
	II	8,57±3,82	4,0±2,08	0,0257
DAS28	I	5,2±0,49	3,83±1,85	< 0,001
	II	5,06±79	3,27±0,89	0,0018
Масса тела	I	90,77±12,76	85,31±13,28	0,3068
	II	57,29±3,40	59,00±4,55	0,4410
ИМТ	I	30,65±3,06	28,77±3,22	0,1530
	II	20,37±2,37	20,93±2,24	0,6512
ОТ	I	96,15±11,50	93,00±9,98	0,4634
	II	59,71±2,43	60,29±2,23	0,6411
АСТ	I	48,92±17,74	33,31±13,14	0,0238
	II	31,43±8,81	19,71±4,72	0,0092

АЛТ	I	60,46±31,88	32,46±15,61	<b>0,0091</b>
	II	28,71±6,55	18,00±3,35	<b>0,0058</b>
ГГТП	I	99,14±64,36	56,64±45,98	0,0646
	II	34,33±14,43	25,64±12,30	0,2486
Общий билирубин	I	20,69±7,20	17,15±3,72	0,1284
	II	13,94±4,71	14,71±3,82	0,7299
Глюкоза	I	6,49±0,99	5,57±0,59	<b>0,0083</b>
	II	5,37±0,50	5,15±0,40	0,3812
Общий холестерин	I	7,43±0,70	4,69±0,71	<b>&lt; 0,001</b>
	II	6,63±0,84	5,61±0,65	<b>0,0188</b>
ЛПНП	I	4,62±1,04	2,8±0,79	<b>&lt; 0,001</b>
	II	3,80±0,54	3,39±0,57	0,1895
ЛПВП	I	1,09±1,45	1,19±0,14	0,4517
	II	1,07±0,44	1,26±0,3	0,3544
ТГ	I	2,06±1,14	1,22±0,57	<b>0,0258</b>
	II	1,83±1,02	1,14±0,53	0,1409
РПД	I	146,38±14,51	143,46±12,35	0,5857
	II	120,00±2,45	120,14±2,41	0,9160
РЛД	I	80,85±3,96	75,00±8,53	<b>0,0344</b>
	II	66,86±3,24	66,71±6,32	0,9564
ЭП	I	8,02±1,23	7,36±1,35	0,2113
	II	6,17±0,42	5,91±0,44	0,2765

Примечание: n-количество пациентов, p- оценка различий по сравнению с исходными данными внутри группы.

Таблица 7. Стадии фиброза печени по данным эластографии исходно и через 1 год наблюдения

Стадии фиброза	Группа (n=13/7)	исходно	через 1 год
F 0	I	нет	1 чел. (5%)
	II	1 чел. (5%)	2 чел. (10%)
F 1	I	3 чел. (15%)	4 чел. (20%)
	II	6 чел. (30%)	5 чел. (25%)
F 2	I	7 чел. (35%)	7 чел. (35%)
	II	нет	нет
F adv.	I	3 чел. (15%)	1 чел. (5%)
	II	нет	нет

При включении в исследование у 5 пациентов с РА и МС и 2-х пациентов с РА без МС была высокая активность заболевания (DAS28>5,1). Через 12 месяцев наблюдения у 7 пациентов из группы I (35%) и 6 пациентов из группы II было отмечено клинически значимое улучшение (снижение балла DAS28 >1,2); в обеих группах были пациенты (по 2 человека в каждой группе), у которых балл DAS28 за год терапии снизился до значений <2,6, что

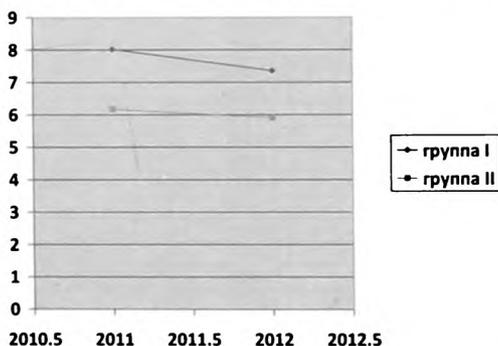


Рисунок 1. Показатели эластичности печени в группах до и после лечения

является основной задачей стратегии treat-to-target (T2T) [3]. Не было ни одного пациента с клинически значимым ухудшением (повышение балла DAS28 на 0,6 и более); за весь период наблюдения ни одному пациенту не требовалась локальная или системная терапия глюкокортикостероидными препаратами и/или госпитализация.

У пациентов с МС на фоне сопутствующей терапии (метформин, статины, антигипертензивные препараты, S-адеметнонин) и отказа от употребления спиртного была отмечена положительная динамика АСТ, АЛТ, ГГТП, глюкозы, ОХС, ЛПНП и ТГ (различия статистически значимы), что может свидетельствовать об эффективности терапии, направленной на коррекцию нарушений при МС.

По данным ультразвукового исследования и эластографии печени различия внутри групп не были статистически значимыми, что может трактоваться как признак отсутствия прогрессии фиброза печени на фоне терапии БМП. Так, например, через 12 мес. на фоне приема МТ или его комбинации с Л эластичность печени составила в среднем 6,86±1,3 кПа (25% - 75%: 5,2 – 9,5) кПа и у 17 человек (85%) соответствовала различным стадиям фиброза. В таблице 7 приведены данные по частоте фиброза печени в группах. У пациентов с МС показатели эластичности печени были выше, чем у пациентов без МС (различия статистически значимы) (рис. 1).

В исследовании приняли участие пациенты с РА, получающие терапию МТ и/или Л. Исследователями не было выявлено нежелательных явлений со стороны печени на фоне терапии БМП, что может свидетельствовать в пользу безопасности применения МТ и Л в монотерапии и комбинированной терапии. Полученные данные сопоставимы с результатами исследований некоторых зарубежных авторов, в частности, Curtis J. R. с соавторами (2009 г.), где были показаны повышения уровней АСТ/АЛТ от 1 до 2-х норм на фоне терапии МТ в 22% случаев, Л- в 17% и комбинации МТ + Л – в 31% всех случаев терапии РА. В этом же исследовании авторы показали, что повышение трансаминаз выше 2-х норм встречалось всего у 1-2 % пациентов при монотерапии и в 5% случаев – при комбинации указанных препаратов [14]. В исследовании, проведенном Park S.H. с соавт. в 2010 году, авторы проанализировали инструментальные и лабораторные данные 177 пациентов с РА, принимавших МТ. Средние значения эластичности печени составили  $4.01 \pm 0.77$  кПа. В этом исследовании было показано, что эластичность коррелирует с изменением АСТ и АЛТ, а не с увеличением дозы МТ, что доказывает безопасность МТ в качестве БМП для статуса печени [15].

В собственном исследовании автор отметил тот факт, что на фоне проводимой терапии в группе пациентов с МС через 1 год лечения отмечалось снижение печеночных трансаминаз, глюкозы и показателей липидного обмена, что связано в первую очередь с коррекцией составляющих МС. Снижение ИМТ и ОТ в группе пациентов с МС существенно повлияло на морфофункциональное состояние печени, что объясняет позитивную динамику лабораторных параметров и показателей эластичности. Эффективность терапии БМП у пациентов с МС обусловлена также нормализацией массы тела, ИМТ, печеночных трансаминаз, глюкозы, показателей липидного обмена. Динамика данных показателей за год была статистически значимой, как и динамика показателей активности РА ( $P < 0,05$ ).

Интересен тот факт, что исследование эластичности ткани печени у пациентов с РА до назначения БМП может помочь ревматологу в оценке безопасности предполагаемой терапии. Подобный вывод сделали и корейские авторы (Park S.H., 2010), предлагая использовать эластографию как замену пункционной биопсии у пациентов с РА [15]. При выявлении отклонений по данным эластографии печени, терапия БМП может проводиться совместно с назначением гепатопротекторов и коррекцией метаболических нарушений.

В исследовании было достигнута положительная динамика морфофункционального статуса печени по данным неинвазивных методов диагностики фиброза в

группе пациентов с РА и МС. Хотя различия по данным эластографии за год в группах не были статистически достоверными, роста эластичности в группах не произошло, что может свидетельствовать о стагнации фиброза. Этот факт может быть объяснен такими факторами, как полная абстиненция пациентов и коррекция проявлений метаболического синдрома. Очевидно, что пациенты с РА и МС нуждаются в более тщательном наблюдении из-за исходных отклонений лабораторных параметров. Так, в данном исследовании среднее количество визитов к врачу-ревматологу за год составило 5,2 у пациентов с МС и 4,6 у пациентов без МС (т.е. пациенты с МС контролировались чаще). Кроме того, данная группа пациентов нуждается в создании высокого мотивационного фона для сотрудничества с врачом-ревматологом и специалистами смежных дисциплин. У таких пациентов данные, полученные с помощью эластографии печени, могут помочь врачу в создании установки на полный отказ от употребления спиртного и строгое следование врачебным рекомендациям.

Немногочисленность наблюдаемых групп, несомненно, не позволяет позиционировать данные, полученные в этой работе, на всю когорту пациентов с РА и МС, но актуальность подобных исследований очевидна. Поиск новых решений по лечению РЗ в практике ревматолога ведется постоянно, и новые неинвазивные методы диагностики могут дать клиницисту больше информации по выбору оптимальной лечебной тактики.

## Выводы

1. Эластографическая характеристика печени у пациентов, принимавших в качестве базисной терапии МТ или Л+МТ в течение 12 месяцев, соответствует таковой до начала терапии, что свидетельствует о безопасности препаратов относительно развития гепатотоксических эффектов.

2. Эластография печени может отражать стадию развития фиброза печени и использоваться для мониторинга фиброза в процессе лечения, что позволит клиницисту своевременно отслеживать появление побочных эффектов терапии БМП.

3. Необходимы многолетние проспективные исследования для оценки прогностической значимости эластографических параметров, характеризующих фиброз печени у больных РЗ.■

*Мартемьянова Е.Г. - ООО «Преображенская клиника», ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Екатеринбург; Адрес для переписки - 620041, Екатеринбург, ул. Маяковского, д. 14 кв. 16, тел. (912)2848471, e-mail martgordon@yandex.ru*

## Литература:

1. Чичасова Н.В. Предотвращение неблагоприятных исходов ревматоидного артрита: современная терапевтическая тактика. Фарматека, 2012; 6 (239): 49 – 56.
2. Smolen JS, Landeve R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid

- arthritis with systemic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 964 – 975
3. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W.J. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Доступно по адресу: [http://www.iqanda-cme.com/assets/pdf/cmr\\_3012/Smoleb.pdf](http://www.iqanda-cme.com/assets/pdf/cmr_3012/Smoleb.pdf)
  4. Goekopp-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra K, Allaart CF et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *N Ann. Intern. Med.* 2007; 147: 406-415
  5. Насонов Е.Л. Пятьдесят лет применения метотрексата в ревматологии. Доступно по адресу: [http://www.rmj.ru/articles\\_1600.htm](http://www.rmj.ru/articles_1600.htm)
  6. Arnett F.C., Edworth S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1988;31:315-324.
  7. Prevoo M.L.L. et al. Modified Disease Activity Scores that include twenty-eight joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995; 38:44-8.
  8. Van der Heijde et al. Development of a Disease Activity Score. *Ann. Rheum. Dis.* 1990; 49:916-920.
  9. Van Gestel A.M., Haagsma C.L., van Riel P.L. Validation of Rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum.* 1998; 41:1845-50.
  10. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. М: Литтерра; 2007; 160.
  11. Ewing J.A. Detecting Alcoholism: The CAGE Questionnaire, *Journal of the American Medical Association* 252: 1905-1907.
  12. Приложение к журналу Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. Москва, 2007.
  13. Castera L., Foucher J., Bernard P-H. et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology.* 2010 Mar; 51(3): 828-35.
  14. Curtis J. R., Beukelman T., Onofrei A. et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2010;69:43-47 doi:10.1136/ard.2008.101378
  15. Park SH, Choe JY, Kim SK. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Joint Bone Spine.* 2010 Dec;77(6):588-92. Epub 2010 May 14.