

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Научная статья

Санталова Г.В.¹, Плахотникова С.В.², Рыкалова В.А.^{3,*}, Егорова Э.С.⁴, Рязанова А.Ф.⁵¹ ORCID : 0000-0002-6078-2361;² ORCID : 0000-0003-0693-7737;³ ORCID : 0009-0006-2774-1310;⁴ ORCID : 0009-0008-5155-8297;⁵ ORCID : 0009-0007-3150-8818;^{1, 2, 3, 4, 5} Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (rokkiekim99[at]gmail.com)

Аннотация

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) относится к системным иммуноопосредованным заболеваниям, встречающимся в любом возрасте как среди детей, так и среди взрослых. Суставной синдром является ведущим, но возможны и внесуставные проявления. К последним относится поражение печени, которое при любом аутоиммунном процессе, в т.ч. и при ЮИА влечет за собой разнообразные нарушения метаболизма, процессов детоксикации и антимикробной защиты. Существуют общность механизмов развития аутоиммунных и воспалительных процессов, ряда серологических показателей при ревматических и аутоиммунных заболеваниях печени; общие гены и возбудители этих заболеваний. Поражение гепатобилиарной системы может возникать и на фоне лекарственной терапии – как симптом-модифицирующими препаратами, так и болезнь-модифицирующими лекарственными средствами. В представленной работе рассмотрены лабораторные показатели, поражения печени на фоне приема НПВП и перспективные маркеры диагностики лекарственного поражения печени. В связи с этим клиницисту важно понять природу поражения печени при ревматоидном артрите.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, лекарственное поражение печени, функциональные пробы печени, лекарственные препараты.

ANALYSIS OF THE EFFECT OF DRUG THERAPY ON THE HEPATOBILIARY SYSTEM IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Research article

Santalova G.V.¹, Plakhotnikova S.V.², Rikalova V.A.^{3,*}, Yegorova E.S.⁴, Ryazanova A.F.⁵¹ ORCID : 0000-0002-6078-2361;² ORCID : 0000-0003-0693-7737;³ ORCID : 0009-0006-2774-1310;⁴ ORCID : 0009-0008-5155-8297;⁵ ORCID : 0009-0007-3150-8818;^{1, 2, 3, 4, 5} Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

* Corresponding author (rokkiekim99[at]gmail.com)

Abstract

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a systemic immune-mediated disease occurring at all ages in both children and adults. The joint syndrome is the leading one, but extra-articular manifestations are also possible. The latter includes liver damage, which in any autoimmune process, including JIA, entails various disorders of metabolism, detoxification processes and antimicrobial defence. There are common mechanisms of development of autoimmune and inflammatory processes, a number of serological indicators in rheumatic and autoimmune liver diseases; common genes and causative agents of these diseases. Hepatobiliary system damage can also occur on the background of drug therapy – both symptom-modifying drugs, and disease-modifying drugs. In this paper laboratory parameters, liver damage on the background of NSAIDs and promising markers for diagnostics of drug-induced liver damage are reviewed. It is therefore important for clinicians to understand the nature of liver damage in rheumatoid arthritis.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, drug-induced liver damage, liver function tests, drugs.

Введение

Ювенильный идиопатический артрит, относящийся к аутоиммунным заболеваниям, проявляется суставным синдромом в виде олигоартрита, полиартрита. Заболевание может протекать с вовлечением в процесс жизненно важных органов и систем, в том числе гепатобилиарной [1], [2]. В связи с этим клиницисту важно понять природу поражения печени при ревматоидном артрите.

В целом ряде исследований отмечается нарушение функционального состояния печени при ревматоидном артрите (от 5 до 77% случаев) [3]. Клиника, связанная с повреждением печени, чаще носит бессимптомный характер и сопровождается повышением уровня трансаминаз или холестатических ферментов, гепатомегалией [4]. Данные симптомы обычно не прогрессируют до выраженного повреждения, такого, например, как цирроз. При обследовании

выявляются незначительные и непостоянные биохимические отклонения, результаты биопсии печени не подтверждают ее органических изменений [5], [6]. Тем не менее, повреждение печени при любом аутоиммунном процессе, в т.ч. и при ЮИА влечет за собой разнообразные нарушения метаболизма, процессов детоксикации и антимикробной защиты [7]. Это связано с тем, что печень, как известно, обеспечивает детоксикацию вредных веществ, в т.ч. и лекарственных препаратов, участвует в метаболизме гормонов, холестерина и витаминов, иммунном ответе, обладает белковосинтетической функцией. При накоплении биологически активных веществ, поддерживается воспалительный процесс, т. к. страдает их метаболическая инактивация в печени, которая не в полной мере выполняет барьерную функцию в условиях аутоиммунного заболевания. Т.о. при ревматоидном артрите имеют место не только иммунологические нарушения, но и детоксикационные, что может дестабилизировать гомеостаз и оказывать отрицательное влияние на течение основного заболевания [8]. Анализ базы данных VigiBase о подозреваемых неблагоприятных реакциях на лекарства Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) позволил сделать вывод о том, что гепатотоксичность относится к наиболее распространенным побочным эффектам лекарственных средств [9], [10]. К сожалению, лекарственное поражение печени не всегда удается вовремя диагностировать из-за полиморфизма его клинических проявлений. Это может быть не только причиной хронического поражения печени, но и способствовать осложненному течению основного заболевания [11].

Известно, что среди лекарственных средств, вызывающих поражение печени часто встречаются анальгетики, гормональные, цитостатические препараты, применяемые, в частности, у пациентов с ревматоидным артритом. Следует отметить, что риск развития лекарственного поражения печени при применении некоторых из этих препаратов достаточно высок. Он определяется на основании количества официальных сообщений о гепатотоксичности группой экспертов DILIN (Drug-Induced Liver Injury Network), что дает возможность разделить все ЛС на следующие категории: категория А – более 50 сообщений; категория В – 12–50 сообщений; категория С – 4–11 сообщений; категория D – 1–3 сообщения; категория Е – сообщения о гепатотоксичности отсутствуют. Такие препараты, назначаемые детям с ревматоидным артритом, как диклофенак, инфликсимаб, метотрексат, нимесулид, сульфасалазин наиболее часто вызывают поражение печени и относятся к категориям А и В. В связи с этим представляется важным изучение влияния разных лекарственных средств на состояние гепатобилиарной системы у детей с ЮИА. Патогенез поражения печени при ревматических заболеваниях представлен на рис 1.

Цель исследования – изучение влияния терапии ЮИА на состояние гепатобилиарной системы.



Рисунок 1 - Патогенез поражения печени при ревматических заболеваниях

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.74.1>

Методы и принципы исследования

На базе детского отделения Самарского областного клинического кардиологического диспансера имени В.П. Полякова проведено ретро- и проспективное исследование (2020-2023 гг.) 312 больных с ЮИА в возрасте от 1 до 16 лет. Оценивалась зависимость поражения гепатобилиарной системы (ГБС) от проводимой терапии при разных формах ЮИА. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

Дизайн исследования



Рисунок 2 - Дизайн исследования
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.74.2>

Для оценки функционального состояния печени определялись уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) методом УФ-кинетического теста; для определения уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) применялся кинетический колориметрический фотометрический метод; для определения уровня билирубина общего – колориметрический фотометрический метод, альбумина в сыворотке крови – VCG-метод; коагулограммы №1 (протромбин по Квику, МНО) – метод детекции бокового светорассеяния, определение процента по конечной точке. В рамках комплексной диагностики гепатобилиарной системы с целью визуализации структуры печени, печеночных сосудов, желчевыводящих протоков, выявления признаков воспаления и других структурных изменений проводилось УЗИ печени и желчного пузыря.

Статистическая обработка данных проводилась методом анализа произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи квадрат.

Интерпретация результатов лабораторных и инструментальных исследований проводилась с помощью оценки референсных интервалов, основанных на CISI перевод педиатрических референсных интервалов jf CALIPER в биохимические тесты Бекману Коултеру для биохимических анализов.

Результаты исследования

Анализ лабораторных показателей на фоне проводимого лечения всех форм ЮИА показал, что количество случаев их изменений было различным и зависело от вида терапии (рис. 3).

Результаты исследования

Изменение лабораторных показателей сыворотки крови
в зависимости от вида терапии



Рисунок 3 - Количество случаев измененных лабораторных показателей сыворотки крови в зависимости от вида терапии ЮИА

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.74.3>

В целом данные изменения встречались наиболее часто при применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Далее мы определили частоту зависимости лекарственного поражения печени от проводимой терапии у больных с ЮИА (рис. 4).

Частота лекарственного поражения печени у больных с ЮИА

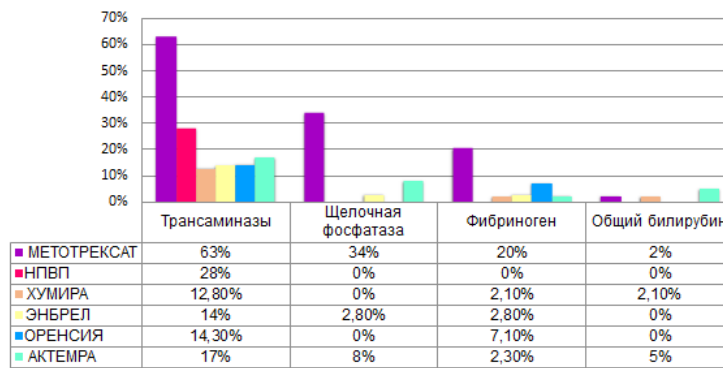


Рисунок 4 - Частота лекарственного поражения печени в зависимости от проводимой терапии у больных с ЮИА
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.74.4>

Такие показатели как трансаминазы, щелочная фосфатаза, отражающие функциональное состояние печени, и показатель воспалительного процесса фибриноген были повышены при лечении больных метотрексатом. Трансаминазы повышались в большей степени в случаях лечения не только метотрексатом, но и НПВП, адалимумабом, этанерцептом, абатацептом, тоцилизумабом. Следует отметить, что в ряде случаев, наблюдалось транзитное повышение уровня только трансаминаз и не требовало полной отмены таких препаратов, как НПВП в течение максимум 2-х мес и метотрексата в течение длительного времени (рис. 5).

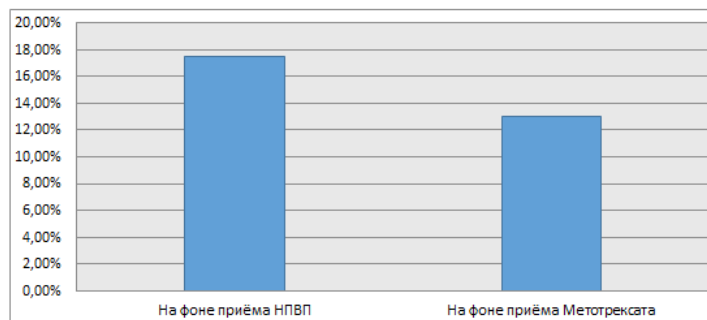


Рисунок 5 - Число случаев транзитного повышения уровня трансаминаз, не требующих отмены препарата
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.74.5>

С позиции доказательной медицины мы провели сравнительную оценку возможности лекарственного поражения гепато-билиарной системы при разных формах ЮИА. Достоверными оказались следующие результаты.

В случае лечения генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) в сочетании с метотрексатом поражение ГЭС возникало чаще при артрите с системным началом чем при полиартрите (ОШ=4,43; 95% ДИ=1,33-14,71; $\chi^2=6,31$; $p=0,013$). На фоне лечения только ГИБП поражение ГЭС чаще возникало при полиартрите чем при олигоартрите (ОШ=3,30; 95% ДИ=1,04-10,46; $\chi^2=4,40$; $p=0,036$). Сравняя возможность данного поражения на фоне лечения ГИБП при артрите с системным началом и олигоартрите, также большая частота отмечалась при артрите с системным началом (ОШ=5,62; 95% ДИ=1,82-17,36; $\chi^2=10,19$; $p=0,002$), равно как и при всех других видах терапии (ОШ=2,94; 95% ДИ=1,51-5,72; $\chi^2=10,52$; $p=0,002$). В процессе математической обработки материала нами было отмечено, что лечение полиартрита метотрексатом вызывало поражение ГЭС чаще, чем комбинированная терапия – метотрексат и ГИБП (ОШ=4,09; 95% ДИ=1,31-12,72; $\chi^2=6,26$; $p=0,013$).

Мы учли и сомнительную возможность лекарственного поражения ГЭС. Так, на фоне лечения метотрексатом поражение ГЭС при полиартрите возникало чаще, чем при олигоартрите (ОШ=3,17; 95% ДИ=1,00-10,00; $\chi^2=3,99$; $p=0,046$); применение комбинации метотрексата и ГИБП – при артрите с системным началом в сравнении с олигоартритом (ОШ=3,00; 95% ДИ=0,99-9,11; $\chi^2=3,90$; $p=0,049$).

По результатам УЗИ печени и желчного пузыря были выявлены следующие изменения: дискинезия желчевыводящих путей у 12% пациентов с олигоартритом, у 16% – с полиартритом, у 19% – с системным вариантом ЮИА; стеатогепатоз – у 3% больных с полиартритом.

Обсуждение

На современном этапе для лечения ювенильного идиопатического артрита применяется достаточно много вариантов лечения, направленных на достижение ремиссии и улучшение качества жизни детей. При выборе терапии необходимо учитывать возможность риска, связанного с лечением. Анализируя частоту встречаемости нарушений функционального состояния печени на фоне проводимой терапии ЮИА, мы отметили, что они чаще наблюдались при лечении метотрексатом. Об этом свидетельствовал повышенный уровень трасаминазы и щелочной фосфатазы. Благодаря таким свойствам как цитостатическое и иммуносупрессивное, метотрексат относится к базисным препаратам при лечении ЮИА и отвечает принципам программы "Treat to target".

На современном этапе для лечения ювенильного идиопатического артрита применяется достаточно много вариантов лечения, направленных на достижение ремиссии и улучшение качества жизни детей. При выборе терапии необходимо учитывать возможность риска, связанного с лечением. Анализируя частоту встречаемости нарушений функционального состояния печени на фоне проводимой терапии ЮИА, мы отметили, что они чаще наблюдались при лечении метотрексатом. Об этом свидетельствовал повышенный уровень трасаминазы и щелочной фосфатазы. Благодаря таким свойствам как цитостатическое и иммуносупрессивное, метотрексат относится к базисным препаратам при лечении ЮИА и отвечает принципам программы "Treat to target".

Большую частоту встречаемости лекарственного поражения печени можно было отметить и при применении НПВП, также относящихся к группе препаратов повышенного риска таких осложнений. В литературе представлены сведения о том, что диклофенак, применяемый в США с 1988 г. для лечения, в частности, ревматоидного артрита, является причиной повышения аминотрансфераз. Проблемой такого поражения печени, был признан нарушенный метаболизм диклофенака на генетическом уровне. Так, установлено, что аллельные варианты генов UGT2B7, CYP2C8, AVCC2 и аллельные варианты рецепторов цитокинов интерлейкина (ИЛ)-4, ИЛ-10, кодируют ферменты, участвующие в метаболизме диклофенака, что создает повышенный риск гепатотоксичности.

По результатам нашего исследования можно сделать выводы о более частом лекарственном повреждении ГБС при системном варианте ЮИА в сравнении со всеми другими его вариантами в случаях монотерапии ГИБП или их сочетании с метотрексатом. Важно отметить, что лечение полиартрита метотрексатом вызывало поражение ГБС чаще, чем комбинированная терапия – метотрексат и ГИБП. Полученные сведения о повышении активности печеночных ферментов на фоне лечения ГИБП согласуются с целым рядом литературных данных.

Большинство авторов приводят сведения о том, что ГИБП (ингибиторы фактора некроза опухоли и ингибиторы интерлейкина-6) влияют на печень в меньшей степени, чем БПВП и НПВП.

Полученные нами сведения об изменении лабораторных показателей наиболее часто встречающихся при использовании НПВП, согласуются с данными литературы. Ювенильный идиопатический артрит может сопровождаться поражением гепато-билиарной системы, в частности лекарственным поражением, в большинстве случаев требующим отмены терапии. Необходим мониторинг функционального и структурного состояния печени для раннего выявления изменений на фоне проводимого лечения, что может оказать существенное влияние на течение и исход основного заболевания.

Заключение

Таким образом, проблема лекарственного поражения печени при юношеском артрите является довольно актуальной. Необходим мониторинг функционального и структурного состояния печени для раннего выявления изменений на фоне лечения. Проводимый в настоящее время активный поиск неинвазивных и высокоинформативных маркеров для выявления лекарственных поражений печеночной ткани позволит оценить прогноз не только состояния гепато-билиарной системы, но и основного заболевания. Необходимо сотрудничество гепатологов и ревматологов в процессе ведения больных с ювенильным идиопатическим артритом.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Сообщество рецензентов Международного научно-исследовательского журнала
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.74.6>

Conflict of Interest

None declared.

Review

International Research Journal Reviewers Community
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.74.6>

Список литературы / References

- Schlenker C. Rheumatologic disease and the liver / C. Schlenker, T. Halterman, K.V. Kowdley // Clinics in Liver Disease. — 2011. — Vol.15. — Issue 1. — P. 153–164. — DOI: 10.1016/j.cld.2010.09.006.
- Ревматоидный артрит : клинические рекомендации : утв. Министерством здравоохранения РФ. — Москва, 2021. — URL: <https://minstroyrf.gov.ru/docs/14465/> (дата обращения: 16.12.2024).
- Mihai I.R. Autoimmune Liver Diseases and Rheumatoid Arthritis-Is There an Etiopathogenic Link? / I.R. Mihai, C. Rezus, M.A. Burlui [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. — 2024. — Vol. 2. — № 7. — P. 3848. — DOI: 10.3390/ijms25073848. — EDN JIVRXU.
- Haridass D. A Deep Dive Into the Liver Manifestations in Rheumatic Diseases / D. Haridass. — 2021 — URL: <https://www.rheumatologyadvisor.com/features/deep-dive-overview-of-liver-manifestations-in-rheumatic-diseases/> (accessed: 11.10.2024).

5. Gebreselassie A. Rheumatologic Diseases and the Liver / A. Gebreselassie, F. Aduli, C.D. Howell // Clinics in Liver Disease. — 2019. — Vol. 23. — Issue 2. — 247–261. — DOI: 10.1016/j.cld.2018.12.007.
6. Podgórska J. Liver involvement in rheumatic diseases / J. Podgórska, P. Werel, Ja. Klapaczyński, [et al.] // Rheumatologia. — 2020. — Vol. 58. — № 5. — P. 289–296. — DOI: 10.5114/reum.2020.99782. — EDN EQGEAR.
7. Панафидина Т.А. Коморбидность при ревматоидном артрите / Т.А. Панафидина, Л.В. Кондратьева, Е.В. Герасимова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2014. — Т. 52. — № 3. — С. 283–289. — DOI: 10.14412/1995-4484-2014-283-289. — EDN SMYFOB.
8. Шомурадова Ш.Ш. Лекарственное поражение печени при ювенильном ревматоидном артрите / Ш.Ш. Шомурадова, А.В. Алимов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2016. — № 7 (131). — С. 38–42. — EDN WYQXYP.
9. Radovanović-Dinić B. Clinical connection between rheumatoid arthritis and liver damage / B. Radovanović-Dinić, S. Tešić-Rajković, V. Zivkovic [et al.] // Rheumatology International. — 2018. — Vol. 38ю — № 5. — P. 715–724. — DOI: 10.1007/s00296-018-4021-5. — EDN VHAXPO.
10. Токарева М.А. Характер нарушений и методы коррекции гепатобилиарной системы при ювенильном идиопатическом артрите у больных, получающих метотрексат / М.А. Токарева, Е.В. Прохоров // Архив клинической и экспериментальной медицины. — 2020. — Т. 29. — № 1. — С. 87–92. — EDN MVXLTF.
11. Юношеский артрит с системным началом : клинические рекомендации / утв. Министерством здравоохранения РФ. — Москва, 2021. — URL: http://disuria.ru/_ld/11/1107_kr21M08p2MZ.pdf (дата обращения: 16.12.2024).

Список литературы на английском языке / References in English

1. Schlenker C. Rheumatologic disease and the liver / C. Schlenker, T. Halterman, K.V. Kowdley // Clinics in Liver Disease. — 2011. — Vol.15. — Issue 1. — P. 153–164. — DOI: 10.1016/j.cld.2010.09.006.
2. Revmatoidnyj artrit [Rheumatoid arthritis] : clinical guidelines : approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021. — URL: <https://minstroyrf.gov.ru/docs/14465/> (accessed: 16.12.2024). [in Russian]
3. Mihai I.R. Autoimmune Liver Diseases and Rheumatoid Arthritis-Is There an Etiopathogenic Link? / I.R. Mihai, C. Rezus, M.A. Burlui [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. — 2024. — Vol. 2. — № 7. — P. 3848. — DOI: 10.3390/ijms25073848. — EDN JIVRXU.
4. Haridass D. A Deep Dive Into the Liver Manifestations in Rheumatic Diseases / D. Haridass. — 2021 — URL: <https://www.rheumatologyadvisor.com/features/deep-dive-overview-of-liver-manifestations-in-rheumatic-diseases/> (accessed: 11.10.2024).
5. Gebreselassie A. Rheumatologic Diseases and the Liver / A. Gebreselassie, F. Aduli, C.D. Howell // Clinics in Liver Disease. — 2019. — Vol. 23. — Issue 2. — 247–261. — DOI: 10.1016/j.cld.2018.12.007.
6. Podgórska J. Liver involvement in rheumatic diseases / J. Podgórska, P. Werel, Ja. Klapaczyński, [et al.] // Rheumatologia. — 2020. — Vol. 58. — № 5. — P. 289–296. — DOI: 10.5114/reum.2020.99782. — EDN EQGEAR.
7. Panafidina T.A. Komorbidnost' pri revmatoidnom artrite [Comorbidity in rheumatoid arthritis] / T.A. Panafidina, L.V. Kondratyeva, E.V. Gerasimova [et al.] // Nauchno-prakticheskaja revmatologija [Scientific and Practical Rheumatology]. — 2014. — Vol. 52. — № 3. — С. 283–289. — DOI: 10.14412/1995-4484-2014-283-289. — EDN SMYFOB.[in Russian]
8. Shomuradova Sh.Sh. Lekarstvennoe porazhenie pecheni pri juvenil'nom revmatoidnom artrite [Condition of hepatobiliary system in juvenile rheumatoid arthritis] / Sh.Sh. Shomuradova, A.V. Alimov // Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija [Experimental and Clinical Gastroenterology]. — 2016. — № 7 (131). — P. 38–42. — EDN WYQXYP. [in Russian]
9. Radovanović-Dinić B. Clinical connection between rheumatoid arthritis and liver damage / B. Radovanović-Dinić, S. Tešić-Rajković, V. Zivkovic [et al.] // Rheumatology International. — 2018. — Vol. 38ю — № 5. — P. 715–724. — DOI: 10.1007/s00296-018-4021-5. — EDN VHAXPO.
10. Tokareva M.A. Harakter narushenij i metody korrektsii gepatobiliarnoj sistemy pri juvenil'nom idiopaticeskom artrite u bol'nyh, poluchajuschih metotreksat [Nature of disorders and correction methods of the hepatobiliary system in case of juvenile idiopathic arthritis for patients receiving methotrexate] / M.A. Tokareva, E.V. Prokhorov // Arhiv klinicheskaj i jeksperimental'noj mediciny [Archive of Clinical and Experimental Medicine]. — 2020. — Vol. 29. — № 1. — С. 87–92. — EDN MVXLTF. [in Russian]
11. Junosheskij artrit s sistemnym nachalom [Juvenile arthritis with systemic onset] : clinical guidelines : approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. — Moscow, 2021. — URL: http://disuria.ru/_ld/11/1107_kr21M08p2MZ.pdf (accessed: 16.12.2024). [in Russian]