



УДК: 616-092:616.72-002+616.36-003/-008

RHEUMATOID ARTHRITIS AS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ РОЗВИТКУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

Klymas I.V. / Климась І.В.

assistant professor / асистент

ORCID: 0000-0002-1142-5958

Shupyk National Healthcare University of Ukraine

9 Dorohozhytska Str., Kyiv, Ukraine, 04112

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112

Анотація. Ревматоїдний артрит (РА) є одним із найпоширеніших системних аутоімунних захворювань із розвитком хронічного запалення. Аутоімунні процеси при РА та вплив лікарських препаратів можуть бути причиною розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). У статті представлено короткий огляд літературних даних щодо патогенезу НАЖХП на тлі РА. Єдиного добре вивченого механізму розвитку НАЖХП на тлі РА не існує. Він є складним багатофакторним процесом. Вивчення ключового патогенетичного фактору в розвитку аутоімунного запалення та змін при НАЖХП дозволить не тільки поглибити знання про патогенез НАЖХП на тлі РА, але й допоможе підібрати оптимальну лікувальну тактику ведення хворих на РА із супутнім розвитком НАЖХП.

Ключові слова: ревматоїдний артрит неалкогольна жирова хвороба печінки.

Актуальність теми.

Ревматоїдний артрит (РА) – найпоширеніше системне аутоімунне захворювання [1]. РА є хронічним системним захворюванням, головними ознаками якого є деформуюче запалення суглобів з розвитком прогресуючої інвалідності та численних ускладнень з боку внутрішніх органів та систем організму, які негативно впливають на якість та тривалість життя хворих [2]. На РА страждає за даними різних дослідників від 0,5% до 2% населення планети (Gabriel S.E., 2001; Шуба Н.М., 2004; Коваленко В.М., 2005), в Україні захворюваність на РА складає – 325-340 на 100 тис. дорослого населення (Бенца Т.М., 2003; Коваленко В.М., 2005).

РА характеризується розвитком хронічного запалення [1]. За участю каскаду патогенетичних змін у розвиток РА залучаються процеси, які обтяжують перебіг хвороби та характеризуються імунозапальними ураженнями внутрішніх органів [3, 4, 5]. Розвиток РА проявляється генералізованим імунологічним (аутоімунним) запаленням, яке супроводжується широким спектром ураженням позасуглобових органів із залученням до патологічного процесу внутрішніх органів.

Однією з уразливих систем у хворих на РА є гепатобіліарна система, оскільки відомо, що дифузні захворювання сполучної тканини, до яких відноситься РА, – одна із причин розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [6]. Причиною дисфункції печінки є аутоімунні процеси з одного боку, та вплив лікарських препаратів з іншого. Найчастіше НАЖХП



розвивається у хворих РА з високою клініко-імунологічною активністю хвороби [7]. НАЖХП – поширене хронічне захворювання печінки, що характеризується патологічним накопиченням жирових включень у гепатоцитах, не пов'язане з вживанням алкоголю [8]. Залежно від методу діагностики, віку, статі та етнічної приналежності частота виникнення НАЖХП серед дорослого населення становить від 17 до 46% [9].

Дослідники Vassiliadis та ін. показали, що в печінці хворих на РА, спостерігаються структурні зміни, від яких напряму залежить функціонування цього органу, а саме: зерниста та жирова дистрофія, відкладення амілоїдних мас, рідше – анулярний цироз і некроз гепатоцитів [10]. Аналогічні зміни виявлені в тканині печінки хворих на РА й іншими дослідниками [11]. Більше того, в роботі Radovanović-Dinić та ін., продемонстрована кореляція між структурно-функціональними печінковими порушеннями і активністю ревматоїдного процесу [6].

В основі патогенезу НАЖХП лежить накопичення надмірної кількості тригліцеридів (ТГ) та інших похідних холестерину в гепатоцитах, що служить наслідком порушення балансу між синтезом і утилізацією цих органічних молекул [12, 13, 14]. Потенційні патофізіологічні механізми розвитку НАЖХП включають такі процеси: пошкодження мітохондрій продуктами β -окислення жирних кислот; підвищення синтезу ендогенних жирних кислот або зниження вивільнення і утилізації їх з печінки; порушення вивільнення ТГ з клітин печінки в формі ліпопротеїдів низької щільності. Посилене накопичення ТГ у печінці (стеатоз) провокує неконтрольоване перекисне окислення ліпідів, у результаті якого утворюються цитотоксичні альдегіди [15, 16].

У печінці, також, виявлені основні патоморфологічні зміни імунопатологічного характеру, що спостерігаються при РА. Ці зміни проявляються появою вираженого клітинного інфільтрату з лімфоїдних і гістіоцитарних клітин з домішкою еозинофілів навколо судин триад печінки [17].

За роботою Kobayashi та ін., глибина і важкість патоморфологічних порушень у печінці залежить від тривалості перебігу РА, що характеризується: дезорганізацією та дистрофією сполучної тканини і стінки судин, лімфогістіоцитарним інфільтратом стінки судин і сполучної тканини інтерстицію печінки, аж до жирової дистрофії гепатоцитів, вираженої проліферативної активності як гістіоцитарних, так і лімфоїдних клітин з формуванням вогнищ гранулематозного запалення і вираженим фіброматозом в стінці центральної вени [18].

Аналізуючи метаболічні зміни в організмі при РА та НАЖХП, звертає на себе увагу схожість механізмів імунопатогенезу РА та розвитку запальних процесів при НАЖХП. За сучасними уявленнями, запальні процеси, які прослідковуються на всіх стадіях аутоімунних ревматичних захворюваннях, можуть відігравати важливу роль у розвитку НАЖХП. Серед оцінок «імуних» клітин та медіаторів, що беруть участь в імунопатогенезах як РА, так і НАЖХП, важливе місце займають моноцити-макрофаги та цитокіни, які продукуються ними. Дисбаланс між M1- і M2-фенотипами макрофагів



розглядається у якості однієї з причин розвитку РА [19].

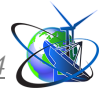
Висновки.

Єдиного добре вивченого механізму розвитку НАЖХП на тлі РА не існує. Він є складним багатофакторним процесом. Дані літератури щодо епідеміології, етіології, вірогідності факторів ризику НАЖХП та ймовірності її зворотного розвитку у хворих на РА є поодинокими, у більшості суперечливими, і переважно стосуються аналізу зазначених показників у людей, у яких ці патології розвиваються окремо. Перспективним та необхідним є дослідження метаболічного статусу у хворих із НАЖХП та РА для своєчасної корекції виявлених порушень, що зменшить прогресування НАЖХП.

Уточнення характеру ураження печінки при РА має не тільки теоретичне, а й практичне значення, так як при патології печінки, частіше спостерігається зтяжний перебіг і прогресування ревматичних захворювань. Вивчення ролі РА в патогенезі НАЖХП диктує необхідність подальших досліджень в цьому напрямку з використанням сучасних методів діагностики, включаючи імунологічні і морфологічні. Вивчення ключового патогенетичного фактору в розвитку аутоімунного запалення та змін при НАЖХП дозволить не тільки поглибити знання про патогенез НАЖХП на тлі РА, але й допоможе підібрати оптимальну лікувальну тактику ведення хворих на РА із супутнім розвитком НАЖХП.

Список літературних джерел:

1. McInnes, I. B., & Schett, G. (2011). The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*, 365(23), 2205–2219. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1004965>
2. Firestein G. S. (2003). Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*, 423(6937), 356–361. <https://doi.org/10.1038/nature01661>
3. Wasserman A. (2018). Rheumatoid Arthritis: Common Questions About Diagnosis and Management. *American family physician*, 97(7), 455–462.
4. Assayag, D., Lee, J. S., & King, T. E., Jr (2014). Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: a review. *Medicina*, 74(2), 158–165.
5. England, B. R., Thiele, G. M., Anderson, D. R., & Mikuls, T. R. (2018). Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ (Clinical research ed.)*, 361, k1036. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1036>
6. Radovanović-Dinić, B., Tešić-Rajković, S., Zivkovic, V., & Grgov, S. (2018). Clinical connection between rheumatoid arthritis and liver damage. *Rheumatology international*, 38(5), 715–724. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4021-5>
7. Wendt, M. M. N., de Oliveira, M. C., Franco-Salla, G. B., Castro, L. S., Parizotto, Â. V., Souza Silva, F. M., Natali, M. R. M., Bersani-Amado, C. A., Bracht, A., & Comar, J. F. (2019). Fatty acids uptake and oxidation are increased in the liver of rats with adjuvant-induced arthritis. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1865(3), 696–707. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.12.019>
8. Zhou, D., & Fan, J. G. (2019). Microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology*, 25(17), 2019–2028.



<https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i17.2019>

9. Friedman, S. L., Neuschwander-Tetri, B. A., Rinella, M., & Sanyal, A. J. (2018). Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature medicine*, 24(7), 908–922. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9>

10. Vassiliadis, E., Oliveira, C. P., Alvares-da-Silva, M. R., Zhang, C., Carrilho, F. J., Stefano, J. T., Rabelo, F., Pereira, L., Kappel, C. R., Henriksen, K., Veidal, S. S., Vainer, B., Duffin, K. L., Christiansen, C., Leeming, D. J., & Karsdal, M. (2012). Circulating levels of citrullinated and MMP-degraded vimentin (VICM) in liver fibrosis related pathology. *American journal of translational research*, 4(4), 403–414.

11. Aithal G. P. (2011). Hepatotoxicity related to antirheumatic drugs. *Nature reviews. Rheumatology*, 7(3), 139–150. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.214>

12. Younossi Z. M. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *Journal of hepatology*, 70(3), 531–544. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>

13. Vernon, G., Baranova, A., & Younossi, Z. M. (2011). Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 34(3), 274–285. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x>

14. Katsiki, N., Mikhailidis, D. P., & Mantzoros, C. S. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism: clinical and experimental*, 65(8), 1109–1123. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.05.003>

15. Eslam, M., Valenti, L., & Romeo, S. (2018). Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *Journal of hepatology*, 68(2), 268–279. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.003>

16. Chiba, T., Noji, K., Shinozaki, S., Suzuki, S., Umegaki, K., & Shimokado, K. (2016). Diet-induced non-alcoholic fatty liver disease affects expression of major cytochrome P450 genes in a mouse model. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 68(12), 1567–1576. <https://doi.org/10.1111/jphp.12646>

17. Lertnawapan, R., Chonprasertsuk, S., & Siramolpiwat, S. (2019). Association between cumulative methotrexate dose, non-invasive scoring system and hepatic fibrosis detected by Fibroscan in rheumatoid arthritis patients receiving methotrexate. *International journal of rheumatic diseases*, 22(2), 214–221. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13442>

18. Kobayashi, H., Watanabe, H., & Ohira, H. (2016). *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine*, 74(6), 1007–1011.

19. Tardito, S., Martinelli, G., Soldano, S., Paolino, S., Pacini, G., Patane, M., Alessandri, E., Smith, V., & Cutolo, M. (2019). Macrophage M1/M2 polarization and rheumatoid arthritis: A systematic review. *Autoimmunity reviews*, 18(11), 102397. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102397>

Abstract. Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common systemic autoimmune diseases with the development of chronic inflammation. Autoimmune processes in RA and the influence of drugs can cause the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The article presents a brief review of literature data on the pathogenesis of NAFLD on the background of RA. There is no single, well-studied mechanism for the development of NAFLD on the background of RA. It is a complex multifactorial process. The study of the key pathogenetic factor in the development of



autoimmune inflammation and changes in NAFLD will not only deepen the knowledge about the pathogenesis of NAFLD against the background of RA, but will also help to choose the optimal treatment tactics for the management of patients with RA with concomitant development of NAFLD.

Keywords: *rheumatoid arthritis, non-alcoholic fatty liver disease.*

© Климасъ I.B.