

Н.Г. Блудова
Г.Б. Благодаренко
Н.Г. Строїло
В.М. Смірнов
О.О. Реброва
Б.О. Ребров

Луганський державний
 медичний університет,
 Луганськ, Україна

ПОШИРЕННЯ СИСТЕМНОГО УРАЖЕННЯ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО- КИШКОВОГО ТРАКТУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Ключові слова: ревматоїдний
 артрит, гастродуоденіт.

Резюме. У 20,9% обстежених хворих на ревматоїдний артрит виявлені ознаки гастродуоденіту. Особливістю формування гастродуоденіту було часте залучення та характер ураження мікроциркуляторного русла, наявність тілець Руссела, а також вираженість лімфоплазматичної інфільтрації строми, що дозволяє припустити системний характер ураження шлунково-кишкового тракту.

ВСТУП

Діагностика та лікування вісцериту при ревматоїдному артриті (РА) часто викликають значні труднощі, потребують вивчення багатьох ланок патогенезу уражень внутрішніх органів у цих хворих (Насонова В.А., Насонов Е.Л., 2003; Мелешкина А.В., Жолобова Е.С., 2004; Коваленко В.Н., 2005). Насамперед це стосується уражень шлунково-кишкового тракту (ШКТ), діагностика яких, як правило, відбувається лише на стадії розвитку виражених клінічних проявів, а їх виникнення найчастіше пояснюють побічною дією лікарських препаратів (Насонова В.А., Насонов Е.Л., 2003; Свінцицький А.С. та співавт. (ред.), 2006). Одна з причин такої ситуації — недостатні знання особливостей патогенезу шлунково-кишкової патології, пов'язаної з наявністю хронічного генералізованого васкуліту, який є підставою для розвитку структурно-морфологічних змін слизової оболонки ШКТ, а медичні препарати можуть лише підсилювати ці зміни (Аруин Л.И. и соавт., 1998; Мелешкина А.В., Жолобова Е.С., 2004; Коваленко В.Н., 2005).

Мета дослідження — вивчити особливості фіброскопічної та морфологічної картини верхніх відділів ШКТ у хворих на РА та визначити характер їх ураження.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні взяли участь 67 хворих на РА, серед яких було 13 (19,4%) чоловіків та 54 (80,6%) жінок віком від 22 до 51 років (в середньому — $40,9 \pm 1,09$ року). Тривалість захворювання становила від 1 до 14 років (в середньому — $8,1 \pm 0,86$ року). І ступінь активності патологічного процесу встановлено в 16 (23,9%) спостережень, II — в 29 (43,3%) і III — в 22 (32,8%); I рентгенологічна стадія РА констатована у 10 (14,9%) пацієнтів, II — у 20 (29,9%), III — у 27 (40,3%), IV — у 10 (14,9%). Серопозитивний варіант хвороби виявлено у 48 (71,6%) хворих, а титри ревматоїдного фактора (РФ) у крові становили $1:4,13 \pm 0,178$.

У всіх пацієнтів разом із загальноклінічними дослідженнями проводили фіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС). У дослідження включали хворих без

клінічних проявів шлунково-кишкової патології. Було виключено хворих, які протягом останніх 4 міс застосовували лікарські препарати, що могли суттєво вплинути на результати досліджень (блокатори H_2 -гістамінових рецепторів, інгібітори протонного насоса, антибіотики, ферментні препарати тощо).

З метою виявлення особливостей фіброскопічних та морфологічних ознак гастродуоденіту (ГД) у хворих на РА для порівняння нами досліджено фіброскопічну та гістологічну картину у 27 пацієнтів з клінічними ознаками ГД без РА. Серед них були 5 (18,5%) чоловіків та 22 (81,5%) жінки віком від 24 до 57 років. Середня тривалість захворювання на ГД становила $7,53 \pm 2,46$ року.

У пацієнтів зі змінами картини шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) при ФЕГДС (апарат «Olympus GIF-Q20», Японія) виконували біопсію слизової оболонки (тіло шлунка, пілоричний відділ, цибулина ДПК). Зрізи біоптатів забарвлювали гематоксиліном-еозином, толуїдиновим синім, за Шуєніновим, ставили PAS-реакцію. Проводили біохімічний (швидкий уреазний тест) та гістологічну візуалізацію *Helicobacter pylori* після забарвлення біопсійних зрізів за Гимзою та Гентом, гематоксиліном-еозином (хворі з наявністю *Helicobacter pylori* з розробки вилучені). Матеріали біопсій фіксували у 10% нейтральному формаліні, що був забуферений за Лі, та заливали в парафін. При фіброскопічному дослідженні оцінювали такі зміни слизової оболонки шлунка і ДПК: 1 — гіперемія слизової оболонки шлунка; 2 — гіперемія слизової оболонки ДПК; 3 — пухкість слизової оболонки шлунка; 4 — пухкість слизової оболонки ДПК; 5 — мозаїчність слизової оболонки шлунка; 6 — ерозії слизової оболонки шлунка; 7 — гіперемія слизової оболонки стравоходу; 8 — ерозії слизової оболонки ДПК. При мікроскопічному вивченні слизової оболонки шлунка запальні зміни оцінювали в балах (від 0 до 3): 1) потовщення шлункових валиків за рахунок повнокровності та субепітеліального набряку; 2) зменшення глибини шлункових ямок; 3) зміна конфігурації епітеліоцитів за рахунок вакуолізації, набухання цитоплазми, пікнозу ядер; 4) зниження висоти епітеліоцитів; 5) потовщення стінки судин та її інфільтрація; 6) наявність нейтрофільних гранулоци-

тів у компонентах слизової оболонки; 7) рівень лімфоплазматичної інфільтрації стромы; 8) наявність тілець Руссела. Індекси морфологічних змін у біоптатах (MI) і фіброскопічних (FI), які дають можливість оцінити тяжкість гастродуоденальної патології, оцінювали за формулою:

$$[(a+2b+3c):(a+b+c+d)],$$

де a — кількість випадків ознаки в 1 бал, b — кількість випадків ознаки в 2 бали, c — кількість випадків ознаки в 3 бали, d — кількість випадків із відсутністю ознаки.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проведено на комп'ютері за допомогою варіаційного, кореляційного, одно- і багатofакторного дисперсійного аналізу (програми Microsoft Excel і Statistica версії 6.0 StatSoft, Inc.). Оцінювали середні значення (M), їх помилку (m), коефіцієнт кореляції (r), критерій Стьюдента (S), Хі-квадрат (χ^2) і вірогідність статистичних показників (p).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У 14 (20,9%) хворих на РА при ФЕГДС виявлені ознаки ГД та одночасно отримані негативні результати обстеження на *Helicobacter pylori*. Ці пацієнти включені в основну групу обстежених, а решта — 53 (79,1%) становили групу порівняння.

У всіх випадках ГД виявлена гіперемія слизової оболонки шлунка, відповідно в 57,1 і 35,7% — її пухкість та мозаїчність, у 85,7% — гіперемія слизової оболонки ДПК, у 50% — її пухкість, відповідно в 21,4% — ерозії слизової оболонки шлунка та гіперемія стравоходу, в 14,3% — ерозії ДПК. Середній FI становив $0,89 \pm 0,109$ бала. Виразеність ФЕГДС-картини не співвідносилася з віком хворих, тривалістю і ступенем активності захворювання, рентгенологічною стадією РА.

Дослідження фіброскопічної картини у пацієнтів групи з ГД без РА не виявило значущих відмінностей щодо ендоскопічних ознак ГД. Так, гіперемія стравоходу виявлена в 22,2% випадків ($\chi^2=0,01$; $p=0,95$ відносно хворих на РА), гіперемія слизової оболонки шлунка — в 100% ($\chi^2=0,01$; $p=0,97$), її пухкість і мозаїчність — у 44,4% ($\chi^2=0,61$; $p=0,44$) та 37,0% ($\chi^2=0,01$; $p=0,93$) відповідно, ерозії слизової оболонки шлунка — в 29,6% ($\chi^2=0,32$; $p=0,57$); гіперемію слизової оболонки ДПК відзначали у 88,9% ($\chi^2=0,09$; $p=0,76$), її пухкість та ерозії — у 51,9% ($\chi^2=0,01$; $p=0,91$) і 22,2% ($\chi^2=0,37$; $p=0,54$) відповідно. Середній FI становив $1,21 \pm 0,157$ бала, відмінності невірогідні порівняно з таким показником у хворих на РА ($p=0,096$).

Цілком зрозуміло, що вимагав додаткового аналізу можливий вплив на розвиток ГД попередньої медикаментозної терапії РА. Всі хворі основної групи отримували нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), в контрольній — 98,1% ($\chi^2=0,27$; $p=0,605$). Глюкокортикостероїди призначали 64,3% обстеженим на РА з ГД та 79,3% без такого ($\chi^2=1,36$; $p=0,243$), метотрексат — 50,0 і 54,7% ($\chi^2=0,10$; $p=0,753$) відповідно, сульфасалазин — 21,4 і 18,9% ($\chi^2=0,05$; $p=0,829$) відповідно. Отже, за частотою застосування тих або інших засобів патогенетичної терапії РА обидві групи між собою не відрізнялися.

При дослідженні гастробіоптатів у хворих на РА виявлено ознаки ураження шлунка, які відповідали хронічному поверхневому гастриту з ураженням залоз без атрофії, поверхневому атрофічному гастриту без перебудови епітелію та атрофічному гастриту з перебудовою епітелію, який характеризується вогнищами кишечної метаплазії. Слід відзначити частий розвиток ураження обох відділів шлунка (фундальний і пілоричний), але з переважанням змін в антральній його частині.

Хронічний поверхневий гастрит морфологічно характеризувався потовщенням шлункових валиків за рахунок повнокровності, субепітеліального набряку і клітинної запальної інфільтрації, а також зменшенням глибини шлункових ямок. Ступінь вираженості запальної інфільтрації, як і характер дистрофічних змін покривно-ямочних епітеліоцитів, широко варіювали.

В епітеліоцитах залоз та покривно-ямочних дистрофічні зміни при загостренні запального процесу супроводжувалися неоднорідними змінами цитоплазми. В одних випадках спостерігалася зміна конфігурації клітин за рахунок вакуолізації та набухання цитоплазми, пікнозу ядер, а в інших ділянках відзначали зниження висоти клітин епітелію, особливо розташованих на вершині шлункових валиків. Проте ці дистрофічні зміни однозначно не впливали на ступінь вираженості секреції. В одних випадках вони супроводжувалися гіперпродукцією слизу, а в інших — вираженим її зниженням. При поєднанні антрального і фундального гастриту в залозах фундального відділу шлунка виявлено значні дистрофічні зміни та вогнищева пілорична метаплазія. Запальна клітинна інфільтрація була слабко виражена. У складі клітинних інфільтратів переважали лімфоцити.

До важливих морфологічних показників загострення запального процесу при хронічному поверхневому гастриті належить наявність у тканинних компонентах слизової оболонки поліморфно-ядерних лейкоцитів. Ступінь вираженості лейкоцитарної інфільтрації широко коливалася не тільки у різних індивідуумів, але й мала свої кількісні відмінні ознаки за топографією та інтенсивністю в гастробіоптатах одного й того ж спостереження. В одних ділянках спостерігалась виражена лейкоцитарна інфільтрація переважно у власній пластинці, а в інших — лейкопедез різної інтенсивності у просвіт шлункових ямок. Ці зміни свідчать про мультифокальність запального процесу при поверхневому неатрофічному гастриті. Про хронічний перебіг гастриту свідчить лімфоплазматична інфільтрація стромы як шлункових валиків, так і сполучнотканного компонента всієї власної пластинки слизової оболонки шлунка. Ступінь плазмоклітинної інфільтрації, як і кількість лімфоцитів, варіювали не тільки в різних спостереженнях, але і в межах одного випадку. В ряді випадків інфільтрат проникав із глибоких відділів власної пластинки у м'язову пластинку слизової оболонки. У більшості хворих відзначали наявність тілець Руссела, розташованих частіше поодинокі або у вигляді невеликих скупчень від 2 до 7 в одному полі зору. Кількість тілець Руссела не завжди корелювала з активністю гастриту.

Виявлено ділянки зі значними дистрофічними і запальними змінами, які можна розцінити як передерозивні. Ці зміни супроводжувалися вираженими порушеннями мікрогемодинаміки, набряком власної пластинки шлункових валиків, глазморагіями. Забарвлення на фібрин за Шуєніновим було позитивним. На окремих ділянках дистрофічні зміни в поверхневому епітелії супроводжувалися різкою інтенсивністю секретії в ньому слизу, переміщенням ядер в апікальному напрямку, лімфоцитарною інфільтрацією і набряком строми власної пластинки. У просвіті ямок та шийок залоз у цих випадках виявлявся фібрин, що розцінюється як ознака передвиразкового статусу.

У ряді спостережень, переважно в глибоких відділах власної пластинки і в м'язовій, визначали клінічні ознаки васкуліту. Стінки артеріол та венул були дещо потовщені, гомогенізовані або розпушені. Відзначали інфільтрацію стінки судин поодинокими поліморфно-ядерними лейкоцитами та лімфоцитами. Процес мав переважно гострий характер, тільки у 2 спостереженнях відзначали склероз артеріол.

Потовщення шлункових валиків за рахунок повнокровності й субепітеліального набряку при морфологічному дослідженні біоптатів виявлено у 64,3% спостережень хворих на РА та в 70,4% пацієнтів без такого ($\chi^2=0,16$; $p=0,69$), зменшення глибини шлункових ямок — в 42,9 і 37,0% відповідно ($\chi^2=0,13$; $p=0,71$), зміни конфігурації епітеліоцитів за рахунок вакуолізації, набухання цитоплазми, пікнозу ядер — у 78,6 та 81,5% відповідно ($\chi^2=0,05$; $p=0,82$), зниження висоти епітеліоцитів — в 42,9 та 40,7% відповідно ($\chi^2=0,02$; $p=0,89$), наявність нейтрофільних гранулоцитів у компонентах слизової оболонки — у 71,4 та в 77,8% відповідно ($\chi^2=0,2$; $p=0,65$), лімфоплазматична інфільтрація строми — у 100 та в 88,9% відповідно ($\chi^2=1,68$; $p=0,19$). Слід зазначити, що для хворих на РА були характерні зміни судин мікроциркуляторного русла: у 71,4% відзначали потовщення стінки судин, її гомогенізацію або розпушення за рахунок гіпертрофії ендотеліоцитів та змін базальної мембрани судин, а також її інфільтрація лімфоцитами та нейтрофільними гранулоцитами. На відміну від них, у групі хворих на ГД без РА ураження судин виявлено лише у 11,1% пацієнтів у вигляді звитості, ектазії просвіту судин або склерозу артеріол ($\chi^2=15,49$; $p<0,001$). Тількия Руссела виявлено у 35,7% хворих на РА, в той час як у групі порівняння їх не виявлено у жодного хворого ($\chi^2=10,98$; $p<0,001$).

Таким чином, ГД розвивається у 20,9% хворих на РА. Особливістю формування ГД у хворих на РА було часте залучення та характер ураження мікроциркуляторного русла, наявність тілець Руссела та тенденція до збільшення вираженості лімфоплазматичної інфільтрації строми, що дозволяє припустити системний характер ураження верхніх відділів ШКТ у хворих на РА.

ЛІТЕРАТУРА

Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. (1998) Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. Триада-Х, Москва, 496 с.

Коваленко В.Н. (2005) Ревматоидный артрит: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. Ліки України., 90 (1): 24–26.

Мелешкина А.В., Жолобова Е.С. (2004) Некоторые аспекты патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ювенильных хронических артритах. Рос. педиатр. журн., 2: 39–41.

Насонова В.А., Насонов Е.Л. (2003) Рациональная фармако-терапия ревматических заболеваний. Литтерра, Москва, 507 с.

Свінцицький А.С., Яременко О.Б., Пузанова О.Г., Хомченко Н.І. (ред.) (2006) Ревматичні хвороби та синдроми. Книга плюс, Киев, 680 с.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИСТЕМОГО ПОРАЖЕНИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Н.Г. Блудова, А.Б. Благодаренко,
Н.Г. Строило, В.Н. Смирнов, О.А. Реброва,
Б.А. Ребров

Резюме. У 20,9% обследованных больных ревматоидным артритом выявлены признаки гастродуоденита. Особенностью формирования гастродуоденита было частое вовлечение и характер поражения микроциркуляторного русла, наличие телец Руссела, а также выраженность лимфоплазматической инфильтрации строми, что позволяет предположить системный характер поражения желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, гастродуоденит.

THE SPREADING OF SYSTEMIC AFFECTION UPPER PARTS GASTROINTESTINAL TRACT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

N.G. Bludova, G.B. Blagodarenko,
N.G. Stroilo, V.M. Smirnov, O.O. Rebrova,
B.O. Rebrov

Summary. The signs of gastroduodenitis were revealed in 20,9% of investigated patients with rheumatoid arthritis. The frequent inclusion and character affection of microcirculatory system, presence of Russel's bodies and significant lymphoplasmatic infiltration of stroma vessels were peculiarities of gastroduodenitis development. These data allow us to suppose systemic character of affection gastrointestinal tract for rheumatoid arthritis.

Key words: rheumatoid arthritis, gastroduodenitis.

Адреса для листування:

Блудова Наталія Георгіївна
91057, Луганськ, квартал Волкова, 12/57
Тел.: (0642) 57-04-58
E-mail: bludova2002@mail.ru