

А.А. Заздравнов
А.Б. Андруша

Харківський національний
 медичний університет

Ключові слова: ревматоїдний артрит, гіпосалівація, слинні залози, патологія стравоходу, позасуглобові прояви, патогенез.

ГІПОСАЛІВАЦІЯ — КЛІНІЧНИЙ МАРКЕР ТА АГРАВАТОР ПЕРЕБІГУ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ, УСКЛАДНЕНОГО УРАЖЕННЯМ СТРАВОХОДУ

У статті розглянуто особливості саліваційних розладів у хворих на ревматоїдний артрит (РА), їх роль у патогенезі езофагеальних ускладнень. Обстежено 149 хворих на РА, з яких у 99 були ускладнення з боку стравоходу. У всіх випадках патологію стравоходу діагностовано не раніше, ніж через 1 рік після встановлення діагнозу РА. Статистична обробка результатів обстеження виявила позитивний асоціативний зв'язок між наявністю езофагеальних ускладнень, з одного боку, та відчуттям сухості в роті, наявністю неповного зубного ряду, проявами глоситу/стоматиту — з іншого. Встановлено залежність між вираженістю гіпосалівації та наявністю уражень стравоходу у хворих на РА. Виявлено зменшення кількості функціонально активних малих слинних залоз у хворих на РА при наявності езофагеальних ускладнень порівняно з пацієнтами з РА, але без патології стравоходу. Показано, що темп салівації та кількість функціонально активних малих слинних залоз зменшується при підвищенні активності РА. Зроблено висновок, що гіпосалівація у хворих на РА, ускладнений патологією стравоходу, є фактором, що обтяжує перебіг ревматичного захворювання, бере участь у формуванні позасуглобових проявів РА й відображає активність патологічного процесу.

ВСТУП

Сучасні дефінітивні моделі в питанні визначення ревматоїдного артриту (РА) трактують останній як багатовекторне загальнопатологічне імунзапальне захворювання, яке уражає не лише суглоби, а й інші органи і системи хворого. В окремих випадках клінічні прояви хвороби обмежені власне суглобовою патологією, а в інших — патологічний стан із самого початку або ж по мірі прогресування набуває рис системного захворювання з поліорганичним ураженням (Фоломеева О.М., 2008). Позасуглобові прояви РА є очікуваною, але практично некерованою атрибутивною ознакою цієї хвороби. На цьому фоні процес «вісцералізації» РА апіорі слід вважати фактором, що відображає обтяжений перебіг захворювання, погіршує прогноз та потребує корекції лікувально-діагностичних заходів.

Гіпосалівація та її клінічний прояв ксеростомія є одним із найчастіших симптомів у клініці внутрішніх хвороб. Цей патологічний стан відзначають у 80% хворих на інсулінозалежний цукровий діабет (Ivanovski K. et al., 2012), у 17–50% пацієнтів з артеріальною гіпертензією (Kumar P. et al., 2012; Nonzee V. et al., 2012), при залізодефіцитній анемії та тиреотоксикозі (Барановский А.Л., 2002). Виникненню гіпосалівації сприяє прийом лікарських препаратів, таких як амітриптилін, антигістамінні, антипсихотичні, гіпотензивні (сечогінні, блокатори кальцієвих каналів, метилдофа), антихолінергічні

препарати. Ксеростомія є патологічним станом, що залежить від віку: її поширеність серед осіб віком до 50 років становить 6% й зростає до 15% у 65-річному віці (Orellana M.F. et al., 2006). Проте найбільшій експресивності цей симптом набуває при ревматичній патології. Сухість у роті турбує 100% пацієнтів із хворобою Шегрена, 71,2% — із системною склеродермією (Kobak S. et al., 2013), 65% — з РА (Jensen J.L. et al., 1997).

Гіпосалівація призводить до виникнення захворювань органів ротової порожнини, зубів. Однак, окрім стоматологічної групи хвороб органомішенню при ксеростомії є стравохід. У багаторефакторному патогенезі гастроезофагеального рефлюксу гіпосалівації належить одна з провідних ролей. У системі езофагопротекції завдяки фізіологічному кліренсу слини відбувається «промивання» стравоходу, ініціюється його перистальтика. Загальний об'єм слини, органічні та неорганічні сполуки даної біологічної рідини забезпечують преепітеліальний захист стравоходу. Не дивно, що 57,5% пацієнтів із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою скаржаться на відчуття сухості в роті (Campisi G. et al., 2008). Поряд з цим, у 67% пацієнтів із синдромом Шегрена, захворюванням з абсолютною експресивністю гіпосалівації, виявляється гастроезофагеальний рефлюкс (Volter F. et al., 2004).

Мета роботи — оцінити стан салівації та визначити роль саліваційних розладів у генезі езофаге-

альних ускладнень у хворих на РА. Встановити залежність між вираженістю гіпосалівації та особливостями перебігу РА, ускладненого ураженням стравоходу.

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 149 хворих на РА, у 99 з яких були езофагеальні ускладнення (основна група), а у 50 пацієнтів ознак патології стравоходу не виявлено (група порівняння). Вік хворих основної групи становив $49,0 \pm 1,19$ року, групи порівняння — $49,4 \pm 1,44$ року. Серед обстежених учасників основної групи було 82 (82,8%) жінки і 17 (17,2%) чоловіків; у групі порівняння — 42 (84%) та 8 (16%) відповідно. Анамнез РА в основній групі становив $8,7 \pm 0,36$ року, у групі порівняння — $8,1 \pm 0,37$ року. В основній групі ревматоїдний фактор виявлено у 77,8% хворих, у групі порівняння — у 78,0%.

Діагностику РА проводили відповідно до наказу МОЗ України № 676 від 12.10.2006 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із ревматоїдним артритом». Ураження стравоходу діагностували на основі типових симптомів та/чи інструментальних даних. У всіх випадках ураження стравоходу було діагностовано не раніше, ніж через 1 рік після встановлення діагнозу РА.

Стан базальної салівації досліджували у хворих вранці натще. Обстежуваний у положенні сидячи ковтав наявну слину, після чого впродовж 10 хв збирав слину, що пасивно секретувалася. Стан стимульованої салівації досліджували за допомогою механічної стимуляції при жуванні парафіну впродовж 2 хв. Кількість функціонуючих малих слинних залоз (МСЗ) підраховували за допомогою забарвлення 1% водним розчином метиленового синього. За 20 хв до підрахунку проводили стимуляцію слиновиділення пілокарпіном. Функціонуючі МСЗ підраховували в межах рамки розміром 2×2 см, накладеної на поверхню слизової оболонки нижньої губи. Концентрацію фактора некрозу пухлини (ФНП)- α у сироватці крові досліджували імуноферментним методом. Отримані результати порівнювали з результатами досліджень у 20 практично здорових осіб (група контролю) віком 40–55 років.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили методами параметричної статистики з підрахунком середньої арифметичної величини (M) і середньої квадратичної помилки (m). Достовірність відмінностей оцінювали за критерієм Стюдента, критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез становив 0,05. Також підраховували критерій χ^2 , критерій F — кутове перетворення Фішера, вивчали кореляційні зв'язки (коефіцієнт кореляції — r), використовували метод асоціативного аналізу з підрахунком коефіцієнта Юла — Q .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Характеризуючи результати загального опитування обстежених хворих, слід зазначити, що зазвичай скарги на сухість у роті не були домінуючими. Це можна пояснити тим, що хворі фіксували

свою увагу на суглобовому синдромі й не надавали суттєвого значення іншим відчуттям. Між тим, при поглибленому опитуванні подібні скарги виявляли у 51 (51,5%) із 99 хворих на РА основної групи та у 16 (32%) із 50 пацієнтів групи порівняння. Відмінності в експресивності ксеростомії між групами хворих були достовірними: для РА ($df=1$, $\chi^2=5,113$; $p=0,024$; $\phi=2,294$, зона значущості при $p<0,05$ — $>1,64$). Зазвичай, ксеростомія була інтермітуючою і турбувала обстежених осіб при хвилюванні, несприятливих кліматичних умовах (спекотлива, морозна, вітряна погода), фізичному навантаженні, тривалій розмові тощо. Характерною скаргою хворих була потреба в рідині для запивання під час їжі.

При оцінці залежності відчуття сухості у роті від ступеня активності РА у осіб основної групи було встановлено, що найчастіше цей симптом виявляли серед хворих на РА III ступеня активності — у 12 (63,2%) із 19 осіб та II ступеня — у 31 (58,5%) з 53 хворих; більш рідко — при РА I ступеня активності — у 8 (29,6%) із 27 хворих. При статистичному аналізі експресії вищезазначеного симптому виявлено пряму залежність між частотою симптому та ступенем активності імунно-запального процесу ($\chi^2=7,241$; $p=0,0268$). Розподіл частот цього симптому залежно від ступеня активності РА наведено на рис. 1.

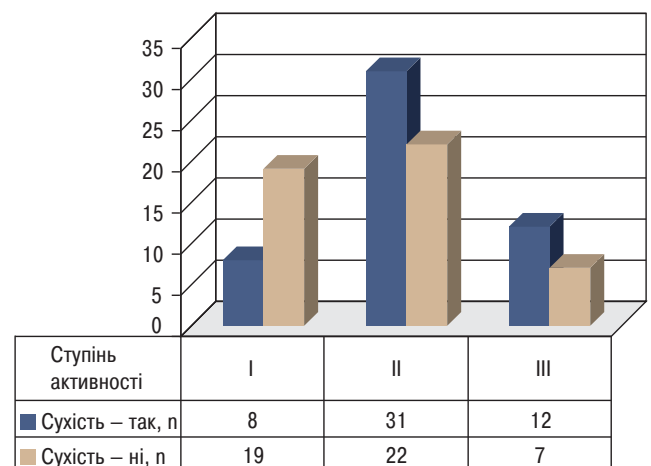


Рис. 1. Розподіл частот прояву симптому сухість у роті у хворих на РА основної групи залежно від ступеня активності РА

При огляді ротової порожнини 96 (97%) із 99 пацієнтів з РА основної групи не мали повного зубного ряду, у групі порівняння аналогічний показник становив 84% — 42 із 50 хворих. Ознаки глоситу та/чи стоматиту відзначали у 75 (76%) пацієнтів основної групи та у 18 (36%) — групи порівняння. Встановлено існування прямого асоціативного зв'язку у пацієнтів із РА між наявністю езофагеальних ускладнень, з одного боку, та відчуттям сухості у роті ($Q=0,386$), наявністю неповного зубного ряду ($Q=0,718$), проявами глоситу/стоматиту ($Q=0,695$) — з іншого.

При оцінці стану салівації встановлено, що темп базальної та стимульованої салівації у хворих на РА був нижчим за такий у осіб групи контролю. Слід зауважити, що в жодному випадку у обстежених осіб зменшення стимульованої секреції слини не дося-

гало показника, характерного для синдрому Шегрена — 0,1 мл/хв. У хворих основної групи досліджувані сіалометричні показники були нижчі за аналогічні у пацієнтів групи порівняння (табл. 1). Зазначений факт свідчив, що езофагеальні ускладнення у хворих на РА відбуваються на тлі більш вираженого гіпосаліваційного стану.

Таблиця 1
Стан салівації обстежених осіб, мл/хв ($M \pm m$)

Салівація, мл/хв	Група обстежених та кількість хворих		
	основна (n=99)	порівняння (n=50)	контрольна (n=20)
Базальна	0,24±0,006*,**	0,30±0,007***	0,38±0,015
Стимульована	1,70±0,033*,**	1,98±0,046***	3,01±0,217

У табл. 1 і 2: відмінності вірогідні при порівнянні з аналогічним показником осіб: *групи контролю ($t=9,580$; $p<0,001$); **групи порівняння ($t=6,03$; $p<0,001$); ***групи контролю ($t=5,484$; $p<0,001$); *групи контролю ($t=11,740$; $p<0,001$); **групи порівняння ($t=4,792$; $p<0,001$); ***групи контролю ($t=7,417$; $p<0,001$).

При оцінці порушень саліваційної функції залежно від активності імунізаційного процесу у хворих на РА основної групи виявлено зменшення темпу слиновиділення з підвищенням активності РА (табл. 2). Такі результати відображали імунізаційний генез саліваційної дисфункції у обстежених пацієнтів. На користь цієї тези також свідчила наявність негативного кореляційного зв'язку помірної сили між вмістом ФНП- α (надпотужний прозапальний цитокін, що відображає активність імунізаційного процесу) і темпом базальної ($r=-0,41$) та стимульованої ($r=-0,36$) салівації.

Таблиця 2
Стан салівації та вміст ФНП- α у сироватці крові хворих на РА основної групи залежно від активності основного захворювання ($M \pm m$)

Показник	Ступені активності РА та кількість хворих		
	I (n=27)	II (n=53)	III (n=19)
Салівація, мл/хв			
базальна	0,28±0,010*,**	0,24±0,007***	0,20±0,011
стимульована	1,80±0,063*	1,69±0,044	1,59±0,074
Вміст ФНП- α , нг/л	86,0±2,10 [§] ,**	92,9±1,79 ^{§§}	101,7±2,55

Визначення кількості функціонуючих МСЗ проведено у 72 хворих на РА основної групи та у 41 пацієнта з РА групи порівняння. Результати підрахунку свідчать, що кількість активних залоз у хворих основної групи ($17,0 \pm 0,22$ МСЗ) була меншою ($t=2,622$; $p=0,010$) за аналогічний показник у пацієнтів групи порівняння ($18,0 \pm 0,28$ МСЗ) та осіб контрольної групи ($19,0 \pm 0,49$ МСЗ; $t=3,841$; $p<0,001$).

В основній групі хворих на РА досліджено залежність між змінами кількості МСЗ та ступенем активності РА (рис. 2).

Виявлено достовірні відмінності між кількістю МСЗ у хворих на РА основної групи I ступеня активності та III ступеня активності ($t=2,658$; $p=0,01$). Зменшення кількості функціонально активних МСЗ при підвищенні активності ревматичного захворювання свідчило про значення запального процесу в формуванні подібного патологічного стану. Локальним механізмом інактивації МСЗ є фокальний сіаладеніт, наявний у 80% хворих на РА (Helenius L.M.J. et al., 2001).

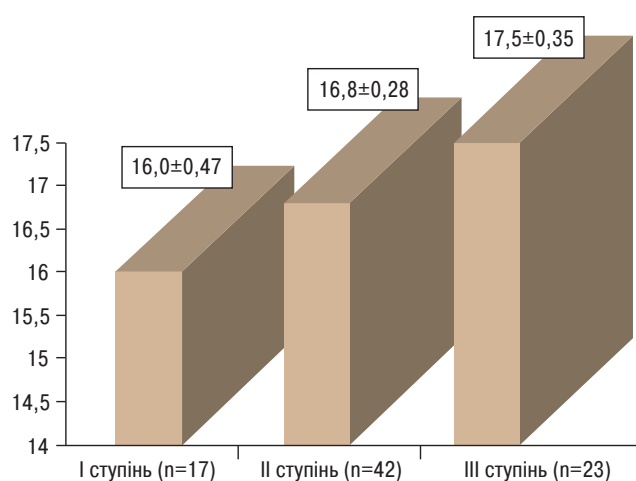


Рис. 2. Кількість МСЗ у хворих на РА основної групи залежно від ступеня активності РА ($M \pm m$)

Наявність саліваційних розладів при РА слід враховувати у клінічній практиці. Прояви гіпосалівації (стоматит, глосит) можуть обмежувати застосування певних лікарських засобів базисної терапії РА, таких як метотрексат, сульфасалазин, препарати золота, азатіоприн, для яких ураження ротової порожнини є одним із побічних ефектів (Свінціцький А.С. та співавт., 2006; Коваленко В.Н., Вікторов А.П. (ред.), 2009). Внаслідок цього неповноцінна базисна терапія ревматологічної патології не справлятиме очікуваного хворобомодифікуючого ефекту. Окрім цього, недостатньо якісна механічна обробка їжі внаслідок нестачі зубів на тлі гіпосалівації сприятиме контактному ушкодженню верхніх відділів травного тракту (ротова порожнина, стравохід) та формуванню додаткових позасуглобових проявів основного захворювання.

ВИСНОВКИ

Саліваційні розлади у хворих на РА відбуваються у вигляді гіпосалівації, яка має генералізований характер: знижується темп як базальної, так і стимульованої фази цього процесу, зменшується кількість функціонально активних МСЗ. Виступаючи в ролі позасуглобового прояву РА, саліваційні розлади сприяють виникненню езофагеальних уражень, тобто постають як аграватор у патогенезі «вісцералізації» основного захворювання. Поряд із цим експресивність гіпосалівації у хворих на РА з езофагеальними ускладненнями зростає в міру підвищення активності основного захворювання. Отже, гіпосалівацію, певною мірою, можна вважати клінічним маркером агресивного перебігу РА, ускладненого ураженнями стравоходу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Барановский А.Л. (2002) Сухость в полости рта. Consilium Provisorum, 8: 22–24.
- Коваленко В.Н., Вікторов А.П. (ред.) (2009) Компендиум — лекарственные препараты. В 2 т. Морион, Киев, 2224 с.
- Свінціцький А.С., Яременко О.Б., Пузанова О.Г. та ін. (2006) Ревматичні хвороби та синдроми. Книга-плюс, Київ, 680 с.
- Фоломеева О.М. (2008) К проблеме определения внесуставных проявлений ревматоидного артрита. Науч.-практ. ревматол., 2: 74–82.

- Campisi G., Lo Russo L., Di Liberto C. et al.** (2008) Saliva variations in gastro-oesophageal reflux disease. *J. Dent.*, 36(4): 268–271.
- Helenius L.M.J., Hietanen J.H., Helenius I. et al.** (2001) Focal sialadenitis in patients with ankylosing spondylitis and spondyloarthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis or mixed connective tissue disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 60: 744–749.
- Ivanovski K., Naumovski V., Kostadinova M. et al.** (2012) Xerostomia and salivary levels of glucose and urea in patients with diabetes. *Prilozi*, 33(2): 219–229.
- Jensen J.L., Uhlig T., Kvien T.K. et al.** (1997) Characteristics of rheumatoid arthritis patients with self-reported sicca symptoms: evaluation of medical, salivary and oral parameters. *Oral Diseases*, 3(4): 254–261.
- Kobak S., Oksel F., Aksu K. et al.** (2013) The frequency of sicca symptoms and Sjögren's syndrome in patients with systemic sclerosis. *Int. J. Rheum Dis.*, 16(1): 88–92.
- Kumar P., Mastan K.M.K., Chowdhary R. et al.** (2012) Oral manifestations in hypertensive patients: A clinical study. *J. Oral. Maxillofac. Pathol.*, 16(2): 215–221.
- Nonzee V., Manopatanakul S., Khovidhunkit S.O.** (2012) Xerostomia, hyposalivation and oral microbiota in patients using antihypertensive medications. *J. Med. Assoc. Thai.*, 95(1): 96–104.
- Orellana M.F., Lagravère M.O., Boychuk D.G. et al.** (2006) Prevalence of xerostomia in population-based samples: a systematic review. *J. Public. Health Dent.*, 66(2): 152–158.
- Volter F., Fain O., Mathieu E. et al.** (2004) Esophageal Function and Sjögren's Syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*, 49(2): 248–253.

ГИПОСАЛИВАЦИЯ — КЛИНИЧЕСКИЙ МАРКЕР И АГРАВАТОР ТЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА, ОСЛОЖНЕННОГО ПОРАЖЕНИЕМ ПИЩЕВОДА

А.А. Заздравнов, А.Б. Андруша

Резюме. В статье рассмотрены особенности саливаторных расстройств у больных ревматоидным артритом (РА), их роль в патогенезе эзофагеальных осложнений. Обследованы 149 больных РА, из которых у 99 были осложнения со стороны пищевода. Во всех случаях патология пищевода была диагностирована не ранее чем через 1 год после установления диагноза РА. Статистическая обработка результатов обследования выявила положительную ассоциативную связь между наличием эзофагеальных осложнений, с одной стороны, и ощущением сухости во рту, наличием неполного зубного ряда, проявлениями глоссита/стоматита — с другой. Установлена зависимость между выраженностью гипосаливации и наличием поражений пищевода у больных РА. Выявлено уменьшение количества функционально активных малых слюнных желез у больных РА при наличии эзофагеальных осложнений по сравнению с пациентами с РА, но без патологии пищевода. Показано, что темп слюноотделения и количество функционально активных малых слюнных желез уменьшается при повышении активности РА.

Сделан вывод, что гипосаливация у больных РА, осложненным патологией пищевода, является фактором, отягощающим течение ревматического заболевания, участвует в формировании внесуставных проявлений РА и отображает активность патологического процесса.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, гипосаливация, слюнные железы, патология пищевода, внесуставные проявления, патогенез.

HYPOSALIVATION IS A CLINICAL MARKER AND AGRAVATOR OF COURSE OF RHEUMATOID ARTHRITIS COMPLICATED BY LESION OF THE ESOPHAGUS

A.A. Zazdravnov, A.B. Andrusha

Summary. The article describes the features of salivatory disorders in patients with rheumatoid arthritis (RA), their role in the pathogenesis of esophageal complications. 149 patients with RA, of whom 99 had esophageal complications were examined. In all cases, the pathology of the esophagus was diagnosed no earlier than 1 year after the diagnosis of RA. Statistical processing of the results of this investigation revealed a positive association between the presence of esophageal complications on the one hand and the xerostomia, the presence of incomplete dentition, manifestations glossitis/stomatitis — on the other. It was established relationship between the level of hyposalivation and the presence of lesions of the esophagus in patients with RA. The number of functionally active minor salivary glands in patients with RA decreased in the presence of esophageal complications compared with patients with RA, but without abnormalities of the esophagus. The rate of salivation and the number of functionally active minor salivary glands decreased with an increase in the activity of RA. The conclusion was that hyposalivation in patients with RA and esophageal complications reflects the activity of the pathological process and is an aggravating factor. Hyposalivation involved in the formation of extra-articular manifestations of RA.

Key words: rheumatoid arthritis, hyposalivation, salivary gland pathology of the esophagus, extra-articular manifestations, pathogenesis.

Адреса для листування:

Заздравнов Андрій Анатолійович
61015, Харків, пров. Внуківський, 10
Харківський національний медичний
університет, кафедра загальної практики —
сімейної медицини та внутрішніх хвороб