



А. А. Заздравнов

Харківський національний медичний університет

Ерозивний езофагіт та гіпосалівація у хворих на ревматоїдний артрит: патогенетичний зв'язок

Мета — встановити зв'язок між станом салівації та наявністю і ступенем тяжкості ерозивного езофагіту у хворих на ревматоїдний артрит (РА).

Матеріали та методи. Обстежено 102 хворих на РА, перебіг якого у 52 пацієнтів був ускладнений ерозивним езофагітом. За результатами езофагогастроскопії виділено дві групи: 52 хворих мали ерозивний езофагіт (основна група), у решти пацієнтів ендоскопічних ознак патології стравоходу не виявлено (група порівняння). Всім хворим проведено сіалометрію (базальну та стимульовану). Кількість функціонуючих малих слинних залоз підраховували за допомогою забарвлення 1 % водним розчином метиленового синього.

Результати. Встановлено, що при РА зменшується кількість активних малих слинних залоз. Відзначено нижчі показники базальної та стимульованої салівації у хворих на РА, ускладнений ерозивним езофагітом, порівняно з пацієнтами з РА без ознак ураження стравоходу та здоровими особами.

Висновки. Перебіг ерозивного езофагіту у хворих на РА супроводжується залученням до патологічного процесу власних залоз слизової оболонки стравоходу з розвитком їх секреторної недостатності.

Ключові слова: ерозивний езофагіт, ревматоїдний артрит, гіпосалівація, патогенез, діагностика.

Ерозивний езофагіт належить до захворювань травного тракту, які виникають насамперед унаслідок дисбалансу між чинниками захисту та агресії. В системі езофагопротекції важливе місце посідає кліренс слини (об'ємний та хімічний), завдяки якому відбувається «промивання» стравоходу, ініціюється його перистальтика, нейтралізуються хімічно-активні речовини. Загальний об'єм слини, органічні та неорганічні сполуки, які містяться у ній, забезпечують протективні властивості цієї біологічної рідини в преепітеліальному захисті стравоходу. Саліваційний дефіцит, як кількісний (зменшення кількості секрету), так і якісний (зменшення вмісту білка, мікроелементів, ростових факторів, бікарбонатів тощо), призводить до втрати буферної функції слини, порушення захисних механізмів слизової оболонки стравоходу, фізіологічного перебігу регенераторно-репаративних процесів. В умовах гіпосалівації пригнічується індукована ковтанням первинна перистальтика органа, внаслідок

чого збільшується тривалість контакту слизової оболонки з харчовими продуктами, кислим або лужним ензимвмісним рефлюктом, медичними препаратами (зокрема ульцерогенними). Ступінь ушкодження стравоходу і частота виникнення езофагеальних симптомів визначаються тривалістю експозиції агресивних субстанцій [2].

Ревматичні захворювання часто супроводжуються гіпосаліваційними станами. Так, відчуття сухості в роті, основна клінічна ознака гіпосалівації, турбує 96–100 % пацієнтів з хворобою Шегрена [1], 75 % — із системним червоним вовчаком [8], 71,2 % — із системною склеродермією [5]. Крім того, 94 % хворих на системну склеродермію пред'являють езофагеальні скарги, які зазвичай рефрактерні до медикаментозної терапії [13]. Такі специфічні для ураження стравоходу симптоми, як печія та дисфагія, спостерігаються у 13–50 % пацієнтів із системним червоним вовчаком [15]. При хворобі Шегрена ознаки ураження стравоходу виявляються у 80 % пацієнтів [7]. У 50–65 % хворих на ревматоїдний ар-

трит (РА) мають місце ксеростомія, порушення оптимального складу слини і втрата її буферної функції [4, 14]. Ми припустили існування зв'язку між гіпосаліваторним станом та запально-ерозивним ураженням стравоходу у хворих на РА.

Мета роботи — встановити зв'язок між станом саливації та наявністю і ступенем тяжкості ерозивного езофагіту у хворих на ревматоїдний артрит.

Матеріали та методи

Обстежено 102 хворих на РА, які пред'являли специфічні «езофагеальні» скарги (печія, відрижка, дисфагія). В усіх випадках появу скарг відзначено через кілька років після встановлення діагнозу РА. Всім пацієнтам проведено езофагогастроскопію. 52 хворих мали ерозивний езофагіт (основна група), а у решти пацієнтів ендоскопічних ознак патології стравоходу не виявлено (група порівняння). Вік хворих основної групи — $(49,0 \pm 1,19)$ року, групи порівняння — $(49,4 \pm 1,44)$ року. В основній групі та групі порівняння переважали — відповідно 82 (82,8%) і 42 (84%). Тривалість анамнезу РА в основній групі становила в середньому $(8,70 \pm 0,36)$ року, в групі порівняння — $(8,10 \pm 0,37)$ року. В основній групі ревматоїдний фактор виявлено у 77,8% хворих, у групі порівняння — у 78,0%. Таким чином, за основними ознаками групи пацієнтів були порівнянними.

Усім хворим проведено сіалометрію (базальну та стимульовану). Стан базальної саливації досліджували вранці натще. Чищення зубів проводили не пізніше ніж за годину до сіалометрії. Стан стимульованої саливації вивчали за допомогою механічної стимуляції при жуванні парафіну впродовж 2 хв. Вибір як стимулятора механічного (хімічно інертного) агента зумовлений тим фактом, що індукована секреція слини часто

залежить від особистісних реакцій на стимул, неоднаково виявляючись при дії хімічних (зазвичай органічних кислот) подразників. Кількість функціонуючих малих слинних залоз (МСЗ) підраховували за допомогою забарвлення 1% водним розчином метиленового синього. За 20 хвилин до підрахунку проводили стимуляцію слиновиділення 1% розчином пілокарпіну (8 краплин внутрішньо). Функціонуючі слинні залози підраховували в межах рамки розміром 2×2 см, накладеної на поверхню слизової оболонки нижньої губи.

Отримані результати порівнювали з аналогічними показниками 20 практично здорових осіб відповідного віку (група контролю).

Статистичну обробку проводили методами параметричної статистики з обрахуванням величини (M) та похибки середньої арифметичної (m). Вірогідність розбіжностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез дорівнював 0,05.

Результати та обговорення

При оцінці вираженості ендоскопічних ознак ерозивного езофагіту (згідно з критеріями Лос-Анджелеської класифікації) виявлено, що 40,4% хворих на РА мали високі ступені тяжкості (C і D). Ці дані значно перевищують частоту рефлюксного езофагіту при класичній гастроезофагеальній рефлюксній хворобі (ГЕРХ) (табл. 1).

Ще однією виявленою особливістю ерозивного езофагіту ступенів C і D у обстежених хворих було поширення ерозій в проксимальному напрямку за межі нижнього стравохідного сфінктера.

При дослідженні стану базальної та стимульованої саливації встановлено, що ерозивний езофагіт у хворих на РА асоціювався з вираженішими виявами саливаторної дисфункції (табл. 2).

Таблиця 1. Частота виявлення певних ступенів ерозивного езофагіту (Лос-Анджелеська класифікація), %

Дослідження	A	B	C	D
Рефлюкс-езофагіт при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі				
A. Nagahara та співавт. [9] (n = 123)	61,8	28,6	7,5	1,5
A. Sharifi та співавт. [10] (n = 283)	77,0	18,0	3,2	1,8
N. R. Ha та співавт. [3] (n = 292)	74,0	20,9	4,5	0,7
J. Labentz та співавт. [6] (n = 1377)	32,5	44,4	18,6	4,6
Ерозивний езофагіт при ревматоїдному артриті				
Власні дані (n = 52)	28,8	30,8	25,0	15,4

Таблиця 2. Показники саліваторної функції ($M \pm m$), мл/хв

Показник	Основна група (n = 52)	Група порівняння (n = 50)	Група контролю (n = 20)
Базальна саливація	0,22 ± 0,009*	0,30 ± 0,007**	0,38 ± 0,015
Стимульована саливація	1,59 ± 0,047#	1,98 ± 0,046##	3,01 ± 0,217

Примітка. * Статистично значуща різниця щодо групи порівняння ($t=7,016$; $p<0,001$) та групи контролю ($t=9,147$; $p<0,001$).

** Статистично значуща різниця щодо групи контролю ($t=4,832$; $p<0,001$).

Статистично значуща різниця щодо групи порівняння ($t=5,930$; $p<0,001$) та групи контролю ($t=6,395$; $p<0,001$).

Статистично значуща різниця щодо групи контролю ($t=4,643$; $p<0,001$).

Таблиця 3. Стан саливації у хворих на РА основної групи залежно від ступеня тяжкості ерозивного езофагіту ($M \pm m$), мл/хв

Показник	A (n = 15)	B (n = 16)	C (n = 13)	D (n = 8)
Базальна саливація	0,23 ± 0,018	0,22 ± 0,018	0,24 ± 0,017	0,21 ± 0,021
Стимульована саливація	1,71 ± 0,097	1,57 ± 0,099	1,72 ± 0,072	1,57 ± 0,141

Виявлено достовірно нижчі показники базальної та стимульованої саливації у хворих на РА, ускладнений ерозивним езофагітом, порівняно з пацієнтами без ознак ураження стравоходу та осіб з групи контролю. У пацієнтів групи порівняння темп базальної і стимульованої саливації також був вірогідно нижчим, ніж у здорових осіб. Такі дані свідчать про системний характер саліваторної дисфункції у хворих на РА, яка при досягненні певних критичних величин створювала передумови для виникнення ерозивного езофагіту. В жодному випадку зменшення стимульованої секреції слини не досягало показника, характерного для синдрому Шегрена, — у 1,5 мл/15 хв.

Достовірних відмінностей ($p > 0,05$) між показниками базальної та стимульованої саливації у хворих на РА з ерозивними езофагеальними ушкодженнями залежно від ступеня тяжкості ерозивного езофагіту не виявлено (табл. 3).

Отримані результати свідчили про те, що в умовах саліваторної гіпофункції, коли страждає преепітеліальна ланка езофагопротекції, відбувається лише ініціація процесів ушкодження слизової оболонки стравоходу. Подальше прогресування деструктивних процесів, імовірно, визначається іншими механізмами, відповідальними за епітеліальну та постепітеліальну ланки езофагеального захисту.

Визначення кількості функціонуючих МСЗ проведено у 47 хворих основної групи та у 35 групи порівняння. Не виявлено достовірних змін у кількості МСЗ у хворих з ерозивним езофагітом — $16,9 \pm 0,32$ порівняно з пацієнтами без ендоскопічних ознак ураження стравоходу — $17,1 \pm 0,30$. Кількість МСЗ у пацієнтів обох груп

була значно меншою за показник норми (21 на 2 см^2). МСЗ не відіграють значної ролі в продукуванні слини — вони секретують не більше ніж 8% від загального добового об'єму. Проте їх внесок в якісний склад слини надзвичайно важливий, адже МСЗ є основним джерелом імуноглобулінів та глікопротеїнів, речовин, які визначають цитопротективні властивості слини [11, 12]. Таким чином, якісна неповноцінність слини при РА спричиняється її дефіцитом; поєднання цих двох негативних факторів формує підґрунтя для виникнення ерозивного езофагіту.

Цікавим, але очікуваним був той факт, що при дослідженні біопсійного матеріалу у хворих на РА основної групи завжди спостерігали залучення до патологічного процесу власних залоз слизової оболонки стравоходу з їх секреторною недостатністю (рисунок). Власні залози стравохо-

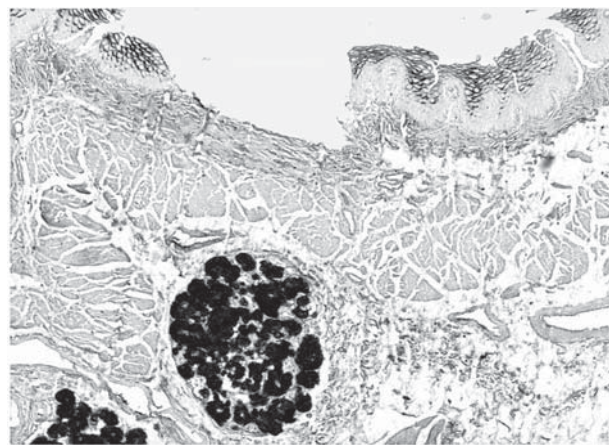


Рисунок. Ерозивний езофагіт, вогнищеве зниження секреції слизу. Забарвлення PAS-реакцією. $\times 30$

ду гістоморфологічно та функціонально подібні до слинних залоз, і виявленій патологічній паралелізм свідчив про універсальність та подібність механізмів пригнічення секреторної активності слизових оболонок ротової порожнини і стравоходу.

Висновки

Таким чином, саливаційна дисфункція у хворих на РА з ерозивним езофагітом має генералізований характер і виявляється зниженням базальної та стимульованої саливації при зменшен-

ні кількості малих слинних залоз. Кількісний (об'ємний) та якісний саливаторний дефіцит погіршує стан преепітеліальної ланки езофагопротекції і створює умови для альтеративних уражень слизової оболонки стравоходу. Перебіг ерозивного езофагіту у хворих на РА супроводжується залученням до патологічного процесу власних залоз слизової оболонки стравоходу з розвитком їх секреторної недостатності. Подальше прогресування ерозивно-деструктивних процесів відбувається в умовах гіпосаливації, проте не визначається нею.

Список літератури

1. Симонова М.В., Раденская-Лоповок С.Г. Поражение слюнных желез при синдроме и болезни Шегрена. Диагноз. Дифференциальный диагноз: Практик. рекомендации для врачей-стоматологов. — М.: НИИ ревматологии РАМН, 2010. — 149 с.
2. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Ивашкин В.Т. Нарушения пищевода клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2012. — Т. 21, № 2. — С. 14–21.
3. Ha N. R., Lee H. L., Lee O. Y. et al. Differences in clinical characteristics between patients with non-erosive reflux disease and erosive esophagitis in Korea // J. Korean Med. Sci. — 2010. — N 25. — P. 1318–1322.
4. Jensen J. L., Uhlig T., Kvien T. K., Axell T. Characteristics of rheumatoid arthritis patients with self-reported sicca symptoms: evaluation of medical, salivary and oral parameters // Oral Dis. — 1997. — Vol. 3 (4). — P. 254–261.
5. Kobak S., Oksel F., Aksu K., Kabasakal Y. The frequency of sicca symptoms and Sjögren's syndrome in patients with systemic sclerosis // Int. J. Rheum. Dis. — 2013. — Vol. 16 (1). — P. 88–92.
6. Labentz J., Armstrong D., Lauritsen K. Esomeprazole 20 mg vs. pantoprazole 20 mg for maintenance therapy of healed erosive oesophagitis: results from the EXPO study Esomeprazole 20 mg vs. pantoprazole 20 mg for maintenance therapy of healed erosive oesophagitis: results from the EXPO study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 22. — P. 803–811.
7. Mandl T., Ekberg O., Wollmer P. et al. Dysphagia and dysmotility of the pharynx and oesophagus in patients with primary Sjögren's syndrome // Scand. J. Rheumatol. — 2007. — Vol. 36 (5). — P. 394–401.
8. Mortazavi H., Baharvand M., Movahhedian A. Xerostomia due to systemic disease: A Review of 20 conditions and mechanisms // Ann. Med. Health Sci. Res. — 2014. — Vol. 4 (4). — P. 503–510.
9. Nagahara A., Suzuki T., Nagata N. et al. A multicentre randomised trial to compare the efficacy of omeprazole versus rabeprazole in early symptom relief in patients with reflux esophagitis // J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 49 (12). — P. 1536–1547.
10. Sharifi A., Dowlatshahi S., Moradi Tabriz H. et al. The prevalence, risk factors, and clinical correlates of erosive esophagitis and barrett's esophagus in iranian patients with reflux symptoms // Gastroenterol. Res. Pract. — 2014. — doi: 10.1155/2014/696294. Epub 2014 Mar 17.
11. Shern R. J., Fox P. C., Cain J. L., Li S. H. A method for measuring the flow of saliva from the minor salivary glands // J. Dent. Res. — 1990. — Vol. 69. — P. 1146–1149.
12. Ankita Tandon, Narendra Nath Singh, Gadiputi Sreedhar. Minor salivary glands and dental caries: Approach towards a new horizon // J. Nat. Sci. Biol. Med. — 2013. — Vol. 4 (2). — P. 364–368.
13. Thoua N. M., Bunce C., Brough G. et al. Assessment of gastrointestinal symptoms in patients with systemic sclerosis in a UK tertiary referral centre // Rheumatology. — 2010. — Vol. 49. — P. 1770–1775.
14. Uhlig T., Kvien T. K., Jensen J. L., Axell T. Sicca symptoms, saliva and tear production, and disease variables in 636 patients with rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 1999. — Vol. 58. — P. 415–422.
15. Witt M., Zecher D., Anders H. J. Gastrointestinal manifestations associated with systemic lupus erythematosus // Eur. J. Med. Res. — 2006. — Vol. 11 (6). — P. 253–260.

А. А. Заздравнов

Харьковский национальный медицинский университет

Эрозивный эзофагит и гипосаливация у больных ревматоидным артритом: патогенетическая связь

Цель — установить связь между состоянием саливации и наличием и степенью тяжести эрозивного эзофагита у больных ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. Обследовано 102 больных РА, течение которого у 52 пациентов было осложнено эрозивным эзофагитом. По результатам эзофагогастроскопии выделены две группы: 52 больных

имели эрозивный эзофагит (основная группа), у остальных пациентов эндоскопических признаков патологии пищевода не выявлено (группа сравнения). Всем больным проведена сиалометрия (базальная и стимулированная). Количество функционирующих малых слюнных желез подсчитывали с помощью окраски 1 % водным раствором метиленового синего.

Результаты. Установлено, что при РА уменьшается количество активных малых слюнных желез. Отмечено более низкие показатели базальной и стимулированной саливации у больных РА, осложненным эрозивным эзофагитом, по сравнению с пациентами с РА без признаков поражения пищевода и здоровыми лицами.

Выводы. Течение эрозивного эзофагита у больных РА сопровождается вовлечением в патологический процесс собственных желез слизистой оболочки пищевода с развитием их секреторной недостаточности.

Ключевые слова: эрозивный эзофагит, ревматоидный артрит, гипосаливация, патогенез, диагностика.

A. A. Zazdravnov

Kharkiv National Medical University

Erosive esophagitis and hyposalivation in patients with rheumatoid arthritis: pathogenetic link

Objective — to establish relationship of the salivation status and presence and degree of severity of the erosive esophagi in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. Evaluations involved 102 RA patients, from them the RA course was complicated with erosive esophagitis in 52 subjects. Based on the esophagogastroscopy results, two groups were isolated: 52 patients had erosive esophagitis (main group), the rest of patients did not show the endoscopic signs of the esophageal pathology (comparison group). All patients were undergone sialometry (baseline and stimulated). The number of functioning small salivary glands was calculated with the use of staining with 1 % aqueous methylene blue.

Results. It has been established that the number of active small salivary glands decreases in patients with RA. It was found lower rates of basal and stimulated salivation in patients with RA, complicated by erosive esophagitis compared with patients with RA without any signs of esophageal lesions and healthy individuals.

Conclusions. The course of erosive esophagitis in RA patients was accompanied with involvement of mucus-secreting esophageal glands in the pathological process with the development of their secretory failure.

Key words: erosive esophagitis, rheumatoid arthritis, hyposalivation, pathogenesis, diagnosis.

Контактна інформація

Заздравнов Андрій Анатолійович, д. мед. наук, проф. кафедри
61015, м. Харків, пров. Внуківський, 10

Тел. (57) 733-17-00. E-mail: fammed@rambler.ru

Стаття надійшла до редакції 26 травня 2015 р.