



А.А. Заздравнов

Харківський національний медичний університет

Гістоморфологічна характеристика уражень стравоходу у хворих на ревматоїдний артрит, ускладнений гастроєзофагеальним рефлюксом

Ключові слова

Ревматоїдний артрит, гастроєзофагеальний рефлюкс, ерозивний езофагіт, морфологія, гістологія.

Ревматоїдний артрит (РА) — це системне захворювання, яке характеризується прогресивною дезорганізацією сполучної тканини, в основі якої лежать глибокі імунопатологічні зміни з елементами автоагресії. Невпинне прогресування патологічного процесу не лише зумовлює функціональну недостатність опорно-рухового апарату, а й скорочує життя хворих. Незважаючи на певні успіхи в дослідженні патогенезу, впровадження нових класів препаратів, стабілізація захворювання залишається складним завданням, розв'язання якого значною мірою залежить від наявності та експресивності системних виявів захворювання.

Ураження травного каналу є частим позасуглобовим виявом РА, яке виявляють у 89 % хворих [1]. Зазвичай формування ерозивно-виразкових ушкоджень травного каналу пов'язують з ульцерогенним впливом протизапальних препаратів, рідше — з виявами системного імунозапального процесу. Переважна більшість досліджень в цьому напрямі присвячена вивченню ураження шлунка, яке виявляється гастритом з явищами васкуліту й системної дезорганізації сполучної тканини в слизовій оболонці шлунка [1]. Між тим, найпоширенішою гастроентерологічною патологією на сьогодні є гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) [4]. Діагноз ГЕРХ — насамперед клінічний, і більшість хворих не мають ендоскопічних ознак захворювання [8, 10, 11]. Печія, основна клінічна ознака ГЕРХ, спостері-

гається серед хворих на РА в 2,4 разу частіше, ніж у популяції [2]. Отже, у хворих на РА слід очікувати як певних специфічних передумов для формування ГЕРХ, так і особливостей гісто-морфологічних змін слизової оболонки стравоходу.

Мета роботи — дослідити особливості гісто-морфологічних змін слизової оболонки стравоходу у хворих на РА, ускладнений ГЕРХ.

Матеріали та методи

Дослідження проводили з урахуванням принципів Good Clinical Practice (GCP), заснованих на Гельсінкській декларації Всесвітньої медичної асоціації.

Обстежено 102 пацієнти з РА, ускладненим ГЕРХ. Тривалість РА в середньому становила ($11 \pm 5,7$) року, ГЕРХ — ($5,5 \pm 2,7$) року. В усіх випадках ГЕРХ було діагностовано після РА. Лікування РА включало базисну (переважно метотрексат, рідше — амінохінолінові похідні, в окремих випадках — лефлуномід) та протизапальну терапію (переважно диклофенак, рідше — мелоксикам, целекоксиб).

Діагноз РА встановлювали на підставі критеріїв Американської ревматологічної асоціації (1987), ГЕРХ — згідно з вимогами Монреальського консенсусу (2006). Забір біопсійного матеріалу проводили в ділянці нижнього стравохідного сфінктера на рівні Z-лінії та на 3–4 см вище за неї, а також у ділянках візуально зміненої слизової оболонки. Фіксацію біоптатів та виготовлення зрізів

виконували за загальноприйнятою методикою. Гістологічні препарати фарбували гематоксиліном та еозином і за методом ван Гізона.

Результати та обговорення

Згідно з Амстердамською класифікацією ГЕРХ (2001) виділяють три форми захворювання: неерозивну, до якої належать ГЕРХ без ознак езофагіту і катаральний рефлюкс-езофагіт; ерозивно-виразкову та її ускладнення: виразку і стриктуру стравоходу; стравохід Барретта (шлункова або кишкова метаплазія епітелію дистальної частини стравоходу). При аналізі ендоскопічної картини встановлено, що ерозивна форма ГЕРХ у хворих на РА траплялася значно частіше, ніж при класичному перебігу ГЕРХ (табл. 1).

Більш висока частота саме ерозивної ГЕРХ у хворих на РА, вочевидь, свідчить про наявність певного «альтеративного очікування» в слизовій оболонці стравоходу, зумовленого системним імунозапальним процесом. Незважаючи на відсутність відмінностей у клінічній симптоматиці між ерозивними та неерозивними формами ГЕРХ, прогноз при ерозивно-виразкових ураженнях стравоходу значно гірший. Вважається, що в більшості випадків неерозивна ГЕРХ не схильна до прогресування, тоді як ерозивна, за відсутності адекватного лікування, супроводжується ускладненнями і трансформується в стравохід Барретта [5].

При виявленні рефлюкс-езофагіту його ступінь тяжкості оцінювали за результатами ендоскопічного дослідження з використанням Лос-

Анджелеської класифікації (1998): ступінь А — один або більше дефектів слизової оболонки розміром менше ніж 5 мм, які розташовані між верхівками двох складок слизової оболонки; ступінь В — один або більше дефектів слизової оболонки розміром понад 5 мм, які розташовані між верхівками двох складок слизової оболонки; ступінь С — один або більше дефектів слизової оболонки, які поширюються на дві складки або більше слизової оболонки, але охоплюють менше ніж 75 % обводу стравоходу; ступінь D — один або більше дефектів слизової оболонки, які поширюються більше ніж на 75 % обводу стравоходу.

При оцінці вираженості ендоскопічних ознак ерозивного езофагіту у хворих на РА встановлено, що майже 40 % з них мали високий ступінь тяжкості (С і D), що значно перевищує аналогічний показник при класичній ГЕРХ (табл. 2).

Велика частка ерозивного езофагіту (особливо його тяжких форм) у структурі ГЕРХ у хворих на РА потребує особливої уваги до таких пацієнтів й позитивного призначення інгібіторів протонної помпи у великих дозах без використання тактики step-down. У разі неадекватної терапії відбувається реепітелізація ерозій і виразок стравоходу в багатошаровому пласкому епітелії. При цьому має місце посилення проліферації і порушення диференціювання клітин, що може призводити до дисплазії, а в подальшому — до раку стравоходу. За гістологічною будовою 90 % форм раку стравоходу є пласкоклітинними, тому процеси, які спричиняють порушення диференціювання пласких клітин, потребують ретельного клінічного спос-

Таблиця 1. Частота виявлення ерозивної та неерозивної форм ГЕРХ

ГЕРХ	Популяційні дослідження (класична ГЕРХ)			Власні дані (РА, ускладнений ГЕРХ)
	M.S. Rosaida, K.L. Goh [11]	J. Ronkainen та співавт. [10]	N.R. Ha та співавт. [8]	
Неерозивна, %	65,5	62,2	63,1	46
Ерозивна, %	34,5	38,8	37,3	54
Разом	388	400	792	102

Таблиця 2. Розподіл хворих на ерозивну форму ГЕРХ за ступенями тяжкості, %

Ступінь тяжкості	Популяційні дослідження (ерозивний езофагіт у межах ГЕРХ)			Власні дані (РА, ускладнений ерозивний езофагіт; n = 55)
	H.V. El-Serag та співавт. (n = 6709) [7]	J. Labentz та співавт. (n = 1377) [9]	N.R. Ha та співавт. (n = 292) [8]	
A	34	32,5	74,0	29,1
B	39	44,1	20,9	32,7
C	20	19,1	4,5	23,6
D	7	4,4	0,7	14,4

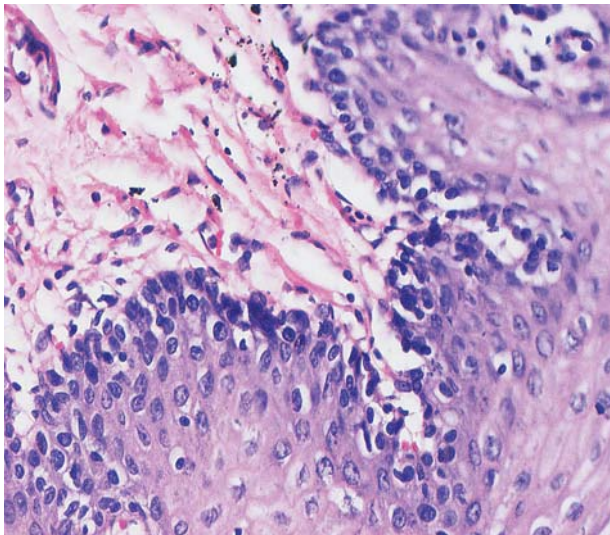


Рис. 1. Катаральний езофагіт. В епітелії видно поодинокі внутрішньоєпітеліальні лімфоцити, вогнищеві лімфо-гістіо-плазмоцитарні інфільтрати в стромі, вогнищевий каріорексис. Забарвлення гематоксиліном-еозином, $\times 150$

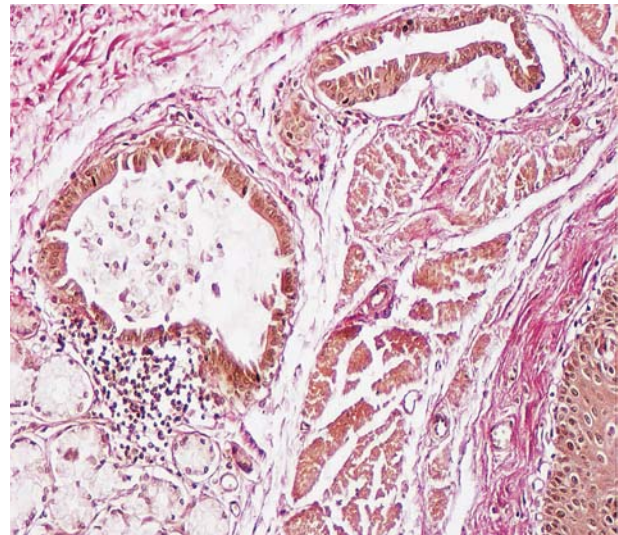


Рис. 2. Ерозивний езофагіт, вогнищеві запальні інфільтрати навколо вивідних проток залоз у підслизовому шарі. Вогнищевий початковий перигландулярний склероз. Забарвлення за ван Гізоном, $\times 75$

тереження з обов'язковим морфологічним контролем [3, 6]. Ще однією особливістю ерозивного езофагіту ступеня С і D у хворих на РА було поширення ерозій в проксимальному напрямку за межі ділянки нижнього стравохідного сфінктера. Вірогідної залежності між частотою виявлення ерозивного езофагіту та характером терапії РА не виявлено, що свідчило про системне імунозапальне ураження стравоходу.

При аналізі біоптатів стравоходу хворих на РА, ускладнений ГЕРХ, виявлено зміни, притаманні класичній ГЕРХ: ерозії, інтраєпітеліальна та субєпітеліальна лімфоплазмоцитарна, нейтрофільна та еозинофільна інфільтрація, гіперплазія базального шару, подовження сосочків, розшарування епітеліального шару та стоншення епітелію. Крім того, спостерігали зміни, характерні саме для РА: насамперед залучення до запального процесу мікроциркуляторного русла. Відзначено потовщення стінки судин з гомогенізацією та склеротичні зміни артеріол. Лімфоплазмоцитарна інфільтрація стромы при РА також була більш виражена (рис. 1).

В усіх випадках відзначали надлишковий розвиток сполучної тканини підслизового шару. В ділянках склерозу подекуди виявлялися фіброласти та зруйновані макрофаги. Інформативною гістологічною ознакою у хворих на РА, ускладнений ГЕРХ, були вогнищеві запальні інфільтрати, які оточували вивідні протоки стравохідних залоз з формуванням перигландулярного склерозу (рис. 2). У цілому кількість залоз була значно зменшена, вони були стиснуті сполучнотканинними утвореннями та лімфоплазмоцитарним інфільтратом.

Таким чином, формується хибне коло: гіперпродукція сполучної тканини при РА негативним чином впливає на кровообіг та іннервацію слизової оболонки стравоходу, створює ділянки з пригніченим репаративним потенціалом. Формування виразок на зміненій слизовій оболонці в умовах мікроциркуляторної недостатності посилює проліферацію сполучної тканини і подальшу структурну перебудову стінки стравоходу з прогресуванням тканинної (органної) гіпоксії. Крім цього, до системної гіперпродукції прозапальних цитокінів (при РА) додається локальна (при альтеративних змінах слизової оболонки стравоходу), внаслідок чого відбувається активація фіброblastів, які продукують основну речовину сполучної тканини.

Висновки

Отримані результати свідчать, що у хворих на РА ерозивні ураження стравоходу трапляються значно частіше, ніж при класичному перебігу ГЕРХ. Тяжкі ступені ерозивного езофагіту має понад третина пацієнтів з ерозивно-виразковою формою ГЕРХ на тлі РА. Аналіз біоптатів слизової оболонки стравоходу свідчить про багатofакторний механізм ураження стравоходу при РА, який включає системний імунозапальний процес, патологію мікроциркуляторного русла, проліферацію сполучної тканини, зменшення кількості стравохідних залоз.

У подальшому плануємо вивчити особливості ендоскопічної та гістологічної картини слизової оболонки стравоходу у хворих з іншими захворюваннями сполучної тканини.

Список літератури

- Басиева О.О., Гагагонова Т.М., Астахова З.Т. Состояние верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных ревматоидным артритом // Мед. вестн. Северного Кавказа.— 2007.— № 3.— С. 9—13.
- Вдовиченко В.І., Острогляд А.В., Денисюк Я.С. та ін. Поширеність гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби серед хворих ревматологічного профілю // Укр. тер. журн.— 2006.— № 4.— С. 65—67.
- Курик О.Г., Соловйова Г.А., Яковенко В.О. Морфологія гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби // Сучасна гастроентерол.— 2010.— № 2 (52).— С. 27—32.
- Ткач С.М., Передерий В.Г. Современные и перспективные подходы к ведению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, основанных на данных доказательной медицины // Сучасна гастроентерол.— 2010.— № 6 (56).— С. 96—107.
- Фадесенко Г.Д., Гриднев А.Е. Особенности эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология (тематический номер).— 2008.— 239.
- Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Черепянец Д.П., Поваляев А.В. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки.— М.: МЕДпресс-информ, 2008.— 192 с.
- El-Serag H.B., Johanson J.F. Risk factors for the severity of erosive esophagitis in Helicobacter pylori-negative patients with gastroesophageal reflux disease // Scand. J. Gastroenterol.— 2002.— Vol. 37(8).— P. 899—904.
- 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.
- 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.
- Ronkainen J., Aro P., Storskrubb T. et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: A Kalixanda study report // Scand. J. Gastroenterol.— 2005.— Vol. 40 (3).— P. 275—285.
- Rosaida M.S., Goh K.L. Gastro-oesophageal reflux disease, reflux oesophagitis and non-erosive reflux disease in a multi-racial Asian population: a prospective, endoscopy based study // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 2004.— Vol. 16 (5).— P. 495—501.

А.А. Заздравнов

Гистоморфологическая характеристика поражений пищевода у больных ревматоидным артритом, осложненным гастроэзофагеальным рефлюксом

Приведены результаты обследования 102 пациентов с ревматоидным артритом (РА), осложненным гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). На основании результатов эндоскопического исследования установлено, что у больных РА эрозивные поражения пищевода встречаются значительно чаще, чем при классическом течении ГЭРБ. Тяжелые степени эрозивного эзофагита выявляют более чем у трети пациентов с эрозивно-язвенной формой ГЭРБ на фоне РА. Результаты микроскопии биоптатов слизистой оболочки пищевода указывают на многофакторный механизм поражения пищевода при РА, включающий системный аутоиммунный процесс, патологию микроциркуляторного русла, пролиферацию соединительной ткани с формированием полей склерозирования, уменьшение количества пищеводных желез.

А.А. Zazdravnov

The histological and morphological features of esophagus injuries in patients with rheumatoid arthritis complicated by gastroesophageal reflux

The survey results of 102 patients with rheumatoid arthritis (RA) complicated by gastroesophageal reflux disease (GERD) are presented in the article. Based on the results of endoscopy it was found that patients with RA erosive lesions of the esophagus occur much more frequently than in patients with traditional GERD. Severe degree of erosive esophagitis identified more than a third of patients with erosive-ulcerative form of GERD on the background of RA. Analysis of biopsy specimens of esophageal mucosa indicates a multifactoriality of esophageal lesions in RA. This multifactoriality includes a systemic immune inflammation, the pathology of microcirculation, proliferation of connective tissue with the sclerosis areas formation of, reducing the number of esophageal glands.

Контактна інформація

Заздравнов Андрій Анатолійович, к. мед. н., доцент кафедри
61644, м. Харків, вул. Текстильна, 4
Тел. (57) 733-81-49. E-mail: fammed@rambler.ru

Стаття надійшла до редакції 26 квітня 2011 р.