

К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕЗЕ ПОРАЖЕНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Н.Г. Блудова

Луганский государственный медицинский университет

Ключевые слова: ревматоидный артрит, толстая кишка, проктосигмоидит.

При ревматоидном артрите (РА) в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы [5, 7, 10]. В литературе достаточно сведений о поражении легких, сердца, почек при РА, тогда как характер и частота поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при этом заболевании освещены недостаточно [1, 2]. Функции ЖКТ у больных РА чаще исследуют в целях изучения влияния лекарственных препаратов на слизистую оболочку кишечника, поскольку это основные повреждающие агенты. Однако многие исследователи показали, что повреждение кишечника — одно из проявлений системного поражения соединительной ткани у больных РА, а лекарственные препараты лишь усугубляют изменения стенки кишечника [3, 4, 6, 9]. Поэтому нам представляется интересным изучить биохимические показатели степени воспалительного процесса и функционального состояния иммунитета у больных РА с фиброскопически и морфологически подтвержденным хроническим диффузным проктосигмоидитом (ПС).

Цель работы — изучить патогенетические механизмы поражения толстой кишки у больных РА с позиции иммунных факторов воспаления.

Материалы и методы исследования

У 24 больных РА, лечившихся в ревматологическом отделении Луганской областной клинической больницы, было проведено ректороманоскопическое исследование. У всех их не наблюдалось клинических признаков колита. Среди них было 6 (25,0%) мужчин и 18 (75,0%) женщин в возрасте от 18 до 61 года, в среднем $(42,3 \pm 2,15)$ года. Длительность заболевания РА составляла от 4 до 18 лет, в среднем $(5,73 \pm 1,28)$ года. Первая степень активности патологического процесса установлена у 5 (20,8%) больных, II — у 12 (50,0%), III — у 7 (29,2%). Первая рентгенологическая стадия РА констатирована у 3 (12,5%) пациентов, II — у 10 (41,6%), III — у 8 (33,3%), IV — у 3 (12,5%). Серопозитивный вариант РА был у 19 (79,2%) больных. Системные проявления РА проявлялись у 83,4% больных, суставной счет был равен $(20,3 \pm 2,34)$ балла, индекс Ричи — $33,8 \pm 3,92$. Всем пациентам с макроскопическими изменениями слизистой оболочки толстой кишки воспалительного характера при ректороманоскопии (аппарат Ре-ВС-5) выполняли биопсию слизистой оболочки сигмовидной кишки на расстоянии 18–20 см от анального отверстия. Биоптаты фиксировали в 10% водном растворе формалина, забуференном по Ли, и заключали в парафин. Гистологические препараты

окрашивали гематоксилином и эозином, альциановым синим, а некоторые — пикрофуксином по Ван Гизону. Окуляр-микрометром измеряли толщину слизистой оболочки базальной мембраны покровного эпителия и высоту его. Для измерения относительной площади кишечных крипт использовали окулярную сетку Автандилова.

При фиброскопическом исследовании оценивали следующие изменения слизистой оболочки толстой кишки: 1) гипертрофию фолликулов; 2) отечность складок слизистой оболочки; 3) гиперемия слизистой оболочки кишечника; 4) сглаженность сосудистого рисунка; 5) гиперпродукцию слизи; 6) сухость слизистой оболочки кишечника; 7) расширение сосудов подслизистого слоя; 8) бледность слизистой оболочки сигмовидной кишки. При микроскопическом изучении биоптата слизистой оболочки толстой кишки оценивали следующие морфологические изменения: 1) ее отек; 2) уменьшение толщины; 3) снижение высоты покровного эпителия за счет уменьшения количества бокаловидных клеток; 4) снижение секреторной активности бокаловидных клеток; 5) уменьшение относительной площади кишечных крипт; 6) уровень лимфоплазматической инфильтрации слизистой оболочки и собственной ее пластинки; 7) наличие нейтрофилов в компонентах слизистой оболочки; 8) степень сужения просвета капилляров с гипертрофией эндотелиоцитов; 9) утолщение базальной мембраны сосудов. Степень фиброскопических (ФИ) и морфологических изменений (МИ) в биоптатах оценивали в баллах (от 0 до 3) и определяли по формуле: $(a + 2b + 3c) / (a + b + c + d)$, где a — количество случаев с признаком в 1 балл, b — количество случаев с признаком в 2 балла, c — 3 балла, d — без признака патологии.

Для оценки состояния клеточного иммунитета определяли субпопуляции лимфоцитов по кластерам детерминации CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD95 с использованием панели моноклональных антител к лейкоцитарным дифференцированным антигенам серии № 10-02-04 (Беларусь). Ревматоидный фактор и уровень С-реактивного белка определяли с использованием латекс-теста. Уровень IgM, IgG, IgA в сыворотке крови определяли прямым методом радиальной иммунодиффузии в агаре, по реакции преципитации по G. Mancini. Содержание ЦИК изучали осаждением полиэтиленгликолем (М6000).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью корреляционного, одно- и многофакторного дисперсионного ана-

лиза (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-6»). Для оценки использовали средние значения (M), их среднюю ошибку (m), коэффициент корреляции (r), коэффициент ранговой корреляции Кендела (τ_k), критерии Стьюдента (S), Фишера (F), Пирсона (χ^2), Брауна-Форсите (BF) и достоверность статистических показателей (P).

Результаты и их обсуждение

При ректороманоскопическом исследовании у 9 (37,5%) больных выявлены признаки ПС. Эти пациенты составили основную группу, остальные (15, или 62,5%) вошли в группу контроля.

При анализе влияния поражения кишечника на выраженность системного воспалительного процесса установлено достоверное увеличение содержания СРБ (F = 3,38; P = 0,035), ЦИК (F = 4,41; P = 0,015) в крови больных основной группы, а также СОЭ (F = 3,35; P = 0,036). В то же время содержание РФ, сиаловых кислот, серомукоида у больных основной группы существенно не отличалось от контроля.

Для оценки влияния этих показателей на тяжесть ПС проанализированы корреляционные связи степени макро- и микроскопических изменений с иммунными факторами воспаления у больных основной группы. При этом выявлены достоверные прямые взаимозависимости ФИ и МИ и концентрации ЦИК, СРБ и СОЭ у таких больных (табл. 1).

Как показали наши исследования, уровень IgM, IgG, IgA в основной группе был несколько выше, чем в контрольной, однако отличия не достоверны. Анализ популяций лимфоцитов в группе больных РА с поражением кишечника не выявил достоверных различий с этими показателями в контроле. Однако в группе больных с подтвержденным ПС определялась тенденция к увеличению количества Т-хелперов, Т-супрессоров, их соотношения, а также уровня В-лимфоцитов.

Был проведен анализ влияния предшествующей медикаментозной терапии на развитие ПС у больных РА. Все они получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Глюкокортикостероидные гормоны (ГКГ) назначали 22,22% больных основной группы и 20,0% больных контрольной

($\chi^2 = 0,642$; P = 0,423). Метотрексат принимали 77,8 и 73,3% больных соответственно ($\chi^2 = 1,687$; P = 0,194), сульфасалазин — 22,2% больных с ПС и 33,3% больных без такового ($\chi^2 = 1,279$; P = 0,258). Это свидетельствует об отсутствии значимых различий в использовании патогенетических средств лечения РА у больных обеих групп.

Нами проведен анализ зависимости показателей ФИ от способа введения препаратов. На ФИ не влияли частота и доза НПВП (BF = 2,197; P = 0,145), недельная доза метотрексата (BF = 0,577; P = 0,455), частота и суточная доза ГКГ (BF = 2,706; P = 0,113). Однако отмечается достоверно меньший ФИ у больных, принимавших сульфасалазин (BF = 4,679; P = 0,037).

При анализе отдельных морфологических признаков у больных с ПС оказалось, что многие элементы морфологической картины биоптата слизистой оболочки толстой кишки влияют на степень тяжести общего воспалительного процесса. Определяется достоверная взаимозависимость между содержанием СРБ в крови больных и утолщением базальной мембраны сосудов ($\tau_k = 0,612$; P = 0,02), наличием нейтрофилов в слизистой оболочке ($\tau_k = 0,536$; P = 0,04), гипертрофией эндотелиоцитов с сужением просвета капилляров стенки кишки ($\tau_k = 0,521$; P = 0,05), лимфоплазматической инфильтрацией слизистой оболочки ($\tau_k = 0,624$; P = 0,02). СОЭ коррелировала с утолщением базальной мембраны сосудов ($\tau_k = 0,602$; P = 0,02), наличием нейтрофилов в слизистой оболочке кишечника ($\tau_k = 0,522$; P = 0,05), лимфоплазматической инфильтрацией ее ($\tau_k = 0,531$; P = 0,05), а также усилением отека ($\tau_k = 0,539$; P = 0,04).

Установлено воздействие и зависимость тяжести морфологической картины биоптата на концентрацию иммуноглобулинов крови. Уровень IgG прямо и достоверно коррелировал с утолщением базальной мембраны сосудов ($\tau_k = 0,524$; P = 0,05), гипертрофией эндотелиоцитов с сужением просвета капилляров ($\tau_k = 0,541$; P = 0,04), лимфоплазматической инфильтрацией слизистой оболочки ($\tau_k = 0,537$; P = 0,04), уменьшением толщины слизистой оболочки сигмовидной кишки ($\tau_k = 0,512$; P = 0,05). Уровни IgM и IgA также прямо соотносились с утолщением базальной мем-

Таблица 1. Взаимосвязь проктосигмоидита с активностью воспалительного процесса у больных РА

Показатель	Корреляции МИ с показателями (n = 9)		Корреляции ФИ с показателями (n = 24)	
	r	P	r	P
ЦИК	+0,76	0,012	+0,44	0,032
Сиаловые кислоты	+0,22	0,565	+0,15	0,477
Серомукоид	+0,36	0,334	+0,18	0,381
СОЭ	+0,73	0,019	+0,43	0,036
СРБ	+0,81	0,005	+0,45	0,029
РФ	+0,39	0,291	-0,07	0,757

Примечание. r — коэффициент корреляции данных показателей; P — достоверность корреляционной связи между исследуемыми величинами; n — количество наблюдений.

Таблица 2. Степень влияния (τ_k) отдельных морфологических признаков проктосигмоидита у больных РА на популяции лимфоцитов

Показатель	Утолщение базальной мембраны сосудов	Содержание нейтрофилов в слизистой оболочке	Гипертрофия эндотелиоцитов с сужением просвета капилляров	Лимфоплазматическая инфильтрация слизистой оболочки	Отек слизистой оболочки	Снижение высоты покровного эпителия	Уменьшение относительной площади кишечных крипт	Снижение секреторной активности бокаловидных клеток	Уменьшение толщины слизистой оболочки сигмовидной кишки
CD3, %	0,346	0,462	0,182	0,690*	0,636*	0,422	0,390	0,157	0,435
CD4, %	0,612*	0,244	0,292	0,571*	0,544*	0,547*	0,451	0,404	0,488
CD8, %	-0,366	0,282	-0,151	-0,389	-0,112	-0,295	-0,314	-0,249	-0,286
CD4/CD8	0,482	0,245	0,376	0,602	0,481	0,418	0,196	0,284	0,315
CD16, %	-0,372	0,575	0,473	0,327	0,390	0,246	0,167	0,386	0,237
CD19, %	0,355	0,306	0,509	0,536*	0,573*	0,549*	0,425	0,474	0,475
CD95, %	0,453	0,154	0,467	0,311	0,407	0,265	0,286	0,218	0,340

Примечание. τ_k – коэффициент корреляции Кендела. * Показатель статистически достоверен ($P < 0,05$).

браны сосудов (соответственно $\tau_k = 0,584$; $P = 0,04$; $\tau_k = 0,536$; $P = 0,04$), гипертрофией эндотелиоцитов с сужением просвета капилляров ($\tau_k = 0,624$; $P = 0,02$; $\tau_k = 0,515$; $P = 0,05$), лимфоплазматической инфильтрацией слизистой оболочки ($\tau_k = 0,504$; $P = 0,05$; $\tau_k = 0,511$; $P = 0,05$). Определена также достоверная прямая связь концентрации ЦИК с утолщением базальной мембраны сосудов ($\tau_k = 0,627$; $P = 0,02$), наличием нейтрофилов в слизистой оболочке ($\tau_k = 0,520$; $P = 0,05$), гипертрофией эндотелиоцитов с сужением просвета капилляров ($\tau_k = 0,685$; $P = 0,01$), лимфоплазматической инфильтрацией слизистой оболочки ($\tau_k = 0,544$; $P = 0,04$), уменьшением толщины слизистой оболочки сигмовидной кишки ($\tau_k = 0,575$; $P = 0,03$). Не выявлено влияния на изученные показатели снижения высоты покровного эпителия, уменьшения относительной площади кишечных крипт, уменьшения секреторной активности бокаловидных клеток.

Определенная взаимосвязь прослеживалась при исследовании влияния морфологических признаков ПС на отдельные популяции лимфоцитов (табл. 2). Установлено влияние лимфоплазматической инфильтрации слизистой оболочки и отека ее на уровень CD3 (соответственно $\tau_k = 0,690$; $P = 0,008$ и $\tau_k = 0,636$; $P = 0,015$). На уровень CD4 оказывали достоверное влияние утолщение базальной мембраны сосудов ($\tau_k = 0,612$; $P = 0,021$), лимфоплазматическая инфильтрация слизистой оболочки ($\tau_k = 0,571$; $P = 0,034$), отек ее ($\tau_k = 0,544$; $P = 0,041$) и снижение высоты покровного эпителия ($\tau_k = 0,547$; $P = 0,040$). Уровень CD8 отрицательно коррелировал со многими морфологическими показателями, однако статистически не достоверно. Не получено также доказательств влияния морфологических изменений на уровень CD16. Отме-

чалась достоверная позитивная корреляция между содержанием CD19 и лимфоплазматической инфильтрацией ($\tau_k = 0,536$; $P = 0,043$), отеком слизистой оболочки ($\tau_k = 0,573$; $P = 0,032$) и снижением высоты покровного эпителия ($\tau_k = 0,549$; $P = 0,038$).

Не выявлено достоверного влияния на популяции лимфоцитов увеличения количества нейтрофилов в слизистой оболочке кишечника, гипертрофии эндотелиоцитов в сочетании с сужением просвета капилляров, уменьшения относительной площади кишечных крипт, снижения секреторной активности бокаловидных клеток, а также уменьшения толщины слизистой оболочки сигмовидной кишки.

Выводы

Кишечник поражается у 37,5% больных РА. В развитии и прогрессировании патологии существенную роль играют системные иммунные изменения, приводящие к развитию васкулита слизистой оболочки кишечника. Для таких изменений характерны увеличение содержания ЦИК, СРБ, иммуноглобулинов (особенно IgG и IgM), Т-хелперов, некоторое уменьшение Т-супрессоров, увеличение в крови относительного содержания В-лимфоцитов. Эти нарушения влияют на течение как РА, так и сопутствующего иммунного поражения кишечника, которое в этом случае является фактором дополнительного дисрегуляторного воздействия на систему иммунитета, а полость кишечника выступает как источник патологических внутрикишечных антигенных структур. Показано, что поражение кишечника у больных РА не зависит от вида и доз базисной терапии, однако достоверно реже ПС развивается у больных, принимающих сульфасалазин.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бенца Т. Оптимізація лікування хворих на ревматоїдний артрит із системними проявами // Ліки України.— 2003.— Т. 74, № 9.— С. 15—18.
2. Білоконь А.М. Діагностика уражень нирок і легенів у хворих на ревматоїдний артрит та їх корекція: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Луганськ, 2002.— 15 с.
3. Измайлова М.Х., Шамов И.А., Титова Г.П. Клинико-функциональное состояние и морфологические изменения кишечника у больных ревматоидным артритом // Ревматология.— 1984.— № 4.— С. 44—47.
4. Казаков В.Н., Синяченко О.В., Игнатенко Г.А. и др. Физико-химические свойства биологических жидкостей в ревматологии.— Донецьк: Донеччина, 2003.— 279 с.
5. Коваленко В.Н. Ревматоидный артрит: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение // Ліки України.— 2005.— № 1.— С. 24—26.
6. Мелешкина А.В., Жолобова Е.С. Некоторые аспекты патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ювенильных хронических артритах // Росс. педиатр. журн.— 2004.— № 2.— С. 39—41.
7. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Ревматоидный артрит.— М: Анко, 2001.— 328 с.
8. Современная модель патогенеза ревматоидного артрита и ее место в клинической практике / С.В. Сучков, А.Н. Хитров, Т.Е. Наумова и др. // Тер. арх.— 2004.— № 12.— С. 83—87.
9. Фризен Б.Н. Влияние базисной терапии на морфологическую картину слизистой оболочки прямой кишки у больных ревматоидным артритом // Тер. арх.— 1995.— Т. 67, № 11.— 76—80.
10. Шуба Н.М. Ранній ревматоїдний артрит: клініко-патологічні аспекти // Мистецтво лікування.— 2004.— № 3.— С. 12—15.

ДО ПИТАННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ УРАЖЕННЯ ТОВСТОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Н. Г. Блудова

Кишечник уражується у 37,5% хворих на РА. В розвитку цієї патології важливу роль відіграють імунні зміни, які призводять до васкуліту слизової оболонки кишечника. Такі зміни супроводжуються збільшенням вмісту ЦІК, СРБ, імуноглобулінів (особливо IgG та IgM), Т-хелперів, незначним зменшенням рівня Т-супресорів, зростанням у крові вмісту В-лімфоцитів. Ці порушення впливають на перебіг як ревматоїдного артрити, так і супутнього імунного ураження кишечника, який є джерелом патологічних антигенних структур.

AN ISSUE OF PATHOGENESIS OF LARGE INTESTINE LESIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

N.G. Bludova

It is known that 37,5% patients with rheumatoid arthritis have large intestine lesions. The immune changes play important role in intestine lesions development that result in intestine mucosal vasculitis. These immune changes are accompanied by increase of levels circulate immune complexes, C-reactive protein, immunoglobulins (particularly IgG and IgM), T-helpers, insignificant reduction of T-suppressors level, increase of blood B-lymphocytes levels. These disturbances effect on activity of both rheumatoid arthritis and associated immune intestine injury, which is a source of pathological antigens' structures.