

- boom J.C., van Beelen E., Huizinga T.W. et al. Baseline serum adipokine levels predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.* 2011; 63 (9): 2567—74.
23. Gómez R., Scotece M., Conde J., Gomez-Reino J.J., Lago F., Gualillo O. Adiponectin and leptin increase IL-8 production in human chondrocytes. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (11): 2052—4.
24. Xibille-Friedmann D., Bustos-Bahena C., Hernández-Góngora S., Burgos-Vargas R., Montiel-Hernandez J.L. Two-year follow-up of plasma leptin and other cytokines in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (5): 930—1.
25. Anders H.J., Rihl M., Heufelder A., Loch O., Schattenkirchner M. Leptin serum levels are not correlated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Metabolism.* 1999; 48: 745—8.
26. Rho Y.H., Solus J., Sokka T., Oeser A., Chung C.P., Gebretsadik T. et al. Adipocytokines are associated with radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.* 2009; 60 (7): 1906—14.
27. Schaffler A., Ehling A., Neumann E., Herfarth H., Tarner I., Scholmerich J. et al. Adipocytokines in synovial fluid. *J. A. M. A.* 2003; 290 (13): 1709—10.
28. Dessein P.H., Norton G.R., Badenhorst M., Woodiwiss A.J., Solomon A. Rheumatoid arthritis impacts on the independent relationships between circulating adiponectin concentrations and cardiovascular metabolic risk. *Mediators Inflamm.* 2013; ID461849.
29. Jeppesen J., Hansen T.W., Olsen M.H., Rasmussen S., Ibsen H., Torp-Pedersen C. et al. C-reactive protein, insulin resistance and risk of cardiovascular disease: a population-based study. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2008; 15 (5): 594—8.
30. Crowson C.S., Myasoedova E., Davis J.M., Matteson E.L., Roger V.L., Thorneau T.M. et al. Increased prevalence of metabolic syndrome associated with rheumatoid arthritis in patients without clinical cardiovascular disease. *J. Rheumatol.* 2011; 38: 29—35.
31. Chung C.P., Oeser A., Solus J.F., Gebretsadik T., Shintani A., Avalos I. et al. Inflammation-associated insulin resistance. Differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthr. Rheum.* 2008; 58 (7): 2105—12.

Поступила 04.02.14
Received 04.02.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК 616.5-004.1-031.81-06:616.329]-97

КЛИНИЧЕСКИЕ, ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ ПИЩЕВОДА ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Каратеев А.Е., Мовсисян М.М., Ананьева Л.П., Раденска-Лоповок С.Г.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия

Поражение пищевода — одно из наиболее частых висцеральных проявлений системной склеродермии (ССД), существенно ухудшающее качество жизни больных и связанное с опасными осложнениями.

Цель исследования. Оценка клинических, эндоскопических и морфологических проявлений поражения пищевода при ССД, а также его связи с другими клиническими проявлениями и фармакотерапией этого заболевания.

Материал и методы. Обследовано 479 больных ССД (93,7% женщины и 6,3% мужчины, средний возраст $48,7 \pm 19,2$ года), прошедших эзофагогастродуоденоскопию в 2005—2010 гг. в клинике НИИР им. В.А. Насоновой РАМН, из них 123 — в рамках исследования частоты пищевода Барретта (ПБ) при ССД: тотальный скрининг всех больных вне зависимости от наличия жалоб за 2010 г. Контролем служили 1018 больных ревматоидным артритом, соответствующих по полу и возрасту, прошедших эзофагогастродуоденоскопию в 2008—2009 гг.

Результаты. Поражение пищевода значительно чаще отмечалось при ССД, чем при ревматоидном артрите. Симптомы, связанные с поражением пищевода, были отмечены у 70 и 29,9% обследованных, незрозивный эзофагит — у 28,8 и 1,5%, эрозивный эзофагит — у 22,5 и 2,2%, язвы пищевода — у 0,8 и 0% ($p < 0,001$). ПБ, критерием которого была кишечная метаплазия по данным гистологического исследования биоптата слизистой оболочки пищевода, был выявлен у 30 (4,2%) больных ССД. При проведении скрининга частота ПБ составила 8,9%.

Не выявлено зависимости развития эрозивного эзофагита от возраста больных, длительности болезни, ее формы (лимфитированная и диффузная), наличия поражения легких и синдрома Шегрена. Прием цитотоксических препаратов ассоциировался с достоверным повышением частоты эрозивного эзофагита; также имела тенденция к нарастанию его частоты при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов и низких доз аспирина. Длительный прием ингибиторов протонной помпы не уменьшал риск развития эзофагита и ПБ.

Заключение. Эзофагит встречается более чем у половины больных ССД; более чем у 20% больных имелись осложнения эзофагита — развитие эрозий и язв, а у 9% — ПБ. Все больные ССД независимо от клинической картины нуждаются в проведении эндоскопического исследования для оценки состояния пищевода.

Ключевые слова: системная склеродермия; эзофагит; пищевод Барретта.

CLINICAL, ENDOSCOPIC AND MORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF OESOPHAGEAL LESION IN SYSTEMIC SCLERODERMA

Каратеев А.Е., Мовсисян М.М., Ананьева Л.П., Раденска-Лоповок С.Г.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Oesophageal lesion is the commonest visceral manifestation of systemic scleroderma (SSD) affecting the quality of life and fraught with serious complications. The aim of this study was to evaluate clinical, endoscopic and morphological manifestations of oesophageal lesion in systemic scleroderma and its relationships with other clinical symptoms and pharmacotherapy of the disease.

Materials and methods. 479 patients with SSD (93.7% women, 6.3% men, mean age 48.7 ± 19.2 yr). All of them underwent EGDS in 2005—2010. 123 patients were examined for the detection of Barrett's oesophagus (BO), total screening regardless of complaints was conducted in 2010. Control group included 1018 age and sex-matched patients with RA who underwent EGDS in 2008—2009.

Results. Oesophageal lesions occurred much more frequently in SSD than in RA. Oesophageal symptoms were documented in 70.0 and 29.9% cases, non-erosive oesophagitis in 28.8 and 1.5%, erosive esophagitis in 22.5 and 2.2% ulcers in 0.8 and 0% ($p < 0.001$). BO manifested as intestinal metaplasia (histological study of mucosal biopsy) was found in 30 SSD patients

(4.2%). Screening revealed BO in 8.9% of the patients. The development of erosive oesophagitis was unrelated to the age of the patients, duration of the disease and its form (localized or diffusive), lung pathology or Sjogren's syndrome. Cytotoxic medicines significantly increased the frequency of erosive oesophagitis, it tended to increase under effect of NSAID and low doses of aspirin. Long-term intake of PPI did not reduce the risk of oesophagitis and BO.

Conclusion. Half of the patients with SSD have oesophagitis. Over 20% of them suffer its complications (erosion and ulcers) and 9% have BO. All such patients need endoscopic study of oesophagus regardless of clinical symptoms.

Key words: systemic scleroderma; oesophagitis; Barrett's oesophagus.

Системная склеродермия (ССД) — заболевание достаточно редкое, но тем не менее, хорошо известное врачам разных специальностей благодаря яркой и разнообразной клинической картине. В основе патогенеза этой нозологической формы лежат диффузная гиперпродукция коллагена с увеличением объема межклеточного матрикса и системное поражение мелких кровеносных сосудов по типу васкулопатии. Указанный процесс охватывает весь организм, определяя характерные изменения кожных покровов (собственно склеродермию) и множественную органную патологию [1]. Одной из главных мишеней болезни становится желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), причем его поражение с большей или меньшей степенью выраженности распространяется на всем его протяжении от полости рта до прямой кишки. Существенное утолщение подслизистого слоя и нарушение трофики (а возможно, прямое поражение) мышечных волокон, ведущее к их дегенерации и замещению плотной фиброзной тканью, проявляется снижением тонуса стенки пищеварительной трубки, нарушением перистальтики и дисфункцией естественных сфинктеров [1, 2].

Наиболее известным проявлением патологии ЖКТ при ССД является тяжелый пептический эзофагит. Центральным элементом его патогенеза считается снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и прогрессирующее уменьшение эффективности антирефлюксных механизмов. Постоянный заброс в пищевод агрессивного содержимого желудка, а нередко и двенадцатиперстной кишки, приводит к развитию рефлюкс-эзофагита, осложняющегося эрозивно-язвенными изменениями и формированием кишечной метаплазии слизистой оболочки (пищевод Барретта — ПБ) [3—5].

Склеродермический эзофагит возникает у большинства больных ССД и сопровождается выраженными симптомами, такими как изжога, отрыжка, дисфагия и загрудинная боль, которые вызывают сильные страдания, а в ряде случаев (даже при отсутствии механического затруднения прохождения пищи) приводят к серьезным нарушениям нормального питания и алиментарным расстройствам [3—5]. Значение этой патологии определяется существенным влиянием на качество жизни и возможностью развития угрожающих жизни осложнений — кровотечений, стриктур и ПБ. При этом в последние годы особое значение придают ПБ как потенциально предраковому состоянию; хорошо известно, что риск развития аденокарциномы пищевода при ПБ повышается в сотни раз [6, 7].

Эзофагит при ССД является предметом научного интереса большого числа исследовательских групп во

все мире. Однако многие аспекты, связанные с этим патологическим состоянием, изучены недостаточно; в частности, остаются неясными истинная частота развития осложненных форм эзофагита (прежде всего ПБ), взаимосвязь между поражением пищевода и другими проявлениями ССД, а также возможности эффективной фармакотерапии.

Следует отметить, что в России за последние два десятилетия не проводилось крупных исследований склеродермического эзофагита. Учитывая новые диагностические возможности — широкое использование эндоскопической техники и морфологического анализа, изучение этой проблемы в настоящих условиях представляется важным и актуальным.

Целью исследования были оценка клинических, эндоскопических и морфологических проявлений поражения пищевода у больных ССД, а также определение взаимосвязи между развитием осложнений эзофагита и другими клиническими проявлениями этой нозологической формы, а также ее фармакотерапией.

Материал и методы

Материалом для настоящей работы послужили данные обследования 479 больных с достоверным (по критериям ACR) диагнозом ССД, находившихся на стационарном лечении в клинике НИИР им. В.А. Насоновой РАМН в период с 2005 по 2010 г. Все больные прошли эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ (эзофагогастродуоденоскопию — ЭГДС). В период 2005—2009 гг. ЭГДС проводили по назначению лечащих врачей при наличии показаний или в рамках рутинного обследования, при этом общее число обследованных составило 356 человек. В период с декабря 2009 г. по январь 2011 г. ЭГДС проводили у всех больных ССД (если больной давал информированное согласие), в том числе при отсутствии каких-либо жалоб, которые могут быть связаны с поражением ЖКТ, в рамках научной программы изучения реальной частоты развития ПБ при указанной нозологической форме; обследовано 123 пациента. Группа сравнения была представлена 1018 больными ревматоидным артритом (РА), находившимися на лечении в клинике НИИР им. В.А. Насоновой РАМН в период 2008—2009 гг., которые также прошли ЭГДС. Все больные РА были направлены для проведения эндоскопического обследования в связи с наличием тех или иных симптомов, которые могут быть связаны с поражением ЖКТ или определенных факторов риска, например патологии верхних отделов ЖКТ в анамнезе.

Клиническая характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1. Наибольшую часть больных

Таблица 1. Характеристика больных ССД и РА

Показатель	Больные ССД (n = 479)	Больные РА (n = 1018)
Женщины, n (%)	449 (93,7)	906 (89,0)
Мужчины, n (%)	30 (6,3)	110 (11,0)
Средний возраст, годы (M ± m)	48,7 ± 19,2	44,1 ± 16,3
НПВП, n (%)	98 (20,5)	174 (82,9)
Цитотоксические препараты	77 (16,1)	575 (56,5)
D-пеницилламин, n (%)	67 (13,9)	—
Генно-инженерные биологические препараты, n (%)	—	34 (3,4)
ГК, n (%)	313 (65,3)	536 (52,6)
НДА, n (%)	129 (26,9)	65 (6,3)
ИПП, n (%)	124 (25,9)	88 (8,7)

составляли женщины 30—50 лет, причем средний возраст пациентов, страдавших ССД и РА, достоверно не различался ($p = 0,101$). Характер лечения соответствовал нозологическим формам и имел значительные различия. В частности, пациенты с ССД достоверно реже использовали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и цитотоксические препараты. Спектр цитотоксических препаратов существенно различался: 36 больных ССД получали циклофосамид, 22 — мофетила микофеналат и 19 — хлорамбуцил; среди пациентов с РА подавляющее большинство получали метотрексат или лефлюномид. Более 10% больных ССД получали D-пеницилламин, который не используют у больных РА. Глюкокортикоиды (ГК) при ССД применяли несколько чаще, чем при РА; ГК получали более половины обследованных обеих групп. Существенно большее число больных ССД получали низкие дозы аспирина — НДА (50—125 мг), а также ингибиторы протонной помпы — ИПП ($p < 0,001$).

Мы сравнили частоту отдельных симптомов, связанных с гастроэзофагеальным рефлюксом — ГЭР (изжоги, отрыжки, дисфагии и загрудинной боли). По результатам ЭГДС мы сопоставили частоту выявления изменений пищевода: отек и гиперемия слизистой оболочки, наличие эрозий, язв, признаков стриктуры и ПБ, тяжесть эзофагита в соответствии с градацией Савари—Миллера [8, 9].

У 215 больных ССД для выявления кишечной метаплазии слизистой оболочки была произведена биопсия, которая является гистологическим критерием ПБ. Указанное исследование было выполнено у 92 больных в 2005—2009 гг. при наличии видимых изменений слизистой оболочки и у всех больных в 2010 г. в рамках программы изучения реальной частоты ПБ у больных ССД.

Мы оценили связь между наличием эрозивного эзофагита, рядом клинических параметров и фармакотерапией у больных ССД, а также проанализировали влияние регулярного и длительного (12 мес и более) приема ИПП на развитие эзофагита и ПБ.

Средние количественные значения в нашей работе представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий

количественных параметров оценивали с помощью *t*-теста Стьюдента, распределения ранговых переменных по критерию χ^2 и точному тесту Фишера. Для оценки влияния разных факторов на развитие эрозивного эзофагита также был рассчитан показатель отношения шансов. В работе он представлен с 95% доверительным интервалом.

Результаты и обсуждение

Большинство больных ССД предъявляли те или иные жалобы, связанные с поражением пищевода (рис. 1). Наиболее часто отмечались такие характерные субъективные проявления ГЭР, как изжога и отрыжка. Больные РА также предъявляли эти жалобы, однако существенно реже, чем больные ССД ($p < 0,001$). Так, у 69,1% больных РА жалобы на изжогу и отрыжку отсутствовали. Следует отметить, что у больных ССД нередко встречались такие симптомы, как дисфагия и загрудинная боль, связанная с ГЭР. Эти проявления поражений пищевода отмечены лишь у единичных пациентов с РА.

Эндоскопические признаки поражения пищевода выявлены у 51,2% больных ССД и только у 3,7% больных РА (рис. 2). При этом эрозивный эзофагит выявлен у 22,5% больных ССД и лишь у 2,2% пациентов с РА ($p < 0,001$). У 4 больных ССД также обнаружены язвы пищевода (дефект слизистой оболочки диаметром более 5 мм с видимой глубиной). Признаки стриктуры пищевода отмечены у 5 (1%) больных, однако лишь у одного больного она носила декомпенсированный характер.

В целом поражение пищевода при ССД характеризовалось существенно большей тяжестью; так, II степень по классификации Савари—Миллера (сливные эрозивные повреждения) отмечена у 30%, а III степень (массивные сливающиеся эрозивные участки) — у 40% больных эрозивным эзофагитом. Все случаи язв и стриктур пищевода, а также эндоскопические признаки ПБ отмечены только у больных ССД. При РА во всех случаях эрозивный эзофагит был выражен достаточно умеренно (I—II степень по Савари—Миллеру).

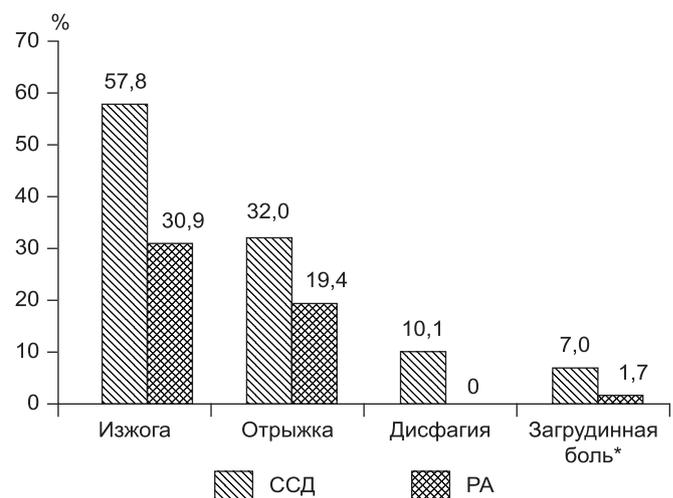


Рис. 1. Субъективные симптомы поражения пищевода у больных ССД (n = 474) и больных РА (n = 1018).

*Загрудинные боли, связанные с гастроэзофагеальным рефлюксом.

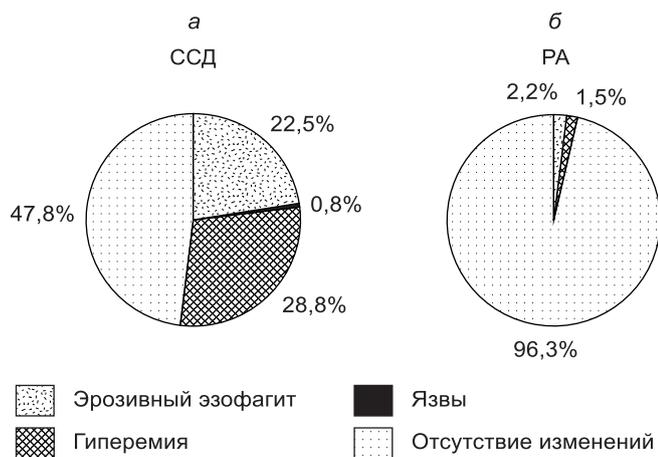


Рис. 2. Частота эндоскопических изменений пищевода у больных ССД (а) и РА (б).

По данным гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки пищевода, ПБ за период 2005—2009 гг. выявлен у 19 (20,2%) из 92 больных ССД, причем у 3 из них отмечена выраженная дисплазия. При обследовании 123 больных ССД в 2010 г. ПБ был диагностирован у 11 (8,9%). У всех пациентов в период 2005—2009 гг. и у 72,7% пациентов в 2010 г. это осложнение было выявлено или на фоне выраженного эрозивного эзофагита, или при наличии эндоскопической картины ПБ: очагов ярко-розовой слизистой оболочки, распространяющихся от уровня кардии в проксимальном направлении. Таким образом, в период 2005—2010 гг. нами было выявлено 20 случаев ПБ, подтвержденных при гистологическом исследовании; это составляет 4,2% от общего числа обследованных пациентов с ССД.

Мы провели анализ зависимости между наличием эрозивного эзофагита и рядом клинических показателей и фармакотерапией (табл. 2). Как видно, поражение пищевода реже встречалось у лиц мужского пола, однако небольшое количество мужчин с ССД, включенных в анализ, сделало это различие недостоверным. Больные ССД, у которых отмечалось наличие эрозивного

эзофагита, были несколько старше, чем больные, не имевшие указанного поражения: средний возраст составлял $50,1 \pm 23,7$ и $45,0 \pm 21,1$ года соответственно, однако это различие оказалось статистически незначимым ($p = 0,202$). Не отмечено и существенного различия длительности болезни в группах: $10,8 \pm 8,5$ и $10,3 \pm 6,7$ года соответственно ($p = 0,895$). Форма ССД (лимитированная или диффузная) не влияла на развитие поражения пищевода. Также не отмечено существенного различия частоты эрозивного эзофагита у пациентов, имеющих и не имеющих поражение легких и синдром Шегрена.

Прием ГК не оказывал существенного влияния на частоту эрозивного эзофагита, в то же время эрозивный эзофагит достоверно чаще выявлялся у больных, получавших цитотоксические препараты. Кроме этого, имела отчетливая тенденция к наличию более тяжелого поражения пищевода у больных, получавших НПВП и НДА.

Следует отметить четкую связь между наличием жалоб и тяжестью изменений слизистой оболочки: клинические проявления поражения пищевода достоверно чаще отмечались у больных эрозивным эзофагитом, чем у пациентов, не имевших этого заболевания.

Больные, у которых был диагностирован ПБ, достоверно чаще (84,2%) имели субъективные симптомы поражения пищевода по сравнению с исследуемой группой в целом ($p = 0,031$). Эрозивный эзофагит также отмечали существенно чаще (73,3%) у пациентов, имевших ПБ, однако 5 (26,3%) больных с этим тяжелым осложнением не имели явных эндоскопических изменений слизистой оболочки пищевода.

Из 124 больных, регулярно принимавших ИПП в течение не менее 1 года, эрозивный эзофагит был выявлен у 44 (35,5%). ИПП также принимали все 4 больных, у которых были выявлены язвы пищевода. Достоверных различий частоты эрозивного эзофагита у больных, получавших ИПП, и у пациентов, которые не использовали эти препараты, не выявлено ($p < 0,05$). Из 30 больных 11 (36,7%), у которых был диагностирован

Таблица 2. Зависимость между наличием эрозивного эзофагита, клиническими показателями и фармакотерапией у больных ССД

Показатель	Частота эрозивного эзофагита/язвы пищевода при наличии фактора, %		p	ОШ (95% ДИ)
	есть	нет		
Мужской пол	9,7	24,1	0,066	0,337 (0,100—1,121)
Лимитированная* ССД	24,7	23,8	0,901	1,05 (0,439—2,508)
Диффузная ССД*	24,1	24,8	0,958	0,938 (0,418—2,294)
Интерстициальное поражение легких*	22,2	25,6	0,824	0,817 (0,335—1,990)
Синдром Шегрена*	20,2	25,5	0,795	0,730 (0,248—2,150)
Прием ГК	21,2	26,5	0,260	0,748 (0,462—1,211)
Прием НПВП	28,6	21,0	0,190	1,459 (0,847—2,514)
Прием цитотоксических препаратов	33,3	20,2	0,046	1,861 (1,025—3,379)
Прием НДА	29,6	20,5	0,092	1,744 (0,734—4,296)
Наличие симптомов	33,9	7,3	< 0,001	6,496 (3,403—12,400)

Примечание. * — оценивали только в группе проспективного наблюдения ($n = 123$).

ПБ, также принимали ИПП. В то же время у больных, получавших ИПП, симптомы рефлюкса встречались достоверно реже, чем у пациентов, их не получавших: соответственно у 25,3 и 67,8% ($p < 0,001$).

Наши данные подтверждают, что поражение пищевода является характерным проявлением ССД. Согласно полученным результатам, субъективные проявления ГЭР отмечались у пациентов с этой нозологической формой почти в 2 раза чаще, чем у больных РА. Такие симптомы, как дисфагия и загрудинная боль, возникали лишь в единичных случаях у больных РА, но нередко отмечались при ССД. Следует отметить, что загрудинная боль — типичное, хотя и сложное в плане дифференциальной диагностики проявление рефлюкс-эзофагита. Этот симптом требует, конечно, исключения его связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Главными критериями отличия загрудинной боли, связанной с ГЭР, являются отсутствие связи с нагрузкой или эмоциональными переживаниями, появление ее после приема пищи и в горизонтальном положении (особенно ночью), а также хороший эффект антацидных препаратов и ИПП [10, 11].

Показано, что различия частоты и тяжести эрозивного эзофагита у пациентов с ССД и РА были очень велики (22,5 и 2,2%). Это позволяет говорить, что поражение пищевода входит в число специфических особенностей ССД, которые выделяют эту болезнь среди других ревматических заболеваний.

В целом определенная нами частота эрозивного эзофагита и ПБ у российских пациентов с ССД соответствует данным, полученным нашими зарубежными коллегами: согласно разным источникам, она составляет 20—30 и 5—20% соответственно [3—5, 12—15].

Следует отметить, что частота поражения пищевода при ССД, согласно оценке разных исследовательских групп может существенно различаться. Например, в недавней работе M. Lahcene и соавт. [14], которые обследовали 183 больных ССД, эндоскопические признаки эзофагита были выявлены у 37% обследованных, а клинические проявления поражения пищевода — у 59% больных. Нарушения моторной функции пищевода (в частности, низкий тонус нижнего пищеводного сфинктера) отмечены у всех пациентов, имевших рефлюкс-эзофагит, а также у 64% лиц, не предъявлявших каких-либо жалоб [14]. R. Santos-Navarro и соавт. [15], обследовавшие 60 больных ССД, показали значительно большую частоту поражения пищевода: симптомы — у 80%, эндоскопическую картину эзофагита — у 60% и ПБ — у 18%.

Наши данные, основанные на весьма обширном материале, в этом плане представляются более взвешенными и близкими к реальности. Достоинством нашего исследования является то, что мы обследовали не только пациентов с симптомами, указывающими на наличие поражения пищевода; существенную часть обследованных составляли пациенты, направленные для проведения ЭГДС в рамках рутинного обследования, принятого в России для ССД. В 2010 г., как было отме-

чено выше, мы четко следовали этому принципу и обследовали всех больных в рамках программы выявления ПБ. Любопытно отметить, что частоты эрозивного эзофагита при обследовании всех больных независимо от наличия признаков поражения пищевода и больных, которые специально направлялись для исключения поражения ЖКТ, практически не различались — 24,3 и 21,9% соответственно. При этом в настоящей работе эрозивный эзофагит у 20% больных был выявлен при отсутствии каких-либо клинических проявлений.

Число пациентов с серьезными жизнеугрожающими осложнениями было относительно невелико. Так, лишь 4 пациента имели язвы пищевода (состояние, опасное в связи с возможностью перфорации и кровотечения), и 1 больной — декомпенсированный стеноз пищевода. Следует отметить, что подобные осложнения, которые ранее составляли серьезную проблему при ССД [16—19], в последние годы (очевидно, после внедрения в практику ИПП), встречаются все реже.

Наиболее важной частью нашей работы явилась оценка частоты ПБ у больных ССД; по всей видимости, это первый опыт подобного анализа в России. Учитывая относительную редкость ССД, собранный нами материал представляется достаточно большим и вполне сопоставимым с материалом, используемым в своих работах зарубежными авторами (и даже превышающим эти данные). Так, японские исследователи представили данные, полученные при наблюдении за 302 больными ССД [21], а в недавно опубликованной статье ученых из Алжира изучаемую группу составляли 194 пациента с этим заболеванием [15]. Эти группы были набраны за многие годы, поэтому данные, полученные нашими коллегами, не могут в полной степени отражать истинную частоту поражения пищевода при ССД.

Мы же обладаем информацией, полученной при анализе данных обследования всех больных ССД, в том числе не имевших клинических проявлений поражения пищевода (материал, полученный в 2010 г.). Хотя число больных, обследованных за этот период, составляет всего 25,5% от числа пациентов, включенных в суммарный анализ, этот материал позволяет в большей степени приблизиться к пониманию истинной частоты ПБ при ССД. Так, при проведении ЭГДС у всех больных ССД независимо от наличия признаков поражения пищевода частота ПБ оказалась более чем в 2 раза ниже, чем у пациентов, у которых биопсию слизистой оболочки пищевода и последующее гистологическое исследование проводили при наличии четких показаний (8,9 и 20,1% соответственно). И хотя частота ПБ, выявленная при тотальном обследовании всех больных ССД, существенно ниже той, которая была получена при выборочной оценке, тем не менее это достаточно высокое значение. Ведь речь идет о потенциально жизнеугрожающем, предраковом состоянии. Тот факт, что у части пациентов это осложнение определялось при отсутствии клинических признаков поражения пищевода, должен определять высокий уровень настороженности лечащих врачей и необходимость проведения эн-

доскопии у всех больных ССД независимо от наличия симптомов поражения ЖКТ.

Отдельной частью нашей работы являлась попытка определить какие-либо факторы риска поражения пищевода при ССД. Как видно, лишь 2 параметра оказались достоверно связаны с большей частотой эрозивного эзофагита — наличие субъективных симптомов (что неудивительно) и прием цитотоксических препаратов. Значение последней находки требует осмысления. Едва ли можно объяснить повышение частоты эрозивного эзофагита прямым повреждающим действием цитотоксических препаратов. В то же время применение этих лекарств может замедлять процессы репарации и тем самым способствовать формированию (или сохранению имеющихся) эрозий слизистой оболочки. Следует отметить, что цитотоксические препараты чаще используют у больных с более агрессивным течением болезни — это своеобразный маркер тяжести ССД, но нам не удалось найти прямой связи между особенностями заболевания и развитием поражения пищевода.

В этом наши результаты совпадают с данными практически всех исследователей склеродермического эзофагита, которые пока не смогли выявить четкую взаимосвязь между развитием поражения слизистой оболочки пищевода и какими-либо клиническими и лабораторными проявлениями ССД. Создается впечатление, что поражение верхних отделов ЖКТ при ССД развивается в соответствии с собственными закономерностями, определяемыми исходной функцией нижнего пищеводного сфинктера и индивидуальной предрасположенностью к развитию ГЭР. Так, нам не удалось выявить различие частоты эрозивного эзофагита у больных с диффузной и лимитированной формой ССД, а также при наличии поражения легких и синдрома Шегрена.

Следует отметить, что известные ограничения на оценку взаимосвязи между поражением пищевода и различными клиническими проявлениями ССД накладывает большая длительность болезни, которая была отмечена у большинства обследованных. Наверное, в будущих исследованиях при оценке факторов риска развития и прогрессирования эзофагита при ССД следует обратить большее внимание на пациентов с ранними стадиями этой болезни, но они, к сожалению, относительно редко попадают в поле зрения специалистов-ревматологов в первые месяцы и даже годы после дебюта ССД.

Обсуждая влияние фармакотерапии на развитие поражения пищевода, следует остановиться на роли НПВП и НДА. Эти препараты сами по себе способны вызывать серьезные поражения пищевода, что было показано в ряде отечественных и зарубежных исследований [21—23]. В нашей работе факт приема НПВП и НДА ассоциировался с нарастанием случаев эрозивного эзофагита, хотя различие частоты поражения пищевода у больных, получавших и не получавших эти препараты, все же оказалось статистически недостоверным. Возможно, их

негативное влияние отчасти компенсировалось достаточно широким применением ИПП.

Использование ГК не ассоциировалось с повышением частоты эрозивного эзофагита, что соответствует данным, полученным при анализе влияния этих препаратов на развитие патологии пищевода при других ревматических заболеваниях [21].

Еще одной частью нашего исследования стала оценка эффективности ИПП при склеродермическом эзофагите. Этот класс антисекреторных препаратов считают золотым стандартом в лечении кислотозависимых состояний ЖКТ и прежде всего гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [24]. В соответствии с последним рекомендациям EULAR, применение ИПП при ССД показано с целью предупреждения развития пептического эзофагита, язв и стриктур пищевода. Хотя нет крупных рандомизированных контролируемых исследований эффективности этих препаратов при ССД, эксперты EULAR считают достаточным основанием для их назначения успешный опыт использования ИПП при ГЭРБ в общей популяции [25].

Полученные нами данные, однако, не показали снижения частоты эрозивного эзофагита и ПБ у больных ССД, получавших ИПП. Скорее наоборот, серьезное поражение пищевода чаще выявлялось у больных, длительно применявших эти препараты.

Этот, на первый взгляд парадоксальный факт, может иметь два объяснения. Во-первых, мы лишь оценивали ассоциацию между фактом длительного использования ИПП и наличием склеродермического эзофагита, а не проводили проспективное исследование эффективности этих лекарственных средств. Очевидно, что ИПП чаще назначают именно больным с выраженными жалобами или при наличии диагностированного поражения верхних отделов ЖКТ. Можно думать, что большинство пациентов, которые получали эти препараты, имели либо уже диагностированный эзофагит, либо соответствующие жалобы (изжога, дисфагия и т. д.), которые, как мы показали выше, четко ассоциируются с более высокой частотой эрозивного эзофагита. Поэтому, хотя ИПП и давали терапевтический эффект, частота поражения пищевода у этих больных оказалась достаточно высокой.

Вместе с тем нельзя исключить, что применявшиеся ИПП (а наши больные в подавляющем большинстве случаев получали дешевые генерики омепразола) при склеродермическом эзофагите на самом деле действуют недостаточно хорошо.

Имеющиеся данные литературы не позволяют четко осветить этот вопрос. Несмотря на то что ИПП чрезвычайно широко используют для лечения склеродермического эзофагита, об их лечебном действии при указанной патологии известно достаточно мало. Как показывают клинические исследования, использование ИПП не всегда позволяет достичь необходимого для восстановления слизистой оболочки пищевода значения внутрижелудочного pH и контроля ГЭР при ГЭРБ и ПБ даже у больных, не страдающих ССД [26].

По всей видимости, единственное (очень небольшое по числу участников) контролируемое исследование эффективности ИПП при ССД было проведено британскими учеными. В его ходе 24 больных в течение года получали лансопризол (30 мг/сут) или плацебо. Целью работы была оценка влияния терапии ИПП на гастроэзофагеальную моторику, которую исследовали с помощью сцинтиграфии. Согласно полученным данным, лансопризол уменьшал лишь субъективные проявления, но не улучшал функцию верхних отделов ЖКТ [27].

Ранее мы также провели исследование эффективности лансопризола при склеродермическом эзофагите. Хотя результаты этого небольшого открытого исследования показали уменьшение выраженности симптомов эзофагита и заживление эрозий, его кратковременность и отсутствие контрольной группы снижают значимость полученных результатов [28].

На сегодняшний день самым длительным исследованием влияния ИПП на развитие склеродермического эзофагита является работа L. Hendel и соавт. [29]. Ав-

торы в течение 5 лет наблюдали когорту из 25 больных ССД, ежедневно получавших омепразол (20—80 мг/сут). Препарат обеспечивал успешный контроль симптомов эзофагита, но при этом примерно у половины больных не было достигнуто полное устранение признаков ГЭР [29].

Работа французских ученых I. Marie и соавт. [30] подтверждает возможность развития осложненных форм склеродермического эзофагита на фоне регулярного приема ИПП. Авторы обследовали 133 больных ССД, получавших ИПП, и выявили эзофагит у 32,3%, а ПБ — у 6,8% [30].

Таким образом, данные литературы подтверждают полученные нами результаты: использование ИПП, к сожалению, не всегда позволяет добиться значительного улучшения при склеродермическом эзофагите и предотвратить развитие опасных осложнений, таких как ПБ. Несомненно, имеется необходимость в совершенствовании имеющихся и разработке новых способов профилактики и лечения склеродермического эзофагита.

Сведения об авторах:

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

Каратеев Андрей Евгеньевич — д-р мед. наук, зав. лаб. гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях; e-mail: aekarateev@rambler.ru

Мовсисян Микаэл Михайлович — аспирант.

Ананьева Лидия Петровна — д-р мед. наук, проф., зав. лаб. микроциркуляции и воспаления.

Раденска-Лоповок Стевка Господиновна — д-р мед. наук, проф., зав. лаб. морфогенеза ревматических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., ред. *Ревматология. Клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
2. Гусева Н.Г. *Системная склеродермия*. М.: Медицина; 1993.
3. Ebert E. Esophageal disease in progressive systemic sclerosis. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* 2008; 11 (1): 64—9.
4. Marie I. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2006; 35 (12, Pt 2): 1952—65.
5. Ntoumazios S., Voulgari P., Potsis K. et al. Esophageal involvement in scleroderma: gastroesophageal reflux, the common problem. *Semin. Arthr. Rheum.* 2006; 36 (3): 173—81.
6. Wipff J., Allanore Y., Soussi F. et al. Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis. *Arthr. Rheum.* 2005; 52 (9): 2882—8.
7. Wipff J., Coriat R., Masciocchi M. et al. Outcomes of Barrett's oesophagus related to systemic sclerosis: a 3-year EULAR Scleroderma Trials and Research prospective follow-up study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50 (8): 1440—4.
8. Лапина Т.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: изменчивая и консервативная концепция. *Русский медицинский журнал*. 2007; 9 (1): 6—11.
9. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 1900—20.
10. Weingart V., Allescher H. Non-cardiac chest pain. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2010; 135 (43): 2135—46.
11. Miwa H., Kondo T., Oshima T. et al. Esophageal sensation and esophageal hypersensitivity - overview from bench to bedside. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 16 (4): 353—62.
12. Attar A. Digestive manifestations in systemic sclerosis. *Ann. Med. Interne (Paris)*. 2002; 153 (4): 260—4.
13. Vardar R., Vardar E., Bor S. Is the prevalence of intestinal metaplasia at the squamocolumar junction different in patients with progressive systemic sclerosis? *Turk. J. Gastroenterol.* 2010; 21 (3): 251—6.
14. Lahcene M., Oumnia N., Matougui N. et al. Esophageal dysmotility in scleroderma: a prospective study of 183 cases. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2009; 33 (6—7): 466—9.
15. Santos-Navarro R., Méndez-del-Monte R., del Real-Calzada C., Vera-Lastra O. Clinical, endoscopic and manometric findings in the gastroesophageal tract of patients with systemic sclerosis. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro. Soc.* 2008; 46 (5): 503—10.
16. O'Leary J., Hollenbeck J., Woodward E. Surgical treatment of esophageal stricture in patients with scleroderma. *Am. Surg.* 1975; 41 (3): 131—5.
17. McLaughlin J., Roig R., Woodruff M. Surgical treatment of strictures of the esophagus in patients with scleroderma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1971; 61 (4): 641—5.
18. Chaib S., Abrão Saad W., Vercesi L., Vasconcelos E. Surgical treatment of esophageal stenosis caused by progressive systemic sclerosis. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo.* 1975; 30 (1): 97—100.
19. Netscher D., Richardson J. Complications requiring operative intervention in scleroderma. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1984; 158 (5): 507—12.
20. Nishimagi E., Tochimoto A., Kawaguchi Y. et al. Characteristics of patients with early systemic sclerosis and severe gastrointestinal tract involvement. *J. Rheumatol.* 2007; 34 (10): 2050—5.
21. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова Е.Г., Насонов Е.Л. Прием ИПП и патология пищевода: связь с основными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), частота развития и факторы риска эрозивного эзофагита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008; 3: 11—6.
22. Ruzniewski P., Soufflet C., Barthélémy P. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use as a risk factor for gastro-oesophageal reflux disease: an observational study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 28 (9): 1134—9.
23. Bigard M., Pelletier A. Esophageal complications of non steroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2004; 58—61.
24. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Каратеев А.Е. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические основы дифференцированной тактики лечения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009; 2: 104—14.
25. Kowal O., Landewe R., Avouac J. et al. EULAR recommendation for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR scleroderma trials and research group (EUROSTAR). *ARD*, 2009; 68 (50): 620—9.
26. Gerson L., Boparai V., Ullah N., Triadafilopoulos G. Oesophageal and gastric pH profiles in patients with gastro-oesophageal reflux disease and Barrett's oesophagus treated with proton pump inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 20 (6): 637—43.
27. Pakozdi A., Wilson H., Black C., Denton C. Does long term therapy with lansoprazole slow progression of oesophageal involvement in

- systemic sclerosis? *Clin. Exp. Rheumatol.* 2009; 27 (3, Suppl. 54): 5—8.
28. Алекперов Р.Т., Каратеев А.Е., Гусева Н.Г. Ланзап в лечении склеродермического эзофагита. *Научно-практическая ревматология.* 2003; 2: 25—8.
 29. Hendel L., Hage E., Hendel J., Stentoft P. Omeprazole in the long-term treatment of severe gastro-oesophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1992; 6 (5): 565—77.
 30. Marie I., Ducrotte P., Denis P. et al. Oesophageal mucosal involvement in patients with systemic sclerosis receiving proton pump inhibitor therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24 (11—12): 1593—601.
- REFERENCES
1. Nasonov E.L., ed. *Rheumatology. Clinical guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media; 2010 (in Russian).
 2. Guseva N.G. *Systemic scleroderma.* Moscow: Meditsina; 1993 (in Russian).
 3. Ebert E. Esophageal disease in progressive systemic sclerosis. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* 2008; 11 (1): 64—9.
 4. Marie I. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2006; 35 (12, Pt 2): 1952—65.
 5. Ntoumazios S., Voulgari P., Potsis K. et al. Esophageal involvement in scleroderma: gastroesophageal reflux, the common problem. *Semin. Arthr. Rheum.* 2006; 36 (3): 173—81.
 6. Wipff J., Allanore Y., Soussi F. et al. Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis. *Arthr. Rheum.* 2005; 52 (9): 2882—8.
 7. Wipff J., Coriat R., Masciocchi M. et al. Outcomes of Barrett's esophagus related to systemic sclerosis: a 3-year EULAR Scleroderma Trials and Research prospective follow-up study. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50 (8): 1440—4.
 8. Lapina T.L. Gastroesophageal reflux disease: changeable and conservative concept. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2007; 9 (1): 6—11 (in Russian).
 9. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 1900—20.
 10. Weingart V., Allescher H. Non-cardiac chest pain. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2010; 135 (43): 2135—46.
 11. Miwa H., Kondo T., Oshima T. et al. Esophageal sensation and esophageal hypersensitivity — overview from bench to bedside. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 16 (4): 353—62.
 12. Attar A. Digestive manifestations in systemic sclerosis. *Ann. Med. Interne (Paris).* 2002; 153 (4): 260—4.
 13. Vardar R., Vardar E., Bor S. Is the prevalence of intestinal metaplasia at the squamocolumnar junction different in patients with progressive systemic sclerosis? *Turk. J. Gastroenterol.* 2010; 21 (3): 251—6.
 14. Lahcene M., Oumnia N., Matougui N. et al. Esophageal dysmotility in scleroderma: a prospective study of 183 cases. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2009; 33 (6—7): 466—9.
 15. Santos-Navarro R., Méndez-del-Monte R., del Real-Calzada C., Vera-Lastra O. Clinical, endoscopic and manometric findings in the gastroesophageal tract of patients with systemic sclerosis. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro. Soc.* 2008; 46 (5): 503—10.
 16. O'Leary J., Hollenbeck J., Woodward E. Surgical treatment of esophageal stricture in patients with scleroderma. *Am. Surg.* 1975; 41 (3): 131—5.
 17. McLaughlin J., Roig R., Woodruff M. Surgical treatment of strictures of the esophagus in patients with scleroderma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1971; 61 (4): 641—5.
 18. Chaib S., Abrão Saad W., Vercesi L., Vasconcelos E. Surgical treatment of esophageal stenosis caused by progressive systemic sclerosis. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo.* 1975; 30 (1): 97—100.
 19. Netscher D., Richardson J. Complications requiring operative intervention in scleroderma. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1984; 158 (5): 507—12.
 20. Nishimagi E., Tochimoto A., Kawaguchi Y. et al. Characteristics of patients with early systemic sclerosis and severe gastrointestinal tract involvement. *J. Rheumatol.* 2007; 34 (10): 2050—5.
 21. Karateev A.E., Uspenskiy Yu.P., Pakhomova E.G., Nasonov E.L. Receiving NSAIDs and pathology of the esophagus: a connection with the main symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD), incidence and risk factors of erosive esophagitis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2008; 3: 11—6 (in Russian).
 22. Ruszniewski P., Soufflet C., Barthélémy P. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use as a risk factor for gastro-oesophageal reflux disease: an observational study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 28 (9): 1134—9.
 23. Bigard M., Pelletier A. Esophageal complications of non steroidal antiinflammatory drugs. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2004; 58—61.
 24. Tkachenko E.I., Uspenskiy Yu.P., Karateev A. E. et al. Gastroesophageal reflux disease: pathogenetic basis of differentiated treatment. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2009; 2: 104—14 (IN Russian).
 25. Kowal O., Landewe R., Avouac J. et al. EULAR recommendation for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR scleroderma trials and research group (EUROSTAR). *ARD.* 2009; 68 (50): 620—9.
 26. Gerson L., Boparai V., Ullah N., Triadafilopoulos G. Oesophageal and gastric pH profiles in patients with gastro-oesophageal reflux disease and Barrett's esophagus treated with proton pump inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 20 (6): 637—43.
 27. Pakozdi A., Wilson H., Black C., Denton C. Does long term therapy with lansoprazole slow progression of oesophageal involvement in systemic sclerosis? *Clin. Exp. Rheumatol.* 2009; 27 (3, Suppl. 54): 5—8.
 28. Алекперов Р.Т., Каратеев А.Е., Гусева Н.Г. Ланзап лечение склеродермического эзофагита. *Научно-практическая ревматология.* 2003; 2: 25—8 (in Russian).
 29. Hendel L., Hage E., Hendel J., Stentoft P. Omeprazole in the long-term treatment of severe gastro-oesophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1992; 6 (5): 565—77.
 30. Marie I., Ducrotte P., Denis P. et al. Oesophageal mucosal involvement in patients with systemic sclerosis receiving proton pump inhibitor therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24 (11—12): 1593—601.

Поступила 04.02.14
Received 04.02.14