

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

О.С. Жмылева, И.В. Козлова, Ю.Н. Мялина

ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России

MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND CLINICAL FEATURES OF INTESTINAL IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

O.S. Zhmyleva, I.V. Kozlova, Yu.N. Myalina

Public budgetary educational institution of higher education «Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky» of the Ministry of Healthcare of the Russia

Жмылева О.С. — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, аспирант кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов, врач-ревматолог МУЗ «Энгельсской ЦРБ»;

Козлова И.В. — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов, профессор, доктор медицинских наук;

Мялина Ю.Н. — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов, кандидат медицинских наук

O.S. Zhmyleva — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department Therapy chair of Pediatric and Stomatological, graduate student; Engels Hospital, rheumatologis;

I.V. Kozlova — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department Therapy chair of Pediatric and Stomatological, Professor, Doctor of Medical sciences;

Yu.N. Myalina — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, assistant, Candidate of Medical sciences.

Мялина

Юлия Николаевна

Yu. N. Myalina

E-mail:

myalina_yn@mail.ru.

Резюме

Цель исследования. Анализ клинических симптомов, эндоскопических и гистологических изменений слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с ревматоидным артритом.

Материалы и методы. В исследование включено 124 пациента с ревматоидным артритом. Проведен анализ особенностей кишечной диспепсии, микробного пейзажа, эндокринной регуляции, гистологических и эндоскопических изменений толстой кишки.

Результаты. Исследование колонопатий у пациентов ревматоидным артритом с разной степенью активности объективно показало, что существует сочетание структурно-функциональных нарушений суставов и кишечника на фоне системного иммунного и эндокринного дисбалансов, при котором развиваются воспалительно-дистрофические изменения слизистой оболочки кишечника, облегчающие проникновение антигенов и сенсибилизацию.

Выводы. Ревматоидный артрит ассоциирован с определенными особенностями структурно-функциональных изменений толстой кишки.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, толстая кишка, дисбактериоз, субстанция P, вазоинтестинальный пептид, тучные клетки.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 106 (6):25-29

Summary

Objective. Analysis of clinical, endoscopic and histological features of the colon in patients with rheumatoid arthritis.

Methods. The study included 124 patients with rheumatoid arthritis. The analysis of features of intestinal dyspepsia, microbial landscape, endocrine regulation, histological and endoscopic changes of the colon.

Results. Colopathy study in patients with rheumatoid arthritis with varying degrees of activity objectively shown that there is a combination of structural and functional disorders of the joints and intestines on the background of systemic immune and endocrine imbalances, in which the developing inflammatory degenerative changes of the intestinal mucosa to facilitate penetration of antigens and sensitization.

Conclusions. Rheumatoid arthritis is associated with certain features of structural and functional changes of the colon.

Key words: rheumatoid arthritis, colon, goiter, substance P, peptide vazointestinalny, mast cells.

Ekspierimetal'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 106 (6):25-29

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее распространенное заболевание суставов. Актуальность проблемы РА определяется неуклонным ростом заболеваемости, сложностями диагностики начальных стадий болезни, коморбидностью с висцеральной патологией, трудностями в достижении стойкой ремиссии [1–4].

Патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) традиционно выявляется у 13–62 % пациентов с РА и занимает важное место среди внесуставных проявлений либо коморбидных состояний [5, 6]. Описанию дистальных отделов толстой кишки посвящены единичные исследования [7].

Материал и методы исследования

Обследование и лечение пациентов с РА проводили в период с 2007 по 2012 гг. на базах терапевтического и гастроэнтерологического отделений Городской клинической больницы № 5 г. Саратова; ревматологического отделения Областной клинической больницы г. Саратова, кардиоревматологического отделения Дорожной Клинической больницы. В исследование были включены 124 пациента с РА. Среди них были 21 (17 %) мужчина и 103 (83 %) женщины. Средний возраст обследованных $46,4 \pm 16,5$ года (от 18 до 60 лет). Диагноз РА устанавливали согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) [9]. Степень, стадию и функциональный класс определяли в соответствии с классификацией APP (2007 г.) [10]. Длительность анамнеза РА колебалась в пределах от 10 месяцев до 26 лет, в среднем — $9,07 \pm 7,6$ года. При определении ревматоидного фактора с помощью теста латекс-агглютинации у 110 (88,7 %) больных был выявлен серопозитивный РА, а у 14 (29 %) больных — серонегативный РА. С помощью иммуноферментного анализа (ИФА) у 34 пациентов определялись антицитруллинированные антитела (АЦЦП) (Euroimmun AG, Германия), чувствительность теста на АЦЦП составила 70,6 %.

Обследование пациентов было проведено по общей схеме [11]. Проводились клинический осмотр, анализ жалоб, анамнестических сведений; определение общей оценки состояния здоровья больным (ОСЗБ), оценки активности заболевания, числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, клинической, рентгенологической стадии и функционального класса (ФК) РА, интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), общей оценки активности болезни врачом по ВАШ. Количественную оценку активности РА проводили с использованием индекса DAS 28.

Для оценки состояния здоровья и функциональной способности пациента с РА использовалась

Активно изучают пептидные гормоны и медиаторы, вырабатываемых компонентами диффузной эндокринной системой (ДЭС) в регуляции моторики, всасывания в ЖКТ, ноцицепции, трофики, в регуляции иммунных и воспалительных реакций [8].

Целью настоящего исследования явилось определение клинического значения функциональных и структурных изменений толстой кишки при ревматоидном артрите и оптимизация диагностики и тактики ведения пациентов с сочетанием ревматоидного артрита и колонопатий.

национальная валидированная версия опросника НАQ (Health Assessment Questionnaire) [12], которая дает возможность количественной оценки функционального статуса больных.

После верификации функционального статуса пациента с РА для скрининга кишечных расстройств выполняли анкетирование пациентов с использованием специально разработанной анкеты-опросника. Исследование функциональных и структурных особенностей кишечника было основано на проведении следующих тестов: копрологическое исследование, микробиологический анализ биоценоза толстой кишки, морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки ректосигмоидного отдела, иммуногистохимические, морфометрические исследования колоноцитов, иммуноопозитивных к субстанции Р и вазоинтестинальному пептиду (ВИП), морфометрия тучных клеток (мастоцитов).

Диагностика дисбиоза кишечника проведена согласно Отраслевому стандарту «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004–2003; утвержден Приказом МЗ РФ № 231 от 09.06.2003).

Колonosкопию (сигмоидоскопию) выполняли с помощью колоноскопа «Pentax», Япония. Материал для гистологического исследования колонобиоптатов забирали при сигмоскопии (колоноскопии) из слизистой оболочки ректосигмоидного отдела толстой кишки. Для общеморфологических исследований применяли окраску гематоксилином-эозином. Для иммуногистохимической верификации соответствующих колоноцитов в качестве первичных антител применяли моноклональные мышечные антитела к субстанции Р (1:100, Novocastra) и ВИП (1:100, Novocastra), для выявления тучных клеток — окраску толуидиновым синим после гидролиза соляной кислотой (реакция «скрытой» метахромазии).

Результаты исследования и их обсуждение

Длительность РА у обследованных пациентов колебалась от 10 месяцев до 26 лет, в среднем — $9,07 \pm 7,6$ года. В большинстве случаев (43,4 % случаев) болезнь дебютировала в возрасте 33–38 лет.

У большинства пациентов с РА, по данным имеющейся медицинской документации, была диагностирована

коморбидная патология: преобладали сердечно-сосудистые заболевания (43,6 %), реже встречались патология ЖКТ (23,4 % случаев), мочеполовой (8,3 %), дыхательной (2,6 %), нервной систем (8,2 %).

Для скрининга кишечных симптомов была применена разработанная нами анкета-опросник.

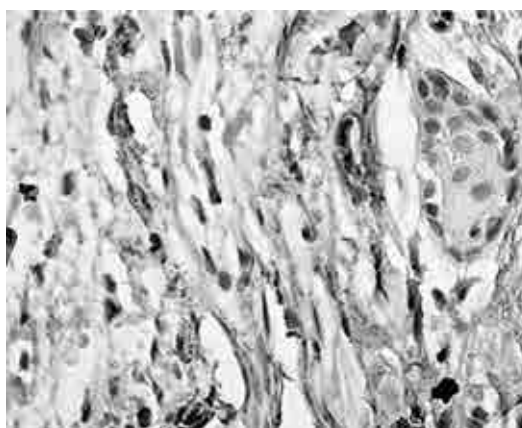
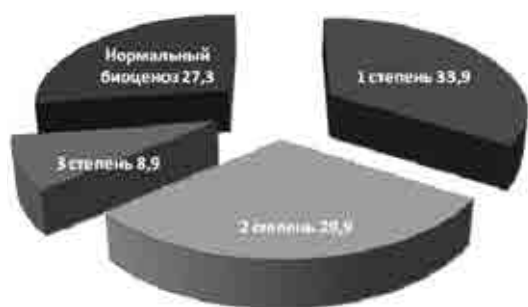


Рис. 1.
Частота кишечного дисбиоза у пациентов с ревматоидным артритом

Рис. 2.
Биоптат б-й Ф., 52 лет. Диагноз: Ревматоидный артрит, серонегативный, ранняя стадия, А II (DAS 28 2,1), R I, ФН II. Повышение количественной плотности эпителиоцитов, иммуно-позитивных к субстанции Р. Иммуногистохимический метод. Увеличение × 400.

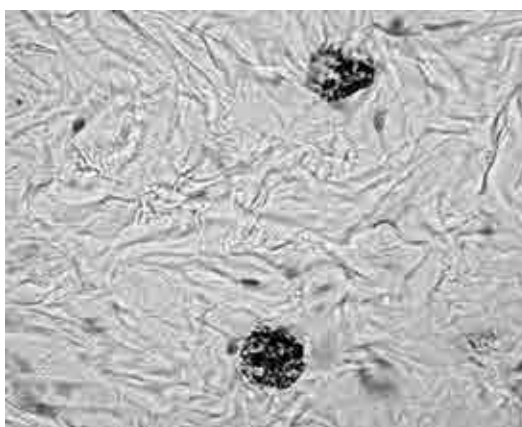
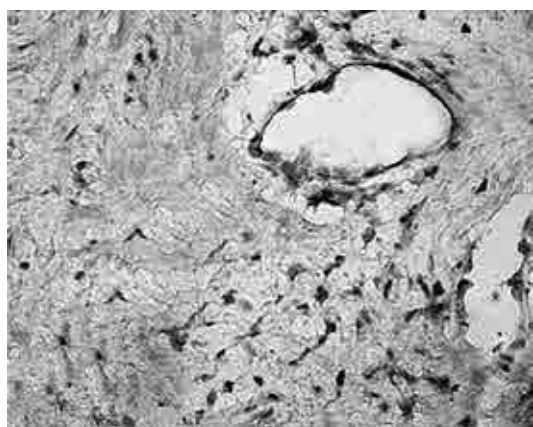


Рис. 3.
Биоптат б-й Г., 41 года. Диагноз: Ревматоидный артрит, серопозитивный, развернутая ст., А II (DAS 28 4,63), R III, эрозивный, ФН III. Повышение количественной плотности колоноцитов, иммунопозитивных к вазо-интестинальному пептиду. Иммуногистохимический метод. Увеличение × 400.

Рис. 4.
Биоптат б-й Е., 58 лет. Диагноз: Ревматоидный артрит, поздняя стадия, серопозитивный, А III (DAS 28 6,39), эрозивный, R IV, ФН II. Выраженная гипоплазия тучных клеток в слизистой оболочке. Толуидиновый синий. Увеличение × 600.

В ходе скрининга симптомы кишечной дисфункции обнаружены у 87 (70,2 %) пациентов, у 37 (29,8 %) симптомы отсутствовали. Кишечная дисфункция была выявлена у 72,9 % пациентов при РА средней степени тяжести и у всех пациентов с тяжелым течением. Абдоминальный болевой синдром, связанный с кишечником, чаще регистрировали при умеренной и высокой активности РА. Боли были локализованы в левой подвздошной и околопупочной зонах, возникали чаще в связи с актом дефекации, а также определялись при пальпации в проекции соответствующих отделов толстой кишки.

Кишечная симптоматика у 70,8 % пациентов находилась в прямой зависимости от выраженности клинических проявлений основного заболевания. В активной фазе заболевания констипация наблюдалась преимущественно у 25 % пациентов и проявлялась в виде отсутствия самостоятельного стула, наличия плотного фрагментированного кала, слизи, чувства неполного опорожнения, натуживания при дефекации, снижения эффекта от приема слабительных средств и механических способов опорожнения кишечника. Диарейный синдром встречался чаще (у 44,4 % пациентов), проявлялся императивными позывами к дефекации, учащением стула до 5–7 раз в сутки, преимущественно в утренние часы, наличием патологических примесей (слизи) в кале.

Анализ особенностей РА в зависимости от наличия кишечной дисфункции показал, что наличие кишечной дисфункции при РА ассоциировано

с большей частотой других проявлений заболевания, с выраженной утренней скованностью, интенсивностью болевого синдрома, по мнению пациентов, и более высокими показателями общей активности болезни, по мнению врачей (табл. 1).

Результаты исследования частоты дисбиоза кишечника при РА приведены на рис. 1.

Исследование биоценоза в зависимости от активности процесса выявила значимые различия. Нормальная микроэкология кишечника обнаружена у 69 (55,3 %) пациентов РА с DAS 28 менее 3,2. Дисбиотические нарушения 1-й степени регистрировались у 31,6 % пациентов этой группы, что достоверно чаще, чем в контрольной группе. При умеренной активности РА (3,2 > DAS 28 < 5,1) 1-я степень дисбиоза выявлена у 40,3 % пациентов, 2-я и 3-я степени — у 38,7 % пациентов; нормальная микрофлора кала — у 21 % обследованных больных. Частота встречаемости дисбиоза у пациентов с высокой активностью (DAS 28 > 5,1) достигала 100 %; нарушения биоценоза соответствовали 2-й и 3-й степеням микробиологических расстройств.

Эндоскопическое исследование проведено после получения информированного согласия пациентов. Результаты эндоскопического исследования толстой кишки при РА приведены в таблице 2. Эндоскопическое исследование толстой кишки у 88,7 % пациентов с умеренной степенью активности РА (DAS 28 более 3,2) выявило левостороннюю и дистальную локализации воспалительных изменений.

У 91,6 % пациентов с высокой активностью РА нередко наблюдали распространенное поражение толстой кишки ($p > 0,05$). У 50 % больных РА с DAS 28 < 3,2 определяли 1-ю степень активности воспаления слизистой оболочки толстой кишки: гиперемия, сглаженность сосудистого рисунка, зернистость слизистой оболочки.

При РА с высокой степенью активности ревматического процесса в 93,5–100 % случаев определены не только гиперемия, сглаженность сосудистого рисунка, зернистость слизистой оболочки, но и подслизистые кровоизлияния. В этой группе распространенная атрофия слизистой диагностирована в 11,3–20,8 %. У пациентов РА с DAS 28 3,2–5,1 1-я степень активности воспаления слизистой оболочки обнаружена у 56,5 %, 2-я — у 41,9 % пациентов.

При морфологическом исследовании установлено, что у 26,3 % пациентов с РА без кишечной дисфункции и при отсутствии видимых эндоскопических изменений слизистой оболочки толстой кишки при гистологическом исследовании обнаружена гиперплазия бокаловидных клеток эпителия с гиперсекрецией слизи. Очевидно, отсутствие кишечных симптомов, абдоминальной боли и видимых глазом эндоскопических симптомов не исключает микроструктурных изменений, даже если пациенты и врачи-эндоскописты не отмечают значимой патологии.

При морфологическом исследовании колонобиоптатов у пациентов с высокой активностью РА и симптомами колитов наблюдали утолщение слизистой оболочки с геморрагиями. В эпителии определяли дистрофические изменения различной степени (36,7 %), у каждого 10-го пациента с РА обнаруживались микроэрозии. Обращала внимание высокая частота склероза (33,3 %) собственного слоя толстой кишки при высокой активности воспаления.

При анализе взаимосвязей РА и структурных изменений толстой кишки установлено, что активность воспаления в слизистой оболочке кишечника у пациентов с РА коррелировала с тяжестью иммунного процесса (по значению индекса DAS 28) ($r_1 = 0,61$) и с наличием у пациентов висцеропатий ($r_2 = 0,57$). Наличие и распространенность атрофии слизистой оболочки кишечника коррелировали также с длительностью течения РА более 5 лет ($r_1 = 0,58$; $r_2 = 0,34$).

Полученные данные свидетельствуют о значительной частоте вовлечения толстой кишки в патологический процесс. При высокой активности РА изменения кишки имеют ряд особенностей, сходных с таковыми при язвенном колите: левосторонняя локализация, непрерывность поражения, нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки, эрозии, контактная кровоточивость. Однако при РА отсутствовали патогномичные для язвенного колита кровь в кале — клинически и крипт-абсцессы — морфологически.

В ходе иммуногистохимических и морфометрических исследований выявлено, что у пациентов с РА и колитом количественная плотность колоноцитов, иммунопозитивных

к субстанции Р, статистически значимо повышена (рис. 2).

Также у данной когорты пациентов отмечалось нарастание количественной плотности ВИП-позитивных колоноцитов (рис. 3). При этом определена прямая корреляционная связь между количеством ВИП-позитивных колоноцитов и диареей ($r = 0,56$) и обратная связь между количественной плотностью ВИП-позитивных колоноцитов и хроническими запорами ($r = -0,5$).

В условиях активного иммунного воспаления при РА с DAS 28 более 3,2 количественная плотность тучных клеток кишечника возрастала. У пациентов с DAS 28 более 5,1 количественная плотность тучных клеток значимо снижалась по сравнению со значениями в группе контроля и у пациентов с РА без кишечной дисфункции (рис. 4). Значительное число мастоцитов демонстрировали дегрануляцию включений, а также изменение формы и снижение оптической плотности самих клеток.

Кишечные симптомы и связанную с ними абдоминальную боль при РА можно объяснить с учетом биологических эффектов пептидных гормонов. Выявлены прямые связи между интенсивностью болевого синдрома в левой подвздошной области и количественной плотностью колоноцитов, продуцирующих субстанцию Р ($r = 0,632$), между выраженностью диарейного синдрома и количеством колоноцитов, продуцирующих ВИП ($r = 0,56$). Субстанция Р и ВИП регулируют сократительную деятельность кишки. Гиперсекреция вещества Р способствует висцеральной гипералгезии и может инициировать повреждение слизистой оболочки кишечника, что приводит к появлению клинических симптомов.

Таким образом, развитие колитов при РА имеет достаточно сложный механизм, сопряженный с эндокринным дисбалансом, снижением колонизационной резистентности слизистой оболочки кишечника, дисбиозом, на фоне которых формируются воспалительные и дистрофические изменения. Учитывая биологические эффекты субстанции Р и ВИП, которые стимулируют сократительную активность кишечника, можно объяснить разнообразие кишечных симптомов в виде абдоминальных болей, диареи, запоров при РА. Гиперсекреция субстанции Р, возможно, носит системный характер.

Полученные результаты показали, что системный воспалительный процесс с частыми рецидивами приводил к присоединению впоследствии кишечных симптомов. В то же время у 25 пациентов (20,2 %) отмечали кишечную диспепсию до манифестации РА. Очевидно, существует сочетание структурно-функциональных нарушений суставов и кишечника на фоне системного иммунного и эндокринного дисбалансов, при котором развиваются воспалительно-дистрофические изменения слизистой оболочки кишечника, облегчающие проникновение антигенов и сенсибилизацию. В то же время, колиты могут быть одним из проявлений системного процесса, а также нежелательным явлением базисной терапии.

Выводы

1. Функциональные и структурные изменения толстой кишки выявлены у 70,2 % пациентов с ревматоидным артритом.
2. Выраженность кишечной дисфункции и активность патологического процесса в слизистой оболочке кишечника тесно связаны с активностью системного воспаления — длительностью утренней скованности, интенсивностью болевого синдрома, по мнению пациентов, с более высокими показателями общей активности болезни, по мнению врачей; максимальные изменения кишечника, определяемые клинически и морфологически, регистрируются при значениях индекса DAS 28 5,1 и более.
3. Ревматоидный артрит ассоциирован с дисбактериозом кишечника, при этом степень нарушений кишечного биоценоза коррелирует с активностью иммунного воспаления: нарушения кишечного микробиоценоза наблюдаются у 40,3 % пациентов с DAS 28 3,2–5,1 и у 100 % пациентов с DAS 28 более 5,1.
4. Для патологии толстой кишки при ревматоидном артрите эндоскопически и морфологически типичны поражение левых отделов с непрерывными воспалительными изменениями слизистой оболочки, подслизистыми геморрагиями, контактной кровоточивостью, единичными микроэрозиями.
5. Кишечная дисфункция и абдоминальная боль при ревматоидном артрите ассоциированы с повышением количественной плотности колоноцитов, иммунопозитивных к субстанции Р и вазоинтестинальному пептиду, с увеличением количественной плотности тучных клеток. При высокой активности системного воспаления выявляются гипоплазия и дегенерация тучных клеток кишечника.

Литература

1. Гульнева М. Ю., Носков С. М., Малафеева Э. В., Шевьева Е. Н. Микробиоценоз кишечника при ревматоидном артрите в пожилом возрасте // Клиническая геронтология. — 2011. — № 3–4. — С. 8–12.
2. Каратеев Д. Е. Современный взгляд на проблему быстропрогрессирующего ревматоидного артрита // Совр. ревматол. — 2010. — № 2. — С. 37–42.
3. Gabriel S. E., Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases // Arthritis Res. Ther. — 2009. — Vol. 11. — P. 229.
4. Myasoedova E., Matteson E. L., Talley N. J., Crowson C. S. Increased incidence and impact of upper and lower gastrointestinal events in patients with rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota: a longitudinal population-based study // J. Rheumatol. — 2012. — Vol. 39, № 7. — P. 1355–62.
5. Garcia Rodriguez L. A., Hernandez-Diaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents // Arthritis Research. — 2001. — Vol. 3, № 2. — P. 98–101.
6. Schneider A., Merikhi A., Frank B. B. Autoimmune disorders: gastrointestinal manifestations and endoscopic findings // Gastrointestinal. Endoscopy Clinics of North America. — 2006. — Vol. 16, № 1. — P. 133–151.
7. Дормидонтов Е. Н., Коршунов Н. И., Фризен Б. Н. Ревматоидный артрит: Монография. — М.: Изд-во Саратовского ун-та, 1981. — 176 с.
8. Пальцев М. А., Кветной И. М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии 2-е изд. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2008. — 512 с.
9. Arnett F. C., Edworthy S. M., Bloch D. A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // Arthritis and Rheumatism. — 1988. — Vol. 31, № 3. — P. 315–324.
10. Liao K. P., Batra K. L., Chibnik L. et al. Anti-CCP revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2008. — Vol. 67. — P. 1557–1561.
11. Насонов Е. Л. Перспективы лечения ревматических болезней в начале XXI века // Тер. арх. — 2011. — № 5. — С. 5–9.
12. Амирджанова В. Н., Катлубава Г. М., Горячев Д. В. и др. Валидация русско-язычной версии HAQ // Научно-практ. ревматология. — 2004. — № 2. — С. 50–56.