

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА ПОСРЕДСТВОМ ИЗУЧЕНИЯ КОЛОНОБИОПТАТОВ

Панченко К.И., доктор медицинских наук,
Борбат А.М.*

Кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия Росздрава», 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: aborbat@yandex.ru

РЕЗЮМЕ Изучены ректобиоптаты 43 больных ревматоидным артритом до начала базисной терапии метотрексатом или сульфопрепаратом. Через 1 год результаты лечения оценивались как «улучшение» или «без улучшения» на основании критериев ACR. Посредством дискриминантного анализа выделены 5 групп: получавших метотрексат с улучшением состояния здоровья или без такового, получавших сульфопрепарат с улучшением или без, без улучшения состояния здоровья с особо быстрым прогрессированием независимо от приема препарата. Наибольший вклад в дискриминацию внесли комплексный показатель, отражающий стадию суставных поражений, наличие системных проявлений и гормонозависимости, и признаки, характеризующие лимфоэпителиальные взаимоотношения в слизистой оболочке толстой кишки (диаметр лимфатических фолликулов, показатели митотического режима эпителия, инфильтрация малакоплакиеподобными макрофагами). Таким образом, продемонстрирована возможность прогнозирования результата базисной терапии с помощью совокупной оценки клинической характеристики заболевания и структуры лимфоидной ткани и эпителия прямой кишки.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, прогнозирование, результат базисной терапии, колонобиоптат.

Хорошо известно, что ревматоидный артрит (РА) характеризуется не только значительной длительностью, но и высокой частотой инвалидизации и сокращением продолжительности жизни [1, 4, 10]. В ряде исследований продемонстрирована возможность прогнозирования характера течения заболевания и результата базисной терапии на основе изучения либо анамнеза [7, 8], либо биохимических показателей [9, 10], либо гистологической картины поражения суставов [6]. В настоящей работе с опорой на современные гистологические, морфометрические и статистические методы исследования предпринята попытка более детально изучить и по возможности уточнить

имеющиеся сведения [3, 5] о прогностической значимости изменений в слизистой оболочке толстой кишки для базисной терапии РА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Используя архивный материал ревматологического и патологоанатомического отделений Ярославской областной клинической больницы, были исследованы инцизионные биоптаты слизистой оболочки (СО) прямой кишки, полученные при эндоскопическом исследовании с целью выявления амилоидоза от 43 отобранных случайным образом больных РА (5 мужчин и 38 женщин); в 7 слу-

Panchenko K.I., Borbat A.M.

OUTCOME OF BASIC THERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS: POSSIBILITIES OF PROGNOSIS BY COLONOBIOPTATES EXAMINATION MEANS

ABSTRACT Rectobioptates in 43 patients with rheumatoid arthritis before the beginning of basic therapy with metotrexate or sulfa drug were examined. In 1 year the results of the treatment were evaluated as "improvement" or "without improvement" by ACR criterion. 5 groups were singled out by discriminate analysis: taking metotrexate with the improvement in health status or without the same, taking sulfa drug with the improvement or without the same, without the improvement in health status with extremely quick progression irrespective of the preparation taking. The most contribution to the discrimination was made by the complex index which reflected the stage of joint injures, the presence of systemic manifestations and hormone dependence and the signs which characterized lymphoepithelial interrelations in rectum mucous cover (lymphatic follicles diameter, epithelial mitotic regimen indices, infiltration by malacoplakia-like macrophages). Therefore it was demonstrated the possibility to make prognosis of the outcome of basic therapy in dependence on the total evaluation of the clinical characteristics of the disease and that of the structure of the lymphoid tissue and rectum epithelium.

Key words: rheumatoid arthritis, prognosis of basic therapy, colonobiopate.

чаях выявлено наличие системных проявлений заболевания, у 4 человек имелась гормонозависимость. В связи с неэффективностью принимаемых лекарственных средств 11 больным назначен альтернативный базисный препарат. В результате 20 пациентов получали метатрексат, 34 – один из салазиновых сульфопрепаратов. Диагностика и лечение РА проводились на кафедре терапии факультета усовершенствования врачей Ярославской государственной медицинской академии (заведующий – проф. Н.И. Коршунов). Диагноз РА ставился на основании критериев Американской ревматической ассоциации (пересмотр 1987 г.), оценка степени активности процесса осуществлялась по критериям В. Отто и соавт. [2].

Базисная терапия проводилась у больных с явными клинико-лабораторными признаками активности болезни. Сульфопрепараты назначались в суточной дозе 2,0 г (по 0,5 г четыре раза). Лечение малыми дозами метатрексата в «пульсовом» режиме заключалось в назначении 7,5–10 мг этого препарата в неделю (трех- или четырехкратный прием по 2,5 мг с интервалами 12 часов на протяжении двух дней). Базисная терапия у всех больных проводилась на фоне приема одного из неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов, 7 пациентов получали системные стероидные препараты.

После назначения базисного препарата за больным велось наблюдение в течение 12 месяцев. Для определения эффективности терапии использовались критерии ремиссии ACR. Лечебный эффект оценивался как улучшение (успешная терапия) или отсутствие улучшения (безуспешная терапия). Дополнительно для подтверждения результата вычислялись суставной индекс по Ritchie, суммарная сила кистей по результатам динамометрии, измерялись длительность утренней скованности, время ходьбы на 30 м и по 1 лестничному пролету, определялось содержание гемоглобина периферической крови, а также α_2 - и γ -глобулинов.

По результатам выделены 4 группы больных РА: с отрицательным результатом терапии метатрексатом (МБ), с отрицательным результатом терапии сульфопрепаратами (СБ), с положительным результатом терапии метатрексатом (МУ), с положительным результатом терапии сульфопрепаратами (СУ).

Для отражения клинической картины был введен показатель ССГ, суммирующий (в баллах) числовые значения следующих клинических показателей: стадия суставных поражений, наличие системных проявлений и наличие гормонозависимости (в последних двух случаях 0 соответствовал

отсутствию признака, а 1 – наличию). Суммирование именно этих признаков было обусловлено результатами корреспондентского анализа, где в многомерном пространстве данные признаки располагались наиболее удачным образом для отражения дисперсии.

Гистологическая обработка биоптатов проводилась по стандартной методике с окраской гематоксилином и эозином. В биоптатах оценивались в баллах от 1 до 4 (соответственно – отсутствие, слабая, умеренная и выраженная степени) инфильтрация мононуклеарными лейкоцитами (выраженность воспаления) и атрофия СО. В баллах от 1 до 3 оценивали толщину базальной мембраны покровного эпителия (отсутствует или едва заметна в виде узкой полоски; толщина составляет не более $\frac{1}{2}$ высоты ядра вышележащих эпителиальных клеток; толщина более $\frac{1}{2}$ ядра вышеописанных клеток), эрозированность СО (отсутствие, до $\frac{1}{2}$ и более $\frac{1}{2}$ длины наблюдаемого эпителиального пласта), степень инфильтрации эозинофильными лейкоцитами, выраженность васкулита в СО характеризовались как умеренно выраженные при обнаружении хотя бы одного пораженного сосуда, а выраженная степень отождествлялась с поражением более четверти наблюдаемых сосудов.

Митотический режим эпителия изучали по общепринятой методике – определяли митотический индекс; доли клеток, находящихся в разных стадиях митоза, в общем количестве делящихся клеток (профазы, метафазы, анафазы и телофазы), долю патологических митозов. Количество внутриэпителиальных мононуклеарных лейкоцитов подсчитывали в пласте, состоящем из 1000 эпителиоцитов, вычисляя тем самым внутриэпителиальный мононуклеарный индекс.

Отдельно производился подсчет в СО количества особых макрофагов, ранее описанных при РА [5], – крупных с «пенистой» ШИК-положительной цитоплазмой, окрашивающейся фуксином Циля, которые располагаются между железами (исключая непосредственно прилежащие к мышечной пластинке слизистой оболочки) и относятся к площади СО в срезе.

Толщина СО (расстояние от поверхности эпителиального покрова до мышечной пластинки СО) в гистологическом срезе оценивалась с помощью программы ImageTool. При тангенциальном направлении среза толщина СО принималась равной квадратному корню разности квадратов расстояния от поверхности покровного эпителия до мышечной пластинки СО и длины поверхности слизистой, содержащей столько устьев желез, сколько желез попадает в первом измерении.

Во всем препарате (все биоптаты были примерно одинаковой величины) подсчитывали: общее количество лимфоидных фолликулов и определяли средние значения диаметров лимфоидных фолликулов в срезе.

Статистическая обработка результатов исследования произведена с помощью программы Statistica 5.5. Методом корреспондентского анализа проводилась группировка данных, методом дискриминантного анализа с последовательным включением признаков в модель выявлялась совокупность признаков и их взвешенная значимость для различия групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении дискриминантного анализа обнаружено, что между группами имеются значимые отличия по набору изучаемых признаков, которые максимальны (лямбда Уилкса – 0,027, $F(56,142) = 3,89$, $p < 0,001$) при выделении еще одной группы, объединившей в себе больных, принимавших разные препараты, но с одинаковым – отрицательным – результатом терапии (БТ) и, как показало катамнестическое исследование, высокой скоростью прогрессии: скорость нарастания показателя ССГ после назначения базисной терапии в этой группе составила $0,89 \pm 0,32$ балла в год (длительность наблюдения $5,8 \pm 2,3$ года), в то время как в группах МБ – $0,55 \pm 0,22$, СБ – $0,45 \pm 0,16$, СУ – $0,03 \pm 0,2$, МУ – $-0,32 \pm 0,25$ балла в год (длительность наблюдения соответственно $6,8 \pm 1,6$; $5,7 \pm 1,2$; $5,8 \pm 1,5$; $4,3 \pm 1,8$ года). Корректность распределения наблюдений – 96%. В модель последовательно включены признаки, отраженные в таблице.

Самым значимым из признаков оказался показатель ССГ (при пошаговом включении признаков в дискриминантную модель он был отобран первым), отражающий клиническую картину заболевания. Существенное значение имеют также признаки, характеризующие состояние местной иммунной системы: диаметр лимфоидных фолликулов и количество особых макрофагов, описанных выше. Значимыми оказались и некоторые показатели митотического режима эпителия. Показатели диффузной лимфоидной инфильтрации стромы и инфильтрации эпителия включены в модель, но с меньшим весом. Индекс эозинофильных лейкоцитов и количество лимфоидных фолликулов в биоптате не вошли в модель, по-видимому, как избыточная информация, в то же время они очень различны в группах с разным результатом терапии ($p < 0,05$).

Были получены эмпирические формулы, позволяющие вычислить классификационные значе-

ния для новых, будущих наблюдений. Могут быть использованы для создания компьютерной программы клинко-морфологического прогнозирования.

Определены наиболее характерные признаки для каждой из групп. Группа СБ характеризовалась наименьшими значениями ССГ, диаметров лимфоидных фолликулов, доли патологических митозов, митотического индекса эпителия, выраженности воспаления и количества особых макрофагов и относительно большим значением доли телофазы митоза. Для группы МБ свойственны меньшие значения диаметров лимфоидных фолликулов при больших значениях толщины базальной мембраны, митотического индекса эпителия и доли профазы митоза; отсутствовали эрозии СО. Группа БТ выделялась меньшими значениями ССГ, выраженности васкулитов СО и доли патологических митозов при больших значениях митотического индекса эпителия, внутриэпителиального мононуклеарного индекса и количества особых макрофагов. Группа СУ отличалась большими значениями доли патологических митозов, количества особых макрофагов, эрозированности и атрофии СО, выраженности воспаления при меньших значениях доли телофазы и выраженности васкулитов в СО. Для группы МУ характерны большее значение ССГ, диаметров лимфоидных фолликулов, доли профазы, толщины и выраженности васкулитов в СО при меньших значениях выраженности воспаления и внутриэпителиального мононуклеарного индекса.

ВЫВОДЫ

Полученные данные свидетельствуют о высокой прогностической значимости оценки определенных клинических данных в совокупности с морфологической картиной слизистой оболочки прямой кишки.

В патогенезе ревматоидного артрита играет значительную роль состояние эпителия кишки и ее лимфоидной ткани, причем этот показатель в различных отделах последней имеет неодинаковую значимость.

Установлены признаки, позволяющие выделить группу пациентов, у которых прогнозируется высокая скорость прогрессирования заболевания и, по-видимому, резистентность к терапии как метатрексатом, так и сульфопрепаратами.

Обнаруженные особенности патогенеза и связанного с ним терапевтического ответа у разных групп больных подтверждают представления о гетерогенности ревматоидного артрита.

Таблица. Распределение значений признаков по исследуемым группам

Показатель*		СБ n = 19	МБ n = 10	БТ n = 5	СУ n = 12	МУ n = 8
ССГ, баллы	M ± m	2,5 ± 0,2	3,0 ± 0,1	2,6 ± 0,2	2,9 ± 0,1	3,9 ± 0,2
	ДИ**	2,2 ÷ 2,9	2,7 ÷ 3,3	1,9 ÷ 3,3	2,6 ÷ 3,2	3,3 ÷ 4,4
Диаметр лимфоидных фолликулов, мкм	M ± m	85 ± 32	158 ± 72	267 ± 130	278 ± 64	437 ± 52
	ДИ	17 ÷ 153	0 ÷ 320	0 ÷ 629	136 ÷ 419	314 ÷ 560
Митотический индекс эпителия, ‰	M ± m	4,0 ± 1,0	13,2 ± 3,5	15,8 ± 3,1	6,4 ± 1,4	5,1 ± 1,3
	ДИ	1,9 ÷ 6,1	5,2 ÷ 21,2	7,3 ÷ 24,3	3,4 ÷ 9,4	2,1 ÷ 8,2
Доля профазы митоза, %	M ± m	28,7 ± 7,6	42,2 ± 6,9	29,9 ± 3,4	30,5 ± 7,7	59,0 ± 11
	ДИ	12,8 ÷ 44	26,7 ÷ 57,7	20,3 ÷ 40	13,5 ÷ 47,5	33,0 ÷ 85
Эрозированность СО, баллы	M ± m	1,3 ± 0,1	1,0 ± 0,0	1,2 ± 0,2	1,6 ± 0,3	1,3 ± 0,3
	ДИ	0,9 ÷ 1,6	–	0,6 ÷ 1,8	1,0 ÷ 2,2	0,7 ÷ 1,8
Доля патологических митозов, %	M ± m	9,6 ± 5,4	17,9 ± 4,6	8,1 ± 4,3	27,2 ± 10,7	21,1 ± 9,6
	ДИ	0 ÷ 20,9	7,5 ÷ 28,3	0 ÷ 20,0	3,7 ÷ 50,7	0 ÷ 43,7
Особые макрофаги, кол-во на мкм ²	M ± m	0,6 ± 0,2	1,9 ± 0,7	3,1 ± 2,6	6,6 ± 3,6	0,9 ± 0,3
	ДИ	0,1 ÷ 1,0	0,3 ÷ 3,5	0 ÷ 10,4	0 ÷ 14,6	0,2 ÷ 1,5
Толщина базальной мембраны, баллы	M ± m	1,7 ± 0,1	2,1 ± 0,2	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,1	1,9 ± 0,1
	ДИ	1,5 ÷ 1,9	1,7 ÷ 2,5	1,2 ÷ 2,4	1,5 ÷ 2,0	1,6 ÷ 2,2
Атрофия СО, баллы	M ± m	1,3 ± 0,1	1,5 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,6 ± 0,2	1,3 ± 0,2
	ДИ	1,0 ÷ 1,5	1,1 ÷ 1,9	0,6 ÷ 1,8	1,2 ÷ 2,0	0,9 ÷ 1,6
Доля телофазы митоза, %	M ± m	3,3 ± 1,5	2,2 ± 1,5	2,4 ± 2,4	1,2 ± 1,2	2,5 ± 2,5
	ДИ	0 ÷ 7,2	0 ÷ 5,6	0 ÷ 9,1	0 ÷ 3,8	0 ÷ 8,4
Толщина СО, мкм	M ± m	273 ± 15	334 ± 30	376 ± 25	289 ± 24	419 ± 40
	ДИ	241 ÷ 305	266 ÷ 401	307 ÷ 446	237 ÷ 341	324 ÷ 515
Выраженность воспаления, баллы	M ± m	1,7 ± 0,1	2,0 ± 0,1	1,8 ± 0,2	2,2 ± 0,1	1,9 ± 0,2
	ДИ	1,5 ÷ 2,0	1,7 ÷ 2,3	1,2 ÷ 2,4	1,9 ÷ 2,4	1,3 ÷ 2,4
ВЭМИ, ‰	M ± m	19,2 ± 1,8	16,8 ± 1,1	21,4 ± 5,0	18,5 ± 2,9	14,4 ± 1,6
	ДИ	15,3 ÷ 23	14,3 ÷ 19,3	7,5 ÷ 35,3	12,2 ÷ 24,8	10,5 ÷ 18
Выраженность васкулитов в СО, баллы	M ± m	1,4 ± 0,1	1,6 ± 0,3	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,1	1,8 ± 0,3
	ДИ	1,1 ÷ 1,7	1,0 ÷ 2,2	0,7 ÷ 2,1	1,0 ÷ 1,6	1,0 ÷ 2,5
Кол-во лимфоидных фолликулов***	M ± m	0,4 ± 0,1	0,9 ± 0,4	0,6 ± 0,2	1,3 ± 0,4	1,6 ± 0,2
	ДИ	0,1 ÷ 0,7	0,0 ÷ 1,8	0 ÷ 1,3	0,4 ÷ 2,1	1,2 ÷ 2,1
Инфильтрация эозинофильными лейкоцитами***, баллы	M ± m	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	1,2 ± 0,1	1,5 ± 0,2
	ДИ	–	–	–	1,0 ÷ 1,4	1,1 ÷ 2,0

* Признаки приведены соответственно последовательности их включения в модель дискриминантного анализа;

** ДИ – доверительный интервал при p = 95%; *** признаки не были включены в модель

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е. Л. 50 лет применения метотрексата в ревматологии // Русский мед. журн. – 2005. – № 9. – С. 372–377.
2. Отто В., Астапенко М. Г., Трофимова Т. М. Усовершенствование и апробация критериев диагностики активности процесса при ревматоидном артрите // Вопр. ревматологии. – 1975. – № 3. – С. 18–22.
3. Панченко К. И., Виноградов Ю. Н., Фризен Б. Н. Биопсия прямой кишки как метод, определяющий базисную терапию при ревматоидном артрите // Сборник тезисов I съезда Международного союза ассоциаций патологоанатомов. – М., 1995. – С. 118–119.
4. Фоломеева О. М., Эрдес Ш. Ф. Инвалидность взрослого населения России, обусловленная ревматическими заболеваниями // Русский мед. журн. – 2007. – № 26. – С. 1946–1951.
5. Фризен Б. Н., Панченко К. И., Виноградов Ю. Н. Влияние базисной терапии на морфологическую картину слизистой оболочки прямой кишки у больных ревматоидным артритом // Терапевт. арх. – 1995. – № 11. – С. 76–80.
6. Bresnihan B. Are synovial biopsies of diagnostic value? // Arthritis Research & Therapy. – 2003. – № 5. – P. 271–278.
7. Gossec L. et al. Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study // Annals of the rheumatic diseases. – 2004. – № 63. – P. 675–680.
8. Kingsley G. H., Choy E. H., Scott D. L. Differences in disease expression and response to treatment between older and younger adults with rheumatoid arthritis // Rheumatology. – 2006. – № 46. – P. 105.
9. Lindqvist E. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis // Annals of the rheumatic diseases. – 2005. – № 64. – P. 196–201.
10. Smolen J. S. The need for prognosticators in rheumatoid arthritis. Biological and clinical markers: where are we now? // Arthritis Research & Therapy. – 2008. – № 10. – P. 208.

Поступила 15.03.2010 г.