

АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ГАСТРОДУОДЕНИТА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

О.В. Синяченко, Н.Г. Блудова, Д.С. Чубенко

*Донецкий государственный медицинский университет
Луганский государственный медицинский университет*

Ключевые слова: ревматоидный артрит, гастродуоденит, патогенез.

Несмотря на то что ревматоидный артрит (РА) относится к системным заболеваниям соединительной ткани с развитием множественных висцеритов (легочных, сердечных, почечных и других), патология желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) рассматривается как осложнение проводимой патогенетической терапии, в первую очередь нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и глюкокортикоидными гормонами (ГКГ) [3, 5, 8, 9, 12]. Мы высказали гипотезу, что поражение гастродуоденальной зоны пищеварительной системы может быть и следствием основного заболевания. Эти предположения укрепились после экспериментов на животных (крысах линии Вистар) с оригинальным моделированием РА [2, 4].

Главную роль в патогенезе РА играют активированные Т-лимфоциты и макрофаги, вырабатывающие провоспалительные цитокины — интерлейкины (IL) 1 β , 6, 8, 12 и туморонекротический фактор (TNF) α , которые ответственные за разрывание всей последующей цепи иммуновоспалительной реакции [6, 10]: за стимуляцию клеток-участниц деструкции суставного хряща и кости, усиление образования новых сосудов, экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках, повышение активности циклооксигеназы-2, продукцию простагландинов, экспрессию металлопротеиназ, высвобождение факторов комплемента и лизосомных ферментов, образование активных форм кислорода [11, 13]. IL-1 β и TNF- α при РА активно синтезируются клетками синовиальной оболочки, преимущественно моноцитарно-макрофагального ряда, являются индукторами продукции IL-6, концентрация которого тесно коррелирует с клиническими и лабораторными параметрами активности воспалительного процесса [1]. TNF- α влияет на регуляцию молекул адгезии эндотелия и индукцию местных хемотаксических факторов, играющих также важную роль в патогенезе висцеритов [7, 14].

Цель работы — изучение патогенеза гастродуоденита у больных РА с позиции патогенетических факторов воспаления этого системного заболевания соединительной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

67 больным РА проведена фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС). Среди этих пациентов было 19,4% мужчин и 80,6% женщин в возрасте от 22 до 67 лет, в среднем ($43,9 \pm 1,09$) года. Длительность заболевания составляла от 1 года до 33 лет, в среднем ($10,1 \pm 0,86$) года. I степень активности патологического процесса установлена в 23,9% наблюдений, II — в 43,3% и III — в 32,8%; I рентгенологическая стадия РА констатирована у 14,9% пациентов, II — у 29,9%, III — у 40,3%, IV — у 14,9%. Серопозитивный вариант болезни отмечен у 71,6% больных, а титры ревматоидного фактора в крови составили $1 : \ln (4,13 \pm 0,178)$. Поражение легких (фиброзирующий альвеолит, интерстициальный фиброз, бронхиолит, ревматоидные узлы) диагностировано в 29,9% случаев, плевры — в 7,5%, сердца (миокардиодистрофия, миокардит, клапанные пороки) — в 62,7%, почек (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, амилоидоз) — в 28,4%. Среднее артериальное давление составило ($103,6 \pm 1,62$) мм рт. ст., периферическое сосудистое сопротивление — ($2650 \pm 171,1$) дин. \times с \times см⁻⁵, суставной счет — $21,7 \pm 1,55$, индекс Ричи — $39,2 \pm 2,81$, индекс Лансбури — $86,9 \pm 4,07$.

Всем пациентам с изменениями картины желудка и ДПК при ФЭГДС (аппарат «Olympus-GIF-Q20», Япония) выполнена биопсия слизистой оболочки (тело желудка, пилорический отдел, луковица ДПК). Срезы биоптатов окрашивали гематоксилином и эозином, толуидиновым синим, по Шуенинову, ставили PAS-реакцию. Проводили гистологическую визуализацию *Helicobacter pylori* после окраски биопсийных срезов по Гимзе и Генту, гематоксилином и эозином (больные с *Helicobacter pylori* из исследования исключены). Материалы биопсий фиксировали в 10% нейтральном формалине, забуферном по Лилли, и заливали в парафин.

При микроскопическом изучении слизистой оболочки желудка воспалительные изменения оценивали в балах (от 0 до 3): 1) утолщение желудочных валиков за счет полнокровия и субэпителиального отека; 2) уменьшение глубины желудоч-

ных ямок; 3) изменение конфигурации эпителиоцитов за счет вакуолизации, набухания цитоплазмы, пикноза ядер; 4) снижение высоты эпителиоцитов; 5) степень клеточной воспалительной инфильтрации; 6) нейтрофилы в компонентах слизистой оболочки; 7) уровень лимфоплазматической инфильтрации стромы; 8) наличие телец Руссела. Степень фиброскопических (ФИ) и морфологических изменений (МИ) в биоптатах оценивали по формуле: $[(a + 2b + 3c):(a + b + c + d)]$, где a — количество случаев признака в 1 балл, b — в 2 балла, c — в 3 балла, d — количество случаев без признака.

Иммунокомпетентные клетки из периферической крови выделяли с применением фикал-вероградинового градиента (плотность 1,077). Изучение состава популяций и субпопуляций мононуклеаров выполняли методом непрямой иммунофлюоресценции. Были использованы панели моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD25 и CD95 производства Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого (Украина). В качестве вторичных антител использовали F(ab')-фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши, конъюгированных с флюоресцеином изотиоцианатом. Содержание в сыворотке крови иммуноглобулинов (Ig) классов G, A и M, а также циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) устанавливали на анализаторе «Cone-Specific» (Финляндия). Уровень цитокинов в сыворотке крови (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6 и TNF- α) определяли на ридере «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur» (Франция) с помощью наборов реагентов «ProCon» (Россия).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена на компьютере с помощью корреляционного, одно- и многофакторного дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica»). Оценивали средние значения, их ошибки, коэффициенты корреляции, критерии Стьюдента, Уилкоксона, Рао, Брауна—Форсите, Левена, Хи-квадрат и достоверность статистических показателей (P).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 14 (20,9%) больных при ФЭГДС обнаружены признаки ГД. Эти пациенты включены в основную группу обследованных, а остальные 53 (79,1%) составили контрольную. Во всех случаях ГД выявлена гиперемия слизистой оболочки желудка, соответственно в 57,1 и 35,7% — ее рыхлость и мозаичность, в 85,7% — гиперемия слизистой оболочки ДПК, в 50,0% — рыхлость, соответственно в 21,4% — эрозии слизистой оболочки желудка и гиперемия пищевода, в 14,3% — эрозии ДПК. ФИ составил $(0,89 \pm 0,109)$ балла. Утолщение желудочных валиков за счет полнокровия и субэпителиального отека при морфологическом исследовании биоптатов наблюдалось в 64,3% случаев ГД у больных РА, уменьшение глубины желудочных ямок — в 42,9%, изменение конфигурации эпителиоцитов за счет вакуолизации, набухания цитоплазмы, пикно-

за ядер — в 78,6%, снижение высоты эпителиоцитов — в 42,9%, клеточная воспалительная инфильтрация — в 100,0%, нейтрофилы в компонентах слизистой оболочки — в 71,4%, лимфоплазматическая инфильтрация стромы — в 100,0%, тельца Руссела — в 35,7%.

Вполне понятно, что требовало дополнительного анализа возможное влияние на развитие ГД предшествующей медикаментозной терапии РА. Все больные основной группы получали НПВП, а в контрольной — 98,1% (P = 0,605). ГКГ назначали 64,3% обследованных с ГД и 79,3% без такового (P = 0,243), цитотоксический иммунодепрессант метотрексат — соответственно 50,0% и 54,7% (P = 0,753), полиферментные смеси (ПФС) «Вобэнзим» или «Флогэнзим» — 21,4% и 13,2% (P = 0,443), хондромодификаторы хондроитинсульфат («Структуртум») или алфлутоп — 7,1% и 13,2% (P = 0,534), иммуномодулятор циклоферон — 21,4% и 30,2% (P = 0,518). Следовательно, по частоте использования тех или иных средств патогенетической терапии РА обе группы между собой не отличались.

Доза НПВП не оказывала влияния на показатели ФИ и МИ. Это же касалось и частоты использования ГКГ, метотрексата, ПФС, хондропротекторов и циклоферона. В свою очередь от дозировок НПВП зависело развитие гиперемии слизистой оболочки и эрозий желудка (соответственно P = 0,033 и P < 0,001), гиперемии, рыхлости и эрозий ДПК (P = 0,009, P = 0,003, P = 0,006). Назначение большим ГКГ и метотрексата влияло на появление гиперемии слизистой оболочки пищевода (соответственно P < 0,001 и P = 0,004), мозаичность (P = 0,007 и P < 0,001) и развитие эрозий в желудке (P = 0,001 и P < 0,001), а также эрозий в ДПК (P = 0,015 и P < 0,001). ГКГ была свойственна гиперемия слизистой оболочки желудка (P < 0,001), а метотрексату — рыхлость ДПК (P = 0,013). ПФС, хондромодификаторы и циклоферон на ФЭГДС-картину не воздействовали.

Не установлено влияния ГД на общее интегральное состояние иммуноцитов, активность Т- и В-лимфоцитов, а также параметры цитокинемии. Вместе с тем от развития ГД при РА зависело количество CD8 (P = 0,001), то есть субпопуляции супрессоров, НК-клеток, и CD25 (P = 0,026), антигена, который экспрессирован на активированных Т- и В-лимфоцитах, моноцитах и макрофагах, формирующий высокоаффинный рецептор IL-2. Кроме того, ГД оказывал влияние на уровень в крови TNF- α (P = 0,018). Установлена обратная корреляционная связь между тяжестью ГД и содержанием в крови С-реактивного протеина (P = 0,039), а прямая взаимозависимость — с концентрацией IL-2 (P = 0,018).

Необходимо отметить, что показатели С-реактивного белка у больных основной группы были равны $(10,4 \pm 1,32)$ мл/л, а в контрольной — $(13,4 \pm 0,66)$ мл/мин (P = 0,043). Уровни CD8, CD25 и TNF- α при развитии ГД и без такового оказались примерно одинаковыми, составляя соответственно $(0,25 \pm 0,053)$ и $(0,31 \pm 0,029)$ г/л (P = 0,297),

($0,33 \pm 0,043$) и ($0,32 \pm 0,033$) г/л ($P = 0,938$), ($124,4 \pm 39,16$) и ($169,4 \pm 27,82$) пг/мл ($P = 0,439$).

На количество иммуноцитов в крови влияли изменения конфигурации эпителиоцитов слизистой оболочки желудка ($P = 0,006$) и уровень ее лимфоплазматической инфильтрации ($P = 0,001$). На иммунные белки крови воздействовали утолщение желудочных валиков ($P = 0,002$), уменьшение глубины желудочных ямок ($P = 0,038$), изменение конфигурации эпителиоцитов ($P = 0,003$), клеточная воспалительная инфильтрация ($P = 0,035$), нейтрофилы в компонентах слизистой оболочки ($P = 0,017$) и лимфоплазматическая инфильтрация стромы ($P = 0,037$). От морфологических изменений слизистой оболочки желудка и ДПК состояние иммунитета не зависело. Не выявлено воздействия на изученные показатели степени снижения высоты эпителиоцитов и наличие в биоптатах телец Руссела.

МИ прямо коррелировали с уровнями IgG и ЦИК в сыворотке крови (соответственно $P = 0,011$ и $P = 0,036$), хотя достоверного влияния этих иммунологических показателей на степень МИ не выявлено. Вместе с тем установлено воздействие тяжести морфологической картины со стороны слизистой оболочки на концентрацию IgG-емии ($P < 0,001$), но не на содержание в крови ЦИК.

Высота эпителиоцитов, клеточная инфильтрация, в том числе нейтрофильная и лимфоплазматическая, коррелировали с параметрами в крови CD22 (соответственно $P = 0,009$, $P = 0,019$, $P = 0,011$, $P < 0,001$), экспрессия которых соответствует В-лимфоцитам. Кроме того, степень высоты эпителиальных клеток слизистой оболочки прямо соотносилась с содержанием CD95 ($P = 0,014$) — активированных Т- и В-клеток, опосредующих сигнал для индукции апоптоза. От уровня иммуноцитов в крови зависели показатели высоты эпителиоцитов и лимфоплазматическая инфильтрация слизистой оболочки. На первый морфологический признак влияло содержание CD4 ($P = 0,001$), CD8 ($P < 0,001$), CD16 ($P = 0,010$), CD22 ($P < 0,001$) и CD95 ($P = 0,008$), а на второй — CD16 ($P = 0,043$) и CD95 ($P = 0,033$).

Четкая взаимосвязь морфологических изменений слизистой оболочки желудка и ДПК у больных РА с CD22 диктовала необходимость проведения дополнительного анализа. Как известно, В-лимфоциты отвечают за продукцию иммуноглобулинов. В этой связи отметим, что уровни в крови IgG, IgA, IgM, ЦИК и ревматоидного фактора (РФ) очень влияли (критерий достоверности от 0,049 до $< 0,001$) на состояние валиков и ямок, высоту эпителиоцитов, клеточную инфильтрацию и количество телец Руссела. От этих показателей иммунитета не зависели лишь конфигурация эпителиальных клеток и лимфоплазматическая инфильтрация стромы.

Изменения валиков, общая клеточная воспалительная инфильтрация и лимфоплазматическая воздействовали на содержание в крови IgG (соответственно $P = 0,038$, $P = 0,002$, $P = 0,019$) и ЦИК ($P = 0,009$, $P = 0,008$, $P = 0,045$), ямок — на IgG

($P = 0,011$) и титры РФ ($P = 0,007$), наличие нейтрофилов — только на IgG ($P = 0,038$), изменения высоты эпителиоцитов — лишь на РФ ($P = 0,009$). Появление в слизистой оболочке телец Руссела воздействовало на показатели РФ ($P = 0,005$) и ЦИК ($P = 0,006$). Следует подчеркнуть, что степень выраженности тех или иных морфологических признаков ГД у больных РА прямо коррелировала с показателями IgG, IgM, ЦИК и РФ (критерий достоверности составил от 0,039 до $< 0,001$), а с уровнем IgA-емии наблюдалась обратная связь ($P = 0,044—0,002$).

Степень изменений высоты эпителиоцитов прямо коррелировала с содержанием в крови TNF- α ($P = 0,034$). На выраженность клеточной воспалительной инфильтрации, наличие нейтрофилов в компонентах слизистой оболочки и телец Руссела влияла концентрация в крови IL-2 (соответственно $P = 0,019$, $P = 0,016$, $P = 0,022$), а на уровень лимфоплазматической инфильтрации стромы воздействовали показатели IL-6 ($P < 0,001$).

С учетом этих результатов исследования можно сделать следующие гипотетические заключения: 1) при ГД у больных РА в процессе иммунного ответа Т-лимфоциты синтезируют иммунорегуляторный цитокин IL-2 (коэффициент корреляции между CD25 и IL-2 составляет 0,026), который связывается со специфическими рецепторами, экспрессирующимися на различных клетках иммунной системы, и способен вызывать экспансию Т-лимфоцитов в гастродуоденальной зоне, усиливать активность В-лимфоцитов; 2) высокий уровень в крови TNF- α через CD95 ($P = 0,039$) может определять усиленный апоптоз эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка и ДПК, вызывая своеобразный «ревматоидный ГД». Остаются неясными разнонаправленные изменения у таких больных содержания IL-6 и С-реактивного протеина ($P = 0,020$). В будущем необходимо проведение иммунофлюоресцентных исследований для определения отложения иммунных комплексов в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны больных РА, что требуют полученные нами данные.

ВЫВОДЫ

В развитии ГД у больных РА принимают участие иммунные нарушения, которые связаны с субпопуляциями иммуноцитов (CD8, CD22, CD25, CD95), дисбалансом иммуноглобулинов, продукцией РФ и ЦИК в крови, изменениями уровней провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-6, TNF- α), которые определяют структурные повреждения слизистой оболочки желудка и ДПК, а те в свою очередь усугубляют дефекты в системе иммунитета, свойственные РА. Возникновение ГД может не быть обусловлено предшествующим проведением патогенетической медикаментозной терапии, а быть связанным с ревматоидным иммунным процессом.

Авторы благодарят Фонд фундаментальных исследований Министерства образования и науки Украины за оказанную финансовую поддержку при выполнении этой работы.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баранов А.А., Цыбулько С.В., Бородин А.Г. Фактор некроза опухоли α и поражение почек при ревматоидном артрите // Тер. арх.— 2001.— Т. 3, № 5.— С. 8—11.
2. Баринов Э.Ф., Синяченко О.В., Мухин И.В. и др. Новые способы моделирования ревматоидного и подагрического артритов // Ортопед, травматол., протезир.— 1994.— № 4.— С. 118—119.
3. Бенца Т. Оптимізація лікування хворих на ревматоїдний артрит із системними проявами // Ліки України.— 2003.— Т. 74, № 9.— С. 15—18.
4. Казаков В.Н., Синяченко О.В., Игнатенко Г.А. и др. Физико-химические свойства биологических жидкостей в ревматологии.— Донецк: Донеччина, 2003.— 279 с.
5. Коваленко В.Н., Шуба Н.М., Шолохова Л.Б., Борткевич О.П. Ревматоидный артрит: диагностика и лечение.— К.: Морион, 2001.— 272 с.
6. Коваленко В.Н. Ревматоидный артрит: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение // Ліки України.— 2005.— Т. 90, № 1.— С. 24—26.
7. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Тилз Г.П. Растворимые молекулы адгезии (P-селектин, ICAM-3) при ревматоидном артрите // Тер. арх.— 1999.— Т. 71, № 5.— С. 17—20.
8. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Клини. мед.— 2000.— Т. 78, № 3.— С. 4—10.
9. Сигулин Я.А., Лукина Г.В. Ревматоидный артрит.— М.: Анко, 2001.— 328 с.
10. Шуба Н.М. Ранній ревматоїдний артрит: клініко-патологічні аспекти // Мистецтво лікування.— 2004.— Т. 9, № 3.— С. 12—15.
11. Яременко О.Б. Ранний ревматоидный артрит: диагностика и лечение // Мистецтво лікування.— 2004.— Т. 9, № 3.— С. 38—45.
12. Callahan L.F. The burden of rheumatoid arthritis: facts and figures // J. Rheumatol.— 1998.— Vol. 25, Suppl. 53.— P. 8—12.
13. Harris E.D.J. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy // N. Engl. J. Med.— 1999.— Vol. 322.— P. 1277—1289.
14. Mannel D.N., Echtenacher B. TNF in the inflammatory response // Chem. Immunol.— 2000.— Vol. 74.— P. 141—161.

АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ГАСТРОДУОДЕНИТУ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ

О.В. Синяченко, Н.Г. Блудова, Д.С. Чубенко

У розвитку гастроудоденіту у хворих на ревматоїдний артрит беруть участь імунні порушення, пов'язані із субпопуляціями імуніцитів, дисбалансом імуніглобулінів, продукцією ревматоїдного фактора та циркулюючих імунних комплексів у крові, змінами рівнів прозапальних цитокінів, котрі визначають структурні ушкодження слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки.

PATHOGENETIC ASPECTS OF GASTRODUODENITIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

O.V. Sinyachenko, N.G. Bludova, D.S. Chubenko

In the progression of gastroduodenitis in patients with rheumatoid arthritis immune disturbances are involved which are associated with subpopulations of immunocytes, immunoglobulins imbalance, production of rheumatoid factor and circulate immune complexes in blood, changes of pro-inflammatory cytokine's levels. They determine structural injuries of stomach and duodenum mucosa.