

А.А. Заздравнов

Харьковский национальный
медицинский университет**Ключевые слова:**ревматоидный артрит,
гипосаливация, патология
пищевода, диагностика,
сиалометрия.**ОЦЕНКА САЛИВАЦИОННОЙ
ФУНКЦИИ КАК НЕИНВАЗИВНЫЙ
СКРИНИНГ ЭЗОФАГЕАЛЬНЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

В статье приведены данные о нарушении слювационной функции у больных ревматоидным артритом (РА). Обследовано 149 пациентов с РА, 99 из которых имели эзофагеальные осложнения. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии гипосаливации у этих больных. У больных РА с эзофагеальными осложнениями наблюдается достоверно бóльшая слювационная гипофункция и бóльшая экспрессивность слювационно зависимых патологических состояний, чем при неосложненном течении РА. Выраженность гипосаливации также больше у пациентов с РА, осложненным эрозивным эзофагитом, по сравнению с лицами с РА и неэрозивной патологией пищевода. Показано, что оценка слювации может быть использована как метод неинвазивного скрининга эзофагеальных осложнений у больных РА. Предложены диагностические критерии поражения пищевода у этих пациентов.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из основных концептов современной доктрины профилактической медицины является широкое применение скрининговых методов диагностики. Данные методы можно использовать как для первичной профилактики основного заболевания, так и для вторичной профилактики обострений и осложнений болезней, в особенности хронических. Скрининг в медицине (англ. Screening — просеивание) трактуется как метод активного выявления лиц с какой-либо патологией или факторами риска ее развития, основанный на применении специальных диагностических исследований в процессе массового обследования населения или его отдельных контингентов. Скрининг осуществляют с целью ранней диагностики заболевания или предрасположенности к нему, что необходимо для оказания своевременной лечебно-профилактической помощи. Результаты скрининга используют также для изучения распространенности исследуемого заболевания (или группы заболеваний), факторов риска его развития и их относительного значения. Применяемые методы должны быть достаточно просты, надежны и воспроизводимы (Кательницкая Л.И. и соавт., 2008). Дальнейшее дообследование группы лиц повышенного риска, выявленных во время скрининга, проводят более сложными методами, разрешающие способности которых позволяют осуществить окончательную диагностику искомого заболевания.

Сегодня ревматоидный артрит (РА) определяет-ся как системное иммуновоспалительное заболе-

вание, поражающее не только суставы, но и другие органы и системы пациента. Течение РА в значительной степени зависит от наличия висцеральных осложнений. Последние нередко определяют прогноз основного заболевания, влияя на продолжительность и качество жизни пациента, являются причинным фактором изменения лечебной тактики. Пищеварительный тракт — один из наиболее богатых коллагеном органов и, безусловно, вовлекается в системный патологический процесс (Кадурин Т.И., 2000). Поражение пищеварительной системы при РА отмечается у 89% больных и является самым частым осложнением этого заболевания (Басиева О.О. и соавт., 2007). К нередким внесуставным проявлениям РА относятся поражения пищевода. В подобных условиях скрининг эзофагеальной патологии у пациентов с РА выступает в роли мониторингового инструмента течения болезни, позволяющего осуществлять вторичную профилактику основного заболевания, и, следовательно, оказывать непосредственное влияние на прогноз.

У пациентов с РА может наблюдаться весь спектр эзофагеальных осложнений от функциональных нарушений без каких-либо морфологических изменений (эндоскопически негативные поражения) до воспалительно-эрозивно-язвенных повреждений — эндоскопически позитивные поражения пищевода с развитием стриктур, пищевода Баррета, аденокарциномы. Современная трактовка патогенеза эзофагеальных повреждений предполагает многофакторный характер развития эпителиальных, секреторных и эвакуаторно-двигательных нарушений пищевода вследствие дисфунк-

ции локальных и системных нейрогуморальных механизмов цитопротекции (Jaworek J. et al., 2005; Заячківська О.С. та співавт., 2007). Важным защитным механизмом в отношении слизистой оболочки пищевода является клиренс слюны, благодаря которому происходит «промывание» пищевода. В течение суток взрослый человек глотает около 1,5 л слюны, которая инициирует/поддерживает перистальтику пищевода. Слюна содержит слизь, электролиты, буферные вещества, имеет нейтральную или слабощелочную реакцию и оказывает протекторное действие в отношении слизистой оболочки пищевода.

Нарушение саливационной функции у больных с ревматической патологией — очень распространенное системное проявление данных заболеваний. У 15–25% больных РА развивается синдром Шегрена — состояние, при котором значительно уменьшается продукция слюны, изменяется ее качественный состав (Свінціцький А.С. та співавт., 2006). Но даже в тех случаях, когда синдром Шегрена не возникает, у 50% больных РА имеет место ксеростомия, нарушается оптимальный состав слюны и теряется ее буферная функция (Uhlig T. et al., 2009). Выраженность сухости во рту коррелирует как с активностью заболевания, так и со степенью функциональной недостаточности (Заздравнов А.А., Андруша А.Б., 2013). Кроме того, у этих пациентов нельзя исключить и наличие сглаженных проявлений недостаточности слюнных желез, ведь симптоматическая ксеростомия проявляется при снижении слюноотделения не менее чем на 50% (Mathews S.A. et al., 2008).

Таким образом, предпосылкой настоящего исследования стала научная гипотеза о возможной связи гипосаливаторного состояния с поражением пищевода у больных РА.

Цель работы — исследовать состояние саливационной функции у больных РА с эзофагеальными осложнениями и без таковых; определить зависимость между наличием саливационной дисфункции и характером поражения пищевода; оценить возможность использования метода сиалометрии в качестве скринингового для диагностики эзофагеальных осложнений у больных РА.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 149 больных РА, 99 из которых имели эзофагеальные осложнения (основная группа), а у 50 пациентов признаки патологии пищевода отсутствовали (группа сравнения). Возраст больных основной группы составил $49,0 \pm 1,19$ года, группы сравнения — $49,4 \pm 1,44$ года. Среди пациентов основной группы было 82 (82,8%) женщины и 17 (17,2%) мужчин; в группе сравнения — 42 (84%) и 8 (16%) соответственно. Анамнез РА в основной группе составил $8,7 \pm 0,36$ года, в группе сравнения — $8,1 \pm 0,37$ года. В основной группе ревматоидный фактор выявлен у 77,8% больных, в группе сравнения — у 78,0%. Полученные результаты сравнивали с результатами исследований у 20 практи-

чески здоровых лиц (группа контроля) в возрасте 40–55 лет. Больные РА с синдромом Шегрена в исследование не включались.

Диагностику РА проводили на основании приказа Минздрава Украины № 676 от 12.10.2006 г. «Клинический протокол оказания медицинской помощи больным ревматоидным артритом (РА)». Поражение пищевода диагностировали на основе типичных симптомов и/или инструментальных данных (эндоскопия). Во всех случаях поражения пищевода были диагностированы не ранее чем через 1 год после установления диагноза РА. Состояние базальной саливации исследовали у больных утром натощак. Пациент в положении сидя сглатывал имеющуюся слюну, после чего в течение 10 мин собирал слюну, которая пассивно секретировалась. Состояние стимулированной саливации исследовали с помощью механической стимуляции при жевании парафина в течение 2 мин.

Статистическую обработку результатов проводили методами параметрической статистики с вычислением средней арифметической величины (M) и средней квадратичной ошибки (m). Достоверность различий оценивали по t -критерию Стьюдента, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05. Также рассчитывали критерий χ^2 , использовали метод ассоциативного анализа с вычислением коэффициента Юла (Q).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеризуя результаты общего опроса больных как РА, осложненным поражением пищевода, так и в случае изолированного течения РА, отмечали, что у всех пациентов жалобы на сухость во рту не были доминирующими. Это можно объяснить тем, что больные фиксируют свое внимание на суставном синдроме и не придают существенного значения другим ощущениям. Между тем, при углубленном опросе подобные жалобы выявлялись у 51 (51,5%) из 99 больных РА основной группы и у 16 (32%) — из 50 пациентов группы сравнения. Различия в экспрессивности данной жалобы между группами больных РА были достоверными ($df=1$; $\chi^2=5,113$; $p=0,024$). Обычно ксеростомия была интермиттирующей и беспокоила обследованных лиц преимущественно при волнении, неблагоприятных климатических условиях (жаркая, морозная, ветреная погода), физической нагрузке, длительном или эмоциональном разговоре и т.д. Достаточно характерной жалобой обследованных лиц была потребность в жидкости для запивания во время еды. Статистическая обработка полученных результатов выявила прямую умеренной силы позитивную ассоциативную связь ($Q=0,386$) между наличием сухости во рту и поражением пищевода у обследованных пациентов.

При изучении состояния саливации у обследованных больных установлено, что, по данным сиалометрии, наблюдалось достоверное уменьшение как базальной, так и стимулированной секреции слюны

в обеих группах пациентов по сравнению со здоровыми лицами. Наряду с этим у больных основной группы скорость базальной и стимулированной саливации была достоверно меньше при сопоставлении с аналогичным показателем у пациентов группы сравнения (табл. 1).

Таблица 1

Скорость базальной и стимулированной саливации у обследованных лиц, мл/мин ($M \pm m$)

Показатель	Группа		
	основная (n=99)	сравнения (n=50)	контрольная (n=20)
Базальная саливация	0,24±0,006* **	0,30±0,007***	0,38±0,015
Стимулированная саливация	1,70±0,039* **	1,98±0,046***	3,01±0,217

Различия достоверны: *при сравнении с аналогичным показателем контрольной группы ($t=9,580$; $p<0,001$); **при сравнении с аналогичным показателем группы сравнения ($t=6,03$; $p<0,001$); ***при сравнении с аналогичным показателем контрольной группы ($t=5,484$; $p<0,001$); †при сравнении с аналогичным показателем контрольной группы ($t=11,740$; $p<0,001$); **при сравнении с аналогичным показателем группы сравнения ($t=4,792$; $p<0,001$); ***при сравнении с аналогичным показателем контрольной группы ($t=7,417$; $p<0,001$).

Отметим, что ни в одном случае уменьшение стимулированной секреции слюны у обследованных лиц не достигало показателя, характерного для синдрома Шегрена — 1,5 мл/15 мин (Свінціцький А.С. та співавт., 2006).

Также проведена оценка саливационно зависимых состояний у обследованных больных. При осмотре ротовой полости признаки глоссита и/или стоматита отмечали у 75 (76%) пациентов с РА основной группы и у 18 (36%) — группы сравнения. Выявленные различия также были высокодостоверны ($df=1$; $\chi^2=22,385$; $p<0,001$). Установлено наличие сильной позитивной ассоциативной связи между поражением пищевода и проявлениями глоссита/стоматита ($Q=0,695$) у больных РА.

Вторым этапом данного исследования стала оценка слюнной секреции непосредственно в группе пациентов с РА, осложненным поражением пищевода. Проведенное эндоскопическое исследование позволило разделить основную группу больных на две подгруппы. В подгруппу А вошли 47 пациентов с неэрозивными поражениями пищевода, в подгруппу В — 52 больных с эрозивным эзофагитом.

При исследовании состояния базальной и стимулированной секреции слюны в основных группах в зависимости от характера поражения пищевода установлено, что эрозивный эзофагит у больных РА сопровождается более выраженными гипосаливаторными нарушениями, проявляющимися снижением базальной и стимулированной саливации (табл. 2). Данные изменения подтверждали ранее высказанную гипотезу о связи гипосаливаторного состояния с поражением пищевода у больных РА.

Важными характеристиками любого диагностического метода, в том числе и скринингового, являются критерии чувствительности и специфичности. Чувствительность метода опреде-

ляется как доля лиц с заболеванием, у которых наблюдаются положительные результаты при использовании данного метода. Специфичность метода определяется как доля лиц без заболевания, имеющих отрицательные результаты при использовании данного метода. Чем выше специфичность теста, тем больше вероятность того, что обследуемый пациент без заболевания будет исключен из тех, у кого данная патология может быть выявлена (Куклин И.А. и соавт., 2006). Если тест высокоспецифичен, тогда положительные результаты тестирования предполагают наличие искомого заболевания.

Таблица 2

Скорость базальной и стимулированной саливации у больных основной группы в зависимости от характера поражения пищевода, мл/мин ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа больных (n=99)	
	Подгруппа А (n=47)	Подгруппа В (n=52)
Базальная саливация	0,27±0,006	0,22±0,009*
Стимулированная саливация	1,83±0,039	1,59±0,047**

Различия достоверны: *при сравнении с аналогичным показателем больных подгруппы А ($t=2,529$; $p=0,013$); **при сравнении с аналогичным показателем больных подгруппы В ($t=2,397$; $p=0,018$).

В границах данного исследования чувствительность метода сиалометрии определялась как доля истинно положительных результатов (базальная саливация $\leq 0,25$ мл/мин, стимулированная саливация $\leq 1,7$ мл/мин) у больных РА и с эзофагеальными осложнениями, а специфичность — как доля истинно отрицательных результатов (неизменная саливация) у пациентов с РА при отсутствии патологии пищевода. При оценке чувствительности сиалометрии в скрининге эзофагеальных осложнений у больных РА получены следующие результаты: в отношении оценки базальной саливации — 62,7%, стимулированной — 60,6%. Специфичность сиалометрии в выполненном диагностическом поиске оказалась довольно высокой и составила 82% для базальной саливации и 84% — для стимулированной саливации.

Использование осмотра полости рта с целью выявления признаков глоссита/стоматита в качестве скринингового метода диагностики поражений пищевода у больных РА вряд ли является оправданным, поскольку при достаточно высокой чувствительности (76%) специфичность данного метода невелика (64%). Также является малопригодным в исследуемом аспекте и фиксация жалоб пациента на сухость во рту (чувствительность — 51,5%, специфичность — 68%).

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать следующее заключение. Саливационная дисфункция, присущая больным РА, проявляется угнетением как базального, так и стимулированного слюноотделения. Дефицит объема слюны сопровождается саливационно зависимыми патологическими состояниями — ксеростомией, глосситом и стоматитом. Установлено, что у больных РА с эзофагеальными осложнениями наблюдается достоверно большая саливационная гиподисфункция

и бо́льшая экспрессивность саливационно зависимых патологических состояний, чем при неосложненном течении РА. Выявлено существование положительных ассоциативных связей между гипосаливаторными состояниями и поражением пищевода, зависимость характера эзофагеальных осложнений (эрозивный эзофагит, неэрозивная патология пищевода) от глубины саливационной гипофункции.

Сиалометрическая оценка саливационной функции у больных РА соответствует всем необходимым требованиям, предъявляемым к скрининговым методам, а именно: она неинвазивна и безопасна для пациента, не требует применения дорогостоящей аппаратуры, высококвалифицированного персонала и специальных условий проведения, обладает достаточной чувствительностью и высокой специфичностью.

ВЫВОДЫ

Оценка саливационной функции может использоваться как метод скрининга эзофагеальных осложнений у больных РА. В качестве диагностических критериев поражения пищевода у этих пациентов рекомендуется использовать снижение уровня базальной саливации $\leq 0,25$ мл/мин, стимулированной саливации $\leq 1,7$ мл/мин, в особенности при сочетании с ксеростомией, глосситом и стоматитом.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Басиева О.О., Гагагонова Т.М., Астахова З.Т.** (2007) Состояние верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных ревматоидным артритом. Мед. вестн. Северного Кавказа, 3: 9–13.
- Заздравнов А.А., Андруша А.Б.** (2013) Гипосаливация – клинический маркер та аграватор перебігу ревматоїдного артриту, ускладненого ураженням стравоходу. Укр. ревматол. журн., 2: 90–93.
- Заячківська О.С., Гжегоцький М.Р. Гаврилюк О.М. та ін.** (2007) Функціональний стан мікроциркуляції стравоходу в генезі гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби. Суч. гастроентерологія, 1: 49–54.
- Кадурина Т.И.** (2000) Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика и диспансеризация). Невский диалект, Санкт-Петербург, 271 с.
- Кательницкая Л.И., Глова С.Е., Хаишева Л.А. и др.** (2008) Неинвазивные методы скрининговой диагностики хронических неинфекционных заболеваний: Учеб. пособие для врачей. ГОУ ВПО РостГМУ Росздрава, Ростов-на-Дону, 51 с.
- Куклин И.А., Панферова Е.А., Кислицина Л.Ю. и др.** (2006) Эффективность различных методов диагностики при подозрении на злокачественную патологию молочной железы. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 6(52): 68–70.
- Свінціцький А.С., Яременко О.Б., Пузанова О.Г. та ін.** (2006) Ревматичні хвороби та синдроми. Книга-плюс, Київ, 680 с.
- Jaworek J., Brzozowski T., Konturek S.J.** (2005) Melatonin as an organoprotector in the stomach and the pancreas. J. Pineal. Res., 38(2): 73–83.
- Mathews S.A., Kurien B.T., Scofield R.H.** (2008) Oral Manifestations of Sjögren's Syndrome. J. Dental Research., 87(4): 308–318.
- Uhlig T., Kvien T.K., Jensen J.L. et al.** (1999) Sicca symptoms, saliva and tear production, and disease variables in 636 patients with rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 58: 415–422.

ОЦІНКА САЛІВАЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ ЯК НЕІНВАЗИВНИЙ СКРИНІНГ ЕЗОФАГЕАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

А.А. Заздравнов

Резюме. У статті наведено дані про порушення саливаторної функції у хворих на ревматоїдний артрит (РА). Обстежено 149 хворих на РА, 99 з яких мали езофагеальні ускладнення. Результати проведеного дослідження свідчать про наявність гіпосаливації у цих хворих. Встановлено, що у хворих на РА з езофагеальними ускладненнями спостерігається достовірно більша саливаційна гипофункція та більша експресивність саливаційно залежних патологічних станів, ніж при неускладненому перебігу РА. Вираженість гіпосаливації також більша у хворих на РА, ускладнений ерозивним езофагітом, порівняно з пацієнтами з РА та неерозивною патологією стравоходу. Показано, що оцінка саливації може використовуватися як метод неінвазивного скринінгу езофагеальних ускладнень у хворих на РА. Запропоновано діагностичні критерії ураження стравоходу у цих пацієнтів.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, гіпосаливация, патологія стравоходу, діагностика, сиалометрія.

EVALUATION OF SALIVATION IS A NONINVASIVE SCREENING METHOD OF ESOPHAGEAL COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

A.A. Zazdravnov

Summary. Violation of salivation in patients with rheumatoid arthritis (RA) are described in the article. The study was examined 149 patients with RA, 99 of whom had esophageal complications. Our study indicates the presence of hyposalivation in these patients. Patients with RA and esophageal complications are more pronounced hyposalivation. Expressivity salivation – dependent pathological conditions in patients with RA and esophageal complications more significant than in uncomplicated RA. Intensity of hyposalivation also greater in patients with RA complicated by erosive esophagitis compared with patients with RA and non-erosive esophageal pathology. Determination of salivary flow rate can be used as a noninvasive screening method of esophageal complications in patients with RA. Diagnostic criteria for esophageal lesions in these patients were offered.

Key words: rheumatoid arthritis, hyposalivation, esophageal pathology, diagnosis, salivary flow rate measuring.

Адрес для переписки:

Заздравнов Андрей Анатолиевич
61015, Харьков, пер. Внуковский, 10
Харьковский национальный медицинский университет, кафедра общей практики — семейной медицины и внутренних болезней