

Summary.

Aim of study: To investigate the relation between patterns of basic treatment and the outcome of disease in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods: We studied retrospectively two groups of patients with RA (1987 ACR criteria): 1) main group - died (72 patients, mean duration of disease from the onset to death 12.8 ± 0.9 years); 2) control group - alive to 1999 with duration of disease at least 15 years (90 patients, mean follow-up period 19.4 ± 0.47 years).

Results: Some patterns of basic treatment were observed: 1) "passive" strategy - only hydroxychloroquine or sulphasalazine during many years; 2) "interrupted" treatment - early treatment gold or cytotoxics, but when improvement occurred, therapy with DMARD was interrupted for 1-2 years or more, after that re-started etc.; 3) "emergency" strategy - 7-10 years of "passive" treatment, after that severe destruction and/or amyloidosis appeared, and cytotoxics started; 4) typical "pyramid" strategy; 5) "active" strategy - early start of treatment with active DMARD (metotrexate, gold) with consecutive change of DMARDs without interruption of basic treatment (very close to "sawtooth" strategy). The most of died patients were treated with "passive" and "interrupted" strategies, but the most of patients in control group were treated with "pyramid" and "active" strategies.

Conclusion: active strategy of basic treatment has a positive influence on the survival of patients with RA.

Key words: rheumatoid arthritis, basic therapy, strategy of therapy, causes of death

Поступила 4.11.1999

УДК 616. 72-002. 77: 616.37

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

О.О.Басиева, С.Г.Раденска-Лоповок*, Л.Н.Кашникова*

Институт ревматологии (директор, академик РАМН В.А. Насонова) РАМН, Москва*

Северо-Осетинская гос.мед.академия (ректор, академик К.Д. Салбиев), Владикавказ

Резюме

Цель работы: комплексное исследование поджелудочной железы (ПЖ) при ревматоидном артрите.

Материал, методы: 120 больных РА обследованы клинически, с помощью УЗ-и биохимического исследования, (определение уровня α -амилазы и липазы сыворотки крови кинетико-калориметрическим методом).

Результаты: У 50,8% больных отмечено повышение экзогенности ПЖ, в 23,3% визуализировался расширенный вирсунгов проток, в 45,8% - единичные мелкоочаговые уплотнения, чаще в области тела и хвоста ПЖ. Для РА характерно снижение липолитической и амилалитической активности ПЖ, особенно при наличии системности процесса и большой длительности заболевания. Клинико-функциональные нарушения обусловлены морфологическими изменениями.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, внешнесекреторная функция, ПЖ, морфология.

Ревматоидный артрит (РА) в последнее время рассматривается как системное забо-

левание с вовлечением в патологический процесс различных органов [2, 11]. Однако, поражению поджелудочной железы (ПЖ) при РА в отечественной и зарубежной литературе уделено мало внимания. В работах ряда авторов указывается на снижение уровня панкреатических ферментов при РА, что по их мнению обусловлено дли-

Адрес для переписки:
С.Г.Раденска-Лоповок
115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34а
Институт ревматологии РАМН
Тел.: 114-44-89

тельно текущим патологическим процессом, приводящим к атрофическим изменениям ПЖ [5, 8]. Нарушение внешнесекреторной функции ПЖ проявляется снижением протеолитической, реже - амилалитической активности [4, 9, 10, 13]. С целью выявления хронического панкреатита стали все шире использовать методы ультразвуковой диагностики, позволяющие выявить наличие и характер морфологических изменений в ПЖ, таких как отек, фиброз [1, 3, 12].

Поскольку ПЖ принимает участие во многих видах обмена веществ, ее деятельность нельзя не учитывать как при оценке общего состояния больных, так и при коррекции выявленных у них обменных нарушений, диспептических расстройств, довольно часто наблюдаемых при РА, осложняющих курацию больных, особенно с учетом длительности терапии.

Учитывая вышеизложенное, мы поставили перед собой задачу комплексно изучить у больных РА функцию ПЖ.

Таблица 1
Общая характеристика больных

Показатель		Больные РА (n= 120)	
		абс	%
Пол	М	38	31,7
	Ж	82	68,3
Возраст, годы	20-40	41	34,2
	41-60	57	47,5
	<60	22	18,3
Длительность болезни, годы	До1	23	19,2
	1-5	71	59,1
	5-10	26	21,7
РФ+		94	78,3
Активность, степень	I	27	22,5
	II	65	54,2
	III	28	23,3
Стадия по Штейнброкеру	1	39	32,5
	2	37	30,8
	3	33	27,5
	4	11	9,2
Системные проявления		26	21,6

Материалы и методы.

Нами было обследовано 120 больных РА, 80 - на базе Северо-Осетинской медицинской академии и 40 в Институте ревматологии РАМН, характеристика которых представлена в таблице 1.

Среди пациентов преобладали лица женского пола, средний возраст которых был 49,4±2,3

года с длительностью заболевания до 5 лет, позитивных по РФ, II степенью активности процесса. Внесуставные проявления выявлены у 21,6%.

Исследование внешнесекреторной функции поджелудочной железы проводили путем определения α -амилазы сыворотки крови ферментативным методом, липазы - кинетико-калориметрическим методом [Реактивы фирмы Sentinel (Италия) и Human GmbH (Германия)].

Эхографическое исследование ПЖ проводили на аппарате Тошиба САЛ-50 по стандартизованной методике.

Математическая обработка данных проведена с использованием методов вариационной статистики с вычислением величины среднего значения, ошибки его вычисления и среднеквадратичного отклонения. Оценку достоверности различия величины параметра проводили с использованием t - критерия Стьюдента.

Результаты исследования.

При оценке клинической симптоматики мы учитывали жалобы больных на диспептические расстройства, боли в верхней половине живота, а также ряд специфических симптомов поражения ПЖ. Обследованные больные чаще всего предъявляли жалобы на боли в верхней половине живота, опоясывающие боли, тошноту, плохой аппетит, похудание. При пальпации живота выявлялась болезненность в зоне проекции ПЖ на переднюю брюшную стенку, определялись положительные симптомы Дежардена, Кача, Мейо-Робсона, что свидетельствовало о вовлечении ПЖ в патологический процесс. Но ориентировка только на субъективные показатели при анатомически близком расположении ПЖ, желудка, печени не дает возможности установить точ-

ную локализацию процесса, поэтому мы использовали ультразвуковую диагностику, с помощью которой можно определить наличие отклонений со стороны ПЖ и сравнить их с данными клинического обследования больных.

Ультразвуковая оценка ПЖ основывалась на изучении двух основных критериев: размеров (величина головки, тела, хвоста) и степени

эхогенности, которая в норме близка к акустической плотности печени, что установлено нами при обследовании 30 практически здоровых лиц, близких по возрасту и полу в исследуемой группе. В процессе изучения акустической характеристики ПЖ лишь у 1/3 нами выявлена ее нормальная эхогенность. Эти пациенты отнесены нами в группу "без УЗ-признаков патологии ПЖ". У остальных больных выявлены различные отклонения размеров и эхогенности ПЖ (таблица 2).

Таблица 2
Эхогенные изменения ПЖ при РА

Признак	Количество больных (n=120)	
	абс	%
Эхогенность ПЖ близка к эхогенности печени	37	30,8
Эхогенность ПЖ выше эхогенности печени	61	50,8
Эхогенность ПЖ ниже эхогенности печени	22	18,3
Увеличение ширины тела ПЖ в цефало-каудальном направлении	34	28,3
Увеличение размеров головки в передне- заднем направлении	32	26,6
Увеличение размеров хвоста в передне-заднем направлении	27	22,5
Увеличение вирсунгова протока >3 мм	28	23,3
Уменьшение размеров ПЖ	18	15,0
Наличие очагов уплотнения в области головки	15	12,5
Наличие очагов уплотнения в области тела	22	18,3
Наличие очагов уплотнения в области хвоста	18	15,0

Симптом Дежардена, характеризующий состояние головки ПЖ, был положительным у 25,3% больных и практически у такого же числа больных (26,6%) отмечено увеличение размеров головки при УЗ - исследовании.

Изменение размера хвоста ПЖ выявлено у 22,5% больных, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс и каудальной части железы, что клинически проявляется положительным симптомом Мейо-Робсона (20,4%).

У 50,8% больных отмечалось повышение эхогенности ПЖ. Наряду с этим у 18,3% больных эхогенность ПЖ была ниже эхогенности печени. 23,3 % случаев визуализировался расширенный (более 3 мм) вирсунгов проток, что по данным литературы является бесспорным признаком заболевания ПЖ [12, 13].

У 45,8% больных РА определялись единичные мелкоочаговые участки уплотнения, расположенные чаще в области тела и хвоста ПЖ (таблица 2).

Нами установлено, что характер и выраженность нарушений эхогенной структуры железы находится в прямой зависимости от давности заболевания, степени активности патологического процесса, формы заболевания.

В группе больных с длительностью заболевания до 1 года УЗ - признаки патологии ПЖ имелись у 39,1%, а у болеющих РА более 5 лет - в 100 % случаев. При наличии системности процесса УЗ - патология ПЖ выявлена в 80,7% случаев, что проявлялось повышением эхоген-

ности железы, нечеткостью ее контуров, расширением вирсунгова протока.

Процент сонографических изменений ПЖ возрастает со степенью активности патологического процесса и достигает значительных цифр у больных с высокой степенью активности (85,7%). Однако и при минимальной и умеренной степени активности процент больных с УЗ - признаками патологии ПЖ был высок (37% и 49,2%, соответственно).

Выраженность эхогенных изменений (диффузное увеличение органа, визуализация расширенного протока ПЖ, появление множественных среднеочаговых участков уплотнения и диффузное уплотнение паренхимы ПЖ) совпала с клинической картиной, характерной для патологического процесса ПЖ. При сопоставлении клинических данных с результатами УЗ - исследования ПЖ (таблица 3) оказалось, что лишь тошнота и метеоризм встречались у

больных без УЗ-признаков патологии ПЖ. При наличии УЗ - патологии весь набор клинических признаков имел место.

Наиболее рано изменяющимися парамет-

ческой активности сыворотки крови.

Выявлена зависимость активности ферментов ПЖ от длительности заболевания, клинической формы, степени активности воспали-

Таблица 3

Сопоставление клинической симптоматики с результатами УЗ - исследования ПЖ

Признак	Больные РА (n=120)			
	с наличием УЗ-признаков патологии ПЖ (n=83)		без УЗ-признаков патологии ПЖ (n=37)	
	абс	%	абс	%
Боли в правом подреберье	19	22,8	—	
Боли в эпигастрии	23	27,	—	
Боли в левом подреберье	19	22,8	—	
Опоясывающие боли	9	10,8	—	
Тошнота	33	39,7	9	24,3
Рвота	18	21,6	—	
Метеоризм	31	37,3	12	32,4
Симптомы Дежардена	21	25,3	—	
Симптомы Кача	22	26,5	—	
Симптомы Мейо-Робсона	17	20,4	—	

рами, по нашим наблюдениям, оказались изменения ширины тела железы в цефалокаудальном направлении, что было обнаружено у 28,3% больных. При этом изолированное увеличение вышеуказанных параметров не сопровождалось клиническими признаками, характерными для патологии ПЖ, либо они были скудными (симптом Кача выявлялся у 22 больных - 26,5%). Это может быть объяснено тем, что начальные морфологические изменения

тельного процесса. Эта зависимость была особенно выраженной при сопоставлении клинической формы заболевания с уровнем α -амилазы и липазы. Самые низкие показатели активности ферментов наблюдались у больных с длительностью заболевания более 10 лет, максимальной степенью активности, у больных с системными проявлениями РА.

По мере нарастания тяжести, активности заболевания, длительности процесса, содержа-

Таблица 4

Активность ферментов ПЖ в сыворотке больных РА в зависимости от активности процесса

Активность ферментов (МЕ/л)	Контрольная группа (n=30)	Степень активности РА (n=70)		
		I минимальная (n=26)	II умеренная (n=28)	III высокая (n=16)
α -амилаза	90,3 $\pm$ 0,5	83,1 $\pm$ 0,3**	73,2 $\pm$ 0,2**	68,3 $\pm$ 0,1**
Липаза	30,7 $\pm$ 0,1	24,1 $\pm$ 0,3*	19,7 $\pm$ 0,2**	15,2 $\pm$ 0,7**

* - $p < 0,05$ ** - $p < 0,001$

органа вследствие высокой степени компенсации еще не сопровождаются клинической симптоматикой.

При исследовании активности панкреатических ферментов в сыворотке крови у 70 больных РА было отмечено статистически достоверное угнетение амилалитической и липолити-

ние ферментов становилось ниже, что связывают с развитием хронических (атрофических, фиброзных) изменений в ПЖ [1] (табл. 4).

Уровень сывороточной α -амилазы и липазы в группе больных с системными проявлениями заболевания был почти в 2 раза ниже, чем в контрольной группе (таблица 5).

Наряду со снижением активности ферментов ПЖ с максимальной активностью РА нами отмечены и случаи гиперферментемий.

в кровь [4,7,13] и приводит к тяжелым изменениям в тканях. Низкие же величины панкреатических ферментов указывают на наличие дли-

Таблица 5

Изменение панкреатической активности сыворотки крови у больных РА в зависимости от клинической формы заболевания

Клиническая группа	Количество больных	Активность α -амилазы		Активность липазы	
		МЕ/л	Р	МЕ/л	Р
Контрольная	30	90,3±0,5		30,7±0,1	
Больные без системных проявлений	94	68,2±0,4	*	25,2±0,5	
Больные с висцеропатиями	26	46,3±0,7	*	14,7±0,7	*

* $p < 0,001$ достоверная разница по отношению к контролю и между группами больных

Таким образом, результаты клинико-функционального исследования свидетельствуют о наличии патологии в ПЖ при РА, что находит подтверждение при гистоморфологическом исследовании аутопсийного материала 5 случаев РА.

Макроскопически выявлены атрофические изменения ПЖ, липоматоз. При гистологическом исследовании имелась дистрофия паренхиматозных элементов, некробиоз, зоны аутолиза. Ткань ПЖ была фиброзно изменена, отмечено огрубление и утолщение стромы, уменьшение количества островков Лангерганса, замещение паренхимы периферической и интралобулярным фиброзом. Эти изменения сочетались с умеренно выраженными продуктивными васкулитами и сужением просвета сосудов.

Обсуждение

Наметившийся интерес к изучению органов пищеварения при ревматических заболеваниях, в том числе и при РА, в основном обусловлен развитием побочных реакций при приеме НПВП, глюкокортикостероидов.

Недостаточное внимание к состоянию ПЖ при РА не совсем оправдано.

Согласно современным представлениям, панкреатические ферменты при нормальном состоянии ПЖ содержатся в крови и моче в незначительном количестве, что является следствием физиологического феномена, экзогенно-эндогенного происхождения, при котором очень малое количество энзимов переходит из железистых клеток в кровеносную систему. При определенном патологическом состоянии ПЖ или ее протоков ферменты могут поступать не в выводящую систему, а в повышенном количестве

в кровь [4,7,13] и приводит к тяжелым изменениям в тканях.

Исследование одного какого-либо фермента обычно недостаточно для суждения о функциональном состоянии ПЖ, так как нередко отсутствует параллелизм между содержанием отдельных ферментов (явление диспанкреатизма), поэтому наибольшее диагностическое значение имеет одновременное определение двух ферментов: амилазы и липазы, что позволяет с 90-95% чувствительностью и специфичностью выявить поражение ПЖ [4, 9, 10].

В нашей работе показано, что уже при клиническом обследовании больных РА можно заподозрить патологию ПЖ на основании характера и локализации болей.

Существенную помощь в объективизации патологии ПЖ оказывает УЗ - исследование, причем характер и выраженность нарушений эхоструктуры железы находится в прямой зависимости от длительности болезни, степени активности и наличия системности процесса.

Изучение внешнесекреторной функции ПЖ показало, что при РА в основном отмечается снижение активности ферментов: амилалитической у 58,6%, липолитической у 67,2%, что, по нашему мнению, обусловлено развитием хронических (фиброзных, атрофических) изменений в ПЖ. Наши данные совпадают с результатами исследований других авторов [3, 5].

На функцию ПЖ могут оказывать влияние и токсикодистрофические процессы, возникающие у длительно болеющих и принимающих противовоспалительные и "базисные" препараты.

Принимая во внимание частоту патологии ПЖ при РА, проявляющуюся латентнотекущим панкреатитом со снижением внешнесекреторной функции, показано использование в комплексной терапии РА заместительных ферментов, особенно с учетом последних данных о положительном эффекте сбалансированной диеты и энзимотерапии при РА [6].

ЛИТЕРАТУРА.

1. Али Наваф Юсеф. Состояние верхнего отдела пищеварительного тракта и поджелудочной железы у детей с ювенильным ревматоидным артритом. Автореферат дисс., канд. мед. наук М. 1991 - с. 20.
2. Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит с системными проявлениями. Автореферат дисс.... докт. мед. наук М -1990 - с. 57.
3. Бацков С.С., Иноземцев С.А., Ткаченко Е.И. Болезни желчного пузыря и поджелудочной железы. СПб - 1996, с. 59-63.
4. Гребнев А.А. Хронический панкреатит / Клиническая медицина, 1982 - 4, с. 99-106.
5. Губергриц А.Я. Функциональное состояние главных пищеварительных желез при инфекционном неспецифическом ревматоидном полиартрите. Вопросы ревматизма, 1970, 3, 31-37.
6. Денисов Л.Н., Алейник С.Н., Алексеева Л.И. Обеспеченность витаминами и микроэлементами у больных РА. Коррекция витаминной недостаточности и дефицита микроэлементов Олигогалом Se. Международный медицинский журнал, 1998, 6, 563-565.
7. Елагин Р. Острый панкреатит. Русский медицинский журнал, 1998 - № 21, 1402-1404.
8. Кравченко Л.Ф. Внешнесекреторная функция поджелудочной железы у больных ревматоидным артритом. Вопросы ревматизма, 1980, 1, 42-44.
9. Леонова В.В. К вопросу о внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных ревматоидным артритом. Автореферат дисс.... канд. мед. наук, Владивосток, 1976, 18 с.
10. Мирошник Е.А. Функциональное состояние некоторых пищеварительных желез у больных инфекционным неспецифическим полиартритом. Автореферат дисс... канд.мед.наук, Донецк - 1970 - 25 с.
11. Насонова В. А. Органы пищеварения и системные заболевания соединительной ткани. Клиническая медицина -1979, 10, 6-10.
12. Орлова Л.П. Ультразвуковая семиотика заболеваний поджелудочной железы. Вестник рентгенологии и радиологии - 1987, 1, 54-58.
13. Скуя Н.А. Заболевания поджелудочной железы. М., 1987, 144-148.

Summary

Aim of study: complex pancreas study in rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods: 120 RA pts were examined clinically Pancreas US-and biochemical study (level of α -amylase and lipase of blood serum by kinetic-calorimetric method) was performed in this group.

Results: 50.8% of pts demonstrated increase of pancreas echo, in 23.3% - widened Wirsung's duct, in 45% - single small focal indurations, more often in the body and cauda pancreatis. Decrease of lipolytic and amylolytic pancreas activity is characteristic for RA, especially in systemic process and long-term disease. Clinical and functional disturbances are connected with morphological changes.

Key words: RA, pancreas, extra-articular function, morphology.

Поступила 11.11.1999