

Object and methods. Here, we used rats with an experimental model of the dry eye induced by inflammation of eye anterior surface. Alkaline burning was used to induce the development of inflammation.

For the experiments, adult rats of the Wistar line were used, and males of the body weight from 250-300 grams. For anesthesia, xylazine 10 mg/kg body weight (Biovet Pulavi, Poland) and ketamine 60 mg/kg body weight (Farmak, Ukraine) were used. All experimental procedures were carried out in accordance with the rules of the Committee on Animal Bioethics of the Bogomoletz Institute of Physiology of NASU (Kyiv, Ukraine) and complied with the directives of the European Commission (86/609 / EEC). At 1 day after induction of DED BIOPTON-PILER therapy was performed using the red filter of the BIOPTON (Biopton AG, Zepter Group, Swiss). The animals were fixed, the left eye was shielded and from the distance of 30 cm for 3 min, only the right eye was treated. Each animal received a course of treatment for 10 days.

The results are showed that a fluorescein test carried out immediately after alkali application and on 1, 5 and 10 days demonstrated a gradual increase in corneal epithelization and vascularization. We observed substantial and statistically significant increase of lacrimation in experimental rats on a first day after induction of inflammation compared to naive animals. By the seventh day, the lacrimation decreased to a level with subsequent tendency to further decreased tear production. At the same time, there was no significant reduction in tear production on 7th day (compared to the first day) in a group of rats with the anterior surface inflammation that received polarized red light treatment, which may indicate a possible anti-inflammatory effect of such treatment.

Conclusion. Obtained evidence of the positive anti-inflammatory effect of BIOPTON-PILER-light in experimental model of the dry eye disease. Anti-inflammatory and protective effect of BIOPTON-PILER therapy to treat patients with dry eye disease requires further study in clinical practice.

Key words: dry eye disease, inflammation of the anterior surface of the eye, fluorescein test, Schirmer test, polarized light, BIOPTON-PILER therapy.

Рецензент – проф. Воскресенська Л. К.
Стаття надійшла 29.07.2018 року

DOI 10.29254/2077-4214-2018-3-1-145-203-206

УДК 616.72-002.77-06:616.316-008.811.4

Якименко Д. О.

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ГІПОСАЛІВАЦІЇ ТА МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ І СИНДРОМІ ШЕГРЕНА

Одеський національний медичний університет (м. Одеса)

ivv25@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом теми «Лікування і профілактика соціально значимих неінфекційних хвороб серцево-судинної системи і опорно-рухового апарату на основі системного аналізу факторів ризику», № державної реєстрації 0115U006646.

Вступ. За даними реєстру хворих на ревматоїдний артрит (РА) [1] у 40% спостерігаються позасуглобові ураження органів та систем (зокрема, остеопороз, ураження зубо-щелепної системи та слизової оболонки ротової порожнини), що часто супроводжується наявністю різноманітних аутоантител у високому титрі, значно погіршують ефективність застосування базисної терапії синтетичними й біологічними базисними препаратами та прогноз [2-4]. Основним типом аутоантител при РА є ревматоїдний фактор (РФ), однак досить часто спостерігаються й аутоантитела інших типів – антинуклеарні, антиромбоцитарні та інші. У хворих на РА спостерігається зниження продукції слини [2,4,5], причому зниження саливації асоційоване з активністю запального процесу та ураженням стравоходу.

Синдром Шенгрена (СШ) відноситься до позасуглобових проявів РА. Наявність позасуглобових уражень у хворих на РА свідчить про несприятливий перебіг, наявність широкого спектру аутоантител та, як правило, супроводжується гіршою ефективністю базисної терапії [6-8]. Дані про поширеність СШ при РА різняться, за даними реєстру хворих на РА, поши-

реність СШ становить 3,9% (128 з 3276 хворих на РА, що ввійшли до реєстру) [1].

СШ проявляється ураженням епітелію екзокринних залоз, зокрема слинних і слізних, та супроводжується наявністю антинуклеарних антител SSA/Ro та SSB/La. Діагностується СШ у 9-34 % хворих на РА та часто супроводжується системними проявами [6,7,9].

Слина – важлива біологічна рідина, що бере участь у перетравлюванні їжі, захисті слизових оболонок шлунково-кишкового тракту, метаболізмі твердих тканин зубів. Її продукція становить біля 1,5 – 2 л на добу. Швидкість слинопродукції знижується з віком та при цілому ряді патологічних станів. Зниження слинопродукції та відчуття сухості в роті спостерігається, зокрема, при гіперглікемії, залізодефіцитній анемії, хворобах щитоподібної залози, системних ураженнях сполучної тканини, застосуванні деяких препаратів (антиконвульсантів, антигіпертензивних), однак найвираженіша та найстійкіша гіпосаливація, що супроводжується відчуттям сухості в роті та ураженням ротової порожнини, спостерігається при синдромі та хворобі Шенгрена [10].

Таким чином, при РА наявний широкий спектр органоспецифічних та органонеспецифічних аутоантител, що супроводжується ураженням цілого ряду органів та систем, однак механізми та конкретні аспекти клінічної картини, перебігу патології, ураження кісткової тканини та зубів, взаємозв'язку ураження органів

з характером аутоантитіл потребу-
ють подальшого уточнення.

Мета дослідження: вивчення особливостей клінічної картини та перебігу системної патології, стану ротової порожнини, зубо-щелепної системи, порушення швидкості саливації та якісного складу слини, взаємозв'язку з маркерами запалення у хворих на ревматоїдний артрит та синдром Шегрена.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 60 хворих на РА, 11 чоловіків (18%) та 49 жінок (82%), середній вік становив $49,7 \pm 0,43$ року. Проведене клінічне та лабораторно – інструментальне дослідження, що включало аналіз скарг, збір анамнезу. Обстеження проводили ревматолог, стоматолог та офтальмолог. Оцінювали

якість життя за допомогою опитувальника EuroQol-5D. При об'єктивному дослідженні звертали особливу увагу на стан слизової оболонки очей та ротової порожнини. Проводили тест Ширмера, визначали швидкість нестимульованої саливації. Швидкість нестимульованої саливації визначали вранці натще. В положенні сидячи пацієнт ковтав слину і потім на протязі 15 хв. збирав слину, що пасивно секретувалась. Визначали кількість лейкоцитів та вміст лізоциму в слині. Досліджували гігієну ротової порожнини з визначенням гігієнічного індексу Грін – Верміліона.

Лабораторне дослідження включало загальні аналізи крові, сечі, вміст в крові загального білка та фракцій, глюкози, білірубину, креатиніну, С-реактивного білка (СРБ) інтерлейкіну-1 (ІЛ-1). Виявляли РФ, антитіла до циклічного цитрулінованого поліпептиду (ССР), антинуклеарні антитіла (АНА), вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Проводили ЕКГ та рентгенографію органів грудної клітини.

Діагноз РА верифікували за критеріями ACR, діагноз СШ – за критеріями Інституту ревматології [6,10].

Одержані результати обробляли за допомогою методів математичної статистики із застосуванням пакету програм Microsoft Excel. Для параметричних критеріїв обчислювали достовірність відмінностей за допомогою критерію Стюдента, для непараметричних критеріїв – з застосуванням точного критерію Фішера.

Обстежених хворих розділили в залежності від наявності скарг та швидкості нестимульованої саливації на дві групи: в 1-у увійшов 31 хворий на РА зі скаргами на сухість в роті, в 2-у – 29 хворих на РА з синдромом Шегрена (швидкість саливації менше 0,15 мл/хв). Обидві групи співставимі за статтю та віком. Контрольну групу по швидкості саливації склали 20 хворих співставимі за статтю та віком без системної патології.

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті проведеного дослідження виявлено, що у хворих на РА спостерігається зниження саливації, яке призводить до ураження слизової оболонки ротової порожнини. В усіх хворих на РА швидкість спонтанної саливації достовірно нижча, ніж в контрольній групі ($0,25 \pm 0,005$ мл/хв в 1-й, $0,14 \pm 0,04$ мл/хв в 2-й та

Таблиця.

Швидкість саливації та маркери запального процесу у хворих на ревматоїдний артрит

№	Показник	1-а група хворі на РА (n=31)	2-а група хворі на РА з СШ (n=29)
1	Середня тривалість захворювання, років	$4,8 \pm 0,6$	$2,9 \pm 0,7^*$
2	Індекс Грін-Верміліона	$4,9 \pm 0,04$	$5,4 \pm 0,03^*$
3	Швидкість спонтанної саливації, мл/хв	$0,25 \pm 0,005$	$0,14 \pm 0,006^*$
4	Вміст лізоциму в слині, мкг/мл	$79 \pm 0,4$	$72 \pm 0,2^*$
5	Вміст лейкоцитів у слині, клітин в 1 мл	$397 \pm 2,1$	$345 \pm 1,9^*$
6	ШОЕ, мм /год	$22,3 \pm 0,11$	$26,4 \pm 0,06^*$
7	Вміст ревматоїдного фактору, МО/мл	$27,9 \pm 0,1$	$32,6 \pm 0,2^*$
8	Вміст антитіл до ССР, МО/мл	$19,7 \pm 0,05$	$23,2 \pm 0,11^*$
9	Наявність АНА	17 (54, 8%)	20 (68,9%)*
10	Наявність SSA/Ro та SSB/La	0	12 (41,3%)*
11	Вміст С-РБ, мг/л	$19,1 \pm 0,4^*$	$22,6 \pm 0,7^*$
12	Вміст ІЛ-1, пг/мл	$24,2 \pm 0,9^*$	$27,4 \pm 0,8^*$
13	Вміст ЦІК, у.о.	$145,3 \pm 1,2$	$153,2 \pm 1,1^*$

Примітки: 1* – достовірність відмінності між 1-ю та 2-ю групами.

$0,39 \pm 0,01$ мл/хв у контрольній групі відповідно). Найнижчою є швидкість саливації у хворих з РА та СШ (таблиця) (зниження на 64% в порівнянні з контрольною групою). У них же й найвищий гігієнічний індекс Грін-Верміліона (підвищення на 17% в порівнянні з хворими на РА без СШ), що свідчить про виражене ураження ротової порожнини ($5,4 \pm 0,03$ проти $4,5 \pm 0,06$, відмінність достовірна, $p < 0,05\%$).

Зменшення кількості слини у хворих на РА супроводжується зміною її якісних характеристик – зниженням вмісту лізоциму (на 45%) та лейкоцитів (на 54% в порівнянні з контролем), що призводить до зменшення антимікробних властивостей, активізації сапрофітної мікрофлори та погіршенню гігієнічного стану ротової порожнини, про що свідчить зростання гігієнічного індексу Грін-Верміліона. Зменшення саливації супроводжується погіршенням трофіки зубів, що у поєднанні з остеопорозом, притаманним хворим на РА, сприяє їх швидкій втраті.

Наявність РА та СШ супроводжується погіршенням якості життя: в усіх хворих спостерігалось збільшення індексу EuroQol-5D, що свідчить про зниження якості життя, обумовлене хворобою, причому у хворих на РА з СШ зниження якості життя було достовірно більш вираженим, ніж у хворих на РА без СШ ($4,9 \pm 0,2$ проти $5,7 \pm 0,4$, відмінність достовірна, $p < 0,01$).

У хворих на РА з СШ найменша швидкість спонтанної саливації супроводжується високою активністю запального процесу: найвищою ШОЕ (збільшення на 46,7% в порівнянні з контролем) та вмістом маркерів запалення – С-реактивного білка (збільшення на 115% в порівнянні з контролем), ІЛ-1 (збільшення на 52,7%), ЦІК (збільшення на 69,7%). У них же найвищий вміст РФ та антитіл до ССР та АНА різних типів.

Наявність широкого спектру аутоантитіл, характерна для РА, асоційована зі зниженням швидкості спонтанної саливації, причому найчастіше вони виявляються у хворих за наявності СШ.

Хворим на РА з СШ притаманна більша активність запального процесу, ніж хворим без СШ при достовірно меншій тривалості хвороби ($2,9 \pm 0,7$ проти $4,8 \pm 0,5$ року, відмінність достовірна, $p < 0,05\%$). Знижується швидкість спонтанної саливації і у хворих на РА зі зростанням ступеня активності запального

аутоімунного процесу, що може бути пояснено наявністю у переважної більшості (80%) хворих на РА сialoadenitu різного ступеня вираженості, що досягає максимальної вираженості при високій активності ревматичного процесу [4,8,10]. Зрив імунітологічної толерантності, що спостерігається при РА, супроводжується появою різноманітних аутоантител, як органонеспецифічних, так і органоспецифічних, збільшенням швидкості синтезу прозапальних цитокінів та ураженням багатьох органів та систем (екзокринних залоз шлунково-кишкового тракту, судинної системи).

Висновки. При ревматоїдному артриті спостерігається зниження саливації та зміни якісного складу слини, асоційовані зі зростанням активності запального процесу, наявністю аутоантител. Ревматоїдний артрит та наявність позасуглобового ураження у вигляді синдрому Шегрена призводить до зниження якості життя, достовірно більш вираженого у хворих на ревматоїдний артрит з синдромом Шегрена.

Наявність синдрому Шегрена при ревматоїдному артриті асоціюється зі значним погіршенням гігієни

ротової порожнини, зменшенням кількості та погіршенням якості слини, високою активністю запального процесу та концентрацією маркерів запалення, наявністю широкого спектру аутоантител у високому титрі (ревматоїдний фактор, антитіла до ССР, антинуклеарні антитіла, антитіла SSA/ Ro та SSB/La), підвищенням вмісту С-реактивного білка, циркулюючих імунних комплексів, інтерлейкіну -1). Зниження продукції слини супроводжується погіршенням її антимікробних властивостей (зниженням вмісту лізоциму та лейкоцитів) та прогресуючою втратою зубів.

Перспективи подальших досліджень. Перспективно в подальшому вивчення ефективності базисного лікування при ревматоїдному артриті з системними проявами та синдромом Шегрена, можливості застосування системних та розробка місцевих засобів для збільшення швидкості саливації, мінімізації ураження слизової оболонки ротової порожнини, твердих тканин зубів та покращення її гігієни з урахуванням патогенетичного варіанту та особливостей перебігу системної патології.

Література

1. Nasonov YeL, Karateyev DE, Satybaldyev AM, Luchikhina YeL, Lukina GV, Nikolenko MV, i dr. Revmatoidniy artrit v Rossiyskoy Federatsii po dannym Rossiyskogo registra bolnykh artritom. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2015;5:472-84. [in Russian].
2. Zazdravnov AA, Andrusha AB. Giposalivatsiya – klinichniy marker ta agravator perebigu revmatoyidnogo artritu, uskladnenogo urazhenniyam stravohodu. Ukrayinskiy revmatologichniy zhurnal. 2013;2(52):90-3. [in Ukrainian].
3. Nikitin NM, Afanasev IA, Rebrov AP. Komorbidnost u bolnykh revmatoidnym artritom. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2015;2:149-54. [in Russian].
4. Yaremenko OB, Mikitenko AM. Vliyanie komorbidnosti i sistemnykh proyavleniy revmatoidnogo artrita na effektivnost i perenosimost lecheniya sinteticheskimi bazisnymi preparatami. Ukrayinskiy revmatologichniy zhurnal. 2015;1(59):28-35. [in Russian].
5. Zazdravnov AA. Otsenka salivatsionnoy funktsii kak neinvazivnyy skringing ezofagealnykh oslozhneniy u bolnykh revmatoidnym artritom. Ukrayinskiy revmatologichniy zhurnal. 2014;4(58):85-8. [in Russian].
6. Nakaz MOZ Ukrayini № 253 vid 11.04.2014 r. "Unifikovaniy klinichniy protokol nadannya pervinnoy, vtorinnoy (spetsializovanoy), tretinnoy (visokospetsializovanoy) medichnoy dopomogi ta medichnoy reabilitatsiyi pri revmatoyidnomu artriti. Ukrayinskiy revmatologichniy zhurnal. 2015;1(59):9-27. [in Ukrainian].
7. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with sythetic and biologikal disease-modifying antirheumatic drugs. Ann. Rheum. Diseases. 2013;73:492-509.
8. Helenius LM, Hietanen JH, Helenius I, Kautiainen H, Piirainen H, Paimela L, et al. Focal sialadenitis in patients with ankylosing spondylitis and spondyloarthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis or mixed connective tissue disease. Ann. Rheum. Dis. 2001;60:744-9.
9. Grigorev SS. Kompleksnaya stomatologicheskaya reabilitatsiya bolnykh s sindromom Shegrena [avtoreferat]. Ekaterinburg: 2011. 40 s. [in Russian].
10. Kovalenko VM, Shuba NM, redaktory. Natsionalniy pidruchnik z revmatologiyi. K.: Morion; 2013. 671 s. [in Ukrainian].

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ГІПОСАЛІВАЦІЇ ТА МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ І СИНДРОМІ ШЕГРЕНА

Якименко Д. О.

Резюме. Вивчали особливості клінічної картини, стан зубо-щелепної системи і слизової оболонки ротової порожнини у 60 хворих на ревматоїдний артрит, 11 чоловіків (18%) і 49 жінок (82%), середній вік 49,7 ± 0,43 року. У всіх хворих на ревматоїдний артрит швидкість спонтанної саливації достовірно нижча, ніж в контрольній групі. Найнижча швидкість саливації і найбільш значне погіршення гігієни ротової порожнини (підвищення гігієнічного індексу Грін – Верміліона) у хворих на ревматоїдний артрит з синдромом Шегрена. Гіпосаливація супроводжується зменшенням вмісту лізоциму і лейкоцитів, а також зниженням якості життя, причому найбільш виражене зниження якості життя у хворих на ревматоїдний артрит з синдромом Шегрена. У них же висока активність запального процесу: прискорення ШЗЕ і зростання вмісту маркерів запалення – С-реактивного білка, інтерлейкіна-1, циркулюючих імунних комплексів, а також найвищий вміст ревматоїдного фактора і інших аутоантител.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, якість життя, маркери запалення, ауто антитіла.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ГИПОСАЛИВАЦИИ И МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ И СИНДРОМЕ ШЕГРЕНА

Якименко Д. О.

Резюме. Изучали особенности клинической картины, состояние зубо-челюстной системы и слизистой оболочки ротовой полости у 60 больных ревматоидным артритом, 11 мужчин (18%) и 49 женщин (82%), средний возраст 49,7 ± 0,43 года. У всех больных ревматоидным артритом скорость спонтанной саливации достоверно ниже, чем в контрольной группе. Самая низкая скорость саливации и наиболее значительное

ухудшение гигиены ротовой полости (повышение гигиенического индекса Грин-Вермиллиона) у больных ревматоидным артритом с синдромом Шегрена. Гипосаливация сопровождается уменьшением содержания лизоцима и лейкоцитов, а также снижением качества жизни, причем самое выраженное снижение качества жизни у больных ревматоидным артритом с синдромом Шегрена. У них же высокая активность воспалительного процесса: ускорение СОЭ и рост содержания маркеров воспаления – С-реактивного белка, интерлейкина-1, циркулирующих иммунных комплексов, а также самое высокое содержание ревматоидного фактора и других аутоантител.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, синдром Шегрена, качество жизни, маркеры воспаления, аутоантитела.

SOME FEATURES OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF HYPOSALIVATION AND MARKERS OF INFLAMMATION IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND SJOJREN'S SYNDROME

Yakimenko D. O.

Abstract. The features of the clinical picture, the state of the tooth-jaw system and the oral mucosal mucosa in 60 patients with rheumatoid arthritis, 11 men (18%) and 49 women (82%), mean age 49.7 ± 0.43 years were studied. It was found that in patients with RA there is a decrease in salivation, which leads to the defeat of the oral mucosa. In all patients with RA, the rate of spontaneous salivation is significantly lower than in the control group (0.25 ± 0.005 ml/min in the 1st, 0.14 ± 0.04 ml/min in the 2nd and 0.39 ± 0.01 ml/min in the control group, respectively). The lowest salivation rate is in patients with RA and MS (a decrease of 64% compared with the control group). They also have the highest hygienic index of Green-Vermillion (an increase of 17% compared with patients with RA without MS), which indicates a pronounced defeat of the oral cavity.

Reducing the amount of saliva in patients with RA is accompanied by a change in its qualitative characteristics – a decrease in the content of lysozyme (by 45%) and leukocytes (by 54% compared to control), which leads to a decrease in antimicrobial properties, activation of saprophytic microflora and deterioration of the hygienic state of the oral cavity, as evidenced by the growth of the hygienic index of Green-Vermillion.

The presence of RA and CSH is accompanied by a deterioration in the quality of life: all patients experienced an increase in the EuroQol-5D index, indicating a decrease in the quality of life due to the disease, with patients with RA with the US, the decline in the quality of life was significantly more pronounced than in patients without RA. The secondary school (4.9 ± 0.2 versus 5.7 ± 0.4 , the difference is significant, $p < 0.01$).

In patients with RA with CS, the lowest spontaneous salivation rate is accompanied by high activity of the inflammatory process: the highest ESR (an increase of 46.7% compared to control) and the content of inflammatory markers – C-reactive protein (an increase of 115% compared to control), IL-1 (increase by 52.7%), CIC (increase by 69.7%). They have the highest content of RF, antibodies to the SSR and ANA of different types.

The presence of a wide range of autoantibodies, characteristic of RA, is associated with a decrease in the rate of spontaneous salivation, and most often they are detected in patients with MS.

Patients with RA from the U.S. have a higher activity in the inflammatory process than patients without CSF with a significantly shorter duration of the disease (2.9 ± 0.7 vs. 4.8 ± 0.5 years, the difference is significant, $p < 0.05$). The rate of spontaneous salivation in patients with RA decreases with the increase in the activity of the inflammatory autoimmune process, which may be explained by the presence in the vast majority (80%) of patients with RA of varying degrees of sialoadenitis, reaching the maximum severity with high activity of the rheumatic process. The disruption of immunological tolerance observed in RA is accompanied by the emergence of various autoantibodies, organoleptic and organ-specific, an increase in the rate of synthesis of proinflammatory cytokines and the damage of many organs and systems (exocrine glands of the gastrointestinal tract, vascular system).

The presence of Sjogren's syndrome in rheumatoid arthritis is associated with significant deterioration of oral hygiene, decreased number and degradation of saliva, high activity of the inflammatory process and the concentration of inflammatory markers, the presence of a wide range of autoantibodies in high titres (rheumatoid factor, antibodies to SSR, antinuclear antibodies, SSA antibodies / Ro and SSB / La), increased content of C-reactive protein, circulating immune complexes, interleukin -1). Reduced saliva production is accompanied by a deterioration of its antimicrobial properties (lowering the content of lysozyme and leukocytes) and progressive loss of teeth.

Key words: rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, quality of life, markers of inflammation, autoantibodies.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.

Стаття надійшла 13.07.2018 року