

УДК 616.728.3-002.77:612.017](045)

Взаємозв'язок показників гуморального імунітету та патоморфологічних змін у синовіальній оболонці колінного суглоба хворих на ревматоїдний артрит

С. І. Герасименко, Л. М. Панченко, Р. В. Нечипоренко, О. Р. Соколовська

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ

The article assesses results of a study of the indices of humoral immunity in blood serum and synovial fluid and results of a pathomorphological analysis of the synovial membrane in patients with a proven diagnosis of rheumatoid arthritis (synovitis) of the knee joint, who underwent synovectomy with use of the arthroscopic technique. A relationship between the examined parameters was established and indications for knee joint synovectomy at early stages of the disease were substantiated.

В роботі оцінені результати дослідження показателів гуморального імунітету в сировотке крові і синовіальній жидкості, патоморфологічного аналізу синовіальної оболонки у пацієнтів з установленим діагнозом ревматоїдний артрит (синовіт) колінного суглоба, котрим виконували синовектомію з використанням артроскопічної техніки. Установлена взаємозв'язок між досліджуваними параметрами і обґрунтовані показання к проведенню синовектомії колінного суглоба на ранніх стадіях захворювання.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, синовіт, колінний суглоб, гуморальний імунітет, синовіальна оболонка, синовіальна рідина, артроскопічна синовектомія

Вступ

Лікування ревматоїдного артриту (РА), поширеність якого в різних країнах коливається від 0,8 до 5% [1], залишається складною проблемою сучасної ортопедії та ревматології. РА є хронічним аутоімунним захворюванням, яке може уражувати декілька суглобів. Синовіальна оболонка є первинним місцем розвитку запального процесу, який через відсутність лікування призводить до необоротного ушкодження структур суглоба. Нині відомо, що аутоантитіла, які характерні для РА, зокрема ревматоїдний фактор (РФ) і антитіла антицитрулінованого білка (ААЦБ), наявні в організмі до клінічного прояву захворювання [5]. Дослідження людей і тварин доводять, як аутоімунний запальний процес без клінічних проявів переходить у запалення з яскравою клінікою, локалізуючись у синовіальній оболонці суглоба. Виявлено низку механізмів, які впливають на підтримку та розвиток процесу, що веде до хронізації захворювання. Серед них — участь мезенхімальних клітин і створення вогнищевих лімфоїдних структур у синовіальній оболонці, хоча зв'язок між цими

структурами залишається невивченим [3]. Вивчення механізмів, які ініціюють і підтримують РА з проявом синовіту, створює безпрецедентні можливості для лікування і, що дуже важливо, профілактики. Перехід від звичайного до неспецифічного запалення синовіальної оболонки, а потім до РА, зміни з боку синовіальної оболонки є результатом зриву імунної толерантності як системно всього організму, так і на рівні ураженого суглоба. У хворих на РА ще до появи клінічних симптомів виявляють циркуляційні імунні комплекси, РФ і ранні гістологічні зміни в синовіальній оболонці суглобів [10].

Мета роботи: дослідити показники гуморального імунітету та морфологічні зміни синовіальної оболонки колінного суглоба у хворих на РА; оцінити взаємозв'язок між досліджуваними показниками для обґрунтування показань до виконання синовектомії колінного суглоба на ранніх стадіях захворювання.

Матеріал та методи

Проаналізовані результати обстеження 48 хворих з верифікованим діагнозом РА з синовітами колінних

суглобів (дослідна група), які перебували на лікуванні в клініці захворювань суглобів у дорослих ДУ «ІТО НАМН». Усім хворим виконали артроскопічну синовектомію, показаннями до проведення якої були неефективність базисної протиревматичної терапії, виражений синовіт, потовщення синовіальної оболонки понад 5 мм та капсули понад 4 мм, за даними УЗД. Згідно з опублікованою інформацією ці ознаки можна розглядати як абсолютне показання до хірургічного лікування [6].

Пацієнтів дослідної групи розділили на підгрупи за тривалістю синовіту. Першу підгрупу склали 17 хворих з клінічним перебігом синовіту до 3 міс., а до другої увійшов 31 пацієнт з синовітом понад 3 міс. Крім того, 29 хворих з реактивними синовітами неревматоїдного генезу склали контрольну групу.

Патоморфологічне дослідження синовіальної оболонки у 10 пацієнтів (4 з першої та 6 з другої підгрупи) з встановленим РА, синовітом колінного суглоба виконували згідно зі стандартними гістологічними методиками.

Вивчали показники гуморального імунітету — концентрацію імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G за Манчіні та рівні циркуляційні імунні комплекси (ЦІК) за преципітацією поліетиленгліколем у сироватці крові та синовіальній рідині [11, 12].

Статистичну обробку одержаних даних проводили за допомогою пакета прикладних програм STATISTICA 6.0 для Windows StatSoft. Inc. by USA. Розраховували стандартні величини описової статистики ($M \pm m$, σ).

Результати та їх обговорення

Виявлені певні відмінності окремих показників гуморального імунітету в сироватці крові пацієнтів з синовітами першої та другої підгруп (табл. 1).

Як показали проведені дослідження, рівень ЦІК у сироватці хворих обох підгруп був вірогідно підвищеним щодо референтних значень, але відмінність між підгрупами виявилася статистично недостовірною. Різниця в кількості імуноглобулінів класів А та М у сироватці крові пацієнтів обох підгруп також не встановлено.

Відмічено зниження кількості Ig G у другій підгрупі порівняно з першою, але параметри не виходили за межі референтних значень. Показники гуморального імунітету в синовіальній рідині хворих з синовітами наведені в табл. 2. Як видно з неї, встановлено суттєву відмінність параметрів показника рівня ЦІК у синовіальній рідині хворих з різними термінами клінічного перебігу синовіту. Виявлена тенденція до зниження кількості імуноглобулінів класу G у синовіальній рідині хворих

Таблиця 1. Показники гуморального імунітету в сироватці крові хворих на РА з синовітами колінних суглобів

Показник	Підгрупа хворих		Референтні значення показника
	перша (до 3 міс.)	друга (понад 3 міс.)	
ЦІК, у. о.	212,33 ± 25,86	224,93 ± 23,41	60–90
Ig A, г/л	1,94 ± 0,13	1,79 ± 0,12	0,9–3,5
Ig M, г/л	1,16 ± 0,10	1,25 ± 0,11	0,6–2,5
Ig G, г/л	9,71 ± 0,51	8,34 ± 0,41	8,0–20,0
	n = 15	n = 27	

Таблиця 2. Показники гуморального імунітету в синовіальній рідині хворих на РА з синовітами колінних суглобів

Показник	Підгрупа хворих		Референтні значення показника
	перша (до 3 міс.)	друга (понад 3 міс.)	
ЦІК, у. о.	135,45 ± 26,15**	92,95 ± 14,87**	30–60
Ig A, г/л	1,56 ± 0,18	1,21 ± 0,14	0,65–3,50
Ig M, г/л	0,81 ± 0,05	0,94 ± 0,10	0,45–1,50
Ig G, г/л	3,9 ± 0,94	6,71 ± 0,62	7,00–15,00
	n = 11	n = 21	

Примітка. ** — відмінності статистично значущі в порівнянні між підгрупами, за $p < 0,05$.

з клінічним перебігом синовіту колінного суглоба терміном до 3 міс.

Привертає до себе увагу вірогідно високий рівень ЦІК у синовіальній рідині хворих першої підгрупи, який майже удвічі перевищував верхню межу референтного діапазону і становив у середньому (135,45 ± 26,15) у. о. У пацієнтів другої підгрупи він був нижчим, (92,95 ± 14,87) у. о., але не досягав нормального рівня. Щодо цього ж показника в сироватці крові пацієнтів дослідної групи, то виявлена тенденція до його неухильного зростання з тривалістю захворювання, але темпи і рівні підвищення відрізнялися, що певною мірою залежало від прийому хворими на РА I і II стадій нестероїдних протизапальних препаратів, препаратів базисної терапії та глюкокортикостероїдів.

З метою з'ясування інформативності досліджуваних показників для ранньої діагностики РА ми провели співставлення результатів імунологічних досліджень (табл. 3) у сироватці крові та синовіальній рідині хворих дослідної (з синовітами колінних суглобів за РА) і контрольної (з реактивними синовітами неревматоїдного генезу) груп.

Результати порівняння показників гуморального імунітету свідчать про наявність статистично вірогідної різниці рівнів ЦІК у сироватці крові та синовіальній рідині хворих з синовітами колінних суглобів за РА відносно пацієнтів з синовітами неревматоїдного генезу. Суттєвих відмінностей у кількості Ig класів А, М, G в обох досліджуваних біологічних рідинах не виявлено.

Таблиця 3. Показники гуморального імунітету в сироватці крові та синовіальній рідині хворих дослідної і контрольної груп з синовітами колінних суглобів

Показник	Сироватка крові			Синовіальна рідина		
	Дослідна група	Контрольна група	Референтні значення показника	Дослідна група	Контрольна група	Референтні значення показника
ЦіК, у. о.	213,65 ± 19,75	154,38 ± 12,27*	60–90	93,44 ± 25,89	60,48 ± 6,48*	30–60
Ig A, г/л	1,68 ± 0,10	1,52 ± 0,14	0,9–3,5	1,07 ± 0,15	0,94 ± 0,10	0,65–3,50
Ig M, г/л	1,19 ± 0,10	1,09 ± 0,08	0,6–2,5	0,77 ± 0,05	0,76 ± 0,06	0,45–1,50
Ig G, г/л	8,72 ± 0,43	9,20 ± 0,59	8,0–20,0	6,97 ± 0,81	6,83 ± 0,74	7,00–15,00
	n = 31	n = 16		n = 17	n = 21	

Примітка. * — значення статистично значимі в порівнянні між групами за $p < 0,05$.

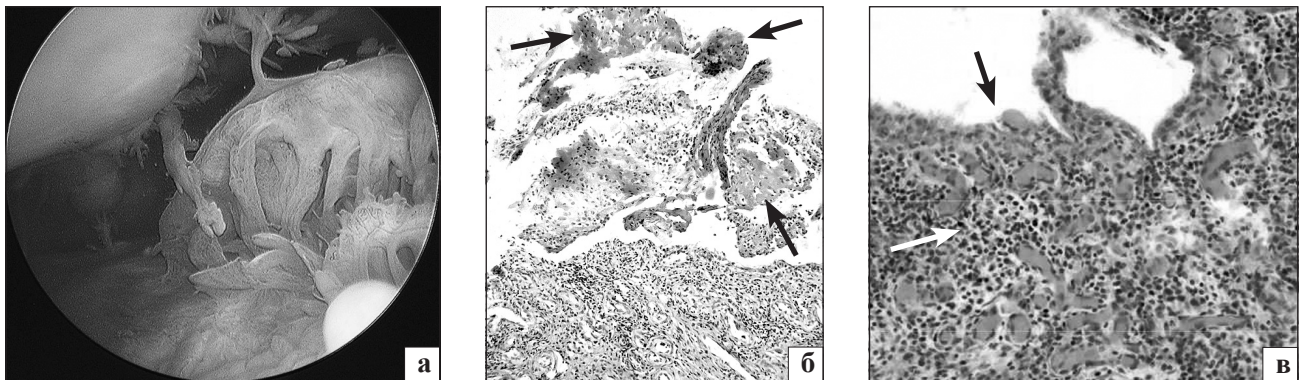


Рис. 1. Артроскопічна картина гіпертрофованої синовіальної оболонки з включеннями фібрину (а). Нашарування фібрину (стрілки) на поверхні синовіальної оболонки колінного суглоба; десквамований синовіальний покрив. Пацієнтка Н., 35 років, діагноз — РА, синовіт колінного суглоба. Гематоксилін та еозин, зб. 80 (б); дифузна інфільтрація лімфоцитами (біла стрілка), оголення покривного шару (чорна стрілка), зб. 320 (в)

Таким чином, ми довели високу інформативність показників вмісту ЦіК у сироватці крові та особливо в синовіальній рідині для ранньої діагностики РА з синовітом колінного суглоба.

Як відомо, зміни синовіального шару, гіперплазія ворсин (рис. 1, а) можуть бути ранньою ознакою розвитку синовіту. Навіть у ранніх доклінічних проявах захворювання синовіальний шар часто покривають відкладення фібрину, утвореного внаслідок активації фібринолітичної системи синовіальної рідини. Дійсно, ми спостерігали, що фібринозні нашарування покривали поверхневий шар, а під час запалення фібрин поширювався углиб до базальних шарів (рис. 1, б). На ранній стадії хвороби спостерігали мінімальну або помірно виражену дифузну мононуклеарну інфільтрацію (рис. 1, б, в) і невеликі лімфоїдні скупчення, які є характерними ознаками раннього і пізнього РА (рис. 2). Однак скупчення, які нагадують лімфоїдні фолікули з зародковими центрами, зазвичай виявляли тільки у випадках підтвердженого РА. Панус, який завдає велику шкоду тканинам суглоба і є характерною рисою ерозивного РА, знаходився на поверхні між синовіальною оболонкою, суглобовим хрящем, зв'язками, менісками, кістковою тканиною і м'яких

велику кількість макрофагів, нейтрофілів, лімфоцитів, плазмоцитів і фібробластів (рис. 3). Відзначено остеокластичну резорбцію кістки (рис. 3, в).

Гістологічні ознаки РА спостерігали в групі пацієнтів з ранньою стадією захворювання (4 хворих), вони проявлялися синовіальною гіпертрофією, вистилього шару, інфільтрацією мононуклеарними клітинами, посиленням васкуляризації і відкладенням фібрину, тоді як організація лімфоїдних фолікулів, утворення панусу зазвичай були пов'язані з пізнішими змінами в синовіальній оболонці (6 хворих).

Отже, у результаті дослідження виявлені суттєві відмінності показників гуморального імунітету (рівні ЦіК), які співпадають з морфологічними змінами в синовіальній оболонці залежно від термінів клінічного перебігу синовіту за РА. Доречно відмітити значне зниження (до 20 %) вмісту ЦіК у сироватці крові пацієнтів вже через 7–10 днів після артроскопічної синовектомії без застосування специфічної медикаментозної терапії. Сукупність клінічних проявів і виявлених за допомогою артроскопічної техніки макроскопічних змін синовіальної оболонки свідчать про агресивний характер перебігу синовіту, починаючи з ранніх стадій захворювання.

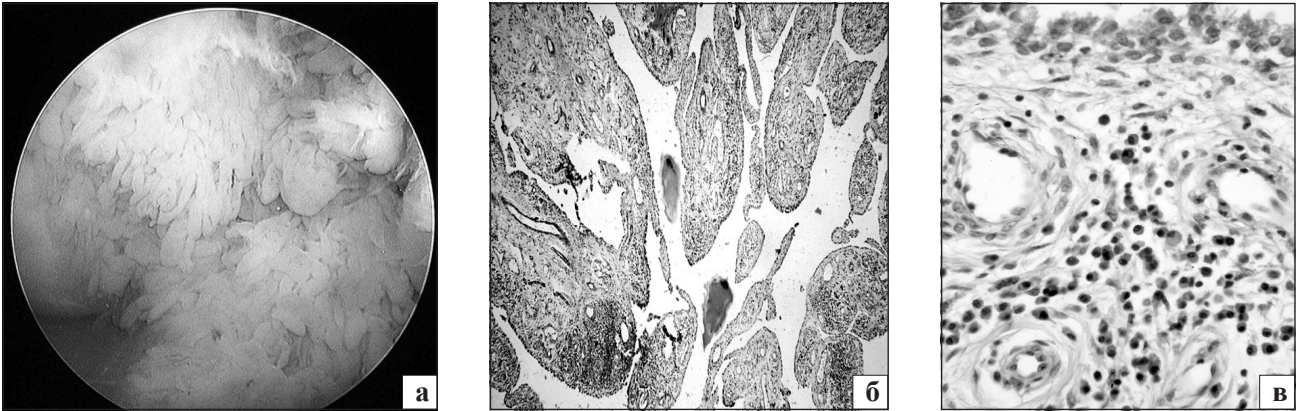


Рис. 2. Загальний вид гіпертрофованих ворсинок синовіальної оболонки під час артроскопії (а); гістопрепарати суглобової капсули колінного суглоба пацієнта Г., 25 років, діагноз — РА, синовіт колінного суглоба. Синовіальні ворсинки, зб. 32 (б); мононуклеарно-макрофагальна інфільтрація, зб. 320 (в). Гематоксилін та еозин

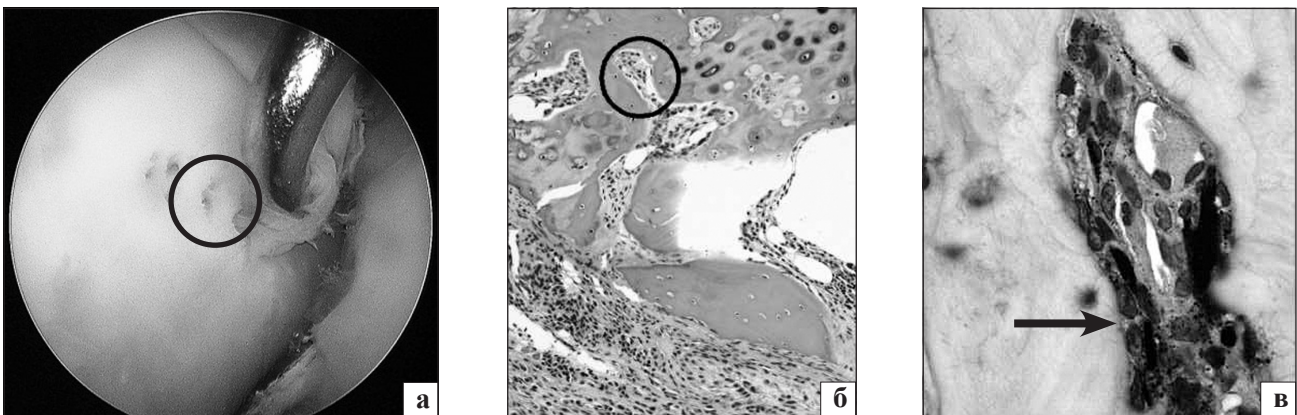


Рис. 3. Вид суглобового хряща після зняття пануса під час артроскопії з дефектами до субхондральної кістки (а). Фото гістопрепаратів. Проростання пануса в кісткову тканину. Пацієнт з РА, давність захворювання близько 1 року. Гематоксилін і еозин. Зб. 80 (б); фрагмент рис. 3, б. Остеокласти (стрілка). Тартрат-резистентна кисла фосфатаза (TRAP5b), 96, зб. 320

Прогресування патологічного процесу в динаміці, яке підтверджено проведеними дослідженнями, неефективність консервативного лікування свідчать про необхідність та доцільність застосування альтернативного малоінвазивного методу хірургічного втручання з використанням артроскопічної техніки.

Співставлення результатів лабораторного дослідження з клінічними даними підтвердило позитивний вплив артроскопічної синовектомії за високої активності синовіту колінного суглоба в терміни до 3 міс. у хворих на РА з неефективним консервативним лікуванням в анамнезі.

Після виконання синовектомії значно зменшувалась активність загального запального процесу, покращувався стан контралатерального суглоба, відновлювались його біомеханічні характеристики, що наближало до кінцевої мети патогенетичного і симптоматичного лікування ревматоїдного артриту — збереження задовільного функціонального стану хворих.

Висновки

Встановлено вірогідну відмінність параметрів показника рівня ЦІК у синовіальній рідині хворих із різними термінами клінічного перебігу синовіту, який майже вдвічі перевищує верхню межу референтного діапазону і становить у середньому $(135,45 \pm 26,15)$ у. о. (перша підгрупа), з часом знижується до $(92,95 \pm 14,87)$ у. о. (друга підгрупа), але не досягає нормального рівня.

Виявлена тенденція до неухильного зростання рівня ЦІК у сироватці крові пацієнтів дослідної групи з тривалістю захворювання, але темпи і параметри підвищення показника відрізняються, що певною мірою залежить від прийому хворими на РА I і II стадій НПЗП, препаратів базисної терапії та ГКС.

Встановлено, що характерними гістологічними ознаками РА на ранній стадії захворювання є синовіальна гіпертрофія вистильного шару, інфільтрація мононуклеарними клітинами, посилення васкуляризації і відкладення фібрину, тоді як організація

лімфоїдних фолікулів, утворення панусу були пов'язані з пізнішими термінами захворювання. Аналіз результатів допоміг визначити сукупність клінічних проявів, імунологічних змін показників та патоморфологічних ознак формування патологічного процесу на ранній стадії захворювання РА.

З огляду на клінічні спостереження та результати імунологічних та патоморфологічних показників можна стверджувати, що цілеспрямоване видалення патологічно зміненої синовіальної оболонки на ранніх стадіях РА має виражений потенціал, що кардинально впливає на активність перебігу захворювання і запобігає подальшим структурним змінам у суглобі, попереджує руйнування його структур і сприяє відновленню функції.

Список літератури

1. Особенности регенерации синовиальной оболочки и рецидивирования синовита после хирургической синовэктомии у больных ревматоидным артритом / А. Б. Шехтер, А. А. Крель, З. П. Ращупкина и др.: сб. научных работ [«Эксп.-клин. аспекты репаративных процессов и методы их стимулирования»]. — М., 1977. — С. 119–124.
2. Blahut J. Synovectomy of the knee joint / J. Blahut // Acta Chir. Orthop. Traumatol. Chech. — 2003. — Vol. 70 (6). — P. 371–376.
3. Герцог О. А. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита / О. А. Герцог, С. В. Сенников // Система цитокинов: теоретические и клинические аспекты / под ред. В. А. Козлова, С. В. Сенникова. — Новосибирск: Наука, 2004. — 324 с.
4. Алексеева А. А. Особенности гуморального иммунитета у больных ревматоидным артритом / А. А. Алексеева // Перспективы медицины та біології. — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 7–10.
5. Пачкунова М. В. Иммунологический профиль больных ревматоидным артритом / М. В. Пачкунова // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 1. — С. 148–156.
6. Бабко А. М. Ортопедичне лікування синовіту колінного суглоба у хворих на РА: дис. ... канд. мед. наук / А. М. Бабко. — М., 2002. — 168 с.
7. Fisher H. Limiting dilution analysis of proliferative T cell responses to mycobacterial 65-kDa heat-shock protein fails to show significant frequency differences between synovial fluid and peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis / H. Fisher, C. Sharrock, M. Colston // Eur. J. Immunol. — 1991. — Vol. 21. — P. 2931–2941.
8. Synovial intracellular citrullinated proteins colocalizing with peptidyl arginine deiminase as pathophysiologically relevant antigenic determinants of rheumatoid arthritis-specific humoral autoimmunity / R. L. De, A. P. Nicholas, T. Cantaert et al. // Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 52 (8). — P. 2323–2330.
9. The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid synovial tissue / E. R. Vossenaar, T. J. Smeets, M. C. Kraan et al. // Arthritis Rheum. — 2004. — Vol. 50 (11). — P. 3485–3494.
10. Citrullination in extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis / T. Bongartz, T. Cantaert, S. R. Atkins et al. // Rheumatol. — 2007. — Vol. 46 (1). — P. 70–75.
11. Manchini G. Immunological quantitation of antigens by single radial diffusion / G. Manchini, A. Carbonare, J. Haremans // Immunochemistry. — 1965. — № 2. — P. 235–239.
12. Haskova V. Novy způsob stanovení cirkulyjících imunokomplexů v lidských serech / V. Haskova, J. Kaslik, A. Mate // Z. Cas. Lek. Ceb. — 1977. — Vol. 14 (116). — С. 437–438.