

**В.Н. Коваленко**  
**А.С. Гавриш**  
**Т.И. Гавриленко**  
**О.Л. Киндзерская**  
**Л.В. Якушко**

Национальный научный  
 центр «Институт кардиологии  
 им. Н.Д. Стражеско»  
 АМН Украины

## КЛЕТОЧНЫЕ И ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

**Резюме.** Объединение цитокинового каскада с нарушениями гуморального иммунитета усугубляет патологические изменения в соединительной ткани суставов и способствует их хронизации при ревматоидном артрите. В работе определены морфофункциональные и иммунологические аспекты этого процесса.

### Ключевые слова:

ревматоидный артрит,  
 патогенез, гуморальный  
 иммунитет.

По современным представлениям ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое системное иммуновоспалительное поражение соединительной ткани, течение которого определяется чередованием различных по степени тяжести обострений и более или менее длительных периодов ремиссии (Дормидонтов Е.Н. и соавт., 1985). При этом патологический процесс, продолжающийся и во время улучшения клинической картины, постепенно формирует основу для очередного перехода фазы относительной компенсации в декомпенсированное состояние, развивающееся при несвоевременном или недостаточно эффективном лечении (Коваленко В.Н. (ред.), 2001).

В патогенезе РА сосуществуют две тесно взаимосвязанные ветви: цитокиновый каскад и нарушение гуморального иммунитета. Первая представляет собой цепочку иммуновоспалительных реакций (ИВР), провоцирующих очередное обострение патологического процесса, который поддерживается путем присоединения разветвленной системы клеточных и гуморальных факторов иммунитета со взаимостимулирующими эффектами (Дидковский Н.А. и соавт., 1989). В реализации цитокинового каскада ведущая роль принадлежит макрофагам, Т-лимфоцитам, эндотелию микрососудов и активированным клеткам соединительной ткани, которые становятся источником целого ряда провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкинов (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12 с постепенным смещением в их пользу баланса с противовоспалительными факторами как регионального, так и неместного происхождения. Это стимулирует ангио- и десмогенез с новообразованием грануляционной ткани, экспрессию металлопротеаз и простагландинов, в том числе циклооксигеназы, повышает адгезивность сосудистой стенки, и в то же время способствует хемотаксису мононуклеаров, активирует нейтрофильные гранулоциты (НГ) (Гавриш О.С. та співавт., 2004).

Усиление оксидативных процессов и внеклеточного катаболизма, накопление гликозаминогликанов (ГАГ) и металлопротеаз приводит к явлениям мукоидного отека и фибриноидного набухания,

усилению генотоксического влияния на синовиоциты, а в крови — к освобождению факторов комплемента. Объединение цитокинового каскада с нарушениями гуморального иммунитета усугубляет патологические изменения в соединительной ткани суставов и способствует их хронизации. Между тем морфофункциональные и иммунологические аспекты этого процесса исследованы недостаточно, что и определило цель данной работы.

### ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 67 рандомизованных по возрасту и полу больных с РА и 16 практически здоровых доноров. Средний возраст участников исследования составил 44,4±5,5 года. Активность ИВР I степени выявлена у 29, II–III — у 38 пациентов. Исследовали кровь, синовиальную жидкость и интраоперационные биоптаты ткани наиболее пораженных суставов. В плазме крови и синовиальной жидкости определяли поглотительную активность НГ и моноцитов относительно частичек латекса (1,5 мкм) (Ивчик Т.В., 1980), функционально-метаболическую активность НГ и моноцитов в тесте редукции нитросинего тетразолия с оценкой резервных возможностей клеток (Park B. et al., 1988), количество иммуноглобулинов (Ig) A, M, G и секреторный IgA (sIgA) (Mancini G. et al., 1965), уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (Digeon M. et al., 1977). Иммуноферментным (ИФА) методом определяли: уровень С-реактивного белка (СРБ) — тест-системы («DAI», США); IgE — тест-системы («Хема-Медика», Россия); ФНО-α и ИЛ-6 — тест-система («ProCon», Россия); гамма-интерферон (γ-ИНФ) — тест-система («Amersham», США). Учет реакции проводили на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 300. Уровень С3-компонента комплемента оценивали методом радиальной иммунодиффузии с использованием стандартных наборов («Binding Site», Англия). Рецепторы на лимфоцитах крови CD95, характеризующие готовность клеток к апоптозу, оценивали при помощи моноклональных антител («Becton-Dickinson», США). Учет реакции проводили на цитофлюориметре FACStar Plus («Becton-Dickinson», США). Мазки крови окрашива-

ли по Романовскому — Гимзе, тромбоциты, выделенные из нее, исследовали люминисцентномикроскопически и под электронным микроскопом. Функциональные классы тромбоцитов определяли после суправитального окрашивания акридиновым оранжеевым и посредством морфометрии электронограмм (Ладный А.И. и соавт., 1988). Для определения содержания в них биогенных аминов использовали методику О. Eranko, L. Raisansen в модификации Е.М. Крохиной (1973), адгезивность оценивали по способности осаждаться на силиконированном стекле (Васильева Е.Ю. и соавт., 1983). Цитохимически, на субклеточном уровне, исследовали распределение ГАГ (тест с ферризолеом), активность и локализацию аденилатциклазы (АДЦ), фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов (ФДЭ) и моноаминоксидазы (МАО) (Гайер Г., 1974). После дополнительной фиксации забуференным раствором 1% тетраоксида осмия и обезвоживания в спиртах возрастающей крепости материал заключали в эпоксидные смолы по стандартной прописи. Ультратонкие срезы, полученные на ультратоме LKB-8800, неоконтрастированные и контрастированные уранилацетатом и цитратом свинца, исследовали в электронном микроскопе ПЕМ-125К. Морфометрические данные обрабатывали статистически и анализировали с помощью статистического пакета Microsoft Excel — XP.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты иммунологических исследований (табл. 1) свидетельствуют об активной ИВР у больных с РА (высокий уровень ЦИК, С-реактивного протеина, С3-компонента комплемента, IgE, провоспалительных цитокинов), более выраженной у больных с РА II–III степенью активности воспалительного процесса. Для больных с РА I степени характерны признаки начальной стадии иммунного воспаления, которое протекает преимущественно по клеточному типу (активация моноцитов и Т-хелперов первого типа с достоверно повышенным уровнем γ-ИНФ и провоспалительного цитокина ФНО-α). Повышение в крови уровня ИЛ-6 у больных с РА II–III степени может содействовать как обострению хронически протекающего воспалительного процесса, так и хронизации его острых проявлений.

У больных с РА I степени, у которых пролиферативный ответ на антиген «синовия ревматоидная» оставался в пределах нормы, отмечали нормальное количество CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов, умеренную активацию ИЛ-6, сохранение баланса в системе цитокинов, у пациентов с умеренно выраженными аутоиммунными реакциями (клеточного типа) — повышение уровня про- и противовоспалительных цитокинов при нормальном содержании лимфоцитов с CD95<sup>+</sup>-рецепторами.

В группе больных с РА II–III степени прогрессирование ревматоидного процесса сопровождалось усилением аутоиммунных и ИВР, значительным уменьшением количества CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов. При этом между факторами, которые формируют

ИВР и аутоиммунную реакции, а именно между сенсализацией лимфоцитов к специфическому антигену «синовия ревматоидная» с противовоспалительным цитокином ФНП-α отмечали достоверные корреляционные связи [r=0,8] (p<0,05).

Таблица 1

**Состояние гуморальных, клеточных факторов системного иммунитета и цитокиновый статус у больных РА в зависимости от активности воспалительного процесса**

Показатель	Контрольная группа	Больные с РА	
		I степени	II–III степени
IgG, г/л	9,7±0,5	8,9±1,1	11,9±1,3 <sup>°</sup>
IgA, г/л	2,4±0,2	4,0±0,3*	3,0±0,3*
IgI, г/л	1,31±0,06	1,95±0,2*	1,72±0,7
IgE, г/л	43,2±2,0	44,3±7,4	131,5±11,4 <sup>°</sup>
ЦИК, усл. ед.	52,8±5,0	104,8±10,4*	142,7±17,8 <sup>°</sup>
ФНП-α, пг/мл	34,3±6,3	103,3±15,4*	80,6±9,2*
ИЛ-6, пг/мл	7,5±2,1	8,8±1,2	18,9±4,0 <sup>°</sup>
ИЛ-10, пг/мл	3,5±0,1	12,0±2,3*	11,9±2,7*
γ-ИНФ, пг/мл	1,6±0,2	13,8±1,6*	2,4±0,3 <sup>°</sup>
С3, г/л	0,84±0,10	1,15±0,04*	1,3±0,06 <sup>°</sup>
СРП, мг/мл	2,47±0,70	13,8±1,1*	17,1±1,5*
CD19, %	8,9±1,6	15,1±1,9*	12,5±1,1
CD3, %	63,6±1,8	70,3±9,5	64,7±4,6
CD4, %	36,2±0,5	40,9±4,1	41,2±2,9
CD8, %	27,0±2,7	23,3±2,5	21,6±3,1
CD16, %	13,1±0,6	6,0±0,2*	9,9±0,4 <sup>°</sup>
CD95, %	16,0±1,1	20,6±2,1	12,5±1,7 <sup>°</sup>
CD 4/CD 8	1,36±0,14	1,76±0,10*	1,91±0,11*
РБТЛ на СР, %	3,1±0,3	6,0±0,2*	11,4±0,4*
РБТЛ на ФГА, %	51,6±3,6	47,5±1,4	36,9±1,2 <sup>°</sup>
НСТ Мц, %	12,4±2,3	13,8±1,9	16,7±1,5
НСТ Нф, %	24,9±3,6	42,9±2,2*	50,8±3,6*
Резервные возможности Мц, %	49,2±3,0	25,4±0,5*	19,8±0,4*
Резервные возможности Нф, %	41,0±3,1	32,2±3,4*	35,6±4,9*
ПФ Мц, %	33,7±2,1	21,0±2,6*	23,5±3,3*
ПФ Нф, %	45,4±3,3	26,0±1,7*	29,0±2,1*

\* Достоверно по сравнению с контрольной группой (p<0,05); <sup>°</sup> достоверно по сравнению с группой больных с РА I степени (p<0,05).

Анализ состояния НГ и моноцитов выявил признаки их дисфункции — снижение процента фагоцитоза на фоне повышенного внутриклеточного кислородзависимого метаболизма: умеренно моноциты и значительно НГ. При этом резервные возможности фагоцитов также ограничивались.

В синовиальной жидкости выявлено снижение уровня IgG и IgA, тенденцию к повышению sIgA, значительный рост содержания ИЛ-6 и метаболической активности НГ и моноцитов (тест с НСТ) со сниженными резервными возможностями, причем более существенные сдвиги показателей клеточного и гуморального звеньев иммунного статуса отмечали в группе больных с системными проявлениями заболевания, включающими васкулиты (табл. 2).

Клетками, которые непосредственно причастны к нарушениям гуморального иммунитета, являются плазмочиты, в которые под влиянием обработанных макрофагами антигенов трансформируются β-лимфоциты, активированные ИЛ-1 и ИЛ-2. Раздражающие факторы через соответствующие рецепторы на поверхности плазмочитов стимулируют в них белковый синтез (рис. 1). Это сопровождается дилатацией канальцев шероховатого эндоплазматического ретикулула его белковым содержимым с дальнейшей реализацией всех форм клеточной секреции: мерокринной через устья цистерн шероховатого эндоплазматического ретикулула, которые открывающихся на клеточной поверх-

Таблиця 3

Показатели морфофункционального тромбоцитов периферической крови при РА

Показатель, %	Контроль-ная группа	1-я группа (без системного васкулита)	2-я группа (с системным васкулитом)
Электронная микроскопия			
Неактивированные	78,4±1,7	35,2±1,6*	31,3±1,9* <sup>o</sup>
Активированные	19,4±1,7	45,1±1,3*	47,3±1,6* <sup>o</sup>
Дегранулированные	2,2±0,2	19,7±1,7*	21,4±1,1*
Агрегированные	8,2±0,2	15,82±1,1*	14,9±2,4*
Люминисцентная микроскопия			
Неактивированные	81,5±8,5	26,5±2,4*	21,2±2,4* <sup>o</sup>
Активированные	3,7±1,4	38,7±3,4*	41,8±3,1* <sup>o</sup>
Дегранулированные	4,3±0,6	26,5±3,5*	29,4±3,8*
Агрегированные	6,3±0,6	13,2±2,9*	13,2±1,9*

\* Достоверно по сравнению с контрольной группой (p<0,05); <sup>o</sup> достоверно по сравнению с 1-й группой больных с РА (p<0,05).

Дестабилизация тромбоцитов при РА инициируется осаждением на их поверхности полипептидных субстанций, белково-полисахаридных комплексов и воздействием биологически активных веществ (БАВ), которые являются медиаторами хронического системного ИВР (рис. 2). Морфологическим субстратом подобных взаимодействий является наличие фиксированных в разном количестве на поверхности тромбоцитов локальных депозитов (ЛД), строение которых значительно отличается в зависимости от фазы течения заболевания (табл. 4).

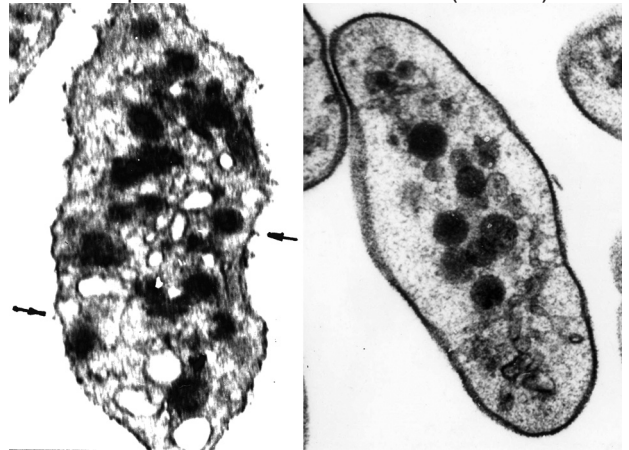


Рис. 2. а – ЛД, реагирующие с ферризоном, на поверхности тромбоцита с явлениями вялотекущего экзцитоза при обострении РА; б – контроль. Ув. 22 000

Таблиця 4

Соотношение различных вариантов изменений гликокаликса тромбоцитов при различной сложности клиники РА

Изменения гликокаликса	Без системного васкулита, %	С системным васкулитом, %
ЛДFe <sup>+</sup>	73,68	46,15*
ЛДFe <sup>-</sup>	5,36	23,08*

\* Достоверно (p<0,05) по сравнению с 1-й группой: ЛДFe<sup>-</sup> – без реагирующего с ферризоном компонента.

Факторы, освобожденные активированными тромбоцитами, влияют на сосудистый эндотелий и форменные элементы крови, в том числе на НГ, что является патогенетически важным моментом. Наряду со своей главной функцией, фагоцитозом и обезвреживанием чужеродных для организма субстанций НГ в ответ на любое раздражение и прежде всего повышение уровня тромбоцитарных факторов и цитокинов секретируют содержимое своих гранул: энзимы каболического ряда, лизоцим, миелопероксидазу, метаболиты O<sub>2</sub> и Cl, хемотаксины

ности, апокринной, с частичным, или голокринной — с полным разрушением клетки. Антитела, вырабатываемые плазматические клетки в ткани пораженных РА суставов, в основном IgM, по еще не выясненным причинам приобретают способность прочно ассоциироваться с Fc-фрагментом собственного IgG и поступает в общий кровоток, где мишенью продуктов ИВР становятся форменные элементы и эндотелиальный монослой.

Таблиця 2

Показатели локального иммунитета в синовиальной жидкости больных с РА (M±m)

Показатель	Контрольная группа (кровь)	Синовиальная жидкость
Ig, г/л	9,7±0,5	4,8±1,4*
IgA, г/л	2,4±0,2	0,7±0,2*
IgM, г/л	1,31±0,06	0,62±0,17
sIgA, г/л	0,3±0,8	2,0±0,8
ЦИК, ед. опт. плот.	52,8±5,0	42,2±9,5
ФНО-α, пг/мл	34,3±6,3	40,9±9,7
ИЛ-6, пг/мл	7,5±2,1	31,9±8,9*
CD19, %	8,9±1,6	10,2±1,2
CD3, %	63,6±1,8	72,1±2,5*
CD4, %	36,2±0,5	36,8±2,4
CD8, %	27,0±2,7	29,7±2,4
CD16, %	13,1±0,6	14,8±2,6
CD 95 Лф, %	16,0±1,1	11,1±1,1*
CD 95 Нф, %	23,5±3,4	14,0±2,0*
CD4/CD8	1,36±0,14	1,3±0,2
НСТ Мц, %	12,4±2,3	20,8±5,8
НСТ Нф, %	24,9±3,6	64,2±10,2*
Резервные возможности Мц, %	49,2±3,0	15,3±7,4*
Резервные возможности Нф, %	41,0±3,1	3,3±0,1*
ПФ Мц, %	33,7±2,1	33,8±1,9
Фагоцитарное число Мц	5,3±0,4	5,1±0,1
ПФ Нф, %	45,4±3,3	49,2±8,6
Фагоцитарное число Нф	6,7±0,4	5,2±0,2*

\* Достоверно по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

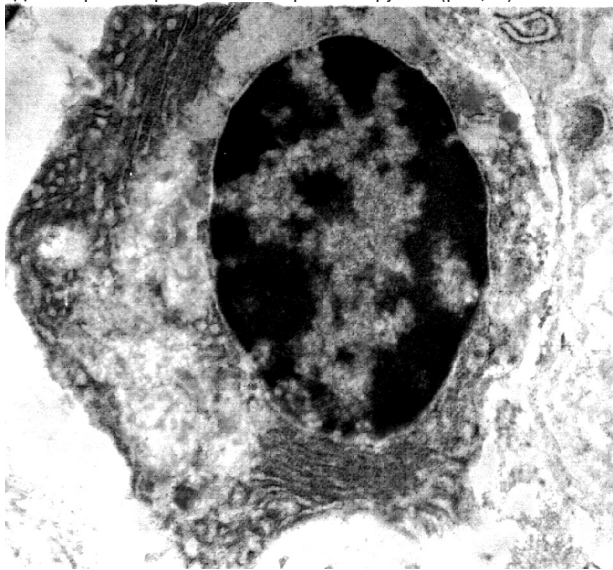


Рис. 1. Активно секретирующий плазмоцит синовию сустава при РА. Ув. 28 000

Функционирование тромбоцитов в условиях перманентного дестабилизирующего влияния таких накапливающихся при РА в окружающей их среде гуморальных факторов, как медиаторов воспаления, аутоантитела и их циркулирующие в крови комплексы с антигенами, количество которых заметно увеличивается при явлениях васкулита вследствие повышения сосудисто-тканевой проницаемости, цитокины и другие медиаторы воспаления нарушают реактивность кровяных пластинок (табл. 3).



и др. При этом эластаза, которая входит в группу нейтральных протеаз, способна преобразовывать компоненты комплемента C5 в C5a, а также высвобождать C3в из C3 (Формен Дж.К., 1998).

Морфологическим подтверждением такого развития ситуации являются, во-первых, признаки активации НГ при обострении патологического процесса: широкое варьирование размеров клеток, усложнение рельефа, появление дефектов поверхности, уплотнение или, напротив, более-менее выраженное просветление цитоплазматического матрикса, в котором иногда практически отсутствуют гранулы гликогена (рис. 3). Об активации НГ свидетельствует также увеличение количества микропиноцитозных везикул на периферии клеток, неравномерность в распределении органелл, уменьшение площади и объемной плотности специфических гранул, их частичное, а иногда практически полное опустошение с потерей четкости контуров мембраны и превращением органелл в пустые вакуоли, формирование вторичных лизосом, которые часто ассоциируются с микротрубочатыми элементами цитоскелета.



Рис. 3. Активированный НГ с изменением количества и электронной плотности гранул. Ув. 10 000

Освобождение содержимого гранул НГ происходит несколькими путями. При эффективном фагоцитозе широкий набор ферментов поступает непосредственно в аутофагические вакуоли в теле клетки. Вследствие нарушения способности НГ формировать ее при РА, под влиянием растворимых стимуляторов экзоцитоза, прежде всего ИЛ-1, содержимое специфических гранул активно выводится непосредственно в окружающую среду. Все это способствует повреждению молекул IgG, которые приобретая аутоиммунные свойства, объединяются с антителом — «ревматоидным фактором» IgM и далее, с активированными продуктами секреции НГ комплементом, содержащим полисахаридный компонент, образуя высокоагрессивный иммунный комплекс. В результате при обострении ИВР активация НГ и тромбоцитов осуществляется как качественно измененными белковыми субстанциями организма, которые становятся инородными для его иммунной системы, так и аутоантителами, раздражающее влияние которых значительно возрастает при конъюгации с соответствующими компонентами комплемента.

Неодинаковый качественный состав ЛД приводит к различиям в характере их влияния на тромбоциты. Наши наблюдения свидетельствуют о большем дестабилизирующем эффекте ГАГ-содержащих комплексов по сравнению с ферризолевыми полипептидными наслоениями, даже значительное количество которых на поверхности кровяных пластинок не всегда сопровождается их необратимой активацией. В то же время наличие в составе ЛД ферризолевого компонента в наибольшей степени способствовало необратимой активации и агрегации тромбоцитов, тогда как в его отсутствие ассоциирование кровяных пластинок чаще имело обратимый характер и не всегда вызывало реакцию освобождения с их деструкцией.

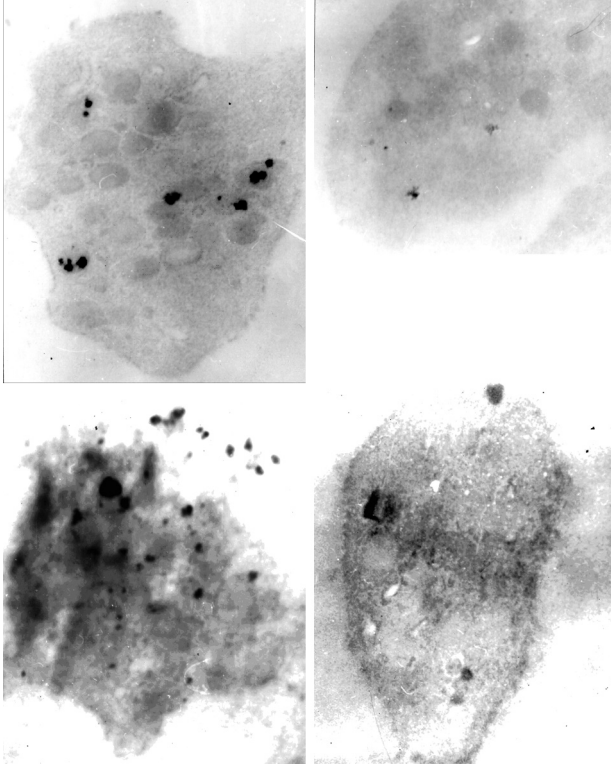
Свойства ЛД различного состава как дестабилизирующего тромбоциты фактора во многом определяются механизмами их влияния на кровяные пластинки. Преципитация белковых депозитов обусловлена прежде всего неспецифическим взаимодействием этих поликатионов с отрицательно заряженной поверхностью, что прямо зависит от величины ее Z-потенциала и концентрации грубодисперсных пептидных комплексов в плазме крови. Следствием этого взаимодействия является дальнейшее повышение адгезивности и преимущественно обратимое агрегирование тромбоцитов.

При ассоциировании Ig, которые включают ревматоидный фактор с элементами системы комплемента, возникают все предпосылки не только для классического, но и для альтернативного пути ее активации. Осаждение подобных обогащенных полисахаридами субстанций на отрицательно заряженном гликокаликсе способствует формированию агрессивного мембраноатакующего комплекса, активирующего как НГ, так и тромбоциты или только стимулирующего в них хроническую реакцию освобождения, которая постепенно истощает форменные элементы и ускоряет их элиминирование с периферического кровотока.

Взаимодействие с тромбоцитами ЛД протеинполисахаридного состава включает рецепторопосредованный механизм, что подтверждается активированием АДЦ (рис. 4а, б). Тем не менее это не приводит к реальному повышению концентрации цАМФ и стабилизации кровяных пластинок вследствие непропорционального повышения активности ФДЭ, механизм которого еще требует своего объяснения (рис. 4б, в).

Наряду с гемостатической функцией страдает роль тромбоцитов как звена системы регуляции общего гомеостаза: нарушается их способность к депонированию и катаболизму биогенных аминов, снижается резистентность к специфическим и неспецифическим факторам активации. В результате в кровотоке существенно увеличивается доля частично или полностью дегранулированных тромбоцитов, которые агрегируются друг с другом или с относительно мало измененными форменными элементами. При этом между особенностями такого ассоциирования, количеством тромбоцитарных агрегатов и качественным составом ЛД

на поверхні форменних елементів і тяжестю клінічної картини отмечають определенную взаємозв'язь (табл. 3, 4).

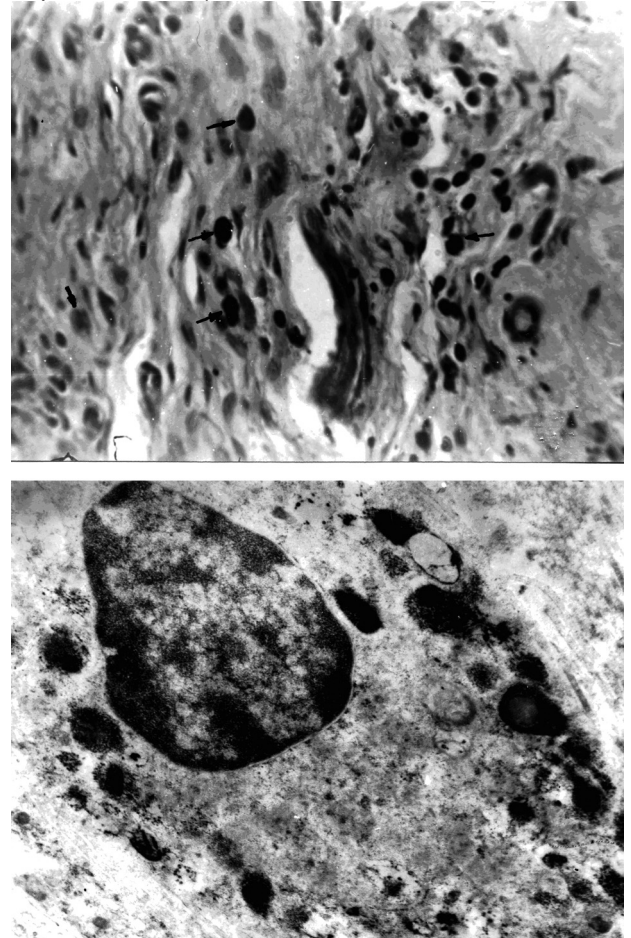


**Рис. 4.** Непропорційне підвищення активності: а – АДЦ; в – ФДЭ, в тромбоцитах при РА; б, г – контроль. Ув. 17 000

Активізація форменних елементів крові і, в частині НГ, супроводжується також накопленням брадикининподібного фактора, який утворюється під впливом секретованої ними еластази, сприяє підвищенню проникності судинної стінки. Це збільшує можливості прямого взаємодія гуморальних і тканинних факторів ІВР, тим самим обостряє і хронізує течення РА. Крім того висока чутливість до окислювальної інактивації одного з головних захисних факторів от протеаз,  $\alpha 1$ -протеазного інгібітора, також продуцируемого НГ разом з цілим рядом окислювачів, сприяє розвитку уражень системного характеру. Внаслідок цього наявність васкуліта являється одним з маніфестних показувачів обострення і тяжесті течення захворювання. Системному васкуліту супроводжує збільшення кількості спостережень з присутністю ферризол-позитивного компонента в складі ЛД на поверхні кров'яних пластинок і з деструктивними змінами їх глікокалікса.

Новий виток патологічного процесу знову реалізується на тканинному рівні, з обов'язковим участю тучних кліток (рис. 5а, б). Незважаючи на значно меншу по порівнянню з іншими клітинними популяціями тканинного мікрорайона численність, мастоцити суттєво впливають на течення всіх відбуваються в нм обмінно-транспортних процесів. Така їх здатність забезпечується широким набором БАВ з різнонаправленим дією: гепарина і інших ГАГ, гистаміна, серотоніна, цілої гамми ферментів,

повільно діючого фактора запалення, зберігаються в їх гранулах (Теппермен Дж., Теппермен Х., 1989).



**Рис. 5.** Фіброзація інфільтрованої круглоклітинними елементами тканин синовіальної оболонки зі скопленням тучних кліток в периваскулярній зоні при РА: а – гематоксилін і еозин. Ув. 240; б – дегранульований мастоцит в тому ж біопаті. Ув. 15 000

Нарушення функції гістогемостатического бар'єра (ГГБ) в певній мірі корелюють з станом тучноклітинної популяції, а іменіно з збільшенням кількості і углублення поліморфізму її клітинних елементів, що відображає спеціалізацію тучних кліток як важливого фактора мікрорегіонального впливу на механічну, трофічну і захисну функції зв'язувальної тканини. Це реалізується за допомогою секреції і поглинання БАВ, тобто постійного обміну кліток ними зі своїм мікрооточенням. Антагоністическіє по своєму дію фактори мастоцитів координують морфофункціональний стан міжклітинного речовини, кліток зв'язувальної тканини, крові і різних структурних ланок мікроциркуляторного русла.

Близьке сусідство тучних кліток, плазматических і кровеносних капілярів активує перші, підвищує проникність судинної стінки, що значно сприяє переходу гуморальних факторів і продуктів ІВР в обоєх напрямках, в залежності від градієнта гемотканевого тиску або від інтенсивності активної трансендотеліального масопереносу за допомогою мікропіноцитоза.



Обострение ИВР усугубляет ситуацию вплоть до критического повышению проницаемости ГГБ, во-первых, путем влияния высокоактивных гуморальных факторов на эндотелий микрососудов, во-вторых, вследствие интенсивного формирования в составе грануляционной ткани незрелых микрососудов с примитивными межэндотелиальными контактами-щелями и неразвитой базальной мембраной (рис. 6). При этом патогенетически важным моментом являются тесные корреляционные связи между морфофункциональным состоянием форменных элементов крови и тканевых популяций иммунокомпетентных и тучных клеток, эндотелием микрососудов пораженных суставов как местом синтеза гуморальных факторов и важнейшим компонентом ГГБ.

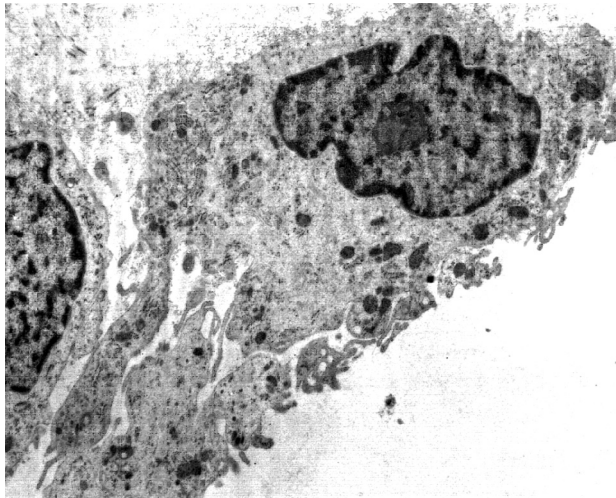


Рис. 6. Микрососуд с зияющим межэндотелиальным стыком в грануляционной ткани сустава при РА. Ув. 8000

При обострении патологического процесса реакция сосудистого эндотелия приобретает генерализованный характер, о чем свидетельствуют достоверные изменения показателей функциональной активности NO-системы крови больных с РА (табл. 5).

Интегрируясь, происходящие изменения формируют предпосылки для новой волны поступления продуктов ИВР и прежде всего агрессивных иммуноглобулиновых комплексов в общий кровоток с дальнейшим ухудшением клинической картины. Этот период заболевания, соответствующий фазе полной декомпенсации, характеризуется достоверным повышением в крови компонентов цитокинового каскада и ЦИК, ассоциированных с компонентами комплемента, что является следствием дестабилизации циркулирующих в ней НГ и тромбоцитов; признаками дисфункции эндотелия с повышением проницаемости ГГБ; системными нарушениями, среди

которых важное патогенетическое значение имеют васкулиты; усилением дистрофических и продуктивных процессов в соединительной ткани с максимальными выраженными изменениями в суставах, где негативное течение процесса обеспечивается реакцией эндотелия микрососудов и чрезмерной активацией плазматических и тучных клеток.

При этих обстоятельствах реальная возможность разрыва порочного круга состоит в использовании интенсивной патогенетической терапии, ориентированной на освобождение внутренней среды организма от агрессивных ЦИК, оптимизацию состояния ГГБ, стабилизацию клеточных элементов непосредственно участвующих в развитии ИВР, продуцирующих противоспалительные цитокины, агрессивные формы кислорода и другие факторы.

С наступлением ремиссии показатели состояния НГ и реактивности кровяных пластинок существенно улучшаются. Явления интерстициального отека, гиперимии, периваскулярной и диффузной инфильтрации лимфоцитами и плазматическими клетками, резко ограничиваются, отмечается стабилизация популяции тучных клеток, отсутствуют признаки формирования новых лимфоидных фолликулов. Грануляционная ткань в пораженных суставах фиброзируется, низкодифференцированные микрососуды подвергаются редукции или трансформируются в зрелые элементы того или другого калибра с обычным для них строением стенки, а морфофункциональное состояние ГГБ нормализуется. Это существенно снижает уровень ЦИК в крови и выход в ткань грубодисперсных факторов нарушенного иммунитета, что способствует разрыву патогенетической цепи и началу ремиссии.

Результаты выполненных исследований свидетельствуют о том, что волнообразное, рецидивирующее, течение РА существенным образом определяется взаимодействием клеточных и гуморальных факторов ИВР, интегрируемых сложными причинно-следственными связями в единый патогенетический комплекс. В качестве начального звена permanently текущего патогенетического процесса условно может быть определено повышение в ткани, а затем и в крови продуктов ИВР до критических уровней с переходом субкомпенсированного течения заболевания (РА I степени) в фазу декомпенсации.

Специфическая активность иммунокомпетентных клеток, постоянно присутствующих во внутритканевой среде, и гуморальных факторов, проникающих через ГГБ в общий кровоток в фазе ремиссии, более или менее эффективно нивелируется защитными механизмами организма, причем пролонгирование этой ситуации в существенной мере

Таблица 5

Состояние функциональной активности NO-системы у больных с РА в зависимости от степени активности

Группа больных	Показатель					
	Нитрит-анионы (NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> )		Нитрат-анионы (NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )		NO-синтаза (NOS)	
	нмоль на 1 мг протеина эритроциты	нмоль на 1 мг протеина плазма крови	нмоль на 1 мг протеина эритроциты	нмоль на 1 мг протеина плазма крови	нмоль за 1 мин на 1 мг протеина эритроциты	нмоль за 1 мин на 1 мг протеина плазма крови
Доноры	25,1±2,3	162,7±12,9	1,8±0,1	4,2±0,5	22,5±0,2	47,0±7,0
Больные с РА	20,4±1,7	107,0±18,0*	0,7±0,2*	8,5±1,4*	16,4±3,0	97,7±8,0*
Больные с РА I степени	16,8±2,1	103,0±16,0	0,55±0,1*	6,7±1,6*	21,5±4,2	116,3±5,1*
Больные с РА II–III степени	18,8±1,3	108,6±13,0	0,7±0,3* <sup>§</sup>	12,5±0,9* <sup>§</sup>	18,4±2,2	97,4±7,3*

\*Достоверные отличия между донорами и больными с РА; <sup>§</sup>достоверные отличия между группами больных с РА I и II–III степени.

обеспечивается адекватной терапией. Дисбаланс, возникающий в силу тех или иных причин между факторами, стабилизирующими и стимулирующими патологический процесс, приводит к повышенному выходу в кровь БАВ и полиморфных полипептидных субстанций, образующих агрессивные белково-полисахаридные комплексы с комплементом, которые являются медиаторами хронического системного иммуновоспалительного процесса, атакуют эндотелиальный монослой и форменные элементы крови. При этом наиболее чувствительной мишенью оказываются тромбоциты, а морфологическим субстратом подобных воздействий являются фиксированные на их поверхности ЛД различного состава и альтеративные изменения гликокаликса, степень которых изменяется в зависимости от фазы заболевания.

При обострении заболевания количество этих ЛД значительно возрастает, а их состав изменяется, что сопровождается соответствующими сдвигами в соотношении функциональных классов тромбоцитов, изменениями активности ферментных систем, связанных с их рецепторным аппаратом, ухудшением гомеостатической функции и энергетического метаболизма, патологическим увеличением реактивности, и ускоренным старением кровяных пластинок, а точнее изнашиванием и элиминированием из периферического кровотока.

Эти изменения являются следствием обострения аутоиммунного процесса и составляют реакцию на его гуморальное звено, когда плотность ЦИК, образованных ревматоидным фактором и IgG на поверхности тромбоцитов достигает уровня, уже достаточного для качественно новой ступени их дестабилизации на фоне повышения интенсивности оксидативных процессов, в первую очередь поражающих мембранные комплексы клеток. Сходные изменения выявлены и в других структурах, непосредственно контактирующих с плазмой крови — ее форменных элементах и эндотелии. Усиление секреторной активности НГ, атакуемых поступающими в кровь гистиогенными продуктами ИВР и секретиремыми тромбоцитами БАВ, приводит к освобождению ими протеаз, метаболитов кислорода и гипохлорида, которые модифицируют макромолекулы IgG, способствуя их агрегации и ассоциированию образованных ими и IgM ЦИК с факторами комплемента, которые стимулируют модификацию тромбоцитов, других форменных элементов крови и сосудистого эндотелия, провоцируя дальнейшее обострение ситуации.

Последующее развитие патологического процесса характеризуется «насыщением» и трансформированием слабоосмофильных субстанций, осаждающихся на гликокаликсе тромбоцитов в феризоль-позитивные белково-полисахаридные ЛД, включающие скорее всего С3- и С5-компоненты системы комплемента, активируемой протеолитическими факторами НГ. Результатом подобной модификации ЛД является резкое усиление их дестабилизирующего влияния на тромбоциты,

НГ и эндотелий и дальнейшее повышение проницаемости ГГБ.

Значительно возросшее поступление в ткань всех этих субстанций является сильнодействующим импульсом для инфильтрации ткани НГ, клеточными элементами лимфоцитарного ряда и мощным стимулом повышения в ней секреторной активности плазмочитов и тучных клеток. В провоцируемую этими факторами региональную реакцию вовлекаются все клеточные элементы тканевого микрорайона, комплексный ответ которых сводится к образованию грануляционной ткани с незрелым сосудистым компонентом, что еще более облегчает гемотканевую обмен, поступление в кровь накапливающихся в ткани пораженного сустава агрессивных продуктов ИВР, способствуя развитию явлений системного васкулита, формированию эктопичных лимфатических фолликулов на фоне диффузной и периваскулярной лимфоплазмочитарной инфильтрации.

Таким образом, результаты клинического, иммунологического и морфологического анализа свидетельствуют о существенной роли дестабилизации форменных элементов крови и в первую очередь тромбоцитов и НГ как одного из факторов волнообразного течения РА. Тесная причинно-следственная связь между степенью дестабилизации форменных элементов крови и морфофункциональным состоянием тканевой популяции иммунокомпетентных клеток, мастоцитов, эндотелиоцитов микрососудов и их способность к взаимному стимулированию является патогенетически важным моментом, определяющим уровень и качественные характеристики продуктов ИВР и БАВ в ткани и кровотоке, проницаемость ГГБ, течение пролиферативных и фибротизирующих процессов в пораженных суставах и тем самым обострение заболевания или его переход в фазу ремиссии. В соответствии с этим как анализ морфофункционального состояния и форменных элементов крови чувствительного маркера фазы заболевания, может быть использована для объективной оценки его течения и эффективности проводимой терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

- Васильева Е.Ю., Орлов В.Н., Васильева М.И.** (1983) Оценка состояния тромбоцитов при остром инфаркте миокарда. Кардиология, 7: 43–47.
- Гавриш О.С., Кіндзерська О.Л., Клубова Г.Ф.** (2004) Тканинно-клітинні ознаки клінічного перебігу ревматоїдного артриту. Укр. ревматол. журнал, 3(17): 12–16.
- Гайер Г.** (1974) Электронная гистохимия (Пер. с нем.) Мир, Москва, 488 с.
- Дидковский Н.А., Дворецкий Л.И., Захаржевская Т.К.** (1989) К вопросу об общей варибельности иммунной недостаточности. Терап. архив, 8: 128–131.
- Дормидонтов Е.Н., Фризен Б.Н., Семин В.А. и др.** (1985) Оценка состояния микроциркуляции, реологических свойств крови у больных ревматоидным артритом с системными проявлениями. Ревматология, 4: 10–13.
- Ивчик Т.В.** (1980) Клиническая оценка диагностического и прогностического значения функциональной активности альвеолярных макрофагов у больных хроническим бронхитом. Клиника и лечение хронического бронхита. Ленинград, 40–44.

**Коваленко В.Н. (ред.)** (2001) Ревматоидный артрит: диагностика и лечение. МОРИОН, Киев, 272 с.

**Крохина Е.М.** (1973) Функциональная морфология и гистохимия вегетативной иннервации сердца. Медицина, Москва, 232 с.

**Ладный А.И., Кондаков И.К., Ермакович И.И.** (1988) Экспресс-метод оценки морфофункционального состояния тромбоцитов. Лаб. дело, 2: 27–29.

**Теппермен Дж., Теппермен Х.** (1989) Физиология обмена веществ и эндокринной системы (Пер. с англ.). Мир, Москва, 654 с.

**Формен Дж.К. (Foremen J.C.)** (1998) Руководство по фармакологии (Пер. с англ.). Медицина, Москва, с. 33–48.

**Digeon M., Caser M., Riza J.** (1977) Detection of immune complexes in human sera by simplified assays polyethylene glycol. Immunol. Method, 226: 497–509.

**Mancini G., Carbonare A., Haremans J.** (1965) Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry, 2: 235–254.

**Park B., Firling A., Smithwick B.** (1988) Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils. Lancet, 2: 532–534.

### КЛІТИННІ Й ГУМОРАЛЬНІ ФАКТОРИ РЕЦИДИВУЮЧОГО ПЕРЕБІГУ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

**В.М. Коваленко, О.С. Гавриш,  
Т.І. Гавриленко, О.Л. Кіндзерська,  
Л.В. Якушко**

**Резюме.** Об'єднання цитокинового каскаду з порушеннями гуморального імунітету поглиблює патологічні зміни в сполучній тканині суглобів і

сприяє їх хронізації при ревматоїдному артриті. У роботі визначені морфофункціональні та імунологічні аспекти цього процесу.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, патогенез, гуморальний імунітет.

### CELLULAR AND HUMORAL FACTORS OF RHEUMATOID ARTHRITIS' RECIDIVE COURSE

**V.N. Kovalenko, A.S. Gavrish, T.I. Gavrilenko,  
O.L. Kindzerskaja, L.V. Jakushko**

**Summary.** Association of cytokine cascade with humoral immunity damage increases the pathological changes in a connective joints' tissue, and also promotes their synchronization in rheumatoid arthritis. In this work there were determined morphofunctional and immunological aspects of this process.

**Key words:** rheumatoid arthritis, pathogenesis, humoral immunity.

#### Адрес для переписки:

Коваленко Владимир Николаевич  
03680, Киев, ГСП, ул. Народного ополчения, 5  
Национальный научный центр  
«Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско»

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Аутоантитіла проти С-реактивного протеїну: клінічні зв'язки з системним червоним вовчаком та первинним антифосфоліпідним синдромом

**Figueredo M.A., Rodriguez A., Ruiz-Yague M.,  
Romero M., Fernandez-Cruz A.,  
Gomez de la Concha E., Patino R.** (2006)

*Autoantibodies against C-reactive protein: clinical associations in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. J. Rheumatol., 33: 1980–1986.*

**Мета.** Дослідити поширення анти-С-реактивного протеїну (анти-СРП) аутоантитіл у пацієнтів із системним червоним вовчаком (СЧВ) і пацієнтів з персистуючими антифосфоліпідними антитілами (аФС) без СЧВ та їх зв'язок з клінічними проявами.

**Методи.** Сироватку крові 137 пацієнтів із СЧВ та 127 пацієнтів з персистуючим аФС та 30 пацієнтів з ідіопатичним венозним тромбоемболічним захворюванням оцінювали щодо наявності анти-СРП в реакції ELISA.

Вивчали зв'язки між анти-СРП-реакцією та клінічними проявами, наявністю інших аутоантитіл і концентраціями С3 та СРП у сироватці крові.

**Результати.** Антитіла проти СРП виявлено у 137 (51%) пацієнтів із СЧВ та у 137 (54%) з аФС. У пацієнтів із СЧВ і наявністю анти-СРП-аутоантитіл частіше виявляли анти-dsДНК і аФЛ-антитіл порів-

няно з тими пацієнтами, у яких анти-СРП-антитіла не виявлені (52 vs 26% та 68 vs 31% відповідно). Середні рівні С3 у сироватці крові були нижчі у підгрупі пацієнтів із СЧВ та позитивними анти-СРП-аутоантитілами (79±25 vs 92±25 мг/дл; p=0,004), а середній рівень СРП був достовірно вищий (13±17 vs 5±8 мг/л; p=0,01). Частота нефриту була вищою у пацієнтів із СЧВ та позитивними анти-СРП-антитілами порівняно з негативними за цим показником пацієнтами (27 vs 13%; p=0,058). У пацієнтів із клінічно чи серологічно підтвердженим антифосфоліпідним синдромом (АФС) частота анти-СРП-антитіл була достовірно вищою порівняно з пацієнтами з асимптоматичним носійством аФЛ в обох групах пацієнтів як з СЧВ (85% (23 з 27) vs 59% (19 з 32); p=0,021), так і без СЧВ (76% (38 з 50) vs 19% (9 з 47); p<0,001). Серед пацієнтів з АФС без СЧВ у 26 пацієнтів виявлено артеріальні прояви, у 31 — венозні, у 6 — комбіновані (як артеріальні, так і венозні), у 14 пацієнтів — викидні. У цих підгрупах зіставні середня частота виявлення анти-СРП-антитіл (88; 71; 50 та 71%) і тригери анти-СРП (29±21; 30±19; 60±37 і 26±12 AU/ml).

**Висновок.** Підтверджено значне поширення анти-СРП-аутоантитіл як у пацієнтів із СЧВ, так і у аФС-позитивних пацієнтів без СЧВ. Встановлено, що присутність цих антитіл пов'язана з люпус-нефритом та клінічними ознаками АФС у пацієнтів при СЧВ та при його відсутності.