

Т.М. Черных¹, Д.В. Буряк², И.Н. Бузулукина¹
**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ АУТОИММУННОГО
ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

¹ ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, каф. госпитальной терапии
и эндокринологии, воронежская детская клиническая больница,

² БУЗ ВО Воронежская областная клиническая больница № 1

Резюме. Дано описание особенностей иммунологического статуса в формировании патогенетических реакций ревматоидного артрита (РА), включая вклад ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, системы CD40R/CD40L, металлопротеиназы, ФНО-альфа. Активация гуморального ответа — основа развития аутоиммунного процесса. Уровни ИЛ-6, ИЛ-17, CD40L и MMP-3 отражают степень активности воспалительного процесса, а также являются важным дополнением к основным диагностическим маркерам РА. Так же описаны новые подходы к прогнозированию течения ревматоидного артрита у взрослых и ювенильного ревматоидного артрита у детей. Показано, что при РА возможно наличие широкого спектра органоспецифических и органонеспецифических аутоантител, сопровождающиеся поражением целого ряда органов и систем. Механизм и аспекты взаимосвязи поражения органов с характером аутоантител нуждается в дальнейшем уточнение.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, аутоиммунное воспаление, аутоиммунная реакция, степень активности.

Актуальность. Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. РА составляет центральную проблему среди взрослого населения (около 0,5–2,0%, т. е. 50-100 новых случаев заболевания на 100 тыс. населения в год). Поражения лиц трудоспособного возраста с быстрой инвалидизацией, уменьшением продолжительности жизни пациентов приводит к большому количеству социальных проблем. РА, особенно в дебюте, является гетерогенным заболеванием, в основе патогенеза которого лежит сложное сочетание врожденных и приобретенных дефектов иммунорегуляторных механизмов.

Материал и методы исследования. РА характеризуется непредсказуемым течением и многообразием клинических проявлений. Установлено, что в 70% случаев эрозивно-деструктивные изменения возникают в суставах в течение первых 3-6 мес. от дебюта заболевания, коррелирующий с неблагоприятным течением процесса. Разнообразие вариантов дебюта РА значительно затрудняет точное установление диагноза в первые месяцы после появления симптомов заболевания [1,2]. Симптомы раннего РА довольно неспецифичны и могут наблюдаться при различных болезнях, в том числе неревматических. Основным проявлением РА является суставный синдром, что, как известно, носит устойчивый характер. Однако поражения суставов на ранней стадии РА может быть нестойким и самопроизвольно исчезать на несколько месяцев на фоне непрерывного прогрессирования процесса [3]. На ограничение функции сустава влияет как степень местного воспаления, так и появление признаков костно-деструктивных изменений. Наличие персистирующего воспаления в суставной полости является основной причиной формирования морфологических костных изменений. Характерным признаком является то, что со временем и клиничко-лабораторная

активность заболевания снижается у большинства пациентов, тогда как степень выраженности костных изменений в суставах нарастает. В рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR), на основе результатов одного систематического обзора, данных нескольких рандомизированных и многочисленных проспективных исследований отмечено, что наиболее раннее применение антиревматических препаратов обуславливает лучший результат, а оптимальный промежуток времени, в течение которого оно должно быть осуществлено, составляет 6 недель с момента появления первых симптомов заболевания. С учетом этого факта очевидна необходимость ранней диагностики РА, которая довольно часто является осложненной вследствие отсутствия высокочувствительных диагностических критериев или специфических лабораторно-инструментальных тестов. Именно с этой целью проводится большое количество исследований, посвященных изучению диагностического и прогностического значения различных иммунологических маркеров при РА [4, 9,10]. С патогенезом РА тесно связан как клеточный, так и гуморальный звенья иммунитета. Поэтому определение концентраций аутоантител в сыворотке крови при РА является важным для оценки особенностей патогенеза заболевания. Появление аутоантител при РА может отражать специфическую реактивность иммунной системы и, таким образом, серологический статус пациента может определять особенности заболевания и определять его последствия. Это делает возможным использование аутоантител для выделения группы больных с неблагоприятным прогнозом.

На сегодня важное внимание ученые уделяют изучению ИЛ-6 — плеiotропного цитокина, который имеет широкий спектр провоспалительных биологических эффектов [4]. Доказано значение ИЛ-6 в

Полученные результаты и их обсуждение. Было обследовано 96 взрослых пациентов с диагнозом ревматоидный артрит и 100 детей с диагнозом ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА). Средний возраст взрослых пациентов составил 55 ± 13 лет. Среди пациентов женщины составили 70%, мужчины 30%. Среди детей в возрасте от 2 до 18 лет девочки составили 60%, мальчики 40%. Пациенты обеих групп, по показателям уровня ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), были разделены на 2 подгруппы: серопозитивные и серонегативные. Выявлено, что у детей, в отличие от взрослых, серопозитивный вариант течения заболевания составил не более 10%.

Таким образом, при РА возможно наличие широкого спектра органоспецифических и органонеспецифических аутоантител, сопровождающиеся поражением целого ряда органов и систем, однако механизм и конкретные аспекты взаимосвязи поражения органов с характером аутоантител нуждается в дальнейшем уточнении.

Большое количество Т-лимфоцитов, за счет увеличения популяции Т-хелперов, высокая секреция ИЛ-17 и снижение экспрессии CD40L на лимфоцитах с повышением его уровня в сыворотке крови, свидетельствуют о развитии у больных РА Т-зависимой реакции, наиболее выраженной у пациентов с высокой степенью активности

патологического процесса. Это подтверждает высокая концентрация в сыворотке крови СРБ, СОЭ и ММР-3. Активация Т-клеток способствует активации В-клеток, которые продуцируют большое количество различных антител — от общих иммуноглобулинов до аутоантител (РФ, АЦЦП) с образованием ЦИК.

Выводы. Высокий уровень аутоантител в крови и синовиальной жидкости свидетельствует о потере толерантности к составным элементам тканей и белков. IgG — преобладающий класс иммуноглобулинов сыворотки крови, определяющий качество и интенсивность вторичного иммунного ответа на антиген. Активация гуморального ответа — основа развития аутоиммунного процесса. Уровни ИЛ-6, ИЛ-17, CD40L и ММР-3 ярко отражают степень активности воспалительного процесса, а также является важным дополнением к основным диагностическим маркерам РА. Такие иммунологические факторы, как ЦИК, СРП, РФ IgG, IgM РФ, АЦЦП, ММР-3, sCD40L можно рассматривать как маркеры ранней диагностики воспалительного процесса, поскольку их уровень существенно выше нормы уже на этапе выявления низкой активности РА по индексу DAS28.

Литература.

1. Борткевич О. Прогрессирование локальных изменений костной ткани суставов больных ранним ревматоидным артритом и прогрессирования его течения / Борткевич О. // Укр.ревматол. журн.2013; 3(13): 62-68.
2. Лапин С. В. Иммунологическая лабораторная диагностика ревматических заболеваний / Лапин С. В., Тотолян А. А. // Человек, Санкт-Петербург. 2006: 1-128.
3. Насонов Е. Л. Антиперинуклеарный фактор и антитела к кератину: новые серологические маркеры ревматоидного артрита / Насонов Е. Л., Штутман В. С., Сперанский А. В. // Клин. ревматология. 2016; 2: 20–24.
4. Atkinson J.C., Travis W.D., Slocum L. et al. Serum anti-SS-B/La and Ig A rheumatoid factor are markers of salivary gland disease activity in primary Sjogren's syndrome., Arth. Rheum.2015;(35): 1368–1372.
5. Bas S., Perneger T.V., Mikhnevitch E. et al. Association of rheumatoid factors and antifilagrin antibodies with severity of erosions in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2011; (39):1082–1088.
6. Chapuy-Regaud S.M., Sebagg M., Baeten D. et al. Fibrin deamination in synovial tissue is not specific for rheumatoid arthritis but commonly occurs during synovitides. J. Immunol. 2015; (174): 5057–5064.
7. Freedman J.E. CD40-ligand assessing risk instead of damage? N. Engl. J. Med.2013; (348): 11163–1165.
8. Genevay S., HauemG., VerpillatP. et al. An eight year prospective study of out come prediction by antiperinuclear factor and antikeratin antibodies of rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis.2012; (61): 734–736.
9. Derganova O., Martinez-Gamboa L., Egerer K. et al. Selected cyclic citrullinated peptides from the sequence of mutated and citrullinated vimentin (MCV) are targeted by different antibodies subclasses in patients with rheumatoid arthritis in Russian patients. Clinical and Experimental Rheumatology On Line. 2014; 5 (32):622-629
10. Derganova O., Martinez-Gamboa L., Egerer K. et al. Cyclic citrullinated peptides from the sequence of modified vimentin (MCV) are targeted by different antibodies subclasses in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases.2012; 3(71):339.
11. Буряк Д. В. Существует ли взаимосвязь между тяжестью течения ревматоидного артрита

и развитием анемии? / Буряк Д. В., Черных Т.М. // *Дневник казанской медицинской школы*. 2018; III(XIX):170-173.

Abstract.

T.M. Chernykh, D.V. Buriak, I.N. Buzulukina

**PROGNOSTIC FACTORS OF AUTOIMMUNE INFLAMMATION
FOR RHEUMATOID ARTHRITIS**

Voronezh State Medical University, Voronezh Regional Clinical Hospital №1

The pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) is described, including the significance of IL-1, IL-6, IL-17, the CD40R / CD40L system, metalloproteinases, TNF-alpha. Activation of the humoral response is the basis for the development of the autoimmune process. Levels of IL-6, IL-17, CD40L and MMP-3 clearly reflect the degree of activity of the inflammatory process, and is also an important addition to the main diagnostic markers of PAT. New approaches to predicting the course of rheumatoid arthritis in children and juvenile rheumatoid arthritis in children are also described. Thus, in RA it is possible to have a wide spectrum of organ-specific and organ-specific autoantibodies, accompanied by damage to a number of organs and systems, however, the mechanism and specific aspects of the relationship between organ damage and the nature of autoantibodies need further clarification.

Keywords: rheumatoid arthritis, autoimmune inflammation, autoimmune reaction, degree of activity.

References.

1. Bortkevich O. Progression of local changes in the bone tissue of the joints of patients with early rheumatoid arthritis and the progression of its course / Bortkevich O. // *Ukr. rheumatol. Sib.*2013; 3(13): 62-68.
2. Lapin S. V. Immunological laboratory diagnosis of rheumatic diseases / Lapin S. V., totolyan A. A. // *Man, Saint-Petersburg*. 2006: 1-128.
3. Nasonov E. L. Antiparallely factor and antibodies to keratin: new serological markers of rheumatoid arthritis / Nasonov E. L., Shtutman V. S., Speransky, V. A. // *Clin. rheumatology*. 2016; 2: 20–24.
4. Atkinson J.C., Travis W.D., Slocum L. et al. Serum anti-SS-B/La and Ig A rheumatoid factor are markers of salivary gland disease activity in primary Sjogren’s syndrome., *Arth. Rheum.*2015;(35): 1368–1372.
5. Bas S., Perneger T.V., Mikhnevitch E. et al. Association of rheumatoid factors and antifilagrin antibodies with severity of erosions in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; (39):1082–1088.
6. Chapuy-Regaud S.M., Sebagg M., Baeten D. et al. Fibrin deamination in synovial tissue is not specific for rheumatoid arthritis but commonly occurs during synovitides. *J. Immunol.* 2015; (174): 5057–5064.
7. Freedman J.E. CD40-ligand assessing risk instead of damage? *N. Engl. J. Med.*2013; (348): 11163–1165.
8. Genevay S., HauemG., VerpillatP. et al. An eight year prospective study of out come prediction by antiperinuclear factor and antikeratin antibodies of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*2012; (61): 734–736.
9. Derganova O., Martinez-Gamboa L., Egerer K. et al. Selected cyclic citrullinated peptides from the sequence of mutated and citrullinated vimentin (MCV) are targeted by different antibodies subclasses in patients with rheumatoid arthritis in Russian patients. *Clinical and Experimental Rheumatology On Line*. 2014; 5 (32):622-629
10. Derganova O., Martinez-Gamboa L., Egerer K. et al. Cyclic citrullinated peptides from the sequence of modified vimentin (MCV) are targeted by different antibodies subclasses in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.*2012; 3(71):339.
11. Buryak D. V. Is there a relationship between the severity of rheumatoid arthritis and the

development of anemia? / Buryak D. V., Chernykh T. M. // Diary of the Kazan medical school. 2018; III(XIX):170-173.

Сведения об авторах: Черных Татьяна Михайловна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail: tatiana.m.chernykh@gmail.com; Буряк Дарья Владимировна – врач БУЗ ВО «ВОКБ1», dr.darina@mail.ru; Бузулукина Инна Николаевна - заведующая клинико-диагностической лабораторией ВДКБ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail: buzulukina@gmail.com.

Цитировать: Прогностические факторы течения аутоиммунного воспаления при ревматоидном артрите / Т.М. Черных, Д.В. Буряк, И.Н. Бузулукина// Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2020 – № 82 – С. 67 - 71.

