

О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОМ И КЛИНИЧЕСКОМ ЗНАЧЕНИИ АНТИГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ АКТИВАЦИИ ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

ABOUT THE PATHOGENETIC AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF ANTIGENSPECIFIC B-CELL ACTIVATION IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

**A. Mamasaidov
C. Eshbayeva
R. Kalmatov**

Summary. In this paper, the pathogenetic and clinical significance of antigen — specific B — cell activation in early rheumatoid arthritis (RA) is considered. It is assumed that the cause of immunopathological reactions is a violation of the regulation of the immune response, resulting from an imbalance in the function of T and B lymphocytes, namely the immunodeficiency of the T-lymphocyte system, which leads to uncontrolled synthesis of B-lymphocytes of antibodies, in particular Ig G.

The existence of collagen sensitive B cells in early RA suggests that in addition to the presence of appropriate antibodies, the ability of lymphocyte cultures to spontaneously produce antibodies to collagen II in early RA [1] and collagen induced arthritis, an increase in the proliferative response to cartilage proteoglycans. In the study of supernatant of short-term cultures of peripheral lymphocytes, the presence in the population of autoantibody-forming cells with selective metabolic activity in the connective tissue structures of the synovial membrane in early RA [1] was shown, and the proliferation of B cells in the presence of synovial cells in patients with early RA was enhanced.

Keywords: early rheumatoid arthritis, rheumatoid factor, T-lymphocytes, B-lymphocytes, immunoglobulin G, immunoglobulin M, cartilage.

Мамасаидов Абдимуталиб Ташалиевич

Д.м.н., профессор,
Ошский государственный университет
oshksma@yandex.ru

Эшбаева Чынара Абдасбековна

Преподаватель,
Ошский государственный университет
chinara_abbott@mail.ru

Калматов Романбек Калматович

Д.м.н., профессор,
Ошский государственный университета
krkkmkc@gmail.com

Аннотация. В данной работе рассматривается патогенетическое и клиническое значение антигенспецифической В — клеточной активации при раннем ревматоидном артрите (РА). Предполагается, что причиной иммунопатологических реакций является нарушение регуляции иммунного ответа, наступающее вследствие дисбаланса функции Т- и В-лимфоцитов, а именно иммунодефицит системы Т-лимфоцитов, что приводит к неконтролируемому синтезу В-лимфоцитами антител, в частности, Ig G.

О существовании коллаген чувствительных В-клеток при раннем РА свидетельствуют о том, что кроме наличия соответствующих антител, способность культур лимфоцитов спонтанно продуцировать антитела к коллагену II при раннем РА [1] и коллаген индуцированном артрите, усиление пролиферативного ответа на протеогликаны хряща. При изучении супернатанта краткосрочных культур периферических лимфоцитов показано наличие в популяции аутоантителообразующих клеток с избирательной метаболической активностью к соединительно-тканным структурам синовиальной мембраны при раннем РА [1], и усиление пролиферации В-клеток в присутствии клеток синовиальной оболочки больных ранним РА.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, ревматоидный фактор, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, иммуноглобулин G, иммуноглобулин M, хрящ.

В мире ревматоидным артритом (РА) страдает примерно 63 млн. человек и притом по данным зарубежных и отечественных авторов более 50% больных становятся инвалидами в первые 5 лет сначала заболевания, то есть на ранней стадии, вот почему РА представляет серьезную медико-биологическую и социально-экономическую проблему для любой страны. При этом наиболее существенными звеньями борьбы с РА являются его ранняя диагностика и лечение, выяснение этиологии и патогенеза.

Установлено, что ведущим звеном иммунопатогенеза при РА является поликлональная В-активация, проявляющаяся, в частности, в накоплениях при этих заболеваниях циркулирующих иммунных комплексов, сывороточных иммуноглобулинов. Изучение пролиферативной функции периферических лимфоцитов занимает особое место в оценке В-активации, позволяющее установить, в частности, повышенную спонтанную пролиферативную активность В-лимфоцитов [2,3,5,7,10,19].

В настоящее время ревматоидный синовит рассматривается как результат клеточного иммунного ответа на «ревматоидные антигенные пептиды», которые представлены в полости воспаленного сустава. Однако, ни эти антигены, ни клеточный субстрат этих реакций еще не идентифицированы. Одним из факторов возникновения и развития иммунного воспаления при РА считается генетически детерминированный иммунный ответ к коллагену и другим компонентам соединительной ткани [2,15].

Продромальные явления могут появиться за несколько недель или месяцев до развития болезни. Наиболее ранним и важным из них является чувство утренней скованности во всем теле (более 30 минут), особенно в суставах конечностей (чаще кистей). Продромальный синдром болезни может проявляться также небольшими периодическими болями в суставах (более 3-х воспаленных суставов), снижением аппетита, похуданием, сердцебиением, потливостью, анемией, иногда субфебрильной температурой, небольшим повышением СОЭ.

В раннем периоде болезни все описанные выше симптомы неустойки и могут исчезать за несколько месяцев и даже лет. Характерной для данного заболевания ранней локализацией артрита являются второй и третий пястно-фаланговые и проксимальные межфаланговые суставы (положительный тест «сжатия»). На втором месте по чистоте поражения в этот ранний период коленные и лучезапястные суставы, реже локтевые и голеностопные.

В ранней фазе болезни в пораженных суставах преобладают экссудативные явления. При пальпации, которая обычно резко болезненна, может определяться симптом флюктуации, указывающий на наличие внутрисуставного выпота. Суставы горячие на ощупь, иногда в мелких суставах кистей наблюдается небольшая гиперемия. Ранний (экссудативный) период болезни продолжается в среднем около года. Уже в ранней стадии болезни при наличии активного артрита развивается амиотрофия мышц кистей [8,9,11,14].

Ранним рентгенологическим признаком РА является эпифизарный (или околосуставной) остеопороз, который появляется уже в первые недели болезни [4,8].

Увеличение титров ревматоидного фактора (РФ) выявляется в целом у 70–90% больных; а в ранней стадии РА выявляется у 50% больных, что свидетельствует о низкой «чувствительности» и «специфичности» этого классического метода диагностика в дебюте РА. Отмечено то, что высокие титры РФ в дебюте заболевания коррелируют с тяжестью течения болезни, быстрым

прогрессированием деструкции суставов и частым развитием системных проявлений [4,6,7,9,10,14,15].

Предполагается, что причиной иммунопатологических реакций является нарушение регуляции иммунного ответа, наступающее вследствие дисбаланса функции Т- и В-лимфоцитов, а именно иммунодефицит системы Т-лимфоцитов, что приводит к неконтролируемому синтезу В-лимфоцитами антител, в частности, Ig G. В результате этого при повреждении этиологическим фактором синовиальной оболочки сустава возникает местная иммунная реакция с образованием агрегированных (измененных) IgG, обладающих аутореактивностью, способностью вступать в реакцию по типу антигенантитела. Воспринимая измененный IgG, как чужеродный антиген, плазматические клетки синовиальной оболочки и лимфоциты вырабатывают к Fc-фрагменту Ig антитела; т.е. РФ IgG и Ig M. При взаимодействии РФ и Ig образуются иммунные комплексы, что в свою очередь вызывают ряд цепных реакций, активацию системы свертывания, выделение из лимфоцитов лимфокинов, активацию компонентов комплемента, обладающих способностью вызывать хемотаксис (приток в полость сустава нейтрофилов) и повреждение клеток. Фагоцитоз ИК нейтрофилами и их разрушение способствуют высвобождению ряда противовоспалительных веществ медиаторов воспаления, протеолитических и лизосомальных ферментов, простагландинов, кининов, гистамина и других, что и ведет к развитию воспаления, а затем деструкции в тканях сустава, сосудах и внутренних органах [7,9].

Показана в эксперименте способность вызывать гуморальный ответ у отдельных фракций протеогликанов, таких как гиалуроновая кислота хондроитинсульфат, а также активация макрофагов хондроцитами [16]. Имеются многочисленные сообщения о наличии детерминированного иммунного ответа к антигенам хряща при раннем РА: присутствие Т-клеток, чувствительных к коллагену и развитие гиперчувствительности замедленного типа антигена хряща при раннем РА [1, 22], обнаружение в крови и синовиальной жидкости больных ранним РА лимфоцитов, чувствительных к коллагену протеогликанам [21]. А также известны результаты электронно-оптических иммунологических обследований больных ранним РА в плане локальных аутоиммунных процессов и что в качестве вероятных аутоантигенов раннего РА фигурируют протеогликаны и коллагены хряща различных типов и антигены синовиальной оболочки.

Разрушение и дегградация хряща, наблюдаемые при раннем РА, обусловлены аутоиммунными механизмами вследствие того, что хрящ содержит многочисленные антигенные детерминаты и поэтому может

быть местом иммунных реакций. Нормальный хрящ, однако, слабый иммуноген. Слабая функциональная антигенность хряща объясняется его изолированным положением по отношению к сосудистой и лимфатической системам. Отсутствие сосудистой системы делает невозможной миграцию иммунокомпетентных клеток и распознавание антигенов ткани хряща. При раннем РА суставной хрящ контактирует с гиперваскуляризованным паннусом, сопровождающимся разрушением (эрозией) хряща и высвобождением тканевых антигенов хряща с выходом их в синовиальную жидкость и кровь с последующим контактом их с макрофагами и активацией ими лимфоидных клеток с появлением клона Т- и В- клеток, чувствительных к антигенам хряща и началом пролиферации В- клеток. Это подтверждается экспериментальными работами, показывающими, что культивирование хрящевой ткани с лимфоцитами сопровождается резкой деградацией хряща и более выраженным прикреплением к поверхности хряща мононуклеарных клеток у больных ранним РА по сравнению с больными остеоартрозом (ОА) [17].

О наличии специфической к коллагену хряща и другим компонентам соединительной ткани В- активации свидетельствует сопоставление следующих данных. В синовиальной жидкости больных ранним РА обнаружены антитела к соединительнотканному антигену [1, 15], к коллагену хряща, которые синтезируются клетками синовиоцитов и связываются с хрящом, в фагоцитах выявляются комплексы коллаген- антиколлаген. Обнаружено уменьшение содержания протеогликанов в синовиальной жидкости больных ранним РА с далеко зашедшими стадиями по сравнению с начальным периодом РА и реактивным артритом. Авторы это связывают с разрушением хрящевой ткани, поэтому предлагают эпителии протеогликанов рассматривать как маркер разрушения хряща при РА [17, 18].

В сыворотке больных ранним РА с высокой частотой устанавливаются антитела с избирательной направленностью и цитопатическими свойствами к соединительнотканному структурам суставов [1, 15], антитела к хрящевым хондроцитам, хондронектину, пептидам, выделенным из коллагена II типа [13], коррелирующие с активностью процесса и результатами лечения, а также предшествующие развитию болезни. Выявлена повышенная активность ферментов, участвующих в обмене гликозаминогликанов хряща. Установлена взаимосвязь частоты появления сывороточных антител к нативному коллагену I типа у больных ранним РА, имеющих внесуставные проявления.

В экспериментах установлено, что введение антигенов в полость животных приводит к появлению антигенчувствительных Т-хелперов с последующей акти-

вацией В- клеток с избыточным синтезом антител, что приводит к разрушению хрящевой ткани и высвобождению антигенов хряща и развитию аутоиммунного процесса. Показана возможность развития адьювантного артрита под влиянием микобактерий туберкулеза. Как установлено, микобактерии туберкулеза имеют перекрестные реакции с протеогликанами хряща и другими антигенами хряща. Механизм развития этого артрита, по-видимому, связан с тем, что имеется структурная мимикрия [12] между микобактериями туберкулеза и протеогликанами хряща, которая выявляется артритогенным Т- клеточным клоном А2b. Могут также иметь значение лимфоциты, перекрестно реагирующие со структурами микобактерий туберкулеза и суставов. Из артритогенного коллагена II типа выделили пептид в определенной последовательности, имеющий только 2 консервативных аминокислот, одинаковых у всех видов коллагена II и белка с молекулярной массой 65 кД из микобактерий туберкулеза и не встречающихся у коллагенов других типов. Кроме того, у больных ранним РА в отличие от здоровых лиц в сыворотке крови обнаружены антитела к микобактериям туберкулеза, а также более выраженный пролиферативный ответ Т- и В- лимфоцитов на туберкулезные микобактерии.

Также в эксперименте показана возможность развития эрозивного у крыс пассивным переносом сыворотки больных ранним РА, содержащей антиколлагеновые антитела [20], снижение титра антител к коллагену под влиянием цитостатиков и отсутствие влияния на них нестероидных противовоспалительных препаратов.

Проведенные исследования иммунного ответа к антигенам хряща, несмотря на специфичность этого признака для раннего РА, отличаются фрагментарностью, сложностью интерпретаций полученных данных применительно к целостному организму, недостаточным использованием методических приемов, адекватно отражающих антигенспецифическую В- активацию. В цепи антигензависимого иммунного ответа при раннем РА наименее изучен В- клеточный субстрат. О существовании коллагенчувствительных В- клеток при раннем РА свидетельствуют о том, что кроме наличия соответствующих антител, способность культур лимфоцитов спонтанно продуцировать антитела к коллагену II при раннем РА [1] и коллагениндуцированном артрите, усиление пролиферативного ответа на протеогликан хряща. При изучении супернатанта краткосрочных культур периферических лимфоцитов показано наличие в популяции аутоантителообразующих клеток с избирательной метаболической активностью к соединительно-тканному структурам синовиальной мембраны при раннем РА [1], и усиление пролиферации В-клеток в присутствии клеток синовиальной оболочки больных ранним РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бененсон Е.В., Буренкова Л. К., Левин А. И. Об аутоантителапродуцирующих клетках в периферической крови больных ревматизмом и ревматоидным артритом // Вопр. Ревматизма 1974-№ 3-С.7–13.
2. Бененсон Е.В., Цай Е. Г., Лобаченко О. В., Панов В. Г. Синтез и секреция иммуноглобулинов в краткосрочных культурах периферических лимфоцитов при ревматоидном артрите // Иммунология. — 1990. -№ 2.-С.55–57.
3. Мамасаидов А.Т. В-клеточная активация при ревматических заболеваниях. Диссертация. Д.м.н. Волгоград. — 1997.
4. Мешков А. П. Диагностика и лечение болезней суставов. — Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. — С. 12–55.
5. Насонов Е. Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема. Тер.архив, 2004; (5):5.
6. Насонов Е. Л. Ревматология: клинические рекомендации. — М: Изд-но «ГЭЮТАР- Медиа». 2006. — С. 25–71.
7. Насонова В.А., Астапенко М. Г. Клиническая ревматология. — М. «Медицина». — 1989. — С. 320.
8. Насонова В.А., Сигидин Я. А. Базисная терапия ревматоидного артрита в ранней стадии // Тер.архив. — 1996. — № 5. — С. 5–8.
9. Потанин А. Ю. Ранний ревматоидный артрит: клинико- иммунологическая характеристика при различных вариантах заболевания. Автореф. дис. к.м.н., М., 2006.
10. Сперанский А.Ю., Иванова С. М. Аутоиммунные болезни (клинические и теоретические аспекты). Аллергол.и иммунол. 2002; 3 (1):- С. 62–83.
11. Шостак Н. А. Ранний ревматоидный артрит и место лефлуномида в его лечении. Фарматека, 2005, 7, [102], 52–54.
12. Benoist C., Mathis D., Autoimmunity provoked by infection: how good is the case for T- cell epitope mimicry? Nature immunol. 2001; 2 (9): P. 797–801.
13. Clague R.B., Morgan K., Collinis T. et all. Absence of autoimmunity of type II collagen in generalized nodal osteoarthritis // Ann.Rheum.Dis.-1991. — V.50.-n.II.-P-769–771.
14. Emery P. Early rheumatoid arthritis. Rheum. Dis. Clin. North Am., 2005, 31, 4.
15. Firestein G. S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. Nature 2003; 423 (6937): 356–361.
16. Grom A. A. Natural killer cell dysfunction: A common pathway in systemic- onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis? Arthr. And Rheum. 2004; 50(3): 689–698.
17. Hascall V.C., Glant T. T. Proteoglycan epitops as potential markers of normal and pathologic cartilage metabolism // Arthr. Rheumat. — 1987. — V.30. № 5. — 586–588.
18. Kang Y.M., Zhang X., Wagner U. G. et al. CD8+T cell are required for the formation of atopic germinal centers in rheumatoid sinovitis. J. Exp.Med.2002; 195: 1325–1336.
19. Kehry M.R., Yamashita L. C., Hodobin R. D. B-cell proliferation and differentiation mediated by T-cell membrances and limphokines // Res. Immunol. 1990. p.421–423.
20. Kerwar S.S., Cordon S., McReunolds R.A., Oronsky A. L. Passive transverse of arthritis by purified anticollagen immunoglobulin: localization of 125 J-labeled antibody // Clin. Immunol. Immunopathol.-1983. — V. 29. — P.— 318–322.
21. Keystone E.S., Popolonski I., Snow K. M. et all. Sinovial fluid mononuclear cell reactivity to proteoglycans. Human 65 kd heat shok protein and micobacterian tuberculosis in rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. — 1992. — V. 19. — N. 32. — Suppl.-P.35.
22. Salmon M., Gaston J. S. The role of T- limphocytes in rheumatoid arthritis. Br. Med. Bull. 1995; 51: 332–345.

© Мамасаидов Абдимуталиб Ташалиевич (oshksma@yandex.ru),

Эшбаева Чынара Абдасбековна (chinara_abbott@mail.ru), Калматов Романбек Калматович (krkmkmc@gmail.com).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Ошский государственный университет