

УДК 616.728.3-002.77-018.36-002-097:612.017

Л.М. ПАНЧЕНКО, к. мед. н.; С.І. ГЕРАСИМЕНКО, д. мед. н.; О.Р. СОКОЛОВСЬКА, Р.В. НЕЧИПОРЕНКО
/Інститут травматології та ортопедії НАМН України, Київ/

Показники гуморального імунітету у сироватці крові та синовіальній рідині хворих на ревматоїдний артрит з синовітом колінних суглобів на різних стадіях

Резюме

Показатели гуморального иммунитета в сыворотке крови и синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом с синовитом коленных суставов на разных стадиях

Л.М. Панченко, С.И. Герасименко, О.Р. Соколовская, Р.В. Нечипоренко

У больных ревматоидным артритом с синовитом коленных суставов на разных стадиях изучали показатели гуморального иммунитета в сыворотке крови и синовиальной жидкости. Установлено статистически достоверное, более чем в 2,7 раза, отличие показателей уровня ЦИК в синовиальной жидкости больных с синовитом коленных суставов до 3 месяцев относительно пациентов с клиническим течением синовитов при РА более 3 месяцев. Клинические наблюдения и результаты иммунологических исследований доказывают эффективность удаления патологически измененной синовиальной оболочки на ранних стадиях с использованием артроскопической техники, что кардинально влияет на активность течения заболевания, предупреждает дальнейшие структурные изменения в суставе и способствует восстановлению функции.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, синовит коленного сустава, гуморальный иммунитет, синовиальная жидкость, артроскопическая синовектомия

Summary

Humoral Immunity in Blood Serum and Synovial Fluid of Patients with Rheumatoid Arthritis, Synovitis Knee at Different Stages

L.M. Panchenko, S.I. Gerasymenko, O.R. Sokolovska, R.V. Nechyporenko

Patients with rheumatoid arthritis, synovitis knee at different stages of humoral immunity was studied in serum and synovial fluid. A statistically significant, more than 2.7 times, the difference between the parameters indicator of the level of the CEC in the synovial fluid of patients with synovitis of the knee up to 3 months regarding the clinical course of patients with synovitis in RA is more than 3 months. Clinical observations and the results of immunological studies demonstrate the effectiveness of removal of diseased synovium in the early stages of using the arthroscopic technique, which dramatically affect the activity of the disease, prevents further structural changes in the joint and helps restore function.

Key words: rheumatoid arthritis, synovitis of the knee joint, humoral immunity, synovial fluid, arthroscopic synovectomy

Ревматоїдний артрит (РА) є класичним аутоімунним захворюванням (Мазуров В.И., 2001; Карпищенко А.И. с соавт., 1999; Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1989; Рытникова Н.С., 2000; Mellbye O.J. et al., 1980), яке має характерні риси захворювань цієї групи. В основі патогенезу РА лежить хронічне запалення синовіальної оболонки суглобів кінцівок невідомої етіології.

Вирішальними у прогнозі РА є перші роки захворювання (Насонов Е.Л., 2002; Коваленко В.Н. с соавт., 2003). У найбільш ранній період – у ексудативну фазу за патогенетичним механізмом, оборотність РА значно вища як через недостатньо сформовані аутоімунні процеси, так і через відсутність морфологічної основи суглобової деструкції — пануса (Emery P. et al., 2002).

Основним проявом РА є суглобовий синдром, що, як відомо, носить стійкий характер. Проте ураження суглобів на ранній стадії РА може бути нестійким і спонтанно зникати за декілька місяців на фоні безперервного прогресування процесу (Quinn M.A. et al., 2001; van Riel P.L.C.M., Shumacher H.R., 2001).

Синовіт є одним з перших проявів ревматоїдного артрити. При РА синовіт призводить до деструкції суглобового хряща, кісткових ерозій і в результаті – до деформації суглобів (Дормидонтов Е.Н. с соавт., 1981). У хворих на РА дослідження синовіальної рідини має важливе значення для підтвердження діагнозу і визначення місцевої активності запального процесу (Spadaro A. et al., 2007).

Методи оцінки місцевого імунітету (Тотолян А.А., 1997) мають велике значення в діагностиці та визначенні ефективності терапії багатьох захворювань (Соловьев С.К. с соавт., 2001). Деструкція суглобів при РА пов'язана з хронічною персистенцією запального процесу у синовіальній оболонці (Edwards J.C. et al., 2001; Mellbye O.J. et al., 1980). Синтез антитіл є частиною будь-якого специфічного запалення, і місцева продукція антитіл зростає при більшості ексудативно-запальних процесів. Аутоантитіла, що синтезуються у суглобі, беруть участь у виникненні патогенних імунних комплексів та призводять до хронізації процесу (Тотолян А.А., 1997). Взаємозв'язок клінічних та імунологічних особливостей РА з показ-

никами продукції аутоантител залишається недостатньо визначеним і потребує уточнення.

Мета роботи: дослідити показники гуморального імунітету у сироватці крові та у синовіальній рідині у хворих на РА з синовітом колінних суглобів на різних стадіях і шляхом порівняння результатів лабораторного дослідження з клінічними даними обґрунтувати показання до виконання синовектомії на ранніх стадіях захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Робота виконана в атестованій лабораторії за сертифікованими і стандартизованими методиками (Свідоцтво про атестацію №ПТ-374/11 видане ДП Укрметрестандарт 10.10.2011 р.).

У дослідженні брали участь 31 хворий з верифікованим діагнозом РА, синовітами колінних суглобів, які перебували на лікуванні в клініці захворювань суглобів у дорослих ДУ «ІТО НАМНУ». Всім хворим виконана синовектомія. Показання до проведення хірургічного втручання – синовектомії – визначали за Бабком А.М., який за даними ультразвукового дослідження колінного суглоба встановив, що потовщення синовіальної оболонки понад 5 мм та капсули понад 4 мм, навіть при активному комплексному консервативному лікуванні, не мають оборотного розвитку і можуть розглядатись як абсолютне показання до хірургічного лікування (2002).

Розподіл пацієнтів на групи спостереження проводили за терміном існування синовіту. Першу групу склали 12 хворих з клінічним перебігом синовіту до 3 місяців, а до другої групи увійшли 19 пацієнтів з синовітами понад 3 місяці.

Визначення концентрації імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G у сироватці крові та синовіальній рідині проводили за Манчіні (Manchini G. et al., 1965). Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові та синовіальній рідині визначали за преципітацією поліетиленгліколем (Haskova et al., 1978).

Статистичну обробку отриманого матеріалу виконували за допомогою пакета програм Statistica. Середні величини представлені як $M \pm m$, де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка середнього.

Результати та їх обговорення

Виявлені певні відмінності окремих показників у сироватці крові пацієнтів з синовітами 1 та 2 груп (таблиця 1).

За результатами проведених досліджень рівень циркулюючих імунних комплексів значно підвищений в обох групах спостереження відносно референтних значень. Відмінність параметрів зазначеного показника в обох групах статистично недостовірна. Щодо кількості імуноглобулінів (Ig) А, М, G в сироватці крові, то не

Таблиця 1. Показники гуморального імунітету в сироватці крові хворих з синовітами

Показник	Хворі з синовітами		Референтні значення показника
	1 група (до 3 місяців)	2 група (понад 3 місяці)	
ЦІК, ум. од.	211,71 ± 18,15	235,15 ± 27,93	60–90
Ig A, г/л	1,68 ± 0,10	1,69 ± 0,1	0,9–4,5 г/л
Ig M, г/л	1,19 ± 0,06	1,14 ± 0,05	0,6–2,5 г/л
Ig G, г/л	8,11 ± 0,48	7,84 ± 0,5	8,0–20,0 г/л
	n=12	n=19	

виявлено різниці між досліджуваними показниками пацієнтів обох груп та їх референтними значеннями.

В табл. 2 наведені показники гуморального імунітету в синовіальній рідині хворих з синовітом.

За результатами, наведеними в табл. 2, виявлено суттєві статистично вірогідні відмінності показників рівня циркулюючих імунних комплексів у синовіальній рідині хворих 1 групи у порівнянні з хворими 2-ї, різниця складає 2,68 рази. Виявлена тенденція до зниження кількості імуноглобулінів класів А і G у синовіальній рідині хворих з клінічним перебігом синовіту колінного суглоба більше 3 місяців.

Отже, проведені дослідження дозволили виявити відмінності показників рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові та синовіальній рідині у хворих з різними термінами клінічного перебігу синовіту колінного суглоба. Рівні циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові значно підвищені в обох групах спостереження відносно референтних значень. Виявлена тенденція до зростання цього ж показника у сироватці крові пацієнтів дослідної групи з тривалістю захворювання більше 3 місяців, але темпи і рівні підвищення різні, і це, певною мірою, залежить від прийому нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП), препаратів базисної терапії та глюкокортикостероїдів (ГКС) хворими на РА I і II стадій.

За даними літератури, найбільш актуальною проблемою сучасної ревматології є рання діагностика РА (West C.D., 1999; Mellbye O.J. et al., 1980; Hassfeld W. et al., 1993). В дебюті захворювання у пацієнтів можуть бути відсутніми типові клінічні ознаки РА, ураження суглобів зазвичай мінімальне та не виявляється за допомогою рентгенографії. Водночас раннє призначення базисної терапії РА, яка має виражені імуносупресивні властивості, є основним методом запобігання деструкції суглобів та інвалідизації хворих на РА (Мазуров В.І., 1993; 2000; Сигидин Я.А. с соавт., 1994; Насонова В.А. с соавт., 1997).

Необхідно зауважити, що в наше дослідження були включені хворі з верифікованим діагнозом РА і неефективним консервативним лікуванням в анамнезі, яке включало НПЗП, ГКС, базисну терапію у вигляді моно- або комбінованої терапії. Середня тривалість захворювання у цих пацієнтів складала $8,28 \pm 0,65$ місяця, тільки у 6 хворих (10,3%) з 58 осіб тривалість захворювання перевищувала 12 місяців. Клініко-лабораторні дані свідчать про агресивний характер перебігу патологічного процесу. До 2010 року в клініці захворювань суглобів у дорослих ДУ «ІТО НАМНУ» пацієнти лікувалися за використанням методу відкритої синовектомії. Тривалість захворювання до оперативного лікування складала в середньому $82,2 \pm 8,16$ місяця ($6,85 \pm 0,68$ року), в зв'язку з високою травматичністю даного методу і неможливістю його застосування на ранніх стадіях.

Таблиця 2. Показники гуморального імунітету в синовіальній рідині хворих з синовітами

Показник	Хворі з синовітами		Референтні значення показника
	1 група (до 3 місяців)	2 група (понад 3 місяці)	
ЦІК, ум. од.	153,33 ± 62,59*	57,51 ± 9,95*	60–90
Ig, А г/л	1,43 ± 0,29	0,88 ± 0,15	0,9–4,5 г/л
Ig, М г/л	0,73 ± 0,05	0,80 ± 0,08	0,6–2,5 г/л
Ig, G г/л	9,59 ± 1,16*	5,55 ± 0,8*	8,0–20,0 г/л
	n=6	n=10	

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

Порівняння результатів лабораторного дослідження з клінічними даними підтвердило позитивний вплив артроскопічної синовектомії за високої активності синовіту колінного суглоба в терміни до 3-х місяців у хворих на РА. Після виконання синовектомії значно зменшувалась активність загального запального процесу – знижувались показники СРБ та ШОЕ. 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. Покращився стан контрлатерального суглоба, відновились біомеханічні характеристики оперованого суглоба, що дозволило покращити результати ортопедичного лікування РА – зберегти задовільний функціональний стан хворих.

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

Висновки

Встановлено вірогідну відмінність показника рівня ЦІК у синовіальній рідині хворих з різними термінами клінічного перебігу синовіту, який майже вдвічі перевищує верхню межу референтного діапазону і становить, в середньому, $153,33 \pm 62,59$ ум. од. (1 підгрупа), з часом знижується до $57,51 \pm 9,95$ ум. од. (2 підгрупа), але не досягає нормального рівня.

Клінічні спостереження і результати імунологічних досліджень доводять ефективність видалення патологічно зміненої синовіальної оболонки на ранніх стадіях, що кардинально впливає на активність перебігу захворювання і запобігає подальшим структурним змінам у суглобі, а також сприяє відновленню функції.

Список використаної літератури

- Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит / В.А. Насонова, Н.В. Бунчук // Ревматические болезни. – М.: Медицина, 1997. – С. 257–294.
- Яременко О.Б. Нестероидные противовоспалительные препараты: проблемы безопасности // Doctor. – 2002. – №2. – С. 66–72.
- Яременко О.Б. Этиология и иммунопатогенез ревматоидного артрита // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2006.
- Яременко О.Б. Современный алгоритм диагностики ревматоидного артрита // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2006. – №1(2). – С. 54–59.
- Яременко О.Б. Лечение ревматоидного артрита. *Periculum in mora* (Опасность в промедлении) // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2006.
- Лысенко Г.И., Химион Л.В., Крикливый И.В. Современные возможности диагностики и выбора эффективного лечения ревматоидного артрита // Український ревматологічний журнал. – 2007. – №1(27). – С. 37–40.
- Коваленко В.М., Корнацький В.М. Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз // Аналітично-статистичний посібник. – К., 2008. – С. 66–79.
- Борткевич О.П. Прогнозування прогресування системних змін в кістковій тканині і функціональної недостатності опорно-рухового апарату у хворих на ревматоидний артрит на основі клініко-експериментального дослідження // Український медичний часопис. – XI/XII 2003. – № 6 (38). – С. 100–105.
- Борткевич О.П., Гавриленко Т.І. з співавт. Сучасні аспекти імунологічної діагностики раннього ревматоидного артриту // Укр. мед. часопис. – 2009. – №1(69)-1/II. – С. 77–83.
- Мазуров В.И. Научно-практическая ревматология. 2001. – №3 (1). – С. 64.
- Медицинские лабораторные технологии / под ред. проф. Карпищенко А.И. – СПб.: Медика. – 1999. – 656 с.
- Насонова В.А. Астапенко М.Г. Клиническая ревматология / Руководство для врачей. – М.: Медицина. – 1989. – 595 с.
- Рытнікова Н.С. Диагностика аутоиммунных заболеваний // Лабораторная медицина. – 2000. – №2. – С. 29–35.
- Mellbye O.J., Fyrand O., Brath H.K. et al. Oligoclonal immunoglobulins and smooth muscle antibodies in arthritic joints // Clin. Exp. Immunol. – 1980. – Vol. 40, №1. – P. 103–110.
- Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика ревматоидного артрита? // РМЖ. – 2002. – №10(22). – С. 1009–1014.
- Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз. – К.: МОРИОН. – 2003. – С. 320.
- Emery P., Breedveld F.C., Dougados M. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of clinical guide // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – Vol. 61(4). – P. 290–297.
- Gabriel S.E., Crowson C.S., Kremers H.M. et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years // Arthritis Rheum. – 2003. – Vol. 40(1). – P. 54–58.
- Grassi W., De Angelis R., Lammanna G., Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis // Eur. J. Radiol. – 1998, May 27. – Suppl. 1. – S. 18–24.
- Hulsemann J.L., Zeidler H. Diagnostic evaluation of classification criteria for rheumatoid nodules and reactive arthritis in an early synovitis outpatient clinic // Ann. Rheum. Dis. – 1999. – Vol. 58(5). – P. 278–280.
- Quinn M.A., Green M.J., Conaghan P.G., Emery P. How do you diagnose rheumatoid arthritis early? // Best Pract. Clin. Rheum. – 2001. – Vol. 15(1). – P. 49–66.
- van Riel P.L.C.M., Schumacher H.R. How does one assess early rheumatoid arthritis in daily clinical practice // Best Pract. Clin. Rheum. – 2001. – Vol. 15(1). – P. 67–76.
- Вест С.Д. Секреты ревматологии / Пер. с англ. М. – СПб.: «Издательство БИНОМ» – «Невский диалект». – 1999. – 768 с.
- Hassfeld W., Steiner G., Graninger W., et al. Autoantibody to the nuclear antigen RA33: a marker for early rheumatoid arthritis // Br. J. Rheumatol. – 1993. – Vol. 32. – №3. – P. 199–203.
- Мазуров В.И. Лила А.М., Блохин М.П. и др. Лечение ревматоидного артрита // Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 1993. – №5. – С. 26–31.
- Мазуров В.И. Ревматоидный артрит (клиника, диагностика, лечение) / В.И. Мазуров, А.М. Лила. – СПб.: «Мед Масс Медиа», 2000. – 96 с.
- Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. – М.: Медицина, 1994. – 542 с.
- Насонова В.А., Бунчук Н.В. Ревматические болезни. – М.: Медицина, 1997. – 520 с.
- Соловьев С.К., Иванова Е.Л., Насонов Е.Л. Интенсивная терапия ревматических заболеваний. – М.: «МИК», 2001. – 40 с.
- Edwards J.C., Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes // Rheumatology. – 2001. – Vol. 40. – P. 205–211.
- Тотолан А.А. Патогенетический подход к лабораторной диагностике иммунопатологических состояний. Автореф. дис. на соискание уч. ст. д-а мед. наук. – СПб., 1997. – 34 с.
- Матье П. Биологическое действие хондроитин сульфата 4–6 (структур) в синовиальной жидкости: двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у пациентов с гонартрозом // Укр. ревматол. журн. – 2003. – №12 (2). – С. 31–32.
- Белоенко Е.Д., Слобожанина Е.И., Козлова Н.М. и др. // Ортопедия и травматология. – 1990. – № 5. – С. 32–34.
- Герасимов А.М., Фурцева Л.Н. Биохимическая диагностика в травматологии и ортопедии. – М.: Медицина, 1986.
- Павлова В.Н. Синовиальная среда суставов. – М.: Медицина, 1980.
- Дормидонтов Е.Н., Коршунов Н.Н., Фризен Б.Н. Ревматоидный артрит. – М.: Медицина, 1981.
- Spadaro A., Riccieri V., Scivo R., Alessandri C., Valesini G. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody determination in synovial fluid of psoriatic arthritis. // Clin. Exp. Rheumatol. – 2007. – Vol. 25 (4). – P. 599–604.
- Caspi D., Anouk M., Golan I. et al. Synovial fluid levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and IgA rheumatoid factor in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and osteoarthritis // Arthr. Rheum. – 2006. – Vol. 55 (1). – P. 53–56.
- Khan F., Siddiqui A.A. Prevalence of anti-3-nitrotyrosine antibodies in the joint synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis and systemic lupus erythematosus // Clin. Chim. Acta. – 2006. – Vol. 370 (1–2). – P. 100–107.
- Schuerwegh A.J., Dombrecht E.J., Stevens W.J., Van Offel J.F. Synovial fluid and peripheral blood immune complexes of patients with rheumatoid arthritis induce apoptosis in cytokine-activated chondrocytes // Rheumatol. Int. – 2007. – Vol. 27 (10). – P. 901–909.