

СОСТОЯНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ.

Юлдашева С.Л..

Андижанский государственный медицинский институт, Узбекистан.

Аннотация. Обзор литературы по прогнозу ревматоидного артрита, его воспалительного аутоиммунного заболевания с суставными и системными последствиями. Его точная причина неизвестна, но этому способствуют генетические факторы и факторы окружающей среды. Т-клетки, В-клетки. Повреждение сустава начинается с синовиальной оболочки, где приток и/или локальная активация мононуклеарных клеток и образование новых кровеносных сосудов вызывают синовит. Активированные антигеном CD4(+) Т-клетки усиливают иммунный ответ, стимулируя другие мононуклеарные клетки, синовиальные фибробласты, хондроциты и остеокласты. Несколько типов иммуномодулирующих молекул, в основном цитокины, секретируемые иммунными клетками, опосредуют патогенез РА. Чувствительные биомаркеры имеют решающее значение для раннего выявления заболевания, а также для мониторинга активности и прогрессирования заболевания. Этот обзор направлен на обсуждение патогенной роли различных иммунных клеток и иммунологических молекул при РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, аутоиммунное заболевание, генетические и средовые факторы, биомаркер, иммунные клетки, В-клетки, Т-клетки.

THE STATE OF THE IMMUNE STATUS IN RHEUMATOID ARTRITIS.

Yuldasheva S.L.

Andijan State Medical Institute, Uzbekistan.

Annotation. A review of the literature on the prognosis of rheumatoid arthritis, its inflammatory autoimmune disease with articular and systemic effects. Its exact cause is unknown, but genetic and environmental factors are contributory. T cells, B cells. Joint damage begins at the synovial membrane, where the influx and/or local activation of mononuclear cells and the formation of new blood vessels cause synovitis. Antigen-activated CD4(+) T cells amplify the immune response by stimulating other mononuclear cells, synovial fibroblasts, chondrocytes and

osteoclasts. Several types of immunomodulatory molecules, mainly cytokines secreted by immune cells, mediate the pathogenesis of RA. Sensitive biomarkers are critical for early detection of disease, as well as for monitoring disease activity and progression. This review aims to discuss the pathogenic role of various immune cells and immunological molecules in RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, autoimmune disease, genetic and environmental factors, biomarker, immune cells, B-cells, T-cells.

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное аутоиммунное заболевание, чаще возникающее у женщин, чем у мужчин, преимущественно у лиц пожилого возраста. Уровень распространенности, зарегистрированный в 2002 г., колебался от 0,5% до 1% населения и имел региональные различия. Клинические проявления ревматоидного артрита появляются в возрасте от 20 до 40 лет, чаще у женщин, чем у мужчин, с соотношением 2–3:1 [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в течение 10 лет после с началом заболевания не менее 50% больных в развитых странах не могут работать полный рабочий день, предположительно, из-за наступившей инвалидности [1]. Ежегодная заболеваемость РА в Северной Европе и США составляет 0,15–0,6 на 1000 населения, в то время как во всем мире страдает 0,5–1,0% населения [2]. Выявленными факторами риска заболевания являются женский пол, возраст, употребление табака, воздействие кремнезема и ожирение [2]. Вовлечение РА в суставы обычно имеет характерную картину синовита, возникающего в симметричных мелких суставах. Отек сустава является внешним отражением воспаления синовиальной оболочки после активации иммунной системы. Нормальный синовиальный компартмент инфильтрирован лейкоцитами, а синовиальная жидкость насыщена провоспалительными медиаторами, которые взаимодействуют с образованием воспалительного каскада, который характеризуется взаимодействием фибробластоподобных синовиоцитов (ФЛС) с клетками врожденной иммунной системы, включая моноциты, макрофаги, тучные клетки, ДК и т. д., а также клетки адаптивной иммунной системы, такие как Т-лимфоциты (клеточно-опосредованный иммунитет) и В-клетки (гуморальный иммунитет). Две иммунные системы и их взаимодействие тесно связаны с развитием АСРА-положительного РА, что приводит к неэффективному разрешению воспаления (хронический синовит). Было обнаружено, что моноциты/макрофаги массово инфильтрируют синовиальные оболочки [5] и играют центральную роль в патофизиологии

воспаления. Наибольший интерес к вкладу Т-клеток был сосредоточен на их антиген-управляемой роли и высвобождении цитокинов специфических подмножеств Т-клеток. Эффекторные Т-клетки CD4 являются основными движущими силами аномального иммунитета при РА, поддерживая хронический синовит и поддерживая выработку аутоантител, а недостаток активных форм кислорода может стимулировать провоспалительные Т-клетки, что проливает свет на важность энергетического метаболизма при РА. Что касается В-клеток, исследования сосредоточены на представлении их антигенов, образовании и высвобождении антител, а также высвобождении цитокинов в окружающую среду. Таким образом, лучшее понимание механизмов нарушения врожденного иммунитета, включая опосредованную иммунными комплексами активацию комплемента, адаптивные иммунные ответы против собственных антигенов и аномальные цитокиновые сети, может открыть новые возможности для восстановления иммунологического гомеостаза.

Патогенная роль иммунных клеток при ревматоидном артрите.

Хорошо известно, что В-клетки являются важным компонентом адаптивного иммунитета человека, но в случае РА они также функционируют как один из основных факторов возникновения РА [3]. Аутореактивные В-клетки — это В-клетки, которые идентифицируют антигены хозяина и следуют за разрушением таких клеток или тканей [3]. Аутореактивные В-клетки обычно элиминируются механизмами репарации либо во время перехода от ранних незрелых к незрелым В-лимфоцитам в костном мозге, либо до того, как В-клетки станут зрелыми наивными В-клетками [4]. Оба эти процесса жестко регулируются двумя иммунными контрольными точками: центральной и периферической контрольными точками толерантности к В-клеткам [4]. Центральная контрольная точка толерантности В-клеток контролируется факторами роста В-клеток, которые регулируют передачу сигналов В-клеточного рецептора (BCR) и толл-подобного рецептора (TLR) [5]. Периферическая В-клеточная толерантность включает внешние В-клеточные факторы, такие как регуляторные Т-клетки. У пациентов с РА обе контрольные точки обычно дефектны, что приводит к большому продуцированию аутореактивных зрелых наивных В-клеток. Главным образом В-клетки, Т-клетки и макрофаги играют решающую роль в патогенезе РА. Эти клетки могут либо находиться в синовиальной оболочке, либо циркулировать в периферической крови. Макрофаги, активированные

T- и B-клетками, продуцируют различные цитокины и хемокины, поддерживающие воспаление суставов. Цитотоксический эффект модулирует физиологические эпигенетические процессы, что влияет на экспрессию генов и детерминацию фенотипа, характерного для различных форм патологии. ИЛ-6 и ФНО обнаруживаются в окружении CD4+ T-клеток, активируется рецептор AHR (арилуглеводородный рецептор). Его присутствие специфически влияет на экспрессию цитокинов, характерных для Th17.

Значительное повышение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и др. в организме матери во внутриутробном периоде, а также в последующем развитии организма ребенка влияет на дифференцировку CD4+ T-клетки в лимфоциты Th17 при воспалении [6].

При РА множественные изотипы антител, включая IgG, IgA и IgM, направлены против этих цитруллинированных пептидов [7]. Присутствие АСРА IgA согласуется с гипотезой о том, что АСРА связан с курением или дисбиомом микробиома, поскольку IgA связан с слизистым происхождением иммунного ответа. Синовиальная жидкость воспаленных суставов при ревматоидном артрите содержит цитруллинированные белки, что свидетельствует о том, что АСРА может связываться с этими антигенами в суставе и, возможно, усиливать местное воспаление [8]. Предполагаемым белком-мишенью АСРА является виментин. При коллаген-индуцированном артрите (СІА) модели пассивного переноса АСРА на мышцах не могут вызвать синовит, хотя они могут усугубить ранее существовавший синовит [8]. Поэтому предполагается, что для развития РА необходимы множественные удары. Гипотеза состоит в том, что аутоантитела могут специфически приводить к неразрешению и хронизации обычно преходящего иммунного ответа, например, после травмы или инфекции. Генетические и экологические факторы риска могут привести к увеличению скорости посттрансляционной модификации (гиперцитрулляции, гиперкарбамилирования). Вырабатываются аутоантитела против этих посттрансляционных модификаций (АСРА), которые могут активировать другие (иммунные) клетки через Fc-рецепторы и стимулировать выработку цитокинов. Основной воспалительный каскад в конечном итоге приводит к клинически выраженному артриту. Антитела к АМРА против модифицированного белка [9]

Вывод.

По мере развития технологий и методологий быстро растет интерес к пониманию методов лечения ревматоидного артрита. Терапевтическая цель РА сместилась с облегчения симптомов болезни на остановку болезненных процессов. В дополнение к типу лечения РА, раннее выявление заболевания, метод измерения заболевания, классификация заболевания и критерии ремиссии играют решающую роль в улучшении результатов лечения пациентов. Иммунные клетки, особенно В- и Т-лимфоциты, являются ключевыми компонентами, участвующими в каждом из аспектов, упомянутых выше. Текущие данные свидетельствуют о том, что эти иммунные клетки могут быть использованы в качестве одного из терапевтических подходов к РА, например, для истощения Т-клеток и В-клеток.

Литература.

1. Хронические ревматические заболевания. [(по состоянию на 15 февраля 2018 г.)]
2. Гарно Э. Ревматоидный артрит. В: Ф.Ф. Ферри, редактор. Клинический консультант Ферри. 20-е изд. Эльзевир; Атланта, Джорджия, США: 2018. стр. 1125–1128.
3. Семерано Л., Декер П., Кламель Г., Буасье М.С. Разработка экспериментальных ингибиторов Янус-киназы при ревматоидном артрите. Мнение эксперта. исследование наркотиков. 2016; 25:1355–1359. doi: 10.1080/13543784.2016.1249565
4. Бугатти С., Витоло Б., Капорали Р., Монтекукко С., Манцо А. В-клетки при ревматоидном артрите: от патогенных игроков до биомаркеров заболевания. Биомед Рез. Интернационал 2014; 2014: 681678. Дои: 10.1155/2014/681678.
5. Гилтиай Н.В., Чаппелл С.П., Кларк Э.А. Селекция В-клеток и продукция аутоантител. Артрит рез. тер. 2012 г.; 14: С1. doi: 10.1186/ar3918
6. Браун Е.П. Регуляция В-клеточных ответов с помощью Toll-подобных рецепторов. Иммунология. 2012 г.; 136: 370–379. doi: 10.1111/j.1365-2567.2012.03587.x.
7. Verpoort KN, Jol-van der Zijde CM, Papendrecht-van der Voort EA, et al. Изотипическое распределение антител к циклическому цитруллинированному пептиду при недифференцированном артрите и

ревматоидном артрите имеет качественный постоянный иммунный ответ. Ревматический артрит. 2006;54(12):3799-3808. doi: 10.1002/art.22279.

8. van Beers JJ, Schwarte CM, Stammen-Vogelzangs J, et al. Цитруллин в синовиальной жидкости при ревматоидном артрите обнаруживает новые цитруллинированные эпитопы в аполипопротеине E, антигене миелоидной ядерной дифференцировки и бета-актине. Ревматический артрит. 2013;65(1):69-80. doi: 10.1002/art.37720.

9. Kuhn KA, Kulik L, Tomooka B, et.t. Антитела против цитруллинированных белков усиливают повреждение тканей при экспериментальном аутоиммунном артрите. Джей Клини Инвест. 2006;116(4):961-973. DOI: 10.1172/JCI25422.