

Гречушкина Мария Александровна, студент,
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский
университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ

Фомина Полина Игоревна, студент,
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский
университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ,

Макеева Анна Витальевна,
кандидат биологических наук, доцент
кафедра патологической физиологии,
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский
университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ

ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ПРИРОДА РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Аннотация. В статье описывают ревматоидный артрит как хроническое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся воспалением суставов и системными проявлениями. Раскрывается патогенез заболевания, включая взаимодействие клеточных популяций и роль различных цитокинов в развитии воспаления. Также представлены методы лечения, включая этиопатогенетическую терапию и саногенетический подход, направленный на восстановление здоровья через воздействие на микробиом человека.

Abstract. The article describes rheumatoid arthritis as a chronic autoimmune disease accompanied by joint inflammation and systemic manifestations. The pathogenesis of the disease is revealed, including the interaction of cellular populations and the role of various cytokines in the development of inflammation. Treatment methods are also presented, including etiopathogenetic therapy and a sanogenetic approach aimed at restoring health through modulation of the human microbiome.

Ключевые слова: Ревматоидный артрит, аутоиммунное воспаление, провоспалительные цитокины, биологическая терапия, ингибиторы янус-киназ, микробиом.

Keywords: Rheumatoid arthritis, autoimmune inflammation, proinflammatory cytokines, biological therapy, Janus kinase inhibitors, microbiome.

Ревматоидный артрит (РА) – представляет собой аутоиммунное заболевание, преимущественно тяжелого хронического течения, неизвестной этиологии, сопровождающееся развитием воспалительного процесса в суставах. Основным его проявлением является деструктивное поражение синовиальных суставов (артрит), а также внесуставные (системные) проявления с поражением других органов и систем. РА без активного лечения приводит к развитию широкого спектра осложнений, коморбидности и ранней инвалидизации населения [1,2].

Большая социальная значимость этого заболевания обусловлена его широким распространением. По статистике, около 10% от общего числа ревматических болезней – ревматоидный артрит, а ежегодное выявление новых случаев составляет около 0,02%. Данные ВОЗ показывают, что в популяции ревматоидным артритом страдают от 0,6 до 1,3% людей. Причем среди женщин РА встречается чаще [3,4].

Точная этиология ревматоидного артрита остается неизвестной. Считается, что это заболевание, имеет мультифакторный характер происхождения. Нет сомнений, что в развитии



РА одним из важных факторов является генетическая предрасположенность [5]. Существует два типа причинных факторов: экзогенные (внешние, включая инфекции и особенности внешней среды) и эндогенные (внутренние, такие как наследственность и микробиом). Ключевыми инфекционными факторами являются микоплазмы, ретровирусы, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус [2]. На рис.1 представлены наиболее часто встречающиеся факторы риска развития ревматоидного артрита.



Рис.1. Факторы риска развития ревматоидного артрита

Патогенез ревматоидного артрита

Ревматоидный артрит представляет собой воспалительный процесс, характеризующийся взаимодействием различных клеточных популяций, основной из которых являются Т-клетки (рис.2). Сочетание генетической предрасположенности и факторов риска приводит к развитию классической иммунной реакции. Экзогенный или эндогенный антиген взаимодействует с антиген-представляющими клетками, такими как макрофаги, дендритные клетки и В-лимфоциты. Они мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где представляют антиген Т-лимфоцитам. Т-клетки, таким образом, активируются, начиная пролиферацию и дифференцировку как Th-1, Th-17 (Т-хелперы). Th-1 затем мигрируют в синовиальную капсулу сустава, где стимулируют макрофаги, моноциты и фибробласты вырабатывать такие провоспалительные агенты, как ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИФН- γ . Кроме активации других клеток, Т-хелперы способны самостоятельно продуцировать соответствующие цитокины. Одним из важнейших является Th-17 и продуцируемый им ИЛ-17. Повышенный уровень Th-17 и ИЛ-17 в сыворотке крови является характерной особенностью для больных РА, но такая картина возможна и при других аутоиммунных заболеваниях. Важная роль Т-клеток также заключается в обеспечении связи между дендритными и В-клетками, таким образом осуществляется активация пролиферации В-клеток в плазматические, способные синтезировать антитела (ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду). За счет этих антител



дополнительно стимулируется каскад комплемента, пролиферация Т-клеток в Th-1/Th-17, активация макрофагов, что приводит к усилению воспалительного процесса. В конце, выделенные многочисленными способами провоспалительные цитокины действуют на другие популяции клеток, например, фибробластоподобные синовиоциты, которые в свою очередь, выделяют ряд протеолитических ферментов, обеспечивающих деструкцию хрящевой ткани сустава. Также под действием цитокинов активируются клетки эндотелия сосудов, в следствие чего происходит неоангиогенез в субсиновиальном слое, что является необходимым условием для формирования грануляционной ткани – паннуса. Активация ЦОГ-2, как в классическом воспалении, приводит к выбросу простагландинов. Провоспалительные цитокины, такие как ФНО α , ИЛ-17 и ИФН- γ , действуя на определенные гены фибробластов, активируют синтез остеокластов и покоящиеся остеокласты, тем самым стимулируют деструкцию костной ткани. Важную роль в патогенезе РА играют фибробласты синовиальной оболочки, поэтому необходимо предотвратить их миграцию в соседний сустав для исключения симметричного артрита [1,6].

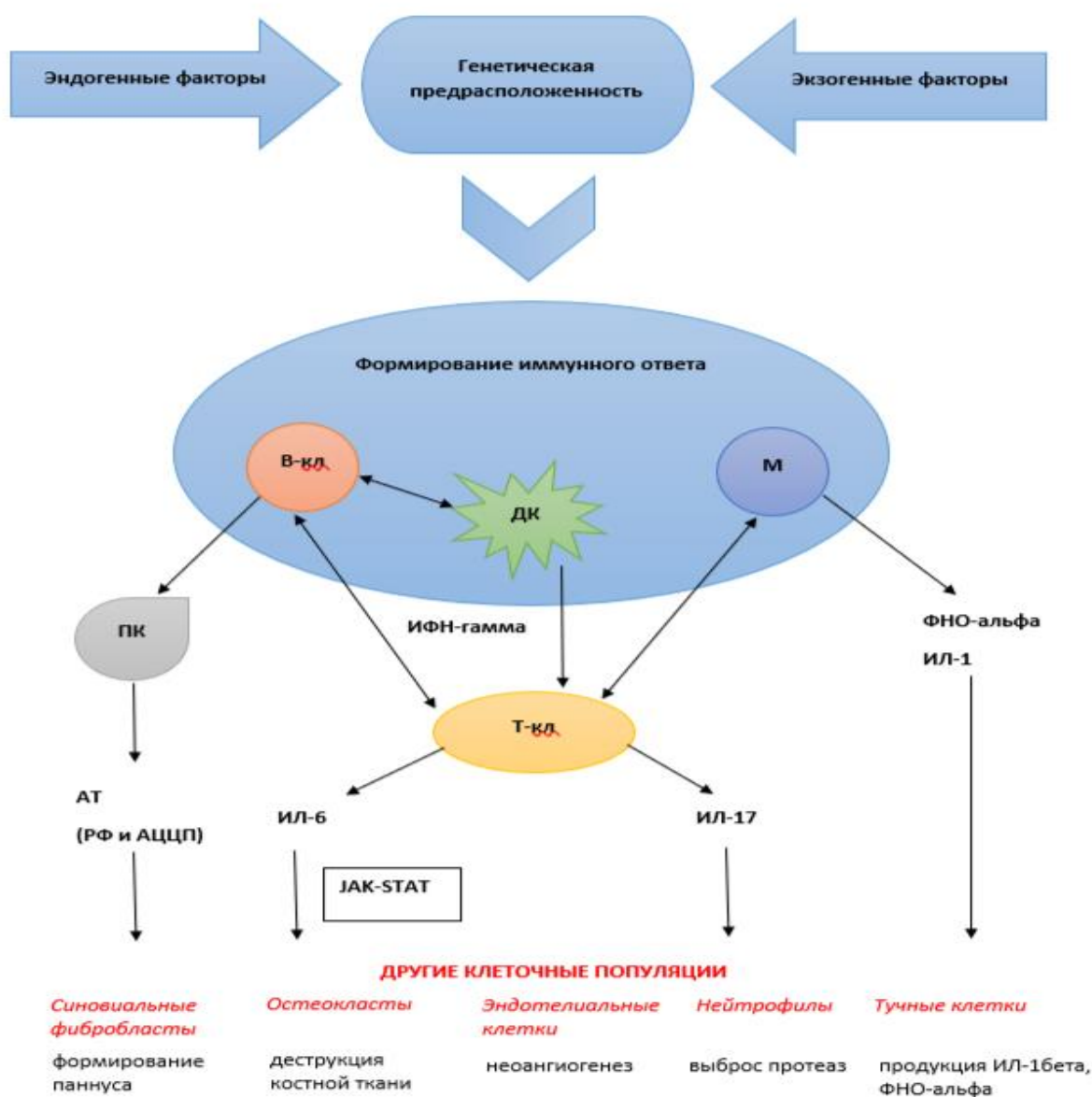


Рис. 2. Активация воспалительного процесса в патогенезе РА



Подходы к лечению РА могут быть различными (рис.3.). Этио-патогенетическая терапия представляет собой подход к терапии, в котором основное внимание уделяется устранению причин заболевания и механизмов его развития. Такой метод помогает не только облегчить симптомы, но и устранить или значительно снизить активность патологического процесса.

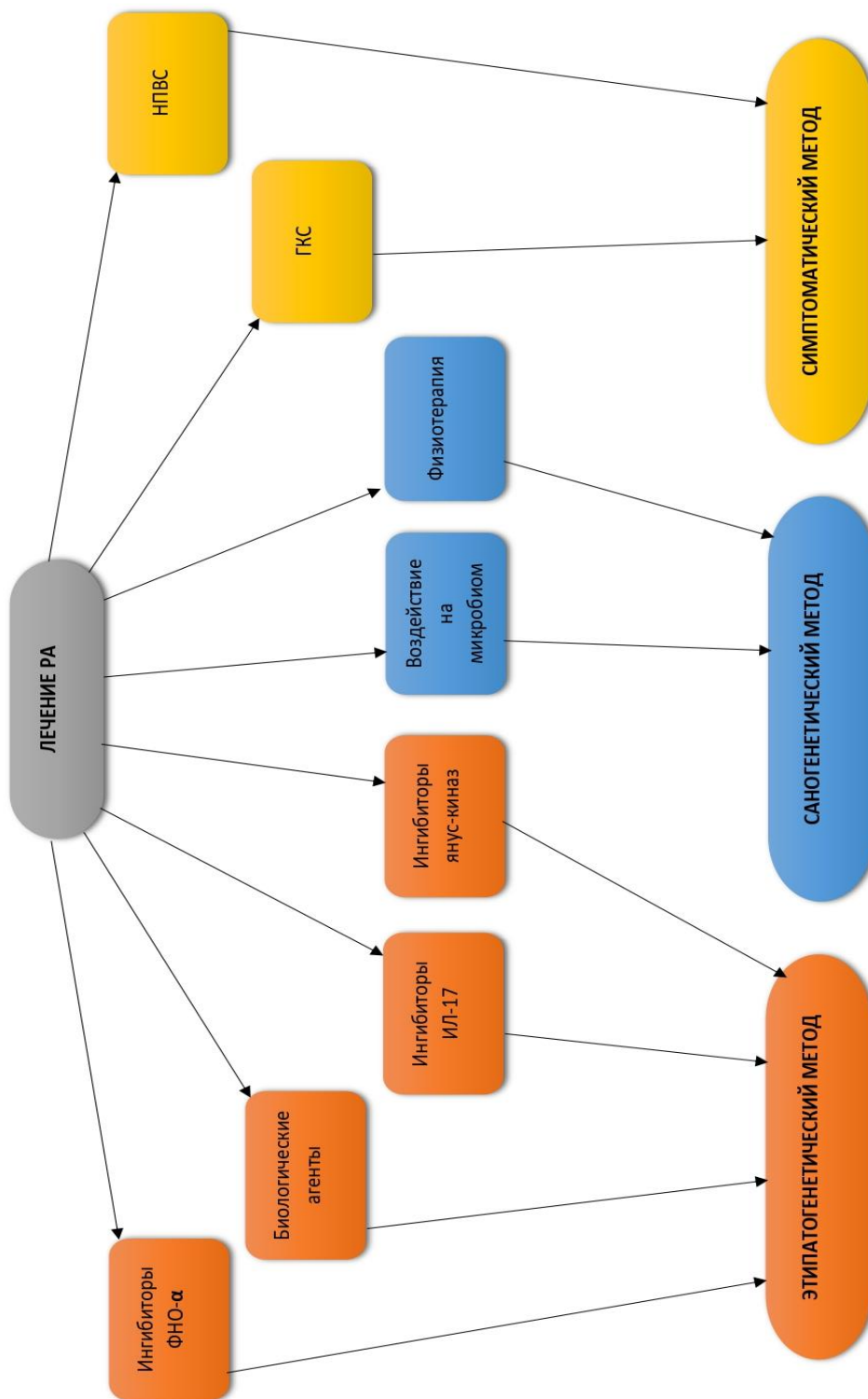


Рис.3. Подходы к лечению РА



Препараты, подавляющие активность янус-киназ (например, тофацитиниб, упадацитиниб, олокизумаб), обычно назначаются пациентам с ревматоидным артритом тогда, когда традиционные базовые противоревматические средства оказываются неэффективными или плохо переносятся организмом. JAK-тип иммуномодулирующих препаратов, которые подавляют активность одного или нескольких ферментов семейства янус-киназ (JAK-1, JAK-2, JAK-3, TYK-2). Тофацитиниб – обратимо ингибирует JAK-1 и JAK-3, блокирует передачу сигналов цитокинов; Барицитиниб – ингибирует JAK-2, что ассоциируется с развитием гематологических нарушений (анемия, нейтропения, тромбоцитопения); Упадацитиниб – ингибирует JAK-1.

Применение новых инновационных препаратов позволяет замедлить прогрессирование болезни, достигнуть ремиссии или снижения активности заболевания и повысить качество жизни пациентов. Одно из последних достижений в лечении РА – создание препарата олокизумаб. Это первый российский антагонист ИЛ-6, блокирующий сигнальные пути на этапе финальной сборки гексамерного комплекса ИЛ-6, ИЛ-6Р, gp-130 [7].

Фактор некроза опухоли (ФНО-α) является ключевым цитокином, ответственным за развитие воспаления синовиальной оболочки сустава при ревматоидном артрите. ФНО-α, который преимущественно продуцируется активированными моноцитами и макрофагами, вызывает продукцию других противовоспалительных цитокинов, стимулирует экспрессию молекул адгезии эндотелиальными клетками и транспорт лейкоцитов в воспаленный сустав, повышает синтез металлопротеиназ, ингибирует синтез протеогликанов хряща, стимулирует активность остеокластов [3,5]. Следовательно, ФНО-α является медиатором развития как хронического синовита, так и деструктивного компонента ревматоидного воспаления. До последнего времени в России широко использовался только один препарат – инфликсимаб (Ремикейд), представляющий собой химерное моноклональное антитело к ФНО-α и зарегистрированный для комбинированной терапии с метотрексатом. Адалimumаб (Хумира) – другой препарат из этой группы – содержит идентичные человеческим моноклональные антитела к ФНО α. В отличие от инфликсимаба, может применяться пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях [8].

Особое значение в развитии РА может иметь связь между эффектами ИЛ-17 и ФНО-α – ключевым провоспалительным цитокином при РА. В настоящее время проведены клинические исследования 4 типов МАТ, ингибирующих эффекты ИЛ-17. Основными препаратами являются ронколейкин, беталейкин [9].

Другим способом лечения является саногенетический метод, который представляет собой терапевтический подход, направленный на восстановление здоровья с учетом индивидуальных особенностей организма и его внутренней среды, с целью создания условий для полного выздоровления и укрепления защитных сил организма. В данном случае можно оценить метод воздействия на микробиом человека. В настоящее время начали появляться доказательства того, что микробиота полости рта играет важную роль в аутоиммунном воспалении. Scher et al. показали, что заболевания пародонта коррелируют с повышенным риском РА. Было отмечено, что при лечении проявлений периодонтита снижалась активность РА. Наряду с этим, известно, что микробиота кишечника также является важным фактором в развитии аутоиммунных заболеваний. Учитывая, что некоторые БПВП, обладающие также антимикробным действием, например салазосульфамиридин, эффективны у некоторых пациентов с РА, микробиота кишечника, по-видимому, коррелирует с этим заболеванием. Alpizar-Rodriguez et al. обнаружили у пациентов с доклинической фазой РА большое количество бактерий рода *Prevotella*, включая *P. corpi*, в кишечнике, что может свидетельствовать о том, что дисбактериоз предшествует развитию РА [10]. В нескольких исследованиях была обнаружена корреляция между инфекциями дыхательных путей и



ревматическими заболеваниями. Хроническое воспаление слизистой оболочки дыхательных путей может приводить к потере иммунной толерантности, образованию неоантигенов и выработке связанных с РА аутоантител, что увеличивает его последующий риск. Изменения комменсальных бактерий были обнаружены в нижних дыхательных путях больных РА. Scher et al. выявили связь между эрозивным артритом и колонизацией *Pseudonocardia* в легких. Некоторые исследования демонстрируют, что количество *Proteobacteriaceae* увеличено у пациентов, пораженных РА. На основании накопленных сведений о взаимосвязи между специфической для РА кишечной микробиотой и иммунной системой можно предположить, что восстановление эубиоза кишечника может стать перспективным методом лечения РА.

Воздействие на микробиом происходит несколькими путями:

1) Через диету (изменение рациона питания способно существенно трансформировать состав кишечной микрофлоры). Интересно, что диета влияет не только на состав, но и на генетическую активность кишечных микроорганизмов. Исследования показали, что: при всеядной диете активируются гены, связанные с метаболизмом лекарств и синтезом аминокислот; при питании с высоким содержанием клетчатки активизируются гены, отвечающие за переработку сложных углеводов. Таким образом, диетическая коррекция микробиома может стать эффективным способом управления симптомами РА.

2) Применение пробиотиков (благодаря пробиотикам поддерживается здоровый баланс кишечной микрофлоры, что повышает сопротивляемость организма к проникновению болезнетворных микроорганизмов). Согласно данным литературы, комбинация базисных противовоспалительных препаратов с пробиотиками усиливает терапевтический эффект при купировании симптомов артрита.

3) Применение антибиотиков (учитывая инфекционную природу РА и роль определённых патогенных микроорганизмов в его развитии, антибиотикотерапия может оказаться полезной для уменьшения количества вредных бактерий и создания благоприятных условий для роста полезных комменсальных микроорганизмов).

4) Трансплантация микробиома (этот метод способствует лечению основного заболевания через восстановление здоровой микробиоты) [10].

Ключевым компонентом терапевтического процесса для пациентов с РА выступает физическая активность. Основной задачей лечебной программы является поддержание или восстановление оптимального уровня двигательной активности, который может снижаться вследствие заболевания. Особое внимание в терапии РА уделяется предотвращению нарушений суставной функции и освоению правильных двигательных паттернов, что критически важно для сохранения активности пациента. Лечебная физкультура занимает значимое место в комплексной терапии РА. При этом крайне важно учитывать: степень активности заболевания, уровень деструктивных изменений в суставах, наличие болевых ощущений при выполнении упражнений. При возникновении болевого синдрома необходимо корректировать интенсивность нагрузок. Комплексное лечение ревматологических пациентов обязательно включает упражнения, направленные на: расширение амплитуды движений, укрепление мышечной силы, улучшение общего физического состояния. Основные цели лечебной физкультуры при РА: предупреждение и коррекция функциональных нарушений, снижение болевого синдрома через адаптацию суставов к контролируемым нагрузкам, профилактика мышечной гипотрофии и атрофии, укрепление мускулатуры, повышение общего тонуса организма и работоспособности пациента [11].

Многие пациенты с ревматоидным артритом продолжают испытывать боль различной интенсивности, повышенную усталость, снижение общего самочувствия и прочие симптомы, отрицательно влияющие на качество жизни, несмотря на низкую активность воспалительных процессов. Это обусловлено сложным механизмом развития болезни, включающим не только



иммунное повреждение тканей, но и ряд других факторов. Для борьбы с различными видами боли используются обезболивающие препараты, представляя собой симптоматическое лечение. В повседневной медицинской практике нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) занимают главенствующую позицию среди обезболивающих средств, применяемых при комплексной терапии рассматриваемого заболевания. Эффективность лечения оценивается по динамике болевых ощущений, общему состоянию здоровья пациента и уровню активности артрита согласно индексу DAS28, а также изменениям количества болезненных и опухших суставов. Использование НПВП помогает эффективно управлять симптомами заболевания у большинства пациентов с низким и средним уровнем активности патологии [12].

Список литературы:

1. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Палеев Ф.Н. Ревматоидный артрит в клинике внутренних болезней // Практическое пособие для врачей УМИ, – 2022. – 264с.
2. Федорова М. Г., Комарова Е. В., Белков А. Р., Мишин В. А. Аспекты этиологии, патогенеза и морфологии ревматоидного артрита (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2024. – № 2. – С. 152–166. DOI: 10.21685/2072-3032-2024-2-1
3. Скогорева Н.В., Макеева А.В Патолофизиологическая характеристика ревматоидного артрита: этиология, патогенез и принципы лечения // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – № 2 (часть 1) – С. 118-119
4. Чалданбаева А. К., Чаргынова А. Б. Иммунологические и биохимические особенности ревматоидного артрита // Бюллетень науки и практики. – 2021. – №6. – С. 263-278. DOI:10.33619/2414-2948/67/29
5. Рыкунова А.Я., Зверев Я.Ф. Современные представления о патогенезе ревматоидного артрита // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2024. – № 68 (4). – С. 59-70. DOI: 10.25557/0031-2991.2024.04.59-70
6. Зиядуллаев Ш.Х., Худайбердиев Ш.Ш., Арипова Т.У., Ризаев Ж.А., Камалов З.С., Султонов И.И., Пардаев Б.Б., Ким А.А. Иммунные изменения в синовиальной жидкости при ревматоидном артрите // Иммунология. – 2023. – № 44 (5). – С. 653–662. DOI: 10.33029/1816-2134-2023-44-5-653-662
7. Новиков П.И., Моисеев С.В. Ингибиторы янускиназ: перспективы применения при ревматоидном и псориатическом артрите и других ревматических заболеваниях. //Клиническая фармакология и терапия.- 2020. – № 29 (1). – С. 41-47.
8. Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е. Актуальные вопросы применения ингибиторов фактора некроза опухоли- α при ревматоидном артрите // Современная ревматология. - 2008. - №4. - С. 46-52
9. Лапкина Н.А., Баранов А.А., Речкина О.П., Абайтова Н.Е., Золотавкина С.С., Артюхов А.С., Насонов Е.Л. ИЛ-17A, ИЛ-17F и ИЛ-23 у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. – 2024. – №62 (4). – С. 402–407.
10. Спицина С.С., Тинаева Р.Ш. Роль микробиома в развитии ревматоидного артрита и возможные методы его коррекции // Медицинский алфавит. – 2023. – №9. – С. 51–56.
11. Утепбергенова Г.Т., Календерова Г.К., Турсынбекова Х.К. Значение физической активности при реабилитации больных ревматоидным артритом // Бюллетень науки и практики. – 2020. – №5. – С. 157-162.
12. Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Филатова Е.С., Нестеренко В. А. Регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов позволяет эффективно контролировать боль и общее самочувствие у пациентов с умеренной активностью ревматоидного артрита // Современная ревматология. – 2021. – №15 (2). – С. 57–63. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-57-63

