

Изменения синовиальной оболочки у больных ревматоидным артритом при артротомии

Комарова Е.Б.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Луганск 91045 Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1г

Lugansk State Medical University, Lugansk 1g, 50 Years of Lugansk Defense Quarter, Lugansk 91045

Контакты: Елена Борисовна Комарова; elbelcom@ua.fm

Contact: Elena Komarova; elbelcom@ua.fm

Поступила 29.03.17

В синовиальной оболочке (СО) на разных стадиях ревматоидного артрита (РА) могут преобладать экссудативные или пролиферативные процессы, сопровождающиеся деструкцией сустава. Особенности изменений СО следует учитывать при ранней диагностике РА и разработке комплексной терапии заболевания.

Цель исследования — изучить изменения СО при артротомии у больных с различной длительностью РА и разным уровнем антител к циклическому цитруллинному пептиду (АЦЦП) в крови.

Материал и методы. Артротомия была выполнена 37 пациентам с РА, использовался артроскоп (Karl Storz GmbH, Германия) диаметром 2,4 мм с углом 30°. У 17 больных продолжительность РА была <2 лет, у 20 — варьировала от 2 до 8 лет; у 15 пациентов уровень АЦЦП в крови не превышал 60 Ед/мл, у 22 он был более высоким. Изменения СО оценивались полуколичественным методом.

Результаты и обсуждение. У пациентов с длительностью РА <2 лет по данным артротомии преобладает гиперемия СО с усиленным сосудистым рисунком ($p < 0,01$) и выявляются отложения фибрина ($p < 0,05$), а при длительности РА >2 лет преобладает ворсинчатая гиперплазия с образованием булавовидных ворсин ($p < 0,05$). Повышение уровня АЦЦП >60 Ед/мл ассоциировались с преобладанием воспалительной гиперплазии ($p < 0,01$), гиперемии и СО с выраженным сосудистым рисунком ($p < 0,05$), а также с наличием паннуса ($p < 0,01$).

Ключевые слова: ревматоидный артрит; синовиальная оболочка; артроскопия; длительность заболевания; антитела к циклическому цитруллинному пептиду.

Для ссылки: Комарова ЕБ. Изменения синовиальной оболочки у больных ревматоидным артритом при артроскопии. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):241–244.

SYNOVIAL MEMBRANE CHANGES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS REVEALED DURING ARTHROSCOPY Komarova E.B.

Exudative or proliferative processes accompanied by joint destruction may predominate in the synovial membrane (SM) in different stages of rheumatoid arthritis (RA). The features of SM changes should be considered in the early diagnosis of RA and in the development of combination treatment for this disease.

Objective: to study arthroscopic SM changes in patients with different RA durations and different blood anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody levels.

Subjects and methods. 37 patients with RA underwent arthroscopy with an arthroscope of a 2.4-mm diameter and 30° angle (Karl Storz GmbH, Germany). RA duration was <2 years in 17 patients and ranged from 2 to 8 years in 20; the blood level of anti-CCP antibodies did not exceed 60 IU/ml in 15 patients and it was higher in 22. SM changes were assessed by a semiquantitative method.

Results and discussion. Arthroscopy revealed a preponderance of SM hyperemia with an increased vascular pattern ($p < 0,01$) and fibrin deposits ($p < 0,05$) in patients with a RA duration of < 2 years and that of villous hyperplasia with the formation of club-shaped villi ($p < 0,05$) in those with a RA duration of >2 years. The increase in anti-CCP by >60 U/ml was associated with a predominance of inflammatory hyperplasia ($p < 0,01$), SM hyperemia with a pronounced vascular pattern ($p < 0,05$), as well as with the presence of pannus ($p < 0,01$).

Key words: rheumatoid arthritis; synovial membrane; arthroscopy; disease duration; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies.

For reference: Komarova EB. Synovial membrane changes in patients with rheumatoid arthritis revealed during arthroscopy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(3):241–244 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-241-244>

Синовиальная оболочка (СО) при ревматоидном артрите (РА) инфильтрирована большим количеством лимфоцитов и плазматических клеток. Она играет важную роль в патогенезе РА и может производить большое количество биологических агентов (комплемент, иммуноглобулины, цитокины, факторы роста, металлопротеиназы), ответственных за тканевое воспаление и повреждение (образуется паннус, возникают эрозии хряща и развивается деструкция костной ткани) [1, 2]. Артротомия коленных суставов позволяет выявлять изменения СО, связанные с развитием хронического воспаления. При осмотре СО обращают внимание на цвет,

отечность, сосудистый рисунок, патологические включения на ее поверхности и в более глубоких слоях, на количество, форму, размеры и строение синовиальных ворсин. СО в норме, как правило, розового цвета, гладкая и прозрачная, с выразительным неярким рисунком тонкой сосудистой сети. При остром синовите наблюдаются выраженный отек, яркая или с застойным оттенком гиперемия СО, пролиферация и гипертрофия ее ворсин. Хронический синовит характеризуется застойной гиперемией, гиперплазией, склерозом и потерей прозрачности синовиального покрова; при разрастании ворсины приобретают булавовидную форму [3, 4].

Артроскопия является минимально инвазивной техникой, безопасной и эффективной для визуализации и биопсии СО в ревматологии. Она применяется как с диагностической (осмотр и биопсия СО с последующим гистологическим исследованием), так и с лечебной целью (синовэктомия в сочетании с дебридментом сустава), что является важным методом лечения хронического синовита при РА [4, 5]. Некоторые исследования показали, что воспалительные изменения СО коррелируют с клинической картиной, с рентгенологическими изменениями, а также с длительностью РА [6, 7]. Одним из основных иммунологических маркеров для ранней диагностики РА являются антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Кроме того, АЦЦП служат предиктором тяжелого течения РА [8, 9].

Особенности изменений СО могут учитываться при проведении диагностики и разработке комплексной терапии РА.

Таблица 1 Протокол оценки СО сустава у больных РА при артроскопии

Баллы	Признаки
<i>Гиперплазия синовиальной оболочки</i>	
0 – нет	Гладкая поверхность оболочки
1 – незначительная	Незначительный отек
2 – умеренная	Значительный отек
3 – выраженная	Синовиальная ткань образует складки
4 – резко выраженная	Массивная ткань СО затрудняет осмотр
<i>Гиперемия СО</i>	
0 – отсутствует	Сосуды четкие, тонкие, просматриваются
1 – незначительная	Сосуды четкие, тонкие, акцент яркого рисунка
2 – умеренная	Сосуды четкие, яркие, ровные и изогнутые, местами с лакунами
3 – выраженная	Контуры сосудов нечеткие, рисунок сливается, много лакун
4 – резко выраженная	Контуры сосудов плохо просматриваются, много лакун, густой красный цвет, местами цианоз
<i>Атрофические изменения СО</i>	
0 – нет	Синовиальная ткань нежно-розового цвета
1 – незначительные	Сосудистый рисунок незначительный, но просматривается без пробелов
2 – умеренные	Слабая васкуляризация, аваскулярные очаги желтоватого и беловатого цвета
3 – выраженные	Аваскулярные поля
4 – резко выраженные	Желтая или белая аваскулярная вялая ткань
<i>Тип гиперплазии СО</i>	
0 – нет	Поверхность оболочки лишена ворсин
1 – ворсинчатая	Поверхность оболочки полностью покрыта ворсинками
2 – смешанная	Ворсинчатая и безворсинчатая гиперплазия в одном отделе сустава
3 – комбинированная	Выросты гиперплазированной оболочки покрыты ворсинками
<i>Паннус</i>	
0 – отсутствует	
1 – слабо выраженный	Нежная грануляционная ткань в области периферических отделов мениска
2 – умеренный	Расширяется на мениски и поверхность суставного хряща
3 – выраженный	Поглощает мениски
4 – массивный	Расширяется на плато большеберцовой кости
<i>Фибрин</i>	
0 – нет	
1 – мелкие пластины	
2 – массивные сгустки	

Цель исследования — изучить особенности СО коленного сустава при артроскопии у больных с различной длительностью РА и разным уровнем АЦЦП в крови.

Материал и методы

В исследование были включены 37 пациентов с РА; верификация диагноза согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. Среди обследованных преобладали женщины (84%), средний возраст составлял 41,3±11,4 года. У 17 (46%) пациентов продолжительность РА была <2 лет (средний возраст — 42,8±10,2 года, длительность заболевания — 12,8±7,6 мес); у 20 (54%) она варьировала от 2 до 8 лет (средний возраст — 46,2±12,3 года, длительность заболевания — 5,8±1,8 года). Уровень АЦЦП в крови определяли иммуноферментным методом (Orgentec, Германия). У 15 (40,5%) пациентов он не превышал 60 Ед/мл, у 22 (59,5%) был более высоким. Пациенты сравниваемых групп статистически не различались по клинико-демографическим показателям.

Все артроскопии были выполнены в одной и той же стерильной операционной, использовался артроскоп (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Германия) диаметром 2,4 мм с углом 30°. Артроскопия коленного сустава осуществлялась по стандартной методике: после обезболивания кожи и капсулы сустава 10–15 мл 1% раствора лидокаина делали два доступа (через разрез на коже длиной 4–5 мм) — верхнелатеральный и медиальный. Положение пациента было на спине, коленный сустав сгибали под углом 40° и заключали в подколенную подставку. Осматривали все отделы сустава, промывание сустава для визуализации проводили на протяжении всей процедуры, но сведено к минимуму (обычно от 500 до 1000 мл). После процедуры артроскопии на разрезы кожи накладывали стерильные повязки, на область колена — фиксирующую повязку. Вся процедура артроскопии записывалась на видео для последующей оценки изменений коленного сустава.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено этическим комитетом ГУ «Луганский государственный медицинский университет». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Протокол оценки артроскопических изменений СО суставов больного РА разработан на основе имеющихся методик [3] и собственного опыта (табл. 1).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью непараметрических методов на персональном компьютере с использованием пакетов лицензионных программ Statistica (Stat-Soft, США). Оценивали медиану (Me), 25-й и 75-й перцентили, критерий Манна–Уитни (Z), статистически значимые различия определяли при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Результаты анализа изменений СО коленного сустава в зависимости от длительности РА представлены в табл. 2.

Выраженность воспалительной гиперплазии СО в сравниваемых группах была практически одинакова. При меньшей длительности РА гиперемия была более значительной. Большая длительность РА ассоциировалась с более выраженной ворсинчатой гиперплазией (булаво-

видные ворсины; $p < 0,05$). Прослеживалась тенденция к большей распространенности атрофических изменений при большей длительности РА, однако эти различия не достигали статистической значимости. У больных с разной длительностью РА не было выявлено достоверных различий и по степени развития паннуса. При меньшей длительности РА в полости коленных суставов, выявлялось большее количество фибрина ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов с длительностью РА < 2 лет преобладает гиперемия СО с выраженным сосудистым рисунком (рис. 1), которая сопровождается накоплением фибрина (рис. 2). У больных с длительностью РА > 2 лет преобладает ворсинчатая гиперплазия СО с образованием булавовидных ворсин (рис. 3).

При АЦЦП > 60 ед/мл отмечались достоверно более выраженные воспалительная гиперплазия ($p < 0,01$) и гиперемия ($p < 0,05$) СО, чем при меньших значениях этого показателя (табл. 3). Разрастание паннуса (рис. 4) также было более значительным при АЦЦП > 60 ед/мл ($p < 0,01$). В то же время наличие ворсинчатой гиперплазии и количество фибрина при разных уровнях АЦЦП существенно не различались (см. рис. 4)

Обсуждение

Существуют методологические и классификационные подходы к оценке состояния внутрисуставного хряща при артроскопии у больных остеоартритом на разных стадиях, но без оценки СО [10]. Шведскими учеными был разработан артроскопический счет изменения СО при синовитах коленного сустава, который включал оценку гипертрофии, васкуляризации и гиперемии в баллах (0 — изменений нет, 4 — максимальные изменения) [4], однако это не отражало полную картину воспалительно-пролиферативных процессов в СО. В нашем исследовании были использованы критерии для оценки как воспалительно-экссудативных, так и пролиферативных процессов в СО при артроскопии у больных РА.

Ангиогенез является важным этапом патогенеза РА на ранних стадиях, обеспечивая миграцию иммуносупрессивных клеток в СО, снабжение питательными веществами и кислородом пролиферирующей ткани. Увеличенная площадь эндотелиальной поверхности также создает огромный потенциал для продукции цитокинов, молекул адгезии и факторов роста, что способствует развитию пролиферативно-деструктивных процессов в СО с формированием костно-хрящевых эрозий [11, 12]. В нашем исследовании у больных ранним РА преобладали процессы воспалительной гиперемии и васкуляризации СО, а также накопление фибрина, тогда как у больных с длительным течением РА превалирует гиперплазия СО. Ряд авторов подчеркивают, что именно в начале РА в СО интенсивно протекают процессы ангиогенеза и вос-

Таблица 2 Изменения СО суставов в зависимости от длительности РА, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Признаки	Длительность РА		p
	< 2 лет (n=17)	≥ 2 лет (n=20)	
Воспалительная гиперплазия СО	2 [1; 3]	2 [1; 4]	0,85
Гиперемия и выраженный сосудистый рисунок СО	3 [1; 4]	2 [1; 3]	0,014
Ворсинчатая гиперплазия СО	2 [1; 3]	3 [2; 3]	0,042
Атрофические изменения СО	1 [1; 2]	2 [1; 3]	0,062
Наличие паннуса	2 [1; 3]	2 [1; 4]	0,16
Наличие фибрина	1 [0; 2]	1 [0; 1]	0,035

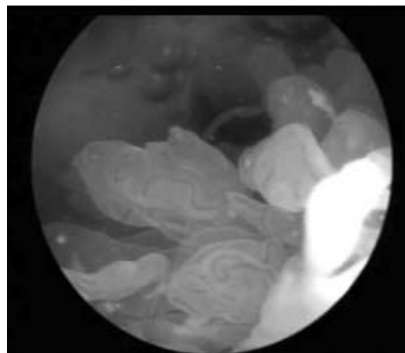


Рис. 1. Гиперемия и выраженный сосудистый рисунок СО коленного сустава у пациента с РА длительностью 10 мес

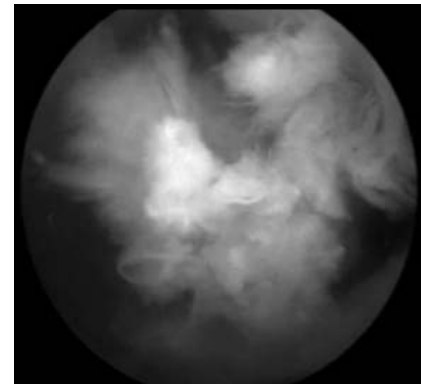


Рис. 2. Массивные сгустки фибрина у пациента с длительностью РА > 5 лет

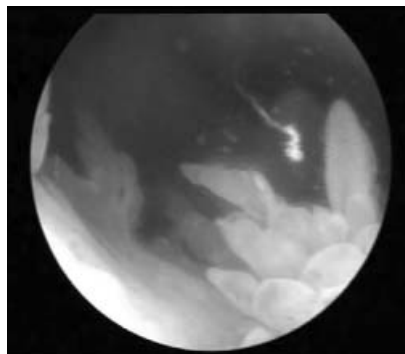


Рис. 3. Гиперплазия СО с булавовидными ворсинками у пациента с РА длительностью 3 года

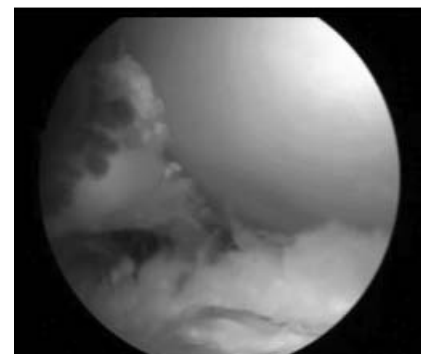


Рис. 4. Наличие паннуса в коленном суставе у высокопозитивного по АЦЦП больного РА

Таблица 3 Изменения СО суставов в зависимости от уровня АЦЦП в крови, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Признак	АЦЦП		p
	≤ 60 ед/мл (n=15)	> 60 ед/мл (n=22)	
Воспалительная гиперплазия СО	2 [1; 3]	3 [1; 4]	0,01
Гиперемия и выраженный сосудистый рисунок СО	2 [1; 3]	3 [1; 4]	0,04
Ворсинчатая гиперплазия СО	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,22
Атрофические изменения СО	1 [1; 3]	2 [1; 3]	0,07
Наличие паннуса	2 [1; 3]	3 [1; 4]	0,006
Наличие фибрина	1 [0; 1]	1 [1; 2]	0,055

паления, а на более поздних стадиях превалируют пролиферативные процессы [13, 14].

В нашем исследовании при АЦЦП >60 ед/мл в СО отмечались более выраженные воспалительные процессы, ангиогенез и формирование паннуса, чем при меньших значениях этого показателя, что может быть связано с более агрессивным течением РА у данной категории больных с быстрым развитием костно-хрящевой деструкции [15]. Полученные данные подтверждают и другие авторы, наблюдавшие более тяжелое течение РА, раннее развитие деструкции в суставах и быстрое прогрессирование заболевания у высокопозитивных по АЦЦП больных [9, 16, 17].

Дальнейшее детальное исследование СО может способствовать разработке дифференцированного подхода к комплексному лечению РА в зависимости от длительности заболевания и тяжести течения. Артроскопия также может быть использована для оценки влияния терапии на процессы ангиогенеза и пролиферации СО у больных РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dhaouadi T, Sfar I, Abelmoula L, et al. Role of immune system, apoptosis and angiogenesis in pathogenesis of rheumatoid arthritis and joint destruction, a systematic review. *Tunis Med.* 2007;85(12):991-8.
2. Hitchon CA, El-Gabalawy HS. The synovium in rheumatoid arthritis. *Open Rheumatol J.* 2011;5:107-14. doi: 10.2174/1874312901105010107
3. Лялина ВВ, Шехтер АБ. Артроскопия и морфология синовиов. Москва: Наука; 2007. 108 с. [Ljalina VV, Shehter AB. *Artroskopiya i morfologiya sinoviov* [Arthroscopy and morphology of synovitis]. Moscow: Nauka; 2007. 108 p.].
4. Klint E, Catrina AI, Matt P, et al. Evaluation of arthroscopy and macroscopic scoring. *Arthr Res Ther.* 2009;11:R81. doi: 10.1186/ar2714
5. Carl HD, Swoboda B. Effectiveness of arthroscopic synovectomy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2008;67(6):485-90.
6. Capitanescu B, Simionescu C, Margaritescu C, et al. Clinical and morphological aspects of synovitis in early rheumatoid arthritis. *Curr Health Sci J.* 2011;37(1):17-20.
7. Vordenbüumen S, Sewerin P, Lögters T, et al. Inflammation and vascularisation markers of arthroscopically-guided finger joint synovial biopsies reflect global disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Jan-Feb;32(1):117-20.
8. Machold KP. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:342-9. doi: 10.1093/rheumatology/kel237
9. Algergawy SA, Abd El-Sabour M, Osman AS, et al. Early diagnostic and prognostic values of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and cartilage oligomeric matrix protein in rheumatoid arthritis. *Egypt J Immunol.* 2013;20(2):11-20.
10. Лучихина ЛВ, Каратеев ДЕ. Новые подходы к ранней диагностике артроза и перспективы его патогенетической терапии. Современная ревматология. 2014;8(4):33-8 [Luchikhina LV, Karateev DE. New approaches to early diagnosis of arthrosis and prospects for its pathogenetic therapy. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2014;8(4):33-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-4-33-38
11. Paleolog EM. The vasculature in rheumatoid arthritis: cause or consequence? *Int J Exp Pathol.* 2009;90(3):249-61. doi: 10.1111/j.1365-2613.2009.00640.x
12. Marrelli A, Cipriani P, Liakouli V, et al. Angiogenesis in rheumatoid arthritis: a disease specific process or a common response to chronic inflammation? *Autoimmun Rev.* 2011;10(10):595-8. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.020
13. Clavel G, Bessis N, Lemeiter D, et al. Angiogenesis markers (VEGF, soluble receptor of VEGF and angiopoietin-1) in very early arthritis and their association with inflammation and joint destruction. *Clin Immunol.* 2007;124(2):158-64. doi: 10.1016/j.clim.2007.04.014
14. Раденска-Лоповок СГ. Ревматические заболевания. Морфологическая диагностика: Руководство для врачей. Москва: Практическая медицина; 2014. С. 13 [Radenska-Lopovok SG. *Revmaticheskie zabolevaniya. Morfologicheskaya diagnostika: Rukovodstvo dlya vrachey* [Rheumatic diseases. Morphological diagnostics: A guide for doctors]. Moscow: Prakticheskaya Meditsina; 2014. P.13].
15. Van Oosterhout M, Bajema I, Levarht EW, et al. Differences in synovial tissue infiltrates between anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan;58(1):53-60. doi: 10.1002/art.23148
16. Boyesen P, Hoff M, Odegard S, et al. Antibodies to cyclic citrullinated protein and erythrocyte sedimentation rate predict hand bone loss in patients with rheumatoid arthritis of short duration: a longitudinal study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R103. doi: 10.1186/ar2749
17. Демидова НВ. Взаимосвязь иммуногенетических и иммунологических маркеров и их влияние на активность заболевания и рентгенологическое прогрессирование у больных ранним ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2009;47(3):12-7 [Demidova NV. Relationship of immunogenetic and immunologic markers and their influence on disease activity and radiological progression in patients with early rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(3):12-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-1307

Выводы

1. У пациентов с длительностью РА до 2 лет преобладает гиперемия СО с усиленным сосудистым рисунком и наличием фибрина.

2. У пациентов с длительностью РА >2 лет преобладает ворсинчатая гиперплазия СО.

3. Для высокопозитивных по АЦЦП больных РА характерны воспалительная гиперплазия СО, гиперемия с выраженным сосудистым рисунком и наличие паннуса.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.