
ПЕРЕДОВАЯ

УДК: 616.72-002.77-08

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К АНАЛИЗУ ПАТОГЕНЕЗА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина

Институт ревматологии (дир. – член-корр. РАМН Е.Л.Насонов) РАМН, Москва

В развитии научно обоснованной терапии ревматоидного артрита (РА) за последние годы достигнуты заметные успехи. Они связаны, главным образом, с выяснением ряда патогенетически важных звеньев аутоиммунного процесса, свойственного данному заболеванию, и возможностью их нейтрализации с помощью специфических антител. Наиболее известным примером использования такого принципа является успешное применение у больных РА моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ФНО), который ответствен за многие клинические проявления при воспалительных и иммунопатологических процессах [10, 20]. В то же время, несмотря на установление множества патогенетически существенных деталей и фактов (роль цитокинов, их рецепторов и антагонистов, молекул адгезии, протеолитических ферментов и др.), удовлетворительной общей концепции патогенеза РА пока не существует. Возможно, что именно обилие частных особенностей заслоняет исследователям общие закономерности развития болезни. Мы полагаем, что для устранения ряда белых пятен в представлениях о патогенезе РА и совершенствовании его патогенетической терапии уже теперь есть определенные основания, которые мы хотели бы рассмотреть в настоящей статье. При этом мы собираемся подчеркнуть те реальные особенности болезни и ее терапии, которые либо полностью упускались из вида, либо отмечались как факт, но адекватно не оценивались. Ниже перечисляются характерные черты РА, способные, по нашему мнению, внести очевидный вклад в понимание его па-

тогенеза, но ранее не подвергавшиеся должному анализу.

1. Первая и самая яркая особенность РА, которая парадоксальным образом ранее никогда не привлекала внимания и не отмечалась ни в одном руководстве, заключается в том, что *РА является самым частым аутоиммунным заболеванием человека.*
2. Первые достоверные описания РА появились только в начале XIX века, т.е. *РА следует считать одной из самых молодых болезней человечества.*
3. *Это заболевание чаще встречается в городах.* Например, среди представителей одного из генетически однородных племен в ЮАР частота РА у живущих в селах составила 0,12%, а у жителей городов – 0,91%, т.е. была в 7,5 раза выше [7, 26].
4. *Ревматоидное поражение суставов на мало подвижных конечностях*, например, на парализованных руках или ногах, значительно меньше выражено или может вообще не развиваться.
5. *Закономерной связи РА с конкретными инфекциями не обнаружено*, несмотря на десятилетия тщательных целенаправленных исследований.

При патогенетической трактовке этих особенностей болезни высокую частоту РА по сравнению с другими аутоиммунными заболеваниями наиболее логично объяснить особенностями основных поражаемых структур – периферических суставов. Сустав представляет собой замкнутую полость, в которой практически постоянно совершается движение соприкасающихся поверхностей, сопровождающееся заметным трением и поступлением в суставную полость слущиваемых синовиальных клеток и микрочастиц хряща, а также клеточных и белковых компонентов крови. Весьма суще-

Адрес для переписки:

Я.А. Сигидин,
115522, Москва, Каширское шоссе, 34-а
Институт ревматологии РАМН,
тел.: (095) 114-44-59,

ственно, что суставы расположены относительно поверхностно и поэтому подвержены внешним воздействиям (давлению, частым микротравмам, иногда более серьезным ушибам и т.д.), которые могут приводить к клинически латентному воспалению синовиальной оболочки с повышением проницаемости ее капилляров и усиленным поступлением в полость суставов лейкоцитов, в том числе, основных иммунокомпетентных клеток – лимфоцитов и моноцитов. Очень важно также, что синовиальная оболочка суставов в отличие от других полостей организма не покрыта единым слоем однотипных клеток. Клетки нормальной синовиальной оболочки расположены рыхло, в 1-3 слоя, не примыкают друг к другу и в основном состоят из моноцитов или их зрелых форм – макрофагов (синовиоциты А) и фибробластов (синовиоциты В). Обилие макрофагов в синовиальной мембране имеет особое значение. Их основной функцией является фагоцитирование антигенного материала и представление его Т-лимфоцитам, т.е. осуществление первой фазы иммунного ответа. Это относится к любому антигенному или аутоантигенному материалу, который окажется в синовиальной оболочке или в полости сустава – как местного происхождения (за счет микротравм и т.п.), так и к поступающему из протекающей по синовиальным капиллярам крови. Не менее важно, что естественная убыль синовиоцитов А пополняется за счет моноцитов периферической крови, имеющих костномозговое происхождение. Приходя в синовиальную оболочку, эти клетки могут принести с собой также те антигенные вещества, которые они фагоцитировали ранее – во время циркуляции в периферическом кровяном русле или в костном мозге.

В связи с тем, что сустав является замкнутой полостью и содержит обилие клеток, захватывающих вещества антигенной природы, эти вещества могут длительно задерживаться в суставной полости (как в макрофагах синовиальной мембраны, так и в синовиальной жидкости). Кроме того, макромолекулы гиалинового и фиброзного хряща способны фиксировать белковые вещества, в том числе, антитела и их комплексы с антигеном. Сустав становится, таким образом, очагом стойкой антигенной стимуляции. Макрофаги расщепляют крупные антигенные молекулы до пептидов, которые выводятся на клеточную поверхность и образуют комплекс с находящимися на этой

поверхности антигенами гистосовместимости (HLA) 1 или 2 классов. Только в составе таких комплексов антигенные пептиды взаимодействуют с рецепторами тех немногочисленных Т-лимфоцитов, которые способны специфически реагировать именно на эти антигенные пептиды. При этом происходит активация и пролиферация Т-лимфоцитов, специфически реагирующих непосредственно с данным антигеном, и способных стимулировать В-клетки к выработке гуморальных антител к этому же антигену. Отражением указанных процессов является тот факт, что синовиальная мембрана при развитом достоверном РА инфильтрирована лимфоцитами (преимущественно Т-лимфоцитами) и основными продуцентами антител – плазматическими клетками. В результате представления макрофагом антигена (или, точнее, продукта его внутриклеточной обработки - конкретного антигенного пептида) Т-лимфоциту происходит активирование последних и усиление продукции ими ряда цитокинов, которые способствуют дальнейшему прогрессированию иммунных реакций (за счет активирования, пролиферации и хемотаксиса иммунокомпетентных клеток) и воспалительного процесса в окружающих тканях. Среди десятков цитокинов наибольшее значение имеют продуцируемые в основном макрофагами ФНО, интерлейкины (ИЛ) 1 и 6 и продуцируемые Т-лимфоцитами интерферон-гамма (ИНФ-гамма) и ИЛ-2.

Все изложенное позволяет понять, почему суставы по сравнению с внутренними органами более предрасположены к развитию воспалительных, в том числе, иммуновоспалительных реакций. Однако ключевым остается вопрос: почему ревматоидный синовит приобретает черты аутоиммунного с неуклонно прогрессирующим и «самоподдерживающимся» поражением собственных суставных тканей. Нормальный человеческий организм толерантен к антигенам собственных тканей (аутоантигенам). Очевидно, что при РА эта толерантность утрачивается, и развивается аутоиммунная реакция по отношению к антигенам собственных тканей (прежде всего суставных). Лимфоидные клетки реагируют на собственные белковые или пептидные компоненты, в частности, на продукты тканевого катаболизма в результате рассмотренного выше латентного воспаления сустава. При этом первичное повреждающее воздействие на сустав мо-

жет быть неспецифическим. Его роль заключается в инициации воспалительного процесса, способствующего контакту собственных антигенов с иммунокомпетентными клетками. Аутоиммунная реакция облегчается после связи аутоантигенов с экзогенными веществами химической или бактериальной природы, поскольку образовавшийся комплекс воспринимается лимфоидными клетками как чужеродный. Возможно также, что в постоянно подвергающихся антигенным воздействиям и потому активно пролиферирующих лимфоидных клетках синовиальной мембраны нарастает частота мутаций, в результате чего вероятно появление клонов этих клеток с несколько иным генотипом и большей автономизацией от регулирующих влияний организма. В связи с различиями в генотипе такие клоны могли бы воспринимать нормальные компоненты суставных тканей как «не свое» и развивать против них иммунный ответ.

Началом ревматоидного процесса как такового в отличие от неспецифического синовита следует считать развитие специфической иммунной реакции лимфоидных клеток синовиальной мембраны на антигены собственных суставных тканей. Как следует из изложенного выше, можно допустить существование двух возможных механизмов такой реакции. Один из них предполагает реакцию нормальных иммунокомпетентных клеток на изменившиеся собственные антигены (в частности, в результате комплексирования с экзогенными веществами), второй – реакцию изменившихся в результате соматических мутаций иммунокомпетентных клеток на нормальные аутоантигены. Нельзя исключить преобладающую роль одного из этих механизмов или их сочетания у конкретных больных. При достаточно большом количестве лимфоцитов, специфически sensibilizированных по отношению к суставным аутоантигенам, в синовиальной мембране начинается клинически значимое взаимодействие между ними и аутоантигенами, входящими в состав нормальных суставных тканей. В результате за счет прямого повреждающего действия sensibilizированных лимфоцитов и эффекта цитокинов развивается синовит, составляющий основное клинкоморфологическое проявление РА. Пока не ясно, какие именно компоненты суставных тканей обладают свойствами аутоантигенов в процессе развития РА, и насколько они специфичны

для данного заболевания. Многие авторы предполагают, что речь идет о некоем специфическом «артритогенном пептиде», входящем, возможно, в состав коллагена типа II и пока не идентифицированном. Основанием для такой гипотезы послужил следующий факт. Находящиеся на поверхности макрофагов молекулы гистосовместимости 2-го класса (HLA DR), представляющие антигенные пептиды Т-лимфоцитам, у большинства больных РА имеют общий участок из 8 аминокислот, пространственно выглядящий как своеобразный «паз» для представляемого пептида [22]. Далее возможны логическое допущение: если место связывания с антигенным пептидом у большинства больных РА однотипно, то и сам антигенный пептид должен быть однотипным. Структура предполагаемого пептида не расшифрована, и данная точка зрения пока остается гипотезой. Вполне вероятно, что артритогенных пептидов может быть несколько. В частности, совсем недавно в человеческом суставном хряще был идентифицирован белок YKL-39. Аутоантитела к нему обнаруживались в сыворотке у 8% больных РА, но не обнаруживались при системной красной волчанке и у здоровых лиц [25]. В то же время патогенное значение лимфоцитов, предположительно sensibilizированных к собственным тканям, при РА вряд ли вызывает сомнение. В этом смысле показательно, что относительно быстрое удаление из организма больших количеств лимфоцитов часто приводит к заметному клиническому улучшению даже у больных с наиболее тяжелыми и резистентными формами РА [23, 28]. Еще более доказательно, что внутрисуставное введение больному РА его собственных лимфоцитов вызывает яркое обострение артрита. На одной из экспериментальных моделей РА - адьювантном артрите крыс – показано, что артрит может быть вызван у здорового животного путем введения ему лимфоидных клеток от больной крысы [24, 29].

Из клинической практики хорошо известно, что РА нередко начинается в каком-либо одном суставе, но затем распространяется на другие, – по-видимому, за счет поступления sensibilizированных к собственным тканям лимфоцитов из первично пораженного сустава в общую циркуляцию, а из нее - в другие суставы. Естественно предположить, что быстрота пролиферации аутоsensibilizированных лимфоцитов и, соответственно, их общее

количество во многом определяют тяжесть болезни, поскольку от этого отчасти зависит вероятность поступления таких лимфоцитов в ранее непораженные суставы и последующего развития в них аутоиммунного воспаления. Не случайно, что большое количество пораженных суставов рассматривается как один из факторов, отягчающих прогноз РА.

В свете изложенной концепции «рождение» РА именно в XIX веке представляется весьма логичным. Именно в этом веке начинается и бурно прогрессирует химическая и, в том числе, фармацевтическая промышленность. Контакт человечества с новыми химическими веществами резко возрастает в процессе трудовой деятельности, а также за счет новых лекарственных средств, пищевых добавок и еще более – за счет загрязнения окружающей среды. Многие из этих веществ обладают способностью вступать в реакцию с компонентами живого организма и поэтому могут превратить нормальные компоненты тканей (в том числе суставных) в аутоантигены, способствуя развитию аутоиммунных заболеваний. Ряд чужеродных для человека химических веществ обладает антигенными свойствами и является постоянным стимулятором иммунной системы, вследствие чего ее клетки активно пролиферируют, и тем самым возрастает вероятность соматических мутаций и иммунных реакций против нормальных компонентов организма «хозяина». Таким образом, в XIX и особенно в XX веках создались условия для учащения аутоиммунных заболеваний, что наиболее заметно на примере РА, учитывая отмеченные выше особенности структуры суставов по сравнению с другими тканями организма. Особая склонность суставов к иммунным и аутоиммунным реакциям очевидна и с клинической точки зрения: с одной стороны, РА – самое частое аутоиммунное заболевание, с другой стороны, артриты являются одним из наиболее частых и характерных проявлений различных иммунопатологических и аутоиммунных болезней (системная красная волчанка, васкулиты, сывороточная болезнь и др.). Эти соображения объясняют существенно большую частоту РА в городах по сравнению с сельскими местностями.

В рамках изложенных представлений о патогенезе РА становится понятной также большая выраженность проявлений болезни в активно движущихся суставах. В таких сус-

тавах увеличивается трение соприкасающихся поверхностей и поступление в суставную полость микрочастиц хряща и синовиальной оболочки с последующей обработкой их макрофагами и расщеплением до потенциальных аутоантигенов (либо до веществ, которые становятся аутоантигенами после комплексования с экзогенными химическими соединениями, в том числе, бактериального происхождения). Кроме того, при активных движениях усиливаются кровоток и проницаемость в микроциркуляторном русле синовиальной мембраны, что облегчает поступление в ткани сустава чужеродных веществ и иммунокомпетентных клеток – лимфоцитов и макрофагов, которые усиливают уже существующую иммунную реакцию. Исходя из этих соображений, при обострении РА целесообразно временно ограничить нагрузку на пораженные суставы, сохранив физкультурные упражнения для других суставов. Не случайно многие пациенты отмечают значительное уменьшение артралгий только в результате госпитализации, еще до назначения активного лечения. Напротив, ряд физиотерапевтических и курортных процедур, увеличивающих кровоток в суставах, нередко вызывает обострение артрита. Следует также иметь в виду, что значительный объем движений в воспаленных суставах неизбежно усиливает болевые ощущения в них, что приводит к выделению в окончаниях чувствительных нервов синовиальной мембраны специфического вещества P, обладающего выраженным провоспалительным действием и увеличивающего тем самым проявления синовита [9].

Таким образом, сущностью ревматоидного процесса наиболее обоснованно следует считать развитие аутоиммунных реакций по отношению к компонентам собственных суставных тканей. Косвенным свидетельством неспецифичности первичных повреждающих воздействий является отсутствие доказательств роли какой-либо конкретной инфекции у больных РА, а также отсутствие в тканях суставов и в синовиальной жидкости так называемых неантигенов, не свойственных нормальным тканям. Воспалительная аутоиммунная реакция в синовиальной ткани высвобождает новые количества аутоантигенов, которые в свою очередь увеличивают активацию и пролиферацию аутоенсибилизованных Т-лимфоцитов, что приводит к хронизации и «самоподдержанию» воспалительного процесса. Важнейшей чертой

воспаления суставов при РА оказывается паннус – медленно, но агрессивно растущая грануляционная ткань, постепенно разрушающая суставной хрящ и субхондральную кость. Паннус состоит из пролиферирующих фибробластов, макрофагов и новообразованных сосудов. Предпосылкой для его развития может считаться еще одна из уже упоминавшихся особенностей суставов – большое количество фибробластов (синовиоцитов В) в синовиальной мембране. Начальным стимулом для пролиферации синовиальных фибробластов являются выделяемые Т-лимфоцитами и особенно макрофагами цитокины (прежде всего ФНО и ИЛ-1).

Изложенная концепция патогенеза РА позволяет создать более надежную базу для понимания современной терапии этого заболевания и для создания новых рациональных методов лечения. Так, установление важнейшей роли цитокинов в развитии болезни уже теперь привело к разработке и внедрению в клиническую практику принципиально нового направления – антицитокиновой терапии РА. Благодаря применению специфических антител, значительное клиническое улучшение было достигнуто при нейтрализации таких цитокинов как ФНО, ИЛ-1 и ИФН-гамма [3, 4, 8, 13, 15].

С современных позиций оказалось возможным по-новому трактовать механизм лечебного действия как классических, так и более поздних методов антиревматоидной терапии. В частности, предполагается, что в основе терапевтического эффекта солей золота при РА лежит взаимодействие этих препаратов с молекулами HLA 2-го класса (прежде всего, с молекулами HLA DR) на поверхности макрофагов, которые представляют антигенные или аутоантигенные пептиды Т-лимфоцитам. Полагают, что в результате подобного взаимодействия пространственная структура молекул HLA DR меняется таким образом, что они не могут адекватно представить аутоантигенный пептид рецептору Т-лимфоцита, в результате чего аутоиммунная реакция тормозится и, следовательно, тормозится также вызванный ею иммуновоспалительный ревматоидный процесс. В то же время в результате связывания препарата золота с молекулами HLA DR на поверхности макрофага создаются условия для того, чтобы макрофаги могли представить Т-лимфоцитам в качестве антигена само соединение золота, что приводит к соответствующей иммунной (аллергической) реакции. Вы-

сокая частота таких реакций при ауротерапии общеизвестна; при их развитии у больных РА в крови обнаруживались Т-лимфоциты, специфически активируемые препаратами золота. Концепция вытеснения «артритогенного пептида» из связи с HLA DR и замены его самим соединением золота хорошо объясняет казавшееся ранее парадоксальным значительное клиническое улучшение и даже ремиссию РА после возникновения у больных выраженных аллергических реакций при ауротерапии.

Более обоснованные объяснения с современных позиций могут получить также такие методы лечения ревматических заболеваний, как применение плацентарной крови и внутривенное введение больших доз человеческого иммуноглобулина. В сравнительно недавних работах было показано, что в плацентарной крови обнаружены антитела к HLA DR, которые должны подавлять иммунную реакцию за счет торможения взаимодействия макрофагов и Т-лимфоцитов, а в препаратах иммуноглобулина найдены антитела к ИФН-гамма, лечебный эффект которых был показан в специальных испытаниях.

Существенного пересмотра заслуживают суждения о значении и механизмах терапевтического влияния глюкокортикостероидов (ГКС) при лечении РА. До последнего времени они рассматривались лишь как наиболее эффективные противовоспалительные препараты, обладающие уникальным сочетанием выраженных и быстро проявляющихся иммунодепрессивных и собственно противовоспалительных свойств. При этом странным образом не обращалось внимание на то, что наличие установленного иммунодепрессивного действия у антиревматоидного препарата априорно может свидетельствовать о более глубоком (нежели только противовоспалительном) влиянии, а именно о его базисном эффекте. Более того, ГКС, как и нестероидные противовоспалительные препараты, в ревматологии считались в основном симптоматическими средствами и в этом смысле противопоставлялись базисным препаратам, которые за счет более глубокого патогенетического действия у ряда больных заметно тормозили ревматоидный процесс и, что особенно важно, замедляли суставную деструкцию. Последнее свойство, несмотря на то, что в клинической практике оно редко бывает ярко выраженным, является главным критерием базисного препарата. Наличие подобных

свойств у ГКС в течение нескольких десятилетий полностью отрицалось. Более того, способность ГКС, особенно в больших дозах, усиливать остеопороз приводила отдельных авторов к предположению о возможном усилении костной деструкции под влиянием ГКС. При таком подходе игнорировался тот факт, что костно-хрящевая деструкция при РА за счет растущего паннуса и возможное развитие остеопороза благодаря влиянию ГКС на костный метаболизм являются совершенно различными процессами. Лишь за последние годы, благодаря проведению контролируемых исследований, удалось показать, что небольшие дозы ГКС при их длительном назначении способны затормозить деструкцию суставного хряща и кости у больных РА [1, 2, 16]. Помимо угнетающего воздействия на Т-лимфоциты и тем самым на системный аутоиммунный процесс в целом, этот эффект, по-видимому, во многом определяется тормозящим влиянием ГКС на паннус. Хорошо известно, что ГКС тормозят пролиферацию как фибробластов и макрофагов, обладающих в структуре паннуса, так и вообще рост грануляционной ткани, к которой относится паннус. Одним из необходимых условий роста паннуса может считаться неангиогенез, т.е. развитие в его ткани кровеносных сосудов, которое происходит, в частности, под влиянием ряда цитокинов, в том числе, фактора роста, выделяемого сосудистым эндотелием (VEGF) [12, 17]. Тормозя активность этого цитокина, ГКС целенаправленно подавляют неангиогенез, а тем самым рост паннуса и прогрессирование суставной деструкции. Таким образом, наблюдавшееся в ряде исследований антидеструктивное действие ГКС при РА имеет серьезное научное обоснование, в связи с чем признание базисных антиревматоидных свойств у этой группы лекарственных средств представляется вполне обоснованным. Более подробно эта проблема рассматривалась нами отдельно [5, 6]. Одновременно следует заметить, что при использовании малых доз ГКС (5-10 мг преднизолона в день) увеличения остеопороза обычно не наблюдается [11, 14, 18, 27]. Одной из причин этого является уменьшение за счет ГКС воспалительной активности РА и тем самым уменьшение отрицательного влияния цитокинов и простагландинов на минеральную плотность кости. Кроме того, в результате развивающегося клинического улучшения пациенты начинают больше двигаться,

что способствует большей фиксации кальция в костях.

Для понимания механизмов лечебного эффекта ГКС у больных РА принципиальное значение имеет впервые установленный нами факт различного влияния этих препаратов на клинические проявления болезни и на деструкцию суставов. Так, в одном из исследований при сравнении двух больших групп больных оказалось, что длительное назначение ГКС не привело к достоверному уменьшению активности болезни по сравнению с применением НПВП, но прогрессирование хрящевой и костной деструкции в группе ГКС было существенно меньше [2]. В течение многих лет ревматологам было известно, что клиническое улучшение может сочетаться с прогрессированием деструкции суставов. Применительно к ГКС нам удалось показать, что возможна и противоположная ситуация (торможение суставной деструкции при отсутствии клинического улучшения), что ранее считалось невозможным. В связи с этим мы полагаем, что помимо признанных лечебных эффектов ГКС при РА (противовоспалительного и иммунодепрессивного), этим препаратам свойственен также самостоятельный антидеструктивный эффект, по крайней мере, частично не зависящий от двух первых. В основе различий этих трех направлений терапевтического влияния лежат, наиболее вероятно, не совпадающие воздействия на различные цитокины у разных больных. Противовоспалительный эффект ГКС наиболее очевидно связан с преимущественным тормозящим действием на ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-6, иммунодепрессивный – на ИФН-гамма и ИЛ-2, антидеструктивный – на VEGF и, возможно, другие факторы роста (фибробластический и тромбоцитарный). При этом имеют значение различия в преимущественном тормозящем влиянии на разные типы клеток – лимфоциты, макрофаги, фибробласты, эндотелий и др. Не удивительно поэтому, что у конкретного пациента можно отметить положительный эффект лечения по одному из направлений и отсутствие эффекта - по остальным. Естественно, что несовпадение клинического и антидеструктивного эффектов может встретиться не только при использовании ГКС. Совсем недавно было показано, что при назначении антител к ФНО торможение суставной деструкции отмечалось также у больных РА без признаков клинического улучшения [19].

Одной из важнейших задач ревматологии, которую предстоит решить в XXI-ом веке, является проблема лекарственной резистентности при РА. У многих пациентов такая резистентность развивается после периода клинического улучшения под влиянием конкретного препарата; подобное состояние определяют как вторичную неэффективность. В других случаях препарат не обнаруживает лечебного действия с самого начала своего применения. Актуальность проблемы определяется большим количеством больных РА, резистентных ко всем базисным препаратам. С течением времени резистентность возникает у большинства пациентов. Причины этого феномена не выяснены, хотя возможны вполне обоснованные и подкрепленные фактами предположения. Прежде всего, болезнь является биологически целесообразным феноменом, и поэтому сложившиеся патологические механизмы противодействуют влиянию лекарств. Одним из таких механизмов могут быть мутации в иммунокомпетентных клетках, которые являются «мишенями» большинства базисных препаратов. В результате мутаций чувствительность к препаратам утрачивается, и лечебный эффект последних прекращается. На примере препаратов, общих для онкологии и ревматологии, приведем некоторые доказанные механизмы, лежащие в основе резистентности к конкретным лекарственным средствам и возникшие в результате изменения активности ряда клеточных ферментов [30]:

снижение поступления препарата в клетку (метотрексат);

повышение инактивирования (азатиоприн, все алкилирующие препараты);

уменьшение активирования (азатиоприн, метотрексат);

усиление репарации клеток, поврежденных цитостатическими средствами (все алкилирующие препараты).

Еще более существенным механизмом нечувствительности к антиревматоидным препаратам может быть активирование гена множественной лекарственной резистентности, который кодирует образование в клетках специального гликопротеина Р (Pgp – от англоязычного P-glycoprotein) [21]. Это вещество играет роль насоса, который выбрасывает из клеток многие чужеродные вещества, в том числе лекарственные препараты. Важная роль Pgp в развитии резистентности болезни к применяемым ле-

карствам хорошо известна в онкологии. Выраженная экспрессия этого гликопротеина в клетках онкологических больных значительно снижает эффективность противоопухолевой терапии. В ревматологии эта концепция пока не получила применения, несмотря на то, что для лечения больных РА в качестве базисных средств почти полвека применяется ряд препаратов, используемых и в онкологии. Специального изучения конкретных механизмов лекарственной резистентности при РА до последнего времени практически не проводилось, хотя очевидно, что резистентность к антиревматическим лекарственным средствам является одним из важнейших факторов общего прогноза болезни.

Первые немногочисленные исследования, проведенные нашей сотрудницей И.Р.Колосовой, обнаружили значительное нарастание экспрессии Pgp в клетках больных РА. Возможно, что этот феномен является клинически невыгодной, но биологически целесообразной реакцией организма на поступление чужеродного химического вещества (метотрексата, циклоспорина, сульфасалазина и т.п.). Клетки организма пациента, в том числе реагирующие с собственными тканями иммунокомпетентные клетки и клетки паннуса, стремятся “выбросить” эти вещества, нарушающие их функционирование, несмотря на то, что для организма в целом такое функционирование может быть вредным.

Попадание в организм чужеродных веществ, по-видимому, активирует ген множественной лекарственной резистентности и, соответственно, экспрессию в клетках Pgp. Поскольку «выбрасывающая» функция данного гликопротеина неспецифична, то очевидно, что одно лекарство, активировавшее Pgp, может создать резистентность по отношению к ряду других препаратов. Возможно, что именно это обстоятельство лежит в основе увеличения числа больных РА, не чувствительных к большинству или всем базисным препаратам. Не исключено, что в этом заключается также одна из основных причин невысокой эффективности комбинаций базисных препаратов. Участием Pgp может быть объяснена и вторичная неэффективность какого-либо одного конкретного базисного средства: для активирования Pgp требуется определенное время, и после того, как его экспрессия достигнет достаточного уровня, полученный ранее лечебный эффект начнет утрачиваться.

Мы полагаем, что целенаправленное изучение лекарственной резистентности и поиск способов ее преодоления у больных РА представляют собой важный резерв антиревматической терапии. Вместе с совершенствовани-

ем представлений об общих и частных закономерностях патогенеза РА разработка этого направления исследований может привести к принципиально новым успехам современной ревматологии.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Гусев Д.Е. Влияние глюкокортикостероидов на прогрессирование ревматоидного артрита. Автореферат канд. дисс. М., 1997, 29.
2. Гусев Д.Е., Сигидин Я.А. К характеристике влияния кортикостероидов на деструкцию суставов при ревматоидном артрите. *Клин. ревматол.*, 1996, 1, 29-32.
3. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Скуркович С.В., Скуркович Б.С. Новые направления в антицитокиновой терапии ревматоидного артрита (первый опыт использования антиинтерферонов). *Клин. ревматол.*, 1997, 3, 9-16.
4. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Скуркович С.В., Скуркович Б.С. Новые подходы к биологической иммуномодулирующей терапии ревматоидного артрита: нейтрализация основных цитокинов. *Тер. архив*, 1998, 5, 32-37.
5. Сигидин Я.А., Лукина Г.В., Гусев Д.Е. О базисных свойствах глюкокортикостероидов при ревматоидном артрите. *Клин. фармакол. и тер.*, 2000, 1, 55-57.
6. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Базисная (патогенетическая) терапия ревматоидного артрита. М., 2000, 100.
7. Beighton R., Solomon L., Valkenburg H.A. Rheumatoid arthritis in a rural South African Negro population. *Ann. Rheum. Dis.*, 1975, 34, 136.
8. Bresnihan B. Treatment of rheumatoid arthritis with interleukin 1 receptor antagonist. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999, 58, suppl. 1, 96-98.
9. Cutolo M., Straub R.H. Recent aspects of gonadal hormone and neurotransmitter interactions with synovial and immune cells: implications in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 657-661.
10. Elliott M.J., Maini R.N., Feldmann M. et al. Randomised double blind comparison of a chimaeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alfa (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1994, 344, 1105-1110.
11. Felder M., Rueggsegger P. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Internat.*, 1991, 11, 41-44.
12. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J. Molec. Med.*, 1999, 77, 527-543.
13. Garrison L., McDonnell N.D. Etanercept: therapeutic use in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999, 58, suppl.1, 165-169.
14. Gough A., Lilley J., Eyre S. et al. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis occurs early and relates to disease activity. *Lancet*, 1994, 344, 23-27.
15. Harriman G., Harper L.K., Schaible T.F. Summary of clinical trials in rheumatoid arthritis using infliximab, an anti-TNF alfa treatment. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999, 58, suppl.1, 61-64.
16. Kirwan J.B. and ARC Low Dose Corticosteroid Group. Radiological progression in rheumatoid arthritis during a randomised controlled trial of prednisolone. *Rheumatol. in Europe*, 1995, 24, suppl. 3, 223.
17. Koch A.E. The role of angiogenesis in rheumatoid arthritis: recent developments. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, suppl. 1, 65-71.
18. Leboff M.S., Wade J., Mackowiak S. et al. Low doses prednisone does not affect calcium homeostasis or bone density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1991, 18, 339-344.
19. Lipsky P.E. Rheumatoid arthritis: new approaches for the new century. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, suppl. 1, 5.
20. Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alfa monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41, 1552-1563.
21. Moscow J.A., Cowan K.H. Multidrug resistance. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1988, 80, 14-20.
22. Nepom G.T. HLA-DR4 and rheumatoid arthritis. In: Wolfe F., Pincus T. (eds). *Rheumatoid arthritis*. Marcel Dekker, Inc; NY-Basel-Hong Kong, 1994, 115-129.
23. Paulus H.E., Machleder H.J., Peter J.B. Clinical improvement of rheumatoid arthritis during prolonged thoracic duct lymphocyte drainage. *Arthr. Rheum.*, 1973, 16, 562.
24. Pearson C.M. Transfer of adjuvant arthritis by means of lymph node or spleen cells. *J. Belg. Rheumatol. Med. Phys.*, 1969, 24, 150.
25. Sekine T., Masuko-Hongo K., Matsui T. et al. Recognition of YKL-39, a human cartilage related protein, as a target antigen in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001, 60, 49-54.
26. Solomon L., Robin C., Valkenburg H.A. Rheumatoid arthritis in an urban South African Negro population. *Ann. Rheum. Dis.*, 1975, 34, 128.
27. Verstraeten A., Dequecker J. Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1986, 45, 852-857.
28. Wegelius O., Laire W., Lindstrom B., Klockars M. Fistula of thoracic duct as immunosuppressive treatment in rheumatoid arthritis. *Acta Med. Scand.*, 1970, 187, 539.
29. Whitehouse M.W., Whitehouse D.J., Pearson C.M. Passive transfer of adjuvant-induced arthritis and allergic encephalomyelitis in rats using thoracic duct lymphocytes. *Nature*, 1969, 224, 1322.
30. Yarbo J.W. The scientific basis of cancer chemotherapy. In: Perry M.C. (ed.) *The chemotherapy source book*, 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1996, 3-18.