

- toid arthritis. Correspondence: /N. Engl. J. Med., 1995, 333, 1569-1570.
4. Joint Committee of the Medical Research Council and the Nuffield Foundation: A comparison of prednisolone with aspirin or other analgesics in the treatment of rheumatoid arthritis. /Ann. Rheum. Dis., 1959, 18, 173-187.
5. Kirwan J.R. Arthritis and Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis N. Engl. J. Med., 1995, 333, 142-146.

Summary

Aim of study: Control of possible antidestructive effect of low doses of corticosteroids (CS) on the background of basic therapy of rheumatoid arthritis (RA) by methotrexate (MT).

Materials and methods: Preliminary results from 38 out of planned 80 patients (all females) aged 23-68 and disease duration from 0.5 to 20 years with reliable RA (ARA criteria, 1987) observed during a year. Exclusion criteria for the study were: ulceral disease of stomach or duodenum and patients with IV radiological stage of the disease. Patients were divided into 2 groups: 1st group included 19 pts who had MT and CS in dosage of 10 mg/day and the 2nd - 19 pts having as the basic therapy only MT. Taking NSAID was allowed in both groups. To assess therapeutic effect clinical, laboratory and radiological indices were used.

Results: In the 1st group 5 out of 19 pts demonstrated decrease of Larsen index mainly on account of the decrease or disappearing of cystic clearings and of periarticular osteoporosis. In the 2nd group such decrease was observed only in one patient. But Larsen index decrease did not correlate with expected disappearing of erosions, growing of erosions in both groups practically did not differ (2.0 and 2.4 correspondingly).

Conclusion: Low doses of corticosteroids taken by RA pts in combination with MT promote the regression of bone-cartilage destruction assessed by Larsen index.

Key words: Rheumatoid arthritis, corticosteroids, Methotrexate.

Поступила 20.09.1999

УДК 616. 72-002. 77-097: 616.72

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПОНЕНТОВ КЛАССИЧЕСКОГО ПУТИ АКТИВАЦИИ КОМПЛЕМЕНТА И ПОРАЖЕНИЕ СУСТАВОВ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ.

Д.В.Горячев, Т.В.Лебедева

Институт ревматологии РАМН, Москва.

Резюме.

Выяснялась взаимосвязь функциональной активности компонентов классического пути комплемента с рентгенологической стадией РА и активностью поражения суставов. Обследован 31 больной с достоверным диагнозом РА (ARA 1987). Количество C3, C4 оценивалось методом радиальной иммунодиффузии, функциональная активность (ФА) компонентов системы комплемента C1q, C1-C5, CН50 в микрогемолитических системах. Обнаружена высокая корреляция ФА C1q, C2, C3, C4 компонентов комплемента (КК) с рентгенологической стадией заболевания (Spearman correlation: $0,38 < R < 0,7$ [$10^{-5} < p < 0,03$]). Взаимосвязь носила прямой характер. Высокая ФА классического пути активации КК сопутствовала более выраженному деструктивному процессу в суставах. Корреляции с концентрацией C3 и C4 компонентов комплемента не была значимой. Обнаруженная закономерность предполагает участие классического пути активации комплемента в деструктивном процессе при РА, что может быть связано как с изначально более высокой активностью классического пути активации комплемента у больных с выраженной деструкцией суставов, так и с возможным феноменом локального

потребления комплемента в начальных стадиях деструктивного процесса. Полученные данные требуют дальнейшего изучения и уточнения.

Ключевые слова: Ревматоидный артрит, комплемент, рентгенологическая стадия.

Разрушение костной и хрящевой ткани при ревматоидном артрите (РА) представляет собой сложный процесс, в котором участвуют различные механизмы. В настоящий момент основная роль в деструкции суставов отводится клеточному иммунитету и неиммунным механизмам [3]. По современным данным значение факторов гуморального иммунитета в этом процессе ограничено, однако их участие продолжает рассматриваться в патогенезе воспалительного процесса, и система комплемента считается одной из ведущих в поддержании синовита при РА [2, 5]. Обнаружено, что повреждение клеток синовиальной оболочки при РА, в отличие от дегенеративного поражения суставов, происходит в основном за счет действия мембраноатакующего комплекса активированного классического путем. При этом отсутствует экспрессия синовиоцитами и эндотелиоцитами сосудов синовиальной оболочки протектина (CD59), способного предотвращать зависимый от комплемента лизис клеток [7].

Целью работы явилось выяснение взаимосвязи функциональной активности компонентов классического пути комплемента сыворотки крови с интенсивностью суставного синдрома и рентгенологической стадией РА.

Методы исследования.

Обследован 31 больной в возрасте от 18 до 60 лет с достоверным диагнозом РА (ARA 1987), умеренной активностью заболевания, средней продолжительностью болезни 4,51 года. У 11 больных была II стадия заболевания, у 8 - III, у 12 - IV. 23 пациента были позитивны по ревматоидному фактору. У 18 больных имелись системные признаки ревматоидного артрита: ревматоидные узелки (9), кожные проявления васкулита (4).

Количество C3, C4 компонентов комплемента оценивалось методом радиальной имму-

нодиффузии по Манчини, функциональная активность компонентов (ФА) системы комплемента-C1q, C1-C5 - определялась в микрогемолитических системах с дефицитом одного из компонентов комплемента по лизису сенсibilизированных эритроцитов барана [1].

Обсчет проводился с использованием метода ранговой корреляции Спирмена и χ^2 в программе Statistica 5.0 (StatSoft "1995).

Результаты.

Функциональная активность компонентов комплемента больных РА достоверно не отличалась от показателей доноров (20 человек), за исключением повышения функциональной активности C5 компонента (таблица 1).

При оценке концентрации C3, C4 компонентов комплемента отмечено повышение концентрации C3 у больных РА по сравнению с донорами ($1,08 \pm 0,06$ мг/л и $0,89 \pm 1,12$ мг/л соответственно; $p < 0,05$, t - тест).

Обнаружена высокая корреляция ФА C1, C2, C3, C4 компонентов комплемента с рентгенологической стадией заболевания. Взаимосвязь

Таблица 1.
Функциональная активность компонентов комплемента у больных РА и доноров.

Компонент комплемента	ФАКК больные РА (M±m) (n=31)	ФАКК доноры (M±m) (n=20)
C1q	5,48±0,36	5,0±0,62
C1	4,38±0,47	4,5±0,59
C2	4,14±0,36	4,1±1,02
C3*	3,89±0,39	4,14±0,78
C4	3,95±0,41	4,07±0,81
C5*	5,31±0,31	4,6±0,82

*- достоверное отличие значений по t-тесту ($p < 0,05$)

носила прямой характер. Таким образом, высокая ФА классического пути сопутствовала более выраженному деструктивному процессу в суставах. Корреляция с концентрацией C3 и C4 компонентов комплемента не была значимой.

Как видим, рентгенологическая стадия наиболее четко была связана с ФА C3 компонента комплемента и зависимость носила практически линейный характер (Рис. 1). Связи функциональной активности C1q, C5, с рентгено-

логической стадией обнаружено не было.

Функциональная активность $C1q$ ($r_s = -0,359$; $p = 0,004$) и $C2$ ($r_s = -0,463$, $p = 0,008$) снижалась с увеличением индекса Ричи. Обратная корреляция наблюдалась так же между числом болезненных суставов (ЧБС) и функциональной активностью $C2$ ($r_s = -0,289$, $p = 0,022$). То есть низкая функциональная активность $C2$ соответствует более выраженному воспалительному процессу

го артрита [8] - IgA -РФ - сопутствует высокой функциональной активности компонентов комплемента сыворотки крови.

Обсуждение.

В первых работах были подтверждены факты повышения концентрации $C3$ компонента комплемента при РА [5]. Вместе с тем имелись данные о снижении концентрации компонентов классического пути комплемента при РА

Зависимость функциональной активности $C3$ от рентгенологической стадии ревматоидного артрита
 $Mean = 1,658 + 1,061 * x + eps$

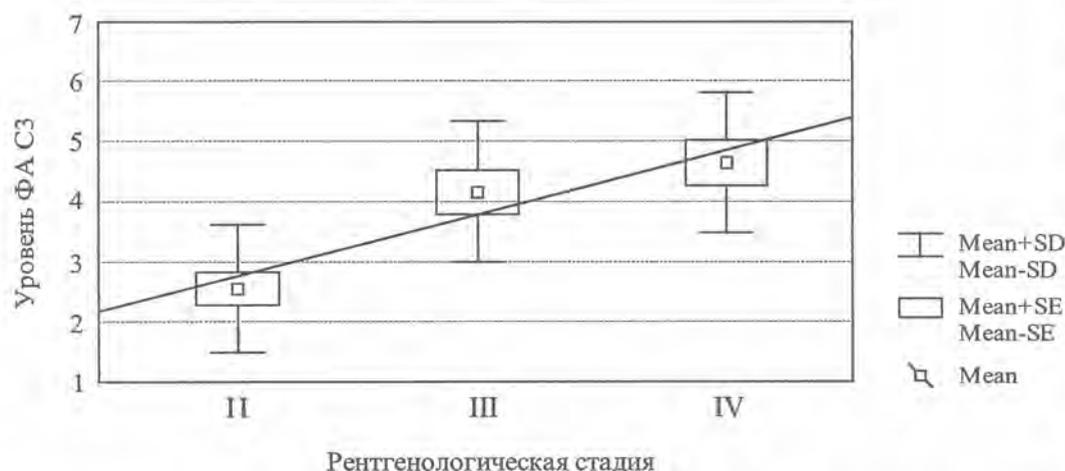


Рисунок 1

с вторичным васкулитом [9].

Данные о повышении функциональной активности компонентов классического пути комплемента при РА приводились многими авторами, при этом обнаруживалась взаимосвязь с воспалительной активностью заболевания [5]. Одним из механизмов активации

в суставах у больных РА при отсутствии выраженных деструктивных явлений, отмечаемых при рентгенологическом исследовании. При меньшей степени статистической значимости подобный феномен обнаружен по отношению функциональной активности $C1q$ и $C3$ компонентов комплемента и числом болезненных суставов. Низкая концентрация $C3$ сопутствовала высокому баллу визуальной аналоговой шкалы боли ($r_s = -0,547$, $p = 0,015$). Видимо локальные воспалительные процессы в суставах при инициации деструктивных явлений характеризуются мощным потреблением компонентов классического пути активации комплемента, теряя свое значение при выраженных стадиях деструкции сустава.

Концентрация $C4$ снижалась при высокой СОЭ ($r_s = -0,492$, $p = 0,032$).

Концентрация IgA -РФ коррелировала с функциональной активностью $C1q$ ($r_s = 0,562$, $p = 0,045$), а в группе с наличием IgA -РФ функциональная активность $C3$ и $C4$ были достоверно выше ($p = 0,027$ и $p = 0,038$, по Манну-Уитни, соответственно). Таким образом, считающийся маркером неблагоприятного течения ревматоидно-

считается связывание СРБ с $C1q$ [11]. В нашей работе подобной взаимосвязи не выявлено.

В представленном исследовании данных, свидетельствующих о достоверном повышении ФА компонентов классического пути комплемента в сыворотке у больных РА, не получено, однако тенденция увеличения ФА компонентов классического пути активации комплемента прослеживалась. Только повышение ФА $C5$ было статистически достоверным, ФА которого зависит как от активности классического, так и альтернативного путей комплемента и строго говоря не может свидетельствовать о повышении активности классического пути комплемента.

Обнаруженная связь ФА компонентов комплемента сыворотки и рентгенологической стадии поражения суставов свидетельствует об участии классического пути активации комплемента в деструктивном процессе при РА. Механизм может быть связан как с изначально более высокой активностью классического пути активации комплемента у больных с выраженной деструкцией суставов, так и с возможным феноменом локального потребления комплемента в начальных стадиях деструктивного процесса.

Отсутствие взаимосвязи концентрации C3 и C4 с рентгенологической стадией заболевания противоречит последнему предположению и может быть обусловлено существованием различных функциональных форм компонентов, например, C4 компонента комплемента [6]. Считается, что терапевтический эффект внутривенного иммуноглобулина при РА связан с подавлением активности классического пути комплемента, как за счет снижения синтеза C3 и C4 так и падения ФА остальных компонентов [10].

Использование факторов, ингибирующих активность системы комплемента находит применение в терапии иммунокомплексных заболеваний. Например, существуют данные о выраженном терапевтическом влиянии рекомбинантных факторов: DAF (Decay Accelerating Factor), CR1, блокирующих образование C3-конвертазы, при реперфузионных поражениях, посттрансплантационных нарушениях, васкулитах [4]. Вероятно действие на ФА компонентов комплемента может явиться одним из важных механизмов предупреждения деструктивного процесса в суставах при РА.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Козлов Л.В., Агеев В.П., Сизой М.Н. и др. Клиническая медицина - 1991, 3, 60-63.
2. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М-СИТИ, Москва, 1996, с 345.
3. Ревматические болезни. Под редакцией Насоновой В.А., Бунчука Н.В. М. "Медицина" - 1997, с. 260-261.
4. Asghar S. Pharmacological manipulation of the complement system in human diseases. Amsterdam, Academisch Medisch Centrum, Universiti of Amsterdam. Internet-Address: Therapeutic uses of high molecular weight inhibitors of complement. Received 12/08/96; On-line 03/01/96.
5. Geissler N., Kemper A., Krapf E. Demonstration and differentiation of circulating immune complexes in chronic inflammatory rheumatic diseases using a semiautomated PEG-precipitation laser nephelometer test. Z. Rheumatol, 1985, 44(2), 57-63.
6. Hebert L.A. The erythrocyte immune-complex glomerulonephritis connection in man. Kidney International, 1987, 31, 877-85.
7. Konttinen Y.T., Ceponis A., Men S., Vuorikoski A. Complement in acute and chronic arthritides: assessment of C3c, C9, and protectin (CD59) in synovial membrane. Ann Rheum Dis 1996, 55, 888-894.
8. Pai S., Pai L., Birkenfeld R. Correlation of serum IgA rheumatoid factor levels with disease severity in rheumatoid arthritis. Scand. J. Rheumatol 1998, 27(4), 252-6.
9. Schroder F., Zuener R.A., Schroder J.O., Euler H.H. Komplementproteinr C3, C3d und C4 imter der Behandlung mit mtravenosen Immunglobulinen bei Dermato - und Polimiositis.
10. Tomooka K. Serum complement levels in patients with rheumatoid arthritis and vasculitis. Fukuoka Igaku Zasshi. 1989,10, 80(10): 456-66.
11. Vaith P., Prasauskas V., Potempa L.A., Peter H.H. Complement activation by C-reactive protein on the Hep-2 cell substrate. Int. Arch. Allergy. Immunol, 1996, 111, 407-417.

Summary.

A relationship between X - ray joints changes and functional activity of classical pathway complement components in RA was investigated. 31 patients with the moderate activity of RA (ARA 1987) have been examined. Disease duration was 4,51year±3,84 (SD). X-ray stage was estimated by Steinbrocker (I-II-III-IV). 11 patients were in II stage, 8 in III stage, 12 in IV-stage. Concentration of C3 and C4 components have been evaluated by radial immunodiffusion, functional activity of complement components (Clq, C1-C5) - using a microhemolitical systems. High correlation values between functional activity C1-C4 complement components and X-ray stage of disease were obtained (Spearman correlation: 0,38<R<0,7 [10⁻⁵<p<0,03]). Thereby high FA of classical pathway complement components is associated with severe joints destruction. Correlation of C3, C4 concentration was not significant.

This fact can be resulting from the phenomenon that complement classical pathway take part in joints destruction in RA. The feature of relationship can be ascribed to both primary high FA of complement classical pathway in patients with severe joints destruction and local consumption of complement at early stage of joints destruction.

Key words: *rheumatoid arthritis, complement, X-ray stage.*