

## ФАГОЦИТАРНЫЕ РЕАКЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ В КЛИНИКЕ И ПАТОГЕНЕЗЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

И. Г. Салихов

*Кафедра внутренних болезней № 1 (зав.— проф. И. Г. Салихов)  
Казанского медицинского института*

Воспаление, лежащее в основе ревматоидного артрита (РА), являясь многокомпонентным и многоэтапным процессом, по существу определяет клинический полиморфизм заболевания. Анализ литературных данных о функциональном состоянии нейтрофилов как клеток-эффекторов ревматоидного воспаления, об участии полиморфноядерных лейкоцитов в формировании клинической картины заболевания затруднителен: они немногочисленны, противоречивы и редко содержат выводы прикладного значения. Нет единого мнения и о характере хемотаксической, фагоцитарной и бактерицидной функций нейтрофилов. К тому же функциональное состояние нейтрофилов крови, синовиальной жидкости и сопряженных с ними явлений представляет на сегодня недостаточно изученный аспект патогенеза и клиники ревматоидного артрита.

Цель настоящего исследования — оценить роль и значение нейтрофилов в патогенезе ревматоидного воспаления, охарактеризовать клинические эффекты, связанные с фагоцитарными реакциями воспаления и разработать на этой основе подход к совершенствованию дифференцированной терапии ревматоидного артрита.

Было обследовано 197 человек: 117 больных РА, 30 больных остеоартрозом и 50 здоровых лиц. Для диагностики РА использовали критерии АРА, согласно которой у всех обследованных диагностирован достоверный и определенный РА. Среди больных преобладали женщины (79,6%). Возраст пациентов колебался от 15 до 68 лет. Давность заболевания более года была у 84,5% обследованных. По клинической характеристике это были больные преимущественно серопозитивные (70,2%), с умеренной и высокой активностью (81,7%), в 3—4 рентгенологической стадии (62%). У 22,4% обследованных выявлены внеуставные проявления болезни.

При изучении лейкотаксиса в очаге асептического воспаления выявлен ряд особенностей клеточной кооперации у больных РА, которые классифицированы нами как 3 типа миграционной активности лейкоцитов. I тип (нормальный) — миграция клеток практически соответствует таковой у здоровых лиц. II тип (моноцитарный) характеризуется преобладанием моноцитов на всех сроках исследования. III тип (нейтрофильный) — преобладанием в течение всей реакции асептического воспаления нейтрофилов.

Клеточные фазы воспаления характеризуются закономерной сменой нейтрофильной реакции на моноцитарную [1]. Нарушения миграции различных клеточных популяций у больных РА выражают существующие различия в патогенетических механизмах развития ревматоидного воспаления.

Выделенные типы миграционной активности лейкоцитов довольно четко отражают и клинические особенности течения РА. Так, при I типе чаще наблюдается «классический» вариант течения, при II — констатированы высокая степень активности, частые системные проявления; для нейтрофильного типа миграции (III) более типичны острое и подострое начало заболевания, преобладание экссудативных явлений в суставах над пролиферативными, II—III степень активности процесса.

Таким образом, клеточная реакция в «кожном окне» отражает характер течения и направленность воспалительного процесса, соответствующие им клинические особенности течения ревматоидного артрита.

Использование в очаге асептической воспалительной реакции в качестве хемотрактантов аутоыворотки и синовиальной жидкости позволило выявить некоторые особенности функционирования нейтрофилов при РА. Так, отмечено значительное снижение хемотаксической активности, кислород-

зависимого метаболизма нейтрофилов и готовность их к завершённому фагоцитозу по сравнению с таковыми в контрольной группе и у больных остеоартрозом. Естественен вопрос о первичности или вторичности нейтрофильных гранулоцитопатий — связаны ли они с дефектами клеток (изменение рецепторного аппарата клеточной мембраны, его частичной блокады) или с гуморальными факторами сыворотки крови? Возможность блокады рецепторзависимых реакций нейтрофилов циркулирующими иммунными комплексами была исключена при исследовании уровня фиксации иммуноглобулинов на нейтрофилах больных РА и здоровых лиц (соответственно  $11,5 \pm 0,8$  и  $10,3 \pm 0,6$  клеток;  $P > 0,05$ ). Однако лейкотаксис у больных РА в ответ на аутосыворотку, прогретую до  $80^\circ\text{C}$ , возрос до  $43545 \pm 1987$  клеток через 24 часа, в то время как у здоровых составил через то же время  $14255 \pm 1658$  ( $P < 0,05$ ). По-видимому, речь может идти лишь о наличии у больных РА вторичных нейтрофильных гранулоцитопатий.

Важным с клинических позиций является оценка функциональной активности нейтрофилов к стимулирующим воздействиям препаратами иммуноотропного действия. Получаемая при этом информация может стать одним из решающих аргументов при рассмотрении вопроса о целесообразности введения их в общепринятые схемы лечения.

При РА наблюдается дифференцированная чувствительность нейтрофилов к дополнительной стимуляции проспидином в НСТ-тесте — нормальный, недефференцированный и проспидинчувствительный тип ответа. Корреляция проспидинчувствительной реакции с клиническими особенностями заболевания — преимущественно острое начало, III степень активности процесса, гиперактивация иммунной системы — является показателем если не специфичности, то, по крайней мере, избирательности этой реакции при иммунокомплексной патологии, способной отражать в известной мере изменения иммунологического гомеостаза. Высокий ответ на проспидин свидетельствует, что у больных этой группы нейтрофилы находятся в ином состоянии реактивности. Способность нейтрофилов больных РА дифференцирован-

но отвечать на воздействие иммунотропными препаратами может рассматриваться и как их функциональная гетерогенность. Значимостю полученных данных состоит в определении подходов к включению проспидина в комплекс терапевтических воздействий при РА. Наибольший клинический эффект от назначения проспидина, наряду с выраженной динамикой лабораторных показателей, наблюдается у больных РА преимущественно III степени активности, с проспидинчувствительным типом ответа нейтрофилов, повышением уровня иммуноглобулинов.

Нашими исследованиями установлена повышенная экспрессия IgG- и СЗв-рецепторов нейтрофилов больных РА к иммунным субстратам, наряду с увеличением их количества в адгезивных реакциях, по сравнению с таковой у здоровых людей. Она коррелирует с активностью процесса. Взаимосвязь уровней специфической адгезии нейтрофилов с остротой воспаления обусловлена высоким уровнем адгезии нейтрофилов к иммунным субстратам, что создаёт предпосылку реализации их флогогенного потенциала.

Наиболее высокие значения адгезии нейтрофилов были отмечены у больных РА с системными проявлениями. При сравнительной оценке клеточного состава очага асептического воспаления и специфической адгезии выявлено, что у больных с максимальными величинами адгезии наблюдается II тип миграционной активности нейтрофилов. Постоянной клеточной клинической особенностью этих групп были системные проявления. Поэтому возникло предположение об отражении этими показателями вовлечения в процесс сосудистой системы. При гистологическом исследовании кожно-мышечного лоскута обнаружено, что наиболее высокие параметры специфической адгезии нейтрофилов регистрировались у больных с выраженной периваскулярной инфильтрацией лимфоидно-макрофагального характера и у больных с продуктивными периваскулярными реакциями с участием фибробластов. Следовательно, гиперадгезивность нейтрофилов к специфическим субстратам является одним из признаков ревматоидного васкулита. Здесь же лежит объяснение обнаруженному повышению активности 5'-нуклеотида-

зы как маркера процессов клеточной (эндотелия) деструкции у больных РА с системными проявлениями.

С точки зрения клинициста важны и пути коррекции гипераггезивности нейтрофилов. Нами показано, что одним из методов воздействия на рецепторный аппарат нейтрофилов является пульсотерапия метипредом, сопровождающаяся быстрым подавлением гипераггезивных реакций нейтрофилов. Этот эффект глюкокортикоидов связан с ингибированием ими IgG- и C3b-зависимых фагоцитарных функций нейтрофилов [2].

Результаты исследования показывают, что нейтрофилы при РА характеризуются особым функциональным состоянием, повышенной готовностью этих клеток к реализации своих миграционных, биоагрессивных, адгезивных и рецепторных реакций при отсутствии дефектов в их акцепторных и эффекторных свойствах.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дуглас С. Д., Куп П. Г. Исследование фагоцитов в клинической практике.— М., 1983.
2. Forslid I., Hed I.//Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.— 1987.— Vol. 84.— P. 345—350.

Поступила 17.01.94.

УДК 616.45—001.1/3—02:616.36:616.255.3—008.13

## ХАРАКТЕР И МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПЕЧЕНОЧНЫХ МАКРОФАГОВ ПОСЛЕ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА ОРГАНИЗМ

Г. М. Харин

*Кафедра судебной медицины (зав.— проф. Г. М. Харин)  
Казанского медицинского института*

Общеизвестно, что устойчивость организма к шокогенным повреждениям в значительной степени обусловлена функциональным состоянием системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ), или ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) в ее традиционном понимании. Согласно многочисленным литературным данным, снижение неспецифической резистентности организма при шоке находится в прямой связи с угнетением фагоцитарной активности РЭС, приводя к необратимости постагрессивных состояний. Особая роль при этом отводится деятельности такого важного составного компонента СМФ, каким является клетка Купфера или звездчатый ретикулоэндотелиоцит (ЗР) печени.

Наши исследования по изучению роли печени в пато- и танатогенезе травматической и ожоговой болезни позволили следующим образом охарактеризовать ряд аспектов этой проблемы. После тяжелой механической и термической травмы развитие шокового процесса сопровождается практически однотипным снижением фагоцитарной функции печени, зависящим не столько от этиологических особенностей повреждения, сколько от тяжести постагрессивных состояний. Максимальное подавление погло-

тельной способности РЭС наблюдалось на высоте торпидной фазы травматического и ожогового шока, когда отмечалась и наибольшая летальность подопытных животных. При 6-часовой давности травматического шока по Кеннону и спустя 12 часов после термического ожога IIIб — IV степени на площади около 20% поверхности тела период полувыведения частиц желатинизированной туши из кровотока ( $T_{1/2}$ ) удлинялся более чем вдвое.

Результаты наших исследований [2, 6] подтвердили взгляды ряда авторов, считающих, что одной из причин депрессии РЭС при шоке является нарушение микроциркуляторного кровотока в печени. При этом венозно-капиллярная гиперемия центральных отделов с явлениями стаза и агрегацией эритроцитов имеет относительно менее неблагоприятные последствия по сравнению с резким малокровием органа, сопровождающимся падением и опустошением синусоидов на всем их протяжении. Уменьшение количества функционирующих капилляров и снижение перфузии печеночной ткани кровью закономерно приводили к деструкции ЗР, весьма чувствительных к гипоксии, с разрушением мембранного компонента клеток и рецепторного аппарата на их поверх-