

Е.Б.Комарова<sup>1</sup>  
А.Б.Куриный<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

<sup>2</sup> Луганская областная клиническая больница, Луганск

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, синовиальная оболочка, пролиферация, ангиогенез, гиперплазия ворсин.

Надійшла: 07.09.2013

Прийнята: 19.10.2013

УДК 611-018.2:616.72-002.77

## МОРФОСТРУКТУРА СИНОВИАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

*Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Оптимизация методов лечения и диагностики заболеваний внутренних органов, оценка их эффективности» (номер государственной регистрации 0111U006069).*

**Реферат.** Цель – изучить особенности морфологии синовиальной оболочки в зависимости от длительности ревматоидного артрита. Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю вошли 10 пациентов с длительностью ревматоидного артрита до 2-х лет; 2-ю группу составили 11 пациентов с длительностью РА от 2-х до 8 лет. Верификация диагноза проведена согласно критериям ACR/EULAR, 2010. Пациентам произведено артроскопическое исследование коленного сустава с биопсией и последующим гистологическим анализом. В 1-ой группе пациентов наиболее часто отмечались морфологические признаки ангиогенеза, очаговой лимфоидной инфильтрации и отека синовиальной оболочки, что может свидетельствовать о преобладании процессов иммунного воспаления и ангиогенеза на ранних стадиях патогенеза. Во 2-ой группе чаще наблюдались признаки выраженной пролиферации синовиоцитов (более 6 слоев), гиперплазии ворсин, диффузной лимфоидной инфильтрации и мукоидного набухания, что в свою очередь подтверждает данные о превалировании процессов пролиферации и дезорганизации соединительной ткани на более поздних этапах патогенеза ревматоидного артрита. Полученные данные позволяют разработать дифференцированный подход к комплексному лечению ревматоидного артрита при различной длительности заболевания.

**Morphologia.** – 2013. – Т. VII, № 3. – С. 65-69.

© Е.Б.Комарова, А.Б.Куриный, 2013

✉ elbelcom@ua.fm

**Komarova E.B., Kurinnyi A.B. The morphological structure of the synovial membrane in rheumatoid arthritis.**

**ABSTRACT. Background.** Rheumatoid arthritis - an autoimmune disease which is characterized by inflammatory and proliferative processes in the synovium; a few studies have shown that there are significant differences in the structure of synovium at different stages of rheumatoid arthritis, but further investigation is needed to detail this data. **Objective.** To study the morphology of the synovial membrane, depending on the duration of rheumatoid arthritis. **Methods.** Patients were divided into 2 groups: the first included 10 patients with rheumatoid arthritis lasting up to 2 years (12,85±7,61 months), 2nd group consisted of 11 patients with RA duration from 2 to 8 years (5,8±1,8 years). Verification of the diagnosis was performed according to the ACR/EULAR, 2010 criteria. Patients underwent arthroscopic examination with biopsy and subsequent histological analysis. **Results.** In patients of the 1<sup>st</sup> group the signs of angiogenesis, focal lymphoid infiltration and edema of the synovial membrane were most frequently seen, that may indicate a predominance of immune inflammatory processes and neo-angiogenesis at early stages of pathogenesis. In patients of the 2<sup>nd</sup> group the signs of severe synoviocyte proliferation (more than 6 layers), hyperplasia of villous, diffuse lymphoid infiltration, and mucoid swelling were seen more often. It confirms the data about the prevalence of proliferation and connective tissue disorganization at later stages of the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Conclusion.** The data obtained let us develop a differentiated approach to the complex treatment of rheumatoid arthritis with varied duration of the disease.

**Key words:** rheumatoid arthritis, the synovial membrane, proliferation, angiogenesis, hyperplasia.

### Citation:

Komarova EB, Kurinnyi AB. [The morphological structure of the synovial membrane in rheumatoid arthritis]. *Morphologia*. 2013; 7(3):65-9. Russian.

### Введение

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание, для которого характерны воспалительные и пролиферативные процессы в синовиальной оболочке (СО), приводящие к деструкции суставов, и которые могут предшествовать пер-

вым клиническим признакам заболевания [1; 2]. Для изучения механизмов патогенеза РА необходим морфологический анализ СО. По данным ряда исследований при биопсии СО морфологические изменения коррелируют с клинической картиной течения РА. Так, для неблагоприятного

течения РА характерно наличие диффузной инфильтрации лимфоцитами и макрофагами с преобладанием Т-лимфоцитов, при благоприятном – отмечается очаговая инфильтрация В-лимфоцитами, а также плазматическими клетками [3]. Другие исследователи обнаружили корреляцию между прогрессированием количества эрозий и числом макрофагов в СО [4; 5]. В последнее время большое внимание уделяется процессам ангиогенеза, как одному из важнейших факторов инициации и прогрессирования костной деструкции при РА [6; 7; 8].

При РА СО гистопатологически характеризуется гиперплазией синовиальных ворсин, пролиферацией синовиальных клеток, фибриноидными некрозами, лимфоидной инфильтрацией, образованием фиброза. Гиперплазированная СО состоит из многочисленных слоев синовиальных клеток с большим количеством малых сосудов, фибробластов и лимфоидных клеток [9]. У экспериментальных животных на ранних сроках моделирования РА патологический процесс характеризовался наличием дистрофических изменений в хрящевой ткани, присутствием значительного количества фибрина в экссудате, а также уменьшением толщины неминерализованного хряща. Вместе с тем, отмечались умеренно выраженные пролиферативные процессы в СО. На поздних сроках моделирования РА без лечения выявлялись очаги пролиферации хрящевой ткани, а также увеличение объема и глубины проникновения грануляционной ткани в костно-хрящевые структуры.

Немногочисленные исследования показали, что имеются существенные различия структуры СО на разных стадиях РА [10; 11]. Детальное изучению особенностей этих изменений является актуальной проблемой в ревматологии, так как позволит прогнозировать течение РА и разработать комплексную терапию с учетом стадий заболевания.

#### **Цель**

Изучить особенности морфологии синовиальной оболочки в зависимости от длительности ревматоидного артрита.

#### **Материалы и методы**

В исследование было включено 21 пациент с РА (верификация диагноза согласно критериям ACR/EULAR, 2010). Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю вошли 10 пациентов (47,6%) с длительностью РА до 2-х лет (средний возраст –  $42,82 \pm 10,2$  лет, длительность заболевания  $12,85 \pm 7,61$  месяцев); 2-ю группу составили 11 пациентов (52,4%) с длительностью РА от 2-х до 8 лет (средний возраст –  $46,21 \pm 12,3$  лет, длительность заболевания  $5,8 \pm 1,8$  лет). Пациенты 1 и 2 группы статистически не отличались по степени активности РА и уровню ревматоидного фактора.

Всем пациентам было произведено артроскопическое исследование коленного сустава из двух стандартных доступов с применением оптики Karl Storz 30, с выполнением биопсии СО из разных отделов сустава. Для биопсии использовались участки максимально измененной СО. Препараты СО фиксировали в 10% растворе забуференного формалина (pH 7,0), заливали в парафин, гистологические срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты изучали при увеличении микроскопа Primo Star (Carl Zeiss, ФРГ)  $\times 40$  и  $\times 100$ , с использованием программы Axio Vision (Rel.4.8.2). В СО оценивали количество рядов синовиоцитов, фибробластов, гиперплазию ворсин, степень инфильтрации лимфоцитами, воспалительно-экссудативные признаки, сосудистые изменения, дезорганизацию соединительной ткани.

Оценку достоверности результатов исследования проводили по критерию  $\chi^2$ , различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

#### **Результаты и их обсуждение**

Анализ признаков морфологических изменений СО в исследуемых группах представлен в таблице 1.

Пролиферация синовиоцитов покровного слоя наблюдалась у всех обследованных пациентов, однако степень выраженности отличалась между группами. В 1-ой группе пациентов преобладала слабовыраженная гиперплазия синовиального слоя с расположением клеток в 2 ряда и умеренными признаками их гипертрофии, пролиферация выявлялась участками, в пределах одной ворсины. Во 2-ой группе большинство биоптатов было с ярко выраженной пролиферацией (более 6 рядов) с образованием утолщенного многорядного покровного слоя и выявлением большого числа гипертрофированных клеток во всех ворсинах. Гиперплазия ворсин статистически чаще отмечалась во 2-ой группе пациентов.

Ангиогенез – образование новых сосудов в СО статистически значимо превалировало в 1-ой группе, при этом у 80% выявлялось увеличенное число мелких сосудов с признаками активации эндотелия; у 50% пациентов этой же группы отмечались полнокровные, застойные сосуды с большим количеством эритроцитов, что может свидетельствовать об активном процессе кровоснабжения СО.

Лимфоидная инфильтрация СО отмечена у 84,5% всех обследованных больных. Выраженная диффузная лимфоидная инфильтрация наблюдалась чаще во 2-ой группе (73%), очаговая инфильтрация лимфоцитов преобладала в 1-ой группе больных (70%).

Признаки отека СО чаще встречались в 1-ой группе, признаки мукоидного набухания во 2-ой группе пациентов.

Морфологические изменения синовиальной оболочки в исследуемых группах

Признаки	Группа больных с РА до 2-х лет (n=10)	Группа больных с РА от 2-8 лет (n=11)	Статистические отличия	
			$\chi^2$	p
Проплиферация покровных клеток:				
до 2 рядов	6 (60%)	1 (9%)	4,03	0,045
3-4 ряда	3 (30%)	2 (18,2%)	0,01	0,9
5-6 рядов	1 (10%)	3 (27,3)	0,2	0,65
более 6	0	5 (45,5%)	3,8	0,05
Гиперплазия ворсин	3 (30%)	9 (81,1%)	3,8	0,05
Ангиогенез	8 (80%)	2 (18,2%)	5,74	0,017
Очаговая лимфоидная инфильтрация	7 (70%)	2 (18,2%)	3,82	0,05
Диффузная лимфоидная инфильтрация	2 (20%)	8 (72,7%)	3,92	0,048
Лимфоидные узелки	2 (20%)	6 (54,5%)	1,39	0,23
Плазмочитарная инфильтрация	6 (60%)	9 (81,1%)	0,39	0,53
Макрофагальная реакция	5 (50%)	8 (72,7%)	0,39	0,53
Отек	8 (80%)	3 (27,2%)	3,92	0,048
Мукоидное набухание	2 (20%)	8 (72,7%)	3,92	0,048
Фибриноидный некроз	3 (30%)	7 (63,6%)	1,22	0,27

Формирование лимфоидных узелков, плазмочитарная инфильтрация, макрофагальная реакция, фибриноидный некроз присутствовали в препаратах СО обеих групп, однако, статистических различий по частоте встречаемости и степени выраженности между группами не было выявлено.

Таким образом, в 1-ой группе пациентов наиболее часто отмечались морфологические признаки ангиогенеза, очаговой лимфоидной инфильтрации и отека СО (рис.1), что может свидетельствовать о преобладании процессов иммунного воспаления и ангиогенеза на ранних стадиях РА.

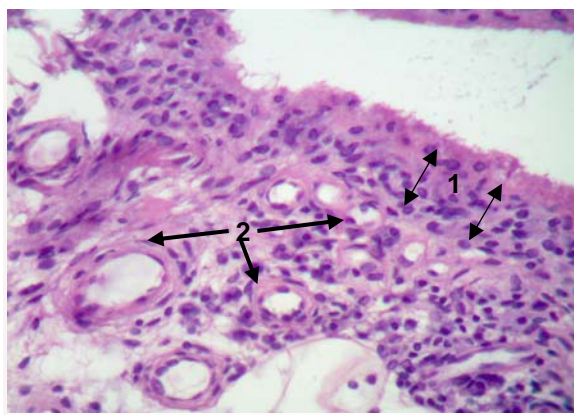


Рис. 1. Синовиальная оболочка при ревматоидном артрите длительностью 11 месяцев. 1 - Проплиферация покровных синовиоцитов (3-4 ряда), 2 - ангиогенез. Окрасивание гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .

Во 2-ой группе чаще наблюдались признаки выраженной пролиферации покровных клеток, гиперплазии ворсин, диффузной лимфоидной инфильтрации и мукоидного набухания (рис. 2),

что в свою очередь подтверждает данные о превалировании процессов пролиферации и дезорганизации соединительной ткани на более поздних этапах патогенеза РА.

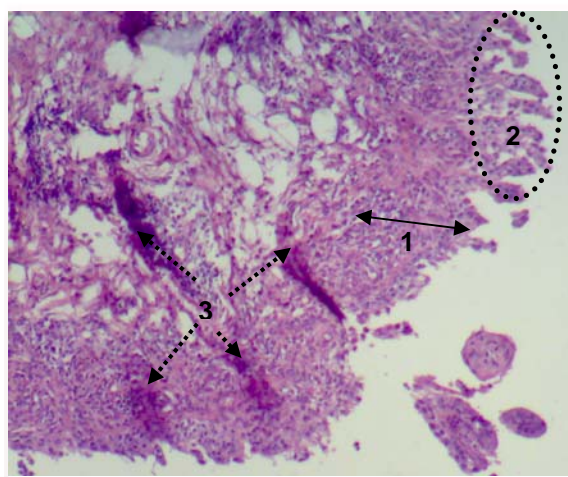


Рис. 2. Синовиальная оболочка при ревматоидном артрите длительностью 4 года. 1 – Проплиферация покровных синовиоцитов (более 6 рядов), 2 – гиперплазированные ворсины, 3 – фибриноид. Окрасивание гематоксилином и эозином.  $\times 40$ .

### Заключение

Выявленные особенности морфологической структуры СО при раннем РА – преобладание воспалительно-экссудативных и сосудистых изменений, а при длительном течении РА – пролиферативно-деструктивных процессов в соединительной ткани, позволит разработать дифференцированный подход к комплексному лечению РА при различной длительности заболевания.

**Перспективы дальнейших исследований** связаны с изучением влияния комплексной тера-

пии в зависимости от длительности заболевания на выраженность процессов ангиогенеза и про-

лиферации в синовиальной оболочке у больных ревматоидным артритом.

### Литературные источники References

1. Tak P. P. Is early rheumatoid arthritis the same disease process as late rheumatoid arthritis? / P. P. Tak // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 15. – P. 17–26.

Tak PP. Is early rheumatoid arthritis the same disease process as late rheumatoid arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2001 Mar;15(1):17-26. Cited in: PubMed; PMID: 11358412.

2. Morphological changes of bones and joints with rheumatoid arthritis and osteoarthritis / Yunkyung Hong, Palaksha Kanive Javaregowda, Sang-Kil Lee [et al.] // *Reprod. Dev. Biol.* – 2011. – Vol. 35, № 2. – P. 143–149.

Hong Yu, Javaregowda PK, Lee S-K, Lee S-R, Chang K-T, Hong Yo. Morphological changes of bones and joints with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Reprod Dev Biol.* 2011; 35 (2): 143-9.

3. Каратеев Д. Е. Синовиальная оболочка на ранней стадии ревматоидного артрита: клинико-морфологические сопоставления / Д. Е. Каратеев, С. Г. Раденска-Лоповок, В. А. Насонова // *Тер. архив.* – 2003. – № 5. – С. 12–20.

Karateev DE, Radenska-Lopovok SG, Nasonova VA, Ivanova MM. [Synovial membrane in early rheumatoid arthritis: clinic-morphological comparisons]. *Ter Arkh.* 2003;75(5):12-20. Russian. Cited in: PubMed; PMID: 12847891.

4. Baeten D. Infiltration of the synovial membrane with macrophage subsets and polymorphonuclear cells reflects global disease activity in spondyloarthropathy / Dominique Baeten, Elli Kruithof, Leen De Rycke et al. // *Arthritis Res. Ther.* – 2005. – Vol. 7. – P. 359–369.

Beaten D, Kruithof E, De Rycke L, Boots AM, Mielants H, Veys EM, De Keyser F. Infiltration of the synovial membrane with macrophage subsets and polymorphonuclear cells reflects global disease activity in spondyloarthropathy. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7(2): R359–R369. Cited in: PubMed; PMID: PMC1065336.

5. Clinical and morphological aspects of synovitis in early rheumatoid arthritis / B. Căpitănescu, C. Simionescu, C. Mărgăritescu [et al.] // *Cur. Health Sci. J.* – 2011. – Vol. 37, № 1. – P. 17–20.

Căpitănescu B, Simionescu C, Mărgăritescu C, Stepan AL, Ciurea R. Clinical and morphological aspects of synovitis in early rheumatoid arthritis. *Cur Health Sci J.* 2011; 37 (1): 17-20.

6. Canete J. D. Diagnostic usefulness of synovial vascular morphology in chronic arthritis: A systematic survey of 100 cases / J. D. Canete // *Se-*

*min. Arthr. Rheum.* – 2003. – Vol. 32, № 6. – P. 378–387.

Cañete JD, Rodríguez JR, Salvador G, Gómez-Centeno A, Muñoz-Gómez J, Sanmartí R. Diagnostic usefulness of synovial vascular morphology in chronic arthritis. A systematic survey of 100 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2003 Jun;32(6):378-87. Cited in: PubMed; PMID: 12833246.

7. Koch A. E. Vasculopathy and disordered angiogenesis in selected rheumatic diseases: rheumatoid arthritis and systemic sclerosis / A. E. Koch, O. Distler // *Arthritis Res. Ther.* – 2007. – Vol. 9. – P. 3.

Koch AE, Distler O. Vasculopathy and disordered angiogenesis in selected rheumatic diseases: rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2007;9 Suppl 2:S3. Cited in: PubMed; PMID: 17767741; PMCID: PMC2072889.

8. Clavel G. Angiogenesis markers in rheumatoid arthritis / G. Clavel, M. C. Boissier // *Future Rheumatol.* – 2008. – Vol. 3, № 2. – P. 153–159.

Clavel G, Boissier MC. Angiogenesis markers in rheumatoid arthritis. *Future Rheumatol.* 2008; 3 (2): 153-9.

9. Лялина В. В. Артроскопия и морфология синовитов / В. В. Лялина, А. Б. Шехтер. – М. : Наука, 2007. – 108 с.

Lialina VV, Shekhter AB. *Artroskopiya i morfologiya sinovitov* [Arthroscopy and the morphology of synovitis]. Moscow: Nauka; 2007. 108 p. Russian.

10. Hitchon C. A. The histopathology of early synovitis / C. A. Hitchon, H. S. El-Gabalawy // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 28–36.

Hitchon CA, el-Gabalawy HS. The histopathology of early synovitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003 Sep-Oct;21(5 Suppl 31):S28-36. Cited in: PubMed; PMID: 14969047.

11. Analysis of the cell infiltrate and expression of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in arthroscopic synovial biopsies: comparison with synovial samples from patients with end stage, destructive rheumatoid arthritis / T. J. Smeets, E. C. Barg, M. C. Kraan [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol. 62. – P. 635–638.

Smeets TJ, Barg EC, Kraan MC, Smith MD, Breedveld FC, Tak PP. Analysis of the cell infiltrate and expression of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in arthroscopic synovial biopsies: comparison with synovial samples from patients with end stage, destructive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003 Jul;62(7):635-8. Cited in: PubMed; PMID: 12810425; PMCID: PMC1754593.

**Комарова О.Б., Курінний А.Б. Морфоструктура синовіальної оболонки при ревматоїдному артриті.**

**Реферат.** Ревматоїдний артрит - аутоімунне захворювання, для якого характерні запальні та проліферативні процеси в синовіальній оболонці; в ряді робіт було показано, що існують значні відмінності у структурі синовіальної оболонки на різних стадіях ревматоїдного артриту, однак для уточнення цих даних необхідні подальші дослідження. Мета – вивчити особливості морфології синовіальної оболонки в



залежності від тривалості ревматоїдного артриту. Пацієнти були розділені на 2 групи: в 1-у увійшли 10 пацієнтів з тривалістю ревматоїдного артриту до 2-х років ; 2-у групу склали 11 пацієнтів з тривалістю РА від 2 до 8 років. Верифікація діагнозу проведена згідно з критеріями ACR/EULAR, 2010. Пацієнтам виконувалось артроскопічне дослідження колінного суглоба з біопсією і наступним гістологічним аналізом.. У 1-й групі пацієнтів найбільш часто відзначалися морфологічні ознаки ангіогенезу, осередкової лімфоїдної інфільтрації і набряку синовіальної оболонки, що може свідчити про переважання процесів імунного запалення і ангіогенезу на ранніх стадіях патогенезу. У 2-й групі частіше спостерігалися ознаки вираженої проліферації синовіоцитів (більше 6 шарів), гіперплазії ворсин, дифузної лімфоїдної інфільтрації і мукоїдного набухання, що в свою чергу підтверджує дані про превалювання процесів проліферації і дезорганізації сполучної тканини на більш пізніх етапах патогенезу ревматоїдного артриту. Отримані дані дозволять розробити диференційований підхід до комплексного лікування ревматоїдного артриту при різній тривалості захворювання.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, синовіальна оболонка, проліферація, ангіогенез, гіперплазія ворсин.