

УДК 616-06

## ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА НАРУШЕНИЯ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА НА ПРИМЕРЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И АА-АМИЛОИДОЗА

Стратан Г.С. , Фокина М.А.

*Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Москва  
e-mail: g.stratan@yandex.ru*

Одной из актуальных проблем в настоящее время является нарушение белкового обмена, развивающееся на фоне основного заболевания, сопровождающегося системным воспалением. Для рассмотрения взаимосвязей подобных состояний, возможно изучение развития вторичного, системного АА-амилоидоза на фоне ревматоидного артрита. Ревматоидный артрит является мультифакторным заболеванием, которое характеризуется возникновением нарушений, проявляющихся как на местном, так и на системном уровне. В частности, к изменениям системного уровня приводит гиперпродукция цитокинов провоспалительного профиля антигенпрезентирующими клетками, например, макрофагами популяции М1. В свою очередь, провоспалительные цитокины опосредуют индукцию синтеза гепатоцитами острофазовых белков, в число которых входят: белки семейства пентраксинов - С реактивный белок и САР, а также амилоидогенный протеин SAA. После высвобождения SAA в системный кровоток, он подвергается различным модификациям, итогом которых является стабилизация фибрил и образования из  $\alpha$ -спиралей  $\beta$ -листов амилоида. При этом САР маскирует  $\beta$ -листы, делая их незаметными для иммунной системы. В реализации процессов амилоидообразования также принимают участие липопротеины высокой плотности, гепарансульфаты и лизосомы. Вероятно также участие тучных клеток.

С учетом того, что амилоидоз может протекать бессимптомно, вплоть до необратимых изменений, данный вопрос приобретает особое значение.

Необходимо учитывать возможность его возникновения у пациентов, входящих в группы риска, а также особенности диагностики.

Детальное понимание и обобщение фактов о взаимосвязи воспаления и нарушений белкового обмена позволяют рассмотреть возможные варианты профилактики и лечения подобных состояний.

Ключевые слова: Ревматоидный артрит, АА-амилоидоз, SAA, цитокины, САР, хроническая почечная недостаточность

## THE EFFECT OF SYSTEMIC INFLAMMATION ON PROTEIN METABOLISM DISORDERS ON THE EXAMPLE OF RHEUMATOID ARTHRITIS AND AA-AMYLOIDOSIS

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Moscow e-mail: g.stratan@yandex.ru*

One of the current problems at the present time is a disorder of protein metabolism developing against the background of the main disease, accompanied by systemic inflammation. To consider the interrelationships of such conditions, it is possible to study the development of secondary, systemic AA-amyloidosis on the background of rheumatoid arthritis. Rheumatoid arthritis is a multifactorial disease characterized by the occurrence of disorders that manifest themselves both locally and at the systemic level. In particular, hyperproduction of cytokines of the pro-inflammatory profile by antigen-presenting cells, for example,

macrophages of the M1 population, leads to changes in the systemic level. In turn, pro-inflammatory cytokines mediate the induction of synthesis by hepatocytes of acute-phase proteins, which include: proteins of the pentraxin group - C reactive protein and CAP, as well as amyloidogenic protein SAA. After SAA is released into the systemic circulation, it undergoes various modifications, the result of which is the stabilization of fibrils and the formation of  $\beta$ -sheets of amyloid from  $\alpha$ -helices. At the same time, SAR masks beta-sheets, making them invisible to the immune system. High-density lipoproteins, heparan sulfates and lysosomes also take part in the implementation of amyloid formation processes. The involvement of mast cells can also take its place. Given the fact that amyloidosis can be asymptomatic, up to irreversible changes, this issue is of particular importance. It is necessary to take into account the possibility of its occurrence in patients at risk, as well as diagnostic features. A detailed understanding and generalization of the facts about the relationship between inflammation and protein metabolism disorders allow us to consider possible options for the prevention and treatment of such conditions.

Keywords: Rheumatoid arthritis, AA-amyloidosis, SAA, cytokines, SAP, chronic renal insufficiency

Одной из актуальных проблем в настоящее время является нарушение белкового обмена, развивающееся на фоне основного заболевания, сопровождающегося системным воспалением.

С учетом того, что амилоидоз может протекать бессимптомно, вплоть до необратимых изменений, данный вопрос приобретает особое значение.

Необходимо учитывать возможность его возникновения у пациентов, входящих в группы риска, а также особенности диагностики.

Детальное понимание и обобщение фактов о взаимосвязи воспаления и нарушений белкового обмена позволяют рассмотреть возможные варианты профилактики и лечения подобных состояний.

Целью данной работы является определение роли воспаления в нарушении белкового обмена, а также изучение структур, участвующих в патогенезе амилоидообразования.

Одним из самых распространенных заболеваний среди группы аутоиммунных заболеваний является ревматоидный артрит. Аутоиммунные заболевания являются наиболее тяжелыми болезнями человека. Распространённость в популяции достигает почти десяти процентов. Ревматоидный артрит развивается в результате возникновения иммунно-опосредованной аутоагрессии и характеризуется преимущественным поражением суставов с последовательным развитием суставных деформаций, фиброза и анкилоза. Так же существует вероятность развития висцеропатий, однако данное проявление встречается гораздо реже, чем поражения суставов, и не является основным.

Ревматоидный артрит это многофакторное заболевание. В его развитии и течении принимают участие как факторы наследственной предрасположенности, так и факторы окружающей среды. Принято выделять ревматологическую триаду, которая включает

основные факторы возникновения заболевания:

Генетическая предрасположенность

Инфекционный фактор

Пусковой фактор [1]

Принято выделять два механизма аутоагрессии ревматоидного артрита: основной и второстепенный. Основной механизм включает в себя образование аутоантител, которые в составе иммунных комплексов оседают в синовии, и синтез протеаз, активированными макрофагами. Макрофаги, а также хондроциты и дендритные клетки играют роль антигенпрезентирующих клеток и определяют дифференцировку Т-лимфоцитов в Т-хелперы 1го типа. В свою очередь, Т-хелперы 1го типа синтезируют ИЛ – 2, ФНО – а, лимфотоксин,  $\gamma$ -интерферон, миграцию ингибирующий фактор (МИФ). Данные вещества опосредуют ряд патологически значимых процессов в развитии ревматоидного артрита: непосредственное повреждение хряща, армирование макрофагов и нейтрофилов, активацию фибробластов, пролиферацию эндотелия, новообразование сосудов.

Активированные макрофаги, в свою очередь, синтезируют цитокины преимущественно провоспалительного спектра: ИЛ-1 (IL-1), ИЛ-6 (IL-6), TNF- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), фактор роста фибробластов (FGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF). Вследствие действия данных веществ возникает избыточная пролиферация синовиоцитов. В связи с тем, что хрящ не имеет кровеносных сосудов, он является недоступным для Т-лимфоцитов, поэтому прежде всего происходит поражение, характеризующееся отёком, признаками воспаления и клеточной инфильтрации, именно в пределах синовиальной оболочки.

Трансформация синовиальной оболочки в паннус происходит вследствие нарастания лимфоидной инфильтрации, а также ускоренной пролиферации фибробластов и эндотелиоцитов. Паннус представляет собой гипертрофированную соединительную ткань, характерными чертами которой являются нечувствительность к кейлонам и высокое содержание металлопротеаз и свободных радикалов. Кейлоны естественным образом ограничивают пролиферацию. В отсутствии их влияния паннус неконтролируемо разрастается. Металлопротеазы и свободные радикалы приводят к возникновению эрозий. В состав паннуса, помимо иммунокомпетентных и эффекторных клеток, входит обильная сосудистая сеть. Когда паннус разрастается и перебрасывается на хрящ, что в последующем приведёт к его замещению и разрушению, нивелируется проблема изоляции хряща. Аутоагрессия значительно возрастает. В конечном счёте происходит суставная деформация и анкилоз – итог иммунопатологического процесса при ревматоидном артрите. [2]

Следует отметить, что макрофаги тканей включают две популяции, первая из которых имеет провоспалительный фенотип и активируется классическим путём, а вторая имеет иммуномодуляторный фенотип и активируется альтернативно. М1 макрофаги синтезируют большое количество цитокинов ИЛ1, ИЛ6, ФНО $\alpha$ , в то время как М2 макрофаги опосредуют индукцию Th2-цитокинов – ИЛ4, ИЛ10 и ИЛ13. В синовиальной мембране суставной капсулы больных ревматоидным артритом было обнаружено большее количество макрофагов фенотипа М-1. [3]

Второстепенный механизм аутоагрессии ревматоидного артрита реализуется в виде аутоенсибилизации к собственным антителам. Fc-фрагменты иммуноглобулинов утрачивают экранирующие молекулы и происходит высвобождение аутоантигенов. Образующиеся аутоантитела называются «ревматоидный фактор». Они относятся к иммуноглобулинам класса G. В результате их присоединения к аутоантителам образуются иммунные комплексы, которые, в отличие от клеточных реакций широко реализуются за пределами суставов. Происходит генерализация аутоиммунного процесса. [2]

Важную роль в развитии местного и системного воспаления играют цитокины провоспалительного профиля: ИЛ1, ИЛ6, ФНО- $\alpha$ , большое количество которых секретируется активированными в процессе аутоагрессии антигенпрезентирующими клетками. Действию ИЛ1 –  $\beta$  подвержены остеокласты. Цитокин вызывает остеопороз кости, опосредует местную вазодилатацию и плазморагию, посредством индукции выброса PGI<sub>2</sub> клетками эндотелия. Также, под контролем ИЛ1 –  $\beta$  увеличивается экспрессия молекул адгезии эпителиоцитами, в результате чего в синовиальную оболочку поступает большое количество нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов. Данные изменения приводят к местному отёку и гиперемии, а также способствуют клеточной инфильтрации.

ФНО- $\alpha$  действует синергично с ИЛ-1  $\beta$ .

ИЛ6 опосредует синтез острофазовых белков клетками печени, в частности CRP и SAP.[4,2]

Белки CRP и SAP - первые охарактеризованные члены семейства пентраксинов. Являются молекулами – пентамерами, имеют циклическую структуру. Характеризуются кальций-зависимым связыванием лиганда. Данные пентраксины являются активаторами классического пути комплемента, принимают участие в опсонизации корпускулярных антигенов и бактерий. С помощью Fc $\gamma$ -рецепторов, CRP индуцирует выброс гистамина, вызывая дегрануляцию тучных клеток, также усиливает трансэндотелиальный перенос липопротеинов низкой плотности, содержащих апоВ.

CRP и SAP являются акцепторами патоген-ассоциированных молекулярных патернов и патернов, ассоциированных с тканевым повреждением (PAMP и DAMP).

Для CRP характерен подъём уже через 3-6 часов после нарушения гомеостаза и последующее удвоение уровня каждые 8 часов. Максимальный уровень концентрации наступает на 2-3 день воспалительного процесса. В отсутствии хронизации процесса, уровень CRP на 12-15 день возвращается к нормальным значениям.

SAP остаётся стабильным в течение острой фазы воспалительной реакции, нарастание происходит в 2-4 раза к её завершению и при переходе процесса в хронический. [5]

Ещё одним острофазовым белком печени является SAA.

«Амилоид неизвестного происхождения» был выделен в 1961г. с помощью гель – электрофореза Benditt и Eriksen. Его идентифицировали, как циркулирующий в крови низкомолекулярный белок.

В 1971–1972 гг. Benditt, Levin et al. обнаружили, что белки, происходящие из фибрилл, выделенные в разных лабораториях, несколько отличаются по длине, имеют от 68 до 76 аминокислотных остатков, однако у всех присутствуют общие N-концевые остатки.

Их обозначили, как «AA».

SAA состоит из четырех  $\alpha$ -спиралей, расположенных в виде конуса. Экспрессию данного белка регулируют, в основном, клетки печени, процесс опосредуется провоспалительными цитокинами. SAA может быстро нарастать в кровотоке. Его кратковременное увеличение возможно более, чем в 1000 раз. SAA считается одним из наиболее сильно индуцируемым острофазовым белком, вместе с СРБ. [6]

Измерение сывороточной концентрации СРБ доступно для любой биохимической лаборатории. Определение сывороточного уровня SAA связано с определенными техническими трудностями. Данный биомаркер практически не используется в обычной клинической практике. Однако, существуют аргументы в пользу более широкого применения SAA для оценки активности воспаления. Например, для субклинического воспаления характерны нормальные значения СРБ, в то время как концентрация SAA обычно повышена. При этом: повышение уровня СРБ и СОЭ при отсутствии изменений содержания SAA, наблюдается исключительно редко. [7]

После попадания SAA в системный кровоток, 95% белка связывается с липопротеинами высокой плотности. В связи с этим происходит изменение функции ЛПВП, заключающейся в опосредовании обратного транспорта холестерина. В норме, благодаря обратному транспорту холестерина, из периферических тканей, удаляется его избыток, который в дальнейшем транспортируется в печень и экскретируется с желчью. К тому же, вследствие присоединения к ЛПВП SAA, происходит угнетение провоспалительных и антиоксидантных свойств ЛПВП. Степень дисфункции неизвестна. [8]

Фрейм и Гурски (2016г) отметили, что спирали SAA 1 и 3 имеют как гидрофобные, так и гидрофильные грани. При этом, гидрофильные домены связываются со спиралями 2 и 4, а гидрофобные могут взаимодействовать с ЛПВП. Согласно этой модели, SAA может служить «хабом», то есть взаимодействовать, с одной стороны с ЛПВП, в то время как присоединение гликозамингликанов (гепарансульфатов, дерматансульфатов), клеточных рецепторов может осуществляться в пределах других доменов, специфически задействующих С-конец. [6]

Гепарансульфаты являются линейными полисахаридами. Они принимают участие в функционировании всех физиологических систем организма человека. К основной функции гепарансульфатов относится взаимодействие с белками с последующей регуляцией их действия. [9] В частности, сульфат гепарина нарушает связывание SAA с ЛПВП.

Известно, что процесс образования фибрилл SAA имеет облигатную внутриклеточную стадию.

В 2017 году Jayaraman *et al.* было проведено исследование, целью которого было изучение поведения SAA в лизосомальном окружении. Оценка SAA проводилась в лизосомах мышей. Было показано, что в диапазоне pH 3,5-4,5 SAA1 образует олигомеры, стойкие в отношении протеолиза. Такой тип олигомеров превращается из  $\alpha$ -спирали в  $\beta$ -листы внутри лизосом, затем образовавшаяся структура разрушает органеллы и мембрану клетки. Исследования также показали, что восприимчивость к некоторому протеолизу сохраняется при pH 4,3 [6]

Распространённым феноменом при заболеваниях, характерной чертой которых является повышение SAA и С-реактивного белка, а также накопления SAA – фрагментов, является гиперплазия тучных клеток, и/или накопление их в тканях.

Вероятно, SAA является хемоаттрактантом для тучных клеток.

Опыты *in vitro* показали, что SAA активирует тучные клетки человека, в то время как сами тучные клетки, с помощью триптазы, принимают участие в деградации SAA до амилоидогенных фрагментов.

Систематический анализ участия тучных клеток в почечном амилоидозе AA-типа показал, что существует значительная корреляция между триптазосодержащими тучными клетками и площадью амилоидного депозита. Также существует предположение о том, что фолдинг предшественников амилоида в амилоидную форму зависит от ионной силы среды, а ионная сила, в свою очередь, изменяется в результате высвобождения гранул тучных клеток.

Предположение основано на известном факте стимуляции развития амилоидоза в результате дегрануляции ТК. [10]

Наиболее часто встречающимся осложнением АА-амилоидоза является хроническая почечная недостаточность. Амилоидоз может длительное время протекать бессимптомно, что затрудняет диагностику данного заболевания. Амилоидные массы могут накапливаться и оставаться незамеченными вплоть до наступления необратимых изменений. В клинической картине АА-амилоидоза выделяют следующие стадии: доклиническую, протеинурическую, нефротическую и азотемическую.

Доклиническая стадия (латентная или бессимптомная) характеризуется отложением амилоида по ходу прямых сосудов пирамидок и в интрамедиальной зоне. Вследствие накопления амилоидных отложений развивается отёк и склероз. Длительность стадии 3-5 лет.

Протеинурическая (альбуминурическая) – отложения амилоида преимущественно находятся в мезангии, петлях капилляров, в пирамидах и корковом веществе гломерул, в сосудах. Развиваются склероз и атрофия нефронов, гиперемия и лимфостаз. Почки увеличенные и плотные. Длительность стадии 10 - 13 лет. Характерна перемежающаяся протеинурия, которая в конечном счёте сменяется стойкой протеинурией.

Нефротическая (отечная, отечно–гипотоническая) стадия проявляется развитием амилоиднолипидного нефроза. Амилоид откладывается во всех отделах нефрона. Склероз поражает преимущественно мозговой слой, корковый остаётся без выраженных изменений. Стадия длится около 6 лет. Клинически стадия проявляется нефротическим синдромом. Возможно развитие анасарки.

Уремическая (терминальная, азотемическая) соответствует амилоидно-сморщенной почке.

[11]

Заключение: Нарушение белкового обмена с исходом в АА-амилоидоз – сложный, многофакторный процесс, индукция которого начинается с реакции воспаления. Патогенез включает в себя образование провоспалительных цитокинов, синтез острофазовых белков и их последующее взаимодействие с ЛПВП. Связь SAA с ЛПВП, в свою очередь, может опосредовать нарушения обмена холестерина и приводить к развитию атеросклероза, однако данная тема требует отдельного рассмотрения. В патогенезе АА-амилоидоза также происходит транспорт ЛПВП к клеткам ретикуло-эндотелиальной системы и связь с ними посредством присоединения к полисахаридам гликокаликса. Важное значение имеет реакционная среда для последующего преобразования амилоидогенного белка и образования В-складчатой структуры амилоида. Выделяют облигатную внутриклеточную стадию образования амилоида с участием лизосомальных ферментов. В средообразовании, вероятно, также принимают участие тучные клетки. Белок семейства пентраксинов SAP стабилизирует амилоидные отложения и делает их невидимыми для клеток иммунной системы.

Накапливаясь, амилоидные отложения оказывают деструктивное действие на клетки почек, приводя к нарушению функции. Процесс накопления амилоидных масс является длительным и ведёт к необратимым последствиям.

Список использованной литературы:

[1] Синяченко Олег Владимирович, Пасиешвили Людмила Михайловна Ревматоидный артрит: дефиниция, клиничко-патогенетические аспекты//СХІДНОЄВРОПЕЙСЬКИЙ ЖУРНАЛ ВНУТРІШНЬОЇ ТА СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ. 2018. №1. С 4-15.

[2] Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В., Мальцев Д.В Клиническая иммунология и аллергология. О Феникс, 2009. 307 с.

[3] Герасимова Е.В., Попкова Т.В. Функциональные нарушения макрофагов при ревматоидном артрите и атеросклерозе// Научно-практическая ревматология. 2018. №4. С 486-493

[4] Каштальян О.Я., Ушакова Л.Ю. Цитокины, как универсальная система регуляции// Медицинские новости. 2017. №9. С 3-7.

[5] Полевщиков А.В., Назаров П.Г. Иммунология белков острой фазы воспаления и работы Р.В. Петрова//Иммунология. 2020. №2. С 67-73.

[6] Джордж Х. Сак-младший. Сывороточный амилоид А// Молекулярная медицина. 2018. [Электронный ресурс].  
DOI<https://doi.org/10.1186/s10020-018-0047-0>

[7] В.В. Рамеев, С.В. Моисеев, Л.В. Козловская АА-амилоидоз при аутовоспалительных заболеваниях// Клиническая фармакология и терапия. 2021. №4. С 52-61

[8] В.А. Хотина, В.Н. Сухоруков, Д.А. Каширских, И.А. Собенин, А.Н. Орехов. Метаболизм холестерина в макрофагах// Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020. №2. С 91-101.

[9] М.А. Ньюджент, Д. Зая, Ж.Л. Спенсер. Специфичность связывания гепарансульфатов с белками// Биохимия. 2013. №7. С 938-948

[10] Л.Ю. Ильина, Н.Б. Ефрейкина. Тучные клетки и амилоидогенез// ACTA MEDICA EURASICA. 2016. №4. С 41-50

[11] Лобанова Я.И., Ловля В.А., Поселюгина О.Б. Современные принципы лечения вторичного амилоидоза почек// POLISH JOURNAL OF SCIENCE. 2019. №20. С 12-14