

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С АНЕМИЕЙ

Сизиков А.Э., Сенюков В.В., Кожевников В.С.,
Коненкова Л.П., Зонова Е.В., Королев М.А.,
Пронкина Н.В., Герцог О.А., Пронкина Н.В.,
Меняева Е.В., Евсюкова Е.В., Козлов В.А.

ГУ НИИ клинической иммунологии Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск, Россия

Резюме. Целью работы было охарактеризовать состояние иммунной системы у пациентов, страдающих ревматоидным артритом (РА), в зависимости от наличия или отсутствия у них анемического синдрома. У больных, включенных в исследование, определяли клинические и лабораторные показатели: процент основных субклассов лимфоцитов, функциональную активность фагоцитов и эффекторов ГЗТ, концентрацию иммуноглобулинов в сыворотке, процент клеток, продуцирующих IFN γ и/или IL-4, процент моноцитов, продуцирующих TNF. При исследовании клинико-лабораторных показателей, характеризующих активность ревматоидного воспаления, показано, что у больных с наличием анемии РА протекал достоверно более тяжело. Нами были выявлены достоверные различия по большинству показателей иммунного статуса между больными РА и здоровым донорами, а также между больными исследуемых групп, в том числе по количеству клеток, продуцирующих IFN γ и/или IL-4. Полученные данные свидетельствуют об изменениях большинства показателей, характеризующих состояние иммунной системы, в большей мере выраженных у пациентов наличием анемии. РА, сопровождающийся анемией, характеризуется большей активностью ревматоидного воспаления и более глубокими иммунопатологическими проявлениями, включая дисбаланс активности Th1 / Th2.

Ключевые слова: Ревматоидный артрит, анемия, иммунопатология, Th1-лимфоциты, Th2-лимфоциты

Sizikov A.E., Senyukov V.V., Kozhevnikov V.S., Konenkova L.P., Zonova E.V., Korolev M.A., Herzog O.A., Pronkina N.V., Menyayeva E.V., Evsyukova E.V., Kozlov V.A.

THE IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTIC OF RA PATIENTS WITH ANAEMIA

Abstract. The aim of the investigation was to study the immunological characteristics of RA patients with anaemia. Clinical and laboratory data including the percentage of the main lymphocyte subclasses, phagocyte and DTH-effector activity, serum concentration of immunoglobulins, the percentage of cells producing IFN γ and/or IL-4 and percent of monocytes producing TNF. We revealed some significant clinical, laboratory and immunological differences between RA patients and healthy donors and between patients with and without anaemia. Our data demonstrate RA anemic patients to have more severe disorders than patients without anaemia. We also revealed some significant immunological differences between RA patients and healthy donors and between patients with and without anaemia, including percent of cells producing IFN γ and/or IL-4. Our data permit to conclude that RA patients have many different immunological disturbances, more severe in anaemic patients. (*Med. Immunol.*, 2005, vol.7, № 5-6, pp 593-600)

Адрес для переписки:

Сизикову А.Э.
630099, г. Новосибирск-99, ул. Ядринцовская,
14, ГУ НИИКИ СО РАМН,
Тел.: (3832) 28-59-45, факс (3832) 25-05-22.
E-mail: alsizikov@online.nsk.su

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное аутоиммунное заболевание, характерной чертой которого является хронический деструктивный полиартрит [8]. Современные представления об иммунопатогенезе РА основываются на нескольких

концепциях, учитывающих, во-первых, роль CD4+ Т-лимфоцитов [37], во-вторых, роль моноцитов/макрофагов, синтезирующих провоспалительные цитокины [12, 19], в-третьих, роль автономных не иммунных механизмов, определяющих опухолоподобный рост синовиальной ткани, приводящий к деструкции хряща [33, 49].

Течение РА часто осложняется наличием анемии, которая в большинстве случаев классифицируется как нормохромная, иногда гипохромная, очень редко гиперхромная [21]. Частота ее колеблется, по разным данным от 16 до 70% [13, 21]. Ряд авторов рассматривает анемию как осложнение РА [11, 40], другие считают анемию системным проявлением болезни [17, 29, 41]. В патогенезе анемии при РА играют роль различные механизмы, в том числе нарушения утилизации железа [48], нарушение высвобождения железа из макрофагов [14, 15], нарушение костномозгового ответа на анемию (неэффективный эритропоэз) [13], недостаточное количество или сниженная активность эритропоэтина [13], обсуждается также роль гемолиза и гипорегенераторного состояния костного мозга [22, 27]. В последние годы ведущая роль в возникновении анемии при РА отводится иммунопатологическим механизмам. Более глубокое понимание патогенеза воспаления, роли различных иммунокомпетентных клеток и продуцируемых ими цитокинов в его развитии, открытие явления взаимодействия эритро- и иммунопоэза

[5], в том числе выявление реципрокных отношений между эритропоэзом и иммуногенезом [3, 6, 26] позволят в дальнейшем более точно охарактеризовать механизмы нарушения эритропоэза и взаимосвязь их с изменением показателей иммунной системы у больных РА.

Целью данной работы явилась попытка охарактеризовать состояние иммунной системы у пациентов, страдающих РА, в зависимости от наличия или отсутствия у них анемического синдрома.

Материалы и методы

После получения информированного согласия, в исследование было включено 109 больных с наличием анемии (гемоглобин < 120 г/л), из них 97 женщин, 12 мужчин, в возрасте от 20 до 73 лет (средний возраст 49,6 года) и 39 больных без анемии (гемоглобин > 120 г/л), из них 33 женщины, 6 мужчин в возрасте от 21 до 69 лет (средний возраст 48,3 года), страдающих ревматоидным артритом (диагноз верифицирован в соответствии с критериями ACR, 1987 г), госпитализированных в ревматологическое отделение ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН. Длительность заболевания в первой группе составляла от 2 до 17 лет, во второй от 1,5 до 18 лет. У всех пациентов регистрировалась активность ревматоидного воспаления II-III степени (продолжительность утренней скованности более 60 минут,

Табл. 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Показатели	Больные РА с наличием анемии	Больные РА без анемии
Количество больных	109	39
Пол (муж/жен)	12/97	6/33
Возраст (годы)	49 (20 – 73)	48 (21 – 69)
Длительность заболевания (годы)	8 (2 – 17)	9 (1,5 – 18)
Утренняя скованность (мин)	111,28 (60 – 240)	63,58 (60 – 180)*
Уровень боли по Визуальной Аналоговой Шкале (ВАШ)	6,39 (3,0 – 9,0)	5,18 (3,0 – 7,0)*
Количество болезненных суставов	16,36 (10 – 24)	12,51 (10 – 19)*
Количество припухших суставов	9 (6 – 12)*	7 (6 – 9)*
СОЭ (мм/ч)	45,7 (25 – 71)	30,7 (24 – 55)*
СРБ (мг/л)	43,8 (18 – 216)	27,4 (18 – 90)*
Гемоглобин (г/л)	103,9 (50 – 119)	130,6 (120 – 155)*
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	3,95 (3,04 – 5,31)	4,59 (3,79 – 6,01)*
Гематокрит (%)	28,45 (17,4 – 38,0)	35,14 (27,8 – 41,8)*
Ретикулоциты (‰)	6,49 (1,0 – 24,0)	6,58 (0 – 24,0)
Позитивность по РФ (%)	72 (66)	24 (61)

* - достоверные различия ($P < 0,05$)

количество припухших суставов более 9, количество болезненных суставов более 10, уровень боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) более 6 см, высокий уровень СОЭ - более 28 мм/ч и СРБ - более 18 мг/л. Характеристика обследованных больных представлена в табл. 1.

На момент исследования, все пациенты получали метотрексат в дозе 10 мг в неделю, в качестве «базисного» препарата, диклофенак 100 мг в сутки, препараты кальция.

Материалы и методы

Подробное описание методов иммунологического обследования пациентов представлено нами ранее [2, 7, 10]. Абсолютное и относительное количество иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих CD3, CD4, CD8, CD20, CD16, HLA-DR, а также процент фагоцитирующих моноцитов и гранулоцитов и процент незрелых эритроидных клеток, экспрессирующих HAE-9 [34], определяли с помощью одно- и двухцветной проточной цитофлуориметрии. Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов M, G, A и уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) оценивали нефелометрическим методом, а содержание IgE, антител к нативной ДНК и ревматоидного фактора (РФ) - методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих коммерческих диагностических наборов. Для оценки функциональной активности эффекторов воспаления изучали продукцию нейтрофилами и моноцитами биоокислителей (перекиси водорода), интенсивность которой выражали через индексные показатели активности моноцитов (ПАМ) и нейтрофилов (ПАН).

Оценку активности клеточных эффекторных функций проводили с помощью трёх показателей [10]: индекса миграции (ИМ), индекса ингибиции миграции (ИИМ) и показателя эффекторных функций (ПЭФ). ИМ характеризует подвижность клеток в ответ на стимул; ИИМ оценивает активность продуцентов факторов ингибиции миграции (эффекторов гиперчувствительности замедленного типа); ПЭФ является интегральным показателем активности ГЗТ-эффекторов (лимфоцитов и гранулоцитов с моноцитами).

Для определения процента TNF-продуцирующих моноцитов, клетки лейкоцезвеси, после фиксации 1% параформальдегидом (ПАФ) (Sigma), пермеабилizировали 0,02% Твин-20 в течение 15 минут при комнатной температуре, после чего обрабатывали анти-TNF антителами (любезно предоставленными Киселёвым С. В.) 20 минут в темноте при комнатной температуре. После двукратной отмывки клетки фиксировали 0,5 % формальдегидом и хранили при 4°С до проведения анализа, но не больше одних суток.

T1- (IFN γ -продуцирующие Т-лимфоциты), T2- (IL-4-продуценты) и T0- (Т-клетки, продуцирующие оба цитокина) лимфоциты определяли с помощью ранее описанного метода определения внутриклеточных цитокинов с использованием проточной цитометрии [40]. 2 x 10⁶ МНК периферической крови культивировали 4 часа в лунках 24-луночного планшета в среде RPMI 1640 (Sigma), содержащей 10% пулированной сыворотки здоровых доноров IV группы, 2 mM L-глутамин (Sigma), гентамицин, в присутствии PMA (ICN) (30 ng/ml), иономицина (ICN) (1mM) и брефелдина А (ICN) (10 mgm/ml), при 37°С во влажной атмосфере, содержащей 5% CO₂.

По окончании культивационного периода клетки обрабатывали моноклональными антителами к поверхностным маркерам (CD4-PerCP, CD8-PerCP (Becton Dickinson)) и после фиксации и пермеабилizации, как описано выше, инкубировали в присутствии моноклональных антител к IFN γ -FITC и IL-4-PE. После двукратной отмывки клетки фиксировали 0,5 % формальдегидом и хранили при 4°С до проведения анализа, но не больше одних суток.

Для анализа демографических, клинических, лабораторных показателей использовался критерий t Стьюдента. Уровень достоверности использовался $p < 0,05$. Продукция внутриклеточных цитокинов CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитами оценивалась с использованием теста Манна-Уитни. Уровень достоверности использовался $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

Результаты клинических и лабораторных исследований, отражающих тяжесть РА и воспалительную активность процесса, представлены в табл. 1. В группе больных РА с наличием анемии у пациентов отмечались достоверно большая продолжительность утренней скованности ($p < 0,05$), более высокий уровень боли по ВАШ ($p < 0,05$), чем в группе больных РА с отсутствием анемии. При подсчете количества воспаленных (припухших и болезненных) суставов, достоверно ($p < 0,05$) более тяжелое течение РА также было характерно для пациентов, имеющих анемию. При оценке таких острофазовых показателей воспаления как СОЭ и СРБ выявлено, что воспалительная активность процесса значимо ($p < 0,05$) выше в группе больных с анемией. Таким образом, у больных с анемией РА протекал тяжелее, чем у пациентов, у которых анемия не отмечалась. Полученные нами результаты согласуются с литературными данными [47] и позволяют говорить о том, что наличие анемии отражает выраженность (тяжесть, более тяжёлое течение) ревматоидного воспаления.

Выявленная взаимосвязь между анемией и выраженностью воспалительной реакции при РА, на наш взгляд, служит подтверждением главенствующей роли иммунопатологических механизмов в развитии анемии на фоне РА. В соответствии с целью работы, мы попытались оценить состояние иммунной системы обследованных больных РА, в зависимости от наличия у них анемии.

В табл. 2 представлены результаты сравнения средних величин, характеризующих исследованные количественные и функциональные параметры иммунной системы больных РА с анемией и без анемии. Нами были выявлены достоверные

($p < 0,05$) различия по ряду показателей между исследуемыми группами больных и здоровых доноров.

При исследовании субпопуляций лимфоцитов, было выявлено достоверное снижение $CD3^+$ -, $CD8^+$ - лимфоцитов в группе больных РА с анемией по сравнению со здоровыми донорами, что согласуется с литературными данными для РА в целом [24, 45] и подтверждает представление о РА, как о заболевании со сниженной функцией супрессорных и цитотоксических клеток [23, 27], при повышении функции Т-хелперов (преимущественно 1 типа) [9]. В группе больных с наличием анемии количество

Табл. 2. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ СРЕДНИХ ВЕЛИЧИН ИССЛЕДОВАННЫХ ПАРАМЕТРОВ ИММУННОГО СТАТУСА ДОНОРОВ И БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С АНЕМИЕЙ И БЕЗ АНЕМИИ

Исследованный параметр	Доноры (n)	Больные РА	
		С анемией (n = 109)	Без анемии (n = 37)
Лимфоциты	1881,8 ± 80,39(65)	1449,59 ± 66,7**	1559,26 ± 148,4**
CD3	67 ± 0,5 (89)	65,61 ± 0,95**	67,50 ± 1,36
CD4	39 ± 0,6 (109)	43,50 ± 0,98	40,68 ± 1,39
CD8	25 ± 0,6 (100)	22,30 ± 0,52 **	26,00 ± 1,81*
ИРИ	1,7 ± 0,05 (100)	2,08 ± 0,88**	1,92 ± 0,17
CD20	11 ± 0,3 (76)	12,23 ± 0,57	12,19 ± 6,76
CD16	18,83 ± 0,67 (86)	11,78 ± 0,72**	13,96 ± 1,01**
НАЕ-9	1,4 ± 0,07 (28)	2,08 ± 0,11 **	1,66 ± 0,2*
ПЭФ	4,3 ± 0,25 (86)	2,62 ± 0,14**	2,88 ± 0,23**
Фагоцитоз (Мн)	69 ± 0,8 (83)	55,26 ± 0,97**	54,57 ± 1,84**
ПАМ	3,2 ± 0,14 (57)	2,55 ± 0,08**	3,08 ± 0,19*
DR ⁺ Мн	89 ± 0,6 (85)	88,87 ± 0,08	92,35 ± 1,22*
DR ⁺ в/э Мн	0,52 ± 0,02 (26)	0,46 ± 0,09	0,47 ± 0,01**
Фагоцитоз (Гр)	81 ± 0,9 (83)	63,07 ± 1,03**	61,44 ± 2,09**
ПАН	3,4 ± 0,16 (84)	4,11 ± 0,23**	4,11 ± 0,28**
ИМ	1,32 ± 0,05 (86)	1,16 ± 0,66	1,05 ± 0,04**
ИИМ	0,36 ± 0,02 (86)	0,54 ± 0,06**	0,46 ± 0,04**
Ig M	1,7 ± 0,06 (85)	2,10 ± 0,91	1,65 ± 0,11*
Ig A	1,3 ± 0,04 (85)	2,33 ± 0,11**	2,17 ± 0,15**
Ig G	9,6 ± 0,16 (85)	12,01 ± 0,4**	11,41 ± 0,59**
HLA DR CD4 ⁺	6,8 ± 0,37 (83)	2,99 ± 0,18**	3,01 ± 0,27**
HLA DR CD8 ⁺	7,6 ± 0,78 (80)	2,49 ± 0,19**	2,35 ± 0,26**
Mon TNF ⁺ (n)	8,9 ± 0,84 (44)	25,54 ± 4,13 (21)**	16,64 ± 4,39 (16)** *

* - $p < 0,05$ между пациентами с анемией и без анемии.

** - $p < 0,05$ между донорами и больными РА

Табл. 3. ПРОДУКЦИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ЦИТОКИНОВ CD4⁺ И CD8⁺ Т-ЛИМФОЦИТАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ

	Больные РА с наличием анемии (n = 20)	Больные РА без анемии (n = 20)	Здоровые доноры (n = 18)
CD4 ⁺ IL4 ⁺	3,21 ± 1,93	4,24 ± 3,51	3,16 ± 1,49
CD4 ⁺ IFN γ ⁺	16,87 ± 8,4*	22,41 ± 13,67	22,80 ± 8,41
CD4 ⁺ IL4 ⁺ IFN γ ⁺	1,32 ± 1,19*	1,44 ± 0,80	2,05 ± 1,26
CD8 ⁺ IL4 ⁺	4,67 ± 4,09*	3,92 ± 3,45	1,91 ± 1,41
CD8 ⁺ IFN γ ⁺	39,78 ± 18,46*	47,66 ± 18,89	52,44 ± 18,14
CD8 ⁺ IL4 ⁺ IFN γ ⁺	1,62 ± 1,04	1,78 ± 0,77	1,70 ± 1,04

* - $p < 0,01$ между здоровыми донорами и больными РА с наличием анемии

CD8⁺ было достоверно ниже, чем у больных РА без анемии, что может свидетельствовать о более глубоких нарушениях данных функций у больных с анемией. Достоверное снижение CD16⁺ у пациентов обеих групп по сравнению с донорами также согласуется с литературными данными и сопровождается снижением активности НК – клеток, а также антитело-зависимой клеточной цитотоксичности у больных РА, возможно связанной с модулирующей CD16 структур клеточной поверхности под действием ревматоидного фактора [30]. Нами выявлено снижение процента CD4⁺, CD8⁺ клеток, экспрессирующих HLA-DR в периферической крови у пациентов обеих групп по сравнению с донорами, тогда как данные ряда авторов демонстрируют повышение процента HLA DR⁺ CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов в синовиальной жидкости [24]. Снижение количества HLA-DR⁺ клеток в периферии может быть следствием повышенной миграции их в очаги воспаления (синовиальную оболочку суставов). Нами было выявлено снижение фагоцитирующей активности моноцитов у больных РА обеих групп, а также достоверное снижение продукции H₂O₂ (при расчете ПАМ) в группе больных с анемией, по сравнению со здоровыми донорами и больными без анемии. При оценке фагоцитирующей активности гранулоцитов было выявлено достоверное ее снижение при достоверном повышении продукции последними H₂O₂ (при расчете ПАН) у больных РА обеих групп по сравнению с донорами. Выявленные нами отличия регуляторных и эффекторных свойств моноцитов и гранулоцитов больных РА от доноров, могут способствовать неадекватной продукции аутоантител и поддержанию хронического воспаления [38], что согласуется с данными ряда других авторов [36, 38]. Процент моноцитов, продуцирующих TNF, достоверно повышен в обеих группах больных по сравнению с донорами, причем в группе больных с анемией достоверно выше, чем у больных без анемии. Таким образом, повышение количества моноцитов, продуцирующих TNF, более выражено при тяжелом

течении РА, осложненном наличием анемии. Наши результаты сходны с данными других исследователей и свидетельствуют о важной роли TNF α в развитии и поддержании ревматоидного воспаления [9], а также в возникновении анемии при РА [47]. При оценке активности клеточных эффекторных функций выявлено их снижение у больных обеих групп по сравнению с донорами. Содержание в сыворотке иммуноглобулинов А и G определялось достоверно выше у больных РА обеих групп по сравнению с донорами. Это согласуется с результатами, полученными другими исследователями [20] и отражает процесс поликлональной активации синтеза иммуноглобулинов при РА. Количество незрелых эритроидных предшественников (HAE9⁺ - клеток) в периферической крови, достоверно выше у больных с анемией, по сравнению со здоровыми донорами и больными РА без анемии.

Количество CD4⁺ и CD8⁺ клеток, продуцирующих IFN γ , было выше, чем клеток, продуцирующих IL-4 и IFN γ /IL-4, во всех исследуемых группах (табл. 3). Процент CD4⁺ и CD8⁺ клеток, продуцирующих IFN γ , был снижен в обеих группах больных РА по сравнению со здоровыми донорами, причем достоверные различия были выявлены только с группой больных РА с наличием анемии. Также в этой группе больных было обнаружено достоверное ($p=0,001$) снижение количества CD4⁺ клеток, продуцирующих и IFN γ и IL-4, и увеличение процента IL-4-продуцирующих CD8⁺ клеток по сравнению с донорской группой ($p=0,001$). Группа больных РА без анемии достоверно не отличалась от группы с наличием анемии и здоровых доноров по данным параметрам.

Таким образом, у всех обследованных пациентов с РА было выявлено преобладание клеток, продуцирующих IFN γ , над клетками, продуцирующими IL-4. Полученные результаты достоверно не отличались от результатов исследования у здоровых доноров, что соответствует данным, полученными другими авторами [16, 118, 25, 44, 46]. При исследовании содержания клеток, продуци-

рующих цитокины Th1 или Th2 типа, нами были получены противоречивые результаты. Мы не получили достоверных различий при определении процента цитокин-продуцирующих CD4⁺ и CD8⁺ клеток в группе больных РА без анемии по сравнению со здоровыми донорами, что согласуется с работами Bourg с коллегами [18] и Berner с коллегами [16]. Однако был обнаружен ряд достоверных различий при исследовании группы больных РА с наличием анемии. Так, было выявлено достоверное снижение относительного количества CD4⁺IFN γ ⁺, CD4⁺IFN γ ⁺IL-4⁺ и CD8⁺IFN γ ⁺ и повышение CD8⁺IL-4⁺ Т-клеток в периферической крови обследованных больных, что в комплексе с полученными нами данными о подавлении активности ГЗТ - эффекторов у таких больных (табл. 2) может свидетельствовать о снижении функциональной активности Th1-лимфоцитов в условиях поликлональной активации у больных РА и противоречит представлению о РА как о заболевании, связанном с активацией аутореактивных Th1-лимфоцитов. Мы считаем, что дальнейшие исследования в этом направлении будут способствовать более точному пониманию взаимосвязи между механизмами развития анемии и нарушениями баланса Th1/Th2 цитокинов при РА.

У больных РА нами выявлены изменения большинства показателей, характеризующих состояние иммунной системы, более выраженные у пациентов с наличием анемии. Таким образом, ревматоидный артрит, сопровождающийся анемией, характеризуется большей активностью ревматоидного воспаления и более глубокими иммунологическими нарушениями.

Список литературы

1. Беневоленская Л.И., Бржезовский М.М. Эпидемиология ревматических болезней. - М.: Медицина, 1988. - 115 с.
2. Гельфгат Е.Л., Кожевников В.С., Козлов В.А. Применение дискриминантного анализа для диагностики функциональной активности клеточных эффекторов на основе использования стандартных показателей иммунного статуса // Медицинская Иммунология.-2003.-Т.5.-№1-2.-С.91-100.
3. Журавкин И.Н., Лозовой В.П., Козлов В.А. // Бюл. экспер биол. - 1978. - № 5. - С. 565-567.
4. Кожевников В.С., Набиуллин Р.Р., Богидавев С.В., Лозовой В.П. Способ оценки клеточных иммунных реакций *in vitro* // АС № 1575711, 1990
5. Козлов В.А, Журавкин И.Н., Цырлова И.Г. Стволовая кровяная клетка и иммунный ответ. — Новосибирск, 1982.
6. Козлов В.А., Цырлова И.Г., Чеглякова В.В. Иммунорегуляторные клетки нелимфоидной при-

роды - Эр-супрессоры. // Докл. АН СССР. - 1984. - Т. 275, № 1. - С. 247-249.

7. Курамшин Д.Х., Толоконская Н.П., Кожевников В.С., Силков А.Н., Сенников С.В., Козлов В.А. Субпопуляционная структура иммунокомпетентных клеток периферической крови и содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных вирусным гепатитом С и сочетанным вариантом С+В // ЖМЭИ.-2002. - №.1.-С.42-48

8. Насонов Е.Л., Скрипникова Л.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. Москва: «СТИН», 1997. - 429 с.

9. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Москва, издательство «Литера», 2003. - с. 86-89.

10. Лозовой В.П., Кожевников В.С. Методы оценки клеточных эффекторных функций гиперчувствительности замедленного типа. Методические рекомендации МЗ СССР// Москва,1990.-11с.

11. Талыбов Ф.Ю., Кубаицева И.В., Жеребцов Л.А. Плазмаферез в комплексном лечении ревматоидного артрита, осложненного анемией и нарушением свертывания крови. Клин. мед. 1993; 5: 48—50.

12. Arend W. P., Dayer J.M. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1995; 38: 151-160.

13. Baer Alan N., Dessypris, E.N., and Krantz, S.B., The pathogenesis of anemia in rheumatoid arthritis: A clinical and laboratory analysis. Semin. Arthritis Rheum. 4, 209-223, 1990.

14. Bennett R.M., Holt P.J.L., Lewis S.M. Role of the reticuloendothelial system in the anaemia of rheumatoid arthritis. A study using the 59 Fe-labelled dextran model. Ibid. 1974; 33: 147-152.

15. Bentley D.P., Cavill I., Ricketts C., Peake S. A method for the investigation of reticuloendothelial iron kinetics in man. Br. J. Haematol. 1979; 43: 619—624.

16. Berner B., Akca D., Jung T., Muller G.A., Reuss-Borst M.A. Analysis of Th1 and Th2 cytokines expressing CD4⁺ and CD8⁺ T cells in rheumatoid arthritis by flow cytometry. J Rheumatol. 2000;27(5):1128-35.

17. Blake D.R., Hall N.D., Bacon P.A., Dieppe P.A., Halliwell B, Gutteridge JM. The importance of iron in rheumatoid disease. Lancet 1981; 2: 1142—1144.

18. Bourg V., Portales P., Fiorito S., Combe B., Jorgensen C., Clot J. Intracytoplasmic Th1 and Th2 cytokines in rheumatoid arthritis blood and synovial tissue. J Autoimmun 1999;13:415-22.

19. Brennan F.M., Maini R.N., Feldman M. TNF-alpha - a pivotal role in rheumatoid arthritis. Brit. J. Rheumatol., 1992; 31: 293-298.

20. Carpenter A.B., Huczko E., Eisenbeis Jr. C.H., and Kelly R.H. Evidence for locally synthesized and clonally restricted immunoglobulin in the synovial fluid from rheumatoid arthritis patients. Clin Chim Acta, December 13, 1990; 193(1-2): 1-12.

21. Cartwright C., Winrobe M. J. *Nutr.* 1953; 50: 345. (цит. по: Сорокина Л. П. Некоторые особенности эритропоэза при ревматоидных полиартритах. *Тер. арх.* 1976; 8: 127–132).
22. Cavill I., Bentley D. P. Erythropoiesis in the anaemia of rheumatoid arthritis. *Ibid.* 1982; 50: 583-590.
23. Chattopadhyay C., Chattopadhyay H., Natvig J.B., Michaelsen T.E., and Mellbye O.J. Lack of suppressor cell activity in rheumatoid synovial lymphocytes. *Scand J Immunol*, January 1, 1979; 10(4): 309-16.
24. Cush J.J., Lipsky P.E. Phenotypic analysis of synovial tissue and peripheral blood lymphocytes isolated from patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31: 123-1238.
25. Davis L.S., Cush J.J., Schulze-Koops H., Lipsky P.E. Rheumatoid synovial CD4⁺ T cells exhibit a reduced capacity to differentiate into IL-4-producing T-helper-2 effector cells. *Arthritis Res* 2001;3:54-64.
26. De Macario E. C., Macario A. J. L. // *Ann Immunol. (Inst. Pasteur).* - 1980. - Vol. 131. - P. 397-404.
27. Dimand H. J., De Maat C.E. M. Erythropoiesis and mean red cell lifespan in normal subjects and patients with the anaemia of active rheumatoid arthritis. *Ibid.* 1978; 39: 437-444.
28. Emery P., Gentry K.C., Mackay I.R., Muirden K.D., and Rowley M. Deficiency of the suppressor inducer subset of T lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, August 1, 1987; 30(8): 849-56.
29. Hansen T. M., Hansen N. E., Birgens H. S. Serum ferritin and assessment of iron deficiency in rheumatoid arthritis. *Scand J. Rheumatol.* 1983; 12: 353–359.
30. Hendrich C., Kuipers J.G., Kolanus W., Hammer M., Schmidt R.E. Activation of CD16⁺ effector cells by rheumatoid factor complex. Role of natural killer cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, April 1, 1991; 34(4): 423-31.
31. Janosy G., Panayi G., Duke O., Bofill M., Poulter L.W., Goldstein G. Rheumatoid arthritis: a disease of T-lymphocyte / macrophages immunoregulation. *Lancet* 1981; i: 839-841.
32. Keystone E.C, Poplonski L., Miller R.G., Gorczynski R., Gladman D., Snow K. Reactivity of T-cell from patients with rheumatoid arthritis to anti-CD3 antibody. *Clin Immunol Immunopathol*, September 1, 1988; 48(3): 325 - 37.
33. Koopman W. J., Gay S. Do nonimmunological mediated pathways play role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North. Amer.* 1993; 19: 107-122.
34. Mechetner E.B., Tonevitsky A.G., Ievleva E.S., Rozinova E.N., Popova O.N. Identification of a human erythroid cell surface antigen by monoclonal antibody HAE9. *Exp Hematol* 1987, 15:355-359.
35. Maino C.V., Picker L.J. Identification of functional subsets by flow cytometry: intracellular detection of cytokine expression. *Cytometry* 34:207-215, 1995.
36. Okuda K., Okamoto R., Noguchi Y., Tadokoro I. An investigation of leucocyte function and phagocytosis of immune complexes in patients with rheumatoid arthritis. *Jpn J Exp Med*, February 1, 1975; 45(1): 1-10.
37. Panayi G.S., Lanchbury J.S., Kingsley G.H. The importance of the T cell in initiating and maintaining the chronic synovitis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992; 35: 729-735.
38. Panush R.S. Monocytes in rheumatoid arthritis. Regulatory, effector, and phenotypic properties. *J Rheumatol*, Dec 1985; 12(6): 1053-61.
39. Pincus T., Callahan L.F. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously - predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol* 1986;13:841-5.
40. Pincus T., Olsen N.J., Russell I.J., Wolfe F., Harris E.R., Schnitzer T.J., Boccagno J.A., Krantz S.B. Anaemia in rheumatoid arthritis (RA): Correction using recombinant erythropoietin (EPO). *Arthr. and Rheum.* 1989; 32(suppl.): 49.
41. Rajapakse C. N. A., Holt P.J.L., Perera B. Diagnosis of true iron deficiency in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1980; 39: 596.
42. Scott D.L., Symmons D.P., Coulton B.L., Popert A.J. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1987;1:1108-11.
43. Shaw T., Quan J., Totoritis M.C. B cell therapy for rheumatoid arthritis: the rituximab (anti-CD20) experience. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl II): 55-59.
44. Schuerwegh A.J., De Clerck L.S., De Schutter L., Bridts C.H., Verbruggen A., Stevens W.J. Flow cytometric detection of type 1 (IL-2, INF-gamma) and Type 2 (IL-4, IL-5) cytokines in T-helper and T-suppressor/cytotoxic cells in rheumatoid arthritis, allergic asthma and atopic dermatitis. *Cytokine* 1999;11:783-88.
45. Tatal N., Tovar Z. Abnormalities of T-cell activation in the rheumatoid synovium detected with monoclonal antibodies to CD3. *Scand J Rheumatol Suppl*, January 1, 1988; 76: 175 - 82.
46. Van der Graaff W.L., Prins A.P.A., Niers T.M.H., Dijkmans B.A.C., van Lier R.A.W. Quantitation of interferon gamma- and interleukin-4-producing T cells in synovial fluid and peripheral blood of arthritis patients. *Rheumatology* 1999;38:214-20.
47. Voulgari P.V., Kolios G., Papadopoulos G.K., Katsaraki A., Seferiadis K., Drosos A.A. Role of Cytokines in Pathogenesis of Anemia of Chronic Disease in Rheumatoid Arthritis. *Clin. Immunology* 1999; 92: 153-160.

48. Weber J., Werre J.M., Julius H.W., Mars J.J. Decreased iron absorption in patients with active rheumatoid arthritis, with and without iron deficiency. Ann. Rheum. Dis. 1988; 47: 404-409.

49. Zvaifler N.J., Firestein G.S. Pannus and pannocytes. Alternative models of joint destruction in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1994; 37: 783-789.

*поступила в редакцию 03.12.2004
отправлена на доработку 22.12.2004
принята к печати 15.09.2005*