

მუხლის სახსრის ძვალ-ხრტილოვანი კომპონენტისა და სინოვიური გარსის იმუნოჰისტოქიმიური ცვლილებების თვისებურებები სხვადასხვა ხარისხის რევმატოიდური დაზიანების დროს

ხათუნა გერმისაშვილი¹; ელენე (დოდო) ქართველიშვილი²; ნინო თევზაძე³; მაგდა
ჯანგიანი⁴; გიორგი ბურკაძე⁵

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი, ექიმი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ემერიტუს პროფესორი; n.qavtaradze@yahoo.com; ³თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სასწავლო სამეცნიერო და დიაგნოსტიკური ლაბორატორიის პათოლოგანატომი; niniatvezadzel@gmail.com; ⁴თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის რეზიდენტი; ექიმი; jangianimagda@gmail.com; ⁵თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი; პროფესორი; ექიმი პათოლოგანატომი; E-mail: burkadze@yahoo.com g.burkadze@tsmu.edu Phone Number: 599578833 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5028-4537>

აბსტრაქტი

რევმატოიდული ართრიტი (RA) სახსრების ყველაზე გავრცელებული ქრონიკული ანთებითი დაავადებაა, რომელიც მოსახლეობის დაახლოებით 1%-ს აწუხებს. ხოლო 60 წელზე უფროსი ასაკის ადამიანებში გავრცელება 2%-ზე მეტია. განსხვავებით პირველადი მუხლის სახსრის ოსტეოართრიტებისგან, რომელიც ასოცირებულია სასახსრე ხრტილის ასაკობრივ ცვეთასთან და დროთა განმავლობაში თანდათან პროგრესირებს, რევმატოიდული ართრიტი შესაძლოა ნებისმიერ ასაკში გამოვლინდეს, ეს დაავადება ყოველწლიურად 100 000 ახალ შემთხვევაზე 5-50 შემთხვევა ფიქსირდება. ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მუხლის სახსრის ძვალ-ხრტილოვანი კომპონენტისა და სინოვიური გარსის იმუნოჰისტოქიმიური ცვლილებების თვისებურებების შესწავლა სხვადასხვა ხარისხის რევმატოიდური დაზიანების დროს. ჩვენი კვლევის ფარგლებში განხორციელებულ იქნა კოჰორტული რეტროგრადული კვლევა. შერჩეული იქნა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სასწავლო-სამეცნიერო და დიაგნოსტიკურ ლაბორატორიაში 2017-2025 წლებში არსებული საარქივო მასალის, 20 შემთხვევის არაპერსონიფიცირებული პარაფინის ბლოკი. ჩვენს მიერ საკვლევ ჯგუფად შერჩეული შემთხვევები დავყავით რამოდენიმე ქვეჯგუფებად. ცალკე იქნა შეფასებული

ძვალ-ხრტილოვანი კომპონენტის და სინოვიური გარსების იმუნოჰისტოქიმიური თავისებურებანი, ორივე კომპონენტში გამოვყავით დაზიანების სხვადასხვა ხარისხები, რომლისთვისაც გამოყენებული იქნა ზემოთ სინოვიურის გარსისა და ძვალ-ხრტილოვანი კომპონენტის შეფასების სისტემები. როგორც კვლევის შედეგები უჩვენებს დაავადება პროგრესირებს სინოვიური გარსიდან ძვლოვან ქსოვილში. ხოლო დაავადების პროგრესიის სტატისტიკურად სარწმუნო იმუნოჰისტოქიმიურ მარკერებს მიეკუთვნება CD138, a-SMA და CD68.

ზემოთ ხსენებული შედეგების საფუძველზე, კვლევის პრაქტიკულ ღირებულებას წარმოადგენს ის, რომ რევმატიული დაავადების ადრეული დიაგნოსტიკისათვის მნიშვნელოვანია სინოვიური გარსების ბიოფსია და აღნიშნული მეთოდის კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგვისათვის აუცილებელია ამ მიმართულებით შემდგომი ფართომასშტაბიანი კვლევის გაგრძელება.

საკვანძო სიტყვები: რევმატოიდური ართრიტი; CD138; a-SMA; CD68.

შესავალი

რევმატოიდული ართრიტი (RA) სახსრების ყველაზე გავრცელებული ქრონიკული ანთებითი დაავადებაა, რომელიც მოსახლეობის დაახლოებით 1%-ს აწუხებს¹. ხოლო 60 წელზე უფროსი ასაკის ადამიანებში გავრცელება 2%-ზე მეტია².

მისი განვითარების რისკის 50%-ს გენეტიკურ ფაქტორები მიეკუთვნება, სხვა რისკ-ფაქტორებს წარმოადგენს სქესი, ასაკი, ჰორმონალური და გარემო ცვლილებები, როგორიცაა თამბაქო და ა.შ. განსხვავებით პირველადი მუხლის სახსრის ოსტეოართრიტებისგან, რომელიც ასოცირებულია სასახსრე ხრტილის ასაკობრივ ცვეთასთან და დროთა განმავლობაში თანდათან პროგრესირებს, რევმატოიდული ართრიტი შესაძლოა ნებისმიერ ასაკში გამოვლინდეს, ეს დაავადება ყოველწლიურად 100 000 ახალ შემთხვევაზე 5-50 შემთხვევა ფიქსირდება^{3,4}.

რევმატოიდული ართრიტის დროს სინოვიური ცვლილებები განსხვავდება დაავადების პროგრესირების მიხედვით. დაავადების პირველ კვირებში ვლინდება ქსოვილების შეშუპება და ფიბრინის დეპონირება, რაც კლინიკურად შეიძლება გამოვლინდეს სახსრების შეშუპებითა და ტკივილით. ტკივილი ძირითადად წარმოიქმნება სახსრის არახრტილოვანი კომპონენტების ცვლილებებით, როგორიცაა სახსრის კაფსულა, სინოვიური გარსი, სუბქონდრული ძვალი, იოგები და პერიარტიკულური კუნთები^{5,6}. დაავადების პროგრესირებასთან ერთად ეს სტრუქტურები ზიანდება და შეიძლება გამოვლინდეს ცვლილებები, რომლებიც მოიცავს ძვლის რემოდელირებას, ოსტეოფიტების წარმოქმნას, პერიარტიკულური კუნთების დასუსტებას, იოგების მოდუნებასა და სინოვიურ გამონაჟონს⁷. სიმპტომების დაწყებიდან 4-6 კვირაში უკვე

აღინიშნება სინოვიური შრის გასქელება, სისხლძარღვთა პროლიფერაცია და დიფუზური ანთებითი ინფილტრატი, რომელიც შედგება მაკროფაგებისგან, ლიმფოციტებისგან, ნეიტროფილებისგან, პოხიერი და დენდრიტული უჯრედებისგან⁸. სინოვიური გარსი ხდება ჰიპერპლაზიური, ვრცელდება ჩვეულებრივ ათი ან მეტი უჯრედის სიღრმეზე და შედგება A ტიპის (მაკროფაგების მსგავსი) და B ტიპის (ფიბრობლასტების მსგავსი) სინოვიოციტებისგან.

რევმატოიდული ართრიტის დამახასიათებელი ნიშანია ასევე ადგილობრივად ინვაზიური სინოვიალური ქსოვილის - პანუსის - ფორმირება. პანუსი ჰისტოლოგიურად განსხვავდება სინოვიალური გარსის სხვა უბნებისგან და ავლენს პროგრესირების ფაზებს. თავდაპირველად, ხრტილში აღწევს სინოვიალური პანუსი, რომელიც შედგება მონონუკლეარული უჯრედებისა და ფიბრობლასტებისგან, სინოვიალური გარსის უჯრედების მიერ მატრიქსული მეტალოპროტეინაზების მაღალი დონის ექსპრესიით. დაავადების გვიან ფაზებში, უჯრედული პანუსი შეიძლება შეიცვალოს ფიბროზული პანუსით.

კვლევები მიუთითებს T უჯრედებისა და HLA-DR (MHC კლასი II) მოლეკულების მნიშვნელოვან როლზე რევმატოიდული ართრიტის პათოგენეზში. ეს უჯრედები უფრო მეტად პასუხისმგებელი არიან რევმატოიდული ართრიტის სისტემურ ინიცირებაზე, HLA-DR (MHC class II) მოლეკულებთან ურთიერთქმედებების გზით. მაგრამ რამდენად არიან ისინი სახსრის მიკროგარემოში მიმდინარე ქრონიკული ანთების ძირითადი მამოძრავებელი ფაქტორები და რამდენად დიდია მათი პირდაპირი როლი სინოვიტსა და სახსრების დესტრუქციაში ჯერ კიდევ გაურკვეველია. სინოვიუმში ნაპოვნი T უჯრედები ძირითადად მეხსიერების T უჯრედებია (CD45 იზოფორმები), რომლებიც სხვადასხვა ადგილიდან არიან რეკრუტირებული და არა სახსრის შიგნით მომწიფებული უჯრედები. მას შემდეგ რაც ისინი ინიცირებას გაუწევენ ანთებით პროცესს სხვა იმუნური უჯრედები და სახსრის საკუთარი ფიბრობლასტები აგრძელებენ ქსოვილების დესტრუქციას და ანთებით პროცესს.

არსებობს მუხლის სახსრის დაზიანების შეფასების სხვადასხვა სისტემები. Krenn Synovitis Score (KSS) - კრენის ჰისტოპათოლოგიური სინოვიტის ქულა სტანდარტიზებული შეფასების მეთოდია, იგი ფართოდ გამოიყენება სახსრების დაავადებების დიფერენციალურ დიაგნოზში, რომელის საშუალებითაც ფასდება სინოვიური გარსის დაზიანება⁹. შეფასება ემყარება სამ მთავარ ჰისტომორფოლოგიურ მახასიათებელს (ლორწოვანი გარსის ჰიპერპლაზია, სტრომა და ანთებითი ინფილტრაცია.) მერყეობს 0-დან 9 ქულამდე - სადაც 1-4 ქულა მიუთითებს დაბალი ხარისხის სინოვიტზე, ხოლო 5-9 ქულა მიუთითებს მაღალი ხარისხის სინოვიტზე და ყველაზე ხშირად ასოცირდება რევმატოიდულ ართრიტთან^{10,11}.

მეორე, ასევე მნიშვნელოვან, შეფასების სისტემას წარმოადგენს მანკინის ქულა (Mankin

Score) - ჰისტოლოგიურ-ჰისტოქიმიური სისტემა, რომელიც უკვე 40 წელზე მეტია ფართოდ გამოიყენება მუხლის ოსტეოართროზის არსებობის, მასშტაბისა და სიმძიმის დასადგენად. მისი მეშვეობით უპირატესად ფასდება სასახსრე ხრტილის დაზიანების ხარისხი. იგი მოიცავს ოთხ კომპონენტს და შეფასების შკალა მერყეობს 0-დან 14 ქულამდე. ყველა ხშირად იგი გამოიყენება ხრტილის ბოლო სტადიის დეგენერაციის მქონე ნიმუშებზე.

კვლევის მიზანი

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მუხლის სახრის ძვალ-ხრტილოვანი კომპონენტისა და სინოვიური გარსის იმუნოჰისტოქიმიური ცვლილებების თვისებურებების შესწავლა სხვადასხვა ხარისხის რევმატოიდური დაზიანების დროს.

საკვლევი მასალა და მეთოდები

ჩვენი კვლევის ფარგლებში განხორციელებულ იქნა კოჰორტული რეტროგრადული კვლევა. შერჩეული იქნა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სასწავლო-სამეცნიერო და დიაგნოსტიკურ ლაბორატორიაში 2017-2025 წლებში არსებული საარქივო მასალის, 20 შემთხვევის არაპერსონიფიცირებული პარაფინის ბლოკი.

კვლევის ფარგლებში გამოყენებულ იქნა ჰემატოქსილინ-ეოზინით (H&E) შეღებისა და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის მეთოდები. იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგები შეფასდა 100 სამიზნე უჯრედში მარკერების პოზიტიური ექსპრესიის პროცენტული მაჩვენებლის მიხედვით.

იმუნოჰისტოქიმიური ტექნოლოგიის გამოყენებით შესწავლილი და შეფასებული იქნა შემდეგი მარკერების ექსპრესია:

CD45 – რომელიც წარმოადგენს ანთების ზოგად მარკერს, რევმატოიდული დაზიანების დროს სინოვიალურ გარსში იგი მიუთითებს ანთებით ინფილტრატზე. CD68 (მაკროფაგების მარკერი) – CD68⁺ ქსოვილოვანი მაკროფაგები (A ტიპის სინოვიოციტები) აძლიერებენ ანთებას ციტოკინებისა და მატრიქსის დამშლელი ფერმენტების გამოყოფით. CD68⁺ უჯრედების მაღალი ექსპრესია პროგრესირებადი ძვლის ეროზიისა და დაავადების გაზრდილი აქტივობის პროგნოზირებადი ფაქტორია. MHC-II - ექსპრესირდება ანტიგენ-წარმდგენელ უჯრედებზე (მაკროფაგები, დენდრიტული უჯრედები, გააქტიურებული ფიბრობლასტები). მისი არსებობა მიუთითებს სინოვიალურ APC-ებს, რომლებიც წარმოადგენენ პეპტიდურ ანტიგენებს CD4⁺ T უჯრედებს და კორელაციაშია ადგილობრივ იმუნურ აქტივაციასთან^{13,14}; CD138 (პლაზმური უჯრედების მარკერი) – CD138⁺ პლაზმური უჯრედების კლასტერები

აძლიერებს ადგილობრივი აუტოანტისხეულების გამომუშავებას. მათი სიმრავლე შეესაბამება მაღალი ხარისხის სინოვიტს და სისტემურ სეროპოზიტიურობას, რაც უფრო აგრესიული დაავადების ფენოტიპს აღნიშნავს. α -SMA – ექსპრესირდება მიოფიბრობლასტების და გააქტიურებული ფიბრობლასტის მსგავსი სინოვიოციტების მიერ. α -SMA-ს ხაზს უსვამს ფიბროზული რემოდელირების შედეგად გამოწვეულ სახსრის დაზიანებას და მიუთითებს RA-ს ფიბროზული დესტრუქციული კომპონენტის არსებობაზე

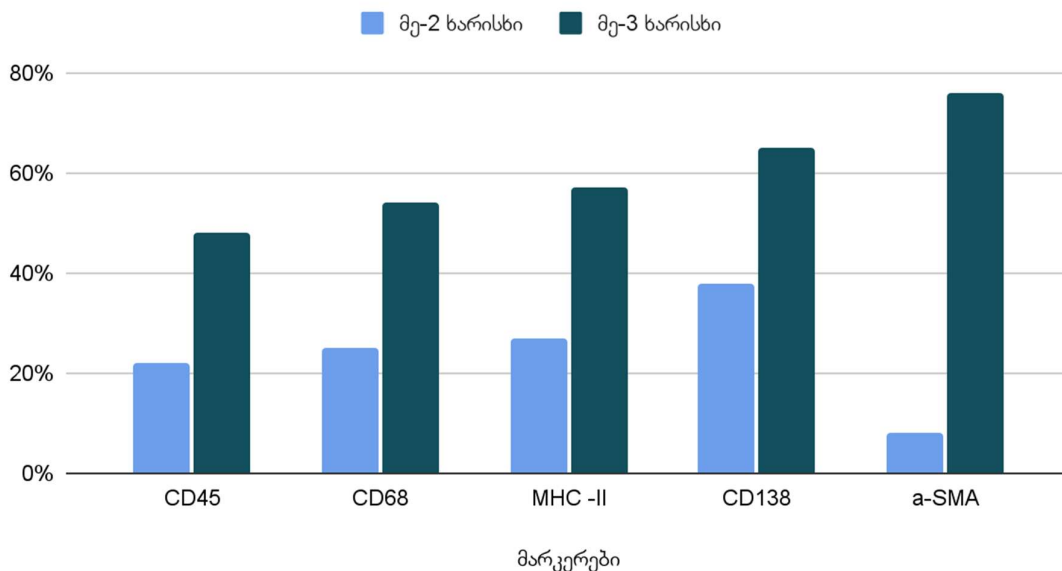
ამ ხუთი მარკერის იმუნოჰისტოქიმიური შეფასება აუმჯობესებს მუხლის რევმატოიდული ართრიტის ჰისტოპათოლოგიურ შეფასებას, რაც ხელს უწყობს როგორც დიაგნოსტიკური სიზუსტეს, ასევე თერაპიული გადაწყვეტილების მიღებას.

ჩვენს მიერ საკვლევ ჯგუფად შერჩეული შემთხვევები დავყავით რამოდენიმე ქვეჯგუფებად. ცალკე იქნა შეფასებული ძვალ-ხრტილოვანი კომპონენტის და სინოვიური გარსების იმუნოჰისტოქიმიური თავისებურებანი, ორივე კომპონენტში გამოვყავით დაზიანების სხვადასხვა ხარისხები, რომლისთვისაც გამოყენებული იქნა ზემოთ აღნიშნული სინოვიურის გარსისა და ძვალ-ხრტილოვანი კომპონენტის შეფასების სისტემები. კრენის ჰისტოპათოლოგიური სინოვიტის ქულის მიხედვით გამოვყავით სინოვიური გარსის დაზიანების სამი ხარისხი. I ხარისხი შეესაბამება სინოვიუმის დაბალი ხარისხის დაზიანებას, იგი შეესაბამება 0-5 ქულას, 5-7 ქულა - II ხარისხის დაზიანება. 8-9 - III ხარისხის დაზიანება. ანალოგიური პრინციპით გამოვიყენეთ მანკინის შეფასების შკალა ხვალ-ხრტილოვანი კომპონენტის შეფასებისთვის. სადაც 0-5 ქულა - I ხარისხის - სასახსრე ხრტილის ადრეული დაზიანება. 6-10 - II ხარისხის - ზომიერი დაზიანება. 11-14 - III ხარისხის. ჩვენს მიერ შესწავლილი იქნა როგორც სინოვიური გარსის ისე, ძვალ-ხრტილოვანი კომპონენტის II და III ხარისხის დაზიანებები და მათში იმუნოჰისტოქიმიური ცვლილებების თავისებურებანი.¹²

კვლევის შედეგები

კვლების შედეგებმა გვიჩვენა, იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების ექსპრესიის მნიშვნელოვანი სხვაობა ძვალ-ხრტილოვან კომპონენტსა და სინოვიურ გარსებში, სხვადასხვა ხარისხის დაზიანების დროს. სინოვიური გარსების გამოკვლევით დავადგინეთ რომ ანთების ინდექსის მაჩვენებელი მე-2 ხარისხის დაზიანების დროს შეადგენდა 22%-ს, ხოლო მე-3 ხარისხის დაზიანების დროს მისი მაჩვენებელი დაახლოებით 2,2-ჯერ მატულობდა და 48%-ს უტოლდებოდა, ანალოგიური პრინციპით იზრდებოდა CD68, CD138 და MHC-II-ის მაჩვენებლები, ხოლო მიოფიბრობლასტების მარკერი α -SMA, რომლის ექსპრესია მე-2 ხარისხის ს დროს 7%-ს შეადგენდა, სინოვიური გარსის მძიმე, მესამე ხარისხის დაზიანების დროს 9,5-ჯერ იზრდებოდა და 76%-ს უტოლდებოდა.

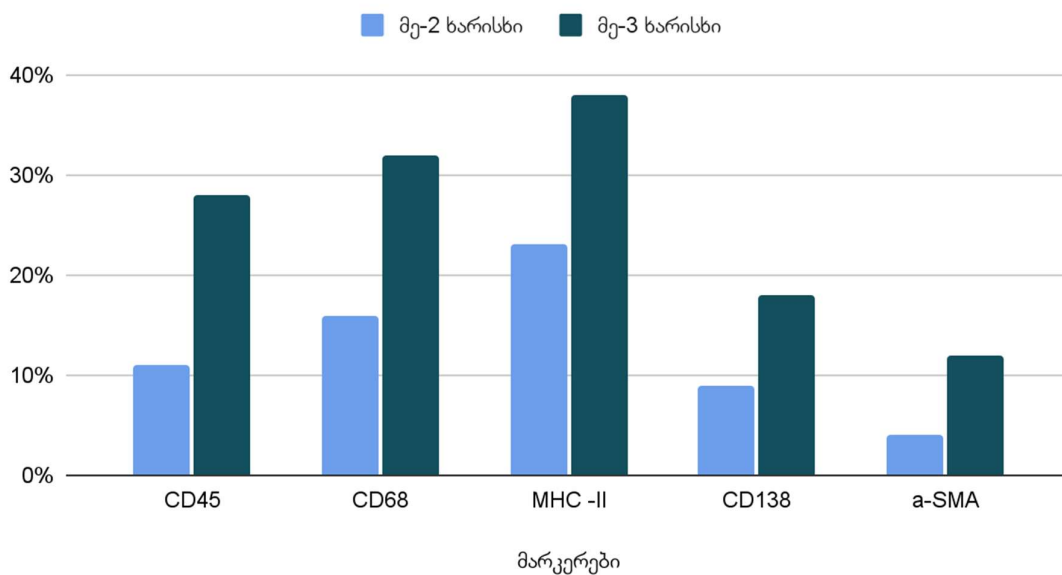
სინოვიური გარსები



გრაფიკი 1: იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების ექსპრესიის თავისებურებანი მუხლის სახსრის სინოვიური გარსების მე-2 და მე-3 ხარისხის დაზიანების დროს.

ანალოგიური პრინციპით შევისწავლეთ სახსრის ძვალ-ხრტილოვანი კომპონენტის იმუნოჰისტოქიმიური თავისებურებები. განსხვავებით სინიური გარსებისგან, აქ CD45-ის ექსპრესია მე-2 ხარისხის დაზიანების დროს 2-ჯერ ნაკლები იყო (11%) ხოლო მესამე ხარისხის დაზიანები დროს 28%-ს შეაგენდა, CD68-ის ექსპრესია 16%-დან 32%-მდე იზრდებოდა, დაზიანების ხარისხის პარალელურად, MHC-II ექსპრესია კი 23%-დან 38%-მდე გაიზარდა. შედარებით ნაკლები მაჩნებელი დაფიქსირდა CD138-ის ექსპრესიისა, სინოვიურ გარსთან შედარებით - 9%, თუმცა მესამე ხარისხის დაზიანებაში მისი ექსპრესია 2-ჯერ გაიზარდა, რაც შეეხება მიოფიბრობლასტების მარკერს - a-SMA, განსხვავებით სინოვიური გარსების დაზიანებისგან, სადაც მისმა ექსპრესიის პროცენტულმა მაჩვენებელმა საგრძნობლად იმატა დაზიანების ხარისხის მატების პარალელურად, ძვალ-ხრტილოვან კომპონენტში მე-2 ხარისხის დაზიანების დროს იგი მხოლოდ უჯრედების 4%-ში ექსპრესირდებოდა, თუმცა მე-3 ხარისხის დაზიანებაში 3-ჯერ გაიზარდა - 12%.

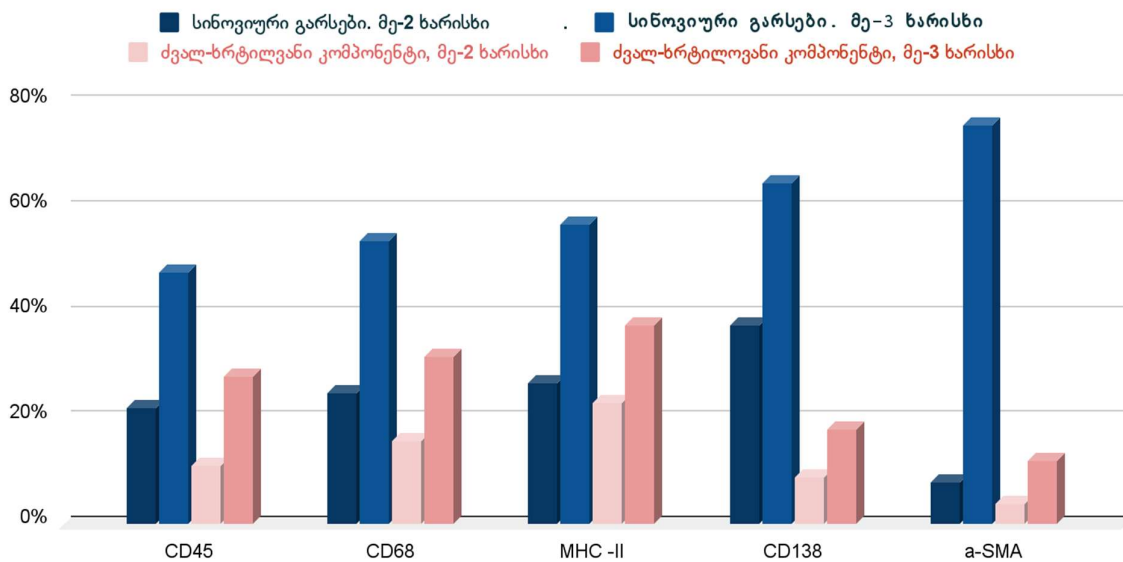
ძვალ-ხრტილოვანი კომპონენტი



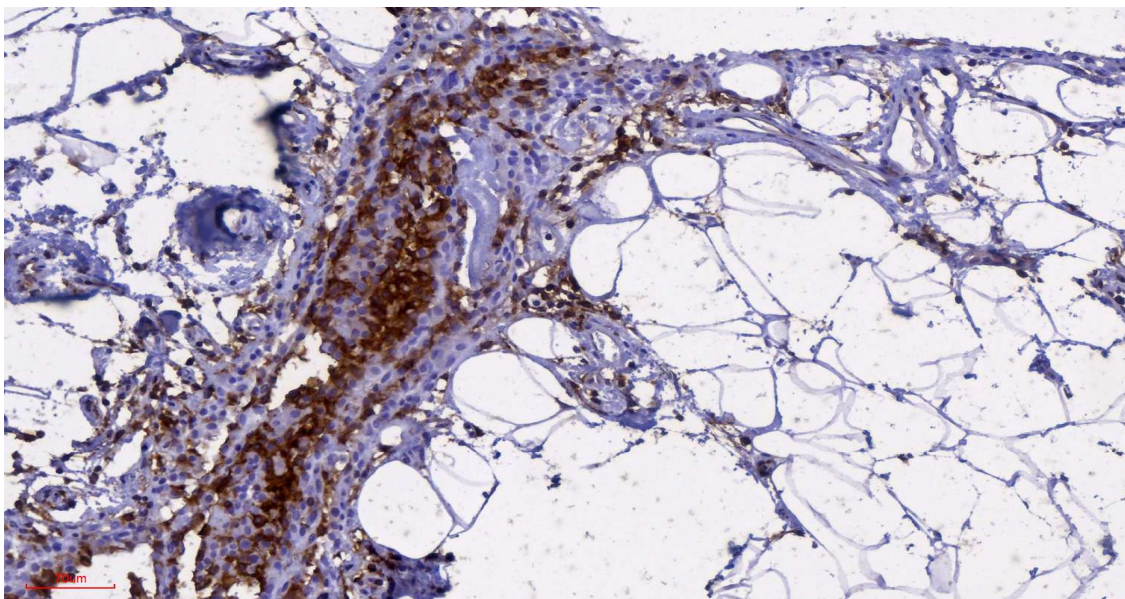
გრაფიკი 2: იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების ექსპრესიის თავისებურებანი მუხლის სახსრის სახსრის ძვალ-ხრტილოვანის მე-2 და მე-3 ხარისხის დაზიანების დროს.

	სინოვიური გარსები		ძვალ-ხრტილოვანი კომპონენტი	
მარკერები	მე-2 ხარისხი	მე-3 ხარისხი	მე-2 ხარისხი	მე-3 ხარისხი
CD45	22%	48%	11%	28%
CD68	25%	54%	16%	32%
MHC -II	27%	57%	23%	38%
CD138	38%	65%	9%	18%
a-SMA	8%	76%	4%	12%

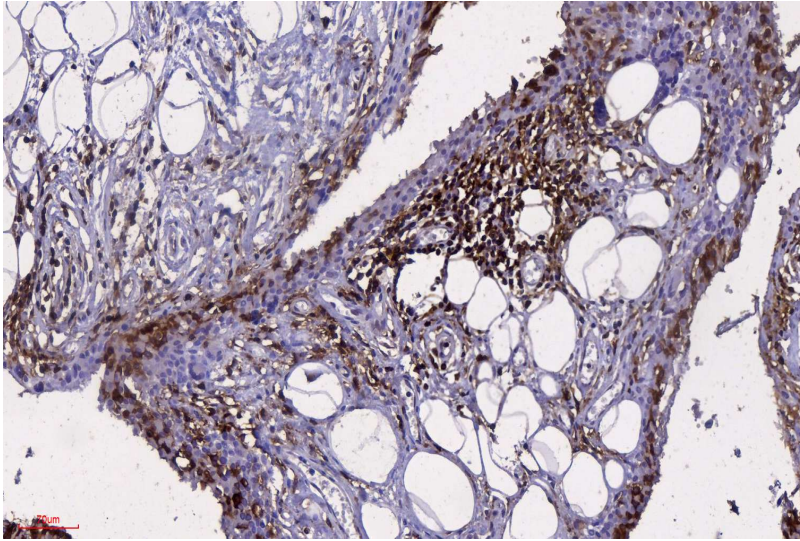
ცხრილი 1: იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების ექსპრესიის თავისებურებანი მუხლის სახსრის სინოვიური გარსებისა და ძვალ-ხრტილოვანი კომპონენტის მე-2 და მე-3 ხარისხის დაზიანების დროს.



გრაფიკი 3: იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების ექსპრესიის თავისებურებანი მუხლის სახსრის სინოვიური გარსებისა და ძვალ-ხრტილოვანი კომპონენტის მე-2 და მე-3 ხარისხის დაზიანების დროს.



სურათი 1: CD138-ის ექსპრესია სინოვიურ გარსში, IHC, 200X



სურათი 2: MHC-II ექსპრესია სინოვიურ გარსში. IHC, 200X

კვლევის შედეგების ანალიზი

როგორც შედეგების ანალიზმა გვიჩვენა, დაზიანებები უფრო მეტად ვლინდება სინოვიურ გარსებში, ვიდრე ძვალ-ხრტილოვან კომპონენტში. განსაკუთრებული აღნიშვნის ღირსია MHC-II კლასის მოლეკულების განაწილება უპირატესად სინოვიურ გარსებში ისევე, როგორც მيوფიბრობლასტური უჯრედებისა და პლაზმოციტების სიჭარბე სინოვიურ გარსებში, ძვლოვან-ხრტილოვან კომპონენტთან შედარებით, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ თავდაპირველი დაზიანება ვითარდება სინოვიურ გარსებში, შემდგომ კი პროცესში ერთვება ძვალ-ხრტილოვანი კომპონენტი. ამასთანავე აღსანიშნავია იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების ექსპრესიის ცვლილებები, დაზიანების ხარისხის მატებასთან ერთად. განსაკუთრებით მيوფიბრობლასტების მარკერს - α -SMA-ის, CD138-ის ექსპრესიის თავისებურებანი.

დასკვნა

როგორც კვლევის შედეგები უჩვენებს დაავადება პროგრესირებს სინოვიური გარსიდან ძვლოვან ქსოვილში. ხოლო დაავადების პროგრესიის სტატისტიკურად სარწმუნო იმუნოჰისტოქიმიურ მარკერებს მიეკუთვნება CD138, α -SMA და CD68.

ზემოთ ხსენებული შედეგების საფუძველზე, კვლევის პრაქტიკულ ღირებულებას წარმოადგენს ის, რომ რევმატიული დაავადების ადრეული დიაგნოსტიკისათვის მნიშვნელოვანია სინოვიური გარსების ბიოფსია და აღნიშნული მეთოდის კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგვისათვის აუცილებელია ამ მიმართულებით შემდგომი ფართომასშტაბიანი კვლევის გაგრძელება.

1. Schmidt T, Najm A, Mussawy H, et al. General synovitis score and immunologic synovitis score reflect clinical disease activity in patients with advanced stage rheumatoid arthritis. *Scientific Reports* 2019 9:1. 2019;9(1):8448-. doi:10.1038/s41598-019-44895-9
2. de Vries RRP, Huizinga TWJ, Toes REM. Redefining the HLA and RA association: to be or not to be anti-CCP positive. *J Autoimmun.* 2005;25 Suppl:21-25. doi:10.1016/j.jaut.2005.09.005
3. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *The Lancet.* 2010;376(9746):1094-1108. doi:10.1016/S0140-6736(10)60826-4
4. Meier FM, Frerix M, Hermann W, Müller-Ladner U. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. *Immunotherapy.* 2013;5(9):955-974. doi:10.2217/imt.13.94
5. Mora JC, Przkora R, Cruz-Almeida Y. Knee osteoarthritis: pathophysiology and current treatment modalities. *J Pain Res.* 2018;11:2189-2196. doi:10.2147/JPR.S154002
6. Pires DP de C, Monte FA do, Monteiro LF, Soares FR do C, Faria JLR de. Updates in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo).* 2024;59(3):e337-e348. doi:10.1055/s-0044-1786351
7. Billesberger LM, Fisher KM, Qadri YJ, Boortz-Marx RL. Procedural Treatments for Knee Osteoarthritis: A Review of Current Injectable Therapies. *Pain Res Manag.* 2020;2020:3873098. doi:10.1155/2020/3873098
8. Wechalekar MD, Smith MD. Utility of arthroscopic guided synovial biopsy in understanding synovial tissue pathology in health and disease states. *World J Orthop.* 2014;5(5):566-573. doi:10.5312/WJO.V5.I5.566
9. Mussawy H, Zustin J, Luebke AM, et al. The histopathological synovitis score is influenced by biopsy location in patients with knee osteoarthritis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2021;142(11):2991-2997. doi:10.1007/s00402-021-03889-x
10. Ma JD, Zhou JJ, Zheng DH, et al. Serum Matrix Metalloproteinase-3 as a Noninvasive Biomarker of Histological Synovitis for Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:1-10. doi:10.1155/2014/179284

11. Nagarajan L, Khatri A, Sudan A, Vaishya R, Ghosh S. Deep Learning Augmented Osteoarthritis Grading Standardization. *Tissue Eng Part A*. 2024;30(19-20):591-604. doi:10.1089/TEN.TEA.2023.0206
12. Yoon JS, Yon CJ, Lee D, et al. Assessment of a novel deep learning-based software developed for automatic feature extraction and grading of radiographic knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023;24(1). doi:10.1186/s12891-023-06951-4
13. Wu D, Huang Y, Zhao J, et al. Synovial macrophages drive severe joint destruction in established rheumatoid arthritis. *Scientific Reports* 2025 15:1. 2025;15(1):12111-. doi:10.1038/s41598-025-93784-x
14. Nakajima A, Sakai R, Inoue E, Harigai M. Prevalence of patients with rheumatoid arthritis and age-stratified trends in clinical characteristics and treatment, based on the National database of health insurance claims and specific health checkups of Japan. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(12):1676-1684. doi:10.1111/1756-185x.13974

Features of immunohistochemical changes in the bone-cartilage component and synovial membrane of the knee joint in rheumatoid lesions of varying degrees.

Khatuna Germisashvili¹, Elene-Dodo Kartvelishvili², Nino Tevzadze³, Magda Jangiani⁴, George Burkadze⁵

¹PhD student at Tbilisi State Medical University; ²Emeritus Professor at Tbilisi State Medical University;

³Pathologist at the Department of Pathological Anatomy of Tbilisi State Medical University; Medical Doctor;

⁴Resident of the Department of Pathological Anatomy of Tbilisi State Medical University; Doctor; ⁵Professor at Tbilisi State Medical University, Head of the Department of Molecular Pathology;

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common chronic inflammatory disease of the joints, affecting approximately 1% of the population. And the prevalence in people over 60 years of age is more than 2%. Unlike primary knee osteoarthritis, which is associated with age-related wear of articular cartilage and gradually progresses over time, rheumatoid arthritis can occur at any age, with an annual incidence of 5-50 cases per 100,000 new cases. The aim of our study was to study the characteristics of immunohistochemical changes in the bone-cartilage component and synovial membrane of the knee joint in rheumatoid lesions of varying degrees. A cohort retrograde study was conducted within the framework of our study. Depersonalized paraffin

blocks of 20 cases from the archival material available in the Educational-Scientific and Diagnostic Laboratory of Tbilisi State Medical University in 2017-2025 were selected. We divided the cases selected by us as the study group into several subgroups. The immunohistochemical features of the osteochondral component and synovial membranes were evaluated separately, and in both components we distinguished different degrees of damage, for which the above synovial membrane and osteochondral component assessment systems were used. As the results of the study show, the disease progresses from the synovial membrane to the bone tissue. And the statistically reliable immunohistochemical markers of disease progression include CD138, a-SMA and CD68.

Based on the above results, the practical value of the study is that synovial membrane biopsy is important for the early diagnosis of rheumatic disease, and further large-scale research in this direction is necessary to implement this method in clinical practice.

Keywords: Rheumatoid arthritis; CD138; a-SMA; CD68.