



სინოვიური გარსის უჯრედულ-მოლეკულური პროფილი, სისხლძარღვთა ცვლილებები რევმატოიდული ართრიტის დროს, დაავადების პროგრესიისა და ინდივიდუალური მკურნალობის შესაძლო მარკერები (კრიტიკული მიმოხილვა)

ეკატერინე მაგლობლიშვილი¹; ელენე ქართველიშვილი²; ნინო თევზაძე³; შოთა კეპულაძე⁴; გიორგი ბურკაძე⁵

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ემერიტუს პროფესორი; ³თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის პათოლოგანატომი; ექიმი; ⁴თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის ექიმი პათოლოგანატომი; მოლეკულური პათოლოგიის დემარტამენტის ასოცირებული პროფესორი; ⁵თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი; პროფესორი; ექიმი პათოლოგანატომი;

აბსტრაქტი

რევმატოიდული ართრიტი წარმოადგენს ქრონიკულ, პროგრესირებად აუტოიმუნურ დაავადებას, რომლის დროსაც ძირითადი პათოლოგიური ცვლილებები ვითარდება სინოვიურ გარსში. დაავადების პათოგენეზში ცენტრალური ადგილი უკავია იმუნური სისტემის დისრეგულაციას, ქრონიკულ სინოვიტს, სინოვიური მიკროგარემოს რემოდელირებასა და სისხლძარღვოვან ცვლილებებს. თანამედროვე კვლევებმა აჩვენა, რომ რევმატოიდული სინოვიუმი წარმოადგენს ჰეტეროგენულ ქსოვილს, სადაც აქტიურად ურთიერთქმედებენ ფიბრობლასტების მსგავსი სინოვიოციტები, მაკროფაგები, T და B ლიმფოციტები, ენდოთელური უჯრედები და სხვადასხვა ციტოკინური თუ ქემოკინური კავშირები. აღნიშნული პროცესები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს დაავადების პროგრესირებაზე, სახსრის დესტრუქციასა და მკურნალობისადმი ინდივიდუალურ პასუხზე.

განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება სინოვიური გარსის ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური პროფილის შეფასებას. CD64, CD68, CD163, VEGF, CXCL13, ICAM-1 და სხვა მარკერები ასახავენ ანთებითი პროცესის ინტენსივობას, მაკროფაგული აქტივაციის ხარისხს, ანგიოგენეზს და ქსოვილოვანი რემოდელირების თავისებურებებს.

სინოვიუმის ჰისტოლოგიური ჰეტეროგენულობა, მათ შორის ლიმფოციდური, მიელოციდური და ფიბროციდული ტიპები, შესაძლოა გამოყენებულ იქნეს დაავადების ბიოლოგიური ფენოტიპების განსაზღვრისა და მიზანმიმართული თერაპიის შერჩევისათვის.

სინოვიური ბიოფსიის, ციფრული პათოლოგიისა და თანამედროვე მოლეკულური მეთოდების განვითარებამ მნიშვნელოვნად გააფართოვა პერსონალიზებული რევმატოლოგიის შესაძლებლობები. სინოვიური ქსოვილის უჯრედულ-მოლეკულური პროფილისა და სისხლძარღვოვანი ცვლილებების დეტალური შეფასება შესაძლოა გახდეს დაავადების პროგრესიის, თერაპიული პასუხისა და ინდივიდუალური მკურნალობის სტრატეგიის პროგნოზირების მნიშვნელოვანი საფუძველი.

საკვანძო სიტყვები:

რევმატოიდული ართრიტი; სინოვიუმი; სინოვიტი; ანგიოგენეზი; CD64; CD68; CD163; მაკროფაგები; ფიბრობლასტების მსგავსი სინოვიოციტები; ბიომარკერები; იმუნოჰისტოქიმია; პერსონალიზებული თერაპია.

რევმატოიდული ართრიტი წარმოადგენს ქრონიკულ, სისტემურ, აუტოიმუნურ დაავადებას, რომელიც ხასიათდება პროგრესირებადი სინოვიური ანთებით, სახსრის სტრუქტურული დაზიანებითა და ფუნქციური უნარის თანდათანობითი დაკარგვით. დაავადება განსაკუთრებით მნიშვნელოვან სამედიცინო და სოციალურ პრობლემას წარმოადგენს მისი ფართო გავრცელების, ქრონიკული მიმდინარეობისა და ინვალიდინაცის მაღალი რისკის გამო. რევმატოიდული ართრიტის დროს პათოლოგიური პროცესის მთავარი სამიზნე არის სინოვიური გარსი, სადაც ვითარდება კომპლექსური უჯრედულ-მოლეკულური ცვლილებები, რომლებიც საბოლოოდ განაპირობებს ხრტილისა და ძვლის დესტრუქციას.[1]

ბოლო ათწლეულებში მნიშვნელოვნად შეიცვალა წარმოდგენები რევმატოიდული ართრიტის პათოგენეზის შესახებ. თუ ადრე დაავადება მხოლოდ ქრონიკულ ანთებით პროცესად განიხილებოდა, თანამედროვე კვლევებმა აჩვენა, რომ სინოვიური მიკროგარემო წარმოადგენს დინამიურ და ჰეტეროგენულ ქსოვილურ სისტემას, სადაც ურთიერთქმედებენ იმუნური უჯრედები, სინოვიური ფიბრობლასტები, ენდოთელური უჯრედები, მაკროფაგები, ლიმფოციტები და სხვადასხვა ციტოკინური თუ ქემოკინური კავშირები. აღნიშნული პროცესები განსაზღვრავს როგორც დაავადების პროგრესირების სისწრაფეს, ასევე ინდივიდუალური თერაპიული პასუხის თავისებურებებს.[2,3]

განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება სინოვიური გარსის ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური პროფილის შესწავლას. თანამედროვე ტექნოლოგიებმა, მათ შორის ცალკეული უჯრედის რნმ-სექვენირებამ, მრავალფეროვანმა იმუნოფენოტიპურმა

კვლევებმა და ციფრულმა პათოლოგიამ, შესაძლებელი გახადა სინოვიური ქსოვილის უჯრედული ჰეტეროგენობის უფრო სიღრმისეული შეფასება. დადგინდა, რომ სინოვიუმში სხვადასხვა ტიპის იმუნური და სტრომული უჯრედების რაოდენობრივი და ფუნქციური ცვლილებები პირდაპირ უკავშირდება დაავადების აქტივობას, პროგრესირებასა და მკურნალობის ეფექტურობას.[4]

რევმატოიდული ართრიტის დროს სინოვიური ანთების განვითარება მრავალსაფეხურიან პროცესს წარმოადგენს. დაავადების პრეკლინიკურ ფაზაში შესაძლებელია ციტრულინირებული ცილების საწინააღმდეგო ანტისხეულებისა და რევმატოიდული ფაქტორის არსებობა კლინიკური სიმპტომების გარეშე. მოგვიანებით ვითარდება სინოვიური მიკროვასკულატურის აქტივაცია, იზრდება სისხლძარღვთა განვლადობა და იმუნური უჯრედების მიგრაცია სინოვიუმში. შედეგად ყალიბდება ქრონიკული სინოვიტი, რომელსაც თან ახლავს ნეოანგიოგენეზი, სტრომული რემოდელირება და პანუსის ფორმირება.[5]

სინოვიური გარსის სისხლძარღვოვანი ცვლილებები თანამედროვე რევმატოლოგიის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან კვლევით მიმართულებად მიიჩნევა. ნეოვასკულარიზაცია არა მხოლოდ ანთებითი უჯრედების მიგრაციას უწყობს ხელს, არამედ უზრუნველყოფს ანთებითი მიკროგარემოს შენარჩუნებას. ანგიოგენეზის პროცესში მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება VEGF-ს, TNF- α -ს, IL-6-ს, IL-17-ს და სხვადასხვა ადჰეზიურ მოლეკულებს.[6,7] სინოვიური მიკროცირკულაციის ცვლილებები ასევე ასოცირდება დაავადების აქტივობასთან, ქსოვილოვანი ჰიპოქსიის განვითარებასთან და თერაპიისადმი რეზისტენტობის ფორმირებასთან.

რევმატოიდული ართრიტის მნიშვნელოვანი მახასიათებელია მისი ბიოლოგიური და ჰისტომორფოლოგიური ჰეტეროგენულობა. სხვადასხვა პაციენტში სინოვიური ქსოვილის სტრუქტურა, იმუნური ინფილტრატის ხასიათი და ციტოკინური პროფილი განსხვავებულია. სწორედ ამიტომ თანამედროვე კონცეფციები ორიენტირებულია ინდივიდუალური მკურნალობის მიდგომების განვითარებაზე, რაც ეფუძნება სინოვიური ქსოვილის მორფოლოგიურ და მოლეკულურ მახასიათებლებს.[8]

ამჟამად განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს ისეთი ბიომარკერები, როგორებიცაა CD68, CD163, CD64, CXCL13, ICAM-1, VEGF, Ki67, TNF- α , IL-6, IL-17 და სხვა. მათი ექსპრესიის შესწავლა შესაძლებელია გამოყენებულ იქნეს როგორც დაავადების პროგრესიის, ასევე მკურნალობისადმი პასუხის პროგნოზირებისათვის. სინოვიური ბიოფსიის განვითარებამ და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევების ხელმისაწვდომობამ მნიშვნელოვანი პერსპექტივები შექმნა პერსონალიზებული მედიცინის მიმართულებით.[9]

წინამდებარე კრიტიკული მიმოხილვის მიზანია რევმატოიდული ართრიტის დროს სინოვიური გარსის უჯრედულ-მოლეკულური პროფილის, სისხლძარღვოვანი ცვლილებებისა და თანამედროვე ბიომარკერების შესახებ არსებული მონაცემების

სისტემატიზაცია, დაავადების პროგრესიის მექანიზმების შეფასება და ინდივიდუალური მკურნალობის შესაძლო პროგნოსტიკური მარკერების განხილვა.[10]

რევმატოიდული ართრიტის პათოგენეზი წარმოადგენს მრავალფაქტორულ და კომპლექსურ პროცესს, რომელშიც გენეტიკური, იმუნოლოგიური, გარემო და ქსოვილური ფაქტორები ერთმანეთთან მჭიდროდ ურთიერთქმედებენ. დაავადების განვითარება დაკავშირებულია იმუნური ტოლერანტობის დარღვევასთან, რაც საბოლოოდ იწვევს აუტოანტისხეულების ფორმირებასა და ქრონიკული ანთებითი პროცესის ჩამოყალიბებას.[11]

ერთ-ერთ მთავარ აუტოიმუნურ მექანიზმს წარმოადგენს **ციტრულინირებული ცილების მიმართ იმუნური პასუხი**. ციტრულინაცია არის პოსტრანსლაციური მოდიფიკაცია, რომლის დროსაც არგინინი გარდაიქმნება ციტრულინად. აღნიშნული ცვლილება ქმნის ახალ ანტიგენურ დეტერმინანტებს, რომელთა მიმართაც ვითარდება აუტოანტისხეულები - ACPA. აღნიშნული ანტისხეულები ხშირად ვლინდება დაავადების კლინიკურ გამოვლინებამდე რამდენიმე წლით ადრე.[4,12,13]

რევმატოიდული ფაქტორი ასევე მნიშვნელოვან როლს ასრულებს დაავადების პათოგენეზში. იგი წარმოადგენს IgG-ის Fc ფრაგმენტის მიმართ მიმართულ აუტოანტისხეულს, რომელიც ხელს უწყობს იმუნური კომპლექსების ფორმირებასა და კომპლემენტის აქტივაციას. შედეგად ძლიერდება ანთებითი რეაქცია და იზრდება ქსოვილოვანი დაზიანების ინტენსივობა.[14,15]

თანამედროვე მონაცემებით, რევმატოიდული ართრიტის განვითარება რამდენიმე ფაზად შეიძლება დაიყოს. პრეკლინიკურ ეტაპზე აღინიშნება აუტოანტისხეულების არსებობა და დაბალი ხარისხის იმუნური აქტივაცია. შემდგომ ეტაპზე სინოვიური მიკროვასკულატურის აქტივაცია და ენდოთელური დისფუნქცია განაპირობებს იმუნური უჯრედების სინოვიუმში მიგრაციას. საბოლოოდ ყალიბდება ქრონიკული სინოვიტი, რომელიც პროგრესირებს პანუსის ფორმირებასა და სახსრის დესტრუქციამდე.

პათოგენეზში ასევე მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია თანდაყოლილი და ადაპტაციური იმუნური სისტემის ურთიერთქმედებას. მაკროფაგები, დენდრიტული უჯრედები, T-ლიმფოციტები, B-ლიმფოციტები და სინოვიური ფიბრობლასტები ქმნიან ანთებითი მიკროგარემოს რთულ ქსელს, რომელიც უზრუნველყოფს ანთების ქრონიზაციას.

ნორმალური სინოვიუმი შედგება ორი ძირითადი კომპონენტისაგან: ინტიმური და ქვეშეშებარე შრისაგან. ინტიმური შრე შედგება მაკროფაგების მსგავსი და ფიბრობლასტების მსგავსი სინოვიოციტებისაგან. ქვეშეშებარე შრე კი შეიცავს სისხლძარღვებს, ფიბრობლასტებს, მაკროფაგებს, ნერვულ ბოჭკოებსა და ექსტრაცელულურ მატრიქსს.[16,17]

ფიბრობლასტების მსგავსი სინოვიოციტები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ჰიალურონის მჟავისა და ლუბრიცინის პროდუქციაში, რაც აუცილებელია სახსრის ნორმალური ფუნქციონირებისათვის. მაკროფაგების მსგავსი სინოვიოციტები მონაწილეობენ ფაგოციტოზში და იმუნური ჰომეოსტაზის რეგულაციაში.

ნორმალური სინოვიური ქსოვილი გამოირჩევა დაბალი უჯრედული სიმჭიდროვითა და მინიმალური ანთებითი ინფილტრაციით. აღნიშნული ბალანსი ირღვევა რევმატოიდული ართრიტის დროს, როდესაც ვითარდება ინტიმის ჰიპერპლაზია, ანგიოგენეზი და ანთებითი ინფილტრაცია.

რევმატოიდული ართრიტის დროს სინოვიური ქსოვილი წარმოადგენს მაღალორგანიზებულ და დინამიკურ მიკროგარემოს, სადაც მრავალი ტიპის იმუნური და სტრომული უჯრედი ერთდროულად მონაწილეობს ანთებითი პროცესის ჩამოყალიბებასა და შენარჩუნებაში. თანამედროვე ტექნოლოგიებმა, განსაკუთრებით single-cell RNA sequencing-ისა და mass cytometry-ის გამოყენებამ, მნიშვნელოვნად გააფართოვა წარმოდგენები სინოვიუმის უჯრედულ ჰეტეროგენულობაზე.[18–20]

დადგენილია, რომ რევმატოიდული სინოვიუმი არ წარმოადგენს ერთგვაროვან ქსოვილს. სხვადასხვა უბანში შესაძლოა განსხვავებული უჯრედული კომპოზიცია, ანთებითი აქტივობა და ციტოკინური პროფილი აღინიშნებოდეს. აღნიშნული ჰეტეროგენულობა მნიშვნელოვანია როგორც დაავადების პროგრესირების მექანიზმების, ასევე მკურნალობისადმი ინდივიდუალური პასუხის გასაგებად.

განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა სინოვიური ფიბრობლასტების სხვადასხვა ქვეტიპებს. ზოგიერთი მათგანი ასოცირდება ანთებითი ციტოკინების პროდუქციასთან, ზოგი კი, ქსოვილოვანი დესტრუქციისა და პანუსის ფორმირების პროცესებთან. აღნიშნული ფაქტები მიუთითებს, რომ ფიბრობლასტების მსგავსი სინოვიოციტები მხოლოდ სტრუქტურულ უჯრედებს არ წარმოადგენენ, არამედ აქტიურად მონაწილეობენ იმუნური პასუხის რეგულაციაში.

რევმატოიდული სინოვიუმის ჰეტეროგენულობა განსაკუთრებით თვალსაჩინოა იმუნური ინფილტრატის შეფასებისას. ზოგიერთ პაციენტში დომინირებს ლიმფოციტური ინფილტრაცია, სხვებში, მაკროფაგული ან ფიბროზული კომპონენტები. აღნიშნული განსხვავებები შესაძლოა ასახავდეს დაავადების სხვადასხვა ბიოლოგიურ ფენოტიპს და საფუძვლად დაედოს პერსონალიზებული თერაპიის არჩევას.

თანამედროვე კვლევებით დადგენილია, რომ რევმატოიდული სინოვიუმი წარმოადგენს ჰეტეროგენულ ქსოვილს, რომელიც შეიცავს მრავალ განსხვავებულ უჯრედულ პოპულაციას. აღნიშნული ჰეტეროგენულობა მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს დაავადების მიმდინარეობასა და მკურნალობისადმი პასუხზე.

ფიბრობლასტების მსგავსი სინოვიოციტები რევმატოიდული ართრიტის პათოგენეზში ერთ-ერთ მთავარ ეფექტორულ უჯრედებად მიიჩნევა. ისინი გამოირჩევიან აგრესიული ფენოტიპით, მომატებული პროლიფერაციული აქტივობითა და აპოპტოზისადმი რეზისტენტობით. აღნიშნული უჯრედები გამოყოფენ მატრიქსის დამმლელ ფერმენტებს, ციტოკინებსა და ქემოკინებს, რაც ხელს უწყობს ხრტილისა და ძვლის დესტრუქციას.[21]

მაკროფაგები რევმატოიდული სინოვიუმის ერთ-ერთ ყველაზე მნიშვნელოვან კომპონენტს წარმოადგენენ. ისინი წარმოადგენილია M1 და M2 ფუნქციური ქვეტიპებით. M1 მაკროფაგები პროანთებითი აქტივობით ხასიათდება და გამოყოფენ TNF- α -ს, IL-1 β -სა და IL-6-ს. M2 მაკროფაგები შედარებით ანტიანთებითი თვისებებით გამოირჩევიან.[22]

CD68 და CD163 ფართოდ გამოიყენება მაკროფაგული პოპულაციების იდენტიფიკაციისათვის. კვლევებმა აჩვენა, რომ ქვემდებარე შრის მაკროფაგების რაოდენობა კორელაციაშია დაავადების აქტივობასთან და მკურნალობის ეფექტურობასთან.

T-უჯრედები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ციტოკინური ქსელის რეგულაციაში. Th1 და Th17 უჯრედები განსაკუთრებით აქტიურად მონაწილეობენ ანთებითი პროცესის შენარჩუნებაში. B-უჯრედები კი პასუხისმგებელი არიან აუტოანტიხეულების პროდუქციაზე და ანტიგენის წარდგენაზე.

NK უჯრედები და **დენდრიტული უჯრედები** ასევე მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ იმუნური პასუხის რეგულაციაში. მათი რაოდენობრივი და ფუნქციური ცვლილებები შესაძლოა დაკავშირებული იყოს დაავადების პროგრესირებასთან.

რევმატოიდული ართრიტის დროს **სისხლძარღვოვანი ცვლილებები** წარმოადგენს არა მხოლოდ მეორად მოვლენას, არამედ დაავადების პროგრესირების ერთ-ერთ ცენტრალურ მექანიზმს. სინოვიური ქსოვილის ჰიპერპლაზია და ინტენსიური ანთებითი ინფილტრაცია საჭიროებს მეტაბოლური მოთხოვნილებების ზრდას, რის გამოც აქტიურდება ახალი სისხლძარღვების ფორმირების პროცესი. აღნიშნული პროცესი ცნობილია როგორც **პათოლოგიური ანგიოგენეზი** და მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს დაავადების ქრონიზაციაზე და სახსრის დესტრუქციაზე.[23,24]

სინოვიური ანგიოგენეზის პროცესში განსაკუთრებული როლი ენიჭება ენდოთელურ უჯრედებს, რომლებიც რეაგირებენ ჰიპოქსიაზე, ციტოკინებზე და ზრდის ფაქტორებზე. ანთებითი მიკროგარემო მდიდარია VEGF-ით, TNF- α -ით, IL-1 β -ითა და IL-17-ით, რომლებიც ხელს უწყობენ ენდოთელური უჯრედების პროლიფერაციასა და მიგრაციას. აღნიშნული პროცესების შედეგად სინოვიუმში ვითარდება მრავლობითი, ფუნქციურად არასრულფასოვანი და მაღალი განვლადობის მქონე სისხლძარღვები.

რევმატოიდული ართრიტის დროს სინოვიური მიკროცირკულაცია მნიშვნელოვნად იცვლება. აღინიშნება ენდოთელური აქტივაცია, ადჰეზიური მოლეკულების ჭარბი ექსპრესია და სისხლძარღვთა კედლის ფუნქციური დისრეგულაცია. ICAM-1, VCAM-1 და E-selectin ხელს უწყობენ ლეიკოციტების ადჰეზიასა და ტრანსენდოთელურ მიგრაციას, რაც კიდევ უფრო აძლიერებს ანთებით პროცესს.[25]

ანგიოგენეზისა და ანთების ურთიერთკავშირი ქმნის დადებითი უკუკავშირის მექანიზმს. რაც უფრო ინტენსიურია ანთება, მით უფრო ძლიერდება ნეოვასკულარიზაცია, ხოლო ახალი სისხლძარღვები უზრუნველყოფენ დამატებითი იმუნური უჯრედების სინოვიუმში მოხვედრას. შედეგად ყალიბდება თვითშენარჩუნებადი ანთებითი მიკროგარემო.

თანამედროვე კვლევები მიუთითებს, რომ სინოვიური სისხლძარღვოვანი ცვლილებების შეფასება შესაძლოა გამოყენებულ იქნეს დაავადების აქტივობისა და პროგრესიის ბიომარკერად. VEGF-ის მაღალი ექსპრესია, მიკროსისხლძარღვთა სიმჭიდროვის მატება და ენდოთელური აქტივაციის ნიშნები ხშირად ასოცირდება დაავადების უფრო აგრესიულ მიმდინარეობასთან.

ანგიოგენეზი რევმატოიდული ართრიტის ერთ-ერთი ძირითადი მორფოლოგიური და ფუნქციური მახასიათებელია. სინოვიურ ქსოვილში ახალი სისხლძარღვების ფორმირება აუცილებელია ანთებითი უჯრედების მუდმივი მიგრაციისა და მეტაბოლური მოთხოვნილებების დასაკმაყოფილებლად.

VEGF წარმოადგენს ანგიოგენეზის ცენტრალურ რეგულატორს. მისი ექსპრესია მნიშვნელოვნად მატულობს რევმატოიდულ სინოვიუმში და კორელაციაშია დაავადების აქტივობასთან. VEGF-ის გარდა, ანგიოგენეზში მონაწილეობენ TNF- α , IL-1 β , IL-6, FGF და ანგიოპოეტინები.[23,26,27]

სინოვიური ჰიპოქსია ასევე მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ანგიოგენეზის სტიმულაციაში. ჰიპოქსიური გარემო ააქტიურებს HIF-1 α -ს, რომელიც ზრდის VEGF-ის ექსპრესიას და ხელს უწყობს ნეოვასკულარიზაციას.

რევმატოიდული ართრიტის დროს სინოვიური სისხლძარღვები ხასიათდებიან სტრუქტურული და ფუნქციური ანომალიებით. აღინიშნება ენდოთელური აქტივაცია, სისხლძარღვთა განვლადობის ზრდა და ადჰეზიური მოლეკულების ჭარბი ექსპრესია.

რამდენიმე კვლევის მიხედვით, რევმატოიდული სინოვიუმი შეიძლება დაიყოს **ოთხ ძირითად ჰისტოლოგიურ ტიპად**: ლიმფოიდურ, მიელოიდურ, pauci-immune და ფიბროიდულ ვარიანტებად. აღნიშნული კლასიფიკაცია ასახავს სინოვიური ქსოვილის მორფოლოგიურ და იმუნოლოგიურ ჰეტეროგენულობას და მნიშვნელოვან როლს ასრულებს დაავადების პროგნოზისა და თერაპიული პასუხის შეფასებაში.[19,20]

ლიმფოიდური ტიპის სინოვიუმი ხასიათდება B და T ლიმფოციტების ინტენსიური აკუმულაციით, ლიმფოიდური აგრეგატების ფორმირებითა და იმუნოგლობულინების აქტიური პროდუქციით. აღნიშნულ შემთხვევებში ხშირად ვლინდება მეორადი ლიმფოიდური ორგანოების მსგავსი სტრუქტურები, რაც მიუთითებს ქრონიკული აუტოიმუნური პროცესის მაღალ ორგანიზებულობაზე. ლიმფოიდური ტიპი ჩვეულებრივ ასოცირდება დაავადების უფრო აგრესიულ მიმდინარეობასთან, სისტემური ანთებითი აქტივობის მაღალ დონესთან და ზოგიერთ შემთხვევაში ანტი-TNF თერაპიის მიმართ არასაკმარის პასუხთან. ამ ტიპის სინოვიუმში განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება CXCL13-ის, CD20-ისა და სხვა B-უჯრედულ მარკერებს.

მიელოიდური ტიპის სინოვიუმში დომინირებენ მაკროფაგები, მონოციტები და პროანთებითი ციტოკინები. აღნიშნული ტიპი განსაკუთრებით მდიდარია TNF- α -ს, IL-1 β -სა და IL-6-ის გამომყოფი უჯრედებით, რის გამოც ასეთ შემთხვევებში ანტი-TNF თერაპია შედარებით მაღალი ეფექტურობით ხასიათდება. მიელოიდური ტიპის სინოვიუმში მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია CD68- და CD64-პოზიტიურ მაკროფაგულ პოპულაციებს, რომლებიც აქტიურად მონაწილეობენ ანთებითი რეაქციის გაძლიერებასა და ქსოვილოვანი დესტრუქციის პროცესებში.

pauci-immune ტიპის სინოვიუმში ანთებითი ინფილტრატი შედარებით მწირია და უპირატესად აღინიშნება სტრომული და ფიბროზული ცვლილებები. ასეთ შემთხვევებში ანთებითი ციტოკინების ექსპრესია ნაკლებად გამოხატულია, თუმცა სტრუქტურული რემოდელირების ნიშნები შესაძლოა მნიშვნელოვანი იყოს. ზოგიერთი ავტორის მიხედვით, აღნიშნული ტიპი შეიძლება ასოცირებული იყოს დაავადების ქრონიკულ და შედარებით ნაკლებად აქტიურ ფორმებთან.

ფიბროიდული ტიპის სინოვიუმი გამოირჩევა ფიბრობლასტების მსგავსი სინოვიოციტების ჭარბი აქტივობით, ექსტრაცელულური მატრიქსის დაგროვებითა და ქსოვილოვანი რემოდელირების პროცესებით. აღნიშნულ შემთხვევებში განსაკუთრებით აქტიურია TGF- β , SMAD და Wnt სასიგნალო გზები. ფიბროიდული ტიპი ასევე ასოცირდება ანგიოგენეზთან დაკავშირებული გენების ექსპრესიის მატებასთან და ზოგიერთ შემთხვევაში მკურნალობისადმი შედარებით დაბალ მგრძობელობასთან.

სინოვიტის ჰისტოლოგიური ინდექსი წარმოადგენს მნიშვნელოვან ინსტრუმენტს სინოვიური ანთების ხარისხის შესაფასებლად. აღნიშნული სისტემა ეფუძნება ინტიმური შრის ჰიპერპლაზიის, სტრომული უჯრედულობის ხარისხისა და ანთებითი ინფილტრატის ინტენსივობის შეფასებას. თითოეული კომპონენტის დეტალური ანალიზი იძლევა შესაძლებლობას შეფასდეს სინოვიური ანთების აქტივობა და ქსოვილოვანი დაზიანების ხარისხი.

თითოეული კომპონენტი ფასდება 0-დან 3 ქულამდე, ხოლო ჯამური ქულა 0-დან 9-მდე მერყეობს. დაბალი ხარისხის სინოვიტი ძირითადად ასოცირდება დეგენერაციულ და

პოსტტრავმულ პროცესებთან, მაშინ როდესაც მაღალი ხარისხის სინოვიტი უფრო მეტად დამახასიათებელია ანთებითი რევმატული დაავადებებისათვის, მათ შორის რევმატოიდული ართრიტისათვის. სინოვიტის ინდექსი პრაქტიკულად მნიშვნელოვანი ინსტრუმენტია, რადგან იგი საშუალებას იძლევა შეფასდეს ანთებითი პროცესის ინტენსივობა, დაავადების აქტივობა და გარკვეულწილად პროგნოზიც.

სინოვიტის ინდექსის მნიშვნელობა განსაკუთრებით გაიზარდა თანამედროვე რევმატოლოგიაში, რადგან იგი საშუალებას იძლევა სტანდარტიზებულად შეფასდეს სინოვიური ქსოვილის მორფოლოგიური ცვლილებები. აღნიშნული მიდგომა განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მაშინ, როდესაც საჭიროა დეგენერაციული და აუტოიმუნური პროცესების ერთმანეთისაგან დიფერენცირება. ზოგიერთი კვლევის მიხედვით, მაღალი ხარისხის სინოვიტი მნიშვნელოვნად კორელირებს სისტემური ანთების ლაბორატორიულ მაჩვენებლებთან, მათ შორის C-რეაქტიული ცილისა და ერთროციტების დალექვის სიჩქარის მატებასთან.

გარდა ამისა, სინოვიტის ინდექსი შეიძლება გამოყენებულ იქნეს მკურნალობის ეფექტურობის მონიტორინგისათვის. ბიოლოგიური თერაპიის ფონზე სინოვიური ანთების შემცირება ხშირად აისახება როგორც უჯრედული ინფილტრატის შემცირებაში, ისე ინტიმური შრის ჰიპერპლაზიის ნაწილობრივ რეგრესიაში. აღნიშნული ფაქტები მიუთითებს, რომ სინოვიტის ინდექსი არა მხოლოდ დიაგნოსტიკური, არამედ პროგნოსტიკური მნიშვნელობის მატარებელიც შეიძლება იყოს.

სინოვიტის ინდექსი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია დიფერენციალური დიაგნოსტიკისა და დაავადების აქტივობის შეფასებისათვის.

CD64 წარმოადგენს Fc γ რეცეპტორების ოჯახის წევრს და მნიშვნელოვან როლს ასრულებს იმუნური კომპლექსებით განპირობებულ ანთებაში. რევმატოიდული ართრიტის დროს CD64 ექსპრესია მნიშვნელოვნად მატულობს სინოვიურ ქსოვილში. CD68 გამოიყენება მაკროფაგების საერთო მარკერად, ხოლო CD163, M2 მაკროფაგების იდენტიფიკაციისათვის. აღნიშნული მარკერების ექსპრესია შესაძლოა გამოყენებულ იქნეს დაავადების აქტივობისა და თერაპიული პასუხის პროგნოზირებისათვის.

Ki67 ასახავს პროლიფერაციულ აქტივობას, ხოლო VEGF, ანგიოგენეზურ აქტივობას. CXCL13 და ICAM-1 ასევე პერსპექტიულ ბიომარკერებად მიიჩნევა.

მნიშვნელოვანია იმუნოჰისტოქიმიური პროფილის ინტეგრაცია ჰისტოლოგიურ და კლინიკურ მონაცემებთან, რაც შესაძლოა საფუძვლად დაედოს ინდივიდუალური მკურნალობის სტრატეგიების დაგეგმვას.

რევმატოიდული ვასკულიტი წარმოადგენს რევმატოიდული ართრიტის მძიმე ექსტრარტიკულურ გართულებას, რომელიც აზიანებს მცირე და საშუალო ზომის სისხლძარღვებს. პათოგენეზში მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება იმუნური კომპლექსების დეპონირებასა და კომპლემენტის აქტივაციას.[28–30]

ჰისტოლოგიურად აღინიშნება ფიბრინოიდული ნეკროზი, სისხლძარღვთა კედლის ანთებითი ინფილტრაცია და ენდოთელური დაზიანება. კლინიკურად შეიძლება გამოვლინდეს პერიფერიული ნეიროპათიით, კანის წყლულებით, განგრენითა და სისტემური დაზიანებებით.

რევმატოიდული ვასკულიტის განვითარების რისკი განსაკუთრებით მაღალია ხანგრძლივი და სეროპოზიტიური რევმატოიდული ართრიტის შემთხვევაში.

სინოვიური ბიოფსია თანამედროვე რევმატოლოგიაში სულ უფრო მნიშვნელოვან ადგილს იკავებს. აღნიშნული მეთოდი იძლევა სინოვიური ქსოვილის მორფოლოგიური, იმუნოლოგიური და მოლეკულური შეფასების შესაძლებლობას.

სინოვიური ბიოფსიის გამოყენება განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია რთული დიფერენციალური დიაგნოსტიკის დროს, როდესაც აუცილებელია ანთებითი და არაანთებითი პროცესების ერთმანეთისაგან გამიჯვნა. ადრეული ართრიტის შემთხვევაში სინოვიური ქსოვილის შეფასებამ შესაძლოა მნიშვნელოვანი ინფორმაცია მოგვცეს დაავადების პროგრესიის პოტენციალის შესახებ. გარდა ამისა, სინოვიური ბიოფსია გამოიყენება თერაპიული პასუხის მონიტორინგისათვის, განსაკუთრებით ბიოლოგიური პრეპარატების გამოყენების ფონზე. პერსონალიზებული მედიცინის განვითარებასთან ერთად, სინოვიური ქსოვილის ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური პროფილი სულ უფრო მეტად განიხილება როგორც ინდივიდუალური მკურნალობის დაგეგმვის საფუძველი.

თანამედროვე მიდგომები მოიცავს ციფრული პათოლოგიის, ხელოვნური ინტელექტისა და მრავალმარკერული იმუნოჰისტოქიმიის ინტეგრაციას.[31–34]

რევმატოიდული ართრიტის თანამედროვე მართვა ეფუძნება პერსონალიზებული მედიცინის პრინციპებს. სინოვიური ქსოვილის ჰისტოლოგიური და მოლეკულური პროფილის შეფასება შესაძლოა გამოყენებულ იქნეს კონკრეტული ბიოლოგიური თერაპიის შერჩევისათვის.

მიელოიდური ტიპის სინოვიუმი ხშირად უკეთ პასუხობს ანტი-TNF თერაპიას, ხოლო ლიმფოიდური ტიპი შესაძლოა მეტად მგრძობიარე იყოს B-უჯრედების დამაქვეითებელი თერაპიის მიმართ.

მომავალში განსაკუთრებული მნიშვნელობა მიენიჭება ინტეგრირებული მოდელების განვითარებას, რომლებიც ერთ სისტემაში გააერთიანებენ ჰისტოლოგიურ

მახასიათებლებს, იმუნოჰისტოქიმიურ პროფილს, გენური ექსპრესიის მონაცემებს, კლინიკურ პარამეტრებსა და გამოსახულებითი კვლევების შედეგებს. აღნიშნული მიდგომები მნიშვნელოვნად გააუმჯობესებს დაავადების პროგნოზირების სიზუსტეს, შესაძლებელს გახდის მკურნალობის უფრო ზუსტ ინდივიდუალიზაციას და შეამცირებს არასაჭირო ან არაეფექტური თერაპიის გამოყენების ალბათობას.

აღნიშნული მიდგომები მნიშვნელოვნად გააუმჯობესებს პროგნოზირების სიზუსტეს და მკურნალობის ინდივიდუალიზაციას.

ყოველივე ზემოთაღნიშნულის საფუძველზე შესაძლოა დავასკვნათ, რომ რევმატოიდული ართრიტი წარმოადგენს ჰეტეროგენულ აუტოიმუნურ დაავადებას, რომლის პათოგენეზშიც ცენტრალური ადგილი უკავია სინოვიური გარსის კომპლექსურ უჯრედულ-მოლეკულურ ცვლილებებს. სინოვიუმი აღარ განიხილება მხოლოდ ანთებითი პროცესის პასიურ სამიზნედ; იგი წარმოადგენს აქტიურ იმუნოლოგიურ მიკროგარემოს, სადაც მიმდინარეობს იმუნური, სტრომული და სისხლძარღვოვანი კომპონენტების ინტენსიური ურთიერთქმედება.

სინოვიური გარსის ჰისტოლოგიური ტიპების, მაკროფაგული და ლიმფოციტური პოპულაციების, ანგიოგენეზისა და იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების შეფასება მნიშვნელოვან ინფორმაციას იძლევა დაავადების აქტივობის, პროგრესიისა და თერაპიული პასუხის შესახებ. განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება CD64, CD68, CD163, VEGF, CXCL13 და სხვა მარკერების შესწავლას.

სინოვიური ბიოფსიისა და თანამედროვე მოლეკულური ტექნოლოგიების განვითარება ქმნის პერსპექტივას პერსონალიზებული რევმატოლოგიისათვის. მომავალში სინოვიური ქსოვილის დეტალური ანალიზი შესაძლოა გახდეს ინდივიდუალური მკურნალობის შერჩევისა და დაავადების პროგნოზირების ერთ-ერთი მთავარი საფუძველი.

ამრიგად, სინოვიური გარსის უჯრედულ-მოლეკულური პროფილისა და სისხლძარღვოვანი ცვლილებების კვლევა წარმოადგენს რევმატოიდული ართრიტის თანამედროვე პათოგენეზის, პროგრესიისა და მიზანმიმართული თერაპიის შესწავლის მნიშვნელოვან მიმართულებას.

გამოყენებული ლიტერატურა

- [1] Yamanishi Y, Firestein GS. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: The role of synoviocytes. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2001;27:355–71. [https://doi.org/10.1016/S0889-857X\(05\)70206-4](https://doi.org/10.1016/S0889-857X(05)70206-4).

- [2] Cooles FAH, Isaacs JD, Anderson AE. Treg cells in rheumatoid arthritis: An update. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15. <https://doi.org/10.1007/S11926-013-0352-0>.
- [3] Müller-Ladner U, Ospelt C, Gay S, Distler O, Pap T. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Synovial fibroblasts. *Arthritis Res Ther* 2007;9. <https://doi.org/10.1186/AR2337>.
- [4] Schellekens GA, De Jong BAW, Van Den Hoogen FHJ, Van De Putte LBA, Van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *Journal of Clinical Investigation* 1998;101:273–81. <https://doi.org/10.1172/JCI1316>.
- [5] Put S, Westhovens R, Lahoutte T, Matthys P. Molecular imaging of rheumatoid arthritis: Emerging markers, tools, and techniques. *Arthritis Res Ther* 2014;16. <https://doi.org/10.1186/AR4542>.
- [6] Haynes DR, Barg E, Crotti TN, Holding C, Weedon H, Atkins GJ, et al. Osteoprotegerin expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies and osteoarthritis and normal controls. *Rheumatology* 2003;42:123–34. <https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEG047>.
- [7] Klaasen R, Thurlings RM, Wijbrandts CA, Van Kuijk AW, Baeten D, Gerlag DM, et al. The relationship between synovial lymphocyte aggregates and the clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis: A prospective study. *Arthritis Rheum* 2009;60:3217–24. <https://doi.org/10.1002/ART.24913>.
- [8] Klaasen R, Thurlings RM, Wijbrandts CA, Van Kuijk AW, Baeten D, Gerlag DM, et al. The relationship between synovial lymphocyte aggregates and the clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis: A prospective study. *Arthritis Rheum* 2009;60:3217–24. <https://doi.org/10.1002/ART.24913>.
- [9] Lequerré T, Bansard C, Vittecoq O, Derambure C, Hiron M, Daveau M, et al. Early and long-standing rheumatoid arthritis: Distinct molecular signatures identified by gene-expression profiling in synovia. *Arthritis Res Ther* 2009;11. <https://doi.org/10.1186/AR2744>.
- [10] Mor A, Abramson SB, Pillinger MH. The fibroblast-like synovial cell in rheumatoid arthritis: A key player in inflammation and joint destruction. *Clinical Immunology* 2005;115:118–28. <https://doi.org/10.1016/J.CLIM.2004.12.009>.
- [11] Kinne RW, Bräuer R, Stuhlmüller B, Palombo-Kinne E, Burmester GR. Macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2000;2:189–202. <https://doi.org/10.1186/AR86>.

- [12] Ling S, Cline EN, Haug TS, Fox DA, Holoshitz J. Citrullinated calreticulin potentiates rheumatoid arthritis shared epitope signaling. *Arthritis Rheum* 2013;65:618–26. <https://doi.org/10.1002/ART.37814>.
- [13] Yoshida K, Korchynskiy O, Tak PP, Isozaki T, Ruth JH, Campbell PL, et al. Citrullination of Epithelial Neutrophil-Activating Peptide 78/CXCL5 Results in Conversion from a Non-Monocyte-Recruiting Chemokine to a Monocyte-Recruiting Chemokine. *Arthritis and Rheumatology* 2014;66:2716–27. <https://doi.org/10.1002/ART.38750>.
- [14] McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007;7:429–42. <https://doi.org/10.1038/NRI2094>.
- [15] Asif Amin M, Fox DA, Ruth JH. Synovial Cellular and Molecular Markers in Rheumatoid Arthritis. *Semin Immunopathol* 2017;39:385. <https://doi.org/10.1007/S00281-017-0631-3>.
- [16] Qavtaradze N, Qartvelishvili E (Dodo), Kepuladze S, Burkadze G. Structural-molecular features of the osteochondral unit of the femur head and the synovial membrane and characteristics of progression and relapse in different types of osteoarthritis. *Georgian Scientists* 2022;4:175–84. <https://doi.org/10.52340/g.s.2022.04.05.18>.
- [17] Germisashvili K, Kartvelishvili E, Burkadze G, Kepuladze S, Kantaria N. Proliferative-apoptotic, hormonal receptor, and immune response characteristics of rheumatoid arthritis. *Georgian Scientists* 2023;5:66–74. <https://doi.org/10.52340/2023.05.03.08>.
- [18] Stephenson W, Donlin LT, Butler A, Rozo C, Bracken B, Rashidfarrokhi A, et al. Single-cell RNA-seq of rheumatoid arthritis synovial tissue using low-cost microfluidic instrumentation. *Nat Commun* 2018;9. <https://doi.org/10.1038/S41467-017-02659-X>.
- [19] Orange DE, Agius P, DiCarlo EF, Robine N, Geiger H, Szymonifka J, et al. Identification of Three Rheumatoid Arthritis Disease Subtypes by Machine Learning Integration of Synovial Histologic Features and RNA Sequencing Data. *Arthritis and Rheumatology* 2018;70:690–701. <https://doi.org/10.1002/ART.40428>.
- [20] Orange DE, Agius P, DiCarlo EF, Robine N, Geiger H, Szymonifka J, et al. Identification of Three Rheumatoid Arthritis Disease Subtypes by Machine Learning Integration of Synovial Histologic Features and RNA Sequencing Data. *Arthritis and Rheumatology* 2018;70:690–701. <https://doi.org/10.1002/ART.40428>.
- [21] Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: Key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* 2010;233:233–55. <https://doi.org/10.1111/J.0105-2896.2009.00859.X>.

- [22] Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: Mechanism and functions. *Immunity* 2010;32:593–604. <https://doi.org/10.1016/J.IMMUNI.2010.05.007>.
- [23] Koch AE, Polverini PJ, Kunkel SL, Harlow LA, DiPietro LA, Elner VM, et al. Interleukin-8 as a Macrophage-Derived Mediator of Angiogenesis. *Science* (1979) 1992;258:1798–801. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1281554>.
- [24] Strieter RM, Polverini PJ, Kunkel SL, Arenberg DA, Burdick MD, Kasper J, et al. The functional role of the ELR motif in CXC chemokine-mediated angiogenesis. *Journal of Biological Chemistry* 1995;270:27348–57. <https://doi.org/10.1074/JBC.270.45.27348>.
- [25] Yamada R, Sano H, Hla T, Hashiramoto A, Kawahito Y, Mukai S, et al. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 with antisense oligodeoxynucleotide restricts induction of rat adjuvant-induced arthritis. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;269:415–21. <https://doi.org/10.1006/BBRC.2000.2303>.
- [26] Cauli A, Yanni G, Panayi GS. Interleukin-1, interleukin-1 receptor antagonist and macrophage populations in rheumatoid arthritis synovial membrane. *Br J Rheumatol* 1997;36:935–40. <https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/36.9.935>.
- [27] Xing R, Jin Y, Sun L, Yang L, Li C, Li Z, et al. Interleukin-21 induces migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 2016;184:147–58. <https://doi.org/10.1111/CEI.12751>.
- [28] Hashimoto A, Tarner IH, Bohle RM, Gaumann A, Manetti M, Distler O, et al. Analysis of vascular gene expression in arthritic synovium by laser-mediated microdissection. *Arthritis Rheum* 2007;56:1094–105. <https://doi.org/10.1002/ART.22450>.
- [29] Audoy-Rémus J, Richard JF, Soulet D, Zhou H, Kubes P, Vallières L. Rod-shaped monocytes patrol the brain vasculature and give rise to perivascular macrophages under the influence of proinflammatory cytokines and angiopoietin-2. *Journal of Neuroscience* 2008;28:10187–99. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3510-08.2008>.
- [30] Hashimoto A, Tarner IH, Bohle RM, Gaumann A, Manetti M, Distler O, et al. Analysis of vascular gene expression in arthritic synovium by laser-mediated microdissection. *Arthritis Rheum* 2007;56:1094–105. <https://doi.org/10.1002/ART.22450>.
- [31] Gerlag DM, Tak PP. How to perform and analyse synovial biopsies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27:195–207. <https://doi.org/10.1016/J.BERH.2013.03.006>.
- [32] Pitzalis C, Kelly S, Humby F. New learnings on the pathophysiology of RA from synovial biopsies. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:334–44. <https://doi.org/10.1097/BOR.0B013E32835FD8EB>.

- [33] Pitzalis C, Kelly S, Humby F. New learnings on the pathophysiology of RA from synovial biopsies. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:334–44.
<https://doi.org/10.1097/BOR.0B013E32835FD8EB>.
- [34] Bresnihan B, Tak PP, Emery P, Klareskog L, Breedveld F. Synovial biopsy in arthritis research: Five years of concerted European collaboration. *Ann Rheum Dis* 2000;59:506–10. <https://doi.org/10.1136/ARD.59.7.506>.

Synovial membrane cellular-molecular profile, vascular changes in rheumatoid arthritis, possible markers of disease progression and individual treatment

Ekaterine Mgaloblishvili¹; Elene Kartvelishvili²; Nino Tevzadze³; Shota Kepuladze⁴; Giorgi Burkadze⁵

¹PhD student at Tbilisi State Medical University; ²Emeritus Professor at Tbilisi State Medical University; ³Pathologist at the Department of Pathological Anatomy, Tbilisi State Medical University; MD; ⁴Doctor Pathologist at the Department of Pathological Anatomy, Tbilisi State Medical University; Associate Professor of the Department of Molecular Pathology; ⁵Head of the Department of Molecular Pathology, Tbilisi State Medical University; Professor;

Critical Review

Rheumatoid arthritis is a chronic, progressive autoimmune disease characterized by persistent synovial inflammation and progressive joint destruction. The synovial membrane represents the primary target tissue of the disease, where complex cellular and molecular alterations contribute to chronic inflammation, tissue remodeling, and structural damage. Recent advances have demonstrated that rheumatoid synovium is a highly heterogeneous microenvironment composed of fibroblast-like synoviocytes, macrophages, T and B lymphocytes, endothelial cells, and multiple cytokine and chemokine signaling pathways. These interactions play a critical role in disease progression, angiogenesis, cartilage destruction, and variability in therapeutic response.

Increasing attention has been directed toward the histological and immunohistochemical characterization of synovial tissue. Biomarkers such as CD64, CD68, CD163, VEGF, CXCL13, and ICAM-1 reflect inflammatory activity, macrophage polarization, angiogenic potential, and stromal remodeling within the synovial microenvironment. Moreover, distinct synovial histopathological phenotypes, including lymphoid, myeloid, pauci-immune, and fibroid patterns, may provide important prognostic and predictive information for individualized therapeutic strategies.

The development of synovial biopsy techniques, digital pathology, and advanced molecular technologies has significantly expanded the potential of personalized rheumatology. Detailed evaluation of the cellular-molecular profile and vascular alterations of the synovial membrane may improve understanding of rheumatoid arthritis pathogenesis and contribute to the identification of prognostic biomarkers and targeted therapeutic approaches.

Keywords:

Rheumatoid arthritis; synovium; synovitis; angiogenesis; CD64; CD68; CD163; macrophages; fibroblast-like synoviocytes; biomarkers; immunohistochemistry; personalized therapy

ავტორთა შესახებ ინფორმაცია

ეკატერინე მგალობლიშვილი - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი;

Ekaterine Mgaloblishvili - PhD student at Tbilisi State Medical University; Doctor; Surgeon;

ekmgaloblishvili@yahoo.fr

+995595 00 29 39

ელენე ქართველიშვილი - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ემერიტუს პროფესორი;

Elene-Dodo Kartvelishvili - Emeritus Professor at Tbilisi State Medical University;

n.qavtaradze@yahoo.com

ნინო თევზაძე - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის პათოლოგანატომი; ექიმი;

Nino Tevzadze - Pathologist at the Department of Pathological Anatomy, Tbilisi State Medical University; MD;

niniatevzadze1@gmail.com

შოთა კეპულაძე - თსსუ მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი; ექიმი პათოლოგანატომი;

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

Shota Kepuladze - Associate Professor of the Department of Molecular Pathology, Tbilisi

State Medical University; Doctor of Pathology;

Shota.kepuladze@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5919-5581>

გიორგი ბურკაძე - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი;

George Burkadze - Professor at Tbilisi State Medical University, Head of the

Department of Molecular Pathology;

E-mail: burkadze@yahoo.com g.burkadze@tsmu.edu

Phone Number: 599578833; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5028-4537>