

УДК 616.721-002.77:616-036.2:616-035-1

*Е.А. Якименко, Р.С. Вастьянов, И.П. Гуркалова, Л.В. Закатова,  
Н.Н. Антипова, В.В. Тбилели*

*Одесский национальный медицинский университет*

## **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ (БОЛЕЗНИ БЕХТЕРЕВА)**

Приведены данные ретроспективного анализа особенностей клинического течения, возрастных особенностей, наличия коморбидной патологии у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом как одним из проявлений патологии соединительной ткани. Показано, что сочетание коморбидности при анкилозирующем спондилоартрите следует рассматривать как результат вовлечения в патогенез всей системы соединительной ткани и поражение всех звеньев резистентности организма. Акцент сделан на том, что общим механизмом развития аутоиммунных осложнений в условиях данной патологии является ослабление супрессорного эффекта лимфоцитов и активация цитотоксических воздействий. Авторы заключают, что на основании патофизиологического анализа при комплексном лечении пациентов с анкилозирующим спондилоартритом целесообразно использовать фармакологические препараты, способствующие улучшению трофики соединительной ткани.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилоартрит, соединительная ткань, патогенетические механизмы, аутоиммунная дисфункция, коморбидность.

Сочетанные заболевания (коморбидность) представляют одну из серьезнейших проблем медицины, поскольку это объективная реальность, требующая более обстоятельного патофизиологического и клинического анализа и изучения вопросов патогенеза, диагностики, лечения, реабилитации, профилактики этих заболеваний [1]. В настоящее время у подавляющего числа поликлинических больных выявляется не менее 3–5 самостоятельных заболеваний, лечение которых затрудняется невозможностью применения эффективного средства из-за его противопоказания при одном из сочетанных заболеваний [2]. Дефицит знаний при различных коморбидных состояниях уменьшает диапазон лечебных возможностей и способствует росту инвалидизации больных.

Научно-технический прогресс привел к массовым организованным наступлениям на организм: вакцинация, использование большого количества лекарств, диагностические и терапевтические излучения, хирургические вмешательства не могли не отразиться на реактивности организма, его иммунной системе, в частности, соединительной

ткани, элементы которой (В- и Т-лимфоциты) способствуют выработке антител, а также формированию гистогематических барьеров, обеспечивающих универсальную неспецифическую защиту. Безусловно, дисморфогенетические изменения соединительной ткани могут быть связаны с действием таких факторов, как инфекции, инсоляция, переохлаждение, физический и психический стресс, интоксикация, постарение организма, а также с факторами, порожденными употреблением пищи и напитков, содержащих добавки, усилители вкуса, цвета и т. п. [3].

Любой орган, ставший объектом агрессии или реакции иммунной системы, подвергается клеточной аутоиммунной перестройке с формированием антигенов клеточной поверхности и опосредован цитотоксическими Т-лимфоцитами и Т-хелперами. В норме иммунный ответ развивается лишь на чужеродные или измененные собственные ткани (после воздействия токсинов, холода, высокой температуры, физических факторов).

Известно, что лимфоциты CD8 (в норме выступают в роли Т-супрессоров и цитотоксических Т-лимфоцитов) при аутоиммунных

© Е.А. Якименко, Р.С. Вастьянов, И.П. Гуркалова и др., 2016

заболеваниях могут стимулировать пролиферацию В-лимфоцитов и выработку антител. Часть этих антител в виде иммунных комплексов оседает в тканях и вызывает воспаление, другая часть связывается с тканевыми антигенами и комплементом и приводит к повреждению тканей либо органа. Активация цитотоксических антител и «запретных» клонов лимфоцитов уничтожает клетки-мишени всей физиологической системы соединительной ткани (суставы, нервные клетки, лимфатические узлы, поджелудочная железа, почки, легкие), что приводит к полиорганной патологии [4].

Старение и некоторые заболевания также приводят к появлению антигенов клеточной поверхности, так называемых кластеров дифференцировки, обозначаемых CD, в результате чего вырабатываются аутоантитела и активируются Т-лимфоциты, провоцирующие аутоиммунное заболевание. Цитотоксические Т-лимфоциты и Т-хелперы непосредственно контактируют с чужеродными клетками и разрушают их, а Т-хелперы вырабатывают провоспалительные цитокины, активирующие макрофаги, которые стимулируют В-лимфоциты к выработке антител [5].

К числу самых известных аутоиммунных заболеваний относят системную красную волчанку, ревматоидный артрит, системную склеродермию, полимиозит, хронический бронхит, туберкулез, неспецифический язвенный колит, лекарственные аутоаллергии [6].

Показано, что в патогенезе аутоиммунной патологии играет большую роль выброс провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкинов- $1\beta$ , 7, 10, 17, 22, провоцирующих развитие хронического воспаления [7].

Анкилозирующий спондилоартрит (известный как болезнь Бехтерева) – хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением сакроилеальных сочленений и позвоночника с формированием синдесмофитов, последующим анкилозированием позвоночника, часто сочетается с периферическим артритом, энтезитом, острым передним увеитом, вовлечением внутренних органов (сердце, почки, легкие) [8].

Распространенность анкилозирующего спондилоартрита в мире достаточно высокая – в среднем 1,9 %, чаще болеют мужчины молодого возраста. В Украине в 2009–2013 гг.

распространенность анкилозирующего спондилоартрита среди взрослого трудоспособного населения составляла 24,8–28,0 на 100 тыс., а заболеваемость 1,9–2,3, что свидетельствует о росте этой патологии. В Одесской области в 2013 г. распространенность анкилозирующего спондилоартрита составила 25,8 на 100 тыс. населения, заболеваемость – 1,3 [9].

Цель работы – изучить распространенность анкилозирующего спондилоартрита, особенности течения в возрастном аспекте, оценить состояние трудоспособности по показателям инвалидизации и провести анализ данной патологии.

**Материал и методы.** Проанализировано клиническое течение анкилозирующего спондилоартрита у пациентов ревматологического отделения Университетской клиники № 1 ОНМедУ, у которых в 25 % случаев наблюдалось сочетание с гипертонической болезнью, в 3,2 % – с узловым зобом, в 4 % – с тиреоидитом, в 5,6 % – с подагрой, в 3,2 % – с псориазом, в 1,6 % – с сахарным диабетом.

Обследованы 124 человека (случайная выборка, 2014–2015 гг.), из них 119 (96 %) мужчин, 5 (4 %) женщин. Проведено полное клинико-лабораторное исследование для верификации диагноза анкилозирующий спондилоартрит – (ACR/EULAR, 2010; WHOR, 2007). Отмечено резкое (в 2,4 раза) увеличение числа больных с патологией костно-мышечной системы и соединительной ткани: в 2005 г. их было 38 чел. (5,7 % от 664 больных), в 2015 г. – 133 чел. (13,9 % от 957 больных).

**Результаты.** По возрасту все обследованные были разделены на три группы:

1-я – молодой возраст (до 44 лет), мужчины – (35,0 $\pm$ 4,2) года, женщины – (30,0 $\pm$ 4,6) года, общее количество – 80 чел. – 64,5 %; 2-я – средний возраст (45–59 лет), 42 чел. – 33,9 %, в среднем (51,0 $\pm$ 2,5) года; 3-я – старший возраст ( $\geq$ 60 лет, в среднем (67,0 $\pm$ 5,5) лет, 2 чел. – 1,6 %.

Заболевание анкилозирующий спондилоартрит развилось (дебют) в целом в 8–49 лет, по группам: в 1-й (молодой возраст) – в 8–41 год у мужчин, в среднем (25,0 $\pm$ 2,8) лет, в 18–31 год у женщин, в среднем (25,0 $\pm$ 2,5) года; во 2-й группе (средний возраст) – в 15–49 лет, в среднем (32,0 $\pm$ 1,0) год; в 3-й – в 45 лет (в среднем 45 лет).

Длительность болезни в 1-й группе составляла у мужчин в среднем 10 лет (с вариативностью показателей от 1 до 29 лет), у женщин в среднем 4 года (2–24 года); во 2-й группе у мужчин – 19 лет (6–38); в 3-й – 22 года.

*Формы анкилозирующего спондилоартрита.* Преобладала в среднем возрасте (2-я группа) центральная форма – 78,6 % (против 67,5 % в 1-й группе), в молодом возрасте преобладала периферическая форма – 31,2 %, и менее всего наблюдалась висцеральная форма. Чаще всего поражались тазобедренные суставы (40,3 %), коленные и лучезапястные суставы кисти (50 %), и лишь в 12,1 % наблюдалось поражение плечелопаточного сочленения.

Инвалидизация в абсолютных числах составляла 41,1 %, наибольшая наблюдалась у больных 2-й группы в возрасте 45–59 лет (42 пациента обследованных) – 33,9 %.

**Обсуждение результатов.** Представленные данные свидетельствуют, что анкилозирующий спондилоартрит дебютировал в молодом и среднем возрасте и сопровождался длительным течением (более 10 лет), тяжелой сопутствующей патологией (ГБ, узловым зобом, тиреоидитом, подагрой, псориазом, деформирующим остеоартрозом), что не только снижало качество жизни, но и приводило к ранней инвалидизации, потере работы и материального обеспечения. Обращаем внимание на то, что и сопутствующее заболевание может ускорять и утяжелять естественное течение болезни, вызывать осложнения, снижать эффективность лечения.

В силу указанных осложнений необходимо при коморбидной патологии, в частности, при анкилозирующем спондилоартрите с сопутствующим тиреоидитом, псориазом, сахарным диабетом, учитывать особенность аутоиммунитета, при котором ослабляется супрессорное звено и активируется цитотоксичность как клеточная (лимфоциты), так и гуморальная [10].

Супрессоры подавляют иммунную реактивность, не позволяя цитотоксическим механизмам разыгрываться и уничтожать соматические клетки мишени щитовидной, поджелудочной железы, эндотелий сосудов, суставы, что и привело у обследованных больных с анкилозирующему спондилоартриту к такой коморбидности. Три главных компонента клеток – вода, белок,  $K^+$  при коморбидной патологии подвергаются перегрузке, что

приводит к распаду этой триады, клетка теряет протоплазму и коллоидное состояние, то есть переходит в мертвое состояние, и запускается аутоиммунный механизм.

Клетками-мишенями служат, таким образом, собственные клетки, несущие на своей поверхности чужеродный антиген, связанный с антигенами HLA цитотоксичности. Снижение Т-супрессоров или увеличение Т-хелперов приводит к дисрегуляции иммунной системы, активируются лимфоциты CD8, способные распознавать чужеродные антигены не только с HLA (ограничение по HLA), но и некоторые CD4 обладают этой способностью. Таким образом, обе популяции лимфоцитов несут антигенраспознающий рецептор и влияют на степень развития иммунодефицита, что, безусловно, способствует увеличению сопутствующей основному заболеванию патологии.

Определенную патогенетическую роль в изучаемой патологии играет и система антигенов лимфоцитов (HLA System). Так, HLA-B27 антиген ассоциируется в 90 % случаев с анкилозирующим спондилоартритом [11–13]. Этот антиген является геном гистосовместимости, локализованным на коротком плече 6-й хромосомы и может генетически обуславливать иммунную дисрегуляцию. Патогенетическая роль HLA доказана при аутоиммунном тиреоидите Хошимото (HLA-DR5 и HLA-B5 положительно реагирующие), при инсулинзависимом сахарном диабете (HLA-DR3 и HLA-DR4 позитивно реагирующие), синдроме Шегрена и др.

#### **Выводы**

1. Сочетание разной патологии (болезней) при анкилозирующем спондилоартрите следует рассматривать как результат вовлечения в патогенез всей системы соединительной ткани и поражение специфической и неспецифической резистентности организма. В первую очередь вовлекаются так называемые «забарьерные» органы, которых при формировании организма иммунокомпетентная система не знала (серое вещество мозга, хрусталик глаза, миелиновые оболочки, щитовидная железа и др.), а затем и другие органы и ткани.

2. Общим механизмом развития аутоиммунных осложнений в условиях исследуемой патологии является ослабление супрессорного эффекта лимфоцитов и, как результат, активация цитотоксических воздействий и запуск всей цепочки образования провоспалительных цитокинов и факторов роста.

3. Наряду со стандартным лечением, у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом целесообразно использовать методы улучшения трофики соединительной ткани, а следовательно, и устойчивости организма к неблагоприятным факторам посредством применения поливитаминных комплексов, препаратов магния и других микроэлементов, аспирина, геровитала, адаптола, актовегина.

**Перспективность исследования.** С целью задержки развития сопутствующих заболеваний (коморбидности), которые влияют на ход развития основного заболевания, более эффективной коррекции и профилактики сопутствующей патологии необходима современная ранняя диагностика, адекватная терапия, которая приостановит прогрессирование заболевания, замедлит сроки наступления инвалидизации и ограничит коморбидность.

### Литература

1. *Белялов Ф.И.* Проблема коморбидности при заболеваниях внутренних органов / Ф.И. Белялов // Вестник соврем. клин. медицины – 2010. – Т. 3, Вып. 2. – С. 44–47.
2. *van Weel C.* Comorbidity and guidelines: conflicting interests / C. van Weel, F.G. Schellevis // *Lancet.* – 2006. – Vol. 367. – P. 550–551.
3. *Зайко Н.Н.* Патологическая физиология в соединительной ткани / Н.Н. Зайко // Патологическая физиология (учебник для студентов мед. вузов) / под ред. Н.Н. Зайко, Ю.В. Быць. – М.: Медпресс-информ, 2007. – С. 605–619.
4. *Зайчик А.Ш.* Механизмы развития болезней и синдромов / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб.: ЭЛБИ, 2005. – 507 с.
5. *Wada T.* Pathophysiology and Laboratory Findings in Patients with ANCA-Associated Vasculitis / T. Wada // *Rinsho Byori.* – 2015. – Vol. 63, № 10. – P. 1213–1219.
6. Клиническая иммунология и аллергология / под ред. Г. Лолора-мл., Т. Фишера, Д. Адельмана. – М.: Практика, 2000. – 806 с.
7. *Matikainen S.* Role of cytokines and their blocking in immune-mediated inflammatory diseases / S. Matikainen, S. Jokiranta, K.K. Eklund // *Duodecim.* – 2016. – Vol. 132, № 4. – P. 349–354.
8. Comparison of patients with ankylosing spondylitis (AS) and non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) from a single rheumatology clinic in New Delhi / A.N. Malaviya, A. Kalyani, R. Rawat, S.B. Gogia // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 18, № 7. – P. 736–741.
9. Патологические и клинические аспекты патологии соединительной ткани. Стандарты диагностики, лечения, профилактики // А.И. Гоженко, Е.А. Якименко, И.В. Савицкий и др. – Одесса: ТОВ «Лерадрук», 2015. – 147 с.
10. Клиническая иммунология / под ред. А.В. Караулова. – М.: Мед. информ. агентство, 1999. – 299 с.
11. Increased Conformational Flexibility of HLA-B27 Subtypes Associated with Ankylosing Spondylitis / B. Loll, H. Fabian, H. Huser, et al. // *Arthritis Rheumatol.* – 2016. – Vol. 68, № 5. – P. 1172–1182.
12. *Michels A.W.* New approaches for predicting T cell-mediated drug reactions: A role for inducible and potentially preventable autoimmunity / A.W. Michels, D.A. Ostrov // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 136, № 2. – P. 252–257.
13. *Tamai M.* Serious organ damage and intractable clinical conditions in rheumatic and connective tissue disease-progress in pathophysiology and treatment. Topics: I. Damage to important organs whose early treatment makes a big difference; 9. Rheumatoid arthritis: the progress of pathology and therapeutic strategy / M. Tamai, A. Kawakami // *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* – 2013. – Vol. 102, № 10. – P. 2600–2606.

### **О.О. Якименко, Р.С. Васьянов, І.П. Гуркалова, Л.В. Закатова, Н.М. Антипова, В.В. Тбілелі** ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ ПРИ АНКІЛОЗУЮЧОМУ СПОНДИЛОАРТРИТІ (ХВОРОБИ БЕХТЕРЄВА)

Наведено дані ретроспективного аналізу особливостей клінічного перебігу, вікових особливостей, наявності коморбідної патології у пацієнтів з анкілозуючим спондилоартритом як одним із проявів патології сполучної тканини. Показано, що поєднання коморбідності при анкілозуючому спондилоартриті слід розглядати як результат залучення до патогенезу всієї системи сполучної тканини і ураження всіх ланок резистентності організму. Акцент зроблений на тому, що загальним механізмом розвитку аутоімунних ускладнень в умовах досліджуваної патології є ослаблення супресорного ефекту лімфоцитів і активація цитотоксичних впливів. Зроблено висновок, що на

підставі патофізіологічного аналізу при комплексному лікуванні пацієнтів з анкілозуючим спондилоартритом доцільно використовувати фармакологічні препарати, що сприяють покращенню трофіки сполучної тканини.

**Ключові слова:** анкілозуючий спондилоартрит, сполучна тканина, патогенетичні механізми, аутоімунна дисфункція, коморбідність.

**Ye.A. Yakimenko, R.S. Vastyanov, I.P. Gurkalova, L.V. Zakatova, N.N. Antipova, V.V. Tbileli**  
**PATHOGENETIC MECHANISMS OF COMORBIDITY IN CASE OF ANKYLOSING SPONDYLOARTHRITIS (BEKHTEREV DISEASE)**

The data are given concerning the retrospective analysis of clinical course, age characteristics, presence of comorbidity in patients with ankylosing spondyloarthritis (AS) that is one of the example of connective tissue (CT) diseases. It shown that comorbidity combination in case of AS should be considered as a result of the whole CT involvement into the pathogenesis as well as all launches of the body's resistance failure. The authors stressed that suppressor lymphocytes activity depression and cytotoxic effects activation are the common mechanism of autoimmune complications in patients with the investigated pathology. The authors concluded about the pathophysiological background of pharmacological drugs using that improve CT nutrition in complex treatment of patients with AS.

**Key words:** ankylosing spondyloarthritis, connective tissue, pathogenetic mechanisms, autoimmune dysfunction, comorbidity.

*Поступила 13.05.16*