

УДК 616.71/72-082

**ГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ В ЛЕЧЕНИИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА
(БОЛЕЗНИ БЕХТЕРЕВА)****GENETIC ENGINEERING IN THE TREATMENT OF ANKYLOSING SPONDYLITIS
(BEKHTEREV'S DISEASE)**

**С.И. Логвиненко ¹, Э.А. Щербань ^{1,3}, Л.С. Придачина ², А.Н. Придачина ²,
Ю.Ю. Маслова ², А.А. Кашичкина ¹**
**S.I. Logvinenko ¹, E.A. Shcherban ^{1,3}, L.S. Pridachina ², A.N. Pridachina ²,
Yu.Yu. Maslova ², A.A. Kashichkina ¹**

¹⁾ Белгородский государственный национальный исследовательский университет
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

²⁾ ОГБУЗ «Городская больница №2»
Россия, 308036, г. Белгород, ул. Губкина, д. 46

³⁾ ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»
Россия, 308007, г. Белгород, ул. Некрасова 8/9

¹⁾ Belgorod National Research University
Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85

²⁾ Belgorod Regional Hospital № 2
Russia, 308036, Belgorod, Gubkin St., 46

³⁾ Belgorod regional clinical hospital of Prelate Iosaf
Russia, 308007, Belgorod, Nekrasov St., 8/9

E-mail: Logvinenko_S/@bsu.edu.ru

Аннотация. Анкилозирующий спондилит (АС) – это хроническое системное воспалительное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника. Основной особенностью очагов поражения при данной патологии является постепенное ограничение их подвижности с образованием анкилозов, что приводит к инвалидизации в трудоспособном возрасте и снижению качества жизни. Современная терапия с использованием генно-инженерных биологических препаратов позволяет уменьшить активность анкилозирующего спондилита и способствует замедлению структурных повреждений. Уже на начальных этапах приема ГИБП отмечается их выраженный терапевтический эффект в отношении наиболее тяжелых клинических симптомов заболевания. Своевременное назначение выбранной группы препаратов позволяет не только снизить выраженность симптомов, но и сохранить дееспособность пациентов, обеспечив им хороший уровень функционального статуса.

Resume. Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic systemic inflammatory disease with a primary lesion of the sacroiliac joints and the spine. The main feature of the lesions in this condition is a gradual limitation of their mobility with the formation of ankylosis that leads to disability in the working age and reducing quality of life. Modern therapy with genetically engineered biological agents can reduce the activity of ankylosing spondylitis and helps to slow down the structural damage. In the initial stages of the use of GEB is their pronounced therapeutic effect against the most severe clinical symptoms. Appointment of the selected group of drugs at the moment helps reduce the severity of symptoms and to maintain the capacity of the patients by providing a good level of functional status.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, генно-инженерные биологические препараты, антиген гистосовместимости HLA B27.

Keywords: ankylosing spondylitis, genetically engineered biological agents, histocompatibility antigen HLA B27.

Ревматические болезни – группа заболеваний, характеризующаяся системным поражением соединительной ткани, обусловленном в основном патологией иммунной системы. Морфологической основой всей группы ревматических заболеваний является системная прогрессирующая



дезорганизация соединительной ткани. Согласно статистике, в России более 3 миллионов человек страдают от рассматриваемой группы болезней. На сегодняшний день они являются также самыми «дорогостоящими» для нашего государства.

Анкилозирующий спондилит (АС) является одним из наиболее часто встречающихся ревматических заболеваний, его распространенность в России достигает 1%. У мужчин оно развивается в среднем в 5 раз чаще, чем у женщин, манифестируя в возрасте 20-30 лет. Болезнь Бехтерева является мультифакториальным заболеванием, в котором 20% отводится роли генетического фактора, а 80% составляет вклад факторов внешней среды. Важнейшим фактором патогенеза является семейная предрасположенность, маркером которой считается антиген гистосовместимости HLA-B27 (положителен более чем в 90% случаев). Молекула антигена HLA-B27 действует как рецептор для пусковых факторов. Образующийся комплекс стимулирует продукцию цитотоксических Т-лимфоцитов, обладающих способностью повреждать клетки или ткани, имеющие молекулы этого антигена и привлекать в очаги воспаления макрофагов. Центральную роль в воспалительном процессе играет цитокин, носящий название «Фактор некроза опухоли альфа» (ФНО- α), образующийся из макрофагов и Т-лимфоцитов. Именно этот гликопротеин стимулирует воспалительный процесс, он постоянно разжигается и сохраняется, становясь, таким образом, хроническим.

Проникая в области прикрепления сухожилий, связок, фиброзной части межпозвоночных дисков, капсул суставов к костям, воспалительные клетки в сочетании с высвободившимися медиаторами вызывают хроническое воспаление. Поражение осевого скелета при болезни Бехтерева преобладает над поражением периферических суставов, при этом поражаются преимущественно суставы «хрящевого» типа — крестцово-подвздошные сочленения, мелкие межпозвоночные суставы, грудинно-ключичные и реберно-грудинные сочленения [Мазуров В.И. 2008].

Заболевание развивается постепенно, появляются небольшие боли в пояснице, которые со временем усиливаются и распространяются на другие отделы позвоночника. Характер болей имеет следующие особенности: они стойкие, усиливаются в покое, особенно во вторую половину ночи или утром, сопровождаются скованностью, уменьшаются или проходят полностью после упражнений, быстро купируются приемом противовоспалительных препаратов. Постепенно появляется ограничение подвижности позвоночника, что порой происходит незаметно для самого больного. Со временем позвоночник укорачивается, объем движений уменьшается. Иногда боли бывают очень слабыми или даже отсутствуют, а единственным проявлением болезни является нарушение подвижности позвоночника. Изменения позвоночника распространяются обычно снизу вверх, поэтому затруднения при движении шеи появляются довольно поздно. В некоторых случаях ограничения движений и боли в шейном отделе позвоночника наблюдаются с первых лет заболевания, что может указывать на более неблагоприятный вариант течения болезни. При отсутствии лечения болезнь может привести к полной обездвиженности позвоночника, больной приобретает позу «просителя» (согнутые в локтях руки, сутулая спина, склоненная голова, ноги, чуть согнутые в коленях).

Кроме позвоночника и суставов иногда наблюдается поражение различных органов и систем. Наиболее часто поражаются глаза, проявляется это болью и покраснением одного глаза, слезотечением, светобоязнью, затуманиванием зрения. Увеит при АС, как правило, односторонний и при адекватном лечении обычно проходит в течение 2-3 месяцев без последствий. Если своевременно не назначать адекватное лечение, то увеит может привести к синехиям, катаракте, глаукоме или потере зрения.

Другие внепозвоночные проявления (нарушения сердечной проводимости, поражение аортального клапана сердца, почек, легких) встречаются значительно реже. Кроме того, в редких случаях АС может сопровождаться амилоидозом почек — серьезным осложнением, при котором возникает почечная недостаточность.

Среди лабораторных методов наибольшее значение имеет определение СОЭ и С-реактивного белка (СРБ). Эти показатели дают возможность ориентировочно судить, насколько активно протекает воспалительный процесс. Рентгеновское исследование позвоночника на ранних стадиях имеет меньшее значение для постановки диагноза, но обязательно проводится для дальнейшего сравнительного анализа выявляемых изменений по мере прогрессирования болезни, а также для исключения возможных других причин болей в позвоночнике. Более чувствительным методом для обнаружения сакроилеита считается магнитно-резонансная или рентгеновская компьютерная томография, позволяющая иногда увидеть признаки сакроилеита гораздо раньше, чем они видны на рентгенограммах. Обязательно проводится исследование на носительство антигена тканевой совместимости HLAB27 (гена предрасположенности к АС), его наличие является существенным аргументом в пользу диагноза АС [Насонов Е.Л. 2010].

Стратегия лечения АС, несомненно, представляет собой раннюю его диагностику и раннее начало терапии. В наши дни это имеет огромное значение. В связи с недостаточностью симптоматической терапии, специалисты в области генной инженерии направили усилия на изучение патогенеза заболевания. С целью воздействия на его стратегические звенья разрабатываются специальные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Механизм действия ГИБП основан

на подавлении провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-6, на устранение лимфоцитов из циркуляции и на торможение взаимодействия иммунокомпетентных клеток. В результате современная терапия ГИБП приводит к снижению активности анкилозирующего спондилита, способствует замедлению структурных повреждений и расширяет границы их коррекции. Одним из препаратов группы ГИБП является Энбрел – ингибитор ФНО α , который представляет интерес для ассоциации ревматологов России.

Действующее вещество – этанерцепт. Является конкурентным ингибитором связывания ФНО с его рецепторами на поверхности клетки и, таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО.

Показания: тяжелый активный АС, активный РА средней и высокой степени тяжести, псориаз.

Побочные эффекты: инфекции верхних дыхательных путей, кожи; инфузионные реакции, циститы, аллергические реакции, зуд, лихорадка. При отборе больных проводят тщательное обследование для исключения возможной инфекции (туберкулез) [Лекарственный справочник ГЭОТАР. 2015].

Представляем вашему вниманию клинический случай применения описанного препарата

Больной М., 28 лет, поступил в ревматологическое отделение городской клинической больницы №2 в январе 2016 года с жалобами на болезненность во всех отделах позвоночника, больше в пояснично-крестцовом отделе, с иррадиацией по задней поверхности бедра, костях таза, на периодическую болезненность в правом коленном суставе, ограничение движений из-за болей, утреннюю скованность в позвоночнике, продолжительностью до 12 часов дня, уменьшающуюся после физической нагрузки, снижение работоспособности и слабость. Считает себя больным с 2005 года, когда появились боли в спине (поясничном и крестцовом отделах). Принимал курсами НПВС и гормональные препараты без выраженных улучшений. Болезненность распространялась на грудной и шейные отделы позвоночника. С марта 2014 отмечает усиление болезненности и скованности. В 2015 г. в НИИ РЕВМАТОЛОГИИ им. Насоновой В.А. установлен диагноз: анкилозирующий спондилит HLA-B27 ассоциированный. Было назначено лечение ГИБП – энбрелом. Препарат получает с 1.12.2015 г. на протяжении 4 месяцев. Из анамнеза: рос и развивался в соответствии с возрастом. Наследственный анамнез отягощен: у отца болезнь Бехтерева.

Объективно на момент поступления: состояние средней тяжести, обусловленное болевым синдромом в подвздошно-крестцовой области. Крепитация при движении в коленных суставах, местная отечность и гиперемия. Симптомы Кушелевского, Форестье положительные. Симптом Зацепина слабо положительный. Проба подбородок-грудина 2.5см. Индекс активности спондилита BASDAI – 7.4. Кожные покровы сухие, чистые. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Щитовидная железа не увеличена. Температура тела – 36.7°C. В позе Ромберга больной устойчив. Дыхание через нос, свободное. ЧДД - 17 в минуту. Форма грудной клетки гиперстеническая, симметричная, равномерно участвует в акте дыхания, экскурсия грудной клетки в полном объеме. Грудная клетка эластичная, безболезненная. Голосовое дрожание одинаково с обеих сторон. При сравнительной перкуссии - над симметричными участками лёгочной ткани определяется ясный лёгочный звук. Аускультативно - над симметричными лёгочными полями отмечается везикулярное дыхание. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС=86, PS=86 ударов в 1 минуту. АД 120/80 мм рт. ст. Пульсация на периферических артериях удовлетворительная. Язык влажный, чистый. Живот правильной формы, симметричный, безболезненный, равномерно участвует в акте дыхания. Размеры печени по Курлову: 9×8×7см. Селезёнка не пальпируется. Физиологические отправления в норме.

Обследование:

ОАК – Эритроциты – $5.59 \times 10^{12}/л$, Hb - 154г/л, ЦП – 0.7, Лейкоциты – $10.3 \cdot 10^9/л$, Э-2%П - 3%, С - 64%, Л - 23%, М - 3%, СОЭ – 36 мм/ч. Общий анализ мочи без патологии.

Биохимический анализ крови: Сахар – 5.4 ммоль/л, Билирубин – 11.2 мкмоль/л. АЛТ – 14.5 ед/л. АСТ – 18.5 ед/л. Креатинин – 81 мкмоль/л. Холестерин – 4.12 ммоль/л. Общий белок 80.5 г/л. СРБ – 2.3 мг/л. Коагулограмма: фибриноген - 5 г/л, ТВ - 14 с, АЧТВ 35 с, ПТИ 100%, ПВ 15 с. Анализ крови на RW, HBS Ag – отрицательный от 16.01.2016 №126921535. Кровь на антитела к ВИЧ от 16.01.2016 №7501 отрицательный. Анализ крови на маркер АС HLA B27 положительный. ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС 68 в мин., ЭОС не отклонена. Рентгенография органов грудной клетки от 15.01.2016 – без патологии. ФГДС от 2016 - умеренная деформация луковицы ДПК. Гастродуоденит.



Консультация фтизиатра: диаскинтест – отрицательный от 19.01.2016, данных за туберкулезное заболевание нет. R-грамма коленных суставов Д 0.01 МЗВ №3049 от 3.04.2014- Двухсторонний гонартроз справа II ст. слева III ст. R-грамма поясничного отдела позвоночника – склероз каудальной замыкательной пластинки тел LY, выпрямление лордоза снижено.

Заключение: остеохондроз LV-SI.

MPT крестцово-подвздошных сочленений от 2015 г - суставная щель левого и правого крестцово-подвздошного сустава до 6мм. Определяются краевые костные разрастания обоих крестцово-подвздошных суставов.

Заключение: умеренно выраженные дегенеративные изменения крестцово-подвздошных суставов; умеренно выраженный остеохондроз поясничного отдела позвоночного столба. Дорсальная протрузия диска LY-SI; умеренно выраженный полисегментарный остеохондроз грудного отдела позвоночного столба; умеренно выраженный полисегментарный остеохондроз шейного отдела позвоночного столба.

В результате проведенного обследования выставлен клинический диагноз: анкилозирующий спондилит, периферическая форма, HLA B27 ассоциированный, медленно прогрессирующее течение, активность III степени. Двусторонний сакроилеит R III ст. ФН III Двусторонний коксартроз R I ст. ФН I Артрит правого коленного сустава ФН I

Наблюдая в динамике за пациентом, необходимо отметить, что на фоне лечения НПВС, сульфасалазином, гормональными препаратами не достигнуто клинико-лабораторной ремиссии. Однако при назначении генно-инженерного биологического препарата – энбрела по схеме 50 мг п/к 1 раз в неделю под контролем ОАК, HBS Ag, СРБ, биохимических проб печени и почек, диаскинтеста, через 2 недели пациент отметил субъективное улучшение, а через месяц нормализовались показатели ОАК (СОЭ до 15 мм/ч и СРБ до 1 мг/л), снизились болевой синдром по ВАШ (оценка интенсивности боли) с 8 см до 1 см. и индекс BASDAI (показатель активности спондилита) с 7.4 до 4.5.

Лечение: диета №10, энбрел 50 мг п/к 1 раз в неделю – вторник, целебрекс 200 мг по 1 таб. 2 раза в сут.

Рекомендовано:

- Диета №10 «Д»
- Наблюдение у участкового терапевта, ревматолога.
- Контроль лабораторных показателей, ревматологических проб.
- Продолжить лечение ГИБП ЭНБРЕЛ 50 мг 1 раз в неделю – вторник.
- Целебрекс 200 мг по требованию.

В результате проводимой терапии состояние больного улучшилось: уменьшились интенсивность болевого синдрома и скованность до 30 минут, улучшились лабораторные показатели, также снизилось чувство слабости и усталости, повысилась работоспособность, пациент отмечает улучшение качества жизни. Дальнейшее наблюдение и лечение продолжается.

Таким образом, своевременное назначение ГИБП позволяет не только снизить выраженность симптомов, но и улучшить качество жизни. Улучшение самочувствия пациентов трудоспособного и молодого возраста способствует продолжению трудовой деятельности и достижению хорошего функционального статуса.

Список литературы References

- Насонов Е.Л. 2010. Ревматология: Клинические рекомендации НИИ Ревматологии. Анкилозирующий спондилит. Под ред. академика РАМН Е.Л. Насонова. М: ГЭОТАР – Медиа, 752.
- Nasonov E.L. 2010. Revmatologija: Klinicheskie rekomendacii NII Revmatologii. Ankilozirujushhij spondilit [Rvmatologiya: Clinical recommendations of scientific research institute of Rheumatology. Ankiloziruyushchy spondilit]. Pod red. akademika RAMN E.L. Nasonova. M: GJeOTAR – Media. (in Russian)
- Лекарственный справочник ГЭОТАР. 2015. Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 1576.
- Lekarstvennyj spravocchnik GJeOTAR. 2015. [Medicinal reference book of GEOTAR]. Izdatel'skaja gruppy «GJeOTAR-Media», 1576. (in Russian)
- Мазуров В.И. 2008. Болезни суставов. Издательство СпецЛит, 397.
- Mazurov V.I. 2008. Bolezni sustavov. [Joint disease] Izdatelstvo Speclit, 397. (in Russian)