

# Распространенные мифы и важные факты ведения больных с ревматическими болезнями на приеме у врача общей практики.

К.мед.н., доцент Канана НН.,

К.мед.н., доцент Баешко Г.И.

г.Донецк 2020г.

## Ревматоидный артрит: просто о сложном

- Женщина 29 лет, жалобы на постоянные боли в мелких суставах обеих кистей в течение последних 2 месяцев, утренняя скованность в течение первой половины дня
- При осмотре кистей выявлены 10 отечных суставов, из них при пальпации 6 болезненных
- СОЭ 80 мм/ч; СРБ 67 мг/л

Подозрение на ревматоидный артрит  
РФ? АЦЦП? АНФ?

# Просто о сложном

## Ревматоидный артрит (РА)

- **МИФЫ**

- НПВП могут изменить лабораторную картину болезни
- Пациенты с РА не нуждаются в НПВП/постоянно нуждаются в НПВП
- РФ и АЦЦП = наличие ревматоидного артрита

- **ФАКТЫ**

- При подборе базисной терапии РА возможно использование НПВП
- Обязателен переход на прием НПВП по требованию
- Частое использование НПВП – усиление базисной терапии
- В последние годы становится все больше «серонегативных» форм РА

# Как интерпретировать полученные результаты?

## Ревматоидный фактор

Антитела (IgM, IgG, IgA) к Fc фрагменту IgG

Встречается до 4% в популяции (J Rheumatol. 2002;29(10):2034)

Рутинная практика – определение IgM

- Агглютинация — латекс-тест; реакция Ваалер-Роуза
- Нефелометрия
- Иммуноферментный анализ (позволяет выявлять IgM, IgG, IgA)

# Частота встречаемости РФ

Заболевания	Выявление ревматоидного фактора
Криоглобулинемия ассоциированная с гепатитом С	≈100%
Ревматоидный васкулит	≈100%
Синдром Фелти	≈100%
Синдром Шегрена	80–90%
Ревматоидный артрит	70-80%
Диффузные заболевания соединительной ткани	20–30%

# О чем свидетельствует наличие АЦЦП?

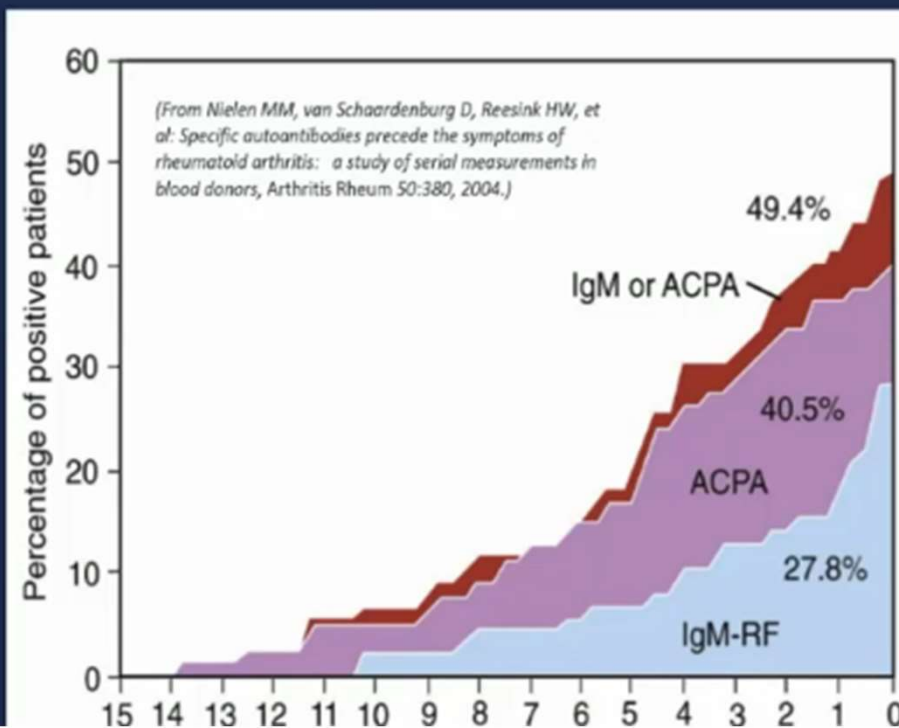
## Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП)

- Чувствительность 60-70%\*
- Специфичность 95%\*
  - редко могут встречаться при подагре, псориатическом артрите, СКВ
- «Злокачественное» течение

\*Ann Intern Med. 2007;146(11):797

# Частота выявления РФ и АЦЦЦ у пациентов

РФ и АЦЦП могут выявляться за многие годы до возникновения артрита



1995-2004 РФ+/АЦЦП+ ≈ 70%



2005-2014 РФ+/АЦЦП+ ≈ 50%

Annals of the Rheumatic Diseases 2020;79:440-444

Антинуклеарные антитела ≈ 25% при РА

Rheumatol Clin 2019 Dec 4;5:1699-258X(19)30128-7

## Ревматоидный артрит (продолжение)

### МИФЫ

- Лечение всегда начинают с преднизолона
- Преднизолон можно использовать в виде монотерапии
- Метотрексат химиотерапевтический препарат и сам по себе способен вызывать опухоли

### ФАКТЫ

- Инфекционная безопасность метотрексата лучше современных биологических препаратов
- При достижении ремиссии возможно снижение доз как синтетических, так и биологических препаратов
- Вакцинация против гриппа и пневмококка – обязательно для всех пациентов на иммуносупрессии



# НПВП у сложных б-х: что и кому?

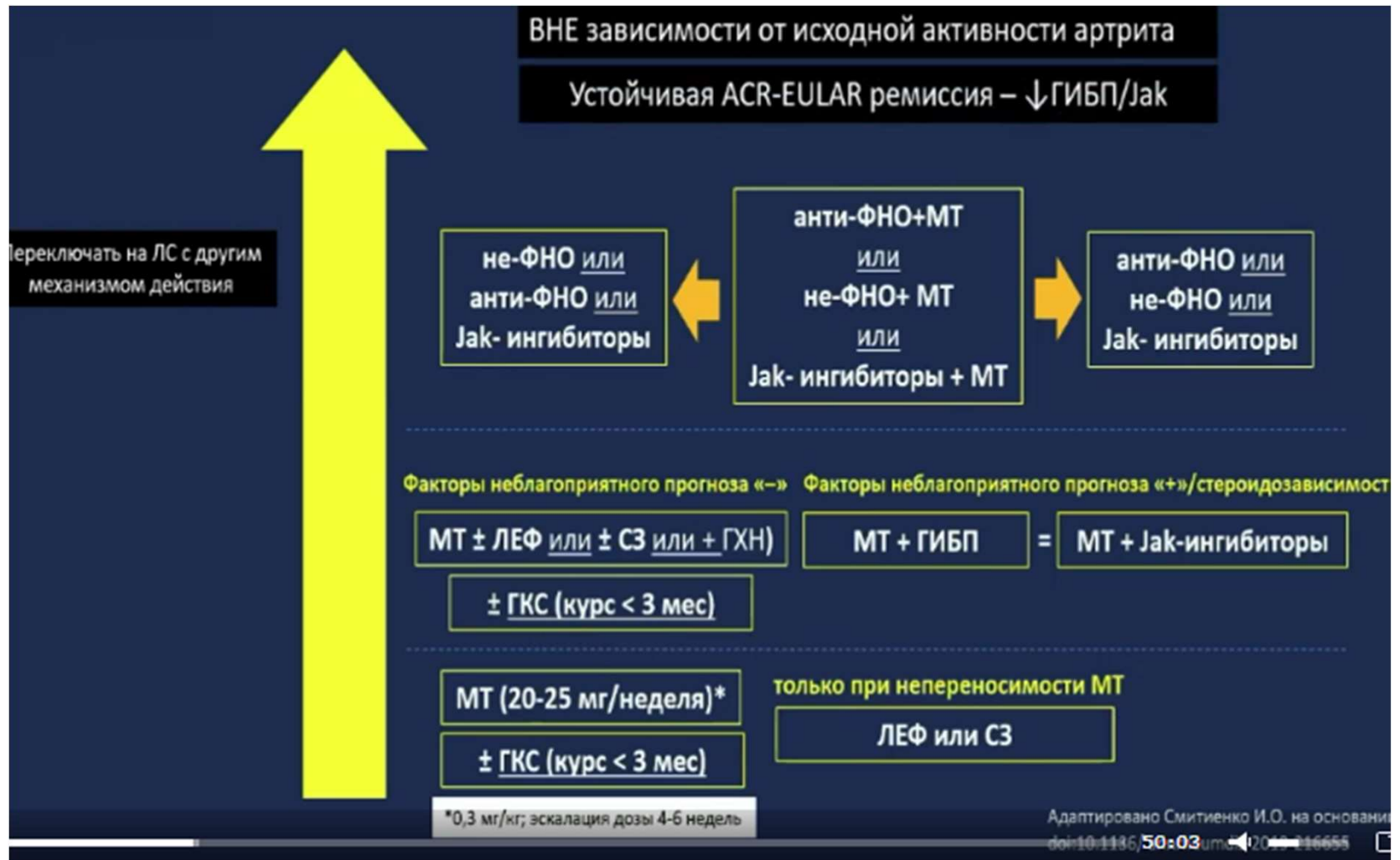
## Междисциплинарные клинические рекомендации (2018)

Рациональное применение НПВП в клинической практике

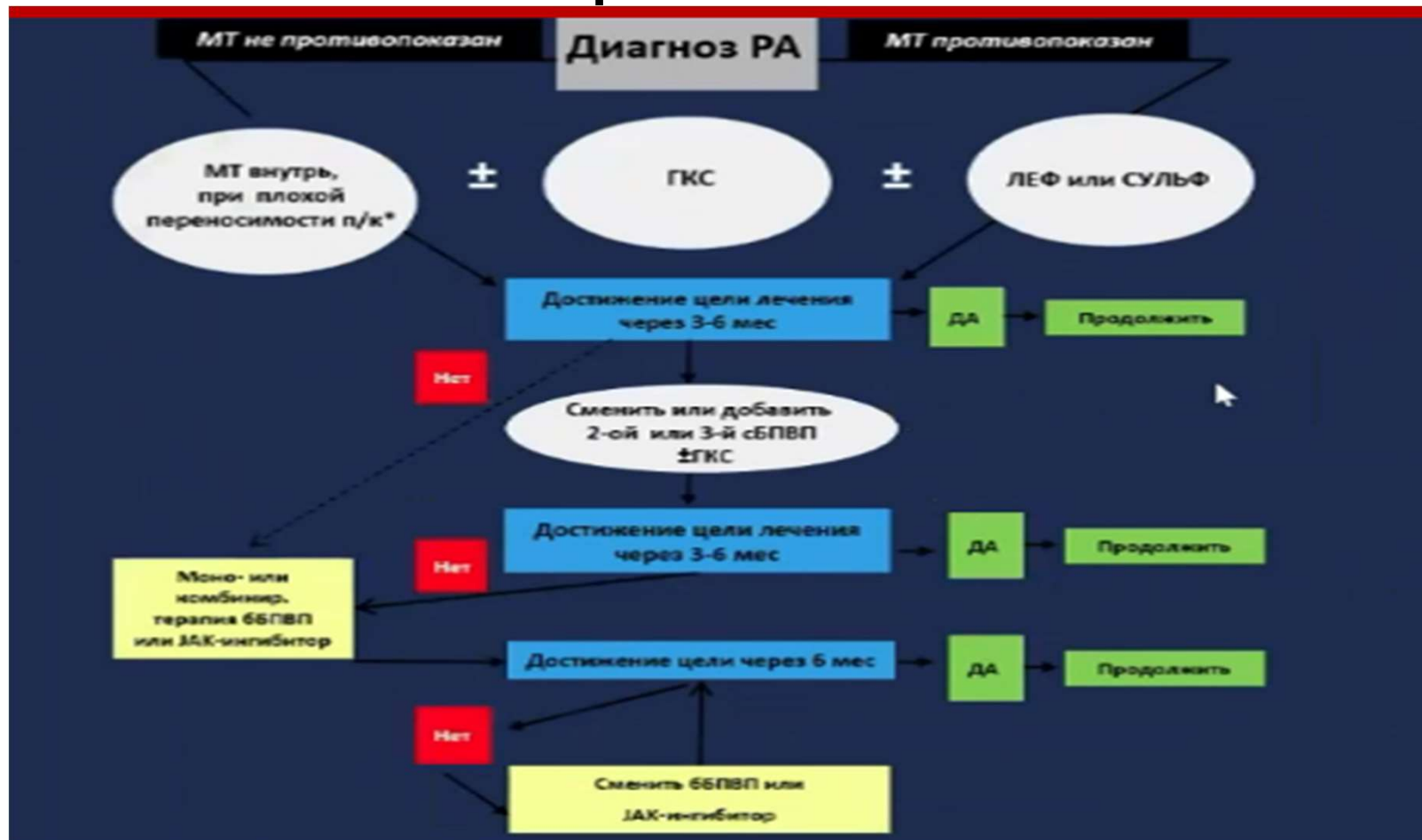
Риск осложнений	ССС		
	Низкий	Умеренный и высокий	Очень высокий*
<b>ЖКТ</b>			
Низкий	Любые НПВП	НПВП с наименьшим сердечно-сосудистым риском: напроксен, целекоксиб, низкие дозы ибупрофена (≤1200 мг/сут)	По возможности избегать назначения любых НПВП**
Умеренный	Неселективные НПВП + ИПН, селективные НПВП	Целекоксиб* или Напроксен* + ИПН	
Высокий	Целекоксиб или эторикоксиб + ИПН****	Целекоксиб* + ИПН****	

\* Рекомендуемая доза для длительного применения для целекоксиба 200 мг/сутки, напроксена – 500 мг/сутки

# От простого к сложному



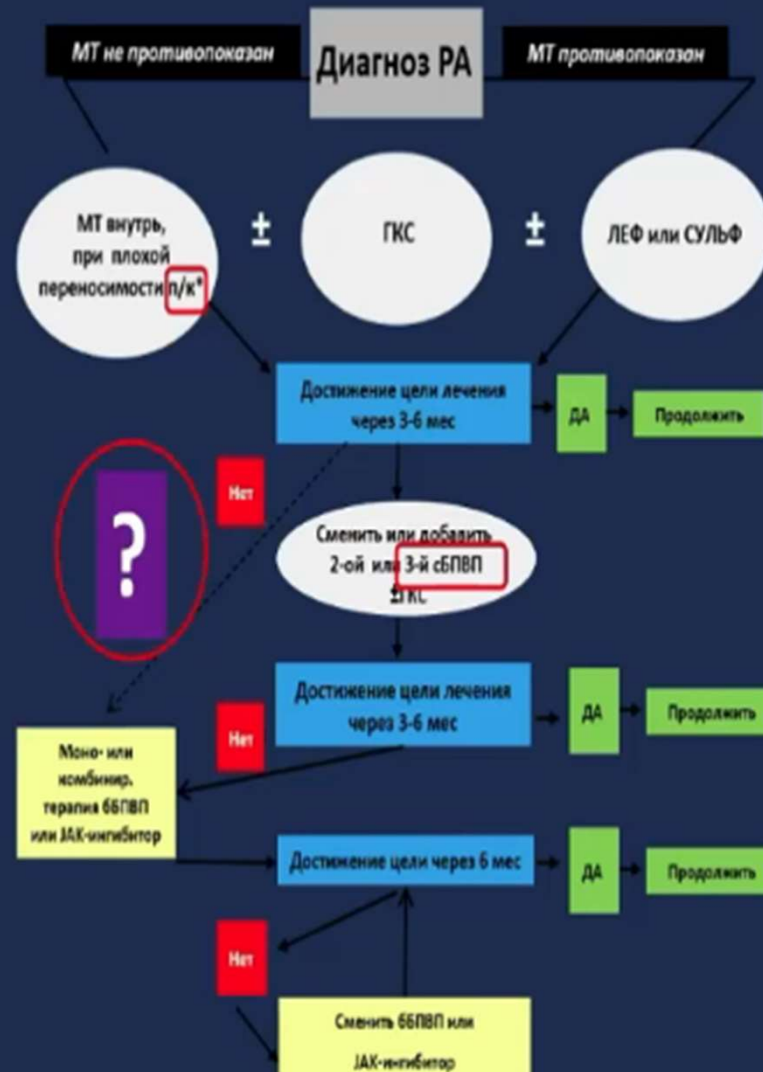
# Схема лечения РА: пошаговая терапия



# Схема лечения ревматоидного артрита (АРР 2018)

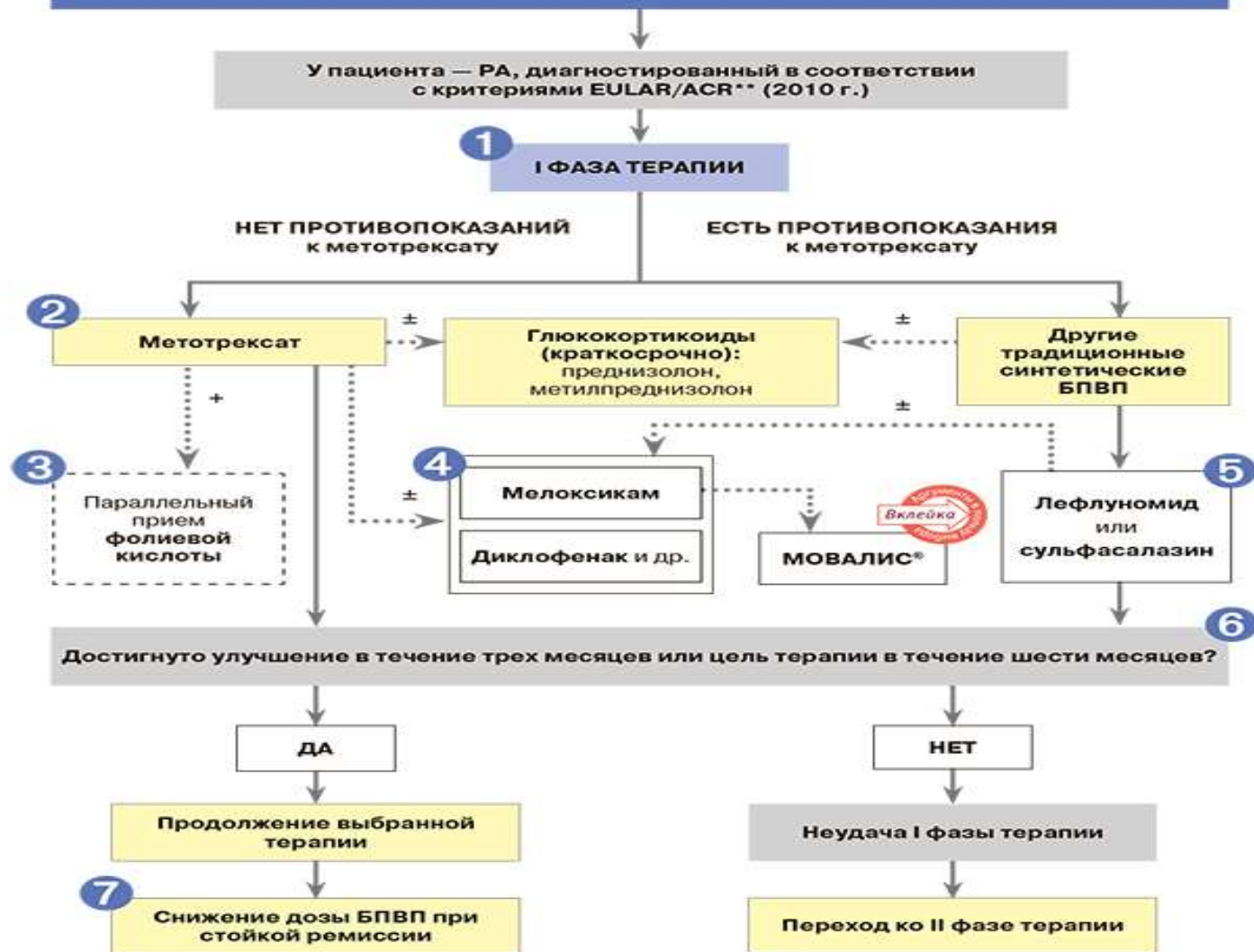


# Схема лечения ревматоидного артрита (АРР 2018)



**преднизолон**  
в том числе  
внутрисуставно!

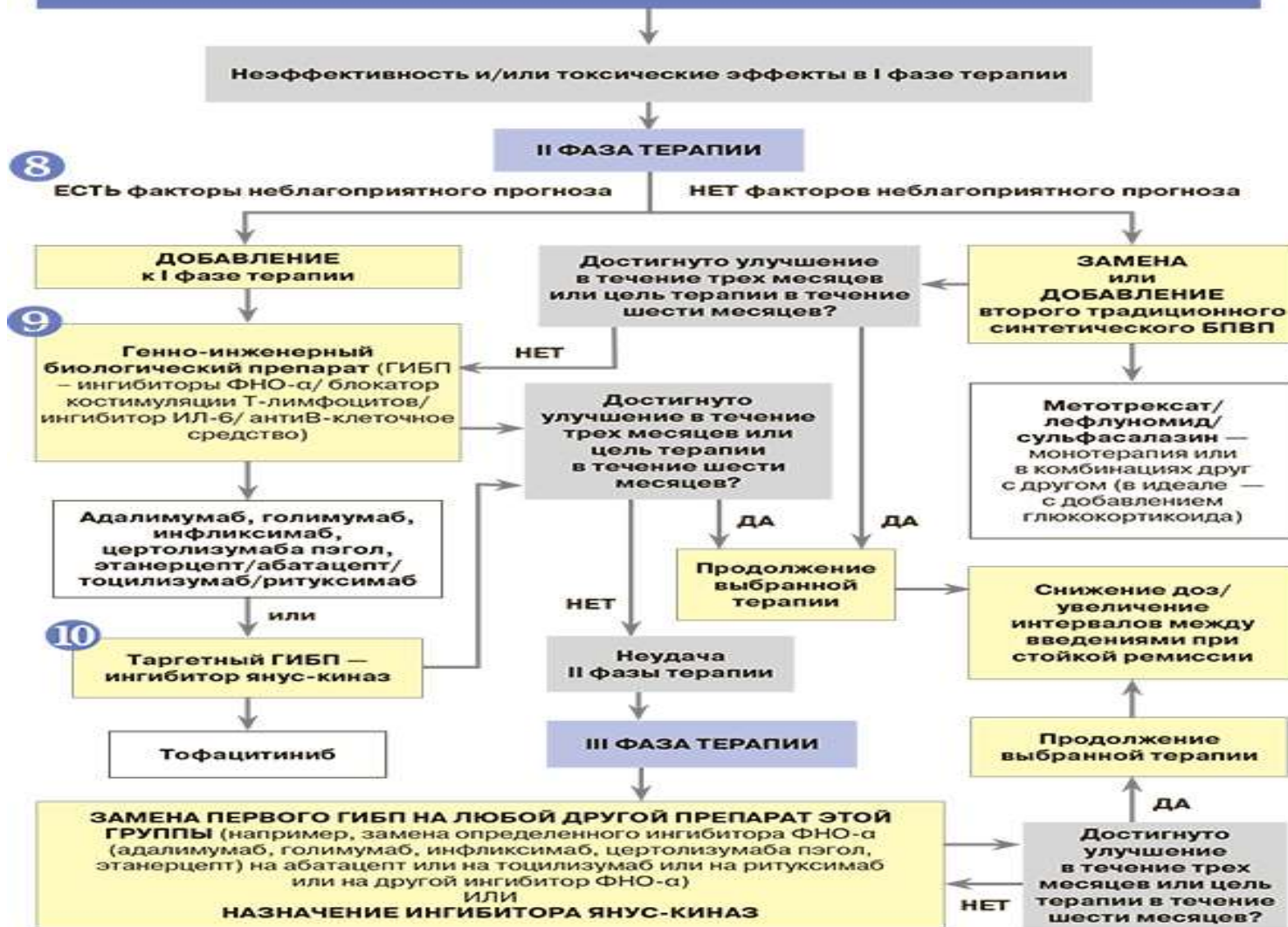
# ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (РА). РЕКОМЕНДАЦИИ EULAR\*. Часть I



\* EULAR — Европейская антиревматическая лига. Адаптировано (с дополнениями) из: Smolen J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann. Rheum. Dis. 2017; 0: 1—18.

\*\* ACR — Американский колледж ревматологов.

**ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (РА). РЕКОМЕНДАЦИИ EULAR\*. Часть II**



\* EULAR — Европейская антиревматическая лига. Адаптировано (с дополнениями) из: Smolen J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann. Rheum. Dis. 2017; 0: 1–18.



# Динамическая оценка эффективности лечения РА

## DAS 28-СРБ — индекс выбора

Количество суставов

Болезненные:

Припухшие:

Вводить значения:

используя палец

вручную

Дополнительные Измерения

СОЗ:  мм/ч

СРБ:  мг/л

Оценка состояния здоровья по ВАШ:  лет

— Хорошее  — Плохо

Болезненные суставы

Припухшие суставы

укажите пораженные суставы



# Динамическая оценка эффективности лечения РА

## DAS 28-СРБ — индекс выбора

## Цели лечения

Количество суставов

Болезненные:

Припухшие:

Вводить значения:

используя панель

вручную

Дополнительные Измерения

СОЗ:  мг/л

СРБ:  мг/л

Оценка состояния здоровья по ВАШ:  мм

0 - Хорошо Плохо - 100

Болезненные суставы

Припухшие суставы

Здоровые суставы

- Ремиссия = DAS 28 < 2,6
- Низкая активность = DAS 28 от 2,6 до 3,2

### Неудовлетворенность терапией

- Умеренная активность = DAS 28 от 3,2 до 5,1
- Высокая активность = DAS 28 > 5,1

# Динамическая оценка эффективности лечения РА

## DAS 28-СРБ — индекс выбора

## Цели лечения

Количество суставов

Болезненные:

Припухшие:

Вводить значения:

использовать палочки

вручную

Дополнительные Измерения

СОЗ:  мм/ч

СРБ:  мг/л

Оценка состояния здоровья по ВАШ:

0 - Хорошо      Плохо - 10

субъективный элемент индекса

Болезненные суставы      Припухшие суставы

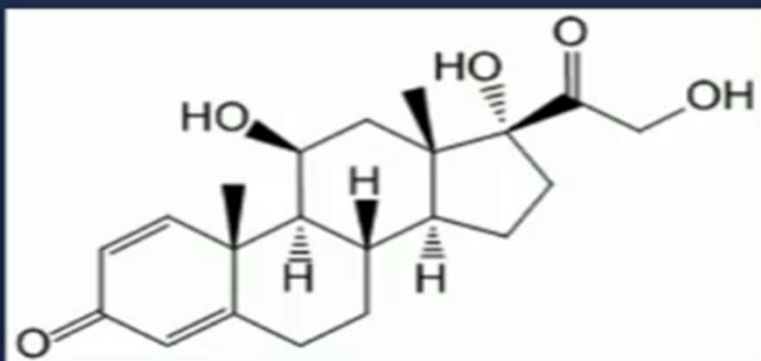
- Ремиссия = DAS 28 < 2,6
- Низкая активность = DAS 28 от 2,6 до 3,2

### Неудовлетворенность терапией

- Умеренная активность = DAS 28 от 3,2 до 5,1
- Высокая активность = DAS 28 > 5,1

DAS-28 плохо оценивает активность РА у пациентов с поражением тазобедренных, голеностопных и мелких суставов стоп!

# Глюкокортикоиды



преднизолон



1950



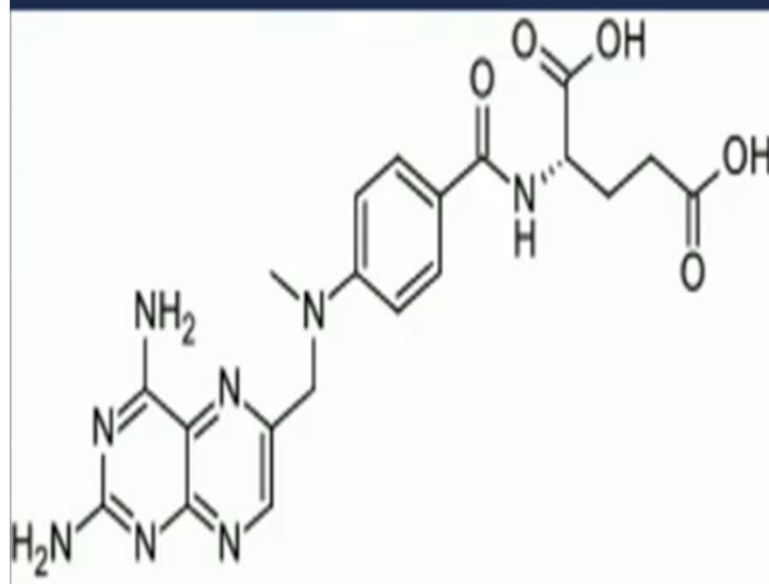
*La Cortisone*

Raoul Dufy (1877-1953)

*Raoul Dufy*

ARCH GEN PSYCHIATRY, VOL 67 (NO. 4), APR 2010

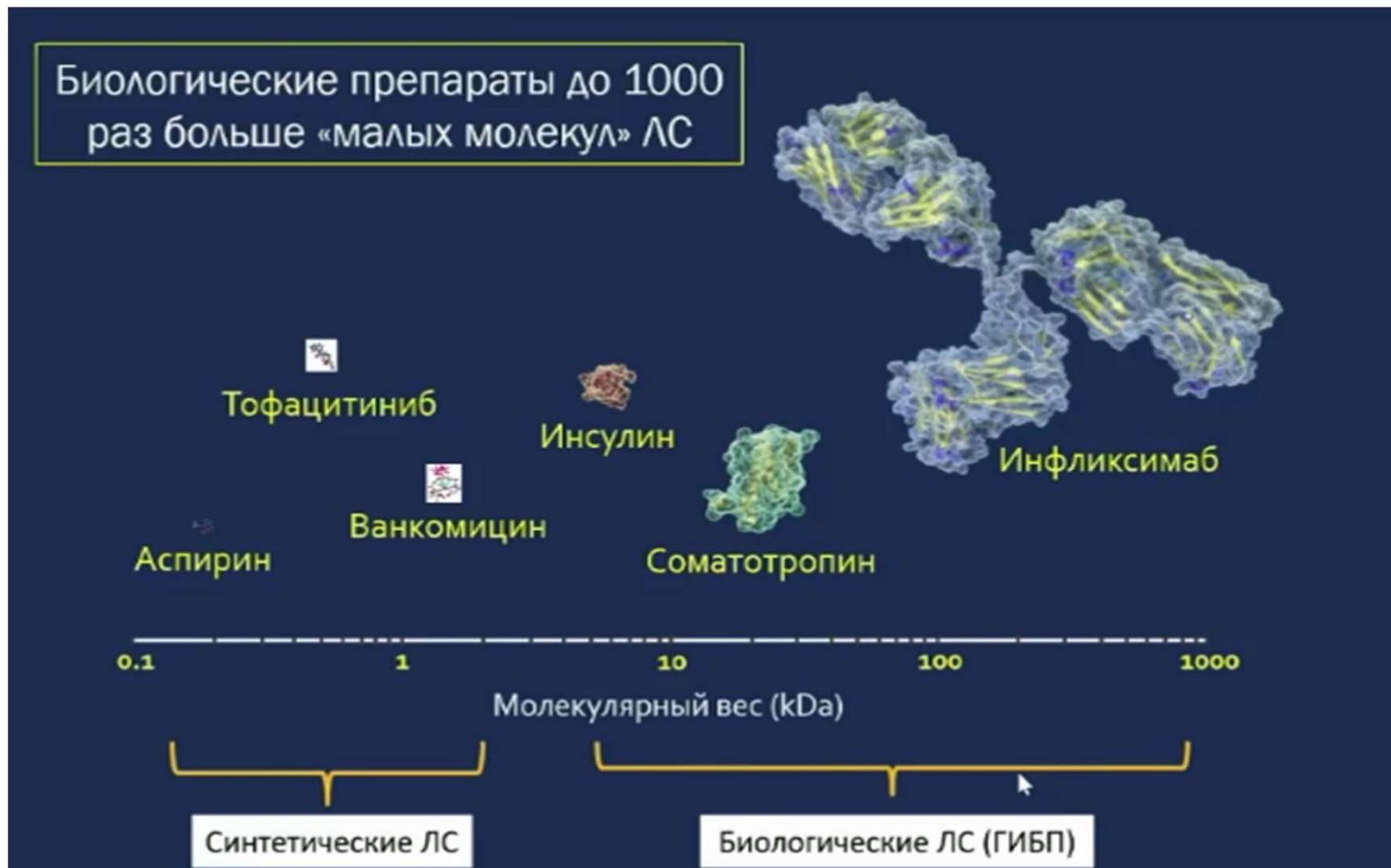
# «Золотой стандарт» лечения ревматоидного артрита



метотрексат

- внутрь или подкожно
- 1-2 дня в неделю
- $\approx 0,3$  мг/кг ( $\approx 20-25$  мг/неделя)
- вместе с  $\geq 5$  мг фолиевой кислоты/неделя
- нет ограничения по возрасту
- ограничения
  - острые инфекции
  - нейтропении (1000 клеток/мкл)
  - $\uparrow$  АСТ/АЛТ ( $>2$  норм)
  - СКФ  $< 30-45$  мл/мин

# Сравнение размеров ЛС



# Создание ГИБП

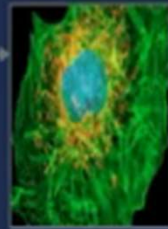
НАЧАЛО



Выбор или  
создание гена



Размещение гена  
в вектор



Перенос  
вектора  
в клетку



Создание  
коммерческой  
культуры  
клеток



Очистка белка

КОНЕЦ



Сложный  
протеин 4-й  
структуры

Производство ГИБП очень  
чувствительна к условиям  
производственного процесса<sup>1</sup>

# Новое в лечении РА

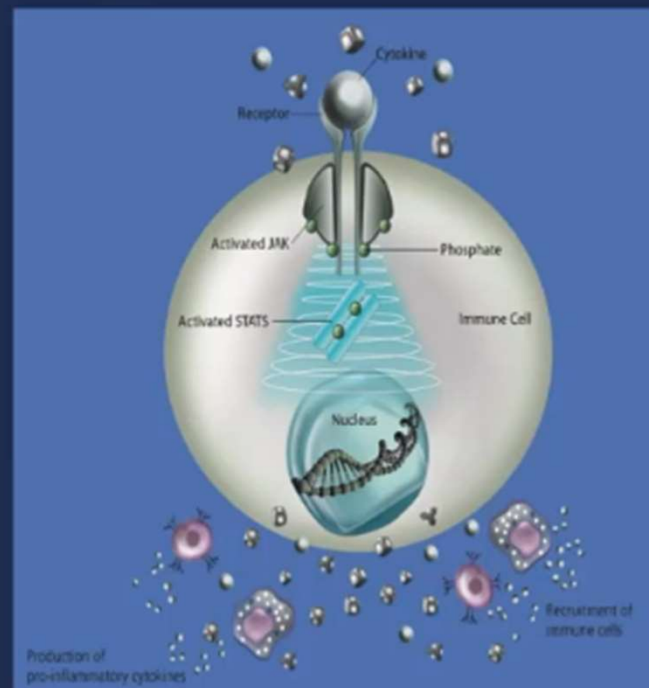
## Янус киназы (JAK)

- JAK – внутриклеточные ферменты, которые активируются цитокинами путем взаимодействия с рецепторами на поверхности клетки<sup>1,2</sup>
- Активированные JAK вызывают иммунновоспалительный ответ<sup>1</sup>
- Яквинус ингибируют активацию янус киназ и соответственно подавляет иммунное воспаление

Ключевые цитокины, которые реализуют сигнал через JAK<sup>1,2</sup>

IFN $\alpha$  and IFN $\beta$

IL-6  
IL-7  
IL-10  
IL-12  
IL-15  
IL-21  
IL-23  
GM-CSF



- JAK, Janus kinase;
- P, phosphate;
- STAT, signal transducer and activator of transcription.

# Частота возникновения серьезных инфекций: преувеличение?

## Серьезные инфекции на фоне терапии тофацитинибом и ГИБП



Результаты мета-анализа: РКИ и продленная фаза наблюдения



# Инфекции и иммуносупрессивная терапия

Вероятность развития любых инфекций

метотрексат



плацебо

тяжелая инфекция  
≈ 2 случая на 100 р-у

ГИБП



метотрексат

тяжелая инфекция  
≈ 4-6 случаев на 100 р-у

тофацитиниб



метотрексат

тяжелая инфекция  
≈ 3 случая на 100 р-у

# Вакцинация: кому и когда?



- Мужчина 34 лет, 3 месяца назад перенес генитальную хламидийную инфекцию; часто рецидивирующие артриты левого голеностопного сустава
- РФ «-»; АЦЦП «-»
- СОЭ 26 мм/ч; СРБ 11 мг/л

Реактивный артрит?  
Лечение?

# Реактивный артрит

- **МИФЫ**

- Антибактериальные препараты нужно назначать вне зависимости от давности перенесенной инфекции
- Реактивный артрит часто хронизируется

- **ФАКТЫ**

- При сохранении артрита более 6 месяцев – поиск альтернативного диагноза
- Основа терапии реактивного артрита – НПВП курсом 2-4 недели
- Сульфасалазин – при затяжном течении (более 6-8 недель) реактивного артрита

- Мужчина 37 лет, на протяжении последнего года беспокоит энтезит ахиллова сухожилия справа, дактилит 4 пальца левой кисти; при МРТ выявлен левосторонний сакроилеит
- Слабый эффект от приема НПВП
- РФ «-»; АЦЦП «-», АНФ «-», HLA B27 «-»
- СОЭ 18 мм/ч; СРБ 11 мг/л
- В семье у матери – псориаз, у пациента кожные покровы «чистые» анамнестически и на момент осмотра.

Предположительный диагноз  
псориатический артрит?

# Псориазический артрит — сложное гетерогенное заболевание с многообразием клинических проявлений

Периферический артрит <sup>1</sup>	Дактилиты <sup>4</sup>	Энтезиты <sup>3</sup>	Псориаз <sup>5</sup>	Псориазическая ониходистрофия <sup>5</sup>	Аксиальный ПсА <sup>2</sup>
					
<p><b>&gt; 90%</b> пациентов могут испытывать боль и воспаление суставов локтей, запястий, кистей рук, ног<sup>6,7</sup></p>	<p><b>до 50%</b> страдают от дактилита<sup>4</sup></p>	<p><b>до 50%</b> пациентов имеют выраженное воспаление в энтезисе<sup>8</sup></p>	<p><b>&gt; 80%</b> пациентов с ПсА страдают от псориаза<sup>9</sup></p>	<p><b>≈ 80%</b> страдают от псориаза ногтей<sup>9</sup></p>	<p><b>до 70%</b> испытывают боль в спине<sup>10</sup></p>

1. Hwang T, et al. *Cure Res Med* 2009;2009:518176;
2. Sudol-Scopinski, et al. *J Ultrasoundography* 2010;15:65-77
3. Kwoleitch D, et al. *Rheumatology* 2014;53:169-82;
4. Yamamoto T. *Open Access Rheumatol Res Rev* 2015;7:55;
5. Novartis patient image library GLEDM\_AIN457A\_0450
6. Ritchlin CT et al. *N Engl J Med*. 2017;376(10):957-970.
7. Kavanaugh A et al. *Rheumatol Ther*. 2016;3(1):91-102.
8. Gottlieb AB et al. *J Dermatolog Treat*. 2006;21(6):343-352.
9. Lee S, et al. *BMJ*. 2010;341:b680.

## Клинические варианты ПсА

Клинический вариант	Частота	Основная характеристика
Преимущественно артрит ДМФС	2-5%	Классическое изолированное поражение ДМФС кистей и/или стоп
Асимметричный моно/олигоартрит	20-70%	Коленные, лучезапястные, голеностопные, локтевые суставы, ДМФС, ПМФС; не более 4
Симметричный полиартрит	20-60%	Симметричное поражение ПМФС, ПМФС, лучезапястных суставов; 5 и более суставов
Преимущественно спондилоартрит	2-5%	Спондилит, сакроилеит; в сочетании с суставными поражениями у 40-70%
Мультилирующий артрит	5%	ДМФС, ПМФС - распространенный остеолит

## Псориатический артрит (ПсА)

- **МИФЫ**

- Все пациенты с псориатическим артритом (ПсА) имеют «безобидное» течение болезни
- Активность артрита зависит от площади псориатических высыпаний
- У всех пациентов с ПсА должен выявляться HLA B27

- **ФАКТЫ**

- У 50% пациентов за 2 года отсутствия лечения артрита наблюдаются узурации суставов
- Возможна постановка диагноза ПсА у пациентов в без псориатических высыпаний на момент осмотра
- До 30-50 % больных имеют нормальные значения острофазовых показателей даже при обострении болезни



## Классификационные критерии ПсА (CASPAR)

Необходимо наличие воспалительного заболевания суставов/позвоночника /сухожилий  
(артрит, спондилит/сacroилеит или энтезит)

+

≥3 балла из следующих 5 категорий:

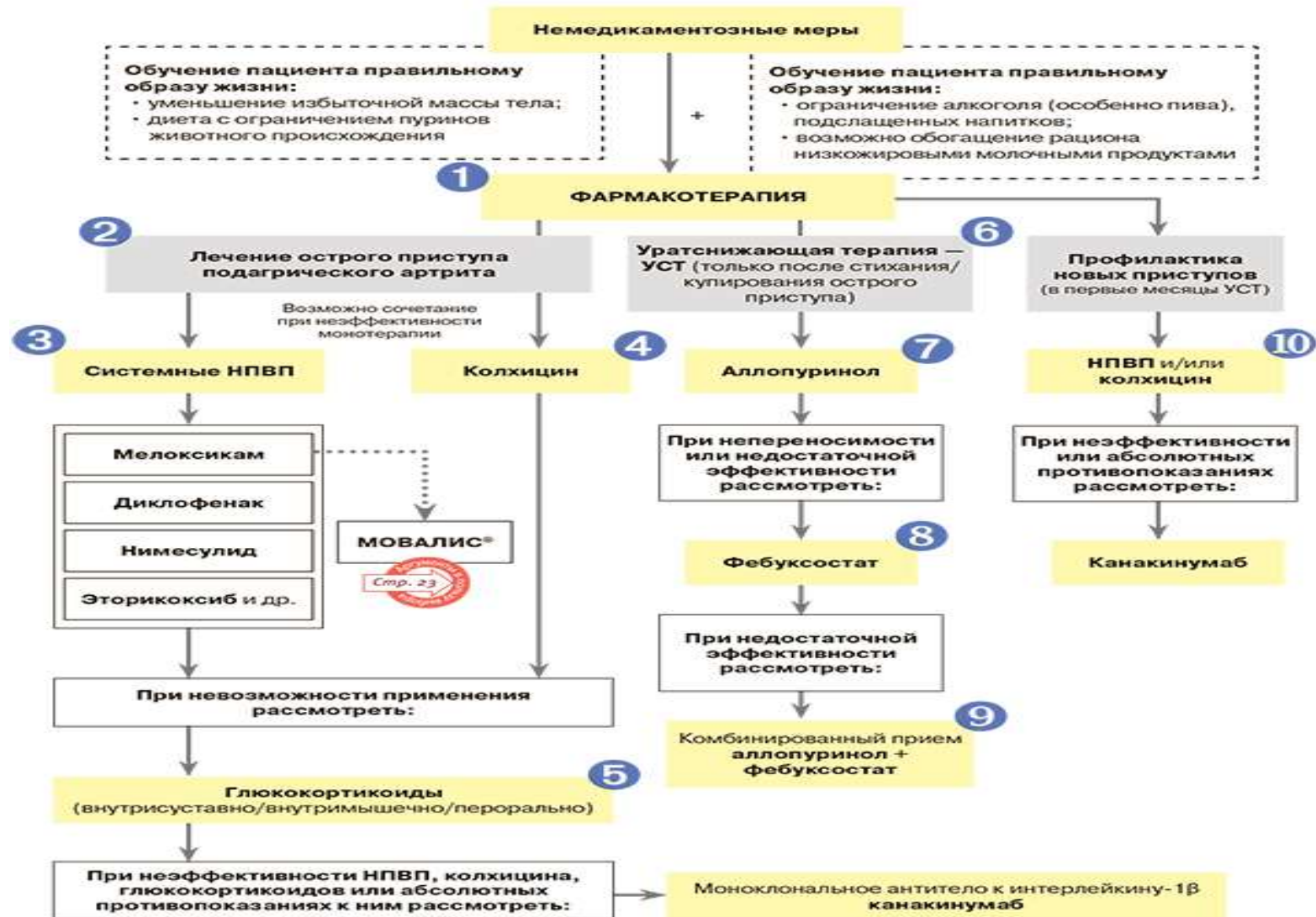
Признаки	Баллы
Псориаз (выбрать только один вариант): <ul style="list-style-type: none"><li>• Псориаз в момент осмотра</li><li>• Псориаз в анамнезе</li><li>• Семейный анамнез псориаза (1-2 линия родства)</li></ul>	2 1 1
Псориатическая дистрофия ногтей: точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз	1
Отрицательный результат анализа на РФ (кроме латекс-теста)	1
Дактилит (в момент осмотра или в анамнезе, зафиксированный ревматологом)	1
Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп	1

# Упрощенная схема подходов к лечению ПсА

(EULAR 2019; ACR 2018; APP 2016)



# ЛЕЧЕНИЕ ПОДАГРЫ



# Анкилозирующий спондилоартрит

- Мужчина 32 лет, диагностирован анкилозирующий спондилит (АС) 10 лет назад
- Жалобы на выраженную скованность и боль во всех отделах позвоночного столба; ограничение ротации, наклонов и сгибания позвоночного столба
- Нет эффекта от эпизодического приема НПВП
- СОЭ 23 мм/ч; СРБ 12 мг/л

Как быть с НПВП?

Добавить преднизолон, сульфасалазин, метотрексат?

## Анкилозирующий спондилит (АС)

- МИФЫ

- Пациенты с АС нуждаются в приеме НПВП по требованию
- У пациентов с длительным стажем АС принимать НПВП не нужно
- Преднизолон, сульфасалазин и метотрексат эффективны при АС

- ФАКТЫ

- Постоянный прием НПВП **возможно** оказывает болезнь-модифицирующее действие
- Длительность использования НПВП определяется лечащим врачом

## АС (продолжение)

- **МИФЫ**

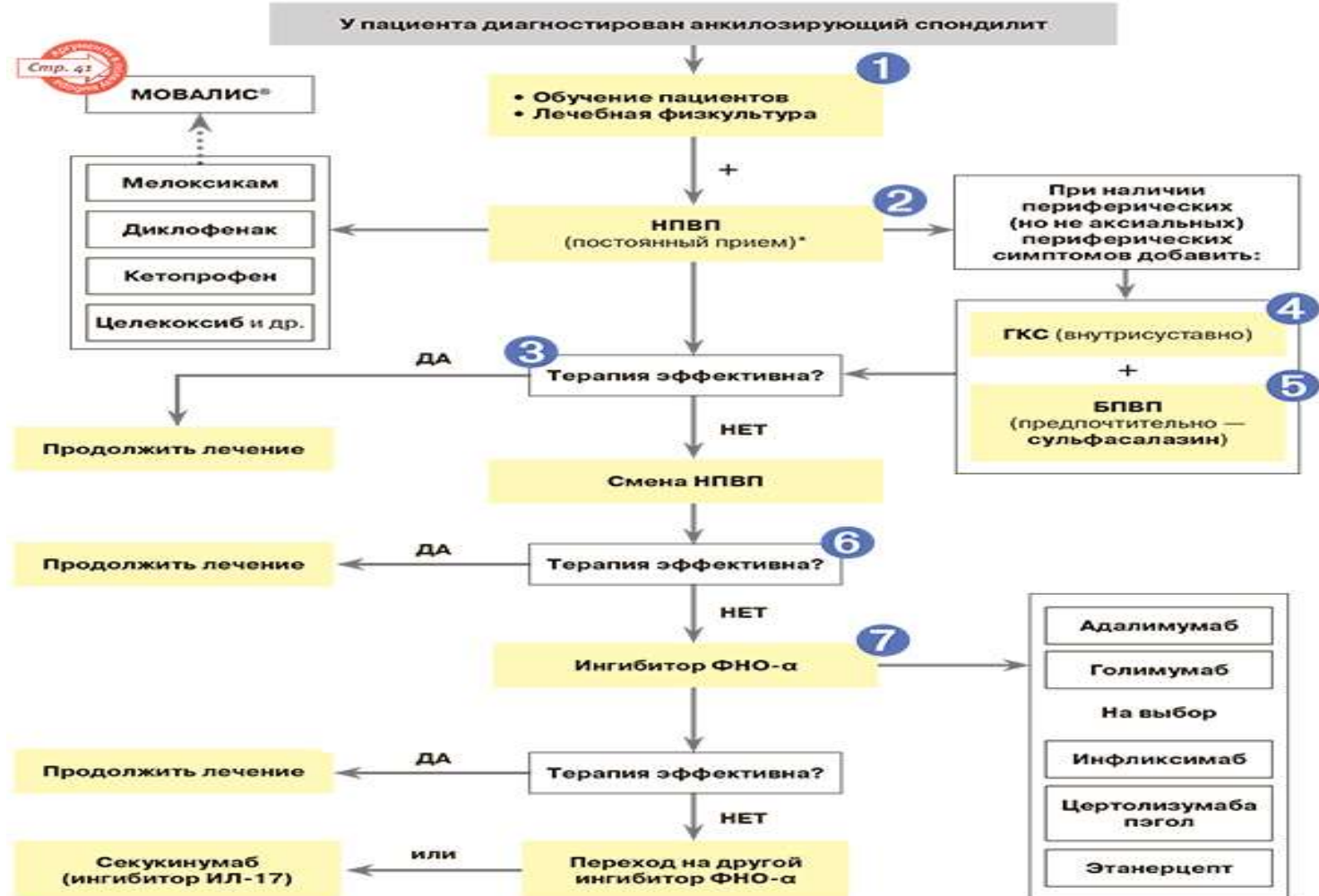
- АС всегда протекает с высокими СОЭ и СРБ
- «Пuls» преднизолона или высокие дозы внутрь – эффективный метод борьбы с АС

- **ФАКТЫ**

- Лечебная физкультура – это 50% влияния на отдаленный прогноз
- Скрининг на раннее снижение минеральной плотности кости (традиционная денситометрия)



# ЛЕЧЕНИЕ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА



\* Выбор препарата проводится с учетом факторов риска — прежде всего, гастроинтестинальных и кардиоваскулярных.

Благодарю за внимание!

