



ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО
Кафедра внутренних болезней №2

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Д.м.н. проф. Багрий А.Э
Супрун О.Е.
Трандафилова М.Н.
Дружинкина Н.В.

Донецк 2023

РА – хронич. системное аутоиммунное заболевание, хар-ся эрозивным артритом преимущ. мелких суставов кистей и стоп, поражением внутренних органов, приводящее к инвалидизации б-х и преждевременной смерти

Этиология неизвестна!

-Генетические ф-ры HLA DRB1 (SE;*041)

-Эстрогены?

-Ф-ры внеш среды (инфекц, стресс, кур)

Цитруллинирование белков

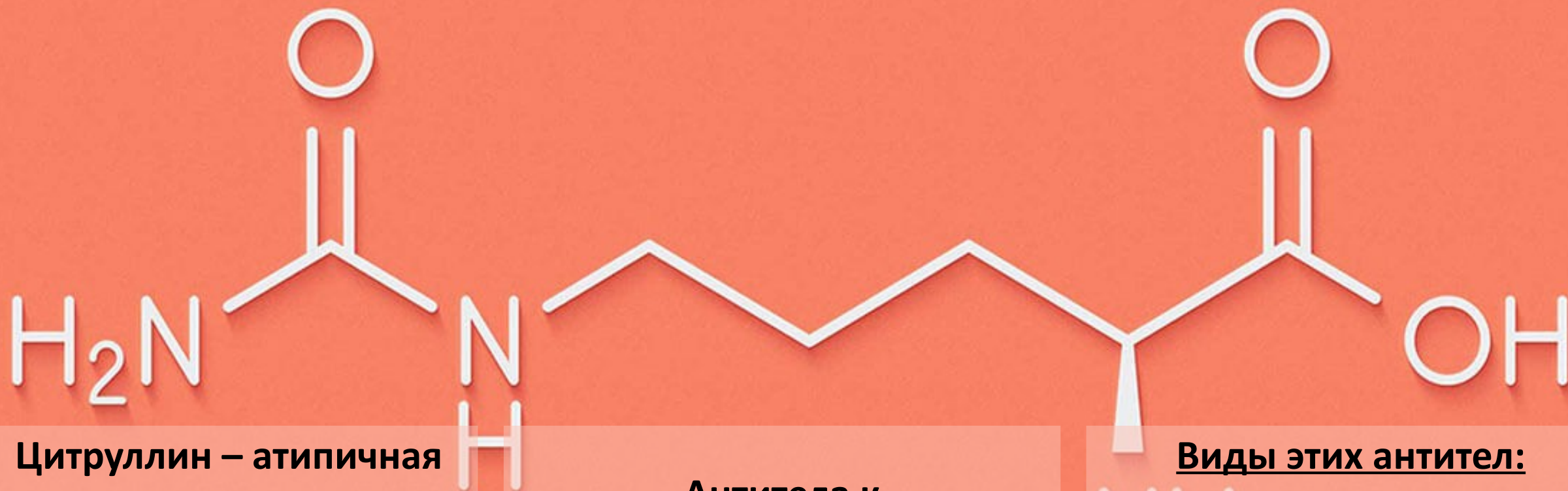
Атака иммунной с-мы на собственные ткани суставов и другие ткани:

- Активация Т- и В- лимфоцитов
- Дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов
ФНО- α , ИЛ-6, 1, 2, 10, 17, 21, ИФН- γ

ПАННУС!!!

- Синовит с вовлечением периартикулярных структур, включая футляры сухожилий
- Внесуставные проявления (узелки, интерстициальное поражение легких, васкулит,...)
- Системные воспалительные проявления (ран и \uparrow А/С, преждевр ИБС и ИИ)

Citrulline (Sitruilin)



Цитруллин – атипичная аминокислота, заменяющая в структуре белков аргинин в процессе ревматоидного воспаления

Антитела к цитруллинированным белкам – аутоАТ, специфично взаимодействующие с цитруллином

Виды этих антител:

- к циклическому цитруллинированному пептиду
- к модифицированному цитруллинированному виментину

NORMAL

RHEUMATOID
ARTHRITIS

**ПАННУС- это агрессивная
ткань, образ в результате
экссуд-пролиф воспаления
(синовита). Содержит
лейкоцитарные инфильтраты,
макрофаги, пролиф.
фибробласты**



Синовит

Костные эрозии

Паннус

**Деградация хряща
(сужение суставной
щели)**

Клетки паннуса выделяют:

- 1. Протеолитические ферменты, разрушающие хрящ**
- 2. Ф-ры, активирующие остеокласты (остеопороз, узурь)**

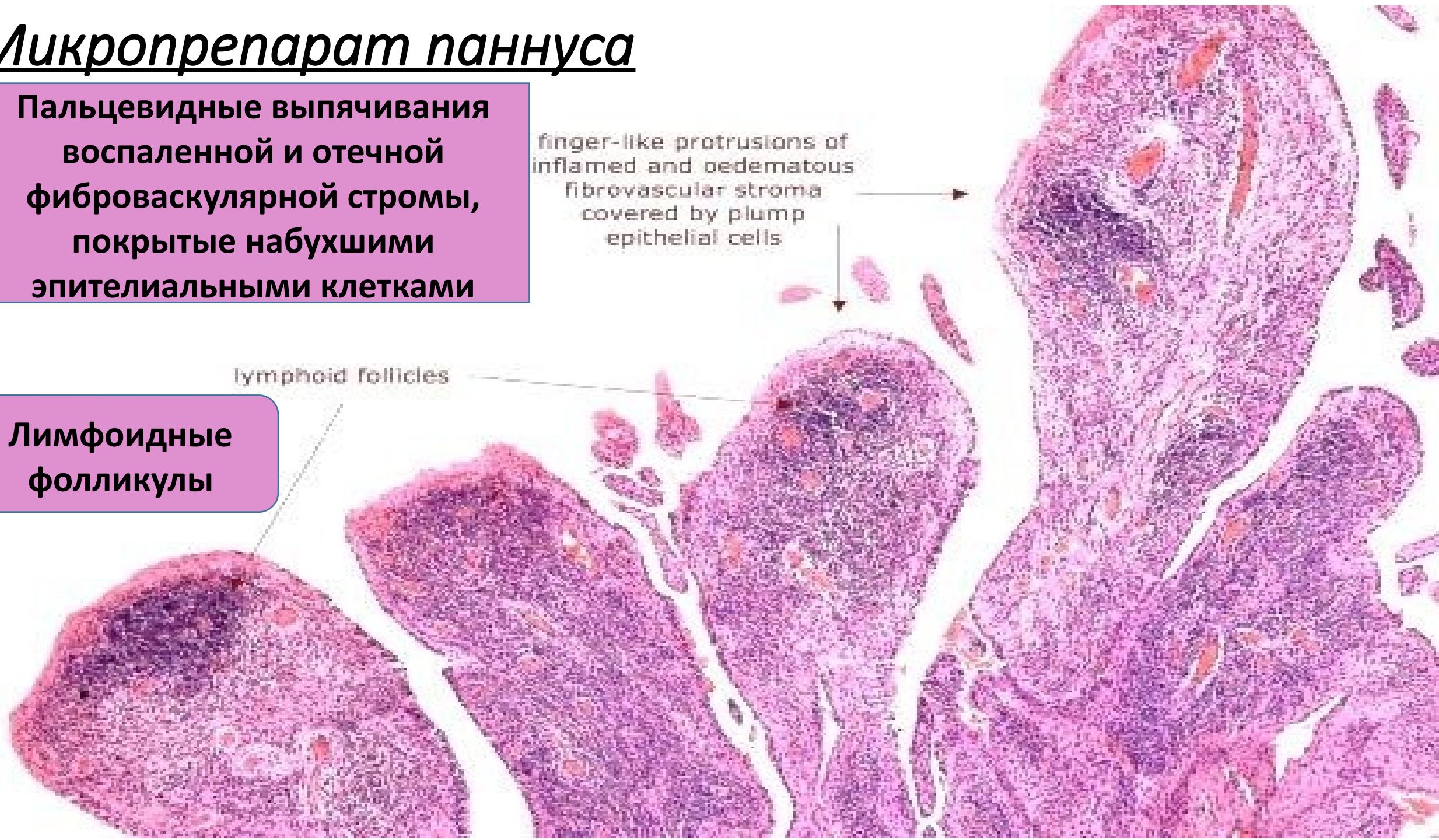
Микропрепарат паннуса

Пальцевидные выпячивания
воспаленной и отечной
фиброваскулярной стромы,
покрытые набухшими
эпителиальными клетками

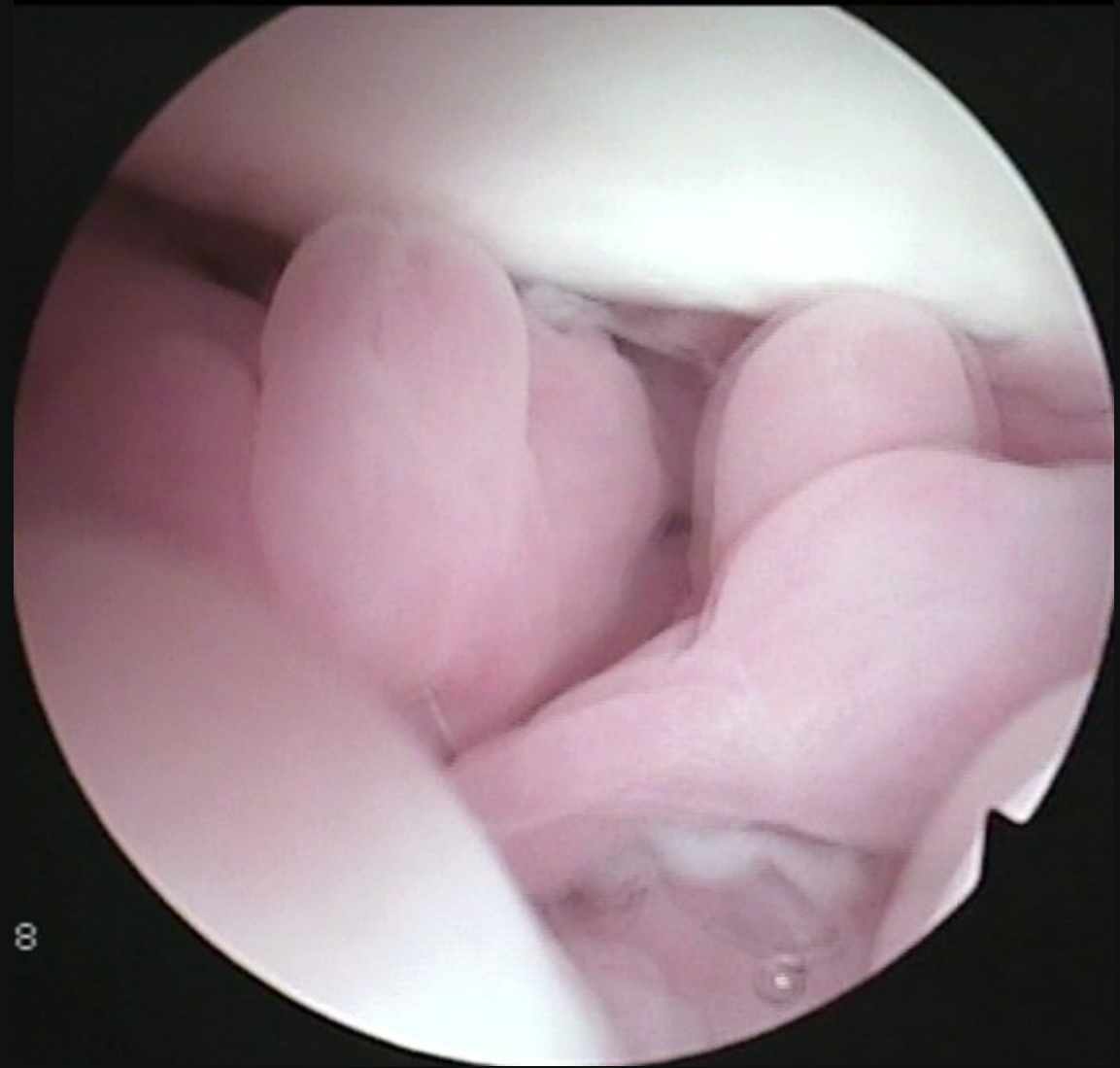
finger-like protrusions of
inflamed and oedematous
fibrovascular stroma
covered by plump
epithelial cells

lymphoid follicles

Лимфоидные
фоликулы

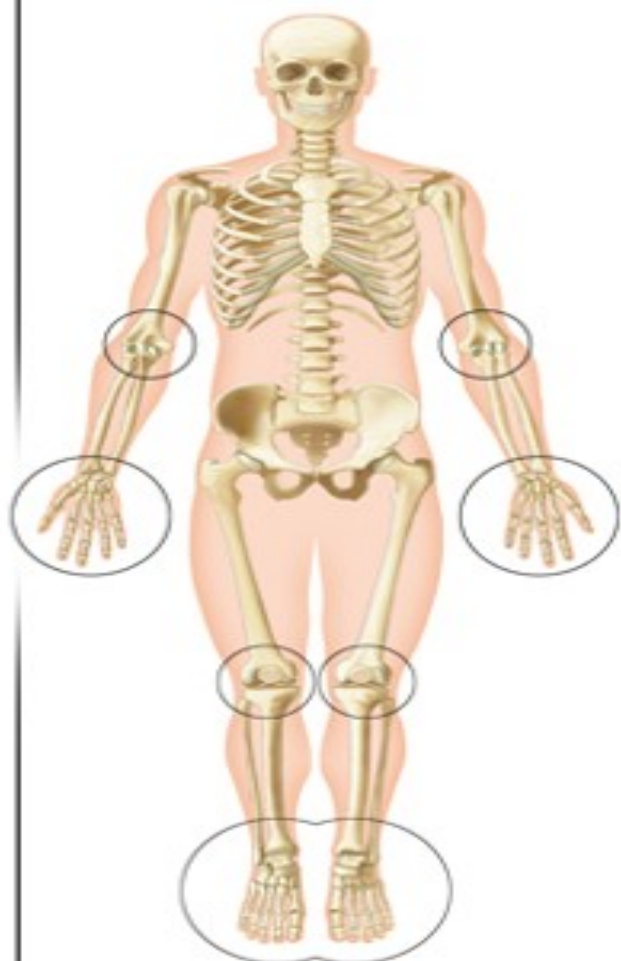


Артроскопия



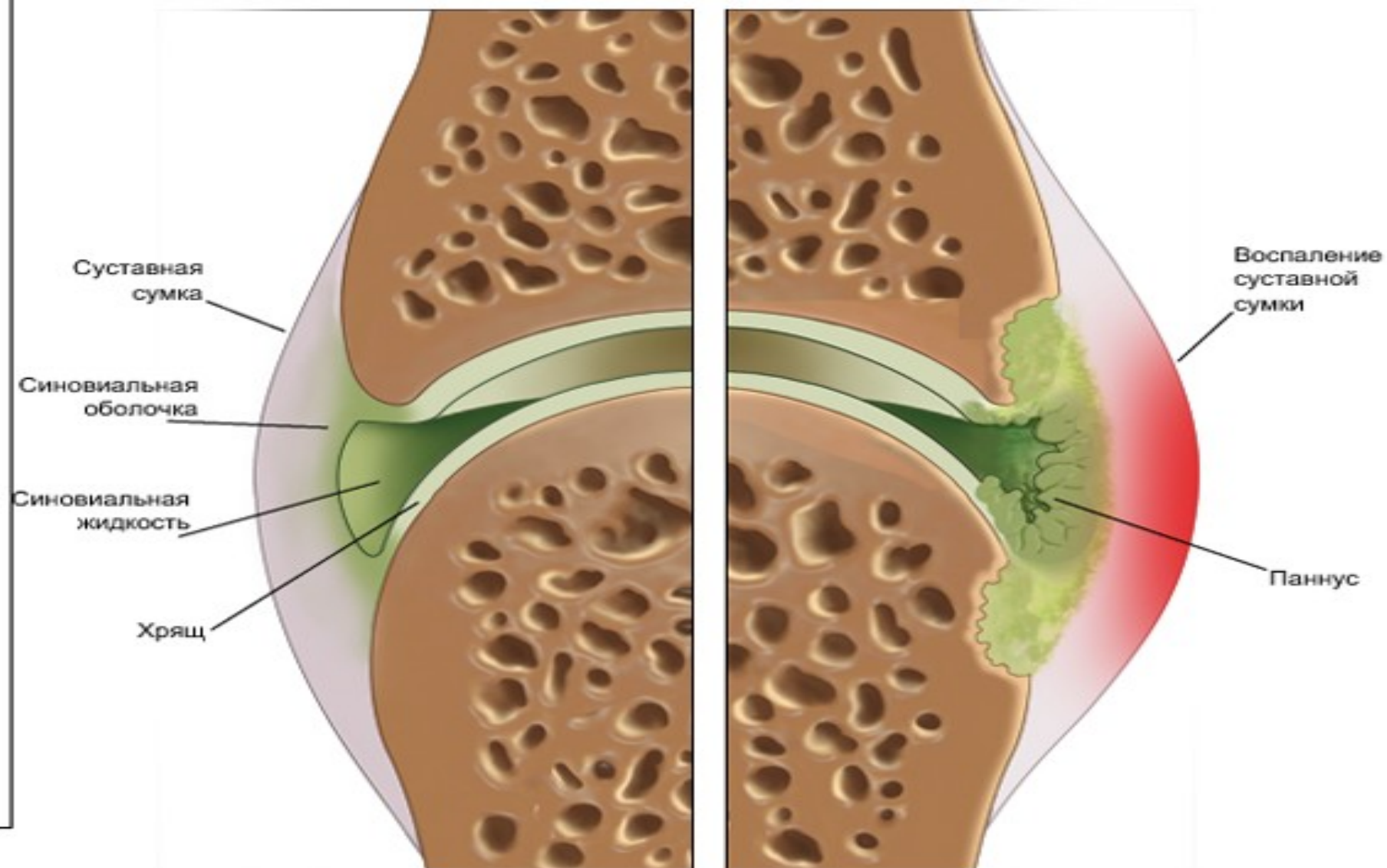
РЕВМАТОИДНЫЙ ПОЛИАРТРИТ НА РАННЕЙ СТАДИИ

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ОСНОВНЫХ ПОРАЖЕННЫХ СУСТАВОВ



НОРМАЛЬНЫЙ СУСТАВ

ПОРАЖЕННЫЙ СУСТАВ



Эпидемиология РА

- 0,5-2% в общей популяции;
75% - женщины
- Самое частое и одно из наиболее тяжелых СЗСТ
- Стойкая утрата трудоспособности – у 50% в течение 3-5 лет от первых проявлений заболевания

- ↓ продолжительности ж-ни (ССЗ, инф, онко, васкулит, ИПЛ)
- Ранняя диагностика и раннее (до 12 нед от начала !) лечение – существенно улучшают прогноз
- Начало чаще – 30-55 лет, но – в любом возрасте.

Дебют РА: многообразие вариантов

**Генерализованная
миалгия
+сков,
депрес, ↓м.т., с-м
запястного канала**

**Олиго- и/или
Полиартрит
с выраженными системными
проявлениями**

**Множествен. рецидив.
атаки симметричного
полиартрита
кистей/др
суставов.
Длятся неск. дней, затем
симптомы полностью
устраняются (палиндром)**

**Острый
полиартрит
у пожилых**

**Симметричный
полиартрит
мелких
суставов
кистей и стоп**

**Моно-олигоартрит
коленных и плечевых
суставов, затем + суставов
кистей / стоп**

**У многих в дебюте –
«НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ АРТРИТ»
При НДА в теч 1 года у 30% - развив РА
Надо начинать лечение (MTX !) еще на раннем этапе!**

Диагностика РА

Больной с припухшими суставами без связи с другими причинами

Вовлечение

1 большой-0 б

2-10 бол-1 б

1-3 мал ± бол- 2 б

4-10 мал ± бол- 3 б

>10 мал+1 бол-5 б

Длительность симптомов

<6 недель- 0 б

≥6 недель- 1 б

РФ и анти-ЦЦП

N РФ и АЦЦП- 0 б

Низк РФ/АЦЦП- 2 б

Выс РФ/АЦЦП- 3 б

С-РБ и СОЭ

N СРБ и СОЭ- 0 б

↑ СРБ и СОЭ- 1 б

ПРИ НАЛИЧИИ 6 БАЛЛОВ УСТАНОВЛИВАЕТСЯ ДИАГНОЗ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Классификация РА:

Активность:

- 0 (ремиссия DAS28 <2,6);
- 1 (низкая 2,6-3,1);
- 2 (средняя 3,2-5,1);
- 3 (высокая >5,1)

Rö ст:

- I, II, III,
- IV

ФН / ФК:

- I, II, III, IV

Стадии:

- очень ранняя (<6 мес)
- ранняя (6-12 мес)
- разверн (>1 г + тип с-мы РА)
- поздняя (≥ 2 лет + II-IV Rö ст)

Осложнения

Внесуставные проявления

-Эрозивный
-Неэрозивный

-Серопозитивный (РФ + и/или АЦБ +)
-Серогенативный (-/-)

Классификация РА: Рентген-стадии.



1 стадия. Небольшой
околосуставной остеопороз.
Единичные кистовидные
просветления костной ткани.
Незначительное сужение
суставных щелей в
отдельных суставах.

2 стадия. Умеренный (выраженный) околоуставной остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Единичные эрозии суставных поверхностей (1-4). Небольшие деформации костей.



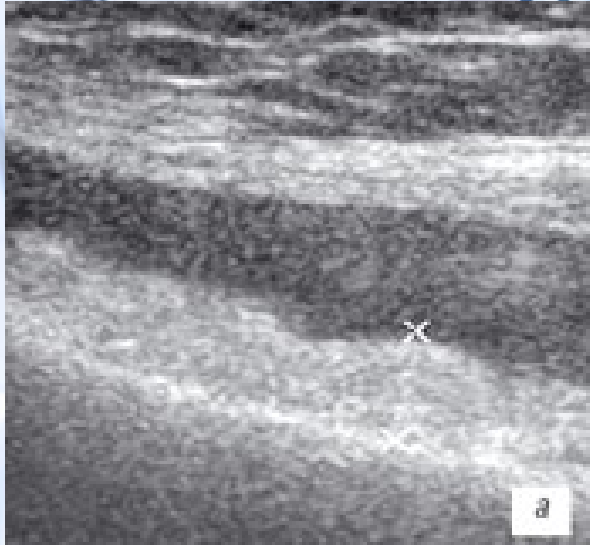


3 стадия. Умеренный (выраженный) околоуставной остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Множественные эрозии суставных поверхностей (5 и более). Множественные выраженные деформации костей. Подвывихи и вывихи суставов.

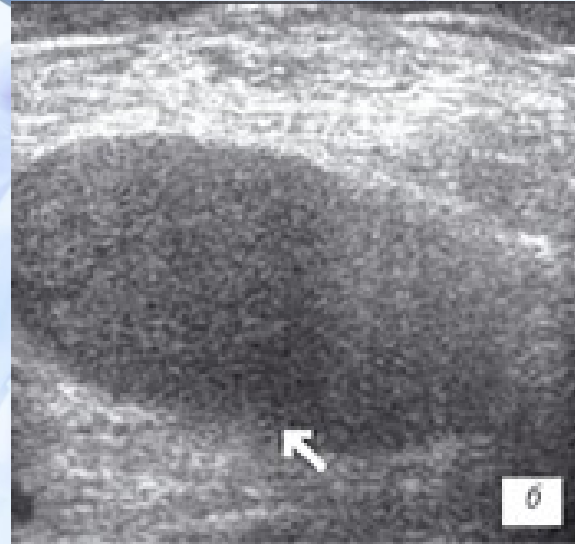


4 стадия. Умеренный (выраженный) околоуставной (распространенный) остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Множественные эрозии костей и суставных поверхностей. Множественные выраженные деформации костей. Подвывихи и вывихи суставов. Единичные (множественные) костные анкилозы. Субхондральный остеосклероз. Остеофиты на краях суставных поверхностей.

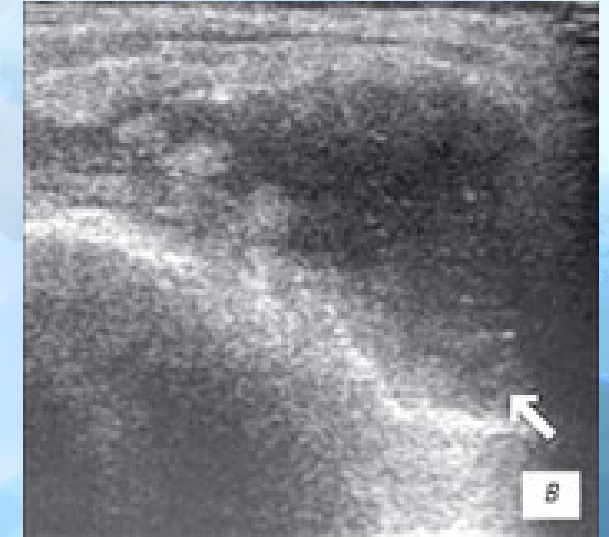
УЗИ коленного сустава. Ревматоидный артрит (III стадия)



Диффузная пролиферация синовиальной оболочки до 5 мм, с бахромчатыми разрастаниями




Крупнодисперсный с хлопьями выпот в икроножной и полуперепончатой сумках



Значительное количество неоднородного выпота в полости сустава с фибриновыми сгустками

Активность РА: индекс DAS28



Disease Activity Score – оценка 28 суставов (плеч, локт, л/запяст, пястно/фаланг, г/стоп, плюсне-фаланг, прокс м/фаланг, коленные)

$$\text{DAS} = 0,56 \times \text{ЧБС} + 0,28 \times \text{ЧПС} + 0,70 \times \ln \text{СОЭ} + 0,041 \times \text{ООСЗ}$$

ЧБС – число болезненных суставов
ЧПС – число припухших суставов
ln – натуральный логарифм
ООСЗ-общая оценка б-м состояния его здоровья
(100 - лучше некуда, 0 - хуже некуда)

Классификация РА: ФН/ФК

I- полностью сохранены: самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность

II- сохранены: самообслуживание, профессиональная деятельность, ограничена: непрофессиональная деятельность

III- сохранено: самообслуживание, ограничены: непрофессиональная и профессиональная деятельность

IV- ограничены: самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность

Классификация РА: Внесуставные (системные) проявления

1. Ревматоидные узелки
2. Кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит)
3. Васкулиты других органов
4. Нейропатия (мононеврит, полинейропатия)
5. Плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной)
6. Синдром Шегрена
7. Поражение глаз (склерит, эписклерит)
8. Интерстициальное заболевание легких
9. Генерализованная миопатия
10. Миокардит
11. Поражение системы крови (анемия, нейтропения)

Классификация РА: Осложнения

- 1. Вторичный амилоидоз**
- 2. Вторичный остеоартроз**
- 3. Генерализованный остеопороз**
- 4. Атеросклеротическое поражение сосудов**
- 5. Остеонекроз**

- 6. Туннельные синдромы (синдром запястного канала, синдром сдавления локтевого, большеберцового нервов)**
- 7. Подвывих атланта-аксиального сустава, в том числе с миелопатией, нестабильность шейного отдела позвоночника**

ОАК
ОАМ

РФ
Анти-ЦЦП

Рентгенография кистей и стоп в
начале и 1 р/год

АЛТ, АСТ, билирубин,
креатинин, глюкоза, липиды

СРБ,
протеинограмма

Гепатит С, В, ВИЧ,
тест на
беременность

Рентгенография ОГК
в начале и 1 р/год

Оценка функции суставов
Вопросник по качеству жизни

-При подозрении на
осложнения-
рентгенография
крупных суставов
-МРТ суставов?
-КТ суставов?
-КТ ОГК?
-ЭхоКГ?

Если есть анти-ЦЦП или эрозии:

- Информировать б-го о значительном
риске прогрессии
- Подчеркнуть важность особенно
тщательного наблюдения и лечения



Лечение РА: отношения врач - больной

Направь к ревматологу если:

- Предполагается персистирующий синовит неясной природы
- Вовлечение малых суставов кистей или стоп
- Вовлечение ≥ 1 сустава
- Прошло уже ≥ 3 мес от начала симптомов

Если б-й в состоянии участвовать в обсуждении своего лечения – такое участие очень желательно

Неравнодушие врача существенно улучшает отношение больного к врачу, ↑ приверженность к лечению

Нарисовать, наглядно и понятно показать прогрессию, д-е препаратов.
+ повторные письменные указания

Требует от врача времени, сил, уважения, душевного тепла и сочувствия

Лечение РА: стратегия лечения

Лечи активный РА у взрослых с целью достижения ремиссии или низкой активности РА (если ремиссии достичь невозможно)

Ремиссия лучше, чем низкая активность РА (особенно для лиц с анти-ЦЦП или с эрозиями при Rö суставов)

При активном РА измеряй С-РБ и активность РА (например, с использованием шкал - DAS28) 1 раз в месяц до момента достижения ремиссии или низкой активности РА

Лечение РА

1-я линия – болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП) – монотерапия, максимально быстро:

- Метотрексат внутрь / лефлюномид / сульфасалазин
- ГОХХ – вместо них при невысокой активности РА
- ↑ их доз при переносимости
- + короткий «мост» из ГК (внутри, в/м, в/суст)
- Если нет эффекта – комбинация БМАРП

2-я линия – биологически активные препараты



Лечение РА

Ортопедическая и подиатр и хир помощь

Недостаточный контроль боли, скованность - + НПВП

Физиотер
ЛФК

Диета:
Не↑ ф-цию суставов.
Поощр С/С диету (↑ фр, ов, ↓ мяса, масла, сыра)

Помощь в подборе профессиональной деятельности

Лечение сопутствующих состояний:
АГ, ИБС, остеопороз, депрессия

Программы для реабилитации ф-ции кистей

Психологическая помощь

Лечение васкулита (ЦФ), пораж позвоночника

Лечение РА: метотрексат



Краеугол камень в леч РА -изолир или + др БМАРП / ГИБП

↓ клин прояв, ↓ прогрес деструкции суст, ↓ инвалидиз

Антиметаболит. Структурный аналог фолиев к-ты. Ингиб. фолатный цикл, наруш. синтез ДНК, РНК и белка в клетках с ↑ пролиф. активн. (восп, опух). + Эф. на цитокины

Дозы: 5-25 мг/нед – внутрь (обычно – по 2,5 мг с 12-ч интервалами) или парентер (п/к или в/м) - ↓ ПЭ

Фолиевая к-та: 5 мг 1 р/нед – ч/з 4 дня после приема МТХ

Применяется в лечении РА, псориатического артрита, васкулитов (нетяж, без пораж почек !), лимфом, рака мол ж-зы, ОЛЛ

ОАК – 2 р/нед – 2 нед, затем 1 р/нед – 1 мес, затем 1р/мес постоянно (Л не <4,0). 1р/мес – АСТ/АЛТ, Креатинин. Rö ОГК

ПЭ: анемия, лейкопения, тошнота, диарея, цистит, олигоспермия

До начала МТХ – тест на беременность! Ж и М – предохранение от беременности ≥ 6 мес после прекращения МТХ (лучше 12-18). Не кормить!



Лечение РА: лефлуномид (Арава)

По эф-ти при РА (изолир, + ГИБП) сравним с МТХ

↓ клин проявления, ↓ прогрессирование деструкции суставов

Антиметаболит. Ингибирует синтез пиримидинов, нарушает образ ДНК и РНК в пролиф лимфоцитах. Блокир сигн с-мы Т-и В-лимфоцит. Благоприятные эф-ты на провоспалительные цитокины

Дозы: первые 3 дня – по 100 мг/д, затем по 20 мг/д. При ПЭ–10 мг/д. Таб по 10, 20, 100 мг

ПЭ: диарея, тошнота, сыпь, алопеция, АГ, ↑ АСТ

ОАК, АСТ/АЛТ – 1 р в 1-2 мес

До начала – тест на беременность! Ж и М – предохранение от беременности ≥ 24 мес после прекращения Лф. Не кормить!

Лечение РА: Сульфасалазин



Сравним по эф при РА (\pm ГИБП) с МТХ и Лф

- ↓ клин проявления, ↓ прогрессирован. деструкции суставов
- ↓ образ аденозина в месте воспаления, ингиб образование остеокластов. «+» эф-ты на провосп цитокины. + бактериостатическое д-е

Таб по 500 мг. Дозы при РА: 1-я нед – 500 мг/д; 2-я нед – по 500 мг 2 р/д; ≥ 3 нед - по 500 3 р/д (тер доза – 1,5-3 г/д). Длит - ≥ 6 мес

Применяется в лечении РА, анкилозирующего спондилоартрита, НЯК, Б-ни Крона

ОАК, АСТ/АЛТ – 1 р/мес

ПЭ: головокружение, сыпь, анемия, л-пения, тошнота, диарея, интерстициальный нефрит, \uparrow АСТ / АЛТ олигоспермия

Нежелателен при беременности (В). Нельзя -лактация

Лечение РА: гидроксихлорохин (Плаквенил)



При ↓ акт РА(± др БМАРП). Очень широко – при СКВ

↓ Активности РА и СКВ, ↓ клинические проявления, ↓ риск инфекций, ↓ риск тромбозов, ГК-сберегающий эффект

↓ взаимодействие лимфоцитов и макрофагов, «+» эффект на провоспалит цитокины

Дозы: 200-400 мг/д; ↓ дозы при ↓ функции печени, почек

Начало эффекта – ч/з 2-6 мес. Неопределенно долгий прием

1 р / 3 мес – консультация окулиста (глазное дно, поля)

Разрешен при беременности. Не кормить!

Лечение РА: глюкокортикоиды



Преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон

Комплекс геномных и не-геномных эф-тов, мощное противовоспалительное д-е, но много серьезных ПЭ

При РА:

- В начале лечения – в течение промежуточного времени, необходимого для развития эффекта БМАРП
- При обострении – коротким курсом для ↓ активности

Дозы: Пр 20-40 →→→ 5-7,5 →→→ 0

Отмена как можно быстрее (при РА !), желательно < 6 мес

Монотерапия ГК не проводится ! Только +к БМАРП !

ПЭ: остеопороз, СД, инфекции, АГ, ускор А/С

+ ИПП !!!

ГК > 3 мес – профил / лечение остеопороза (Са, бисфосфонаты)

Лечение РА: место НПВП



Диклофенак, ибупрофен, парацетамол, кеторолак

Добавлять к основному лечению при недостаточном контроле боли и скованности в суставах

!!! Учитывать потенциальные Ж-К, печеночные, сердечные и почечные ПЭ

!!! Учитывать возраст б-х, коморбидн и другие факторы (беременность)

Наименьшая эффективная доза !
В теч кратчайшего периода времени !

+ ИПП

Регулярно переоценивай необходимость
Стремись уменьшить потребность !

Если больной получает АСК (например, по поводу ИБС) - стараться полностью избегать НПВП

Лечение РА: генно-инженерные биологические препараты



Группа лек ср-в биологического происхождения, полученных с помощью методов генной инженерии, специфически (прицельно) подавляющие иммуновоспалительный процесс и замедляющие деструкцию суставов

МКА (моноклональные АТ – в конце названия в-ва -mab). Клон (потомство 1 клетки) клетки миеломы человека (способна к безграничной продукции специфического белка). Генетически изменена для продукции нужного!

МКА – химерные, гуманизированные, полностью человеческие

Рекомбинантные белки (чаще – Fc-фрагменты молекулы IgG человека)

- Тоцилизумаб
- Голимумаб
- Цертолизумаб



Лечение РА: Ингибиторы янус-киназ



Янус-киназы-семейство внутриклеточных нерецепторных тирозин-киназ, участвующих в передаче цитокин-обусловленных сигналов.

Тофацитиниб- эффективен, но дорог, мало доступен

В 2022 году были изложены результаты основных рандомизированных контролируемых исследований, которые длились на протяжении 10 лет.

Тофацитиниб в условиях реальной клинической практики продемонстрировал раннее развитие эффекта (к 12-й неделе) в группе пациентов, не ответивших на МТ и в 60% случаев на генноинженерные биологические препараты

РА: Выводы

Патогенез

Атака иммунной с-мы →
Провоспалительные цитокины →
Паннус →
Синовит, эрозии →
Внесуставные проявления

Эпидемиология

До 2% в общей популяции
75% - женщин
Начало – чаще в 30-55 лет

Классификация

Серо +, -
Rö стадии
Активность
ФН

Диагностика

Болезненность, припухлость,
чаще – мелких суставов, РФ,
Антитела к циклическому
цитруллиновому пептиду, СОЭ, С-РБ

НАПРАВЬ К РЕВМАТОЛОГУ !

Лечение

БМАРП (МТХ / ЛФ / СФС)
НПВП / ГК, Ортопедия и др
ГИБП, ингибиторы янус-киназ

Thank you!

