



газета для практикующих врачей

ШКОЛА КЛИНИЦИСТА

О.М. Урясьев, О.Ю. Лазарева, Ю.А. Панфилов

Кафедра
факультетской
терапии

№ 10

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ



Ревматоидный артрит – аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

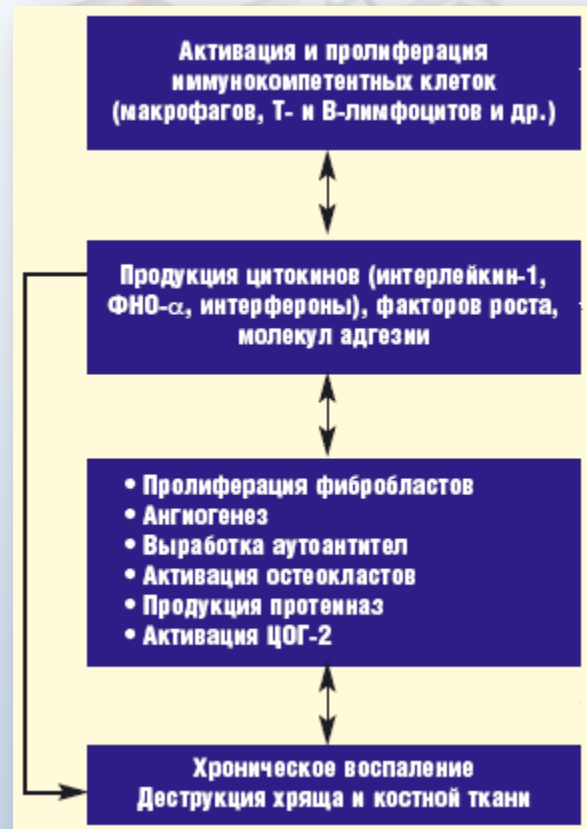
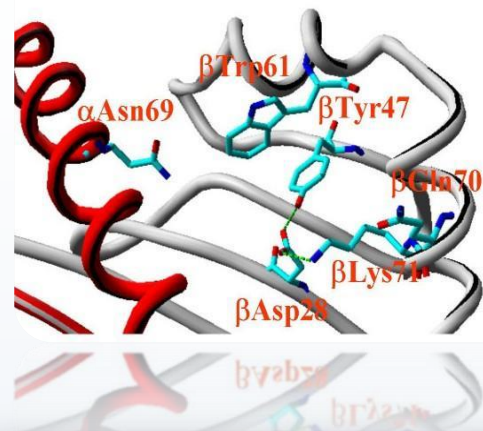
Наследственность играет определенную роль в развитии заболевания. Генетический фактор является не только фактором риска заболевания, но и фактором, определяющим тяжесть его течения. Сочетание ревматоидного артрита с HLA-DR4 объясняют в настоящее время особой последовательностью аминокислот.

Изучалась роль различных **инфекционных факторов** (микобактерии, стрептококки, микоплазма, иерсинии, хеликобактер, вирусы краснухи, Эпштейна-Барр) в развитии заболевания, однако выделить определенный триггерный агент оказалось затруднительно. В некоторых случаях лечение очаговой инфекции приводит к облегчению состояния больных. Среди факторов, провоцирующих развитие заболевания, хорошо известны **эмоциональный стресс, травматическое повреждение** (перелом костей), **курение**.

Иммунопатогенез болезни в настоящее время достаточно хорошо изучен. Повреждение синовиальной оболочки суставов сопровождается усиленным образованием иммуноглобулина G и выработкой антител к нему (ревматоидных факторов). Взаимодействие их ведет к образованию иммунных комплексов. Последние являются источником разнообразных нарушений с участием лимфоцитов (выделяющих лимфокины), тромбоцитов и др. Иммунные комплексы фагоцитируются нейтрофилами, что сопровождается выделением лизосомальных ферментов, активизирующих медиаторы воспаления. В межклеточных взаимодействиях, определяющих прогрессирование воспалительных и деструктивных изменений в суставах, участвуют выделяемые макрофагами фактор некроза опухоли альфа (ФНО), интерлейкины (ИЛ) 10, 12, 18, выделяемые синовиоцитами типа В ИЛ-8 и ИЛ-6. В патологическом процессе участвуют Т-клетки, остеокласты, эндотелий.

Деструктивное поражение суставов обусловлено формированием **паннуса** - своеобразной грануляционной ткани, содержащей лимфоциты, макрофаги, фибробласты, клетки, вырабатывающие ревматоидный фактор, с пролиферацией синовиальных клеток и утолщением синовиальной оболочки, проникающей в хрящ и разрушающей его. В результате развиваются фиброзные и позже костные анкилозы.

HLA-DR4



КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Какие суставы поражаются при ревматоидном артрите?

Чаще всего поражаются симметричные суставы

- пястно-фаланговые
- плюснефаланговые
- проксимальные межфаланговые суставы кистей и стоп
- лучезапястные суставы

Характерная черта болезни - **утренняя скованность** суставов, длящаяся более 1 часа. Больные описывают утреннюю скованность как чувство "затекшего тела и суставов" или как ощущение "тугих перчаток на руках", реже - как ощущение "тугого корсета на теле".

Обострение полиартрита характеризуется припухлостью суставов, их болезненностью и ограничением подвижности. Рано можно наблюдать нарушения функции кисти, пациенту трудно сжать кисти в кулак.

Больному трудно удержать чашку, ложку, открыть водопроводный кран, отвинтить крышку с бутылки, выполнить утренний туалет.

Ранним признаком ревматоидного артрита является атрофия межкостных (червеобразных) мышц. При этом отмечают «похудание» тыла кисти, локальную мышечную слабость, «уменьшение силы в руках».

Постепенно развиваются деформации суставов.

Наиболее типичной для ревматоидного артрита является локтевая девиация кисти с отклонением пальцев в сторону локтевой кости, обусловленная подвывихами в пястно-фаланговых суставах и слабостью мышц. Такая форма кисти получила название **«плавник моржа»**.

Деформация пальцев по типу **«шеи лебедя»** происходит при формировании сгибательной контрактуры в пястно-фаланговых суставах, переразгибании проксимальных и сгибании дистальных межфаланговых суставов.

Деформация суставов может иметь вид **«пуговичной петли»**. При этом происходит выраженное сгибание в пястно-фаланговых суставах при переразгибании дистальных межфаланговых суставов.

Укорочение фаланг с ульнарной девиацией кисти ведет к изменениям типа **«руки с лорнетом»**, **«паукообразная» кисть** — больной не может ладонью коснуться поверхности стола из-за невозможности разогнуть пальцы.

Вышеописанные изменения кисти резко ограничивают ее функцию, затрудняют выполнение обычных движений. Больному трудно удержать чашку, ложку, выполнить утренний туалет и т.д.



ВНЕСУСТАВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Фебрильная лихорадка или субфебрилитет, снижение массы тела, анемия, слабость, похудание, лимфаденопатия.
- Ревматоидные узелки: подкожные узелки различной величины, при гистологическом исследовании которых обнаруживают фибриноидный некроз, окруженный гистиоцитами и слоем клеток соединительной ткани. Встречаются у 1/4 больных серопозитивным ревматоидным артритом и обычно локализуются в области локтевых суставов в период обострения болезни.



- поражение почек (гломерулонефрит или амилоидоз)
- сердца (миокардит, аортит, пороки клапанов, перикардит)
- легких (плеврит, интерстициальный фиброз, альвеолит)
- органа зрения (увеит, склерит)

ОСОБЫЕ ФОРМЫ

- **Синдром Фелти** - длительный анамнез ревматоидного артрита, высокие показатели ревматоидного фактора, нейтропения (менее 2000 клеток в мл), спленомегалия.
- **Болезнь Стилла** - артралгии/артриты, ночная лихорадка до 39-41 °С, утром температура нормальная, макулезная незудящая сыпь на туловище и/или конечностях, лейкоцитоз с выраженным нейтрофилезом, РФ «-», ферритин более 600-1000 мкг/л, спленомегалия, лимфаденопатия, боль в горле в дебюте.
- **Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА)** чаще развивается у девочек в возрасте до 6 лет и отличается от ревматоидного артрита взрослых более частым течением по типу моноолигоартрита с поражением крупных суставов, частым поражением глаз, серонегативностью и более благоприятным прогнозом.
- **Ревматоидный васкулит** - длительный анамнез РА («выгоревшая стадия»), крайне высокие показатели ревматоидного фактора, низкие значения комплемента, поражение кожи по типу пурпуры или эрозий/язв, околоногтевые инфаркты, сенсорная полиневропатия.



АЛГОРИТМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

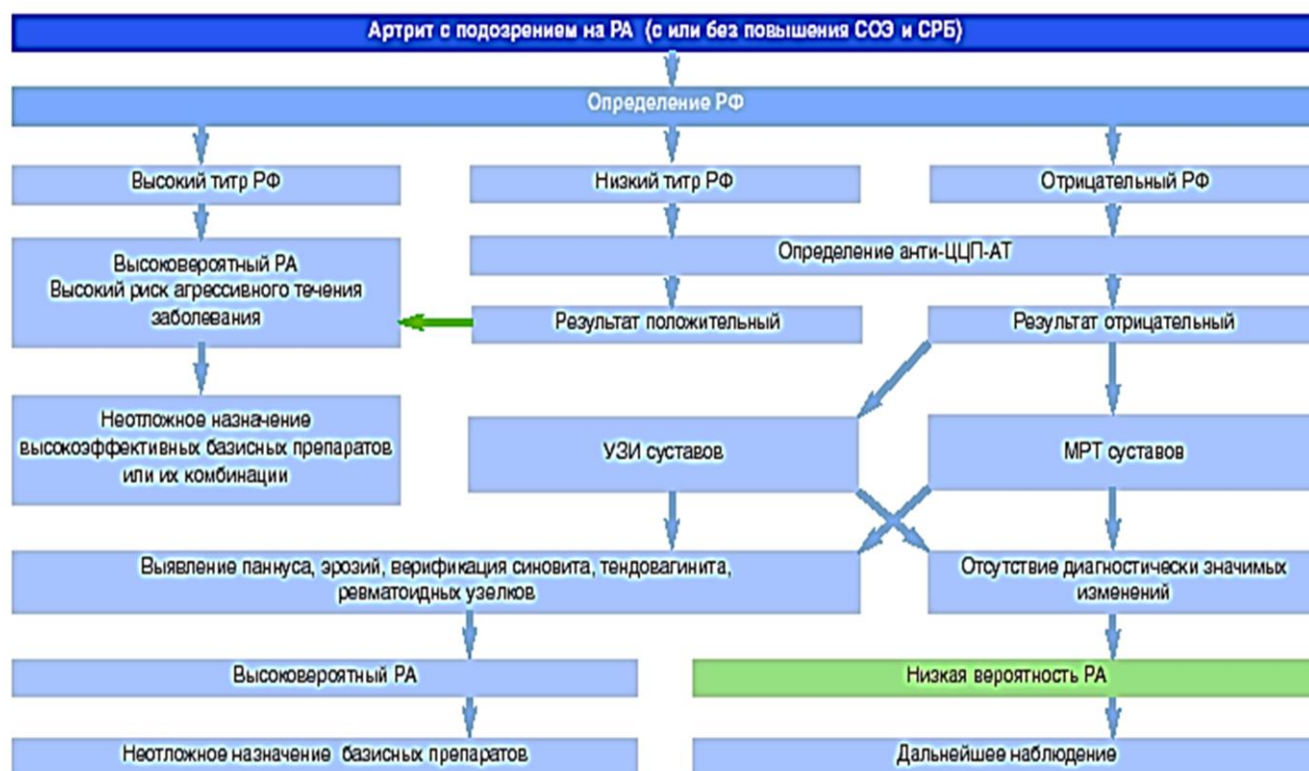


Таблица 1. Классификационные критерии РА, предложенные ACR/EULAR в 2010 г.

Клинический признак	Баллы
А. Вовлечение суставов ¹	
1 большой сустав ²	0
2–10 больших суставов	1
1–3 маленьких сустава (без вовлечения или с вовлечением больших суставов) ³	2
4–10 маленьких суставов (без вовлечения или с вовлечением больших суставов)	3
> 10 суставов (с вовлечением не менее одного маленького) ⁴	5
Б. Серологические показатели (необходим результат хотя бы 1 теста) ⁵	
Отсутствуют ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП)	0
Низкоположительные показатели ревматоидного фактора и АЦЦП	2
Высокопозитивные показатели ревматоидного фактора и АЦЦП	3
В. Острофазовые показатели (необходим результат хотя бы 1 теста) ⁶	
Нормальные С-реактивный белок или СОЭ	0
Повышены С-реактивный белок или СОЭ	1
Г. Длительность симптомов ⁷	
< 6 недель	0
> 6 недель	1

Определенный ревматоидный артрит: ≥6 из 10 баллов.

Критерии ревматоидного артрита ACR (1987)

- Утренняя скованность не менее часа
- Артрит суставов рук
- Ревматоидный фактор в крови
- Типичные рентгенологические изменения
- Артрит трех и более суставов
- Симметричный артрит
- Ревматоидные узелки

Для диагностики ревматоидного артрита достаточно **4 из 7** критериев

**НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВО-
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПА-
РАТЫ (НПВС)**

ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ

**ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ
(ГК)**

**БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОВОСПА-
ЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ
(БПВП)**

ПРОСТЫЕ АНАЛГЕТИКИ

**ГЕННОИНЖЕНЕРНЫЕ
БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕ-
ПАРАТЫ (ГИБП)**

НПВС

НПВС уменьшают многие проявления воспаления, в основном клинические, однако не влияют на естественное течение ревматоидного артрита. Механизм действия НПВП связан с ингибированием синтеза простагландинов при участии циклооксигеназы.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

ГК применяют при выраженной активности ревматоидного артрита и явных признаках васкулита. Их назначают в небольшой дозе (5-10 мг/сут) на ограниченный срок в ожидании проявления эффекта базисных средств, действие которых развивается медленно. При упорных моно или олигоартритах глюкокортикоиды можно вводить в пораженные суставы. Длительная терапия глюкокортикоидами сопровождается стероидной миопатией, катарактой, диабетом, остеопорозом, набором массы тела, пустулезом и истончением кожи; высокие дозировки могут оказывать влияние на артериальное давление, повышать уровень липидов крови, способствовать эрозивному поражению ЖКТ.

Механизмы противовоспалительного и иммуномодулирующего действия глюкокортикоидов:

- Подавление поступления лейкоцитов в зону воспаления.
- Ингибция транскрипции генов провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО-α, ИЛ-8).
- Изменение функциональной активности лейкоцитов и эндотелия.
- Подавление активности фосфолипазы A2 и циклооксигеназы-2.
- Подавление синтеза и конечных эффектов медиаторов воспаления.
- Подавление активации, пролиферации и синтеза антител В-лимфоцитами.
- Стимуляция апоптоза Т- и В-лимфоцитов.
- Подавление индуцированного ИЛ-1 хемотаксиса нейтрофилов и выработки ими супероксидных радикалов, простагландинов и лейкотриенов.

БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (БПВП)

БПВП в настоящее время считаются основой лечения ревматоидного артрита, позволяющей остановить прогрессирование заболевания. Они включают в себя иммунодепрессанты: метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, препараты золота.

Действие базисных противовоспалительных препаратов может проявляться не сразу (в течение 3-6 мес). Считается, что базисные противовоспалительные препараты показаны всем больным ревматоидным артритом. Начинать лечение следует на раннем этапе, когда еще отсутствуют необратимые деструктивные изменения суставов. Пациенты, длительно страдающие ревматоидным артритом, хуже отвечают на терапию базисными препаратами, чем пациенты, получающие базисные средства в ранний период болезни.

Метотрексат

– золотой стандарт лечения ревматоидного артрита. Назначается внутримышечно 1 раз в неделю в дозе 7,5-25 мг (расчетная максимальная дозировка 0,3 мг на 1 кг массы тела). Параллельно с препаратом может вызывать тошноту, гепатотоксичность, угнетение костного мозга. В связи с этим необходимо мониторинг показателей крови и функции печени, а для уменьшения частоты и выраженности побочных эффектов метотрексата рекомендуется ежедневный прием фолиевой кислоты в дозировке 1-3 мг.



Лефлуномид

– альтернатива метотрексату. Является антагонистом пиримидина. Данный препарат принимается в дозе 10-20 мг/сут. Наиболее частые нежелательные лекарственные реакции: диарея, повышение уровня ферментов печени, диспепсия, цитопения.



При низкой клинико-лабораторной активности РА вместо метотрексата или лефлуномида может использоваться сульфасалазин или гидроксихлорохин.

Гидроксихлорохин

назначается внутрь 400 мг/сут в 2 приема после еды. Профиль нежелательных реакций схож с сульфасалазином, редко при длительном приеме плаквенила в высоких дозировках возможны ретино- и кератопатии, в связи с чем рекомендуется каждые 6 мес наблюдение офтальмолога.



Сульфасалазин

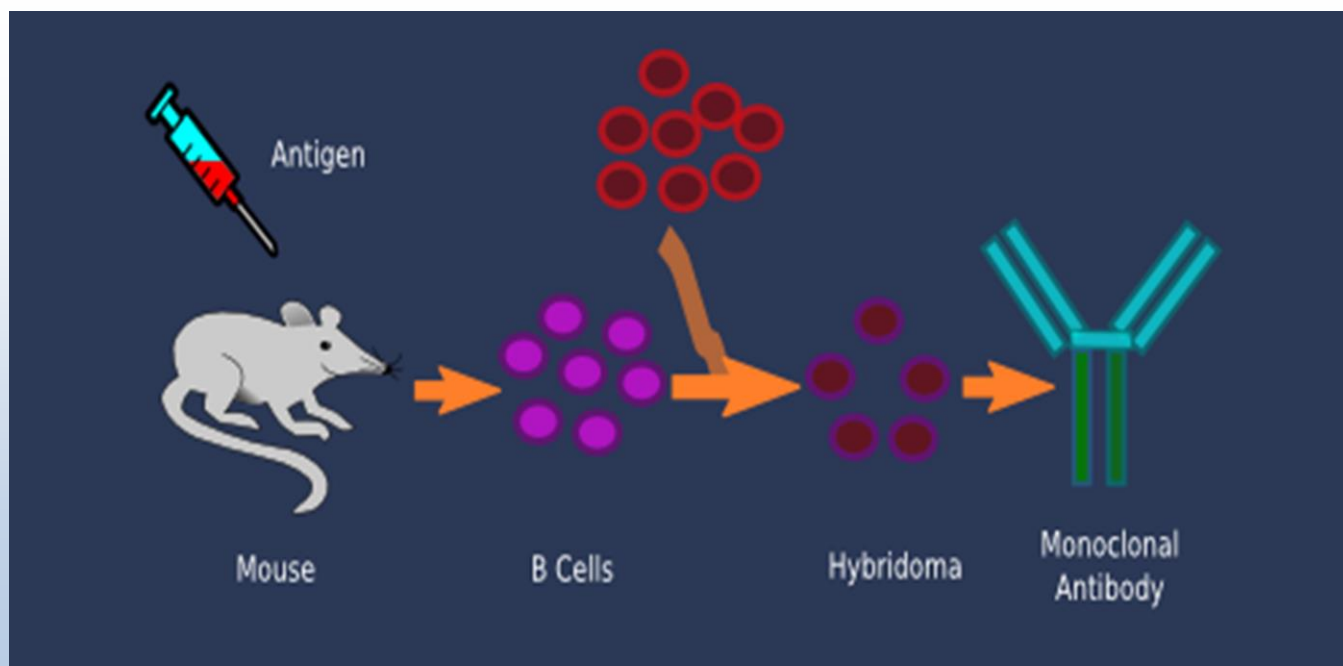
назначается в дозе 1 г в сутки (в два приема) внутрь с постепенным увеличением дозы до 2-3 г/сут после еды. Возможны аллергические реакции, диспепсия, цитопении.



ГЕННОИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (ГИБП)

Генноинженерные биологические препараты (ГИБП) – это специфические моноклональные антитела, направленные против конкретных клеток, цитокинов и рецепторов.

Схема получения моноклональных антител



ГИБП

ИНГИБИТОРЫ ФНО- α

Инфликсимаб
(Ремикейд)

Адалimumаб
(Хумира)

АНТИ-В- КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ

Ритуксимаб
(Мабтера)

Этанерсепт
(Энбрел)

БЛОКАТОР КО-СТИМУЛЯЦИИ Т-ЛИМФОЦИТОВ

Абатацепт
(Оренсия)

Цертолизумаба
Пегол (Симзия)

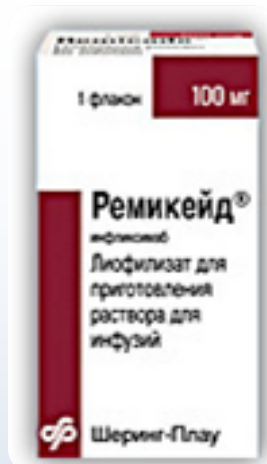
БЛОКАТОР РЕЦЕПТОРОВ IL-6

Тоцилизумаб
(Актемпра)

Голimumаб
(Симпони)

Инфликсимаб

представляет собой химерные моноклональные антитела к ФНО- α . Препарат вводят внутривенно в дозировке 3-5 мг/кг (0, 2 и 6 нед, а затем каждые 4-8 нед). Поддерживающая терапия инфликсимабом дает выраженный симптоматический эффект, в том числе у больных, не отвечающих на метотрексат, и позволяет остановить прогрессирование деструктивных изменений суставов. Действие базисных противовоспалительных препаратов может проявляться не сразу (в течение 3-6 мес). Считается, что базисные противовоспалительные препараты показаны всем больным ревматоидным артритом. Начинать лечение следует на раннем этапе, когда еще отсутствуют необратимые деструктивные изменения суставов. Пациенты, длительно страдающие ревматоидным артритом, хуже отвечают на терапию базисными препаратами, чем пациенты, получающие базисные средства в ранний период болезни.



Адалимумаб



В отличие от инфликсимаба, адалимумаб состоит из человеческих моноклональных антител к ФНО- α и используется подкожно в дозировке 40 мг каждые 14 дней.

Этанерсепт

Представлен растворимыми рецепторами к ФНО- α , которые вводятся подкожно 50 мг в неделю.



Цертолизумаба Пегол

Моноклональные антитела к ФНО- α . Вводится подкожно. Начальная рекомендуемая доза составляет 400 мг в виде двух подкожных инъекций по 200 мг в один день на 1-й, 2-й и 4-й неделе лечения, в дальнейшем 200 мг - 1 раз в 2 недели. Для поддерживающего лечения после достижения низкой активности заболевания рекомендуется вводить 400 мг 1 раз в 4 недели.



Голимумаб



это человеческие моноклональные антитела к ФНО- α . Препарат вводят подкожно ежемесячно в один и тот же день месяца в дозе 50 мг.

Тоцилизумаб



антитела к ИЛ-6. Используется с интервалом в 4 нед в дозе 8 мг/кг.

К биологическим препаратам, оказывающим влияние непосредственно на клетки иммунной системы, относят абатацепт и ритуксимаб.

Абатацепт



Абатацепт является растворимой гибридной белковой молекулой, которая за счет внеклеточного домена CTLA4 человека блокирует этап ко-стимуляции Т-лимфоцита. Данный препарат вводится внутривенно в дозировке 500-1000 мг по схеме 0-2-4 нед и в дальнейшем с интервалом в 1 мес.

Ритуксимаб

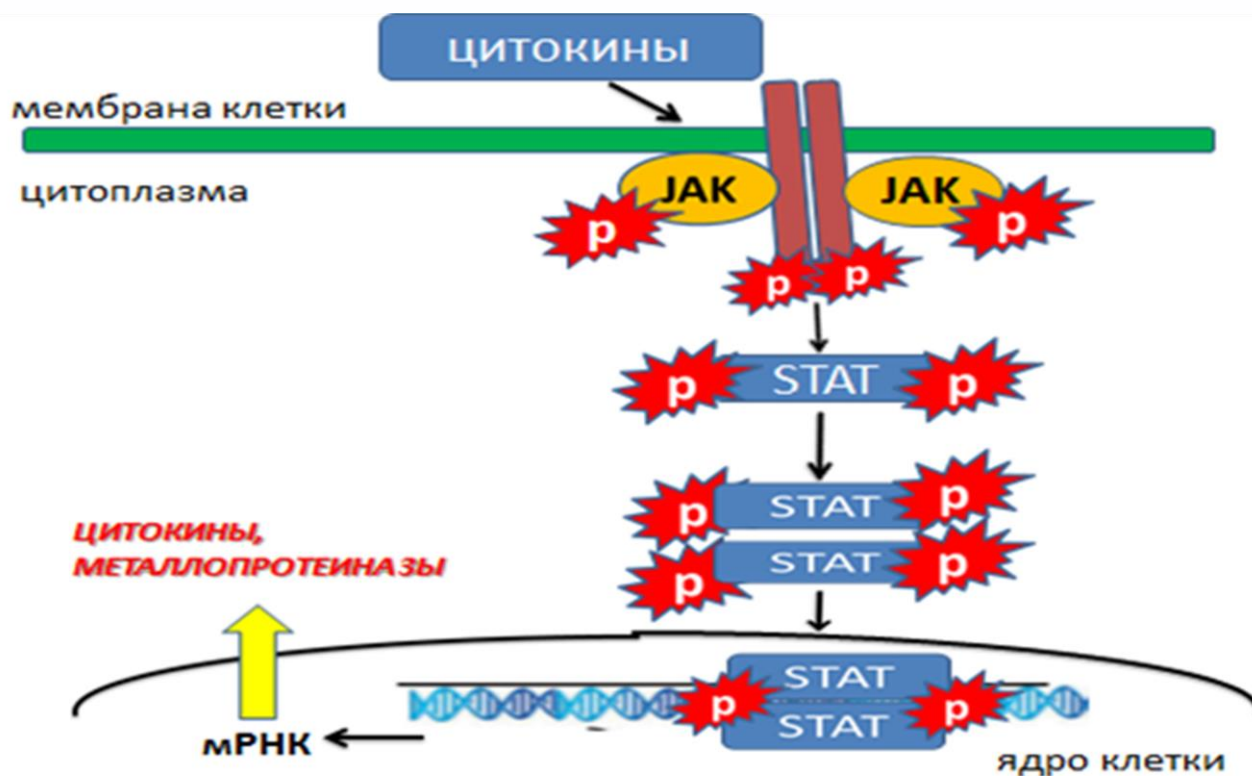


Ритуксимаб - химерные антитела к CD20+ В-лимфоцитов. Лекарство вводится по 1000 мг внутривенно капельно с интервалом между инфузией в две недели или по 500 мг внутривенно капельно в неделю; суммарно на курс 2000 мг. Иммуносупрессивное действие препарата, которое происходит за счет уменьшения популяции В-лимфоцитов CD20+, в среднем длится от 6 до 12 мес.

Недостатками биологических агентов являются высокая стоимость и риск развития серьезных нежелательных реакций, например инфекционных осложнений, в том числе туберкулеза.

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА: ИНГИБИТОРЫ МАЛЫХ МОЛЕКУЛ

Ключевую роль в патогенезе РА играют цитокины, участвующие в иммунной регуляции. В передаче их сигнала важное значение имеют Янус-киназы (JAK). Это семейство цитоплазматических тирозинкиназ, сигнальный путь для передачи сигналов с поверхности иммунной клетки к ядру.



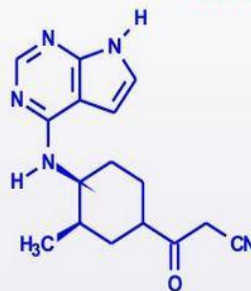
Тофацитиниб (Яквинус) – селективный ингибитор JAK, модифицирующий течение РА. Пероральный синтетический базисный противовоспалительный препарат.

Являясь малой молекулой, препарат проникает в клетку и связывается с JAK, предотвращает ее активацию. Неактивные JAK-киназы не могут передать сигнал в ядро, что приводит к снижению выработки провоспалительных цитокинов.

Препарат одобрен для пациентов с РА с умеренной и высокой активностью и недостаточным ответом на метотрексат или его непереносимостью. Он может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с МТ или другими синтетическими БПВП.

Tofacitinib

Immunosuppressivum



3-((3R,4R)-4-methyl-3-[methyl(1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl)-3-oxopropionitrile

$C_{16}H_{20}N_6O$

CAS 477600-75-2

$C_{16}H_{20}N_6O$

CAS 477600-75-2

АЛГОРИТМ НАЗНАЧЕНИЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА



Уважаемые коллеги!

Электронную версию газеты (данный и предыдущие выпуски) Вы можете просмотреть и бесплатно скачать на официальном сайте Рязанского государственного медицинского университета www.rzgmu.ru на страничке кафедры факультетской терапии.

Главная страница (www.rzgmu.ru) → факультеты и кафедры → лечебный факультет → кафедра факультетской терапии → газета «Школа клинициста»

Темы предыдущих номеров:

- № 1 Нарушения ритма и проводимости
- № 2 Внебольничная пневмония
- № 3 Фармакотерапия бронхиальной астмы
- № 4 Перспективы лечения сахарного диабета 2 типа
- № 5 ЭКГ диагностика инфаркта миокарда
- № 6 Тромбоэмболия легочной артерии
- № 7 Железодефицитная анемия
- № 8 Боль в грудной клетке
- № 9 Остеопороз

