

# Ревматоидный артрит современные представления



Зав каф терапии и ОВП с  
Курсом гериатрии ИДПО  
БГМУ

Проф. Сафуанова Г.Ш.  
2020

# Ревматоидный артрит -

Аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом), а в ряде случаев – с характерными внесуставными поражениями.



# Ревматоидный артрит – социально-значимое заболевание

- У больных ревматоидным артритом обычно в течение 2-х лет происходит снижение работоспособности и качества жизни<sup>1</sup>
- До 40% пациентов становятся нетрудоспособными в течение 5 лет с момента постановки диагноза<sup>2</sup>
- Около 30% больных становятся полностью нетрудоспособными в течение первых 10 лет РА
- Эмоциональные и психологические нарушения.
- В течение этого же времени тратятся значительные средства на амбулаторное, госпитальное лечение, эндопротезирование суставов<sup>3</sup>



1 – Breedweld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54:26-37. 2. NICE Rheumatoid Arthritis Consultation Document 2006; [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk). 3. Kessler RC, Maclean JR, Petukhova M, et al. The effects of rheumatoid arthritis on labor force participation, work performance, and healthcare costs in two workplace samples. *J Occup Environ Med.* 2008;50:88-98.

# Смертность

- \* У пациентов с тяжелым РА продолжительность жизни уменьшается на 10-15 лет<sup>1</sup>
- \* Смертность может возрасти на 50% через 5 лет в случаях тяжелой функциональной недостаточности<sup>2</sup>
- \* У пациентов с системной формой РА смертность в 2 раза выше, чем у пациентов с суставной формой<sup>3</sup>
- \* Сопутствующие заболевания и токсичность лекарственных препаратов способствуют большей смертности от РА<sup>4</sup>

1. Anderson RJ, in Klippel JH (ed), *Primer on the Rheumatic Diseases*. 11th ed. Atlanta, Ga: Arthritis Foundation, 1997, pp 161-167.

2. Pincus T. *Bull Rheum Dis* 47:2-7, 1998.

3. Markenson JA. *Semin Arthritis Rheum* 21(Suppl 1):4-12, 1991.

4. Harris ED Jr, in Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S et al, *Textbook of Rheumatology*. Vol 1. 4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Company, 1993, pp 874-911.

# ЭТИОЛОГИЯ

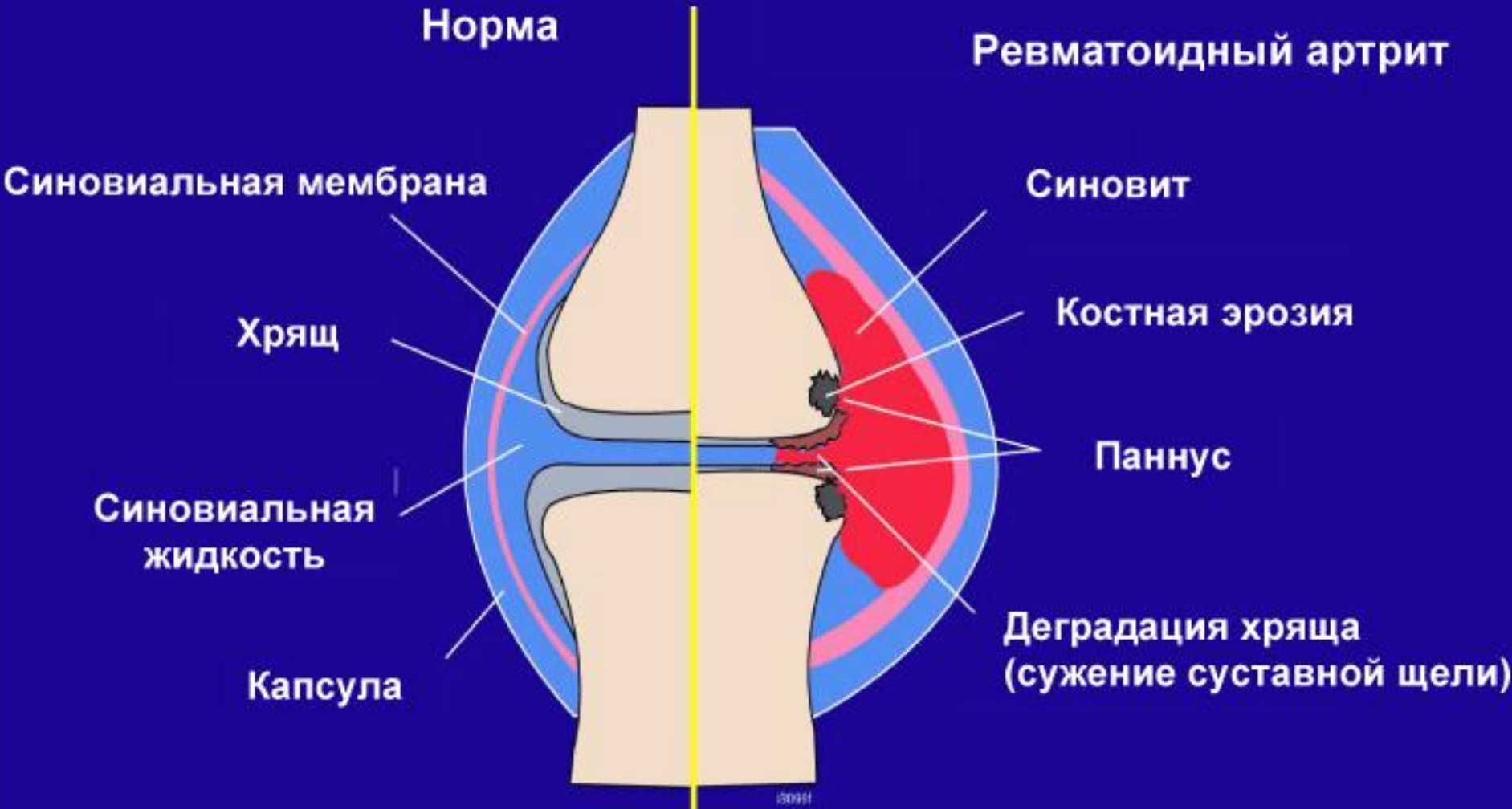
- \* Персистенция Вирусов: ЭБ, Ретров, ВГ, Краснухи, ЦМВ
- \* Генетический фактор: 1 линия родства, HLA – DR4, DR-1, DG 4
- \* Факторы риска: женский пол, возраст до 45 лет, хроническая инфекция (чаще носоглоточная)
- \* Эмоциональный стресс
- \* Курение

# ПАТОГЕНЕЗ

- \* **Нарушение иммунитета: клеточный** активируется макрофагами, в синовиальных тканях увеличивается кол-во Т-хелперов, уменьшается Т-супрессоров, повышается пролиферация В-лимфоцитов, стимулирующих продукцию антител и аутоантител, особенно к коллагену, к фрагменту Jg-G (РФ), вызывающих тканевое повреждение
- \* **ЦИК** откладываются в сосудистой стенке, инициируют системный васкулит



# Патология ревматоидного артрита



Feldmann M, et al. *Annu Rev of Immuno.* 1996; 14:397-440.

# Диагностические критерии РА (ACR, 1987)

- \* Утренняя скованность > 1 часа ( $\geq 6$  недель)
- \* Припухлость не менее 3 суставов ( $\geq 6$  недель)
- \* Артриты лучезапястных, проксимальных межфаланговых или пястно-фаланговых суставов ( $\geq 6$  недель)
- \* Симметричные артриты
- \* Рентгенологические изменения кисти, типичные для РА
- \* Ревматоидные узелки, установленные врачом
- \* Ревматоидный фактор (антитело к Ig G) АЦЦП

*Для диагноза РА требуется наличие не менее 4 из этих 7 критериев*



# Диагностические критерии РА ACR / EULAR 2010

<b>Поражение суставов</b>	<b>0-5 баллов</b>
1 средний/крупный сустав	0
2-10 средних/крупных суставов	1
1-3 мелких сустава	2
4-10 мелких суставов	3
> 10 мелких суставов	5
<b>Серология</b>	<b>0-3 балла</b>
РФ – отр. АЦЦП – отр.	0
1 Позитивный тест в низких титрах	2
Хотя бы 1 позитивный тест в высоких титрах	3
<b>Длительность синовита</b>	<b>0-1 балл</b>
< 6 недель	0
> 6 недель	1
<b>Острофазовые показатели</b>	<b>0-1 балл</b>
Нормальные и СОЭ, и СРБ	0
Повышение или СОЭ, или СРБ	1

**Счет  $\geq 6$  баллов  
указывает на  
определенный РА**

# Эрозивный процесс при раннем РА



- 93% больных РА, с длительностью заболевания до 2 лет имеют рентгенологические изменения в суставах
- Эрозии могут определяться уже в течение первых 4 месяцев от начала развития РА
- Частота прогрессирования наиболее выражена в первый год заболевания РА

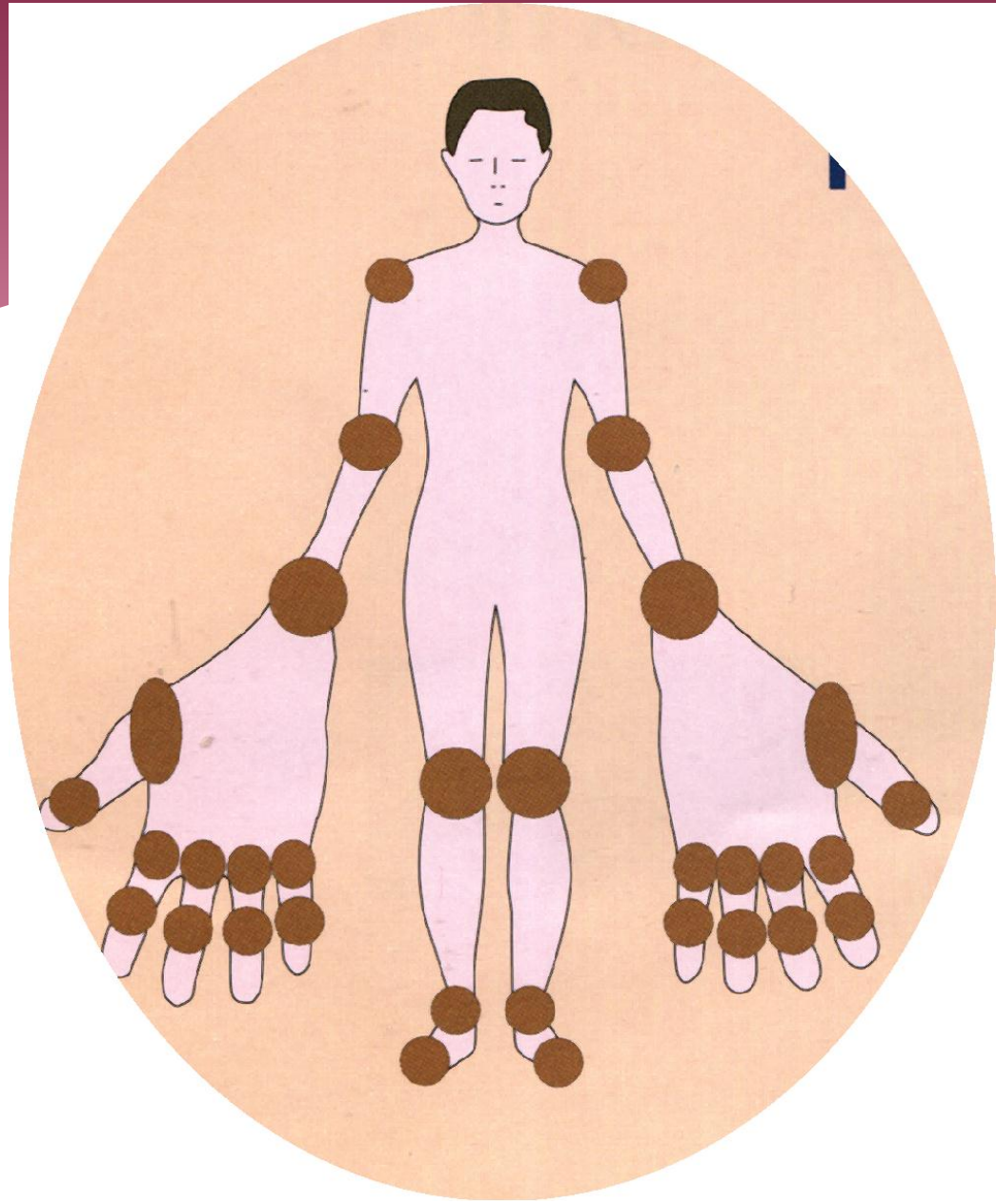
# Деформации суставов при РА



Хроническое  
воспаление  
суставов  
обуславливает  
разрушение  
суставного хряща,  
что приводит к  
деформации  
суставов и  
нарушению их  
функции

# Лучевая диагностика

- \* 1 ст. - околоуставной остеопороз
- \* 2ст. - сужение суставной щели, единичные узур-эрозии
- \* 3ст. - множественные узурсы, кисты, обширные разрушения суставных поверхностей, остеолит пястных костей
- \* 4 ст. - костные анкилозы, подвывихи суставов с ульнарной девиацией



# Внесуставные проявления РА

Ocular – Episcleritis,  
Scleromalacia Perforans

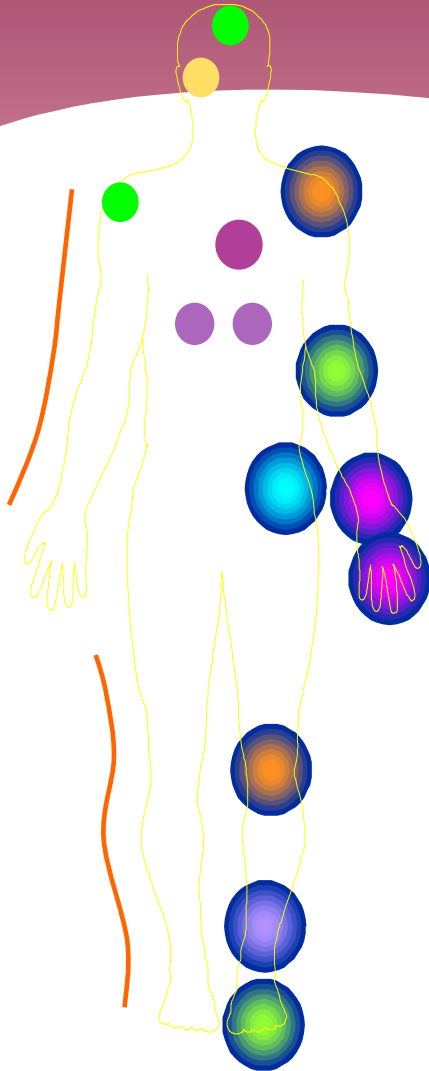
Neurologic – Neuritis, Stroke

Vascular - Vasculitis

Lungs – Pulmonary  
Nodules, Effusions

Heart – Pericarditis

Skin -  
Nodules





# Поражение Одыхания

- \* Часто встречаются БЭ, Бронхиолиты (констриктивный, фолликулярный, лимфоидный, диффузный), поражения плевры, легочных сосудов ( васкулит , легочная гипертензия), альвеолиты, капиллярииты и инфекционные заболевания легких (ИЗЛ).



# Инструментальные методы диагностики ревматоидного артрита

- \* **Рентгенологическое исследование суставов** используют для подтверждения диагноза и определении стадии ревматоидного артрита.
- \* **Магнитно-резонансная томография (МРТ)** - более чувствительный, по сравнению с рентгенографией, метод диагностики суставных поражений.
- \* **Ультразвуковое исследование суставов.**
- \* **Денситометрия** – определение минеральной плотности костной ткани (диагностика остеопороза).
- \* **Пункция (прокол) суставов** с последующим анализом суставной (синовиальной) жидкости. Пункцию сустава используют как с диагностической, так и с лечебной целью

# Какие показатели определяют в крови для диагностики РА?

- \* **РФ (ревматоидный фактор)** –антитела, обнаруживаемые в крови у 80% лиц с ревматоидным артритом. Наличие или отсутствие ревматоидного фактора имеет важное значение как для диагностики, так для прогноза болезни.

- \* **Анти-ЦЦП (антицитруллиновые антитела).** К исследованию этих антител прибегают при трудностях диагностики артрита, особенно на ранней его стадии, когда ревматоидный фактор в крови может не определяться.

- \* **СОЭ (скорость оседания эритроцитов)**

- \* **СРБ (С-реактивный белок)**

СОЭ и СРБ – наиболее часто используемые лабораторные показатели для оценки активности воспалительного процесса, а не первичной диагностики ревматоидного артрита.

# Степень активности

- \* 1ст –утренняя скованность до 30 мин., гипертермия, СОЭ до 20 мм/ч, а2-глобулины до12%, СРБ +
- \* 2ст. - утренняя скованность до 12 ч., гипертермия, экссудация, а2-глобулины до15%, СОЭ до 40 мм/ч, СРБ ++
- \* 3ст -утренняя скованность в теч. дня, гипертермия, экссудация, а2-глобулины более15%, СОЭ более 40 мм/ч, СРБ +++

# Исход недолеченного РА

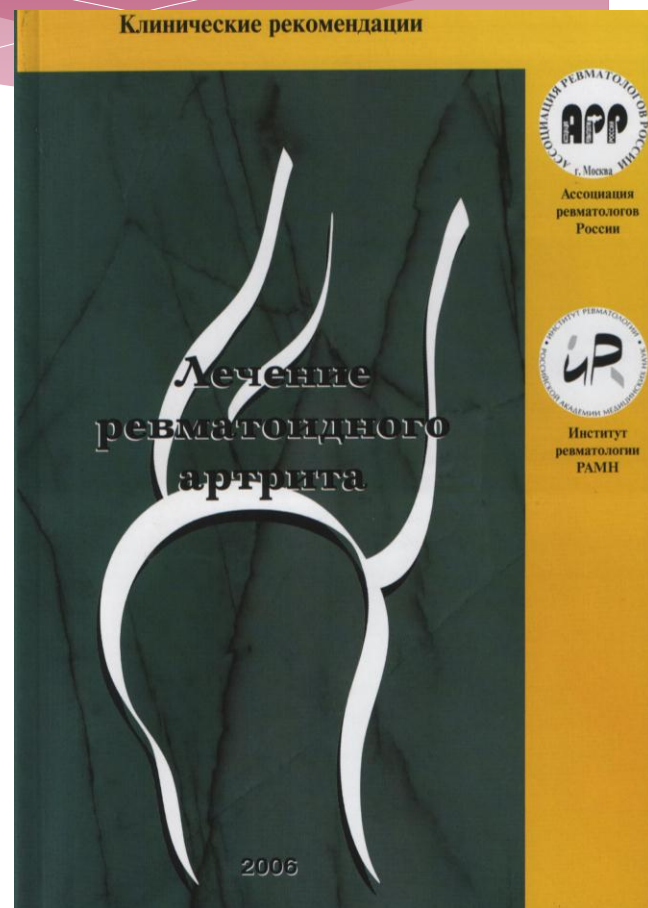


# Классификация

- \* По форме: преимущественно суставная или **суставновисцеральная** ( особые формы)
- \* Клинико-иммунологическая хар-ка: Серопозитивный, серонегативный
- \* По течению: быстро прогрессирующий, медленно прогрессирующий, без заметного прогрессирования
- \* По активности: 1-низкая.2-средняя. 3- высокая, ремиссия
- \* Рн-стадия: 1,2,3,4
- \* По функциональной способности больного: 0- сохранена, 1- сохранена проф. способность, 2- утрачена проф. способность, 3- утрачена способность к самообслуживанию

# Цель лечения ревматоидного артрита: достижение стойкой ремиссии

- \* Ранняя диагностика
- \* Ранняя агрессивная терапия БПВП (на ранней стадии лечение максимально эффективно)
- \* Тщательный контроль за эффективностью лечения
- \* Применение генно-инженерных биологических препаратов:
  - Нейтрализация ФНО $\alpha$
  - «Истощение» В клеток
  - Нейтрализация ИЛ-6
  - Блокада «костимуляции» Т-клеток



**\* Лечение РА должно быть практически непрерывным и комплексным. Его компонентами являются:**

- \* 1) системная медикаментозная терапия,**
- \* 2) эфферентные методы (плазмаферез, энтеросорбция),**
- \* 3) локальная терапия (внутрисуставные инъекции пролонгированных ГКС, мази и кремы на основе нестероидных противовоспалительных препаратов/НПВП/, компрессы на основе ДМСО),**
- \* 4) физиотерапевтические методы,**
- \* 5) ортопедическое лечение,**
- \* 6) физическая и медико-социальная реабилитация,**
- \* 7) санаторно-курортное лечение.**



# Место БПВП в международных стандартах терапии РА (treat to target)

- \* Лечение синтетическими БПВП следует начинать как можно быстрее после постановки диагноза РА
- \* Лечение должно быть направлено на достижение ремиссии или низкой активности заболевания в максимальное короткие сроки (treat to target).
- \* Если ремиссия не достигнута, лечение должно пересматриваться каждые 1-3 месяца и строго мониторироваться

# НПВП

## Основные показания:

- \* воспаление различной природы и локализации
- \* боль
- \* лихорадка различного генеза

## Механизм действия:

- \* противовоспалительное
- \* анальгетическое
- \* антитромботическое
- \* жаропонижающее (в первую очередь ацетилсалициловая кислота)

# Классификация НПВП

## «Неселективные»

Блокируют ЦОГ -1 и ЦОГ- 2  
**БОЛЕЕ СИЛЬНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ**

## «Селективные»

Блокируют > ЦОГ-2,  
**БОЛЕЕ БЕЗОПАСНЫ**

<b>Селективные ингибиторы ЦОГ-1</b>	Ацетилсалициловая к-та
<b>Неселективные ингибиторы ЦОГ-2/ЦОГ-1 (индекс селективности 1)</b>	Большинство НПВП
<b>Условно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (индекс селективности 40)</b>	Мелоксикам (Мовалис) Нимесулид (Найз, Нимесил)
<b>Специфические селективные ингибиторы ЦОГ-2 (индекс селективности 200)</b>	Целекоксиб (Целебрекс) Рофекоксиб

# НПВП: побочные эффекты



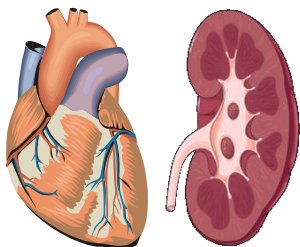
## Желудочно-кишечные

- ✓ диспепсия
- ✓ язвы
- ✓ кровотечение/перфорация



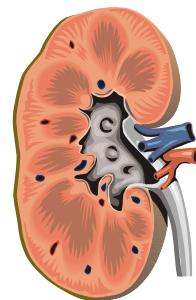
## Печеночные

- ✓ повреждение печеночных клеток



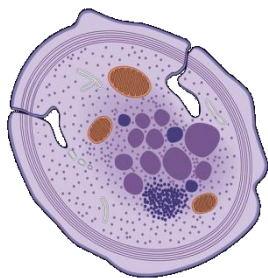
## Кардио - ренальные

- ✓ артериальная гипертензия
- ✓ периферические отеки



## Почечные

- ✓ Снижение клубочковой фильтрации
- ✓ интерстициальный нефрит



## Тромбоцитарные

- ✓ нарушение агрегации
- ✓ повышение риска кровотечения

Мах. эффект НПВС ч/з 1-2 недели,  
при не эффективности смена препарата

Поддерживающая доза до 2-3 лет

Лечение НПВП должно проводиться в  
сочетании с базисной терапией и как  
можно короткие сроки

# Рекомендации

- ❑ **Первый БПВП: Метотрексат должен быть частью первой стратегической схемы лечения у больных активным РА**
- ❑ **Альтернативные первые БПВП: В случае противопоказаний к назначению метотрексата (или его непереносимости) следующие БПВП должны обсуждаться в качестве (первой) стратегии лечения: сульфасалазин, лефлуномид и соли золота (инъекции)**
- ❑ **Монотерапия или комбинация: Для больных, ранее не получавших БПВП, рекомендуется монотерапия, а не комбинированная терапия синтетическими БПВП**
- ❑ **Глюкокортикоиды: ГК могут быть полезны в качестве первоначального метода терапии (кратковременно и максимально низких дозах) в комбинации с синтетическим БПВП**

Препарат	Рекомендации по применению	Стандартные дозировки	Обычные сроки развития клинического эффекта	Примечания
----------	----------------------------	-----------------------	---	------------

#### Препараты первого ряда

Метотрексат	Активный ревматоидный артрит, любые формы	7,5–25 мг в неделю	6–12 нед	Рекомендуется сочетать с фолиевой кислотой 1–5 мг/сут
Лефлуноמיד	Активный ревматоидный артрит, любые формы	20 мг/сут	4–8 нед	Может применяться начальная «ударная» доза 100 мг/сут в течение 3 дней
Сульфасалазин	Ревматоидный артрит с умеренной активностью, преимущественно без системных проявлений	1–2 г/сут	8–12 нед	Назначаются с постепенным повышением дозы по 0,5 г в неделю до 2 г/сут

#### Препараты второго ряда

Гидроксихлорохин	Ревматоидный артрит с низкой активностью	200–400 мг/сут	3–6 мес	Сейчас редко применяется для монотерапии
Соли золота для парентерального применения	Ревматоидный артрит без системных проявлений	50 мг в неделю	3–6 мес	Препараты недоступны в России
Азатиоприн	Активный ревматоидный артрит	50–150 мг/сут	8–12 нед	Препараты недоступны в России
Циклоспорин А	Активный ревматоидный артрит	3–5 мг/кг/сут	4–6 нед	Требует контроля функции почек
Циклофосфамид	Ревматоидный артрит с системными проявлениями	50–100 мг/сут внутрь; 500–1000 мг в неделю в/в	4–8 нед	Применяется преимущественно парентерально при васкулите
Хлорамбуцил	Ревматоидный артрит с системными проявлениями	4–10 мг/сут	6–8 нед	Применяется редко в связи с гематологическими осложнениями
D-пеницилламин	Ревматоидный артрит без системных проявлений	150–1000 мг/сут	3–6 мес	Высокая частота нежелательных реакций



# Место ГИБП в международных стандартах терапии РА

Если цель терапии не достигнута с БПВП первой линии, то следует переходить к терапии ГИБП, особенно при наличии негативных прогностических факторов.

## Негативные прогностические факторы:

- Наличие аутоантител: РФ и/или АЦЦП, особенно в высоком титре
- Высокая активность заболевания (по DAS, DAS28, CDAI, ЧПС, показатели острой фазы воспаления- СРБ, СОЭ)

ГК в низких или средних дозах при добавлении к терапии БПВП дают краткосрочное улучшение, но должны отменяться сразу же после достижения улучшения

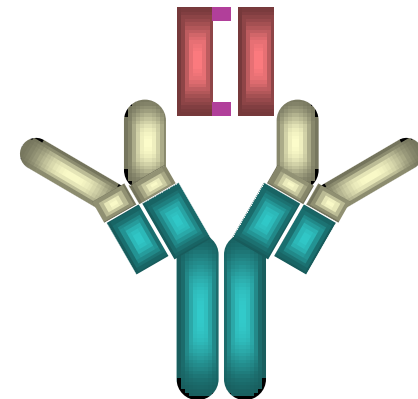
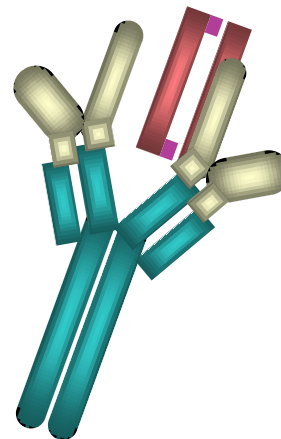
В отсутствии факторов неблагоприятного прогноза, возможна назначение другого синтетического БПВП

# Зарегистрированные в России для лечения РА генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)

Мишень	Препараты
ФНО- $\alpha$	Инфликсимаб (Ремикейд) Адалимумаб (Хумира) Этанерцепт (Энбрел) Цертолизумаб пэгол (Симзия) Голимумаб (Симпони)
В-лимфоциты (CD20)	Ритуксимаб (Мабтера)
Костимуляция (CD80, CD86, CD28 )	Абатацепт (Оренсия)
ИЛ-6 (рецептор)	Тоцилизумаб (Актемра)

# ПРЕИМУЩЕСТВА

- \* действие строго целенаправлено
- \* блокирует только механизмы, вызывающие воспаление
- \* не влияет при этом на другие вещества/ клетки/ механизмы иммунной системы.



# Фармакологические характеристики ингибиторов ФНО- $\alpha$

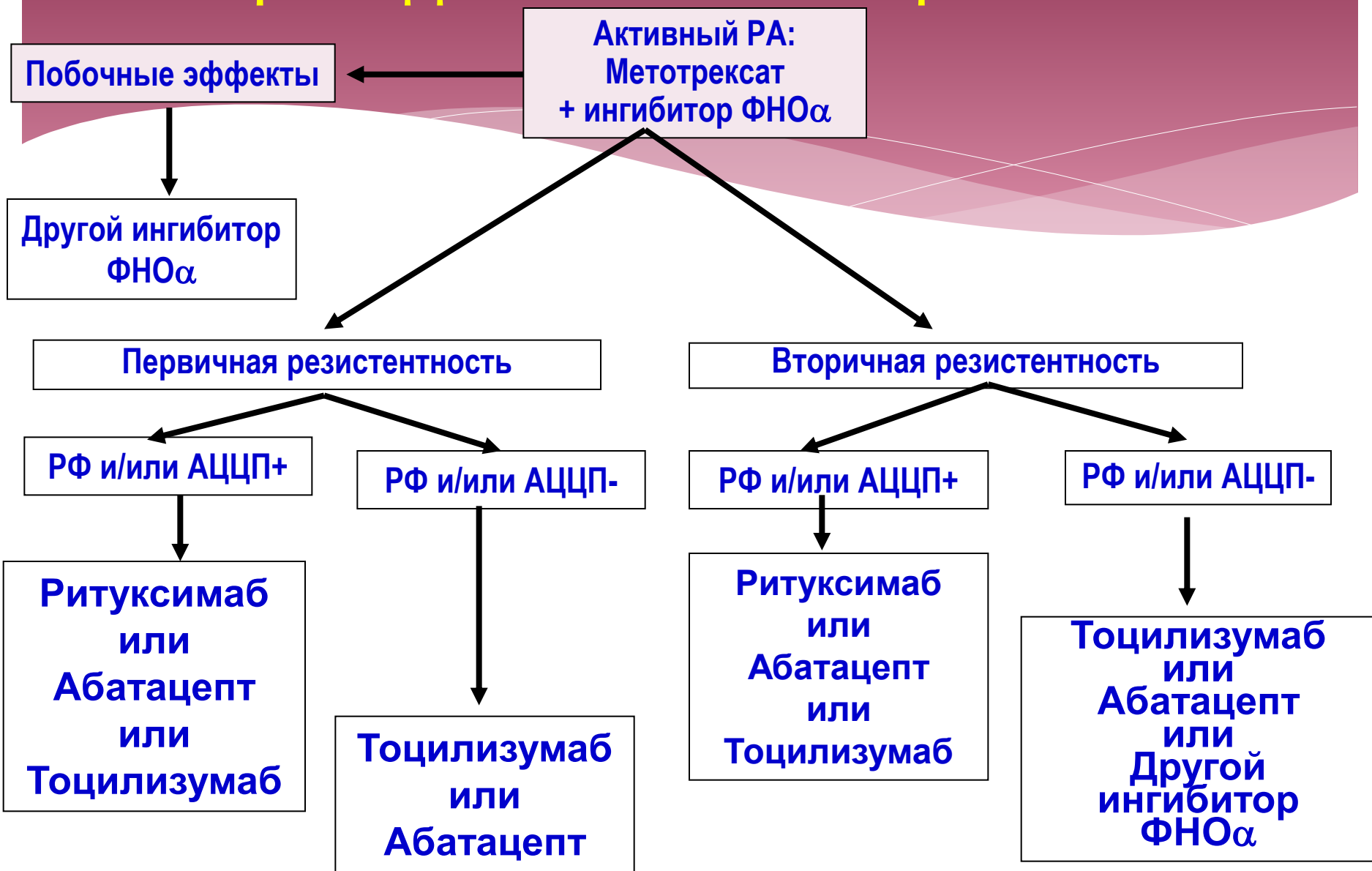
Препарат	Этанерцепт	Инфликсимаб	Адалимумаб	Цертолизумаба пэгол
Структура	Гибридная молекула, содержащая рецептор ФНО	Химерное моноклональное антитело	Человеческое моноклональное антитело	ПЭГилированный Fab-фрагмент моноклонального антитела
Молекула-мишень	ФНО- $\alpha$ и лимфотоксин	ФНО- $\alpha$	ФНО- $\alpha$	ФНО- $\alpha$
Белковый состав	Человеческий белок	Человеческий и мышинный белок	Человеческий белок	Человеческий белок
Путь введения	подкожно	внутривенно	подкожно	подкожно
Биодоступность	58-76%	н/д	64%	76-88%
Период полувыведения	3-5,5 дней	8-10 дней	10-20 дней	14 дней
Режим дозирования	25 мг 2 раза в неделю или 50 мг 1 раз в нед.	3-5 мг/кг массы тела по схеме	40 мг 1 раз в 2 нед.	400 мг на 0-й, 2-й и 4-й неделе лечения, в дальнейшем 200 мг 1 раз в 2 недели или 400 мг в 4 недели
Особенности применения	в сочетании с МТ и в монотерапии	в сочетании с МТ	в сочетании с МТ и в монотерапии	в сочетании с БПВП и в монотерапии

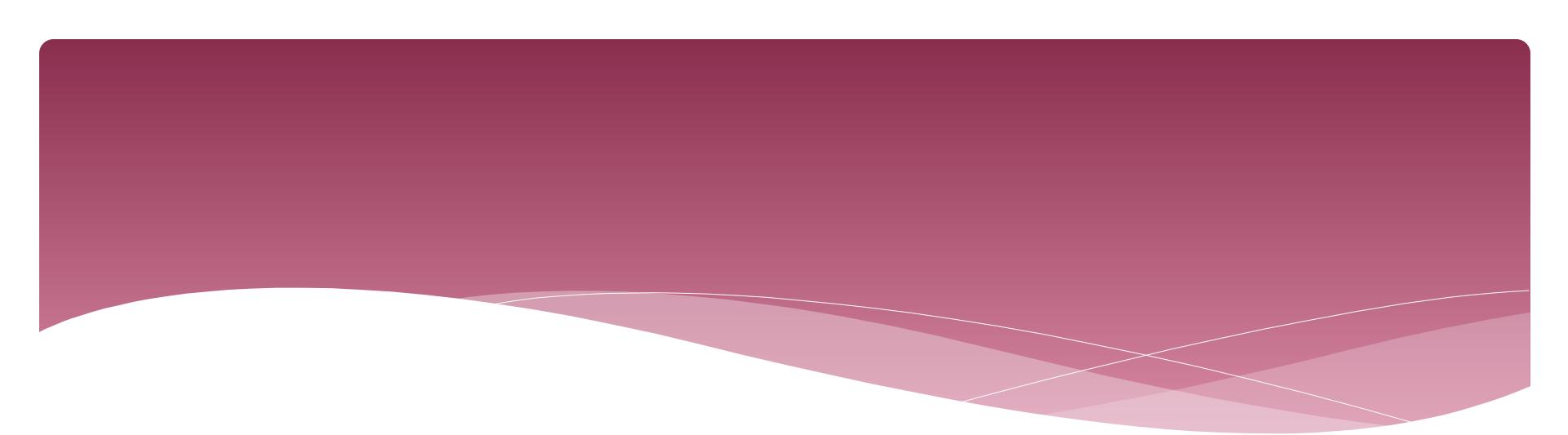
**\* Инфликсимаб противопоказан пациентам со следующими заболеваниями / состояниями:**

- \* тяжелые инфекции (сепсис, абсцесс, туберкулез и др.)
- \* сердечная недостаточность – тяжелая или средней степени выраженности
- \* беременность
- \* кормление грудью
- \* детский возраст (менее 18 лет).
- \* повышенная чувствительность к инфликсимабу и/или другим компонентам Ремикейда

# Алгоритм лечения РА

## при неэффективности ингибиторов ФНО- $\alpha$



- 
- \* В настоящее время ревматоидный артрит относят к неизлечимым заболеваниям. Однако **проявления ревматоидного артрита можно контролировать соответствующим лечением, и большинство тех, кто страдает этим заболеванием, способны вести активную, здоровую жизнь**



Спасибо за  
внимание!

