

Ревматоидный артрит (РА)

Хроническое системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным эрозивно-деструктивным полиартритом, внесуставными проявлениями и гиперпродукцией аутоантител к цитруллинированным белкам.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- РА страдают около 0,5-2% популяции, что составляет примерно 63 миллиона больных РА в мире.
- Поражает все возрастные группы, чаще 40-70 лет
- Женщины болеют в 2 раза чаще мужчин

Общая клиническая характеристика РА

- Воспалительный ритм болевого синдрома
- Утренняя скованность более 45 минут
- Стойкий симметричный артрит
- Преимущественное поражение дистальных суставов
- Склонность к развитию деформаций суставов
- Частое развитие системных проявлений
- Воспалительные изменения в крови
- Иммунологические нарушения (РФ, АЦЦП)
- Рентгенологические изменения в суставах: остеопороз эпифизов, эрозии (узур), сужение суставных поверхностей

Ревматоидный артрит: ульнарная девиация



Ревматоидный артрит: деформация по типу «шея лебедя»



Ревматоидный артрит: деформация по типу «бутоньерки»



Концепция раннего РА

- Первые 3 мес. от суставного синдрома
- Воспалительное поражение суставов, не соответствующее классификационным критериям РА – этап неспецифической симптоматики - недифференцированного артрита (НА)



Клиническое подозрение на РА

- Утренняя скованность более 30 мин
- Более 3-х припухших суставов
- поражение пястно-и/или плюснефаланговых суставов (положительный тест поперечного «сжатия»)
- СОЭ более 25 мм/ч

Важность ранней диагностики РА

- Ранний период характеризуется потенциальной обратимостью и возможностью остановить неуклонное прогрессирование РА за счет ранней активной терапии и наиболее эффективного воздействия патогенетической терапии на отдаленный исход.
- При отсутствии своевременного лечения:
 - **через 2 года у 90 % больных эрозивное поражение суставов**
 - **через 5 лет у 40 % больных инвалидность**

Ревматоидный артрит: внесуставные проявления

- Ревматоидные узелки
- Кожный васкулит (язвенно-некротический, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит)
- Нейропатия (моновневрит, полиневрит)
- Плеврит, перикардит
- Генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия
- Сухой синдром (синдром Шегрена), эписклерит
- Синдром Рейно

Ревматоидный артрит: осложнения

- ◆ Асептический остеонекроз
- ◆ Остеопороз (локальный, системный)
- ◆ Туннельные синдромы (синдром карпального канала, синдромы сдавления локтевого, лучевого, большеберцового нервов)
- ◆ Генерализованная амиотрофия (кахексия)
- ◆ Вторичный амилоидоз
- ◆ Вторичный артроз
- ◆ Подвывих в атлanto-аксиальном суставе, в т.ч. с миелопатией, нестабильностью шейного отдела позвоночника

Лабораторная диагностика

- Анемия (нормо- или гипохромная)
- Повышение СОЭ, тромбоцитоз
- Повышение С-реактивного белка
- Гиперфибриногенемия
- Наличие диагностических титров ревматоидного фактора (РФ)
- Наличие циклических антицитруллиновых антител (АЦЦП)

IgM ревматоидный фактор (РФ)

Аутоантитела класса IgM, реагирующие с Fc-фрагментом IgG

Метод определения:

Латекс-тест - реакция агглютинации

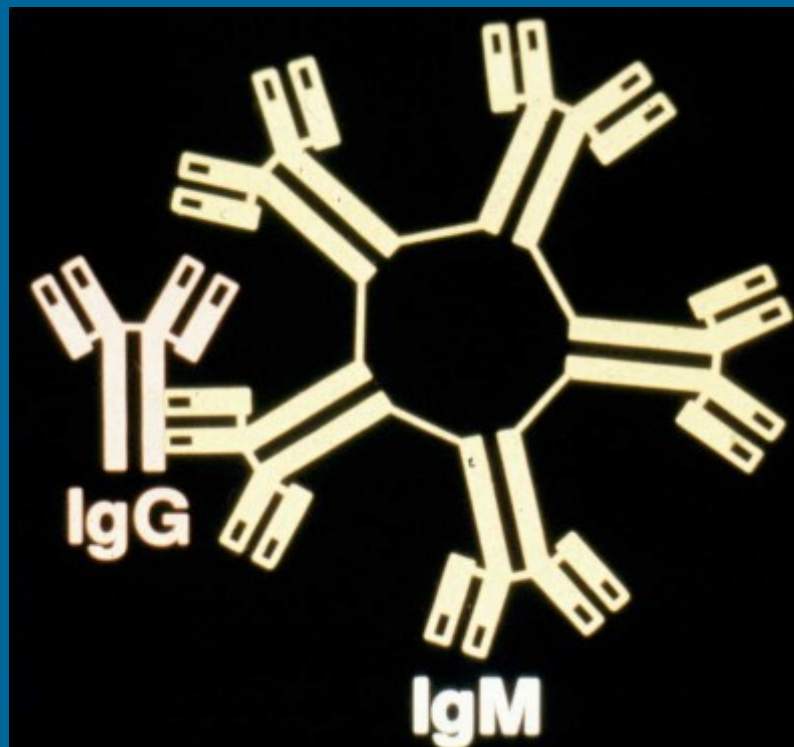
сенсibilизированных Ig частиц

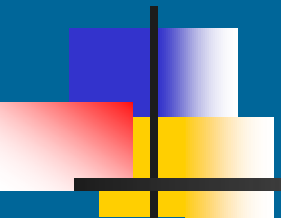
латекса - в норме <1:40

Реакция Ваалер-Роузе — реакция агглютинации

сенсibilизированных эритроцитов барана —

в норме не должны превышать 1:32





Антитела к цитруллинированным белкам

гетерогенная группа IgG-аутоантител, которые распознают антигенные детерминанты филлагрина и других белков, содержащих атипичную аминокислоту цитруллин.

- Антиперинуклеарный фактор (АПФ) (1964г.)
- Антикератиновые антитела (АКА) (1979г.)
- Антифиллагриновые антитела (АФА)
- Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП)
- Антитела к циклическому модифицированному виментину (anti-MCV)
- Антитела к цитруллинированному фибриногену (АЦФ)

АНТИТЕЛА К ЦИКЛИЧЕСКОМУ ЦИТРУЛЛИНИРОВАННОМУ ПЕПТИДУ (АЦЦП)



◆ Специфический и чувствительный серологический маркер РА (классификационный критерий РА 2010)

◆ Диагностика раннего РА

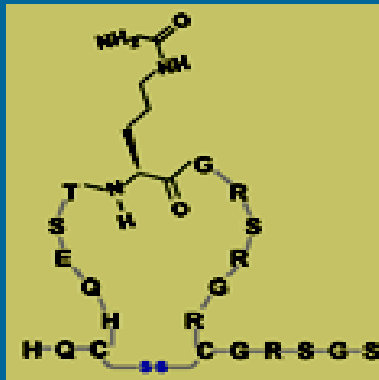
◆ Подтверждение диагноза серонегативного РА

◆ Дифференциальная диагностика РА с другими ревматическими заболеваниями

◆ Прогнозирование развития болезни (у асимптоматических доноров крови, при недифференцированных артритах и т.д.)

◆ Предвестник тяжелого деструктивного поражения суставов при РА

◆ Низкая степень корреляции с активностью процесса



Классификационные критерии ревматоидного артрита (АКР, 1987г.)

- Утренняя скованность более 1 часа
- Артрит 3 и более групп суставов
- Артрит хотя бы одной из следующих групп суставов: проксимальные межфаланговые, пястнофаланговые, лучезапястные
- Симметричность поражения
- Наличие ревматоидных узелков
- Наличие в крови ревматоидного фактора
- Наличие рентгенологических признаков поражения суставов: остеопороз, эрозии, сужение суставной щели

Критерии 1-4 должны сохраняться на протяжении не менее 6 нед

Классификационные критерии РА ACR/EULAR (2010)

Критерии	Баллы
A. Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном исследовании; 0–5 баллов): 1 крупный сустав 2–10 крупных суставов 1–3 мелких сустава (крупные суставы не учитываются) 4–10 мелких суставов (крупные суставы не учитываются) - более 10 суставов (минимум 1 мелкий сустав)	0 1 2 3 5
B. Тесты на РФ и АЦЦП (0–3 балла, требуется минимум 1 тест): - отрицательны - слабопозитивны для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы, но не более чем в 3 раза) - высокопозитивны для РФ или АЦЦП (более чем в 3 раза превышают верхнюю границу нормы)	0 2 3
C. Острофазовые показатели (0–1 балл, требуется минимум 1 тест): - нормальные значения СОЭ и С-реактивного белка (СРБ) - повышение СОЭ или уровня СРБ	0 1
D. Длительность синовита (0–1 балл): - менее 6 недель 6 недель или более	0 1

Клинические стадии РА

Очень ранняя стадия: длительность болезни < 6 месяцев

Ранняя стадия: длительность болезни 6 месяцев - 1 год

Развернутая стадия: длительность болезни > 1 года при наличии типичной симптоматики РА

Поздняя стадия: длительность болезни 2 года и более + выраженная деструкция и анкилоз суставов (III-IV рентгенологическая стадия).

Функциональный класс РА

1. Полностью сохранены профессиональная деятельность, способность к самообслуживанию
2. Ограничена профессиональная деятельность, сохранена способность к самообслуживанию;
3. Утрата способности к профессиональной деятельности, сохранена способность к самообслуживанию
4. Ограничены все виды деятельности, в том числе способность к самообслуживанию

Рентгенологические стадии по Штейнброкеру



- 1 стадия (A) – околоуставной остеопороз,
- 2 стадия (B,C) – остеопороз + ужение суставной щели, могут быть единичные мелкие эрозии
- 3 стадия (D) – предыдущие + наличие множественных эрозий + подвывихи
- 4 стадия (F) – предыдущие + формирование анкилозов

Оценка активности РА

- Необходима для объективного контроля активности болезни и эффективности проводимой терапии
 - Позволяет достоверно определить значимость достигнутого улучшения при проведении клинических испытаний
 - Для определения уровня активности болезни необходимо использовать один из количественных методов оценки
- P.S. В повседневной практике вопрос об эффективности лечения и целесообразности его коррекции решается на основании личного опыта врача

Базовый набор АКР

- Число болезненных суставов (ЧБС)
- Число припухших суставов (ЧПС)
- Оценка выраженности артралгий (по ВАШ)
- Общая оценка активности болезни больным
- Общая оценка активности болезни врачом
- Определение функции суставов
- Лабораторное исследование одного из острофазовых показателей (СОЭ и/или СРБ)

Суммарные показатели активности РА

- DAS28
- SDAI
- CDAI

DAS - disease activity score

SDAI - simplified disease activity index

CDAI - -clinical disease activity index

Формулировка диагноза

Ревматоидный артрит, (M05.8), серопозитивный (РФ +, АЦЦП +), развернутая стадия, активность умеренная (DAS28 – 3,5), эрозивный (РС II), с системными проявлениями (ревматоидные узелки), ФК II.

Лечение ревматоидного артрита: цели

- Подавление суставной и внесуставной симптоматики
- Предотвращение деструкции, деформации суставов и связанной с этим потери функции
- Улучшение (сохранение) качества жизни
- Достижение ремиссии
- Увеличение продолжительности жизни до популяционного уровня

Неблагоприятные прогностические признаки РА

- **Высокая активность болезни**
- **Высокий уровень маркеров острой фазы воспаления (СОЭ, СРБ)**
- **Припухлость более 20 суставов**
- **Внесуставные проявления РА**
- **Наличие РФ или АЦЦП, особенно в высоких титрах.**
- **Большое количество припухших суставов**
- **Раннее развитие костных эрозий**
- **Неэффективность 2 и более традиционных БПВП.**

Лечение ревматоидного артрита: основные группы лекарств

I. Симптом модифицирующие препараты (SMARDs)

- **Общая терапия**
 - НПВП
 - Простые и опиоидные анальгетики
 - Миорелаксанты
- **Локальная терапия**
 - Мази, гели, аппликаторы

Эффект: улучшение качества жизни.

- Не влияют на прогрессирование поражения суставов и не назначаются в качестве монотерапии при установленном диагнозе РА.
- Различные НПВП в эквивалентных дозах не различаются по эффективности, но отличаются по частоте побочных эффектов
- С-НПВП не уступают по эффективности Н-НПВП, но реже вызывают поражение ЖКТ
- При наличии у больного факторов риска гастропатии лечение следует начинать с С-НПВП, при необходимости назначить ингибиторы протонной помпы
- Не рекомендуется комбинировать одновременно 2 и более различных НПВП

НПВП

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ

Диклофенак 100-150 мг/сут

Ибупрофен 1200-2400 мг/сут

Напроксен 500- 1000 мг/сут

Пироксикам 20 мг/сут

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-2

Мелоксикам (**МОВАЛИС®**) 7,5 - 15 мг/сут

Нимесулид (**НАЙЗ®**) 100-200 мг/сут

Целекоксиб (**ЦЕЛЕБРЕКС®**) 100-200 мг/сут

Эторикоксиб (**АРКОКСИЯ®**) 30-120 мг/сут

Лечение ревматоидного артрита: основные группы лекарств

II. Базисные (болезнь-модифицирующие препараты). (DMARDs)

Эффект: снижение активности болезни,
замедление прогрессирования болезни,
предотвращение деструкции суставов

Базисные противовоспалительные препараты (БПВП)

Синтетические (традиционные)

- Метотрексат
- Сульфасалазин
- Лефлуномид
- Гидроксихлорохин
- Циклофосфамид
- Соли золота

Синтетические (таргетные)

- Тофацитиниб
- Барицитиниб

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)

- Оригинальные
- Биоаналоги (Фламмегис®; Ацеллбия®)

Лечение ревматоидного артрита: основные группы лекарств

III. Глюкокортикоиды

Цель: контроль активности болезни в начале базисной терапии или при ее изменении

- Низкие дозы ГК (<10 мг/сут преднизолона) эффективно контролируют суставные проявления РА и могут способствовать торможению прогрессирования эрозивного процесса при назначении с БПВП.
- Нежелательно использовать в монотерапии
- Повышенные дозы ГК сопровождаются нежелательными реакциями и должны использоваться по специальным показаниям (системные проявления и т.д.)
- Пульс-терапия ГК позволяет достигнуть быстрого подавления воспалительной активности, влияние на прогрессирование деструкции не доказано
- Локальная терапия ГК позволяет достигнуть быстрого подавления воспалительной активности, влияние на прогрессирование деструкции не доказано

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)

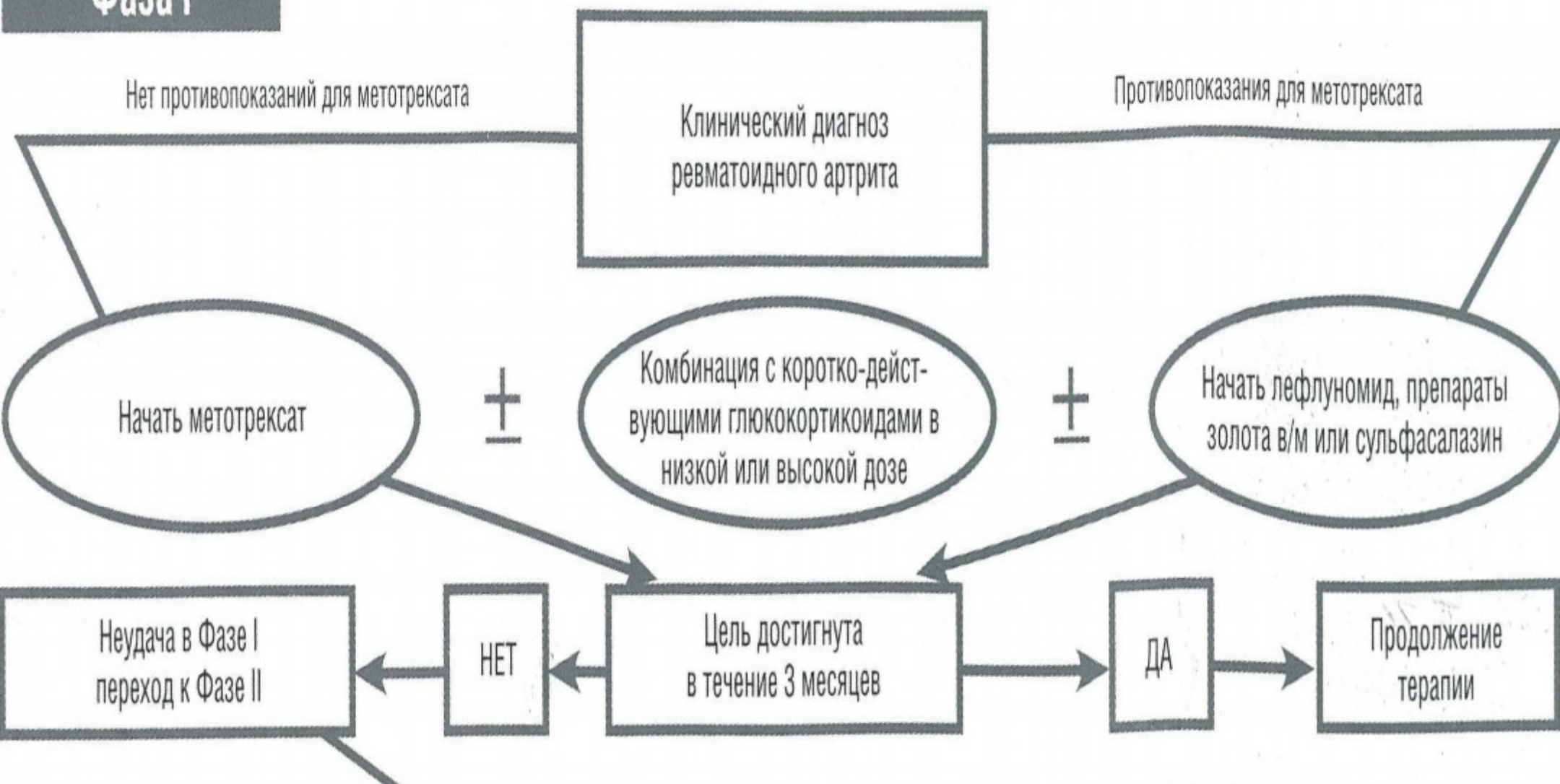
- Инфликсмаб (Ремикейд) – химерное моноклональное антитело к TNF-α
- Адалимумаб (Хумира) – гуманизированное антитело к TNF-α
- Этанерцепт (Энбрел) – гуманизированный растворимый рецептор к TNF-α
- Голимумаб (Симпони) – это человеческие моноклональные антитела к TNF-α класса IgG1
- Цертолизумаба пегол (Симзия) – пегилированный Fab-фрагмент к TNF-α
- Ритуксимаб (МабТера) – химерное моноклональное антитело к CD20 В-клеток
- Тоцилизумаб (Актемра) – гуманизированные моноклональные антитела к растворимому и фиксированному на клетках рецепторам к IL-6
- Абатацепт (Оренсия) – моноклональное антитело к CD80 & CD86

Основные предосторожности при назначении блокаторов ФНО

- *Инфекции:*
 - Туберкулез (обязательный скрининг)
 - Гепатит В (обязательный скрининг)
 - Серьезные бактериальные инфекции (мягкие ткани, суставы, кожа)
- *Аутоиммунные реакции:*
 - Продукция антител к препарату
 - Волчаночноподобный и др. синдромы
- *Редкие события:*
 - Цитопении
 - Оппортунистические инфекции (лиштериоз, микобактериальные инфекции, кокцидиомикоз, гистоплазмоз)
 - Демиелинизирующие синдромы
 - Интерстициальное поражение легких
 - Псориаз
- *Противоречивые данные:*
 - Прогрессирование сердечной недостаточности при РА
 - Развитие новообразований
 - Беременность, патология плода

Рекомендации EULAR 2016

Фаза I



Рекомендации EULAR 2016

Фаза II

Имеются неблагоприятные прогностические факторы
такие, как РФ/АЦП, особенно высокие титры, очень
высокая активность, раннее поражение суставов

Отсутствие или недостаточная
эффективность и/или токсичность
в Фазе I

Неблагоприятные прогностические факторы отсутствуют

Добавить биологический препарат
(в первую очередь ингибитор
ФНО- α)

НЕТ

Цель достигнута
в течение 3-6 месяцев

Начать второй
синтетический БПВП:
Лефлуномид, Сульфасалазин, МТ или
препараты золота в/м как монотерапию
или как комбинированное лечение
(с глюкокортикоидами
или без них)

Неудача в Фазе II
переход к Фазе III

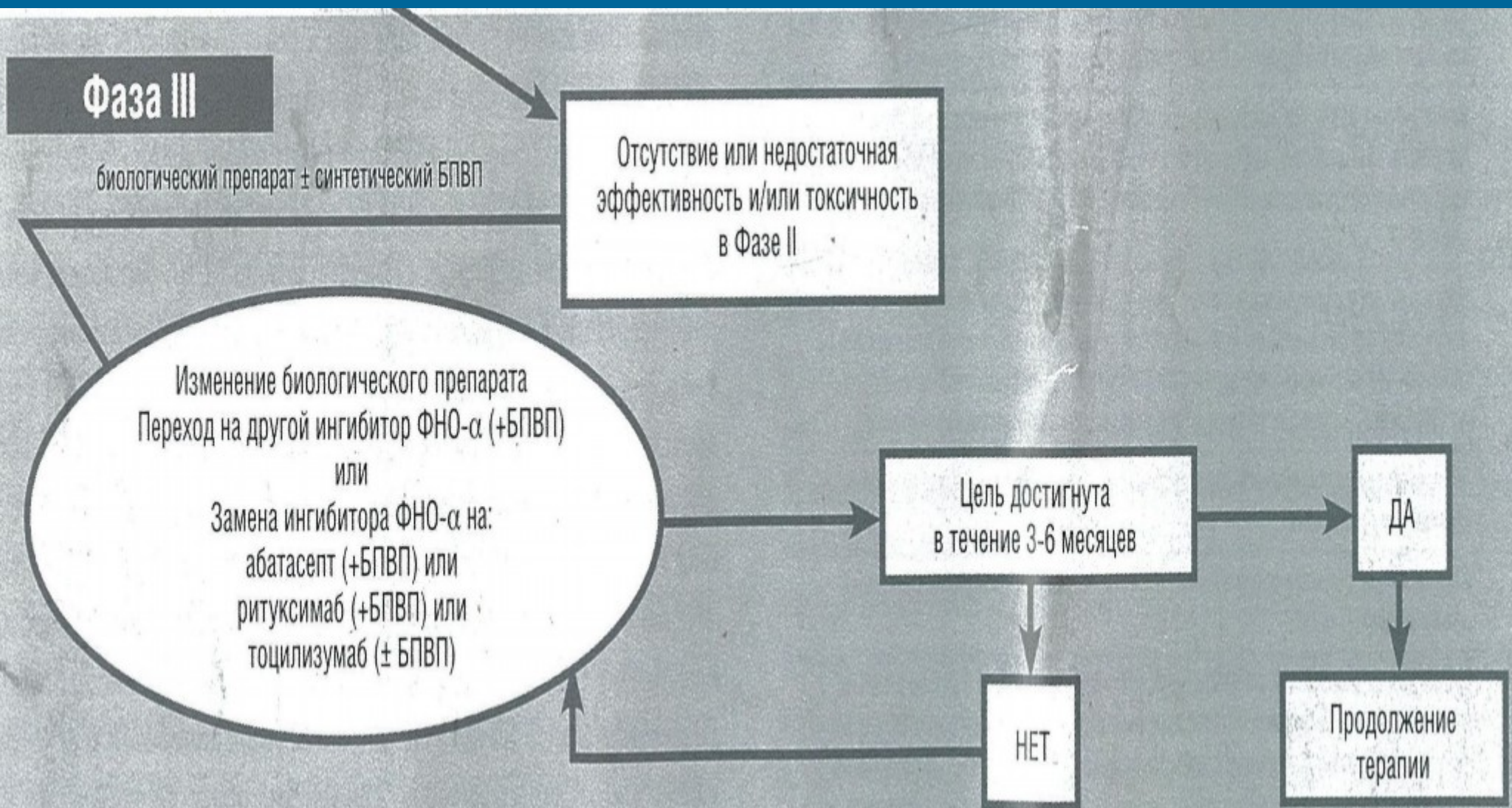
НЕТ

Достижение цели*
в течение 3-6 месяцев

ДА

Продолжение
терапии

Рекомендации EULAR 2016



Реккомендации EULAR по ведению больных ранним артритом

1. **Метотрексат – это основной («якорный») препарат, должен назначаться первым у пациентов с риском развития персистирующего заболевания**
2. **Главная цель терапии – достижение ремиссии, для этого требуется тщательный мониторинг, который должен приводить к принятию решения об изменении терапии (назначение БПВП, биологических препаратов и др.)**
3. **Не-фармакологические методы (ЛФК, физиотерапия) могут использоваться как дополнение к лекарственной терапии**
4. **Мониторинг активности болезни: ЧПС и ЧБС, оценка общего состояния больным и врачом, СОЭ и СРБ каждые 1-3 месяца до развития ремиссии. Оценка рентгенограмм кистей и стоп каждые 6-12 месяцев. Дополнительно - HAQ**

Метотрексат – ключевой препарат в лечении ревматоидного артрита

- Метотрексат должен назначаться всем больным РА (ранним и развернутым) в отсутствие абсолютных противопоказаний
- Частота развития ремиссии при раннем РА 50-60%
- При хорошем эффекте и переносимости 55-60% больных РА получают метотрексат от 6 до 10 лет
- Монотерапия метотрексатом не уступает ГИБП у нелеченых больных РА. При этом сравнение с ГИБП обычно проводится с 15 мг/нед внутрь
- Метотрексат замедляет развитие деструкции (рентгенологического прогрессирования).

Метотрексат – прием и дозировка

Стартовая дозировка 7,5-15 мг/нед; титрование по 2,5-5 мг в 2-4 нед.

При приеме внутрь недельную дозу делить на 2-3 части (2,5-7.5 мг за один прием), принимать с интервалом в 12 часов

Можно принимать с едой.

При хорошей переносимости возможно увеличение дозы до максимально переносимой или до 25-30 мг/нед



Лефлуномид – особенности приема

- Стандартная дозировка 20 мг/сут, возможный диапазон 10-30 мг/сут
- Можно не использовать нагрузочную дозировку
- Сравнение с пероральным метотрексатом в дозе 15 мг/нед
- До 2-3 лет выводится из организма (беременность FDA «X»)
- Возможно сочетание с метотрексатом: хороший профиль безопасности в исследовании SMILE – 2975 пациентов
- Упоминается возможность комбинации метотрексат+лефлуномид ACR 2012; APP 2013



Сульфасалазин – особенности приема

- Целевая дозировка 2000-4000 мг/сут; рекомендовано постепенно повышение дозы. Начать с 500 мг 2 раза в сутки после еды, при хорошей переносимости через неделю увеличить дозировку до 1000 мг 2 раза в сутки после еды (EULAR 2013)
- Сравнение с пероральным метотрексатом в дозе 15 мг/нед
- Возможно использование при беременности и кормлении грудью (EULAR и BSR 2016), переносимость ребенком?
- Обычно хорошая переносимость
 - возможны аллергические реакции; при возникновении диспепсии и/или головной боли – добавление фолиевой кислоты 5 мг/сутки
 - лейкопения, гемолитическая анемия (контроль ОАК каждые 6 недель)