

Ревматоїдний артрит

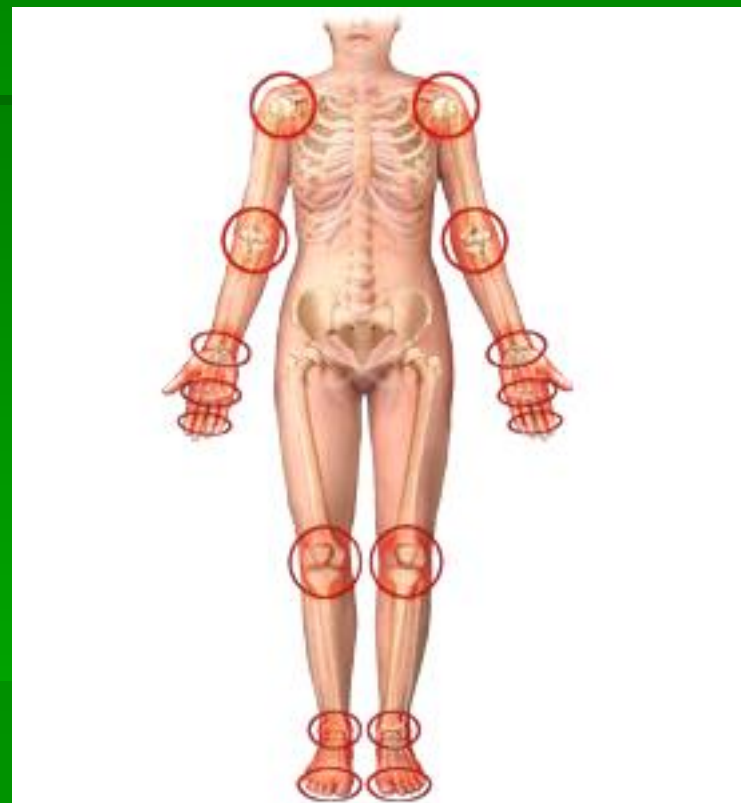
ЛЕКТОР:

доцент кафедри
внутрішньої медицини №2
ЯРМОЛА Тетяна Іванівна

24.09.2024 р.



- Ревматоїдний артрит – хронічне прогресуюче системне захворювання сполучної тканини з ураженням суглобів, переважно периферичних, за типом симетричного ерозивно-деструктивного поліартриту і частим системним запальним ураженням внутрішніх органів.



- Термін «ревматоїдний артрит» у 1859 р. запропонував англійський лікар Геррод.

- Зважаючи на значне поширення РА, що в різних країнах світу становить від **0,4 до 1,5%**, це захворювання має непересічне медико-соціальне значення, оскільки за відсутності ефективного лікування призводить до швидкої інвалідизації і скорочення тривалості життя пацієнтів (рівень смертності у 2 рази вищий, ніж у загальній популяції).
- В Україні поширеність РА становить **340 випадків на 100 тис.** дорослого населення, причому хвороба вражає переважно людей працездатного віку (20-50 років), що призводить до частоті і тривалій госпіталізації, а нерідко й до інвалідизації. **Жінки** хворіють на РА в 3-4 рази частіше, ніж чоловіки.

Етіологія:

- Вірусна теорія (онкорна-вірус, вірус Епштейна-Барр (так як вірус володіє тропністю до В-лімфоцитів і здатністю порушувати синтез імуноглобулінів), парвовірус В19, вірус герпесу С)
- Інфекційна теорія (стрептококова, стафілококова, мікоплазмова)
- Цитокінова теорія
- Генетична схильність (висока частота серед родичів 1-ої лінії (3,5%), особливо жінок (5,1%))

Ознаки підтвердження аутоімунного імуннокомплексного процесу:

- Синовіальна тканина — інфільтрація Т-,В-лімфоцитами і плазматичними клітинами, зернисті відкладення ІК, активація системи комплементу, макрофагів і фагоцитозу ІК
- Синовіальна рідина — наявність великої кількості ІК, ознаки активації і споживання комплементу, ознаки фагоцитозу ІК
- Кров- наявність аутоантитіл (РФ, антилімфоцитарні антитіла та ін.), наявність ЦІК

Найсуттєвіші аспекти патогенезу РА:

Центральною гіпотезою патогенезу РА є Т-клітинна, доповнена гіпотезою Цитокінового дисбалансу (в т.ч. роль протоонкогенів) і гіпотезою трансформації синовіоцитів (ревматоїдний синовіт подібний на інвазивний ріст пухлини).

Основу патологічного процесу при РА становить первинно-хронічний синовіт, зв'язаний з активацією CD4+ Т-лімфоцитів-хелперів (Th).

Макрофаги та молекули II класу HLA-системи-DR презентують Т-хелперам невідомий антиген; Т-хелпери стимулюють проліферацію та диференціювання В-клітин у плазмоцити, що секретують змінений Ig.

Останній сприймається імунокомплементними клітинами: до його Fc-фрагмента плазмоцити секретують антитіла –РФ класів IgM (зустрічається в 70-80% хворих на РА), а пізніше також IgG.

При взаємодії антигенів і антитіл утворюються ЦІК; фагоцитоз імунних комплексів нейтрофілами та їхнє руйнування сприяє вивільненню лізосомальних протеїназ, протеогліканів, кінінів, гістаміну тощо.

Імунокомплексне пошкодження сприяє хронизації синовііту та розвитку васкулітів.

Гіперсекреція CD4-Т-лімфоцитів призводить до дисбалансу цитокінів і гіперсекреції цитокінів Th1-типу, серед яких найбільш вивчені ІЛ-2, ІЛ-3, ІФ-γ, TNFα, TNFβ, також підвищено вміст Th2-цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6.

Під впливом ІЛ-6 виникає гіперпродукція гепатоцитами гострофазових білків (СРБ, фібриноген, церулоплазмін, α1-антитрипсин тощо), що стимулюють резорбцію кістки ІЛ-1β, TNFα, TNFβ, гальмують її ІЛ-4, ІЛ-13, ІФ-γ.

Панус- судинно-фіброзна тканина, здатна до інвазивного росту та деструкції хряща, субхондральної кістки та сухожилково-зв'язкових структур.

- Таким чином, розвиток і прогресування РА визначається складним сполученням генетично детермінованих і набутих дефектів імунорегуляторних механізмів, що зумовлюють патологічну активацію імунної системи у відповідь на потенційно патогенні і фізіологічні стимули.

Робоча класифікація РА

Клініко-імунологічна характеристика

Серопозитивний РА

- -поліартрит
- -ревматоїдний васкуліт (дігитальний артеріїт)
- - хронічні виразки шкіри, Синдром Рейно та ін.
- - ревматоїдні вузлики
- - полінейропатія
- - ревматоїдна хвороба легень (альвеоліт, «ревматоїдна легеня»)
- - синдром Фелті

Серонегативний РА

- - поліартрит
- - синдром Стіла у дорослих

Активність ревматичних захворювань

Колись

- I,II,III ступені

Тривалість ранкової скутості,
рівні ШОЕ, СРБ (кількість плюсів)

Зараз

- низька
- середня
- висока

Індекси, які поєднують ЧХС, ЧНС,
оцінка болю за ВАШ пацієнтом
та лікарем, оцінка ранкової
скутості та ін.

Ступені активності:

- (0) ремісія
- низька
- середня (помірна)
- висока

Морфологічна стадія:

- I ст. Синовіїт (гострий, підгострий, хронічний)
- II ст. Продуктивно-дистрофічна
- III ст. Анкілозування

Рентгенологічна стадія за Штейнброкером:

- I – навколосуглобовий остеопороз
- II – остеопороз+звуження суглобової щілини (можуть бути поодинокі узури)
- III- остеопороз+звуження суглобової щілини+множинні узури
- IV- остеопороз+звуження суглобової щілини+множинні узури+кісткові анкілози

Функціональні класи РА

Функціональний клас	Характеристика
I – повністю збережена: а, б, в.	а – самообслуговування: одягання, прийняття їжі, догляд за собою і т.д. б – непрофесійна діяльність, відпочинок, заняття спортом тощо з урахуванням статі та віку. в – професійна діяльність: робота, навчання, ведення домашнього господарства (для працівників) з урахуванням статі та віку.
II – збереження: а, б Обмеження: в	
III – збереження: а Обмеження: б, в	
IV – обмеження а, б, в	

I. Клінічні стадії за тривалістю хвороби:

- дуже ранній — до 3 міс;
- ранній — до 6 міс;
- середньої тривалості — 6–24 міс;
- тривалий — більше 24 міс.

II. Ступінь активності хвороби:

- 0 = ремісія (DAS 28 $\leq 2,5$);
- I = низька (DAS 28 = 2,6–3,2);
- II = середня (DAS 28 = 3,3–5,1);
- III = висока (DAS 28 $\geq 5,2$).

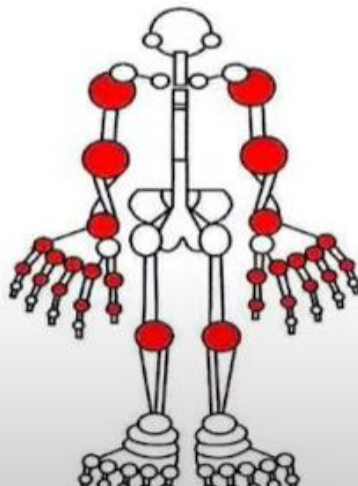
Оцінка активності ревматоїдного артриту

- 1. DAS 28 (Disease Activity Score)[Індекс Активності Захворювання] обчислюється за 4 вихідними показниками
- Із 28 (проксимальних, міжфалангових, п'ястно-фалангових, променево-зап'ясткових, плечових, колінних) визначається болючість суглобів;
- Із 28 визначається кількість припухлих;
- За візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) загальна оцінка здоров'я хворих;
- Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) за Westergren (4 мм/год)
- Ремісія при $\text{DAS } 28 < 2,6$;
- Низька активність ревматоїдного артриту $2,6 \leq \text{DAS } 28 < 3,2$;
- Помірна активність ревматоїдного артриту $3,2 \leq \text{DAS } 28 \leq 5,1$;
- Висока активність ревматоїдного артриту $\text{DAS } 28 > 5,1$.

DAS 28 ШОЕ/СРБ

28 суглобів:

- плечові
- ліктьові, променево-зап'ясткові
- 1-5 п'ястково-фалангові
- 2-5 прокисмальні міжфалангові
- 1 міжфалангові
- колінні



Рівні активності за DAS 28

Шкала	Рівень активності			
	Ремісія	Низька активність захворювання	Помірна активність захворювання	Висока активність захворювання
DAS28	≤ 2.6	$>2.6 - 3.1$	$>3.2 - 5.1$	>5.1

- **2. Індекс SDAI (Simplified Disease Activity Index) [Спрощений Індекс Активності Захворювання], як універсальний інструмент, запропонований у 2019 році, узгоджений EULAR та ACR:**
- $SDAI = 30 \text{ АЛ} + 30 \text{ АХ} + \text{КПС} + \text{КБС} + \text{СРБ}$
- ЗОАЛ – загальна оцінка хвороби лікарем за ВАШ
- ЗОАХ – загальна оцінка активності хвороби хворих за ВАШ
- КПС – кількість припухлих суглобів із 28
- КБС – кількість болючих суглобів із 28
- СРБ – С-реактивний білок (в мг/л)
- При $SDAI > 26$ – висока активність ревматоїдного артрити;
- $26 < SDAI < 11$ – помірна активність ревматоїдного артрити;
- Низька активність ревматоїдного артрити $11 \leq SDAI < 3.3$;
- Ремісія $SDAI \leq 3.3$.

CDAI (Clinical Disease Activity Index) [Клінічний Індекс Активності Захворювання] ідентичний індексу SDAI, за винятком того, що не враховує СРБ

Класифікаційні критерії ревматоїдного артриту (згідно з AER і EULAR, 2010 р.)

- Оцінювати наявність РА необхідно пацієнтів у яких:
- Синовіт клінічно виражений у одному суглобі (припухлість);
- Якщо цей синовіт неможливо пояснити другими захворюваннями.

Класифікаційні критерії стосуються тільки тих пацієнтів, що оцінюють вперше. Це хворі з ерозивними артритами, довготривалим перебігом, але вони відповідають деяким критеріям

Класифікаційні критерії РА результат 16 балів = підтвердження РА

А. Ураження суглобів

1 великий суглоб	0 балів
2–10 великих суглобів	1 бал
1–3 малих суглобів (ураження великих суглобів наявне, або відсутнє)	2 бали
4-10 малих суглобів (ураження великих суглобів наявне, або відсутнє)	3 бали
>10 суглобів (в тому числі щонайменше 1 малий суглоб)	5 балів

Б. Серологічні критерії (необхідним є результат ≥ 1 тесту)

Ревматоїдний фактор і АЦЦП негативні	0 балів
Ревматоїдний фактор АЦЦП або наявні в низькому титрі	2 бали
Ревматоїдний фактор АЦЦП або наявні в високому титрі	3 бали

В. Показники гострої фази (обов'язково I – результат ≥ 1 тесту)

Рівень СРБ в нормі, ШОЕ в нормі	0 балів
Підвищений рівень СРБ або ШОЕ	1 бал

Тривалість симптомів

<6 тижнів	0 балів
≥ 6 тижнів	1 бал

РАННІ СИМПТОМИ РА:

- - швидка втомлюваність, підвищена пітливість, субфебрильна температура, втрата маси тіла чи поганий апетит;
 - - ранкова скутість суглобів кистей;
 - - болючість при пальпації суглобів кистей, особливо п'ястно-фалангових суглобів;
 - - підвищену чутливість до холоду;
 - - гіпергідроз долонь.
-
- Вище перераховані симптоми можуть супроводжуватися у ряді випадків субфебрильною температурою, прискоренням ШОЕ.

РА може дебютувати такими клінічними варіантами:

- поліартритом зі стійкими симетричними ураженнями суглобів, переважно дрібних суглобів кистей і стоп – у 52% хворих;
- моно- або олігоартритом із переважним ураженням крупних суглобів – колінних, гомілковостопних, променевоzap'ястних – у 20% хворих;
- поліартритом, що перебігає за інфекційно-алергічним типом, тобто характеризується рецидивуючим, порівняно короткочасним і повністю оборотним захворюванням суглобів, – у 10% хворих;
- поліартритом із лихоманковим синдромом, але без ознак ураження внутрішніх органів (тривале підвищення температури до 38-39°C) – у 10% хворих;
- поліартритом із наявністю вісцеритів – у 8% хворих.

Типові уражені суглоби:

- 2-й, 3-й п'ястково-фалангові і проксимальні міжфалангові суглоби кистей.
- Колінні і променевоzap'яскові суглоби
- Ліктьові і гомілковостопні суглоби

«Суглоби виключення» для початку РА:

Дистальні міжфалангові суглоби кистей

1-й п'ястково-фаланговий суглоб кисті

Проксимальний міжфаланговий суглоб 5-го пальця кисті

- Суглоби верхньої кінцівки (особливо зап'ястя) уражаються набагато частіше, ніж суглоби нижньої кінцівки.
- Також можливий **нетиповий початок** — у формі моноартриту або паліндромного ревматизму. На ранній стадії захворювання виявляють: незначну гіпертермію (без гіперемії шкіри!), болючість суглобу під час стиснення, набряк суглобу та навколосуглобових тканин, ексудат у суглобі. Можуть бути супутніми: тендовагініт і бурсит; зміни в сухожиллях і зв'язках.



1) суглоби кистей

— на ранній стадії веретеноподібний набряк проксимальних міжфалангових та п'ястково-фалангових суглобів, атрофія міжкісткових і червоподібних м'язів та пальмарна еритема ділянки тенара першого пальця і гіпотенара; у подальшому — деформації, найчастіше ліктьова девіація пальців, при запущеній хворобі — пальмарний підвивих фаланг, пальці зігнуті у вигляді шиї лебедя, у формі запонок (внаслідок змін у зв'язках, сухожиллях та контрактури м'язів) → значне обмеження рухливості пальців.

Виразені зміни, що включають ульнарну девіацію кистей, підшкірні вузлики



Ураження 2-го, 3-го п'ястково-фалангових суглобів з ульнарною девіацією кистей



- Внаслідок кісткових змін, звуження міжсуглобової щілини і руйнування сухожильно-зв'язкового апарату зап'ястя може розвинутиись його анкілоз. Гіпертрофована синовіальна оболонка може стискати серединний нерв, спричиняючи розвиток **синдрому зап'ясткового каналу**;



- 2) ліктьовий суглоб — біль та обмеження розгинання, може розвинутиись тривала згинальна контрактура;



- 3) плечовий і ключично-акроміальний суглоб — синовіт обох суглобів, запалення дзубо-ключичної зв'язки, бурсити, запалення ротаторної манжети плеча (→підвивих суглобу), прилеглих м'язів та сухожиль;



4) плесно-фалангові суглоби —
дуже часто є ураженими вже на
початку захворювання,
деформації пальців схожі, як у
КИСТЯХ;



- 5) гомілково-стопний суглоб — буває ураженим при тяжкій, прогресуючій формі РА, може розвинутись нестабільність та супінація стопи;



6) кульшовий суглоб —
біль у пахвинній ділянці, наростаючі
труднощі при ходьбі;



7) колінний суглоб — рідко є ураженим на початку
захворювання; ексудат у суглобі призводить до появи —
симптому балотування колінної чашечки або випуклості на
зовнішній стороні суглобу, яка наростає під час натискання на
ділянку вище колінної чашечки.

Може розвинутисть кіста Бейкера (відчувається у вигляді
випуклості у підколінній ділянці) розрив кісти та проникнення
рідини до тканин гомілки, значний набряк гомілки, посилення
болю і контрактура в колінному суглобі (вимагає
диференціювання з тромбозом глибоких вен гомілки)



- 8) суглоби хребта — зміни в шийному відділі є типовими і присутні у більшості хворих; призводять до підвивихів, мікропереломів, деструкції фіброзного кільця міжхребцевого диску та випадіння пульпозного ядра. Небезпечним є підвивих в атлanto-осьовому суглобі, симптомами якого є біль, що іррадіює до потилиці, парестезії плечового поясу та верхніх кінцівок, спастичний парез кінцівок при компресії спинного мозку;



- 9) інші суглоби — скронево-нижньощелепні (біль у скронево-нижньощелепній ділянці та труднощі при відкриванні рота і прийомі їжі), персне-черпакуваті (охриплість) і, рідше, грудинно-ключичні.



СИСТЕМНІ ПРОЯВИ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

■ **Підшкірні вузлики у 20% хворих з серопозитивним варіантом. Ревматоїдні вузлики** — підшкірні, неболючі, на розгинальній поверхні, переважно на передпліччях, також в ділянках з вищим ризиком стиснення (напр., сідниці), у зв'язках, над суглобами; також виникають у внутрішніх органах;

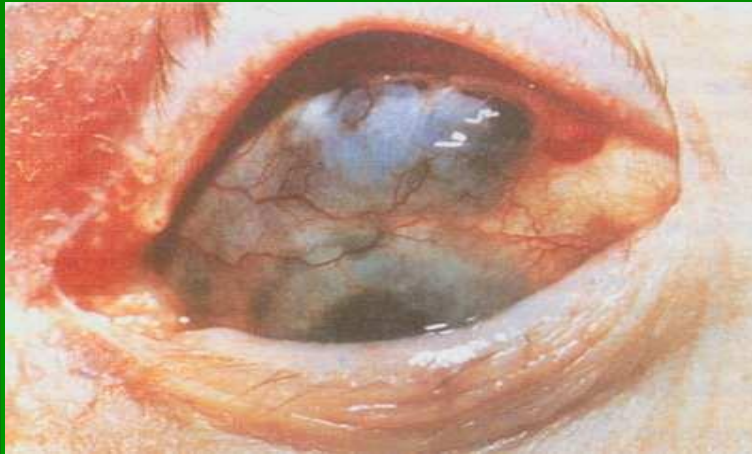


Системні ураження внутрішніх органів:



- системе ураження печінки в 65%, підвищення печінкових ферментів
- системне ураження легенів, в 50% ураження плеври, дифузний інтерстиціальний легеневий фіброз, плевропульмональні ревматоїдні вузлики, пневмоніт і артеріїт
- системне ураження серця: перикардит (на пізній стадії захворювання; ексудат часто клінічно асимптомний), зміни в серцевому м'язі та на клапанах (РВ, кардіоміопатія), легенева гіпертензія, атеросклероз та тромбоемболічні епізоди (серцево-судинні інциденти становлять найчастішу причину смерті хворих з РА);
- ревматоїдний васкуліт (полінейропатії, виразки та некротизація шкіри, гангрени пальців внаслідок дигітального артеріїту, вісцеральних інфарктів різної етіології)

Ураження очей (епісклерит або склерит, склеромаляція)



- синдром Рейно (як прояв ревматоїдного васкуліту, що протікає з ураженням судин кистей та стоп)
- «сухий» синдром (синдром Шегрена)
- системне ураження нервової системи
- міопатія
- системні ураження нирок (мембранозна нефропатія, гломерулонефрит, вторинний амілоїдоз)
- остеопороз



Ураження системи крові:

- анемія
- тромбоцитоз, іноді тромбоцитопенія
- еозинофілія
- лімфоаденопатія



Синдром Фелті – ревматоїдний артрит із спленомегалією і нейтропенією.

- Характеризується:
- довготривалий перебіг
- серопозитивний варіант
- ревматоїдні вузлики
- кісткові деформації
- майже у 30% таких хворих відсутній активний синовіїт
- часті виразки на гомілках, гіперпігментація шкіри
- лімфоаденопатія
- РФ у високих титрах, антинуклеарні антитіла і LE-клітини



Серонегативний РА

Хвороба Стіла у дорослих

- варіант РА, що характеризується високою лихоманкою, міокардитом, перикардитом, лімфоаденопатією, спленомегалією, шкірною висипкою

Діагностичні критерії

Великі:

- 1) Лихоманка $39,3^{\circ}\text{C}$ або вище один тиждень або довше
- 2) Артралгія протягом 2 і більше тижнів
- 3) Макулярна або макулопапулярна висипка, не свербляча
- 4) Лейкоцитоз більше 10000

Малі:

- 1) Біль у горлі
- 2) Лімфоаденопатія і/або спленомегалія
- 3) порушення функції печінки
- 4) Відсутність РФ і антиядерних антитіл

Діагностичні критерії ревматоїдного артриту (переглянуті АРА, 2010):

1. Ранкова скутість суглобів протягом години;
2. Артрит 3 і більше суглобових зон (набряк або випіт не менше, ніж у 3 суглобах, встановлений лікарем);
3. Артрит суглобів кистей (набряк не менше однієї суглобової зони зап'ястя, п'ястно-фалангових, проксимальних міжфалангових суглобів);
4. Симетричність ураження суглобів (одномоментне ураження однакових суглобових зон на обох половинах тіла);
5. Ревматоїдні вузлики (підшкірні вузлики, що локалізуються на виступаючих ділянках тіла або розгинальних поверхнях);
6. Наявність РФ у сироватці крові;
7. Рентгенологічні зміни (типові для ревматоїдного артриту у кистях і стопах, що включають ерозії або безсумнівну кісткову декальцифікацію, що локалізується або найбільш виражена в уражених суглобах).

Об'єм діагностичних міроприємств при первинному виявленні:

- 1. Оцінка суглобового статусу – ЧБС (число болючих суглобів) та ЧПС (число припухлих суглобів) з 28 суглобів, що входять до індексу DAS 28

Активність захворювання при РА визначається за допомогою таких індексів: DAS 28 - індекс активності захворювання з урахуванням 28-ми суглобів (2 плечових, 2 ліктьових, 2 променевоzap'ясних, по 2 п'ясно-фалангових 1-5 пальців кисті, 2 міжфалангових 1 пальця та по 2 проксимальних міжфалангових 2-5 пальців кисті, 2 колінних); SDAI – клінічний індекс активності захворювання, ШОЕ або СРП, ЗОЗП – загальна оцінка здоров'я пацієнта, оцінюється за ВАШ в мм (0-100)

Обчислення за формулами для підрахунку активності захворювання використовують офіційні онлайн-калькулятори

ДІАГНОСТИКА

- Наявність у сироватці і синовіальній рідині **РЕВМАТОЇДНОГО ФАКТОРА**, синтез якого відбувається насамперед у плазматичних клітинах синовіальної оболонки (визначається за допомогою латекс-тесту і реакції Ваалера-Роузе, або у вигляді включень у цитоплазму нейтрофілів (фагоцити).

РФ - це аутоантитіла до Fc-фрагмента Ig(зазвичай класу M), який з'єднуючись з IgG, призводить до утворення ІК, приєднання комплекменту і активації системи згортання крові, виділенню лімфокинів, нейтрофільних ензимів, простагландинів та ін. медіаторів запалення, які і призводять до патологічних процесів у синовіальній тканині, хрящах і кістках.

Дослідження імунологічних порушень.

Для РА типова помірна нормохромна анемія, вираженість якої залежить від ступеня активності захворювання. У більшості хворих на РА виявляється збільшення ШОЕ, причому, як правило, спостерігається паралелізм між ступенями клінічної активності хвороби та збільшення ШОЕ. Здебільшого виявляється нормальна кількість лейкоцитів. Іноді розвивається лейкопенія (при синдромі Фелті, лікуванні імунодепресантами тощо).

У клінічній практиці широко використовуються **неспецифічні біохімічні показники** активності запального процесу:

- збільшення рівня *α 2-глобулінів* – ознака деструкції сполучної тканини і гострої фази процесу (норма – 8-9%);
- *гіпергамаглобулінемія* свідчить про підвищення активності й тяжкість процесу (норма – до 18%);
- збільшення *фібриногену* в крові пропорційно активності й тяжкості процесу (норма – 0,005 г/л);
- збільшення *глікопротеїнів* відповідно до тяжкості процесу:
 - *дифеніламінові реакції* – у нормі 0,210 ОД;
 - *серомуцин* – у нормі 0,75 г/л;
 - *гексози* – в нормі 25 г/л;
- *С-реактивний протеїн* характерний для гострої фази процесу й відбиває його динаміку.

АЦЦП - аутоантитіла, які взаємодіють з синтетичними пептидами, що мають атипову амінокислоту - цитрулін.

- Відкриття аутоантигенів, що містять цитрулін, характерних для РА, стало одним з найбільш важливих подій в ревматології останнього часу в області серологічної діагностики. Цитрулін не відноситься до стандартних амінокислот, він утворюється в результаті подальшої модифікації аргініну. Процес цитрулінірування спостерігається в ході природних фізіологічних і патологічних процесів і грає свою роль в процесах клітинної диференціації та апоптозу. Цитруліровані антигени були відкриті в процесі пошуку антигенних мішеней анткератінових антитіл - специфічного маркера РА.
- Антитіла до циклічного цитрулірованого пептиду є надзвичайно специфічними для ревматоїдного артрити і виявляються на дуже ранніх стадіях захворювання.



- **Антинуклеарні антитіла** виявляють у 30%, **LE-клітини** – в 5-10% випадків при тяжкому перебігу РА.
- При дослідженні **синовіальної рідини** у хворих на РА виявляють підвищений вміст нейтрофілів, фагоцитів, пухкого муцинового згустку, низький рівень комплементу.
- За допомогою **біопсії синовіальної оболонки** виявляють ранні ознаки запалення, але вона не дає змоги встановити диференційний діагноз. Таким чином, біопсія дає змогу виявити ознаки локальної патології, тоді як клінічна картина відбиває лише загальну реакцію організму на РА.

Рентгенологічне дослідження.

Ранньою рентгенологічною ознакою ураження кистей і стоп є білясуглобовий (субхондральний) **остеопороз**. За наявності випоту суглобова щілина розширена, виникає нечіткість контурів суглобів. **Ерозії (узури)** суглобових поверхонь найчастіше виявляються на головках п'ясткових і плеснових кісток, особливо на голівці V плеснової кістки. **Анкілози та підвивихи** в суглобах є найпізнішими проявами РА, причому спочатку відбувається анкілозування кісток зап'ястка та передплесни.

Артросонографія.

За допомогою артросонографії (УЗД) на ранніх стадіях РА виявляють субклінічний синовіт, периартрикулярний набряк, гроноподібне потовщення синовіальної оболонки до 4-6 мм (панус) із вираженою васкуляризацією. На пізніх стадіях хвороби під час УЗД суглобів знаходять прогресивне зменшення висоти суглобових хрящів (при цьому товщина пануса сягає 10-12 мм (вираженість васкуляризації варіює), узурацію субхондральної кістки, фіброзування та анкілози.

Метод магнітно-резонансної томографії

має найвищу серед інструментальних методів чутливість щодо виявлення кісткових ерозій, остеонекрозів, оцінки стану хряща, сухожилків, м'язів, інших м'яких тканин, візуалізації кісткового мозку.









ЛІКУВАННЯ

Вибір методу і схеми лікування насамперед залежить від клінічної форми РА і характеру його перебігу.

На початку РА, передусім при оліго- і моноартритах без вісцеритів, призначаються

нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП),

які швидко впливають на запальний процес, переважно на суглобовий синдром, викликають зменшення запальних змін у суглобах і болю, таким чином забезпечуючи «терапію одного дня», істотно не впливаючи на прогресуючий деструктивний процес у суглобах.

За необхідності тривалого лікування НПЗП доцільно використовувати комплексний препарат **диклофенаку натрію і мізопростолу**, який характеризується протизапальною і противиразковою дією, що особливо важливо для хворих на РА з обтяженим виразковим анамнезом.

За частотою побічних ефектів з боку ШКТ (у міру їх наростання) НПЗП можна розташувати таким чином:

- селективні НПЗП,
- ібупрофен,
- вольтарен,
- індометацин,
- піразолонові препарати,
- ацетилсаліцилова кислота

При анамнестичних даних про наявність ерозивно-виразкових змін з боку ШКТ слід уникати використання стандартних (неселективних) НПЗП, віддаючи перевагу селективним (мелоксикам, німесулід) і специфічним (целекоксиб) інгібіторам ЦОГ

Найвираженіший протизапальний ефект мають кортикостероїди.

- **Показання для призначення кортикостероїдів хворим на РА:**
 - висока активність патологічного процесу;
 - неефективність НПЗП;
 - суглобово-вісцеральна форма РА, що перебігає з гарячковим синдромом, нефритом, кардитом, із залученням до патологічного процесу серозних оболонок;
 - швидко прогресуючий перебіг захворювання з множинним ураженням суглобів.
- Залежно від тяжкості захворювання використовують **2 варіанти кортикостероїдотерапії:**
 - курсове призначення (з початковою дозою залежно від ступеня активності процесу від 15 до 80 мг на добу і повільним її зниженням після досягнення клінічного ефекту);
 - пульс-терапія (внутрішньовенне крапельне введення по 1 г преднізолону 3 дні поспіль).
- При суглобовій формі РА з переважним ураженням великих суглобів доцільним є **місцеве (внутрішньосуглобове) введення кортикостероїдів.** Серед кортикостероїдних препаратів при лікуванні РА використовуються гідрокортизон (кортизол) у флаконах по 0,075 і 0,15 г; преднізон у таблетках по 0,005 г; преднізолон у таблетках по 0,005 г, ампули по 30 мг; метилпреднізолон у таблетках по 0,004 г, ампули по 0,04 г і 0,25 г; тріамцінолон у таблетках 0,004 г і 0,001 г; дексаметазон у таблетках по 0,005 г, в ампулах; бетаметазон у таблетках по 0,0005 г; дипроспан в ін'єкціях по 1 мл (ампула містить 2 мг β -метазону у вигляді динатрію фосфату і 5 мг β -метазону у вигляді дипропіонату).

Загальні принципи базисної терапії

1. Базисне лікування розпочинають одразу після встановлення достовірного діагнозу РА.
2. Слід розпочинати терапію з максимально ефективного засобу – метотрексату, лефлуноміду у разі активного важкого РА чи з гідроксихлорохіну чи сульфасалазину – у разі легкого чи помірною варіанту РА.
3. Після досягнення клінічного покращення лікування базисними засобами має проводитися протягом невизначено довгого часу – поки буде зберігатися ефект, застосовуючи індивідуальні підтримуючі дози засобу, за умов його задовільної переносимості.
4. У динаміці базисної терапії необхідним є ретельний моніторинг побічних ефектів та оцінки активності РА.
5. Відсутність покращення при достатньо тривалому застосуванні конкретного базисного засобу (не менше 3 -6 міс.) вимушує замінити його на інший.
6. Відсутність лікувального ефекту базисної монотерапії примушує вирішувати питання про застосування комбінації базисних засобів або застосування біологічних агентів.
7. При необхідності, базисні засоби комбінують з НПЗП або з низькими дозами ГК (5-10 мг на добу по преднізолону).

До ХМПРП (ХВОРОБУ МОДИФІКУЮЧІ ПРОТИ РЕВМАТИЧНІ ПРЕПАРАТИ) належать

- Цитостатики (препарат 1-ої лінії метотрексат, 10-15 мг/тиждень, з подальшим збільшенням залежно від ефективності на 5 мг кожні 2-4 тижня до 20-30 мг/тиждень + фолієва кислота в дозі, що дорівнює половині тижневої дози метотрексату) У випадку протипоказів або непереносимості метотрексата

- лефлуномід (у дозі 20мг/добу)

або/та

- сульфосалазін у дозі до 3,0г/добу або гідроксіхлорохін (за умови легкого перебігу) 400мг/добу

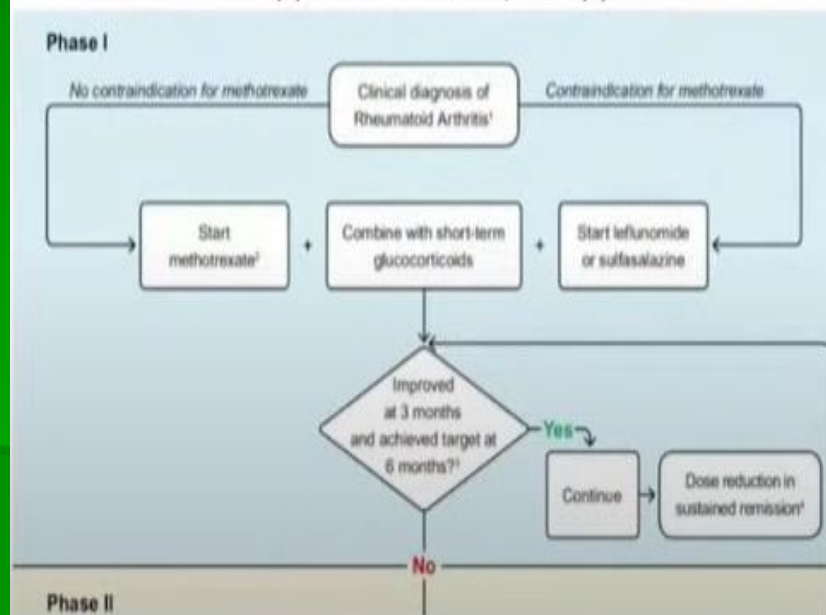
У випадку неефективності, протипоказів або непереносимості

біологічні агенти:

блокатори фактору некрозу пухлини α (ФНП- α) – Інфліксимаб, адаліумаб, етанерцепт; блокатор рецепторів до ІЛ-6 (тоцилізумаб).

EULAR рекомендації з лікування РА

- МТК стратегія першого ряду, базис і в комбінованій терапії.
- МТК призначений орально або п/ш.
- Доза 0,3 мг/кг, ескалація протягом 4-6 тижнів.
- Оптимальна доза 20-25 мг/тиждень.



4. Methotrexate (MTX) should be part of the first treatment strategy (unchanged). MTX remains the anchor drug in RA; not only is it an efficacious csDMARD by itself but it is also the basis for combination therapies, either with GC or with other csDMARDs, bDMARDs or tsDMARDs. It is important to reiterate that MTX (whether administered orally or subcutaneously) should be escalated to a weekly dose of about 0.3 mg/kg⁴⁷ and that this escalation should be done within 4–6 weeks. In the Western hemisphere, the optimal therapeutic dose will be around 20–25 mg⁴⁸ per week, while in Asia—in line with a lower body weight and possibly different pharmacogenetics in the East Asian population—the maximum dose will be lower, such as 16 mg in Japan.⁴⁹ The importance of folic acid supplementation is another central aspect of MTX therapy. Patients often asso-

Smolen et al, Ann Rheum Dis 2020

Блокатор В-лимфоцитів (ритуксимаб) призначається в комбінації з метотрексатом (у разі непереносимості – з іншим синтетичним біологічним препаратом) як варіант лікування дорослих хворих з важким активним РА, які мали неадекватну відповідь чи непереносимість інших ХМПРП, включаючи лікування за допомогою принаймі одного інгібітору ФНП- α

При рефрактерності хворих на РА до кількох синтетичних ХМПРП та біологічних препаратів рекомендовано призначення

- амінохінолінові
- імуномодулятори
- D-пеніциламін



Базисний антиревматичний препарат

лефлуномід

- модифікує РА, зменшуючи гостроту перебігу і прогресування. Лефлуномід діє як імуномодуляторний агент, інгібуючи клітинний цикл, на відміну від цитотоксичного ефекту інших базисних препаратів. Гальмуючи експансію Т-лімфоцитів, препарат блокує основну ланку в механізмі розвитку і прогресування РА.

Лікування лефлуномідом починають із 100 мг 1 раз на добу протягом 3 днів із переходом на підтримуючу дозу препарату – 20 мг 1 раз на добу.

При поганій переносимості її може бути зменшено до 10 мг 1 раз на добу. Лікувальний ефект починає проявлятися через 4 тижні і може посилюватися протягом 4-6 місяців від початку лікування.

Терапію лефлуномідом можна поєднувати з постійним прийомом НПЗП і застосуванням низьких доз глюкокортикостероїдів.

Лефлуномід

9 Facts about Leflunomide ☆ Save

Лефлуномід був схвалений FDA в 1998 році для лікування ревматоїдного артриту, приблизно в той же час, коли були схвалені інфліксимаб і етанерцепт.



Jack Cush, MD Mar 12, 2024 5:45 pm

У той час як інгібітори ФНП викликали великий ажіотаж, лефлуномід отримав «статус середньої дитини, якого недооцінюють і здебільшого відкидають».

1. Лефлуномід не замінить біопрепарати, «...але він повинен бути у вашому наборі інструментів».
2. Лефлуномід високоефективний у комбінації з метотрексатом.
3. Лефлуномід настільки ж ефективний, як і метотрексат, у відповідях ACR20.
4. Побічні ефекти включають діарею, нудоту, висипання, алопецію (оборотну) та підвищення показників функції печінки.
5. Однією з очевидних переваг лефлуноміду є вартість; дуже важливо в багатьох країнах.
6. Важливо контролювати КАК і печінкові проби (він має дуже довгий період напіввиведення – 15,5 днів).
7. Лефлуномід є тератогенним.
8. Навантажувальна доза 100 мг протягом 3 днів більше не використовується.
9. Лефлуномід виявився ефективним при активному ПСА та шкірному псоріазі.

БІОЛОГІЧНА ТЕРАПІЯ включає:

- моноклональні антитіла до певних детермінант імунокомпетентних клітин або прозапальних цитокінів, зокрема до ФНП α ;
- рекомбінантні протизапальні цитокіни;
- природні інгібітори цитокінів (розчинні рецептори, антагоністи):
 - ремікейд (інфліксимаб) – химерні моноклональні антитіла до ФНП α людини;
 - етанерцепт – рекомбінантні розчинні рецептори ФНП α людини;
 - хуміра (адаліумаб) – повні моноклональні антитіла людини до ФНП α ;
 - анакінра – рекомбінантні антагоністи рецепторів ІЛ-1
 - мабтера (рітуксимаб)
 - актемра (тоцілізумаб)

Крім того, для лікування РА використовується *локальна терапія*:

внутрішньосуглобове введення препаратів (триамцінолон по 10-40 мг 1 раз на тиждень, депомедрол 20-80 мг 1 раз на тиждень, гідрокортизон 100-125 мг 1 раз на тиждень),
локальна екстрасуглобова терапія (мазі, черезшкірна електроанальгезія, фізіотерапія, голкорексфлексотерапія, лазерна терапія тощо),
синовектомія лікарськими препаратами.

Диметилсульфоксид (ДМСО, димексид) використовують як у вигляді нашкірних аплікацій (20-50% розчин), так і внутрішньосуглобових ін'єкцій (2-5 мл 20% розчину) в комбінації з гідрокортизоном (12,5-25 мг). Препарат здатний проводити через непошкоджену шкіру інші лікарські засоби.

Внутрішньосуглобово можуть вводитися й інші лікарські препарати:
– інгібітори протеолітичних ферментів – гальмують вихід і інгібують дію лізосомальних протеолітичних ферментів, що сприяє виліковуванню синовіту);
– препарати базисної терапії – циклофосфамід 100-200 мг залежно від величини суглоба, на курс – 3-5 ін'єкцій з тижневими інтервалами; кризанол 50 мг 1 раз на тиждень.



Ефективність лікування у хворих на РА оцінюється за допомогою критеріїв ремісії, запропонованих АРА:

- тривалість вранішньої скутості не перевищує 15 хв;
- відсутність стомлюваності;
- відсутність болю в суглобі (анамнестично);
- відсутність болісності в суглобах або болю в них під час руху;
- відсутність припухлості суглобів;
- ШОЕ в межах 30 мм/год – для жінок і 20 мм/год – для чоловіків.

Ремісія встановлюється за наявності 5 з 6 зазначених умов протягом 2 місяців.

Підтвердити зменшенням не менше 1,5 б за DAS 28

РА – захворювання, що не має зворотного розвитку; можливі лише варіанти з малопрогресуючим перебігом.

Критерії несприятливого прогнозу:

- раннє (1-й рік хвороби) виявлення РФ у сироватці крові;
- раннє ураження великих суглобів;
- рання поява ревматоїдних вісцеропатій;
- рання поява ревматоїдних вузликів і кістково-хрящової деструкції;
- персистуюча активність захворювання за відсутності ремісії більше року;
- погана переносимість базових засобів;
- наявність HLA-DR4 і HLA-DW4 антигенів.

Приклади формулювання діагнозів:

- Ревматоїдний артрит, серопозитивний варіант (РФ+, АЦЦП+), поліартрит з переважним ураженням проксимальних міжфалангових суглобів кистей і стоп; легень (ревматоїдна хвороба легень, альвеоліт ДН I ст.); периферичної нервової системи (полінейропатія); судин (синдром Рейно); васкуліт, активна фаза, активність III (SDAI26, DAS28 – 5,20), Ro ст. III, ФНС – III ст.
- Ревматоїдний артрит, серонегативний варіант (РФ-, АЦЦП-), поліартрит, активна фаза, активність III ст. (DAS28 > 5,1), Ro ст. II, ФНС II ст.
- Ревматоїдний артрит, серопозитивний варіант, поліартрит з переважним ураженням проксимальних міжфалангових суглобів кистей, променево-зап'ясткових суглобів, активна фаза, активність II ст. (DAS28 – 4,8), з ураженням серця (кардит СН ІІА ФК ІІІ); шкіри (ревматоїдні вузлики); очей (епісклерити); периферичної нервової системи (полінейропатії); синдром Рейно, Ro ст. III, ФНС II ст.

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ

Бережіть своє здоров'я

ЩИРО ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!

Дякую за увагу!



Презентація закінчена

Дякую за увагу