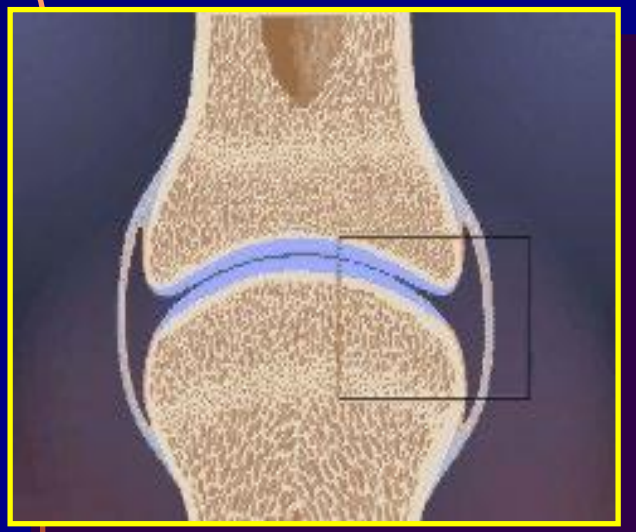
Хронічні запальні захворювання суглобів (ревматоїдний артрит; спондилоартропатії; мікрокристалічні артропатії): критерії діагностики

План лекції

1.Етіологія захворювань
2. Рання діагностика
3 Тактика ведення хворих на всіх етапах надання медичної допомоги

Ревматоїдний артрит



- **Ревматоїдний артрит (РА)** - це хронічне системне аутоімунне запальне захворювання невизначеної етіології, що характеризується симетричним ураженням суглобів.

- Первинно уражається **синовіальна оболонка** суглоба, в якій протікають процеси запалення.

- Синовіальні клітини активно проліферують, утворюючи агресивну грануляційної тканини - **паннус**, яка в процесі росту руйнує кісткову, хрящову тканини і зв'язки, що призводить до деструкцій і деформацій суглоба.

- Зазвичай при РА, крім ураження суглобів, спостерігаються й інші прояви захворювання; в сироватці крові виявляється ревматоїдний фактор, однак **артрит** все ж є головним симптомом хвороби.

Паннус

- Первинний осередок запального процесу при РА локалізована в синовіальній оболонці суглоба
- Синовіальні клітини посилено проліферують, синовіальна оболонка набухає, потовщується, утворює вирости в підлеглі тканини
- Така синовіальна оболонка називається **паннусом**
- Вона має здатність проростати в кісткову і хрящову тканини, приводячи до руйнування структур суглоба
- Протеолітичні ферменти нейтрофілів також сприяють руйнуванню суглобного хряща.

Ревматоїдний артрит. Критерії діагностики

1. Ранкова скутість в суглобах тривалістю не менше 1 години
2. Набряклість (артрит) щонайменше в одній з суглобових зон (проксимальні міжфалангові (ПМФ), п'ястно-фалангових (ПФ) або променезап'ясткових суглобів)
3. Симетричність артриту
4. Підшкірні вузлики
5. Ревматоїдний фактор у сироватці крові
6. Зміни на рентгенограмах кистей і променезап'ясткових суглобів (ерозії або значний суглобової остеопороз в уражених суглобах).

Ревматоїдний артрит. Критерії діагностики

- Таким чином, діагностика РА заснована переважно на клінічних даних.
- Переважна кількість пацієнтів з РА страждають симетричним поліартритом дрібних суглобів кистей (ПМФ, ПФ), променезап'ясткових, а також плюснефалангових суглобів.
- Більш ніж у 85% хворих в сироватці крові знаходять ревматоїдний фактор (титр> 1: 160), і у більшості пацієнтів протягом перших двох років від початку захворювання розвиваються кісткові ерозії дрібних суглобів.

Оцінка якості життя за допомогою анкети EuroQol-5D

1. Ходьба

- Я не відчуваю труднощів при ходьбі - 0
- Я відчуваю труднощі при ходьбі - 1
- Я прикутий до ліжка - 2

2. Самообслуговування

- Без труднощів - 0
- Я відчуваю труднощі при одяганні і / або умовно - 1
- Я не можу самостійно одягатися і / або вмиватися - 2

3. Повсякденне активність

- Я не відчуваю труднощів при виконанні повсякденної роботи - 0
- Я відчуваю невеликі труднощі при виконанні повсякденної роботи - 1
- Я не можу виконувати повсякденну роботу - 2

4. Біль / дискомфорт

- Я не відчуваю ніякого болю / дискомфорту - 0
- Я відчуваю помірну біль / дискомфорт - 1
- Я відчуваю виражений біль / дискомфорт - 2

5. Занепокоєння / депресія

- Я не відчуваю занепокоєння / депресивного стану - 0
- Я помірно неспокійний / перебуваю в стані помірної депресії - 1
- Я дуже стурбований / перебуваю в стані вираженої депресії - 2

Індекс EuroQol-5D у порівнянні з останніми 12 місяцями загальний стан мого здоров'я:

- Покращився
- Практично без змін
- Погіршилася

Прогноз для пацієнтів з РА

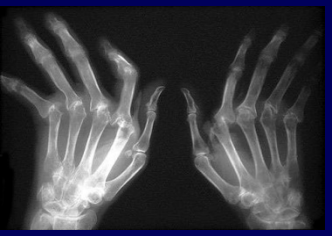
РА - захворювання, яке скорочує тривалість життя і призводить до серйозної інвалідизації хворих.

Майже 50% пацієнтів протягом перших 10 років від початку захворювання стають інвалідами II групи.

Приблизно 33% хворих РА, які працюють до моменту початку захворювання, змушені залишити роботу вже в наступні 5 років. Крім того, в порівнянні з людьми того ж статі і віку, що страждають на РА, смертність хворих РА вище в 2-2,5 рази.

В цілому РА скорочує тривалість життя пацієнтів на 5-10 років.

Активна базисна терапія в перші 3-4 роки захворювання зменшує інвалідизацію на 30%.



Причини підвищення смертності у пацієнтів з РА

- Серцево-судинні захворювання - 42%. Однак їх частота не вище, ніж у загальній популяції
- Інфекції (особливо пневмонії) - 9%. Розвиваються в 5 разів частіше, ніж у загальній популяції
- Рак і лімфопроліферативні захворювання - 14%. Зустрічаються в 5-8 разів частіше, ніж у загальній популяції
- Інші, в тому числі ураження нирок внаслідок амілоїдозу, кровотечі з шлунково-кишкового тракту, викликані терапією НПЗЗ - 4%, безпосередньо ускладнення РА - 5%

Захворювання, при якому ревматоїдний артрит може бути помилково діагностований

1. **Постентероколітіческіе РеА.** Кишкова інфекція в анамнезі, запалення нижніх кінцівок.
2. **Синдром Рейтера.** Поразка суглобів нижніх кінцівок, болі в області кісток п'ят, кон'юктевіт, уретрит.
3. **Артрит при НВК, хвороби Крона.** Поразка великих і середніх суглобів, хребта, шкірні зміни (в тому числі вузлувата еритема).
4. **Артропатія при хворобі Уиппла.** Мігруючий характер полі (оліго) артриту, що вражає великі суглоби.
5. **Анкілозуючийспондиліт.** Поразка суглобів носить асиметричний характер, до процесу залучаються всі відділи хребта, відзначається носійство HLA-B27.
6. **Псоріатічестій артрит.** Поразка дистальних міжфалангових суглобів, наявність псоріазу.
7. **Мікрокристалічна артрити.**

Гострий початок артриту, сильні болі в період атак, наявність кристалів у синовіальній рідині

Як РА тече в старшій віковій групі?

1. **РА втрачає свою агресивність**, менше турбують скутість і набряклість суглобів, проліферативні зміни і анкілозування зберігаються.
2. Можуть бути **більше виражені підвивихи п’ястнофалангових, плюснефалангових** суглобів через наростання атрофії м'язів.
3. Часто виникають вузлики Гебердена внаслідок ускладнення РА вторинним остеоартрозом.
4. Переважає **мінімальна активність** ревматоїдного процесу або помірна з рідкими загостреннями і тривалими ремісіями.
5. Зміни **в крові незначні:** невелике збільшення ШОЕ, немає лейкоцитозу, з крові зникає РФ.
6. Відзначається **менша схильність до деструкції кісткової тканини**. Загострення добре купіруються нестероїдними протизапальними препаратами та амінохінолінові препаратами.

Критерії поганого прогнозу при РА

До несприятливих факторів розвитку РА відносять:

- Молодий вік пацієнта;
- жіноча стать;
- позитивний статус по HLA-DR4 або HLA-DR1;
- поступовий початок хвороби;
- ураження більше 20 суглобів;
- поява кісткових ерозій в перші 2 роки хвороби;
- постійно високий показник ШОЕ, високі титри РФ, ЦЦП;
- підвищена концентрація СРБ в поєднанні з активним синовітом;
- позасуглобні прояви (ревматоїдні вузлики, перикардит, интерстициальное ураження легень, склерит, епісклерит, системний ревматоїдний васкуліт, синдроми Шегрена і Фелти).

Епідеміологія ревматоїдного артрита

- Поширеність захворювання серед представників різних рас однакова
- Жінки хворіють частіше за чоловіків в 3 рази
- Середній вік початку захворювання - 35-45 років
- Хворіє близько 0,5% населення Полтавської області (45 на 10.000)
- Всього в області не менше 8000 пацієнтів з РА
- В цілому по Україні 34 на 10.000 Поширеність захворювання підвищується зі збільшенням вікового показника

Дебют ревматоїдного артрита

- Початок РА зазвичай або підгострий (20%), або поступове (70%), з артритичним больовим синдромом, набряком і скутістю суглобів
- Кількість уражених суглобів збільшується протягом декількох тижнів і навіть місяців
- Приблизно у 10% хворих дебют РА гострий
- У деяких спостерігається лише періодичні епізоди відновлення симптоматики, які потім переростають в хронічне захворювання
- «Симетричність поразки суглобів» означає поразку однойменних суглобів з обох сторін. При РА в процес втягується весь суглоб повністю, на відміну від остеоартрозу, коли страждають тільки ті ділянки, які найбільше піддаються механічним навантаженням

Симптоматика РА може бути систематизирована наступним чином:

Загальні проявлення РА

- Лихоманка
- Анемія
- Втрата ваги
- Атрофія м'язів
- Остеопороз
- Лімфаденопатія

Системні проявлення РА

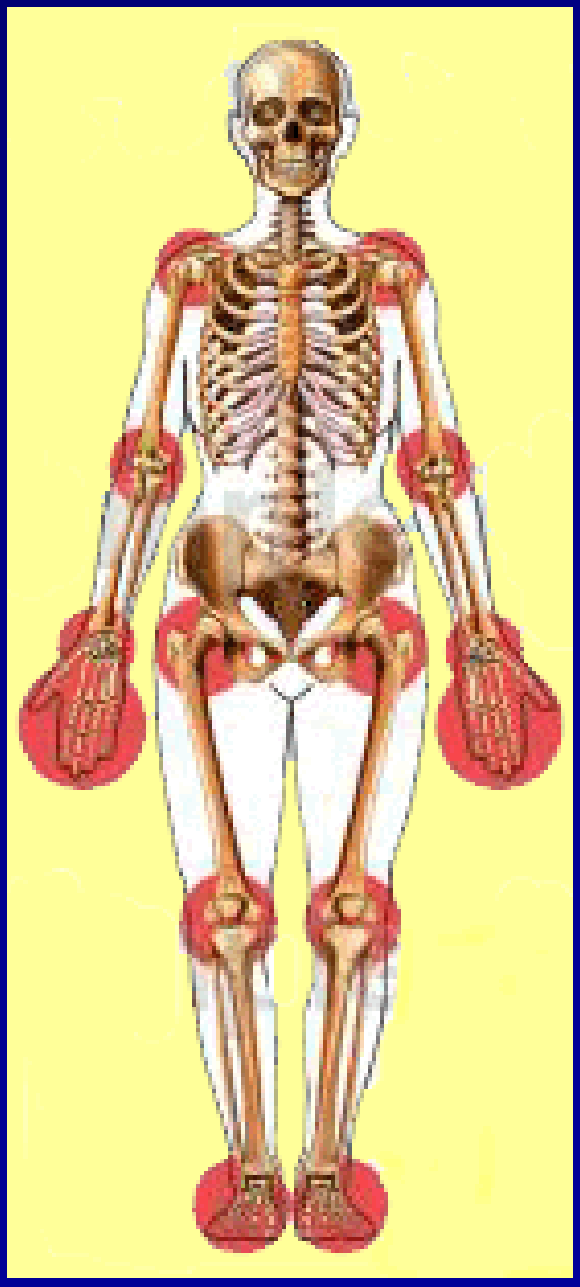
- Ревматоїдні вузлики
- Васкуліт
- Плеврит
- Фіброзуючий альвеоліт
- Перикардит
- Гломерулонефрит
- Епісклерит, склерит
- Синдром Фелти
- Синдром Шегрена

Позасуглобові прояви РА

Загальні	Легеневі	Шкірні
Лихоманка Лімфоденопатія Зниження маси тіла Слабкість	Плеврит Інтерстиціальний фіброз Облітеруючий бронхіоліт Артеріїт	Пальмарна еритема Підшкірні вузлики Васкулит
Серцево-судинні	**Очні**	**Нервово-м'язові**
Перикардит Міокардит Васкуліт коронарних судин Вузлики на клапанах серця	Епісклерит склерит Вузлики на судинній оболонці і сітківці	Защемлення нервів Периферична нейропатія Множинний мононеврит
Гістологічні	**Інші**	
Синдром Фелті Лімфоми	Синдром Шегрена Амілоідоз	

Суглоби, що найчастіше, вражаються при РА

Суглобові зони	%
Пястно-фалангові	90-95
Променевозап'ястні	80-90
Проксимальні міжфалангові	65-90
Колінні	60-80
Плюснефалангові	50-90
Плечові	50-60
Гомілковостопні	50-80
Шийний відділ хребта	40-50
Тазостегнові	40-50
Ліктьові	40-50
Скронево-щелепні	20-30



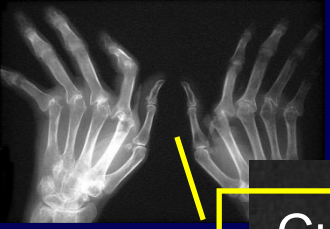
Суглоби, що найчастіше, вражаються при РА

- Для ранньої стадії хвороби характерне ураження п'ястно-фалангових, **проксимальних** міжфалангових, променезап'ясткових і плюснефалангових суглобів.
- Великі суглоби втягуються в процес пізніше. На початку захворювання можливий розвиток олигоартрита (запалення 2-4 суглобів), який протягом декількох тижнів або місяців поступово переходить в поліартрит з симетричним пошкодженням суглобів.
- Поразка тораколюмбального відділу хребта, крижово-клубового зчленування або дистальних міжфалангових суглобів для РА **нехарактерно**.
- При ураженні крижово-клубового зчленування слід підозрювати серонегативном спондилоартропатии. Залучення до процесу дистальних міжфалангових суглобів типово для артриту при псоріазі, а поразка поперекового відділу хребта і дистальних міжфалангових суглобів спостерігається, як правило, при остеоартрозі.

Характерні деформації кистей рук при РА

- **Веретеноподібна припухлість** - синовит проксимальних міжфалангових суглобів
- **Деформація типу «бутоньєрки»** (петлиці) - стійке згинання проксимального міжфалангового суглоба та розгинання дистального міжфалангового суглоба, викликані слабкістю центральних волокон сухожилля розгинача і зміщення бічних волокон цього разгибателя в долонну сторону.
- **Деформація типу "лебединої шиї"** - розвинулася за рахунок стійкого скорочення м'язів-згиначів п'ястно-фалангових суглобів їх контрактури, а також переразгибание в проксимальних міжфалангових і згинання в дистальних міжфалангових суглобах.
- **Ульнарная девіація** пальців з неповними вивихами в п'ястно-фалангових суглобах.

Рентгенологічні признаки РА



Симетричні деформації

Періартікулярний остеопороз

Порушення конгруентності суглобових поверхонь

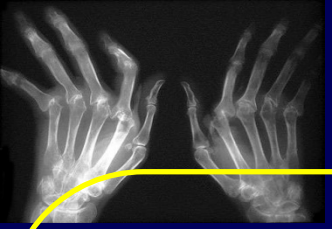
Набряк м'яких тканин

Звуження внутрішньосуглобової щілини

Крайові ерозії

РА або остеоартроз?

Ознака	РА	Остеоартроз
Остеосклероз	+	++++
Остеофіти	+	++++
Остеопороз	+++	0
Симетричність	+++	+
Ерозії	+++	0
Субхондральні порожнини	++	++
Звуження суглобової щілини	+++	+++



Ревматоїдний фактор у пацієнтів з РА

Ревматоїдний фактор

РФ - це аутоантитіла до Fc-фрагменту IgG. РФ може належати до будь-якого ізотипу (IgM, IgG, IgA, IgE), але всі вони сприймають IgG в якості антигену. Передбачається, що РФ виробляються в організмі людини з метою видалення імунних комплексів, що циркулюють в крові. Комплекс «Ig-G -РФ" не фагоцитируется, а відкладається в переваскулярних просторі, викликаючи цитотоксические реакції, які призводять до виникнення запалення.

Норма РФ - 0-14 МЕ/мл или 0-10 ЕД/мл

Ревматоїдний фактор

Таким чином, при багатьох захворюваннях, в основі яких лежить хронічне запалення, в сироватці крові виявляється РФ. Приблизно 70% хворих РА мають РФ на самому початку захворювання і ще 10-15% (всього 85%) стають РФ-позитивними в перші 2 роки від початку захворювання. Наявність РФ привертає до більш важкого перебігу захворювання з позасуглобовими проявами (підшкірні вузлики) і підвищеної летальності.

Захворювання супроводжуються появою в крові РФ (CHRONIC)

- CH (Chronic disease) – хронічні захворювання (особливо печінки і легенів)
- R (Rheimatoid arthritis) - ревматоїдний артрит (РФ визначається у 80-85% хворих)
- O (Other) – інші ревматичні хвороби: ВКВ (15-35%), ССД (20-30%), СЗСТ (50-60%), Синдром Шегрена (75-95%), поліміозит (5-10%), саркоїдоз (15%)
- N (Neoplasmas) – новоутворення, особливо після проведення променевої та хіміотерапії
- I (Infections) – інфекції: інфекційний ендокардит, СНІД, мононуклеоз, паразитарні, вірусні, бактеріальні (в т.ч. туберкульоз)
- C (Cryoglobulinemia) – кріоглобулінемія (49-100%).
- Причиною вироблення РФ є хронічна імунна стимуляція

Антитіла до CDC - сучасна діагностика РА

- Антитіла до циклічного цитрулініовмісного пептиду (CDC) є новим і дуже специфічним маркером в RA. Антитіла до CDC відносяться в основному до класу IgG, а їх специфіка в RA становить близько 97%. Вони виявляються на дуже ранніх стадіях захворювання і мають велике значення. У пацієнтів з антитілами до CDC розвивається значно більш виражене пошкодження суглобів, ніж у пацієнтів, які не мають антитіл до CDC. Антитіла до CDC мають більш високу специфіку в порівнянні з Російською Федерацією (антиКХП: 97%, РФ: 63%) з такою ж чутливістю (анти-CDC: 80%, РФ: 79%).

Норма ACDC - до 17 Е/мл

- Діагностичне значення антитіл до CDC можна виявити за 14-15 років до появи перших симптомів РА; Високий титр антитіл до КПК корелює з руйнівними змінами хрящової тканини.
- Виявлення антитіл до CDC є предиктором ймовірного агресивного перебігу хвороби РА, особливо у серонегативних пацієнтів.

Ще одним сучасним лабораторним критерієм для РА-діагностики є хрящово-олігометричний матричний білок (НМР). УМП діагностують для визначення ступеня руйнування хрящів. Одночасне визначення НМР та інших маркерів запалення в поєднанні з клінічними проявами дає можливість розрізняти клінічні групи пацієнтів:

Пацієнти з важким руйнуванням хрящів і нормальним запаленням;

Пацієнти з незначними пошкодженнями хрящів і вираженими змінами рівня запалення.

! НВ: Профільний клінічний протокол діагностики та лікування РА - Наказ МОЗ No 676

- Доведено, що у більшості пацієнтів, які не мають симптомів, характерних для КПП, ревматоїдний артрит розвивається протягом декількох років після серологічного дослідження.
- Особливості матеріалу для дослідження: сироватка на антитілах до циклічного цитрулін пептиду не допускає замерзання, тому тривалий термін зберігання матеріалу неможливий. З огляду на відносно високу вартість аналізу і необхідність встановити для постановки 8-9 зразків, попередню фіксацію хворих, коли збирається потрібна кількість хворих, їх кликують на забір крові, аналіз роблять протягом 2-3 днів.

Ревматоїдний васкуліт

Судинний васкуліт шкіри
- Дигітальный артериїт
- Капилярити
- Сітчате ліведо

Полінейропатія

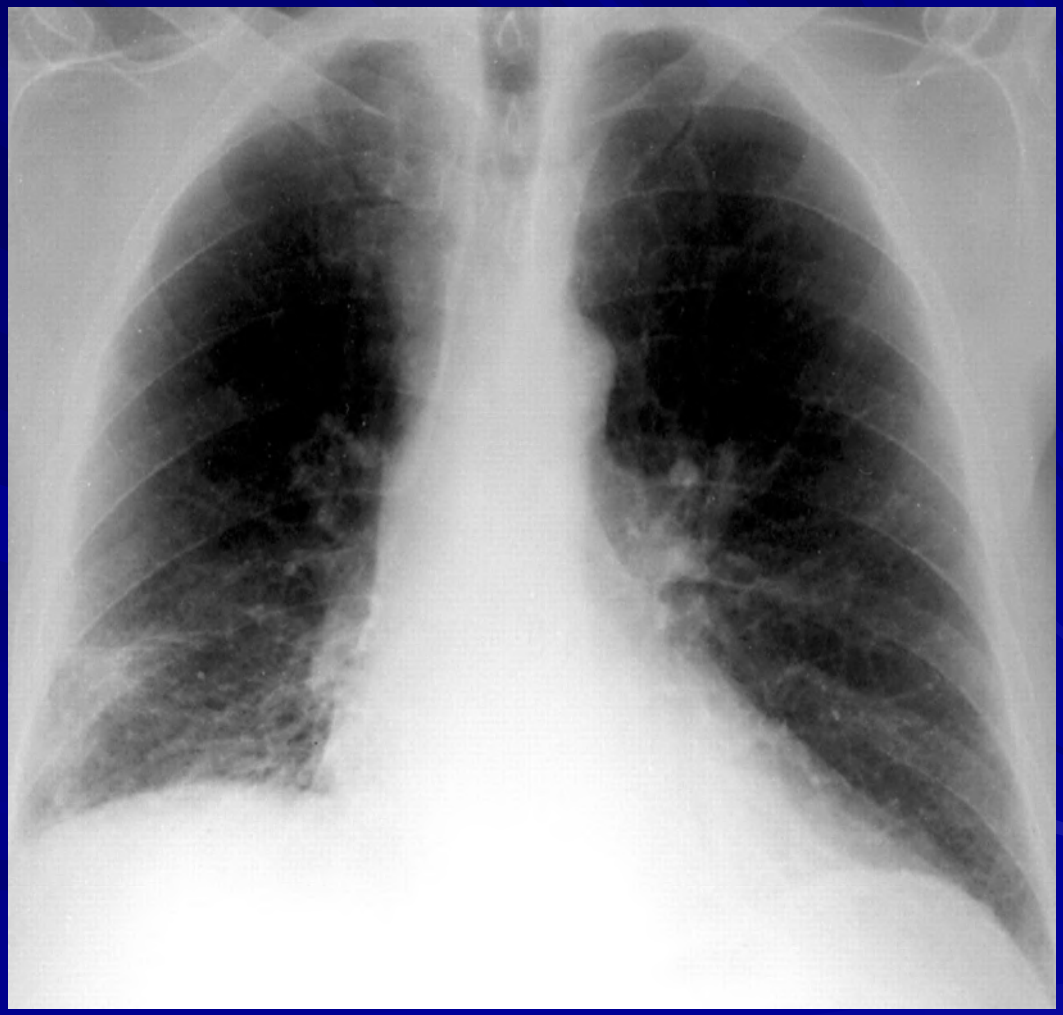
Синдром Рейно

Ураження внутрішніх органів(нирки, серце, легені)

Васкуліт сітчатки

Фіброзизуючий альвеоліт (дифузний інтерстиціальний легеневий фіброз)

- При звичайних рентгенограмах характерні зміни відбуваються в 1-5% хворих на РА



Перикардит

- Частота виявлення перикардиту в ехокардіографії досягає 30%.
- Лише 2-4% хворих на перикардит супроводжуються клінічною сомптоматиками і менше 0,5% показують ознаки порушень кровообігу.
- Ексудати зазвичай збільшують вміст білка і лактатдегідрогенази, знижують рівень глюкози.

Перикардит

- Частота перикардиту в ехокардіографії становить 30%.
- Втрачають 2-4% недуг при перикардиті, що супроводжуються сомптомії, і менше 0,5% від прояву ознак кровопролиття.
- Ексудай називають велику в клітині, лактатдегідрогеназі, нижню глюкозу.

Гломерулонефрит

- Це найпоширеніший варіант патології нирок в РА.
- При дослідженні біоптатів нирок у хворих з ознаками патології нирок мезангіальний гломерулонефрит виявляється у 35-60% (амілоїдоз - у 20-30%).
- Гломерулонефрит в РА має доброякісний перебіг і, на відміну від амілоїдозу, не призводить до розвитку ниркової недостатності.

Єпісклерит, склерит

- Спостерігається місцевий біль і почервоніння очей

Ревматоїдні вузлики у пацієнтів з РА

- Ревматоїдні вузлики - це підшкірні вузлики, гістологічно представлені областю фібриноїдного некрозу, оточені областю витягнутих гістоцитів ("palisade") і шаром клітин сполучної тканини
- на периферії вузла ■ вони виникають у 20-35 % хворих на РА,
- зазвичай РФ-позитивний і з важким перебігом хвороби
- типова локалізація - ліктьовий суглоб і поверхня передпліччя; вони також зустрічаються поблизу інших суглобів і в місцях тиску
- вузли часто з'являються під час загострення хвороби і зникають в міру поліпшення стану

Ревматоїдні вузлики

Локалізація: лікоть, пальці, ахіллове сухожилля, шкіра голови, внутрішні органи

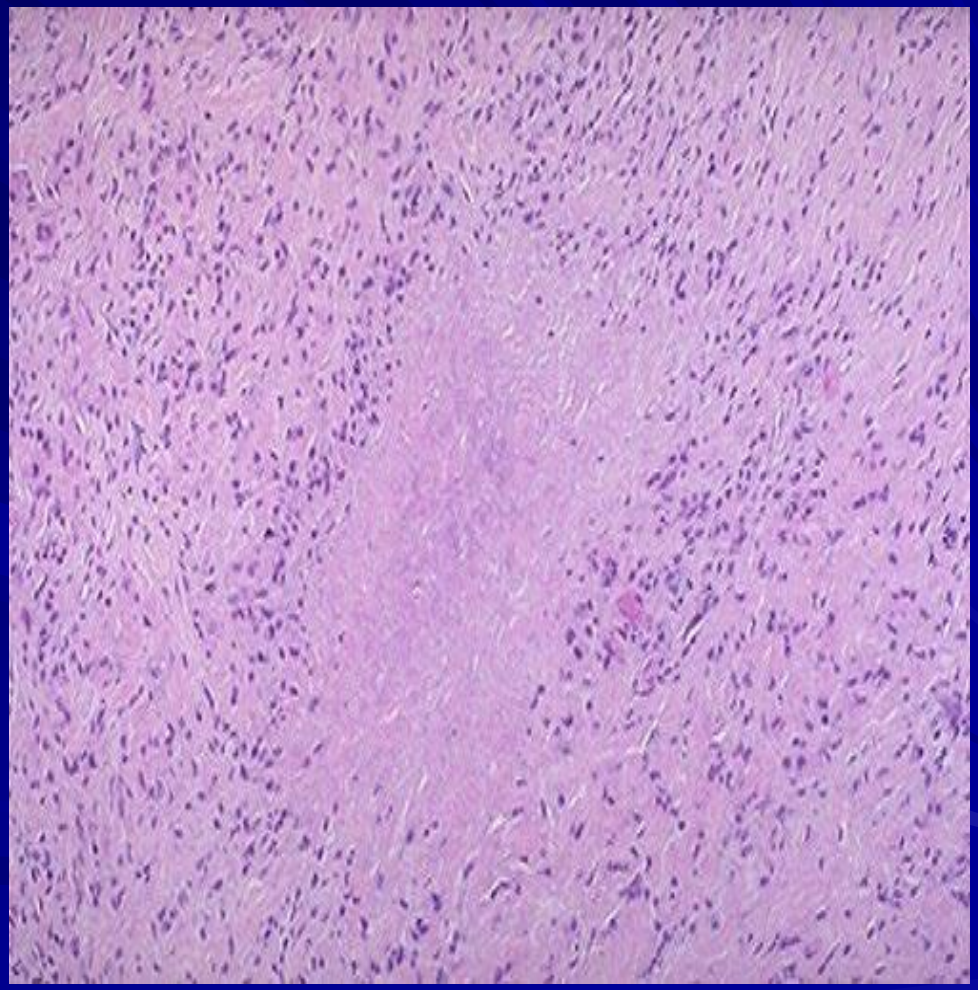
Ревматоїдні вузлики в легенях

- Безсимптомні
- Розміри 1-8 см
- Розташовані в основному на периферії

Ревматоїдні вузлики

Морфологія:

очаг фибриноїдного некрозу, оточені палісад-подібними макрофагами, лімфоцитами, клітинами плазми



Ранній розвиток атеросклерозу судин при ревматоїдному артриті

- З урахуванням концепції запального характеру атеросклерозу доведено взаємозв'язок між атеросклеротичним ураженням і аутоімунним механізмом, що лежить в основі патогенезу РА.
- Протягом 10-15 років від початку захворювання серцево-судинні ускладнення розвиваються у більш ніж третини пацієнтів з РА. Через 20 років від початку хвороби від серцево-судинної патології помирає 30-40% хворих на РА.
- Доведено роль гіпертонії, інсулінорезистентності та дисліпідемії у розвитку ранніх проявів атеросклерозу у хворих на РА

- Хронічна активація імунної відповіді у пацієнтів РА створює всі умови для гіперпродуктивності прозапальних цитокінів і відносної недостатності синтезу протизапальних медіаторів, що в кінцевому підсумку є цим дисбалансом, є розвиток атеросклеотичних судинних пошкоджень.

Рання діагностика атеросклеротичних судинних уражень в РА

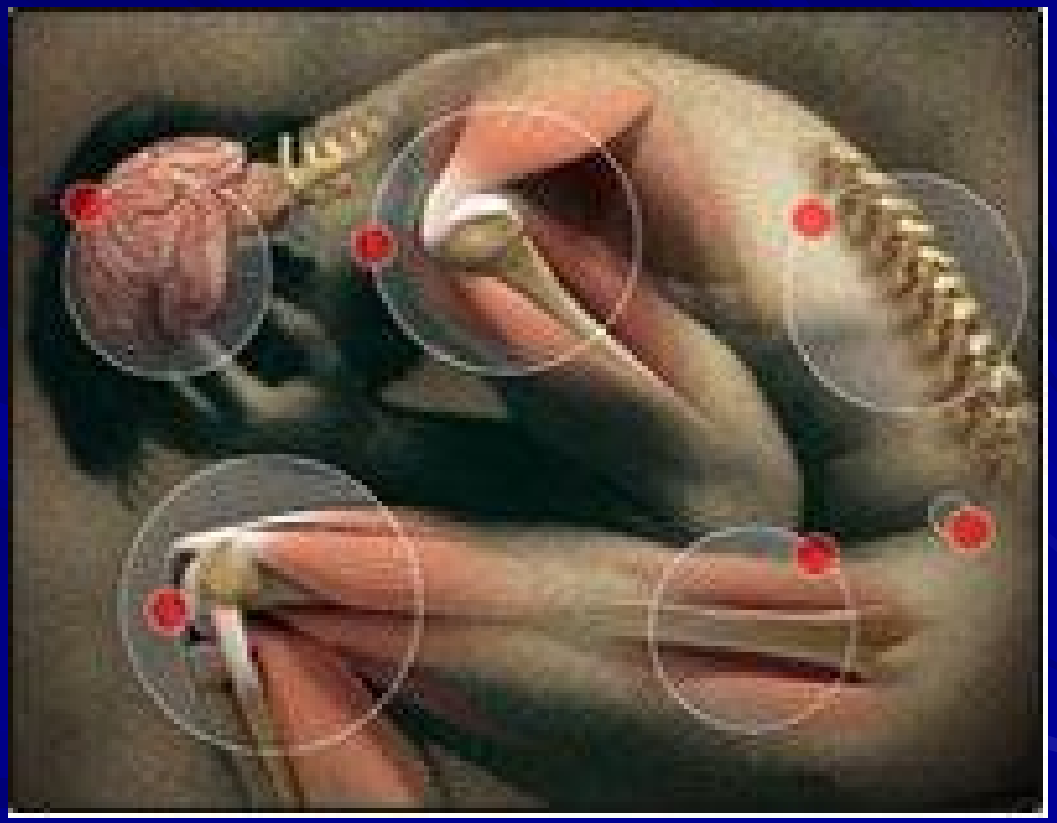
- Доплерографія каротидів для визначення товщини комплексу інтимо-медіа (КІМ). Він в кілька разів товщі, ніж у здорових осіб;
- Запальні маркери
- Визначення рівня С-реактивного білка;
- Швидкість просідання еритроцитів;
- Ревматоїдний фактор.

Профілактика серцево-судинних (атеросклеротичних) ускладнень в РА

1) оцінити загальний серцево-судинний ризик (артрит суглобів, деформація, підшкірні вузлики, СОЕ, СРП, РФ, ХЛА-ДР1, кумулятивна доза гормонів, товщина комплексу інтимно-медійних (СМІ);
2) супутні захворювання (артеріальна гіпертензія, інсулінорезистентність, дисліпідемія);
3) раціональне призначення потенційно небезпечних препаратів (глюкокортикостероїди, НПЗ, базова терапія).

Ускладнення РА

- Амілоїдоз
- Остеонекроз
- Вторинний остеоартроз
- Тунельні синдроми



У чому складність ранньої діагностики РА

- Патологія імунної системи і доклінічні прояви розвиваються за кілька місяців (або років) до появи явних ознак РА. Навіть у «умовно здорових» пацієнтів (які потім розвивають ревматоїдний артрит) імунологічні зміни характерні для РА (збільшення РФ, CDC, CRP) з'являються задовго до перших клінічних симптомів захворювання.
- Симптоми раннього РА часто не є специфічними, а загальноприйняті критерії РА не відповідають ранній діагностиці РА.

У чому складність ранньої діагностики РА

- Необхідні спеціальні знання та навички при інтерпретації лабораторних (імунних) тестів, які не є професійно обізнаними у сімейних лікарів.
- Період часу, коли терапія модифікованими хворобами препаратами може ефективно знизити прогресування пошкодження суглобів досить короткий: 2-3 місяці від початку захворювання

NB!

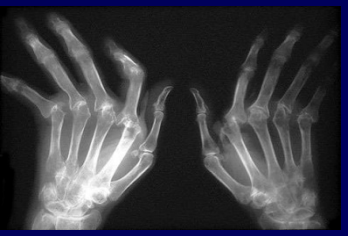
- Основним завданням сімейних лікарів є рання діагностика синовіту (гіпертермія суглобів, набряк, біль, втрата функції, ранкова скутість);
- Виявлення ранніх системних проявів запалення;
- Іноді біль при стисненні п'ястка-фаланга або п'ястка - фалангові суглоби є однією з надійних ранніх ознак РА.

NB! ВАЖЛИВО!

- Головною причиною неблагоприятного прогнозу перебігу РА - тривалий період від початку перших неспецефічних ознак захворювання (що має стати причиною звернення пацієнта до сімейного лікаря), до надання спеціалізованої допомоги на вторинному та вищому медичному рівні (ревматолог).

Синдром Фелти у пацієнтів з РА

- Тріада Фелті включає ревматоїдний артрит, спленомегалію і лейкопенію. Синдром Фелті розвивається у РФ-позитивних пацієнтів з ревматоїдними вузликами та іншими неординарними проявами.
- Майже всі пацієнти мають HLA-DR4. Кількість білих кров'яних клітин, особливо нейтрофіл, зменшується (< 2000/mm3).
- Основними ускладненнями синдрому Фелті є з'єднання інфекції і хронічні, погано оброблені виразки гомілки.
- Важкі інфекційні ускладнення виникають при нейтропенії < 100/мм3. Можливий і поява тромбоцитопенії.
- Іноді показана сплектомія. Навіть після сплектомії інфекція і лейкопенія можуть зберігатися.



Важкий перебіг і несприятливий прогноз

Генералізований поліартрит з ураженням великих і малих суглобів (всього більше 10-20 суглобів).

- екстраординарні прояви хвороби, особливо вузлики і васкуліт.
- постійне прискорення ЦЄ або підвищена концентрація С-реактивного білка в поєднанні з активним синовітом.
- присутності Російської Федерації.
- Виявлення кісткової ерозії на рентгенівських знімках протягом перших двох років хвороби.
- Наявність HLA-DR4.
- Здоров'я вище одного пункту в анкеті оцінки здоров'я.

Синдром Стілла

Цей синдром виникає у віці 16-35 років (88%) і відповідає синдрому Стілла у дітей. Тригерний фактор - насоглойська інфекція. Про можливу інфекційну етіологію даного варіанту РА свідчить виявлення антитіл до вірусів краснухи, коксакі, свинки, а також мікоплазми, адерсіні. Синдром:

- висока температура;
- висипання на шкірі;
- лімфадеропатія;
- спленомегали;
- міокардит;
- перикардит.

Основні клінічні прояви синдрому Стілла

1. *Лихоманка.* Ремітуючий, переривчастий, септичний, не піддається малим дозам ХК, НПЗП, антибіотикам.
2. *Шкірні прояви.* Плямистий або плямистий ексантем жовтувато-червоного (або світло-рожевого) забарвлення з блідим центром на тулубі і кінцівках, багатоформний. Опади максимальні на висоті лихоманки, підсилені натиранням шкіри під впливом тепла. Артралгія і міалгія з'являються одночасно з висипом або пізніше.

3. *Особливості синдрому суглоба. На 1-му році синдром суглобів переривчастий, вражає 3-4 суглоби, ексудаливні явища зберігаються 5-7 днів і піддаються повному зворотному розвитку. У 1/3 пацієнтів на будь-якій стадії артрит приймає хронічний характер з руйнуванням кісток і анкілозним.*

4. *Частіше зустрічаються наступні суглоби:*

-променезап'ясткові;

- зап'ястно-п'ясткові;

- плечові;

-тазостегнові.

- *Проксимальні міжфалаганні суглоби неушкоджені.*

5. *Анкилозирование.* В первые 2 года развивается анкилозирование суставов запястья без стадии эрозирования.
6. *Поражение позвоночника.* Вовлекается шейный отдел с ограничением подвижности, выпрямлением шейного лордоза, сужением межпозвоночных промежутков, обызвествлением, развитием анкилоза.
7. *Сакроилеит.* Рентгенологические признаки имеются у 5-7% больных без клинических проявлений.
8. *Поражение других органов.* Болезни предшествуют боль в горле, гиперемия слизистой глотки. Отмечается увеличение регионарных лимфатических узлов, печени и селезенки, экссудативный перикардит, плеврит, острый мезаденит (боли в животе в острый период), иногда перитонит.

9. *Відносно рідкісні ураження: пневмонія, (інтерстетал), міокардит, гломерулонефрит, інтерстеттальний нефрит, амілоїдоз нирок.*

10. Рідкісні прояви включають алопецію, гемолітарну анемію, тромбоцитопенічну пурпуру, синдром ДВС, синдром Сьогрена, некротичний лімфаденіт (синдром Кікучі), підшкірні вузлики, легеневий фіброз, гостру крововилив, ЦНС (енцефаліт), запалення очних яблук, катаракти.

11. *Лабораторні зміни*:
-нейтрофильный лейкоцитоз (10- 55 тис. в 1мкл);
-тромбоцитоз (рідко);
-повышение ШОЕ до 40 мм/година і більше;
- анемія;
-диспротеинемия, гіпоальбумінемія;
-повышение в крові СРБ, серомукоїду,
- α – глобулінів, активність АЛТ, АСТ;
- возможна протеїнурія і мікрогематурія.

Методи лікування

Головне завдання - зупинити біль і не допустити подальшого прогресування хвороби.
До препаратів першої лінії відносяться НПЗП, глюкокортикостероїди.
До препаратів другої лінії відносяться: основні препарати (їх призначення повинно відбутися відразу після остаточного діагнозу): солі золота, циклоспорини, сульфозаліни, амінхінолінові препарати (делагіл; плаквеніл, немард (гідроксихлорохін сульфат), метотрексат, леглуноїд (Арава) *«біологічні агенти»:* абатасепт, адалімумаб, інфліксимаб (Ремікcімід), рітуксимаб і ін.

НПВП - механізм дії грунтований на пригнобленні продукції медіаторів запалення.

ГК - протизапальний ефект пов'язаний із здатністю зменшувати проникність клітинних мембран, що перешкоджає виходу з клітин протеолетических ферментів і інших біологічно активних речовин.

"Стандартні": диклофенак (ортофен, вольтерен), бруфен, пироксикам, дексалгин.

"Нові препарати": флугалин, ревмон, мелоксикам, сургам та ін. прийнятніше призначення ретардных форм : метиндол - ретард, вольтерен - ретард.

Всі «стандартні» НПЗП мають побічні ефекти: гастропатію і ураження інших частин кишечника в результаті пригнічення синтезу простогландинів, які мають фізіологічну захисну дію.

Необхідно одночасно призначати препарати, що захищають слизову оболонку шлунково-кишкового тракту (омоз, ланзан, фаотідин, місопростол і ін.)

«Новий» клас НПЗП - селективні інгібітори КОКС - 2 - знижує ризик виникнення побічних ефектів від шлунково-кишкового тракту.

Важливо відзначити, що селективні інгібітори СОХ - 2 пригнічують синтез ферментів, які ламають хрящової тканини, що дає можливість приймати літніх пацієнтів, які мають остеоартрит.

Німесил 200 мг 2 р. на добу (ніз, німолид, апоніл).

Міндульг (мелокс) 7,5 - 15 мг/добу.

Найзилат (амтолметин гуацил) 600 мг - перший неселективний НПВП з гастропр отекторным, антисекреторним і антиоксид антним ефектом для тривалої терапії РА і остеоартрозу.

Зінаксін (Zinaxin)

Фармакологічна дія:

Зінаксін - лікарський засіб на основі рослинної сировини, що застосовується в лікуванні остеоартриту для купірування больового синдрому і полегшення відчуття скутості уражених суглобів.

Дія Зінаксіна пов'язана з можливістю діючих речовин блокувати патологічну циклооксигеназу і чинника некрозу пухлини - альфа.

Використання технологій LipoCap

- Всмоктування відбувається в тонкій кишці шляхом пасивної абсорбції при контакті ліпідних міцел з клітинною мембраною вій кишкового епітелію, звідки препарат транспортується в лімфатичну судину, далі - в грудну лімфатичну протоку і потрапляє в кровоносне русло, уникаючи ефекту першого проходження через печінку.

Мовекс

- Мовекс Актів

- Калію диклофенак 50 мг
- Глюкозамина сульфат 500 мг
- Хондроитина сульфат натрію 400мг

Показання:

Лікування захворювань опорно-рухового апарату, що супроводжуються ознаками запалення, болем, дегенеративно-запальними змінами хрящової тканини суглобів і хребта, зменшенням рухливості суглобів. Остеоартрити, періартрити, ревматоїдний артрит, травми (для прискорення утворення кісткового мозоля), посттравматичне запалення (у наслідку розтягування, ударів)

Мовекс Комфорт

- Мовекс Комфорт

- Глюкозаміна сульфат 500 мг
- Хондроітіна сульфат натрия 400 мг

Показання:

Остеоартроз (у тому числі артроз колінного і тазостегнового суглобів, міжхребетного остеохондроз, спондилоартроз). Хондромаляція надколінка, плечовий для лопатки періартрит, переломи, стани, що супроводжуються дегенеративно-дистрофічними змінами тканин суглобового хряща.

Базисна терапія (що "повільно діють") - засоби захворювання (припинення руйнування суглобового хряща і кістки), що модифікують перебіг.

Препарати золота (використовувалося ще в давнину - при лікуванні туберкульозу і сифілісу). Ауранофин - 6 мг в добу. Добову дозу підвищують до 9 мг (3 мг 3 рази в добу). Побічні ефекти: "золотий дерматит", ураження нирок і очей, анемія.

Д-пеницилламин - руйнує в крові ЦВК. ↓ РФ, ↓ рівня Ig. A.G.M). 250 мг/день.

Побічні ефекти: тромбоцитопенія, шкірні висипання та ін., втрата смакових відчуттів, ураження нирок.

Препарати аминохинолинового ряду (при невисокій активності) : Делагіл - 250 мг/день, плаквеніл - 200 мг/день.

Побічні ефекти: шкірний висип, посветление волос, лейкопенія, переферические нейропатії, ушкодження сітківки очей і рогівки.

Цитостатичні препарати: Метотрексат, циклофосфан, азатиоприн, лейкеран (хлорбутин). Побічні ефекти: лейкопенія і тромбоцитопенія, зниження опірності до інфекцій (пневмонії, шкірні висипи, оперізувальний лишай (Herpes Zoster)).

Сульфасалазин (салазопиридазин) - призначається при непереносимості вищеперелічених препаратів). 0,5 г х 2 р. в день, в подальшому дозу збільшують до 2 - 3 г в день впродовж 2 тижнів.

Лефлуномид (Арава) - новий базисний препарат. Механізм дії : гальмування ділення Т-лімфоцитів і пригноблення синтезу клітинами біологічно активних речовин, які підтримують запальний процес. 100 мг одноразові впродовж 3-х днів, підтримувальна доза - по 20 мг/добу. Дія починається через 4-6 тижнів після початку прийому. Приймати необхідно тривало: місяцями і роками.

Метотрексат – золотой стандарт базисної терапії

- Препаратом вибору при базисній терапії є Метотрексат (МТ). МТ є основним препаратом при проведенні базисної терапії. Біодоступність при пероральному прийомі (7,5-15 мг) нижча, ніж при інфузійній терапії.

Метотрексат

- Терапію переважно розпочинати з інфузійної терапії в дозі 100мг в тиждень з переходом на пероральний прийом. МТ з обережністю призначають пацієнтам з нирковою недостатністю, важким ураженням легенів. Токсичність і ефективність можна оцінювати вже через 4 тижні від початку прийому.

Методжект

Нині розроблений Метотрексат для самостійного підшкірного введення - МЕТОДЖЕКТ - готовий шприц з розчином препарату в дозуваннях 7,5; 10; 15; 20 і 25 мг, застосування якого дозволяє зменшити стунь побічної дії цитостатичної речовини

Методжект

- МЕТОДЖЕКТ підвищує комплайенс, оскільки з його допомогою хворі можуть самостійно робити ін'єкції Методжект.
- Біодоступність перорального Методжекта складає тільки 2/3 парентеральна, особливо на високих дозах.
- Парентеральний Методжект викликає менше побічних ефектів з боку ШКТ, чим пероральна форма.
- Методжект включений в протокол поєднаного призначення з імунобіологічними препаратами.

Для зменшення вираженості побічних ефектів Метотрексату рекомендують:

виключити прийом алкоголю і продуктів, що містять кофеїн;

після прийому Метотрексату приймати фолієву кислоту (5-15 мг/нед);

не приймати сульфаніламіди, виключити прийом ацетилсаліцилової кислоти;

- використати НПВП короткої дії;
- в день прийому Метотрексату замінювати їх ГК в низьких дозах;
- зменшувати дозу НПВП до і після прийому Метотрексату;
- перейти на парентеральне введення Метотрексату або методжекта.
- У випадках розвитку гострих гематологічних побічних ефектів Метотрексату рекомендують прийом фолієвої кислоти по 15 мг кожні 6 годин (всього 2-8 доз).

Біологічні агенти

Моноклональні антитіла (МАТ) - це антитіла (АТ), вироблені в лабораторних у мовах і які мають здатність зв’язуватися з конкретними антигенами (АГ).

Мишам вводять АГ з людських ракових клітин Після цього беруться вироблені АТ і сполуча ють їх з раковою мієломною клітиною. Виходя ть клітини гібридоми.

Кожна гібридома (клітинна лінія) шляхом діле ння робить ідентичні клони, які називаються МАТ.

Моноклональні антитіла (МАТ) - це антитіла (АТ), вироблені в лабораторних умовах і які мають здатність связыватся з конкретними антигенами (АГ).

Мишам вводять АГ з людських ракових клітин. Після цього беруться выробатынные АТ і сполучають їх з раковою мієломною клітиною. Виходять клітини гібридоми.

Кожна гібридома (клітинна лінія) шляхом ділення робить ідентичні клони, які називаються МАТ.

Ступінь розподілу базисних препаратів по ефективності

1. *Найефективніші БПП:*

метотрексат (призначається протягом 3-5 років),

золоті препарати для внутрішньом'язового введення,

сульфасалазин,

лефлуномід,

інфліксимаб

2. *Помірно ефективні БПП: амінхінолінові препарати (делагіл, іммард).*

3. *Слабоефективна БПП: препарати золота для прийому всередину.*

Антицитокінова терапія:
«біологічні агенти»

«Ремікейд» - є спеціально сконструйованими генно-інженерними моноклональними антитілами, які блокують найбільш агресивну біологічну субстанцію, - чинник некрозу пухлини - альфа.

Вводять внутрішньовенно краплинно; впродовж першого року лікування потрібно 9 введень по 200 мг внутрішньовенно краплинно; повторні введення - через 2 і 6 тижнів після введення першої дози, а потім кожні 8 тижнів.

"Ремікейд" протипоказаний хворим РА з важкими інфекційними ускладненнями (сепсис, абсцес, туберкульоз).

Побічні ефекти Інфликсимаба

- Найчастіше вражалися органи дихання, а також шкіра і її придатки. Причини переривання лікування - задишка, кропив'янка і головний біль, а також интеркурентные інфекції.

Ускладнення терапії інфликсимабом

- У усіх пацієнтів до початку лікування інфліксимабом і вже одержуючих лікування цим препаратом слід провести шкірну туберкулиновую пробу (реакцію Манту) і рентгенологічне дослідження легенів.
- У пацієнтів, вже одержуючих інфліксимаб, внаслідок імуносупресії можливий "неправдиво-негативний" результат шкірної проби. За цими пацієнтами рекомендується ретельне клінічне спостереження і динамічне рентгенологічне дослідження легенів.
- За наявності негативної шкірної проби дослідження слід повторити через тиждень. При негативному результаті повторної наявності можливе призначення інфликсима

Ускладнення терапії інфликсимабомом

- При появі ознак вірусної або бактерійної інфекції (наприклад, сечових шляхів або бронхіту), а також розвитку застійної серцевої недостатності лікування інфліксимабом має бути припинене. У пацієнтів, що перенесли на тлі лікування інфліксимабом сепсис або опортуністичні інфекції, повторне призначення інфліксимабу протипоказане. Таким чином, навіть попри те, що застосування інфліксимабу потенційно може асоціюватися з важкими інфекціями, препарат істотно безпечніший, ніж переважна більшість "стандартних" базисних протизапальних препаратів, включаючи Метотрексат і лефлюномід.

Адалімумаб (Хуміра)

- Хуміра - інгибитор фактора некроза пухлини (ФНО), нейтралізє біологічні ефекты ФНО, блокується його взаємодія з р55 і р75 рецептора ми ФНО на поверхні клітини.

ФНО - це природний цитокін, що бере участь у фізіологічних запальних і і мунних реакціях організму. ФНО відіг рає важливу роль в розвитку запален ня і руйнуванні суглобових тканин.

р-р д/ин. 40 мг/0,8 мл шприц, в компл. с салфетками

Цена – 8 500 грн. (2018 год)

ХУМІРА, розчин (HUMIRA)

Клініко-фармакологічна група:

Селективний імунодепресанти. Моноклінальние антитіла до ФНО

Показання :

- Активний ревматоїдний артрит (в режимі монотерапії або в комбінації з метотрексатом або іншими базисними протизапальними препаратами).
- Активний псоріатичний артрит;
- Активний анкілозуючийспондиліт;

ХУМІРА, розчин (HUMIRA)

Клініко-фармакологічна група Селективний імунодепресанти.
Моноклінальние антитіла до ФНО

Показання до застосування:

- **Хвороба Крона (середньою та тяжкого ступеня) при неадекватній відповіді на тради-ційну терапію.**
- **Хронічний псоріаз.**
- **Ювенільний ідіопатичний артрит у пацієнтів від 13 до 17 років в режимі монотерапії або в комбінації з метотрексатом**

ХУМІРА (HUMIRA)

Побічні ефекти:

Розвиток бактеріальних, вірусних, паразитарних та інших опортуністичних інфекцій.

Великий ризик розвитку активного туберкульозу або активації латентного туберкульозу.

Застосування

- Рекомендована доза становить 40 мг 1 раз на 2 тижні підшкірно. Під час терапії Хумірою можна продовжувати застосовувати метотрексат, ГКС, анальгетики і інші нестероїдні протизапальні засоби або інші хвороба-модифікують противоревматические препарати. При монотерапії адалімумаб (без метотрексату) може виникнути необхідність у підвищенні частоти введення препарату до 40 мг 1 раз на тиждень п / к. Рекомендовані ділянки для самостійного введення - поверхня стегон і живота. Місця ін'єкцій слід постійно змінювати.

Мабтера (Ритуксімаб)

13 000 грн

31 000 грн

38 000 грн

Мабтера - перший МАТ, схвалений для застосування в онкології. Це химерне АТ, що має варіабельний мишачий і постійний людський ділянку. Дія препарату спрямована на лізис В-клітин.

Рітуксімаб (Мабтера)

- Рітуксімаб -моноклональних антитіл миші / людини, що специфічно зв'язується з трансмембраним антигеном CD20.
- Число В-клітин в периферійній крові після першого введення препарату знижується нижче норми і починає відновлюватися у через 6 міс., Досягаючи нормальних значень через 9-12 міс. після завершення терапії.

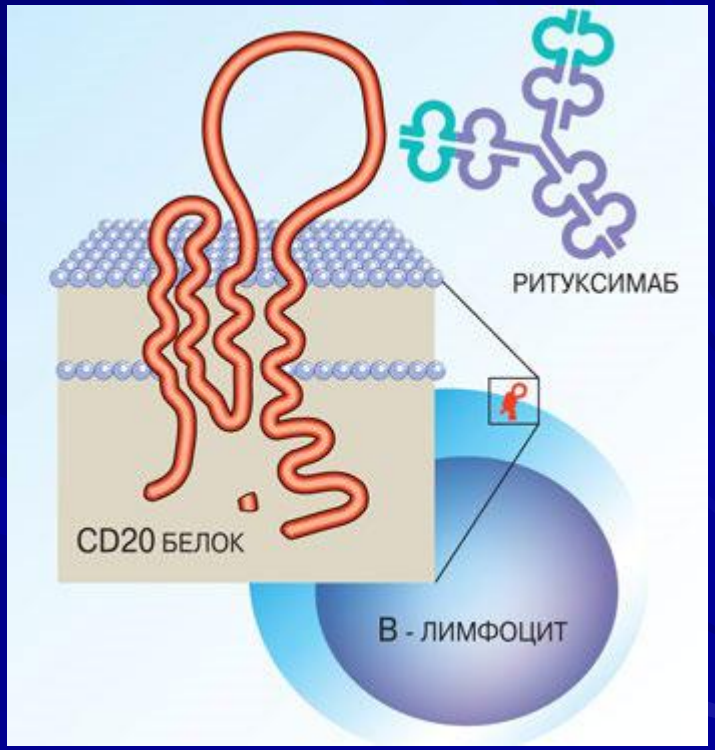


Схема лікування при РА:

1000 мг (2 флакона по 50 мл) 2 дні поспіль шляхом в / в інфузії. Потім через 2 тижні в тій же дозі і за тією ж схемою.

Через 6 місяців лікування повторюють.

Перед початком інфузії рекомендується ввести антигістамінний препарат або вводять 100 мг метилпреднізолону за 30 хвилин до інфузії.

Побічні ефекти:

Гемолітична анемія, тромбоцитопенія, інфекції дихальних шляхів, порушення згортання, підвищена нервозність. Тривале застосування Мабтери провокує виснаження пулу В-лімфоцитів.

Особливі вказівки

- Одночасний прийом Метотрексату не впливає на фармакокінетику Мабтеры у пацієнтів з ревматоїдним артритом.
- Мабтеру вводять під ретельним спостереженням онколога, гематолога або ревматолога за наявності необхідних умов для проведення реанімаційних заходів.
- Розвиток інфузійних реакцій може бути обумовлений вивільненням цитокінів і/або інших медіаторів. Премедикація глюкортикостероидами в/в значно знижує частоту і тяжкість інфузійних реакцій.
- У більшості випадків інфузійні реакції легені або середньому ступеню тяжкості. Інфузійні реакції зникають після уповільнення або переривання введення Мабтеры і медикаментозній терапії (засобів антипіретиків, антигістамінних і, іноді, кисню, внутрішньовенного введення 0.9аствора натрію хлориду, бронходилататоров і при необхідності глюкокортикостероїдів).

Особливі вказівки

- У зв'язку з можливістю розвитку анафілактичною реакцією при в/у введенні білкових препаратів необхідно мати засоби для їх купірування: адреналін, антигістамінні і кортикостероїдні препарати.
- В процесі інфузії потрібно ретельне спостереження за пацієнтами з серцево-судинними захворюваннями в анамнезі у зв'язку з можливістю розвитку стенокардії або аритмії (трепетання і фібриляція передсердя), серцевої недостатності або інфаркту міокарду.
- Інфекції. У зв'язку з можливим збільшенням ризику інфекційних ускладнень. Мабтеру не слід призначати пацієнтам з гострою інфекцією або вираженим імунодефіцитом. Слід дотримуватися обережності при призначенні Мабтеры у пацієнтів з хронічною інфекцією.

Актемра (Тоцилізумаб)

Тоцилізумаб (Актемра)

- Актемра -перший лікарський засіб на основі моноклональних антитіл, інгібірувальних рецептори до интерлейкину- 6 і ФНО.

Застосування:

Препарат вводять 1 раз в 4 тижні в/в краплинно в дозі 8 мг/кг в течію як мінімум 1 ч.

Концентрат для розчину для інфузій:

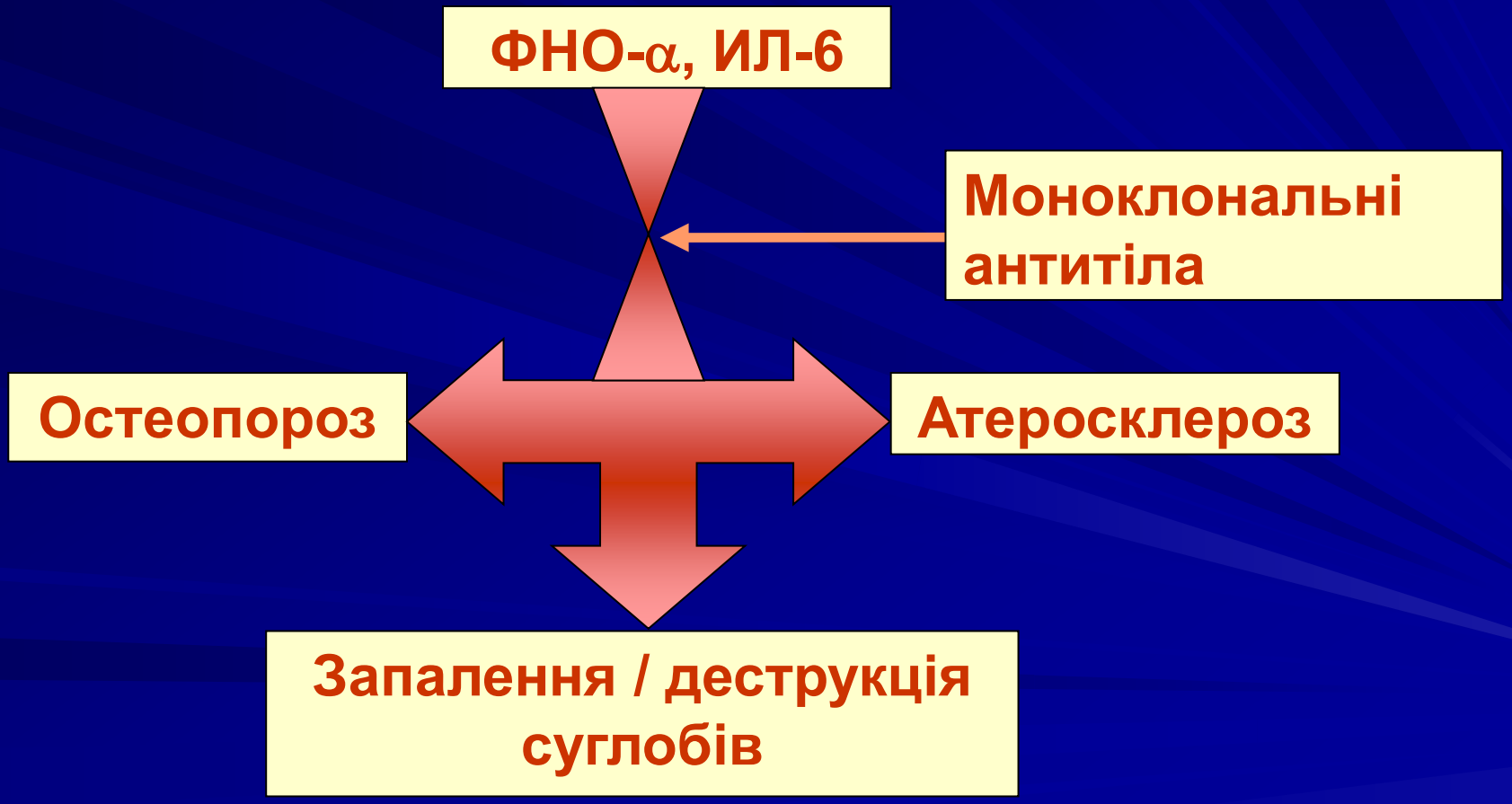
- *80 мг/4 мл фл.,*
- *200 мг/10 мл фл.,*
- *400 мг/20 мл фл.*

Актемра добре себе зарекомендувала для лікування ювенільного активного ревматоїдного артриту (особливо инвалидизирующая форма). Проте, Національний інститут здоров'я і якості медичної допомоги Великобританії (NICE) не рекомендує використати Актемру, якщо хвороба реагує на лікування Метотрексатом.

Побічні ефекти

- Інфекції: інфекції верхніх дихальних шляхів; флегмона, інфекції, викликані Herpes simplex типу 1 і Herpes zoster.
- З боку шлунково-кишкового тракту: виразки слизової оболонки порожнини рота, гастрит; стоматит, виразка шлунка.
- З боку центральної нервової системи: головний біль, запаморочення.
- З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія.
- З боку дихальної системи: кашель, задишка.
- З боку органу зору: кон'юнктивіт.
- З боку шкіри і підшкірної клітковини: висип, свербіж, кропив'янка. Загальні порушення: набряки, збільшення маси тіла.

Потенційні переваги моноклональних антитіл в порівнянні зі «стандартними» базисними протизапальними препаратами



У комплексній терапії використовують еферентні методи «очищення» крові: плазмаферез, гемосорбція та ін.

Дієтичне харчування: в зв'язку з втратою м'язової маси рекомендується їжа, багата на білки: птах, риба, яловичина, крупи, соєві боби.
Обмеження: жирна їжа, цукор, сіль, алкоголь.

Профілактика остеопорозу у хворих РА

Препарати, що стимулюють кісткоутво-рення: - Фториди (натрію фторид) - Анаболічні стероїди - Иприфлавон - осеїн **Препарати**, що пригнічують резорбцію кістки (антирезорбентів): - Кальцій - Вітамін D і його метаболіти - Кальцитонин - Біфосфонати (кислота метідроновая) - Анаболічні стероїди (станозол) - замісна гормональна терапія (естрогени, прогестагени).

Вторинна профілактика остеопороза

- ✓ Вживання кальцію з їжею (мінімум 1200 мг / сут.), Вживаючи до 1,5 л. рідини / сут.
- ✓ Вітамін D (мінімум 800 МО / добу)
- ✓ Білок (1-1,2 г / мг / сут.
- ✓ Не зловживати NaCl (сіль), так як надлишок натрію збільшує екскрецію Ca ++ з сечею.

Третинна профілактика

Патогенетична терапія:

- Корекція дефіциту кальцію і вітаміну D
- Корекція остеопенічного синдрому.

Добова доза елементарного Са ++ для пацієнтів з верифікованим діагнозом ОП і для пацієнтів у віці ≥ 65 років повинна бути 1000-1500 мг і 800 мг vit D.

Препарати, що застосовуються для профілактики і лікування ОП

поділяються на такі групи:

- Забезпечують позитивний кальцієвий баланс (кальцій, вітамін D)
- Переважна резорбцію кісткової тканини (естроген, кальцитонін, біофосфанати)
- Стимулюють утворення кісткової тканини (похідні фтору, анаболічні стероїди, паратиреоїдного гормон)
- Препарати, що поліпшують якість кісткової тканини (біофосфанати, метаболіти vit D)

Биофосфанаты (БФ) на сьогодні є препаратами першої лінії в лікуванні і профілактиці ОП.

Механізм дії : інгібірування остеобластов, яке уповільнює остеолизис (руйнування тканин кістки).

До БФ відносяться:

- Золендронат
- Бондронат (для лікування ОП у жінок в період менопаузи)
- Алендроновая кислота (постклімактеричний синдром і сенільний ОП)

Ускладнення БФ

- Токсична дія на нирки
- Гіпокальціємія - як осложненіепрі Введення БФ в вену
- остеонекроз щелепи
- Підвищення частоти переломовшецкі стегна при прийомі золендроната
- Підвищений ризик фібриляції передсердь
- Диспепсичні явища, дисфагія
- Ерозії стравоходу

Золедронова кислота - препарат, зареєстрований в Україні.

Застосування - 1 раз в рік в дозі 5 мг.

Пацієнтам, які застосовують більш 3 місяців ГК в дозі більше 5 мг / сут.

Біофосфанати (БФ) на сьогодні є препаратами першої лінії в лікуванні і профілактиці ОП.

Механізм дії : інгібірування остеобластов, яке уповільнює остеолизис (руйнування тканин кістки).

- Скільки кальцію в продуктах:
- Тверді сири - від 750 до 1100 мг.
- Сир - 150-180 мг.
- Кефір - 120-170 мг.
- Молоко - 121 мг.

Скільки кальцію треба нашому організму щодня:

- Діти і молоді люди до 24 років - 1200 мг.
- Чоловіки після 24 років - 1000 мг.
- Жінки від 24 років до настання менопаузи - 1000 мг
- Жінки під час вагітності і годування грудьми - 1600 мг.
- Жінки після настання менопаузи - 1500мг.

- NB !
  Стегнова кістка вертикально витримує н авантаження в 1,5 тон, а
  велика гомілкова кістка -
  1,8 тон, майже в 20 разів більше ваги л юдини.

  Якщо людини на 1 рік позбавити рухлив ості, за цей час скелет втратить 50 своїй міцності.

Контрольні запитання

1.Етіологія захворювань
2. Рання діагностика
3 Тактика ведення хворих на всіх етапах надання медичної допомоги

Дякую за увагу !