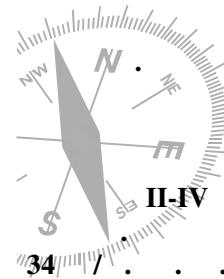


Ревматоидный артрит: критерии диагноза и принципы современной терапии

• • • • •

2

10



.34 , , , ,
5-6 , :
3- , .
8 , / 5 .
10 .
=98

2011

Динамика первичной заболеваемости и возраста начала РА в Японии

- Численность пациентов, у которых развивался РА в 2002-2003 гг., 2007-2008 гг. и 2012-2013 гг., составила соответственно 536, 812 и 1864 на 100 000 населения. Средний возраст в начале РА значительно увеличился с 55,8 лет в 2002-2003 годах и 57 лет в 2007-2008 годах до 59,9 лет в 2012-2013 годах. Пиковый возраст переместился с возрастной группы 50-59 лет в 2002-2003 годах в возрастную группу 60-69 лет в 2012-2013 годах. Не было очевидной разницы в возрасте в РА у мужчин и женщин РА. Примечательно, что в период 2002-2003 годов распространенность РА была значительно выше в возрастной группе 50-59 лет, чем в возрастных группах 30-39 и 40-49 лет, даже с учетом изменений в возрастном составе населения в целом.

The age at onset of rheumatoid arthritis is increasing in Japan: a nationwide database study
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/1756-185X.12998>

Estimates of the prevalence of and current..... DOI 10.3109/14397595.2013.854059
Nobuyuki Miyasaka. Inflammation and Regeneration Vol.31 No.1 January 2011

Эпидемиология

- Распространённость в популяции составляет 0,5-1,5%
- Среди лиц моложе 35 лет - 0,38%
- В возрасте 55 лет и старше - 1,4%
- Соотношение мужчин и женщин составляет в среднем 1:(2,5-3)
- Высокая частота развития РА у близких родственников (I степени родства) больных-3,5%, особенно у лиц женского пола (5,1%)

Определение

Ревматоидный артрит - аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным воспалительным поражением внутренних органов

Классификация (APP, 2007г.)

*- КОД по МКБ-10

1. Основной диагноз
 - ◎ Серопозитивный ревматоидный артрит (M05.8)*.
 - ◎ Серонегативный ревматоидный артрит (M06.0)*.
 - ◎ Особые клинические формы РА:
синдром Фелти (M05.0)*;
болезнь Стилла, развившаяся у взрослых (M06.1)*.
 - ◎ Вероятный ревматоидный артрит (M05.9, M06.4, M06.9)*.

2. Клиническая стадия

- ◎ Очень ранняя стадия: длительность болезни < 6 мес.
- ◎ Ранняя стадия: длительность болезни 6 мес-1 год.
- ◎ Развёрнутая стадия: длительность болезни > 1 года при наличии типичной симптоматики ревматоидного артрита.
- ◎ Поздняя стадия: длительность болезни 2 года и более + выраженная деструкция мелких (III-IV рентгенологическая стадия) и крупных суставов, наличие осложнений.

9

Классификация (APP, 2007г.) – продолжение

3. Степень активности болезни
 - ◎ 0 = ремиссия (DAS28 * < 2,6)
 - ◎ I = низкая (DAS28 = 2,6 - 3,2)
 - ◎ II = средняя (DAS28 = 3,3 - 5,1)
 - ◎ III= высокая (DAS28 > 5,1)

DAS28 *- индекс, применяемый для оценки активности болезни

$$DAS28 = 0,56x\sqrt{(ЧБС28)} + 0,28x(ЧПС28) + 0,7x \ln(\text{СОЭ}) = 0,014 \times \text{ОСЗП}$$

4. Внесуставные (системные) признаки

- ◎ Ревматоидные узелки.
- ◎ Кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-ангит).
- ◎ Нейропатия (мононеврит, полинейропатия).
- ◎ Плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной).
- ◎ Сухой синдром
- ◎ Поражение глаз (склерит, эписклерит, васкулит сетчатки)

10

5. Инструментальная характеристика (развёрнутая характеристика рентгенологических стадий)

Классификация (APP, 2007г.) – продолжение

- ◎ Наличие или отсутствие эрозий [по данным рентгенографии , магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвукового исследования (УЗИ)]:
 - неэрозивный;
 - эрозивный.
- ◎ Рентгенологическая стадия (по Штейнбрекеру):
I стадия - околосуставной остеопороз (небольшой околосуставной остеопороз. Единичные кистовидные просветления костной ткани. Незначительное сужение суставных щелей в отдельных суставах).
II стадия - остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии (умеренный или выраженный околосуставной остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей).
III стадия - признаки предыдущей стадии + множественные эрозии + подвывихи в суставах (умеренный или выраженный околосуставной остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Множественные (5 и более) эрозии суставных поверхностей. Множественные выраженные деформации костей. Подвывихи и вывихи суставов).
IV стадия - признаки предыдущей стадии + костный анкилоз (умеренный или выраженный околосуставной (распространённый) остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Множественные эрозии костей и суставных поверхностей. Множественные выраженные деформации костей. Подвывихи и вывихи суставов. Единичные (множественные) костные анкилозы. Субхондральный остеосклероз. Остеофиты на краях суставных поверхностей).

11

Классификация (APP, 2007г.) – продолжение

6. Дополнительная иммунологическая характеристика – антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (анти-ЦЦП)

- ◎ Анти-ЦЦП – присутствуют (+)
- ◎ Анти-ЦЦП – отсутствуют (-)

7. Функциональный класс (ФК)

- ◎ I – полностью сохранены возможности самообслуживания (одевание, принятие пищи, уход за собой и т.д.), занятием непрофессиональной (элементы отдыха, досуга, занятия спортом и др. с учётом пола и возраста) и профессиональной (работа, учёба, ведение домашнего хозяйства для домработников, с учётом пола и возраста) деятельностью.
- ◎ II – сохранены возможности самообслуживания, занятием непрофессиональной деятельностью, ограничены возможности занятием профессиональной деятельностью.
- ◎ III - сохранены возможности самообслуживания, ограничены возможности занятием непрофессиональной и профессиональной деятельностью.
- ◎ IV - ограничены возможности самообслуживания, занятием непрофессиональной и профессиональной деятельностью.

12

Классификация
(APP, 2007г.) –
продолжение

8. Осложнения

- ◎ Вторичный системный амилоидоз
- ◎ Вторичный артроз
- ◎ Остеопороз (системный)
- ◎ Остеонекроз
- ◎ Туннельные синдромы (синдром карпального канала, синдромы сдавления локтевого, большеберцового нервов)
- ◎ Подвыvих в атланто-аксиальном суставе, в т.ч. с миелопатией, нестабильность шейного отдела позвоночника
- ◎ Атеросклероз

13

Примеры
формулировки
клинического
диагноза

- ◎ Серопозитивный ревматоидный артрит (M05.8), развернутая стадия, активность II, с системными проявлениями (ревматоидные узелки), эрозивный (рентгенологическая стадия II), анти-ЦЦП (-), ФК II.
- ◎ Серонегативный ревматоидный артрит (M06.0), ранняя стадия, активность III, неэрозивный (рентгенологическая стадия I), анти-ЦЦП (+), ФК I.
- ◎ Серопозитивный ревматоидный артрит (M05.8), поздняя стадия, активность II, с системными проявлениями (ревматоидные узелки, дигитальный артериит), эрозивный (рентгенологическая стадия III), анти-ЦЦП (не исследованы), ФК III, осложнения - синдром карпального канала справа, вторичный амилоидоз с поражением почек.
- ◎ Вероятный серонегативный ревматоидный артрит (M06.9), ранняя стадия, активность II, неэрозивный (рентгенологическая стадия I), анти-ЦЦП (+), ФК I.

14

Клиническая картина

Варианты дебюта РА

- ◎ Симметричный полиартрит МСК* с постепенным (месяцы) нарастанием боли и скованности
- ◎ Острый полиартрит (раннее появление РФ в крови) с преимущественным поражением МСКС**, выраженной УС***
- ◎ Моно- или олигоартрит коленных или плечевых суставов с последующим быстрым вовлечением МСКС
- ◎ Острый моноартрит КС**** по типу септического или микрокристаллического артрита

Варианты течения РА

- ◎ Длительная спонтанная клиническая ремиссия (<10% случаев)
- ◎ Интерmittирующее течение (15-30% случаев). Периодическая полная или частичная ремиссия (спонтанная или индуцированная лечением), сменяющаяся обострением с вовлечением в процесс ранее не поражённых суставов

15

Клиническая картина (продолжение)

Варианты дебюта РА

- ◎ Острый олиго- или полиартрит с системными явлениями (фебрильная лихорадка, лимфаденопатия, гепатосplenомегалия). Чаще у молодых пациентов (по типу болезни Стилла взрослых)
- ◎ Палиндромный ревматизм. Рецидивирующие атаки острого симметричного полиартрита МСК, реже - локтевых и коленных суставов (до нескольких часов или дней) с последующим полным выздоровлением
- ◎ Рецидивирующий бурсит и теносиновит обычно лучезапястных суставов

Варианты течения РА

- ◎ Прогрессирующее течение (60-75% сл.). Нарастает деструкция суставов, отмечают поражение новых суставов, развитие внесуставных (системных) проявлений.
- ◎ Быстро прогрессирующее течение (10-20%сл.). Активность заболевания постоянно высокая, наблюдают тяжёлые внесуставные (системные) проявления.

16

Клиническая картина (продолжение)

Варианты дебюта РА

- Острый полиартрит у лиц пожилого возраста с множественным поражением МС и КС, выраженными болями, диффузным отёком и ограничением подвижности суставов - «RS3PE-синдром» (remitting seronegative symmetric synovitis with pitting edema – ремиттирующий серонегативный симметричный синовит с подушкообразным отёком).
 - Генерализованная миальгия, скованность, депрессия, двусторонний синдром запястного канала, похудание. Обычно наблюдают в пожилом возрасте. Напоминает ревматическую полимиалгию. Появление характерных клинических признаков РА отмечают позднее.

МСК*-мелкие суставы кистей

МСК - мелкие суставы кистей

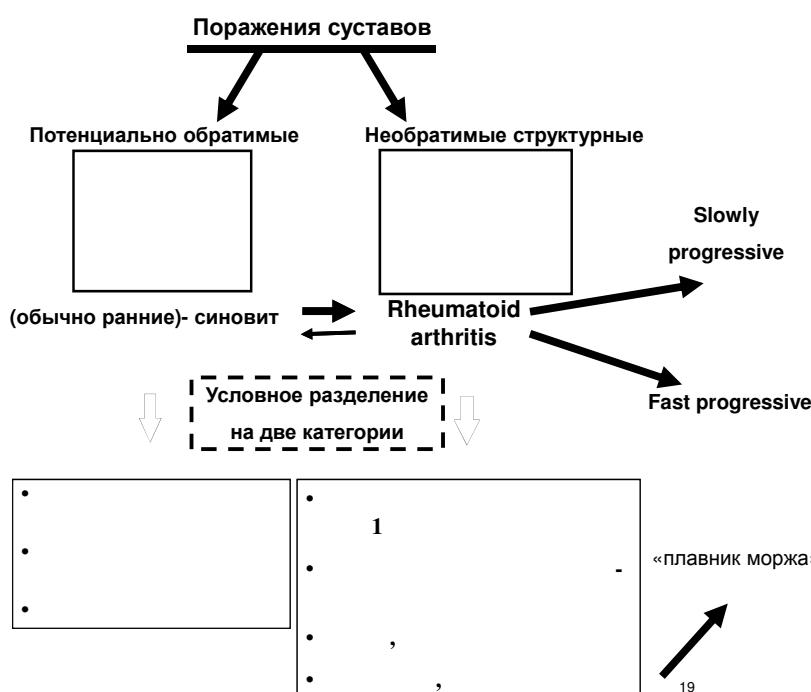
**МКБ - мелкие суставы кис
УС***- утренняя скованность**

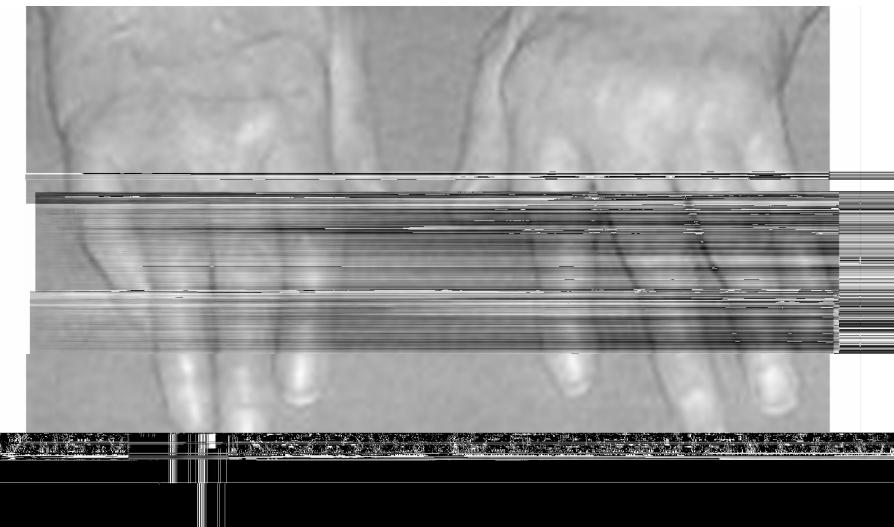
КС**-крупные суставы**

17

Утренняя скованность является диагностически значимой, если ее продолжительность составляет более одного часа.

- ◎ Одной из причин развития утренней скованности является нарушение нормального ритма выработки гормонов надпочечников, со смещением пика их продукции на более поздний период суток
 - ◎ аккумуляция цитокинов в отечной жидкости воспаленных суставов во время сна





;

◎ « »

,

,

;

◎ « » ,

-

;

22

◎ « » ;

;

❖ ()

)

◎ ,

•

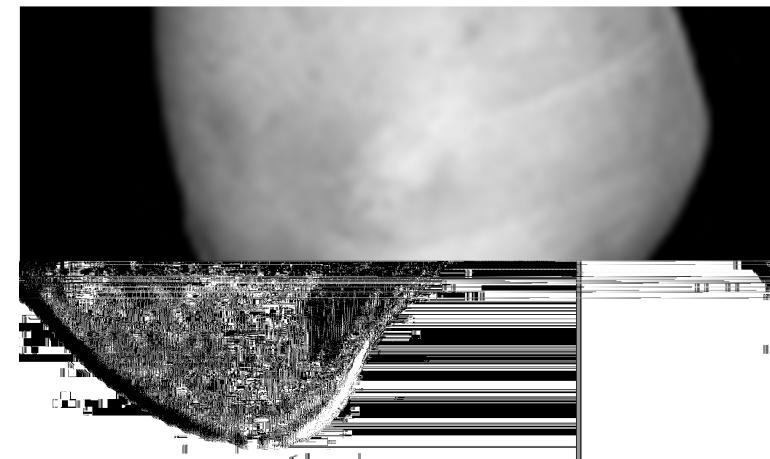
◎ - ,

Внесуставные системные проявления

- **Ревматоидные узелки** считают типичным проявлением РА (у 30% длительно болеющих), редко обнаруживают на ранней стадии; выявляют через 3-5 лет от начала заболевания
- **Васкулит** - в основе его возникновения лежит воспаление сосудистого русла- панартериит. Чаще наблюдается у ♂, у па-циентов с высокими титрами РФ, выраженным эрозивными изменениями в суставах, ревматоидными узелками и другими системными проявлениями РА. Характерные признаки: дигитальный артериит, изъязвления кожи (включая гангренозную пиодермию), периферическая невропатия, артериит внутренних органов (сердца, лёгких, кишечника, почек), пальпируемая пурпурा.
- **Поражения лёгких** - наиболее частые внесуставные проявления РА (у 10-20% пациентов в дебюте болезни), обычно возникает в первые 5 лет от начала заболевания. В процесс могут быть вовлечены все анатомические отделы лёгких.

25

Ревматоидный узелок



26

Поражения лёгких при РА

- Первичные поражения**
- Заболевания плевры: плеврит; фиброз плевры.
 - Заболевания дыхательных путей: крико-аритеноидный артрит; бронхэкстазы; фолликулярный бронхиолит; облитерирующий бронхиолит; диффузный панбронхиолит.
 - Интерстициальные заболевания лёгких: интерстициальная пневмония (обычна, неспецифическая, организованная, лимфоцитарная); острая зозинофильная пневмония; диффузное повреждение альвеол; апикальное фибробуллёзное заболевание; амилоидоз; ревматоидные узлы
 - Сосудистые заболевания лёгких лёгочная гипертензия; васкулит; диффузные альвеолярные геморрагии с капилляритами.

Вторичные поражения

- Оппортунистические инфекции: легочный туберкулёт; атипичная микобактериальная инфекция; ноккардиоз; аспергиллёт; цитомегаловирусный пневмонит
- Токсические поражения лёгких в результате лечения: метотрексатом; солями золота; пеницилламином; сульфасалазином.
- Поражения лёгких в результате действия ингибиторов ФНО- α (увеличение риска развития туберкулёза и других оппортунистических инфекций)

27

Внесуставные системные проявления

- **Поражение сердца** включают: перикардит, миокардит, эндокардит, коронарный артериит, гранулематозный аортит. Характерное проявление РА- раннее ускоренное развитие атеросклероза и его осложнений: острого ИМ и инсульта
- **Миозит** с очагами некроза мышечных волокон, повышением уровня КФК, трансамина
- **Поражения почек** – 1. наиболее частой причиной является вторичный амилоидоз (реактивный, связанный с воспалением, АА-амилоидоз), характерный для пациентов с большой длительностью заболевания (7-10 лет и более) при высокой активности процесса, в результате системного отложения сывороточного амилоидного белка А (SAA- serum amyloid A protein). 2. Мембранный и мембранный-пролиферативный гломерулонефрит на фоне высокой активности РА (следовая протеинурия, микрогематурия)
- **Поражение глаз** - эписклерит, склерит, особенно характерно развитие сухого кератоконъюнктивита (синдром Шегрена).

28

Развитие внесуставных проявлений - васкулит, плеврит, перикардит, синдром Фелти, периферическая невропатия, поражение глаз, гломерулонефрит - являются фактором риска летального исхода, в первую очередь от кардиоваскулярной патологии

Особые синдромы РА

Синдром Стилла взрослых

(всегда серонегативный по РФ), часто в 20-35 лет

Большие критерии

- 1. Наличие артритов (в дебюте м.б. артралгии, миалгии)
- 2. лихорадка до 39°C (любой формы)
- 3. нестойкая макулопапулёзная, или эритематозная, или розеолёз-ная сыпь на коже спи-ны, передней грудной клетки, плечей
- 4. нейтрофильный лейкоцитоз (от 10 до 20, но может достигать 46-90 x10⁹ (сдвиг до миелоцитов и метамиелоцитов в лейкоцитарной формуле)

Малые критерии

- 1. серозиты
- 2. боли в горле
- 3. нарушение функции печени
- 4. лимфаденопатия
- 5. спленомегалия
- 6. поражение других внутренних органов
- 7. отрицательный РФ и АНФ
- 8. рентгенологические признаки поражения лучезапястных суставов
- 9. отсутствие признаков каких-либо инфекций (вирусных, бактериальных, паразитарных, грибковых), отсутствие микроорганизмов в крови или кристаллов в синовиальной жидкости

Достоверный диагноз синдрома Стилла имеет место при наличии всех 4-х больших критериев

Предположительный диагноз
ставится при обязательном наличии артрита и лихорадки в сочетании с любым одним большим или малым критерием

Синдром Фелти (всегда высоко серопозитивный по IgM РФ)

- ◎ представляет собой сочетание РА с явлениями гиперспленизма (спленомегалия с гранулоцитопенией)
- ◎ отличает скучно выраженный артрит преимущественно суставов кистей в сочетании со спленомегалией
- ◎ Лабораторные признаки: - лейкоцитопения до $1,5-2 \times 10^9$ с нейтропенией до 20-30%;
- очень высокие титры IgM РФ – 1: 2560 и выше - резкое увеличение концентрации IgM - высокий уровень ЦИК (в десятки раз выше N)

33

Исследуемые маркёры могут быть разделены на 4 категории

- ◎ (),
- ◎ , HLA II
- ◎
- ◎ , ;

34

- ◎
- ◎ _____ -

- <5 /
- ◎ (,)

35

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

◎ Анти-ЦЦП (anti-CCP)

новый маркер Ревматоидного Артрита

- Аутоантитела направлены против cyclic citrullinated peptide
- Инновационный параметр
- Чувствительность 60-80 %; Специфичность > 95 %

- 36 -

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АЦЦП ПРИ РА

- ◎ Известно, что воспаление в синовиальной оболочке может начать развиваться задолго до появления первых клинических симптомов заболевания.
- ◎ В крови больных РА за несколько лет до дебюта артрита (вплоть до 10 лет) выявляются серологические тесты, такие как ревматоидный фактор (РФ) и/или антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП)

□

37

()



(). ,

),

,

•

38

()

- a_2 - ,
- - , - ,
- , .



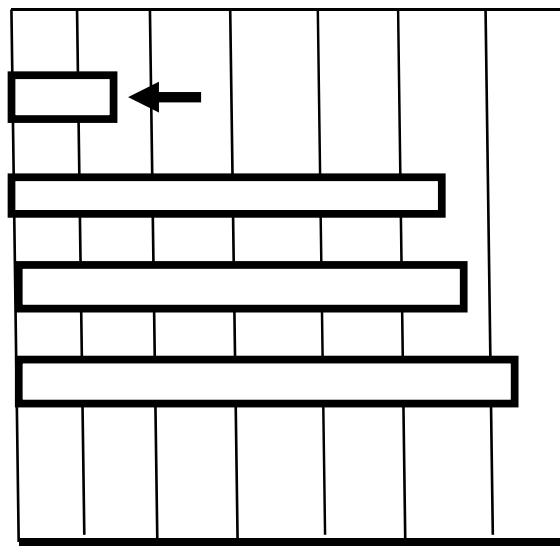
: (50 10%) , , .

39



• ,

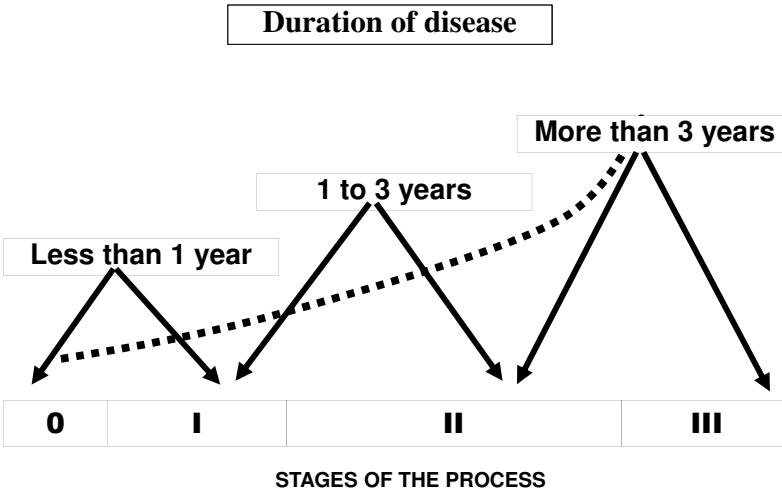
40



41

- ◎ ,
- ,
- ,
- -
- ()

42



43

Диагностические критерии РА (ACR, 1987)

Критерий	Характеристика
1. Утренняя скованность (68%Чув, 65%Спец)	Артрит по утрам в области суставов или околосуставных тканей, сохраняющаяся не менее 1 часа (в течение 6 недель)
2. Артрит трёх или более суставов (80%Чув, 43% Сп)	Припухание или выпот, установленный врачом, по крайней мере, в трёх суставах. Возможно поражение 14 суставов (с 2-х сторон): пястно-фаланговых (ПФ),proxимальных межфаланговых (ПМФ), суставов запястья, локтевых, голеностопных (в течение 6 недель)
3. Артрит суставов кистей (81%Чув, 46% Спец)	Припухлость, по крайней мере, одной из следующих групп суставов: запястья, ПФ и ПМФ (в течение 6 нед.)
4. Симметричный артрит (77%Чув, 37%Спец)	Сходное, однако без абсолютной симметрии, двустороннее поражение суставов: ПФ, ПМФ и ПлФ

44

Диагностические критерии РА (ACR, 1987)

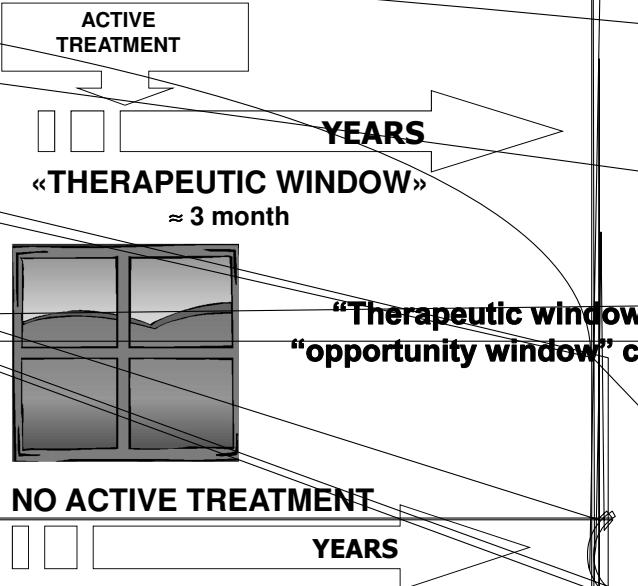
Критерий	Характеристика
5. Ревматоидные узелки (3%Чув, 100%Спец)	Подкожные узелки (установленные врачом), локализующиеся преимущественно на выступающих участках тела, разгибательных поверхностях или в околосуставных областях
6. Ревматоидный фактор (59%Чув, 93%Спец)	Обнаружение повышенных титров РФ в сыворотке крови любым стандартизованным методом
7. Рентгенологические изменения, характерные для РА (22%Чув, 98%Спец)	Эрозии (или околосуставной остеопороз), локализующиеся в суставах кистей и стоп и наиболее выраженные в клинически пораженных суставах

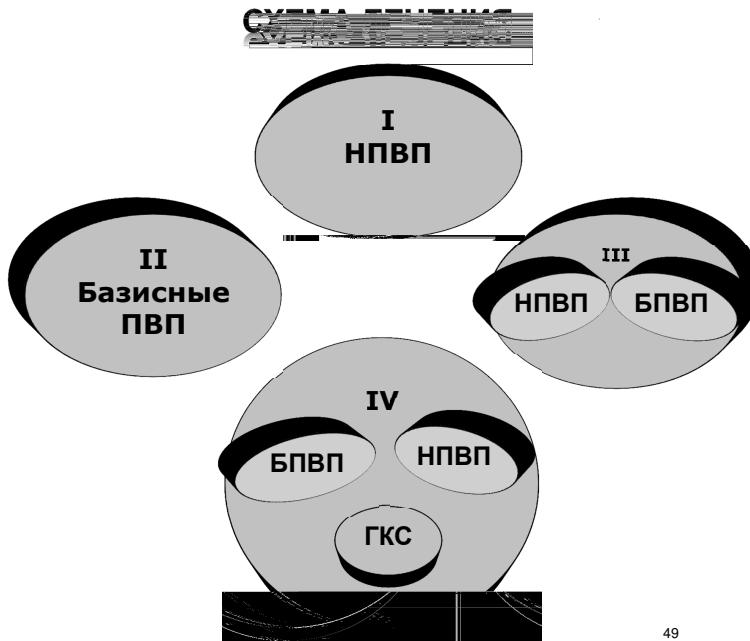
1

Примечание:

Диагноз ставится при наличии не менее 4 из 7 критериев, при этом критерии с первого по четвертый должны сохраняться, по крайней мере, в течение 6 недель

45



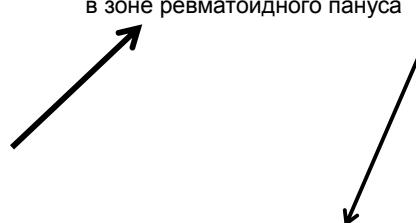


49

50

Точки приложения базисных препаратов

синтез матриксных металлопротеиназ
(коллагеназа, стромелизин, желатиназа
в зоне ревматоидного пануса)



51

2-6 .	200	
1-2 .	1000 2-3	
1-2 .	7,5-20 . / .	
4-12 .	10-20 .	
2-3 .	50-150 .	
3-6 .	250-750 .	
3-6 . 4-6 .	25-50 / 2-4 . / .3 2 . / .	
- 2-4 .	2,5-4 / .	

52

+ Etanerscept	4 . 12 .	3-10 / 8 25 / 2 .
Anakinra	10	100 2 .
.	3 .	12 .
	1-3 .	100 .

53

◎ ,
 « » ().
 ◎

54

◎ - .
 2 , 1 2 . 1- -500 , 2-
 - 1000 , 3- -1500 , 4- -2000
 . ,
 3 .

8-12 , .
 Обследование в динамике общий анализ крови
 каждые 2 недели до достижения стабильной дозы,
 затем каждые 6 недель, печеночные ферменты
 (АЛТ, АСТ) каждые 6 недель, мочевина, креатинин
 каждые 3 месяца.

55

◎ Побочные эффекты:

,
 ,
 ,
 ,

56

•
◎ « » ,
/ .
◎ « » , 50%
3— , ,
« » . ,
• ,
• ,

57

◎ 12
2- , 5-
20 .)
2-3 .
◎ .
: .
,

5

59

◎ Побочные эффекты.

◎ **Противопоказания:**

показания:

6

- **100-150** мг в сутки, эффект достигается через 6-8 недель от начала приема.
Его применение при ревматоидном полиартрите без висцеральных поражений ограничено.

показаны

только при лечении РА с системными поражениями и такими осложнениями, как амилоидоз и васкулит.

Пациентам, у которых на фоне лечения метотрексатом не удается достичь стойкого клинического улучшения (до 25 мг/нед) или развиваются побочные эффекты, показано назначение нового «базисного» препарата

, « » .

61

◎

,
◎ , 2- -20 , 3- -50 .
1 -
8-12 , ,

62

◎

(3-5) 1

. ,

,

◎

2- .

().

63

◎

24 ,
8 (,) . 8 , ,
8 : , ,

64

,
 « »
 « ».
 ◎
 ,
 « » « »
 («biologic» agents),
 « » –
 (–a) –1,
 .

65

◎
 , 2 () – –a –
 инфликсимаб (Ремикейд)
 –a IgG (Etanercept) – , Fc
 –a –
 (Anakinra), –1.
 ◎
 ,
 .

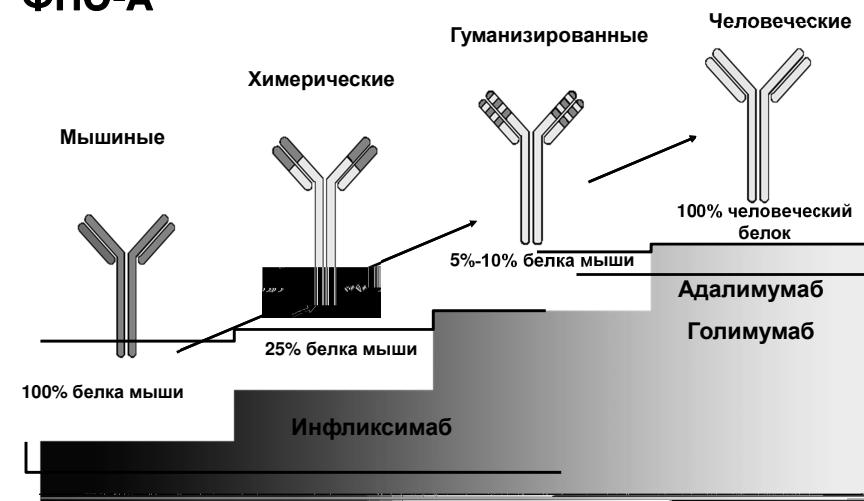
66

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ В ТЕРАПИИ РА

- ✓ Моноклональные антитела к ФНО-а:
 - Инфликсимаб (Ремикейд)** 3 –10 мг/кг 1, 2, 4 неделя, затем ежемесячно
 - ✓ Моноклональные антитела к p55 и p75 TNF рецептору: **Адалимумаб 20-40-80мг п/к 1 раз в 2 недели и Этанерцепт** 25-50 мг/кг п/к 2 раза в неделю
 - ✓ Моноклональные антитела к В-лимфоцитам: **Ритуксимаб** (мабтера) 500 – 1000 мг в/в капельно 1 раз в 2 недели, затем через 6 месяцев всего 3 инфузии
 - ✓ Моноклональные антитела к ИЛ-1: **Анакинра п/к- 100 мг в день.**
 - ✓ **Моноклональные антитела к ИЛ-6:** **Тоцилизумаб (актемпра)** в/в капельно из расчета 8мг/на кг веса 1 раз в месяц.

67

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА К ФНО-А



68

◎ Самый обширный (более 300000 пациентов) и длительный (более 6 лет) клинический опыт накоплен в отношении препарата **инфликсимаб (Ремикейд, Шеринг-Плау)** – химерных моноклональных антител к (ФНО-а). Инфликсимаб очень широко применяется практически во всех странах мира, в том числе в России

69

, ") , :

- ◎ 5 ,
◎ 30 / 20 /
Успешная терапия инфликсимабом определяется как:
◎ 20%
◎ 20%
(,)

70

◎ 3 / ,
2 . 2
6 .
3 / ,
8 .
,

71

◎ **Противопоказания:**
(,),
,

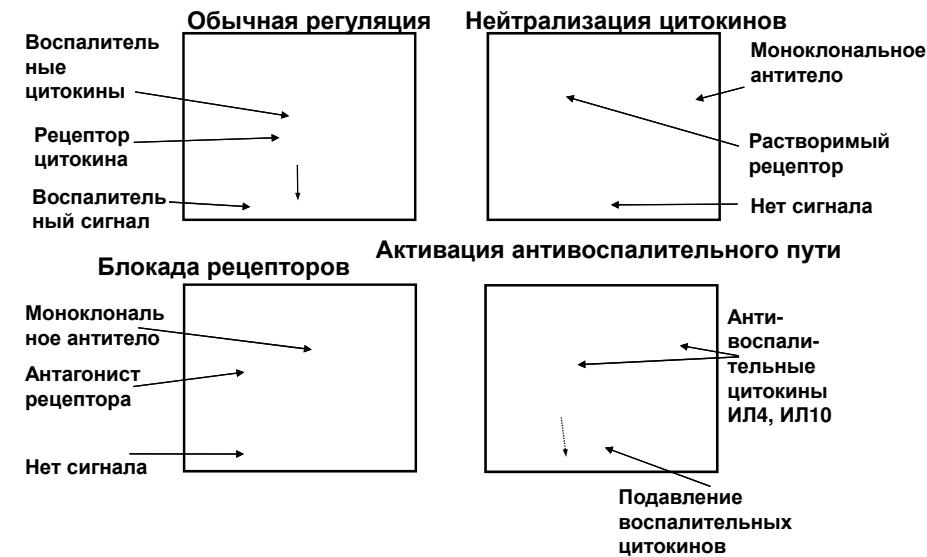
72

ПРИМЕНЕНИЕ ТОЦИЛИЗУМАБА (АКТЕМРЫ) ПРИ РА

К этой группе лекарственных средств относится тоцилизумаб (актрема)-первое гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG1.

73

Ингибиция цитокинов



74

◎

, D-

, ,

-

:

()

()-

4-

3-

6

, D-

,

,

.

75

низкая

5

(1:80)

◎

◎

◎

◎

:

◎

)

◎

(

()

76

◎ 6-20

_____:

(-)

()

+

.

77

◎ 20

◎ Рекомендации:

+

.

78

3

:

◎ (8-12)
(step-up)

◎ (3-12 .)
(step-down)

.

79

◎ **Основной метод
симптоматического лечения РА –
назначение нестероидных
противовоспалительных
препаратов () с целью
уменьшения боли и воспаления в
суставах**

80

81

(EULAR 2016)

- ❖ низкими (< 10 мг/сут) дозами глюокортикоидов (ГКС) нередко , не уступая в этом отношении «базисным» противоревматическим препаратам приемлемым профилем токсичности, снижением скорости рентгенологического прогрессирования у больных с «ранним» активным РА (особенно при сочетанном применении с метотрексатом). При раннем РА лечение ГКС (в сочетании с БПВП) ассоциируется с более выраженным клиническим улучшением и большей частотой развития ремиссии, чем монотерапия БПВП.

3 (6
 Smolen JS, Landewe R, Bijlsma F, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960–77.

83

Побочные эффекты

Противопоказания:

Дозировка:

8

- ❖ **Лечение** высокими дозами ГКС показано при висцеральных поражениях, таких, как тяжелый кожный васкулит. Обычно используется в/в введение мегадоз метилпреднизолона (в разовой дозе 250-1000мг) в сочетании с цитостатиками (циклофосфан 400-1000мг) или метотрексатом (20мг).

- ❖ **Пульс-терапия ГКС** (метилпреднизолон, дексаметазон) позволяет достичнуть быстрого (в течение 24 часов), но кратковременного (3–12 нед.) подавления активности воспалительного процесса, даже у больных, резистентных к предшествующей терапии. Однако влияние пульс-терапии на рентгенологическое прогрессирование поражения суставов не доказано.

8

Нефармакологические методы лечения

Важный компонент лечения РА –
При небольшой или умеренной активности показаны
различные методы .

Санаторно-курортное лечение показано только у больных с минимальной активностью РА или в стадии ремиссии.

В качестве применяют протезы – особые приспособления из термопластика, надеваемые на время сна и удерживающие сустав в правильном положении.

Широко используют протезирование тазобедренных и коленных суставов и хирургическое лечение деформаций кистей и стоп.

85

Экстракорпоральные процедуры

- ◎ В комплексном лечении тяжелого, резистентного к стандартной «базисной» терапии РА целесообразно назначение различных экстракорпоральных процедур, включая *плазмаферез* и *иммуноадсорбцию с использованием белка A стафилококка*.

88

Организация ревмослужбы в Японии

- Япония приняла национальную систему медицинского страхования, которая страхует население от расходов на медицинскую помощь. В результате все жители получают преимущества универсального ухода в Японии. Кроме того, бесплатный доступ к медицинскому учреждению или врачу гарантируется для всех пациентов в Японии. Назначение лекарств разрешается одинаково всеми врачами, а не ограничивается специалистами. Эти условия позволяют пациентам с РА получать bDMARD (БМАРП болезнь модифицирующие антиревматические препараты) более легко, чем в других странах. В Японии врачи могут лечить пациентов РА bDMARDs на основе надежных результатов нескольких клинических испытаний со всего мира, но могут выбрать другие варианты из-за высокой стоимости bDMARD. В этой ситуации некоторые исследователи из Японии попытались прояснить эффективность недорогой комбинированной терапии с помощью csDMARD (conventional synthetic) для RA. К сожалению, в Японии не проводились рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) между bDMARD и комбинированной терапией csDMARD для лечения RA, сопоставимые с исследованием RACAT. Мы надеемся, что японские ревматологи смогут в ближайшем будущем создать новые, экономически эффективные, безопасные и эффективные терапевтические возможности для лечения РА.

Организация ревмослужбы в Японии (продолжение)

- Профиль врачей, которые заботятся о пациентах с РА в Японии, уникален по сравнению с врачами в Соединенных Штатах и Европе. А именно, врачи, которые заботятся о пациентах РА в Японии, делятся на две группы по своим специальностям; т. е. интернисты и ортопедические хирурги. Ортопедические хирурги-ревматологи для лечения пациентов с РА существуют в Японии в течение многих лет, так как реабилитационные и восстановительные операции были основными методами лечения РА в дополнение к инъекции золота. Тем не менее, количество ревматологов, прошедших подготовку в области внутренней медицины, быстро растет с внедрением синтетических DMARD, включая метотрексат (МТХ). Следовательно, примерно половина членов правления в Японском колледже ревматологии (JCR) сегодня являются терапевтами. Тем не менее, большинство частных врачей, которые занимаются РА в повседневной практике, все еще являются ортопедическими хирургами, что является более заметной тенденцией в западной части Японии.

Как улучшить лечение РА в Японии?

- В Японии ортопеды в значительной степени отвечают за лечение ревматоидного артрита. Поэтому японские ревматологи предпочитают более безопасные и мягкие схемы лечения ревматоидного артрита.
- Хотя метотрексат представляет собой основной препарат с режимом более высокой дозы 15-30 мг / неделя в других странах по всему миру, более низкие дозы 8-12 мг / неделю популярны в Японии.
- С появлением биологических препаратов, в Японии было опубликовано несколько ценных исследований, таких как ограниченное воздействие биологических препаратов на крупные суставы, концепция биологической концентрации, остановка биологической терапии, факторы риска для неблагоприятных событий и тенденций в ортопедической хирургии.
- Более низкая доза метотрексата может не представлять собой недостатка, а скорее ключ к новым соображениям для Японских ревматологов в эпоху биологических препаратов

Tatsuya Koike and Kentaro InuiInt. J. Clin. Rheumatol.(2015)
10(4), 235–244

()

- Одной из особенностей ревматологической службы Японии является регулярное проведение исследований ситуации в реальной клинической практике. Они в т.ч. ориентированы на адаптацию тех клинических рекомендаций, которые выпускаются ACR, EULAR. Примером является определение оптимальной для японской популяции дозировки метотрексата или, своего рода, уникальный факт официального закрепления различных условий для применения голимумаба при РА (50мг+МТХ; 100мг монотерапия). Иными целями подобных исследований являются оценка эффективности препаратов в условиях реальной практики.

Postmarketing surveillance evaluating the safety and effectiveness of golimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis MODERN RHEUMATOLOGY, 2018 VOL. 28, NO. 1, 66–75. Masayoshi Kanbori et all.

•

•

Дополнительная терапия с Голимумабом (GLM) показал потенциал для достижения глюкокортикоидной независимости (GC) и снижения дозы метотрексата (MTX) с улучшением симптомов РА. Однако полностью прекращение сопутствующих лекарств, особенно МТХ, представляется сложным, предполагая, что необходимы доказательства для определения наиболее эффективной стратегии управления РА с голимумабом (GLM).
Rheumatol Ther (2018) 5:185–201. Masateru Okazaki Real-World Treatment Patterns for Golimumab and Concomitant Medications in Japanese Rheumatoid Arthritis Patients

- Пациенты, получавшие монотерапию голимумабом 50 мг или 100 мг от исходного уровня (группы 2 и 3) имели значительно более высокие средние улучшения эффективности на 14 неделе по сравнению с плацебо. Пациенты, которые были рандомизированы для получения плацебо на базовом уровне (группа 1) продемонстрировали улучшения клинической эффективности на 20 неделе, с ACR 20/50/70 ответов, приближающихся к группам 2 и 3 через 24 недели. Во всех трех группах клинический ответ улучшения продолжался с 24 до 52 недели и сохранялся через 120 недель, без видимых различий между группами дозы голимумаба (50 мг и 100 мг).

Tsutomo Takeuchi, Masayoshi Harigai, Yoshiya Tanaka, Hisashi Yamanaka, Naoki Ishiguro, Kazuhiko Yamamoto, Nobuyuki Miyasaka, Takao Koike, Yoshifumi Ukyo, Yutaka Ishii, Toru Yoshinari, Daniel Baker & the GO-MONO study group (2018) Clinical efficacy, radiographic, and safety results of golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior therapy with disease-modifying antirheumatic drugs: Final results of the GO-MONO trial through week 120, Modern Rheumatology, 28:5, 770-779

Биосимиляры

- Производитель препарата компания Celltrion (Южная Корея) провела собственные исследования биосимиляра инфликсимаба (Фламмэгиса) в соответствии с требованиями Европейского медицинского агентства (EMA) и ВОЗ. Фламмэгис — это первый биосимиляр-моноклональное антитело к ФНО- α , разрешенный EMA и одобренный в мире для применения в практике, одобрен наиболее авторитетной Европейской Комиссией СМР (комиссия по лекарственным препаратам для использования у человека). Затем прошел Инфлектру совместно с Hospira Pfizer Inc. Второй препарат, одобренный в США.
- В Европе зарегистрированы 7 показаний для применения Фламмэгиса и Инфлектры — это РА, АС, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, псoriатический артрит, psoriasis. В Казахстане применение Фламмэгиса показано при РА с высокой активностью при недостаточной эффективности болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП), включая метотрексат, при РА с тяжелым прогрессирующим течением без предшествующей терапии метотрексатом и другими БМАРП и при АС тяжелой степени в активной фазе у взрослых с недостаточным ответом на стандартную терапию.

Заключение

-
-
-

. 34 ,

5-6

3-

8

5

10

Спасибо за внимание!

98

