

## ПРОФИЛАКТИКА РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

**И. В. ЦЫБЫРНЭ, В. Н. АНДРЕЕВ**  
Государственный университет медицины  
и фармации им. Н. Тестемичану

### Summary

#### **Prevention of Rheumatoid Arthritis**

*The lecture treats, at a contemporary scientific level, the problems of incidence, pathophysiology and causes, clinical picture, – this depending on the stage and variant of the disease progression. Methods of instrumental and paraclinical diagnoses, differential diagnosis, treatment with basic, biological, etc. drugs both in hospital and out-patient settings, an active screening and follow-up in the primary health care institution to prevent exacerbations of chronic rheumatoid arthritis are discussed.*

**Key-words:** *rheumatoid arthritis, pathophysiology, causes, diagnosis, clinical picture, treatment, prevention.*

### Rezumat

#### **Profilaxia artritei reumatoide**

*Prelegerea tratează, la un nivel științific contemporan, problemele incidentei, etiologiei, patofiziologiei, tabloului clinic, acestea fiind în dependență de etapa și varianta de evoluție a artritei reumatoide. Sunt discutate metodele de diagnosticare instrumentală și paraclinică, diagnosticul diferențial, tratamentul cu preparate de bază, cu agenți biologici etc., atât în condiții de staționar, cât și de ambulatoriu, screeningul activ în vederea prevenirii exacerbării artritei reumatoide cronice.*

**Cuvinte-cheie:** *artrită reumatoidă, etiologie, patofiziologie, diagnostic, clinică, tratament, profilaxie.*

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным воспалительным поражением внутренних органов (Е. Л. Насонов и соавт., 2008).

РА является хроническим аутоиммунным заболеванием, которое может привести к тяжелым формам инвалидности в связи с необратимыми повреждениями суставов, сухожилий и костей (S. V. Chen et al., 2010). Распространенность РА в разных странах мира составляет в среднем 0,5-5%, чаще у женщин в возрасте после 40-50 лет и у лиц пожилого возраста (Е. Л. Насонов и соавт., 2008; L. Carmona et al., 2010). Причины развития РА точно не установлены до настоящего времени. В. А. Насонова (2000) считает, что развитие системных заболеваний соединительной ткани обусловлено взаимодействием инфекционных, генетических, эндокринных и внешнесредовых факторов при ведущем значении одного или нескольких в различных сочетаниях. Е. Märken-Hermann et al. (2010) считают, что причиной развития РА является инфекция, в частности вирусы – парвовирус В19 в Европе и Северной Америке и альфа-вирус в Африке и Австралии.

М. Ogrendik, N. Karagoz (2011) у больных РА в сыворотке крови и синовиальной жидкости выявляли высокий уровень антител к анаэробной бактерии. После лечения рокситромицином по 300 мг в день в течение 6 мес. наступило значительное улучшение всех симптомов РА.

Причинами развития РА может быть неблагоприятная окружающая среда, различные токсины, в том числе компоненты табака у курильщиков, полисахариды, угольная пыль и др.

К неспецифическим причинам РА относят травмы, аллергены и др. Потенциальными артритогенными причинами могут быть эндогенные аутоантигены – цитруллированные белки и пептиды, белки коллагена типов II, IX, X, XI, XII, протеогликаны и др. Предполагается, что вышеперечисленные факторы играют не прямую, а опосредованную роль в развитии РА, взаимодействуя с генетической предрасположенностью.

D. L. Scott et al. (2010) считают, что 50% риска развития РА связаны с генетическими факторами. Так, имеется связь между полиморфизмом генов N-methy-ДНК, гликозилазы (M.P.G.), VPERB-1 и развитием РА, считают S. V. Chen et al. (2010), S. H. Vimala. (2010) и др. Более того, S. V. Chen et al. (2010) утверждают, что люди с генотипом RS 2858056 SNP могут иметь высокий риск развития РА и что полиморфизм генов RS 710079 и RS 2858056 связаны с прогрессированием РА.

### Патогенез

Патологическую активизацию иммунной системы в ответ на патогенные артритогенные антигены, а нередко и физиологические стимулы, составляет аутоиммунное воспаление синовиальной оболочки суставов. В дальнейшем в полости суставов образуются фолликулы, состоящие из лимфоидных клеток, которые начинают синтезировать аутоантитела к компонентам синовиальной оболоч-

ки. Антитела и иммунные комплексы еще больше усиливают воспалительную реакцию, вызывают прогрессирование поврежденных тканей – гиперплазию синовиальной оболочки, разрушение суставного хряща и субхондральной кости.

Увеличение синтеза противовоспалительных медиаторов (цитокинов, неоптерина, циркулирующих аутоантител, клеточных молекул адгезии и др.), поддерживающих воспаление, вызывает дальнейшую деструкцию суставов.

Прогрессирование РА условно подразделяется на несколько стадий – *ранняя, развернутая, поздняя*. На поздних стадиях в патогенезе РА начинают преобладать автономные процессы, обусловленные мутацией синовиальных фибробластов и дефектами апоптоза.

M. G. Van de Sande et al. (2010) сомневаются в том, откуда начинается болезнь РА – с синовиальной оболочки или с других мест в организме. Они показали, что аутоиммунный процесс предшествует синовиальному воспалению у людей с повышенным риском, но без признаков РА (положительные воспалительные аутоиммунные тесты при нормальной синовиальной оболочке при биопсии). C. Turesson et al. (2010) в доклинической фазе РА также выявляли антитела и другие провоспалительные параметры.

В зависимости от клинической картины, отличающейся большим полиморфизмом, у взрослых выделяют три фазы РА:

1. моно- или олигоартрит с преимущественным поражением крупных суставов (чаще коленных) и полиартрит с поражением мелких суставов кистей и стоп;

2. РА с висцеритами, когда поражаются не только суставы, но и внутренние органы (более подробно о поражении внутренних органов при РА в книгах под редакцией Liliانا Ggorra, 2006, и E. Л. Насонова, В. А. Насоновой, 2008);

3. РА в сочетании с первичным деформирующим артритом или ревматизмом.

Различают также варианты течения РА: *легкий, умеренно-тяжелый и тяжелый*.

Для уточнения диагноза РА, помимо клинических данных, применяют инструментальные и лабораторные методы исследования.

К инструментальным относят обычную рентгенографию сустава, доплеровскую ультразвуковую, магниторезонансную томографию, ультразвуковое сканирование, компьютерную томографию и др.

Так, С. Botar-Jid et al. (2010) доплерультрасонографией определял выпот, отек, эрозии синовиальной мембраны примерно после 3 месяцев продолжительности появления симптомов РА.

К лабораторным методам относят определение СОЭ, СРБ, РФ, цитруллированного пептида и анти-цитруллированных пептидных антител (АСРА), ангиопоэтина-1, исследование синови-

альной жидкости (концентрация цитокинов, липидных медиаторов, активных форм кислорода, протеолитических ферментов и др.), биопсию синовиальной оболочки и т. д.

По данным S. Luban, Z. G. Li (2010), L. Gossec et al. (2010), A. Ishikawa et al. (2011), L. M. Da-Mota et al. (2010) и др., вышеперечисленные лабораторные параметры при РА были положительными, с повышенными концентрациями и играют важную роль в ранней диагностике РА. Проводится также дифференциальная диагностика с другими заболеваниями суставов (остеоартрит, подагрический артрит, псориатический артрит и др.).

## Лечение

Лечение особенно умеренно-тяжелых и тяжелых вариантов течения РА проводится базисными препаратами в стационарных условиях. К базисным средствам относят метотрексат, сульфасалазин, гидроксихлорохин (плаквенил) и др. К другим следует отнести азатиоприн, пеницилламин, циклоспорин А, циклофосфамид, хлорбутил, которые применяются редко из-за их токсичности.

R. R. Brinker, P. Ranganathan (2010) считают, что метотрексат является первой линией лечения РА. Метотрексат в целом считается эффективным препаратом в лечении больных РА в Дании, утверждают A. DeThurah et al. (2011). Однако С. Bansard et al. (2011) пишут, что 30-40% пациентов РА устойчивы к метотрексату. Посему при лечении РА применяют комбинации базисных средств – метотрексата и сульфасалазина, метотрексата и плаквенила и т. д.

Прием базисных средств продолжают и после снижения активности заболевания и достижения ремиссии, но дозу/дозы снижают. У больных получивших базисные препараты продолжительность ремиссии была дольше, чем у не получивших.

Однако при длительном лечении базисными препаратами могут возникнуть побочные явления – повышение артериального давления, креатинина и других даже потенциально опасных для жизни. Посему необходимо постоянно контролировать состав крови, мочи, функцию органа зрения. При угрожающих жизни состояниях препараты немедленно отменяются.

D. L. Scott et al. (2010) предлагают для снятия боли, уменьшения синовита, системного воспаления, улучшения функции органов и смягчения побочных явлений сочетать базисные препараты с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Так, S. Ramiro et al. (2011) проводили комбинированную терапию РА, особенно при болевом синдроме, анальгетиками или двумя препаратами НПВП с метотрексатом или с сульфасалазином, или плаквенилом. При такой комбинации лекарств результаты были намного

лучше, чем при монотерапии метотрексатом или другими базисными препаратами.

В лечении РА применяют и биологические препараты – адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт и др. – как в монотерапии, так и в комбинации с базисными препаратами.

J. M. Kremer et al. (2011) сообщают, что после неадекватного лечения РА метотрексатом был применен биологический препарат абатацепт в течение 3 лет. Эффективность была устойчивой в течение 3 лет.

A. M. Patel, L. W. Moreland (2010) применяли при активном РА биопрепарат тоцилизумаб (TCZ) с клинической эффективностью. При комбинированном лечении РА метотрексатом и биопрепаратом наступило значительное улучшение клинических и структурных результатов, утверждает V. Tanaka (2011). Однако N. J. Welton et al. (2011) рекомендуют и дальше продолжать исследования по применению биологических препаратов – новых методов лечения РА.

В легких случаях РА в поликлинических условиях основным лечением могут быть НПВП, целебрекс и др. (Е. И. Дормидонтов и соавт., 1981; Е. Л. Насонов, 2001; А. Е. Каратеев, 2001; D. L. Scott et al., 2010 и др.).

По данным Е. И. Дормидонтова и соавт. (1981), достаточная эффективность отмечалась при применении пирозолоновых производных (бутадион) и индометазина, а также комбинации салицилатов с пирозолоновыми препаратами при лечении РА. Е. И. Дормидонтов и соавт. (1981) рекомендуют противовоспалительные препараты принимать полной дозой в период обострения, а в дальнейшем снизить дозу/дозы наполовину и продолжать принимать в периоде затихания 1-2 мес., а затем периодически. Е. Л. Насонов (2001), А. Е. Каратеев (2001) предлагают РА лечить длительное время целебрексом, который по эффективности не отличается от НПВП, но обладает низкой токсичностью на желудочно-кишечный тракт, почки и сердечно-сосудистую систему. При неэффективности лечения РА базисными препаратами и НПВП назначали глюкокортикоиды в малых дозах.

I. L. Engvall et al. (2011) лечили РА низкими дозами (5-7 мг в сутки) преднизолона в течение 2 лет с эффективными клиническими результатами (осуществлялся контроль за сахаром крови).

При хроническом активном течении синовиита РА применяют локальную (внутрисуставную) терапию. Н. А. Насонова, Е. Л. Насонов и соавт. (2003) рекомендуют вводить в сустав лекарства не чаще одного раза в три месяца. Так, A. Szabó et al. (2011) при РА в сустав вводили глюкокортикоиды, Г. Г. Жамболтарова, Ю. А. Олюнин (2001) – кортикоиды и радиоизотопы, Т. Daikeler, A. Tyndall (2011) – гемопоэтические стволовые клетки (всего в мире введено 1500 пациентам при тяжелых вариантах течения), получая клинические и морфологиче-

ские улучшения. Полезность внутрисуставной генной терапии при РА подтверждают и С. Н. Evans et al. (2011). К сожалению, эффективность введенных внутрисуставных лекарств длится не продолжительное время.

В программе реабилитационных мероприятий с учетом активности процесса применяют физические (лечебная физкультура, массаж, трудотерапия и др.), физиотерапевтические (компрессы водного раствора гелей или мази диметилсульфоксида, электрофорез), лазерное облучение аппаратом «Узор-макси» и т. д.

Больные РА находятся под систематическим наблюдением семейного, участкового врача. В поликлинических условиях проводится длительное лечение лекарственными препаратами. Подбор дозировки оптимального препарата больным можно проводить не только в стационаре, если первоначальное лечение там было проведено, но и в условиях поликлиники.

Наряду с рациональным трудоустройством и рекомендациями в отношении нагрузок в быту, важное значение в профилактике обострений и прогрессирования болезни придается своевременной санации органов инфекции. В условиях поликлиники, наряду с приемом лекарственных препаратов, также проводятся физические, физиотерапевтические и др. мероприятия.

В трехэтапном лечении больных РА, особенно в период ремиссии, важное значение имеет курортное лечение с применением природных факторов (Сочи, Мацеста, Пятигорск, Хмельник, Одесса, Евпатория, Кагул (Молдова) и др.

При длительности болезни более 15 лет около 80% больных РА переводят в инвалиды I, II групп (Е. Л. Насонов и соавт., 2008). Подытоживая, следует отметить, что еще недостаточно изучены причины, патогенез развития РА. Подлежат совершенствованию методы лечения базисными, биологическими и др. препаратами, и мероприятия как в клинических, так и поликлинических условиях, выявления у людей повышенного риска и раннего заболевания РА, проведение профилактического лечения и т. д.

## Литература

1. Дормидонтов Е. И. и соавт., *Ревматоидный артрит*. Москва, 1981.
2. Жамболтарова Г. Г., Олюнин Ю. А., *Локальная инъекционная терапия ревматоидного артрита*, в: Тер. архив, 2001, № 5, с. 52-55.
3. Каратеев А. Е., Насонова В. А., Муравьев Ю. В., *Прием нестероидных противовоспалительных препаратов и риск развития злокачественных опухолей в верхних отделах желудочно-кишечного тракта*, в: Тер. архив, 2001, № 12, с. 71-77.
4. Насонова В. А., *Системные заболевания соединительной ткани. Этиология, патогенез*, в: Врач, 2000, № 9, с. 3-5.
5. Насонова В. А., Халтаев Н. Г., *Международное десятилетие болезней костей и суставов (2000-2010)*

- *многодисциплинарная акция*, в: Тер. архив, 2001, № 5, с. 5-8.
6. Насонов Е.Л., *Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека*, в: Тер. архив, 2001, № 8, с. 43-46.
  7. Насонов Е.Л., Насонова В.А., *Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний*, 2003.
  8. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М., *Ревматоидный артрит. Ревматология, национальное руководство*, 2008, с. 331-390.
  9. Bansard C., Lequerré T., Derambure C., Vittecoq O., Hiron M., et. al., *Gene profiling predicts rheumatoid arthritis responsiveness to IL-1Ra (anakinra)*, in: *Rheumatology (Oxford)*. 1 Feb; nr 50(2), p. 283-92. Epub. 2010 Nov 8.
  10. Botar-Jid C., Bolboaca S., Fodor D., Bocsa C., Tamas M.M., Micu M., Dudea S.M., Vasilescu D., Badea R., *Gray scale and power Doppler ultrasonography in evaluation of early rheumatoid arthritis*, in: *Med. Ultrason.*, 2010 Dec; nr. 12(4), p. 300-305.
  11. Brinker R.R., Ranganathan P., *Methotrexate pharmacogenetics in rheumatoid arthritis*, in: *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2010 Sep.-Oct.; nr. 28(5 Suppl. 61), p. 33-39. Epub 2010 Oct 28. Review.
  12. Carmona L., Cross M., Williams B., Lassere M., March L., *Rheumatoid arthritis*, in: *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2010 Dec; nr. 24(6), p. 733-745. Review.
  13. Chen S.V., Wan L., Huang C.M., Huang V.C., Sheu J.J., Lin V.J., Liu S.P., Lan V.C., Lai C.H., Lin C.W., Tsai C.H., Tsai F.J., *Genetic polymorphism of the DNA repair gene MPG may be associated with susceptibility to rheumatoid arthritis*, in: *J. Appl. Genet.*, 2010; nr. 51(4), p. 519-521.
  14. Daikeler T., Tyndall A., *Stem cell treatment of autoimmune disease*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2011 Aug; nr. 136(33), p. 1684-1686. Epub. 2011 Aug. 10. Review. German. PubMed.
  15. Evans C.H., Ghivizzani S.C., Robbins PD. *Getting arthritis gene therapy into the clinic*, in: *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2011 Apr; nr. 7(4), p. 244-249. Epub 2010 Dec 7.
  16. Engvall I.L., Brismar K., Hafström I., Tengstrand B., *Treatment with low-dose prednisolone is associated with altered body composition but no difference in bone mineral density in rheumatoid arthritis patients: a controlled cross-sectional study*, in: *Scand. J. Rheumatol.*, 2011 May; nr. 40(3), p. 161-168. Epub 2010 Nov 16.
  17. Gossec L., Combescuré C., Rincival N., Saroux A., Combe B., Dougados M., *Relative clinical influence of clinical, laboratory, and radiological investigations in early arthritis on the diagnosis of rheumatoid arthritis. Data from the French Early Arthritis Cohort ESPOIR*, in: *J. Rheumatol.* 2010 Dec; nr. 37(12), p. 2486-2492. Epub 2010 Oct 15.
  18. Groppa Liliana, *Actualități în Medicina Internă*, 2006, Chișinău.
  19. Ishikawa A., Okada J., Nishi K., Hirohata S., *Efficacy of serum angiopoietin-1 measurement in the diagnosis of early rheumatoid arthritis*, in: *Clin. Exp. Rheumatol.* 2011 Jul-Aug; nr. 29(4), p. 604-608. Epub 2011 Aug 30.
  20. Kremer J.M., Russell A.S., Emery P., Abud-Mendoza C., Syechinski J., Westhovens R., Li T., Zhou X., Becker J.C., Aranda R., Peterfy C., Genant H.K., *Long-term safety, efficacy and inhibition of radiographic progression with abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: 3-year results from the AIM trial*, in: *Ann Rheum Dis.* 2011 Oct; nr. 70(10), p. 1826-1830. PubMed.
  21. Luban S., Li Z.G., *Citrullinated peptide and its relevance to rheumatoid arthritis: an update*, in: *Int. J. Rheum. Dis.*, 2010 Oct; nr. 13(4), p. 284-287.
  22. Märker-Hermann E., Schütz N., Bauer H., *Viral arthritides*, in: *Z. Rheumatol.*, 2010 Dec; nr. 69(10), p. 871-878. German.
  23. Märker-Hermann E., Schmidt R.E., *Infection: causes, triggers and complications of rheumatic disease*, *Z. Rheumatol.*, 2010 Dec; nr. 69(10), p. 863. German.
  24. daMota L.M., dos Santos Neto L.L., Burlingame R., Ménard H.A., Laurindo I.M., *Laboratory characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis*, in: *Rev Bras Reumatol.*, 2010 Aug; nr. 50(4), p. 375-388. English, Portuguese.
  25. deThurah A., Norgaard M., Stengaard-Pedersen K., *Methotrexate treatment of rheumatoid arthritis in Denmark*, in: *Ugeskr. Laeger.*, 2011 Sep 5; nr. 173(36), p. 2187-2189, Danish.
  26. Ogrendik M., Karagoz N., *Treatment of rheumatoid arthritis with roxithromycin: a randomized trial*, in: *Postgrad. Med.*, 2011 Sep; nr. 123(5), p. 220-227.
  27. Patel A.M., Moreland L.W., *Interleukin-6 inhibition for treatment of rheumatoid arthritis a review of tocilizumab therapy*, in: *Drug Des. Devel. Ther.*, 2010 Oct 1; nr. 4, p. 263-278. Review. Pub. Med.: 21116333.
  28. Ramiro S., Radner H., van der Heijde D., van Tubergen A., Buchbinder R., Aletaha D., Landewé R.B., *Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis)*, in: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2011 Oct 5; (10):CD008886. Review.
  29. van de Sande M.G., de Hair M.J., van der Leij C., Klarenbeek P.L., Bos W.H., Smith M.D., Maas M., de Vries N., van Schaardenburg D., Dijkmans B.A., Gerlad D.M., Tak P.P., *Different stages of rheumatoid arthritis: features of the synovium in the preclinical phase*, in: *Ann. Rheum. Dis.*, 2011 May; nr. 70(5), p. 772-777. Epub 2010 Dec 21.
  30. Scott D.L., Wolfe F., Huizinga T.W., *Rheumatoid arthritis*, in: *Lancet*. 2010 Sep 25; nr. 376(9746), p. 1094-1108. Review.
  31. Szabó A., Zelkő R., Antal I., *Treatment of rheumatic diseases with intraarticular drug delivery systems*, in: *Acta Pharm. Hung.*, 2011; nr. 81(2), p. 77-86. Review.
  32. Tanaka V. *Anti-RANKL antibody for the treatment of rheumatoid arthritis*, in: *Clin. Calcium.*, 2011 Aug; nr. 21(8), p. 1223-9. Review. Japanese.
  33. Turesson C., Bergström U., Jacobsson L.T., Truedsson L., Berglund G., Saxne T., *Increased cartilage turnover and circulating autoantibodies in different subsets before the clinical onset of rheumatoid arthritis*, in: *Ann Rheum. Dis.*, 2011 Mar; nr. 70(3), p. 520-522. Epub 2010 Nov 15.
  34. Vim S.H., Chung V.J., Jin E.H., Shim S.C., Kim J.V., Kim V.S., Hu H.J., Shin S.H., Pae H.O., Zouali M., Chung H.T., *The potential role of VPREB1 gene copy number variation in susceptibility to rheumatoid arthritis*, in: *Mollimmunol.*, 2011 Jun; nr. 48(11), p. 1338-1343. Epub 2010 Dec 7.
  35. Welton N.J., Madan J., Ades A.E., *Are head-to-head trials of biologics needed? The role of value of information methods in arthritis research*, in: *Rheumatology (Oxford)*, 2011 Sep; nr. 50, Suppl 4, p. 19-25.

Prezentat la 10. 01. 2012